

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique  
جامعة امحمد بوقرة- بومرداس  
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA DE BOUMERDES



FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
Mémoire de fin d'études

*En vue de l'obtention du diplôme Master en Biologie*

*Domaine : Science de la nature et de vie*

*Filière : Sciences Biologiques*

*Spécialité : Biochimie appliquée.*

**Thème**

*Suivi de fabrication et contrôle qualité physico-chimique de  
FLUCIDAL® à 3% pommade (Acide niflumique) par deux  
méthodes UV et HPLC*

**Présenté par :**

M<sup>elle</sup> HIDOUR KHAOULA DOUAA

M<sup>elle</sup> SEBAIHI RAYANE

***Soutenu publiquement le 17/09/2023 Devant le jury composé de :***

Mme MOHAND KACI. H

Professeur

Examinatrice

Mme BENZINA. F

Professeur

Présidente

Mme AIT KAKI Asma

MCA

Promotrice

**Année universitaire : 2022/2023**

## **Remerciement**

*Nous tenons à remercier en premier lieu le bon DIEU, tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la force pour réaliser ce modeste travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice **Mme AIT KAKI ASMA** qui nous a fait don de ses précieux conseils, fruits de son expérience, et pour avoir dirigé ce travail avec beaucoup d'attention, de patience et disponibilité.*

*Nous tenons à adresser nos vifs remerciements et reconnaissances aux membres de jury :*

*\*La présidente du jury **Mme AIT KACI** de nous faire l'honneur de présider le jury de soutenance.*

*\*L'examinatrice **Mme BENZINA** d'avoir accepté d'examiner le contenu de notre travail.*

*Au personnel de laboratoire physico-chimique de SAIDAL dar El Beida, Alger en général et en particulier **Mr GUERRI AMINE** notre co-promoteur au niveau du laboratoire et au niveau de l'unité de production sans oublier **Mr Mohamed, Mr Boukhelkhal** ; mes dames : la directrice du laboratoire **Mme Mechouak Dalila** qui nous a offert l'opportunité pour la réalisation de notre stage au sein de cet établissement , **Mme Wafia, Mme Wahiba**, et madame **samia** de leurs écoute, leurs disponibilité et le temps qu'ils nous ont consacré.*

*Nous adressons nos sincère remerciements et exprimer notre profonde gratitude à tous nos enseignants qui par leurs efforts durant tous les années passées nous sommes là, notre promo 2022-2023 ainsi qu'à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# dedicace

*A mes chers parents, nulle dédicace ne pourrait exprimer mon immense amour, mes profonds sentiments et mes immenses gratitudes pour tous, vos prières et vos encouragements et les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mes études. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours guidé sur le bon chemin.*

*Ma chère Maman (رحمها الله) ; déjà six ans sans toi Maman , je sais très bien que tu es fière de ta fille.*

*Mes deux frères, Abd elhakim ( Halim ) , ASSIL (Mon petit) , que Dieu illumine pour eux la voie du succès et de la réussite dans leurs vies.*

*Ma sœur, Rachida Ikram, que dieu te bénisse et t'offrir tout ce que tu mérites ma moitié et qu'il illumine ta voie de succès et de joie.*

*Sihem (Ma 2ème Maman), aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A toute ma famille, a tous mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*A mes milleurs amis, Imene, Maroua, Wissem, Rayane, Houda, Naffissa, Manel, Islem, Rayen, Yakoub, Brahim, et Mohamed pour l'amitié sincère qui nous a lié des bons moments ensemble ; que dieu leurs protège et leurs donne que des merveilles dans leur vie*

*A mon oncle Kamel, un des membres du groupe saidal dar elBeida que dieu le bénisse et leur donne une vie joyeuse*

*Mon partenaire de ce travail, SEBAIHI RAYANE, qui a supporté mon humeur au moment de stresse et à sa famille.*

*A tous mes camarades de la promo de biochimie appliquée  
Suy Je remercie également toute personne participante à ce travail de près ou de loin.*

**KHAOULA DOUAA**

# dedicace

*Avant tout, je tiens à remercier ﷻ qui m'offre le courage et la Volonté nécessaire Pour affronter les difficultés de la vie.*

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

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

*Ames très chers sœurs, Rania, Dounia, Zineb, que dieu vous bénisse et vous offrira tout ce que vous mériter et qu'il illumine votre voie de succès et de joie.*

*A mes cousins et cousines ; que Dieu leurs donne une longue et joyeuse vie*

*A mon meilleur ami yacine ; que dieu de le protège et le donne une jeyeuse vie remplie d'amour et de bonheur.*

*A toute ma famille, a tous mes oncles, mes tantes, que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*Mes milleurs amis, Khaoula, Wissem, Rayen, Houda, Imane, Raouia ; Karima, khadidja, Yakoub (le kouki), Brahim, et Mohamed pour l'amiété sincère qui nous a lié des bons moments ensemble ; que dieu leurs protège et leurs donne que des merveilles dans leur vie.*

*A mon oncle Kamel, un des membres du groupe saidal dar elBeida que dieu lebénisse et leur donne une vie joyeuse.*

*Mon partenaire de ce travail, **HIDOUR KHAOULA DOUAA**, qui a supporté mon humeur au moment de stresse et à sa famille ; Je t'aime.*

*A tous mes collègues de la promo de biochimie appliquée Je remercie également toute personne participante à ce travail de près ou de loin*

**RAYANE SBH**

# **Table des Matières**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**PA** : principe actif

**Trs** : tours

**°c** : degré Celsius

**PSF** : produit semi fini

**PSO** : produit dans la phase intermédiaire (semi ouvert)

**PF** : produit fini

**Pmde** : pommade

**UV-VIS** : ultraviolets- visible

**$\Lambda$**  : longueur d'onde( $\lambda$ )

**T** : Teneur

**T** : titre en matière première

**MP** : matière première

**Cf** : concentration finale

**SCR** : substance chimique de référence

**®** : Registered trad mark (une marque déposée, enregistré)

**AFNOR** : association française de normalisation

**ISO** : organisation internationale de normalisation

**Ph-Eur** : pharmacopée Européenne

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ICH** : Le Conseil international pour l'harmonisation

**OMS** : organisation mondiale de la santé.

**EDQM** : la direction européenne de la qualité du Médicament et Soins de Santé.

**ENPP** : Entreprise Nationale de production Pharmaceutique

**ICH** : conseil international d'harmonisation

**DCI** : Dénomination commune internationale

**ABS** : absorbance

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien

**AIS** : anti-inflammatoire stéroïdien

**BPF** : bonnes pratique de fabrication

**BPL** : bonnes pratique de laboratoire

**CCM** : chromatographie sur couche mince

**HPLC** : chromatographie liquide à haute performance

**IR** : Infra Rouge

**PCA** : Pharmacie Centrale Algérienne.

**PH** : potentiel d'hydrogène

**TAPHCO**: Tassili Arab Pharmaceutical Company

**S**: surface

## LISTE DES FIGURES

<b>FIGURE1</b> : Mise en forme d'un médicament .....	5
<b>FIGURE2</b> : Formes galéniques et voies d'administration des médicaments .....	8
<b>FIGURE3</b> : Tube de pommade FLUCIDAL à 3% .....	11
<b>FIGURE 4</b> : Formule chimique de l'acide niflumique .....	12
<b>FIGURE 5</b> : Principe de la synthèse de l'acide niflumique .....	13
<b>FIGURE 6</b> : Répartition de l'inflammation et la réaction inflammatoire .....	17
<b>FIGURE 7</b> : Structure chimique d'un noyau stérol .....	19
<b>FIGURE 8</b> : Mode d'action des anti-inflammatoires .....	20
<b>FIGURE 9</b> : Identification par plaque CCM.....	26
<b>FIGURE 10</b> : HPLC moderne & classique.....	27
<b>FIGURE 11</b> : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC .....	28
<b>FIGURE 12</b> : principe de pompage HPLC .....	29
<b>FIGURE 13</b> : Phases de l'injection avec une boucle .....	30
<b>FIGURE 14</b> : Différents paramètres modélisables pour un chromatogramme .....	33
<b>FIGURE 15</b> : Distribution des unités de production du groupe SAIDAL sur le territoire nationale.	36
<b>FIGURE 16</b> : Tube de pommade FLUCIDAL à 3% de 40g.....	43
<b>FIGURE 17</b> : Boîtes pommades FLUCIDAL à 3%, 40 g.....	44
<b>FIGURE 18</b> : préparation des solutions pour le dosage des conservateurs par HPLC .....	49
<b>FIGURE 19</b> : Chromatogramme de la solution standard (Conservateurs) pour la résolution.....	56

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Caractéristiques de l'acide niflumique .....	12
<b>Tableau 2 :</b> Pharmacocinétique de l'acide niflumique dans l'organisme .....	14
<b>Tableau 3 :</b> Excipients de la pommade FLUCIDAL 3% et leurs rôles.....	15
<b>Tableau 4 :</b> Préparation des solutions pour étude chromatographique sur couches minces (CCM) .....	38
<b>Tableau 5 :</b> préparation des solutions pour le contrôle de substances apparentées de matière première .....	39
<b>Tableau 6 :</b> Matériels utilisés pour la fabrication du FLUCIDAL à 3%.....	41
<b>Tableau 7 :</b> étapes de préparation des solutions du dosage de l'acide niflumique par Ultra-violets .....	45
<b>Tableau 8 :</b> Préparation des solutions de la pommade pour la détermination de PH, poids moyen du produit fini et les normes d'acceptations de ces derniers.....	46
<b>Tableau 9 :</b> préparation des solutions pour le dosage de l'acide niflumique par HPLC .....	47
<b>Tableau 10 :</b> Critères d'acceptation de conformité de système du dosage des conservateurs ...	48
<b>Tableau 11 :</b> Résultats des substances apparentées contenues dans la MP .....	50
<b>Tableau 12 :</b> Caractères du produit semi ouvert de la pommade FLUCIDAL® à 3%.....	51
<b>Tableau 13 :</b> Absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard ( Témoin ).....	52
<b>Tableau 14 :</b> Absorbances de l'acide niflumique dans la solution à examiner (Essai).....	52
<b>Tableau 15 :</b> Temps de rétentions des pics de la solution standard et solution essai.....	53
<b>Tableau 16 :</b> Comparaison des résultats de répétabilité et le facteur de symétrie avec les critères d'acceptation.....	54
<b>Tableau 17 :</b> Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution standard (témoin) par HPLC.....	55
<b>Tableau 18 :</b> Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution essai (à examiner) par HPLC.....	55
<b>Tableau 19 :</b> Résultats de la répétabilité, le facteur de symétrie et la résolution entre le nipagine sodée et l'acide sorbique avec les critères d'acceptation .....	56
<b>Tableau 20 :</b> Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution standard par HPLC.....	57
<b>Tableau 21 :</b> Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution essai par HPLC.....	57
<b>Tableau 22 :</b> Résultats du dosage du nipagine sodée de la solution standard par HPLC.....	58
<b>Tableau 23 :</b> Résultats du dosage du nipagine sodée de la solution essai par HPLC.....	58

## **Sommaire :**

<b>1.Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>2.Revue bibliographique.....</b>	
2.1. Généralités sur les médicaments.....	3
2.1 .1. Définition de médicament.....	3
2.1.2. Origines des médicaments.....	3
2.1.2.1. Médicament naturel.....	3
A. Médicaments d'origine végétale.....	3
B. Médicaments d'origine animale.....	4
C. Médicaments d'origine minérale.....	4
2.1.2.2. Médicaments d'origine synthétique ou semi-synthétique.....	4
2.1.2.3. Médicaments issus des biotechnologies.....	4
2.1.2.4. Médicaments d'origine microbienne.....	4
2.1.3. Composition de médicament.....	5
2.1.3.1. Principe actif.....	5
2.1.3.2. Excipient.....	5
2.1.4. Les différents types des médicaments.....	6
2.1.4.1. Médicament princeps.....	6
2.1.4.2. Médicament générique.....	6
2.1.5. Classification des médicaments.....	6
2.1.6. Dénomination du médicament.....	7
2.1.6.1. Dénomination scientifique ou nom chimique.....	7
2.1.6.2. Dénomination commune internationale (DCI).....	7
2.1.6.3.Dénomination commune internationale.....	7
2.1.6.4. Nom de marque ou spécialité pharmaceutique.....	8
2 .1.7. Les Formes galéniques et voies d'administration.....	8
2.2. Généralités sur les pommades.....	9
2.2.1. Définition.....	9
2.2.2. Les types des pommades.....	9
2.2.2.1. Les pommades hydrophiles.....	9
2.2.2.2. Les pommades hydrophobes (lipophiles).....	9
2.2.2.3. Les pommades absorbantes d'eau.....	10
2.2.3. Formulation et préparation des pommades.....	10

2.2.3.1. Préparation des pommades.....	10
2.3. Présentation du médicament FLUCIDAL ® à3%.....	11
2.3.1. Présentation chimique.....	11
2.3.1.1. Principe actif.....	11
A.Structure chimique.....	12
B.Les caractéristiques.....	12
C.Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide niflumique.....	13
D.Pharmacocinétique.....	13
2.3.1.2. Excipients.....	14
2.3.2. Présentation clinique de Flucidal® à 3%.....	15
2.3.2.1. Indication thérapeutique.....	15
2.3.2.2. Contre-indications.....	15
2.3.2.3. Posologie, mode et voie d'administration.....	16
2.3.2.4. Effets indésirables éventuels.....	16
2.3.2.5. Conservation FLUCIDAL 3%.....	16
2.4. L'inflammation et les anti-inflammatoires.....	16
2.4.1. L'inflammation.....	16
2.4.1.1. La réaction inflammatoire.....	17
2.4.1.2. Les types d'inflammation.....	17
A)L'inflammation aiguë.....	17
B)L'inflammation chronique.....	18
2.4.2.Les anti-inflammatoires.....	18
2.4.2.1. Définition.....	18
2.4.2.2. Classification des anti-inflammatoires.....	18
A.Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	18
B.Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	19
2.4.2.3. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (le mode) .....	19
2.5. Assurance qualité.....	20
2.5.1 Définition.....	20
2.5.2. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	20
2.5.3. Les bonnes pratiques de Fabrication (BPF).....	21
2.5.4. Les règles de l'assurance qualité.....	21
2.6. Contrôle de qualité des médicaments.....	21

2.6.1 Définition de la qualité.....	21
2.6.2 Définition du contrôle de qualité.....	22
2.6.3. Le contexte réglementaire.....	22
2.6.3.1. La pharmacopée européenne.....	22
A. Le rôle de la pharmacopée Européenne.....	23
2.6.3.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	23
2.6.3.3. Les lignes directrices (ICH).....	24
2.6.4. ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES.....	24
2.6.4.1. Les techniques de séparation spectroscopique.....	24
A. La spectroscopie infrarouge (IR).....	25
B. Spectrophotométrie UV-Visible.....	25
2.6.4.2. Les techniques de séparation chromatographique.....	25
A. Chromatographie sur couche mince (C.C.M).....	26
a) Définition.....	26
b) Principe de la technique.....	26
B. Chromatographie liquide à haute performance HPLC.....	27
a) Définition.....	27
b) Principe de HPLC.....	27
c) Les Composants.....	28
d) Grandeurs caractéristiques.....	31
e) Le chromatogramme.....	32
2.6.5. Contrôle qualité microbiologique.....	33
<b>3. Matériels et méthodes.....</b>	
3.1. Présentation de lieu de stage (SAIDAL).....	35
3.1.1. Historique du groupe SAIDAL.....	35
3.1.2. Présentation de l'unité de production de dar El Beida.....	36
3.2. Contrôle de qualité de la matière première.....	36
3.2.1. Equipements, matériels et systèmes.....	37
3.2.2. Méthodes de contrôle.....	37
3.2.2.1. Caractères.....	37
3.2.2.2. Identification de l'acide niflumique.....	37
3.2.2.3. Identification des substances apparentées.....	38
A. Préparation des solutions.....	38

B.Conditions opératoires.....	39
C.Normes d'acceptation (Conformité du système (solution témoin) .....	39
3.3. Procédé de fabrication de FLUCIDAL à 3%.....	40
3.3.1. Matériels utilisés.....	40
3.3.2. Pesée des matières premières.....	42
3.3.3. Préparation.....	42
3.3.3.1. Préparation de la phase aqueuse.....	42
3.3.3.2. Préparation de la phase huileuse.....	42
3.3.3.3. Préparation de l'émulsion.....	42
3.3.4. Transfert et stockage.....	43
3.3.5. Conditionnement.....	43
3.3.5.1. Conditionnement primaire.....	43
3.3.5.2. Conditionnement secondaire.....	44
3.4. Contrôle de qualité de FLUCIDAL ® 3 %.....	44
3.4.1. Contrôle du produit semi ouvert (PSO).....	44
3.4.1.1. Caractère.....	44
3.4.1.2. Ph.....	44
3.4.1.3. Dosage de l'acide niflumique par Ultra-violets.....	44
3.4.2. Contrôle du produit fini (PF).....	45
3.4.2.1. Caractère.....	45
3.4.2.2. Ph et poids moyen .....	45
3.4.2.3- Dosage du principe actif par HPLC.....	46
A.Conditions opératoires.....	46
B.conformité du système.....	46
C.Préparation des solutions.....	46
D.Formule de calcul.....	47
3.4.2.4- Dosage des conservateurs par HPLC (parahydroxybenzoate de méthyle sodique(Nipaginesodée) et l'Acide sorbique ).....	47
A.conditions opératoires.....	47
B.Conformité du système.....	48
C.Préparation des solutions.....	49
<b>4. Résultats et interprétations.....</b>	
4.1. Contrôle qualité de la matière première (acide niflumique) .....	50

4.2. Contrôle qualité du produit FLUCIDAL® à 3% semi ouvert.....	51
4.2.1. Caractères.....	51
4.2.2. Résultat du dosage du principe actif par UV.....	51
4.3. Contrôle qualité du produit fini (FLUCIDAL® à 3%) .....	53
4.3.1. Caractères.....	53
4.3.2. Contrôle du poids moyen.....	53
4.3.3. Analyse du principe actif.....	53
4.3.3.1. Identification.....	53
4.3.3.2. Conformité du système.....	54
4.3.3.3 Résultat du dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC.....	54
4.3.4. Analyse des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) .....	55
4.3.4.1. Conformité du système.....	55
4.3.4.2. Résultats du dosage des conservateurs par HPLC.....	57
A. Résultat du dosage d'acide sorbique par HPLC.....	57
B. Résultat du dosage de nipagine sodée par HPLC.....	58
<b>5. Conclusion</b> .....	59
<b>Références Bibliographique</b> .....	
<b>Annexes</b> .....	
<b>Résumé</b> .....	
<b>Abstract</b> .....	
<b>ملخص</b> .....	

# 1. Introduction

## **Introduction**

---

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important des systèmes de santé ; elle comprend nombreux services et entreprises consacrée à la recherche et le développement (R&D), à la production et à la commercialisation de médicaments destinés à la prévention et au traitement des maladies. Cette industrie est tenue de respecter des normes strictes en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments et elle est soumise aux autorisations de mise sur le marché délivrées par les autorités sanitaires.

L'industrie pharmaceutique algérienne est un secteur économique particulièrement sensible. Elle connaît actuellement de profondes évolutions. Le premier fabricant, SAIDAL, aurait conquis le marché algérien avec ses produits pharmaceutiques génériques : solides, semi-solides et liquides qui représentent environ 70% des ventes totales des médicaments.

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des acides fénamiques. Il est efficace dans le traitement des douleurs articulaires, des douleurs musculaires, des maux de tête, de la fièvre et des douleurs menstruelles. Il est disponible sous différentes formes : gélules, comprimés, gel et suppositoires ; sans ordonnance ou sur prescription médicale. L'acide niflumique est indiqué chez les personnes de plus de 15 ans et contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'allergies aux AINS, d'ulcères gastro-intestinaux, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

**Le FLUCIDAL 3%** est un générique de l'acide niflumique fabriqué en Algérie. Il est très utilisé pour traiter les réactions inflammatoires et les maladies rhumatismales.

L'utilisation successive des AINS notamment dans le cadre d'automédication, a orienté nos recherches vers l'étude d'un médicament de cette classe encore fréquemment prescrit par les médecins et les patients dans de nombreuses situations ; c'est **l'ACIDE NIFLUMIQUE**.

Notre stage a été effectué au niveau de l'unité PHARMAL de Dar El Beida du groupe SAIDAL, un suivi de fabrication a été réalisé dans le département de production des formes pâteuses et un contrôle qualité physicochimique a été réalisé dans le département de physico-chimie.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de suivre les différentes étapes de procédé de fabrication d'une pommade médicale appelée « FLUCIDAL ® 3% », suivi des tests de contrôle qualité physico- chimique étant réalisés sur la matière première (acide niflumique), le produit semi-ouvert (PSO) et le produit fini (PF) pour garantir la conformité du produit et permettre ainsi sa commercialisation. Des méthodes éprouvées ont été utilisées ici, pour fournir des

## **Introduction**

---

résultats fiables qui seront comparés par la suite aux normes requises par la pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition (2020).

Ce mémoire s'articule principalement sur trois parties subdivisées dans ce manuscrit comme suit :

- La première partie contient une revue bibliographique divisée en quatre chapitres, des informations générales sur les médicaments ; les pommades ; l'inflammation et les anti-inflammatoires ; en plus de divers contrôles de qualité physico-chimiques et d'assurance qualité.
- La deuxième partie (matériels et méthodes) représente le procédé de fabrication de la pommade et aborde le contrôle qualité physicochimique avec ses exigences réglementaires et les méthodes analytiques les plus couramment utilisées, notamment les méthodes UV et HPLC.
- La dernière partie (Résultats et interprétations) comprend les résultats et les interprétations des différentes analyses effectués. A la fin, on termine par une conclusion générale renfermant ainsi le bilan des travaux réalisés.

## **2. Revue bibliographique**

## **2.1. Généralités sur les médicaments**

### **2.1 .1. Définition de médicament**

Le code de la Santé publique (**article L.5111-1**) définit ainsi le 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. » Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. » (**Anonyme 1**).

### **2.1.2. Origines des médicaments**

Dans toutes les civilisations, nous retrouvons les usages thérapeutiques des plantes par intuition le plus souvent. Aujourd'hui, ces plantes sont testées en laboratoire sur culture cellulaire pour extraire ou synthétiser le principe actif efficace.

#### **2.1.2.1. Médicament naturel**

Les trois règnes de la nature (végétale, animale et minérale) fournissent des principes actifs pouvant conduire à des médicaments :

##### **A. Médicaments d'origine végétale**

Ils ont été, la source principale des médicaments naturels. Leur emploi en nature Il est possible d'utiliser les plantes entières (tisanes, poudres) est relativement peu important ou les produits d'extraction qu'elles fournissent (huiles essentielles). Les formes galéniques (teintures, extraits ...) restent des médicaments d'administration commode et peu coûteuse de l'ensemble des principes actifs d'un végétal, et utilisés en thérapeutiques, exemples : les alcaloïdes (cocaïne, morphine) ont une activité pharmacologique remarquable à faible dose. On trouve également dans les végétaux : l'amidon, les gommages, les résines, les latex (le caoutchouc est un latex), les essences (essence de lavandes...). L'extrait total étant parfois plus efficace que les constituants isolés.

### **B. Médicaments d'origine animale**

L'opothérapie est réduite aujourd'hui aux extraits de foie ou de thyroïde. Mais les organes animaux servent à préparer des hormones (insuline, hormones hypophysaires...), un anticoagulant (l'héparine), ou des enzymes (pepsine,  $\alpha$ -chymotrypsine, trypsine, hyaluronidase...), couramment utilisés en thérapeutique. Les sels biliaires sont des précurseurs pour la synthèse des hormones sexuelles ou corticosurréaliennes ; les huiles de foie de poisson sont une source de vitamines A et D, etc.

### **C. Médicaments d'origine minérale**

Divers éléments simples ou leurs sels tels que le soufre, l'arsenic, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc..., Anciennement utilisés comme remèdes, font toujours partie de l'arsenal thérapeutique, (Utilisés comme principes actifs ou excipients) (Paul-Etienne et al ; 2023).

#### **2.1.2.2. Médicaments d'origine synthétique ou semi-synthétique**

C'est la synthèse de nouvelles substances chimiques à partir des substances connues. Dans l'industrie pharmaceutique, la majorité des médicaments actuellement commercialisés sont obtenus par synthèse organique (hémi synthèse) ou synthèse totale dans l'industrie pharmaceutique, l'occurrence (certaines pénicillines) (Benzitouni et al ; 2021).

#### **2.1.2.3. Médicaments issus des biotechnologies**

C'est un type de médicament fabriqué à partir des molécules biologiques, telles que des protéines ou des anticorps, produites à l'aide de techniques de biologie moléculaire et de génie génétique ; Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments, elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain (Bouchicha et al ; 2008).

#### **2.1.2.4. Médicaments d'origine microbienne**

Il s'agit de vaccins fabriqués à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués et qui confèrent une immunité après injection contre les infections correspondantes. Vaccin antigrippal, vaccin BCG (tuberculose) Certains micro-organismes qui sont cultivés correctement sécrètent diverses substances qui sont utilisées comme antibiotiques dans la

médecine. Le premier antibiotique découvert par Fleming en 1929 est la pénicilline qui est extraite d'une culture de champignon du genre *Penicillium* (Anonyme 2).

### 2.1.3. Composition de médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient ; l'occurrence : **Figure 1**

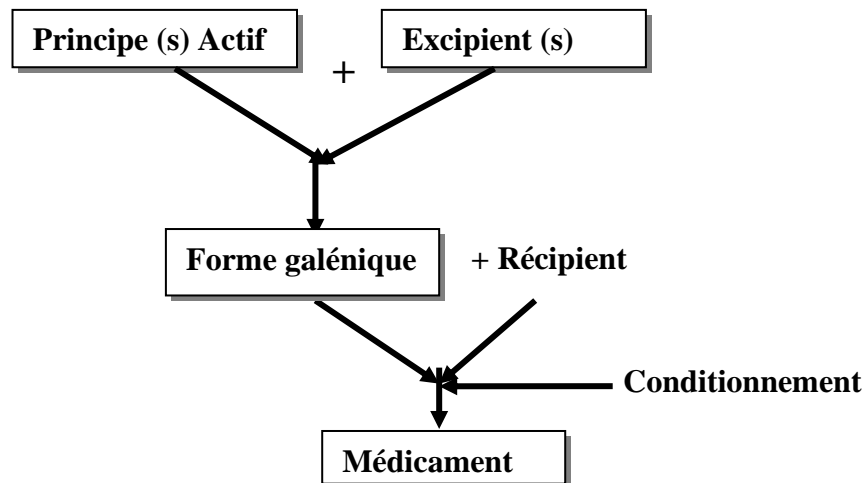


Figure 1 : Mise en forme d'un médicament (Philippe ; 2018)

#### 2.1.3.1. Principe actif

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou la fonction de l'organisme humain ou animale par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs (Aiache et al, 2008).

#### 2.1.3.2. Excipient

Tout composant, autre que le principe actif qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients (Aiache et all, 2008).

## 2.1.4. Les différents types des médicaments

On distingue deux types de médicaments, princeps (molécule de référence) et génériques.

### 2.1.4.1. Médicament princeps

Le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques est appelé médicament « princeps » ou spécialité de référence. Il est composé d'excipients et d'un ou plusieurs principes actifs ou « substances actives » responsable(s) de son effet thérapeutique. Dans les médicaments génériques, les principes actifs et les excipients peuvent être modifiés par rapport au princeps (**Anonyme 3**).

### 2.1.4.2. Médicament générique

Un médicament générique est l'exacte réplique d'une spécialité dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même bioéquivalence. Les génériques peuvent être commercialisés sous deux noms : soit la DCI, soit le nom de fantaisie associé au suffixe Gé (**Dessaigne ; 2004**).

## 2.1.5. Classification des médicaments

On peut définir les classes des médicaments de différentes manières :

- Selon la nature de la maladie.
- Selon la structure chimique du principe actif.
- Selon leurs origines et leurs compositions.
- Selon le mode d'action du principe actif.
- Selon les pathologies traitées « classes thérapeutiques ».

La classe thérapeutique est une classe qui regroupe les médicaments ayant des propriétés pharmacologiques similaires et utilisés pour traiter des maladies ou des affections analogues. Ils peuvent être des analgésiques (antalgiques) (agissant contre la douleur), des antibiotiques, antimicrobiens, des psychotropes pour le traitement des maladies psychiatriques comme la psychose et la dépression, ou des anti-inflammatoires, agissant contre l'inflammation (**Thierry et al ; 2010**).

## 2.1.6. Dénomination du médicament

Désigner les principes actifs et les spécialités (qui renferment un ou plusieurs principes actifs), trois types de dénomination existent : le nom chimique, le nom commun et le nom de marque ou de fantaisie (**Thierry et al. 2010**).

### 2.1.6.1. Dénomination scientifique ou nom chimique

C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou du nom de marque (**Green et al ; 2003**).

La nomenclature du principe actif doit être conforme aux règles de l'IUPAC (Commission de Nomenclature de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée) et de l'IUB (Union Internationale de Biochimie), et ce nom en général, long, difficile à mémoriser (**Thierry et al ; 2010**).

Le nom scientifique doit indiquer les diverses fonctions de la structure moléculaire, préciser leur position ainsi que, leur configuration stéréochimique (**Thierry et al ; 2010**).

### 2.1.6.2. Dénomination commune internationale (DCI)

La dénomination commune internationale (DCI) ou INM (international non-proprietary name) est comme son nom l'indique, le nom qui désigne le principe actif dans le monde entier. Chaque principe actif à une seule DCI correspondant à un seul nom chimique. C'est l'Organisation Mondiale de la Santé qui attribue les DCI, depuis 1953. Cette dénomination est facile d'utilisation contrairement au nom scientifique et utilisé donc par les médecins et patients (**Dangoumau et al ; 2006**).

### 2.1.6.3. Dénomination communes nationale

Les différences entre la nomenclature nationale et internationale deviennent de plus en plus rares. La pharmacopée européenne utilise les dénominations communes internationales dans les titres principaux des monographies. Donc, l'OMS a coordonné les activités des commissions de nomenclature nationale afin d'uniformiser les dénominations existantes et de participer à la sélection de nouvelles DCI. Depuis la mise en place du programme INN. Les commissions de nomenclature nationale ont publié les dénominations communes nationales suivantes :

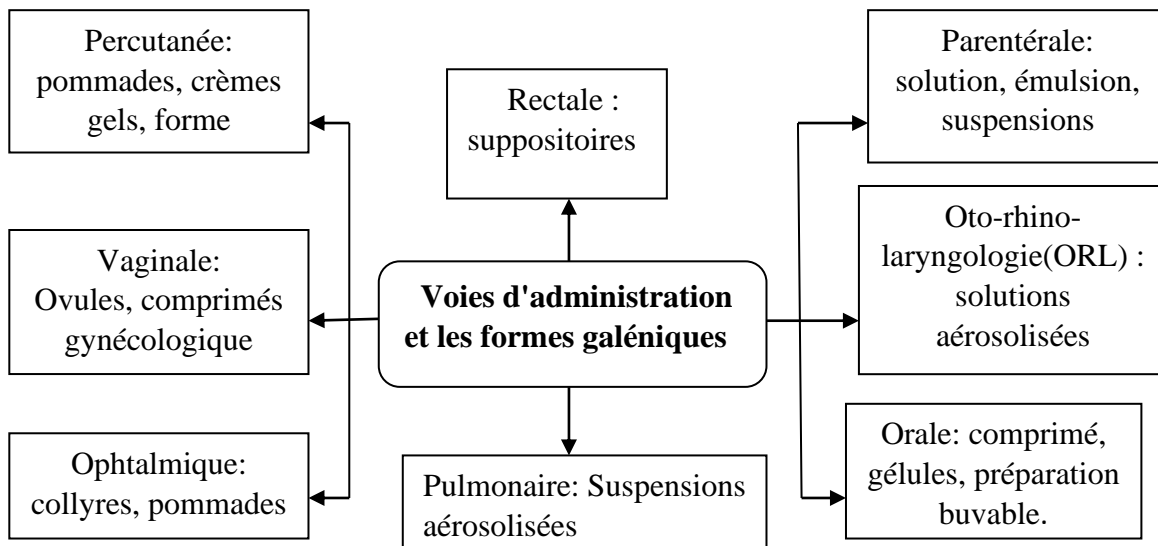
- BAN (British Approved Names)
- JAN (Japanes Accepted Names)
- DCF (Dénomination Commune Français)
- NFN (Nordiska Famakopenamden)
- USAN (United States Adopted Names) ( **Dangoumau et al ; 2006**).

### 2.1.6.4. Nom de marque ou spécialité pharmaceutique

Le nom de marque (qualifié aussi de commercial ou de pharmaceutique) , est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémorise, afin d'encourager les gens à demander ce produit par son nom. Le même producteur peut disposer de plusieurs noms de marque pour un même médicament, et elle pourra différer d'un pays à l'autre (**Green et al ; 2003**).

### 2.1.7. Les Formes galéniques et voies d'administration

Tous les médicaments de la Pharmacopée actuelle ont des formes galéniques. Elle fait référence à la présentation physique sous laquelle le médicament est administré, et le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Les formes pharmaceutiques peuvent être administrées de différentes manières, mais nous les classerons ici en fonction de leur état physique (liquide, solide, semi-solide) et de leurs voies d'administration (entérale, parentérale, percutanée, vaginale...) dans la **Figure 2**.



**Figure 2 :** Formes galéniques et voies d'administration des médicaments (**Le Hir et al. 2009**)

## 2.2. Généralités sur les pommades

### 2.3. 2.2.1. Définition

Les pommades sont des « préparations de consistance molle (forme semi-solides) composées d'un excipient monophasé à base d'un corps gras généralement avec des substances solides et liquides sont dissoutes ou dispersées. Elles sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur les muqueuses, les phanères, les yeux ...etc. afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes médicamenteux et aussi utilisé en vue de leur action émollissante et protectrice ; Elles présentent un aspect homogène ( **BOLZINGER et al, 2015**).

De plus, les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle, ou synthétique et être constitués par un système à une seule ou à plusieurs phases présentent des propriétés hydrophiles ou hydrophobes, et d'autres excipients appropriés tels que les antioxydants, les agents stabilisants, les émulsifiants, les épaississants et les agents de pénétration

Il existe des pommades pour application cutanée, rectal, ophtalmique ou nasale.

### 2.2.2. Les types des pommades

La pharmacopée européenne distingue trois familles des pommades : les pommades hydrophiles ; les pommades hydrophobes et les pommades absorbantes d'eau.

#### 2.2.2.1. Les pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Ces pommades sont habituellement constituées de mélanges de macrogols (poly-éthylène-glycols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau (**Laure ; 2017**).

#### 2.2.2.2. Les pommades hydrophobes (lipophiles)

Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus couramment utilisés pour la formulation de ces préparations semi solides sont la paraffine solide ou liquide, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides, les cires et le polyalkylsiloxane liquide ; Leur propriété hydrophobe assure la protection et l'hydratation de la peau Les pommades hydrophobes ne dessèchent pas et restent longtemps à la surface de la peau ; ils ne se dissolvent pas dans l'eau ( **BOLZINGER et al, 2015**).

### **2.2.2.3. Les pommades absorbantes d'eau**

Ces pommades absorbent des quantités plus importantes d'eau, ce qui donne des émulsions (eau dans huile) ou (huile dans eau), selon les émulsifiants utilisés : Émulsions (huile dans eau) telles que esters d'alcools gras, alcools gras sulfatés ...etc. ; émulsions (eau dans huile) tels que les alcools de graisse de laine, les monoglycérides. Les excipients utilisés sont les mêmes que ceux utilisés pour les pommades hydrophobes ( **BOLZINGER et al, 2015**).

### **2.2.3. Formulation et préparation des pommades**

Les pommades sont constituées de principe actif qui confère à un médicament son activité thérapeutique et d'un ou plusieurs excipients qui peuvent être des substances naturelles ou synthétiques et être constitué par un système monophasique ou multi-phasique ; l'excipient idéal doit avoir les critères suivants : une consistance convenable pour permettre une application facile, non irritante, non allergénique, homogène et chimiquement stable (**Hamici ; 2020**).

#### **2.2.3.1. Préparation des pommades**

Les émulsions sont préparées par fusion selon des procédures de fabrication bien définies ; La préparation peut se faire en pharmacie ou sur les sites de production de médicaments.

En officine (pharmacie), un mortier est utilisé. Certaines émulsions peuvent être réalisées à température ambiante. De cette manière, par broyage soigneux de tous les principes actifs et excipients, on obtient un mélange homogène.

En industrie, Les machines les plus utilisés sont les mélangeurs-malaxeurs à mouvement planétaire et des racloirs de forme divers, sélectionnés en fonction de la consistance des pommades : un crochet pour les pommades les plus solides et un fouet pour les autres. L'enceinte du mélangeur doit comprendre une double enveloppe qui permet le passage du liquide chaud lors du mélange et du liquide froid pour assurer le refroidissement ; il est possible d'utiliser des mélangeurs rotatifs ou des turbo-agitateurs. Pour les émulsions, utiliser un homogénéisateur colloïdal ou une essoreuse (rotative) (**Hamici ; 2020**).

la préparation s'effectue par les étapes suivantes :

\*préparation de la phase huileuse à base des produits liposolubles à une température ambiante dont toutes les cires sont fondues.

\*préparation de la phase aqueuse à base des produits hydrosolubles à l'aide d'un mélangeur en ajoutant les émulsionnants et les autres composants de l'émulsion ; puis mélanger les deux

phases avec un cisaillement élevé pour permettre une meilleure dispersion pour obtenir une consistance de texture lisse et homogène. Le mode d'introduction du principe actif est critique : si il est solide insoluble doit être pulvérisé et tamisé et si il est solide soluble sera dissout dans l'excipient fondu ( **Anonyme 4**).

### 2.3. Présentation du médicament FLUCIDAL® à 3%

Il s'agit d'un médicament générique anti-inflammatoire présent sous forme galénique (pommade).

Le FLUCIDAL® à 3% est une pommade d'un tube de 40g à application locale, elle est constituée d'un anti inflammatoire non stéroïdien « ACIDE NIFLUMIQUE » de la classe des acides fénamiques ; ce médicament est indiqué chez l'adulte de plus de 15ans utilisé dans le cas de traitement des veinites post-sclérothérapie (inflammation veineuse pouvant survenir après injection de produits de sclérose lors du traitement des varices) et traitement local d'appoint des entorses (**Notice FLUCIDAL**).



**FIGURE 3** : Tube de pommade FLUCIDAL à 3% (40g) (**Photo original, 2023**)

#### 2.3.1. Présentation chimique

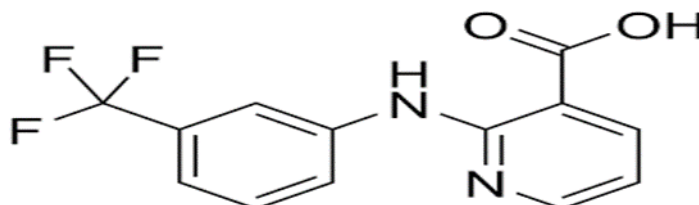
##### 2.3.1.1. Principe actif

Le FLUCIDAL à 3% contient un anti inflammatoire non stéroïdien 'ACIDE NIFLUMIQUE' de la famille des acides fénamiques.

L'acide niflumique est un anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) de grand intérêt qui possède une activité anti inflammatoire et analgésique par voie locale, ainsi que des propriétés antipyrétiques, anti inflammatoires, antalgiques et une inhibition à court terme de la fonction

plaquettaire par voie systémique ; ces différentes propriétés sont toutes liées à une inhibition de la synthèse des prostaglandines .Il est prescrit dans les syndromes aigus, les affections chroniques et rhumatismales(**Anonyme 5**).

### A. Structure chimique



**Figure 4** : formule chimique de l'Acide niflumique (**Unipex, 2023**).

L'acide niflumique est un dérivé de l'acide 2- (phénylamino) – benzoïque, et classé aussi comme un dérivé de l'acide N-phénylanthranilique, son mécanisme ressemble à celui des fénamates et à d'autres AINS, et sa nature chimique appartient aux acides méfénamique, flufénamique et tolfénamique (**Balha , et al ; 2021**) .

### B. Les caractéristiques

Les caractéristiques de l'acide niflumique sont présentées dans **le tableau(1)** (**Site web 1**)

**Tableau 1** : caractéristiques de l'acide niflumique.

<b>Dénomination commune internationale DCI</b>	<b>Acide niflumique</b>
<b>Dénomination chimique</b>	3-pyridinecarboxylic Acid, 2-((3-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-acide niflumique.
<b>Formule brute</b>	$C_{13}H_9F_3N_2O_2$
<b>Aspect (caractères)</b>	Poudre cristalline jaune pale
<b>Poids moléculaire</b>	282,218 g/mol
<b>Point de fusion</b>	203°C
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96% et le méthanol.

### C. Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide niflumique

La matière première est l'acide pyridine-3-carboxylique : la présence de l'atome d'azote rend très difficiles les substitutions électrophiles sur le cycle.

**1er temps** : oxydation de l'azote par l'eau oxygénée permet l'activation du sommet 2

**2e temps** : action du trichlorure de phosphore permet l'halogénéation en 2, mais transforme aussi le COOH en chlorure d'acide.

**3e temps** : hydrolyse du chlorure d'acide, puis déplacement de l'halogène par une amine aromatique (Nurich ; 2009).

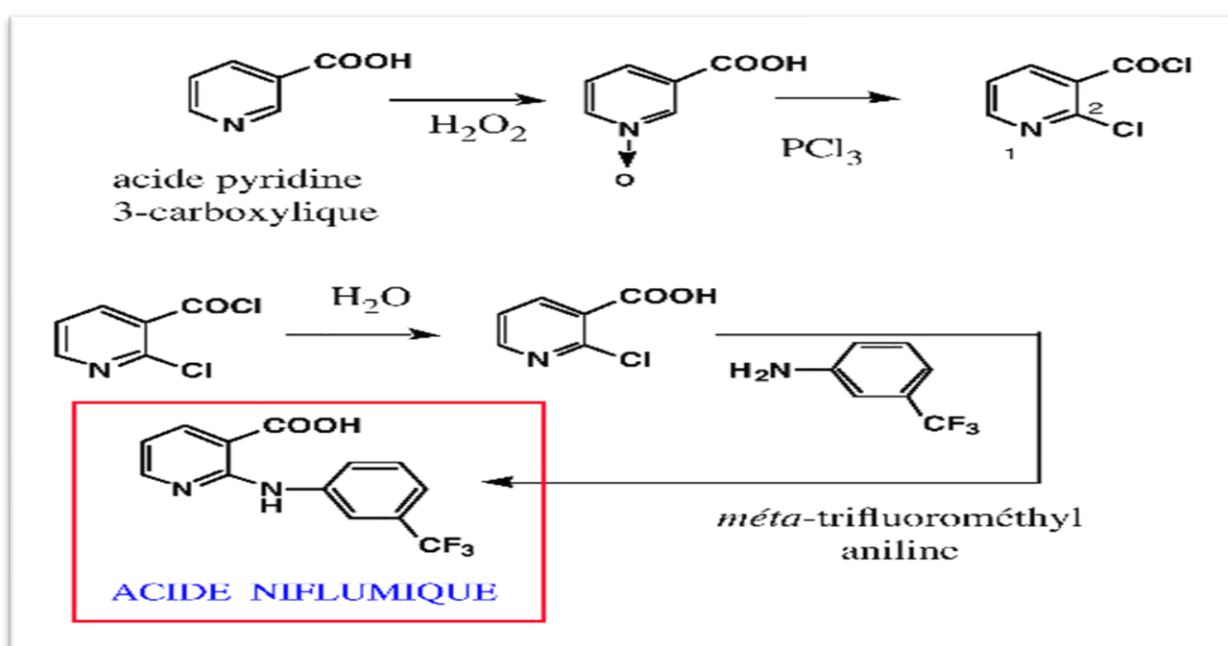


Figure 5: principe de la synthèse de l'acide niflumique (Nuhrich ; 2009).

### D. Pharmacocinétique

Le tableau (2) résume le devenir de la molécule « Acide niflumique » dans l'organisme.

Tableau 2 : **pharmacocinétique de l'acide niflumique dans l'organisme** (Base de données (1) ; 2023).

Propriétés	Pharmacocinétique
Absorption	L'acide niflumique est rapidement absorbé ; le pic de concentration plasmatique est atteint en 2h après la prise.
Distribution	*Le passage dans le lait maternel est faible, les concentrations d'acide niflumique représentent environ 1% des concentrations plasmatiques ;  *la liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90%.
Biotransformation (métabolisme)	Il se transforme en deux métabolites inactifs : -acide 5-hydroxyniflumique. -acide 4-hydroxyniflumique.
Demi-vie d'élimination	De 4 à 6 heures
Élimination	30% excrétion fécale et 70% urinaire.

### 2.3.1.2. Excipients

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament ; les excipients utilisés lors de la fabrication de la pommade FLUCIDAL 0 à 3% sont présentés dans le tableau (3) (FT/ Grp SAIDAL, 2018).

**Tableau 3** : excipients de la pommade **FLUCIDAL** à 3% et leurs rôles.

Excipient	Rôle
<b>Macroglycerides laurique (LABRAFIL M2130 CS)</b>	Tensioactif (Co-émulsifiant)
<b>Acide sorbique</b>	Conservateur
<b>Palmitosetearate de polyéthylène glycol (TEFOSE 1500)</b>	Emulsifiant
<b>Acide stéarique type 50</b>	Agent solubilisant, émulsifiant
<b>Huile de vaseline fluide</b>	Lubrifiant
<b>Parahydroxybenzoate de méthyle sodique / méthyl paraben sodé (NIPAGINE SODEE)</b>	Conservateur
<b>Essence de citron liquide</b>	Arome (antibactérien)
<b>Essence de lavandin</b>	Arome (antibactérien)
<b>Eau déminéralisé (eau purifiée)</b>	Solvant

### 2.3.2. Présentation clinique de Flucidal® à 3%

#### 2.3.2.1. Indication thérapeutique

D'après la notice de Flucidal ® à 3%, c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué chez les adultes et utilisé dans le cas de :

- ❖ Traitement local d'appoint des entorses.
- ❖ Traitement des veinites post-sclérothérapie (inflammation veineuse pouvant survenir après injection de produits de sclérose lors du traitement des varices).

#### 2.3.2.2. Contre-indications

Le FLUCIDAL à 3% présente les contre-indications suivantes :

- ❖ A partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse
- ❖ Antécédent d'asthme à l'acide niflumique ou aux substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine.
- ❖ Antécédent d'allergie aux autres constituants de la pommade

- ❖ Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

### 2.3.2.3. Posologie, mode et voie d'administration

La posologie usuelle est d'une application trois fois par jour (1 app 3 /j) par voie locale ou faire pénétrer la pommade par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire, puis se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après chaque utilisation.

### 2.3.2.4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments FLUCIDAL 3% pommade est susceptible d'avoir des effets indésirables liés à la voie d'administration :

- ❖ Rares manifestations allergiques cutanées à type prurit ou érythème localisé.
- ❖ Réactions d'hypersensibilité : rougeur, prurit, éruption.
- ❖ Sensation de brûlure et dessèchement de la peau.
- ❖ Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de la pommade appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif( effets digestifs, rénaux) .

### 2.3.2.5. Conservation FLUCIDAL 3%

Il faut assurer une bonne conservation de tous types de médicament ainsi pour le FLUCIDAL pommade à 3% ; il est obligatoire de contrôler :

- **La date de péremption** : ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur la boîte ; la date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- **Conditions de conservation** : a conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- **La durée de conservation** : 3ans maximum (Notice FLUCIDAL ; 2017).

## 2.4. L'inflammation et les anti-inflammatoires

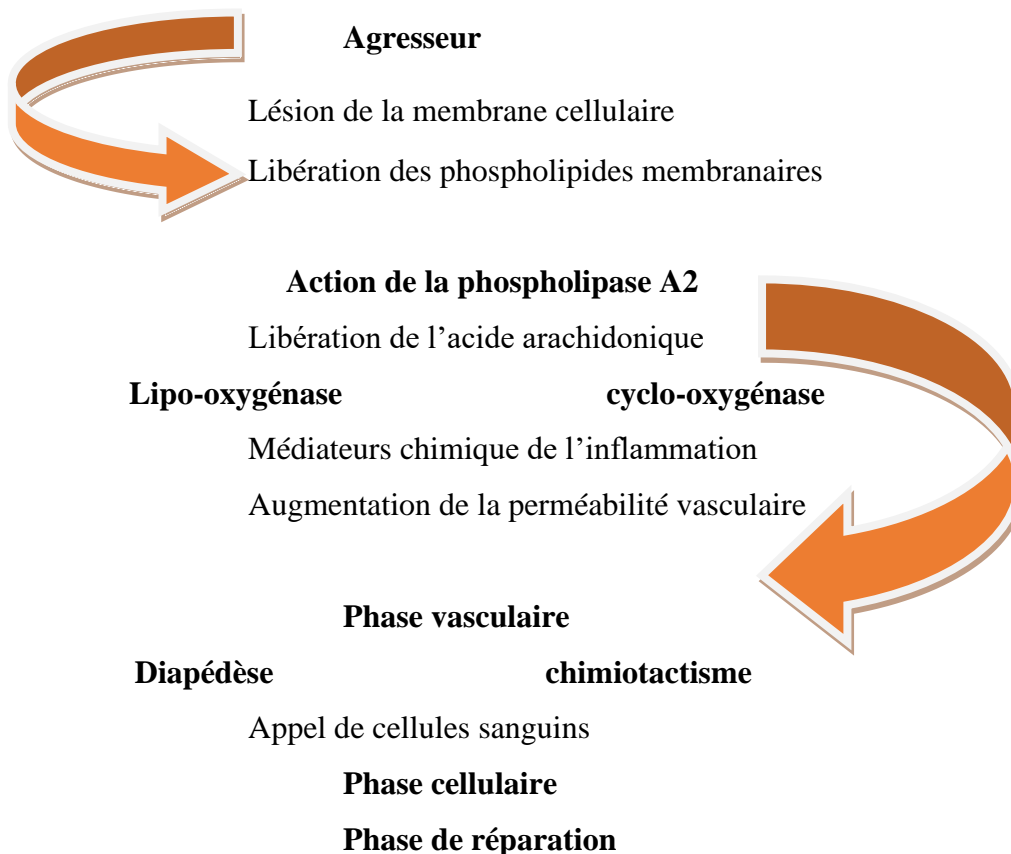
### 2.4.1. L'inflammation

La réponse naturelle du corps à une agression ou à une blessure, telle qu'une infection, une brûlure, allergie, traumatisme ou une entorse, est l'inflammation. Elle se distingue par des rougeurs, des gonflements, de la chaleur et une gêne au niveau de la zone touchée. Il est vital

que le système immunitaire réagisse par l'inflammation afin de combattre les agents pathogènes et de faciliter la guérison, mais une inflammation excessive ou prolongée peut également être nocive (Beroual et al, 2023).

### 2.4.1.1. La réaction inflammatoire

Qu'une agression soit d'origine physique, chimique ou biologique, la réponse complexe du corps à celle-ci est appelée réponse inflammatoire. Cette réponse implique un certain nombre de réponses immunitaires, cellulaires et vasculaires visant à éliminer l'agresseur et à réparer les tissus endommagés selon trois phases de manière continue: phase vasculaire, phase cellulaire et phase de réparation réparties dans la figure (6).



**Figure 6 :** répartition de l'inflammation et la réaction inflammatoire (Beroual et al ; 2023).

### 2.4.1.2. Les types d'inflammation

Il existe deux types d'inflammation aigue et chronique :

#### A. L'inflammation aigue

L'inflammation aigue est la réponse immunitaire naturelle à court terme de l'organisme aux agressions extérieures telles que les infections, les brûlures et les blessures. Cela peut se

manifester par des signes cliniques tels que douleur, rougeur, gonflement et chaleur dans la zone touchée (Xavier ; 2022).

### **B. L'inflammation chronique**

L'inflammation chronique est une inflammation lente et prolongée qui dure de longues périodes (des mois ou des années). En général, l'étendue et les effets de l'inflammation chronique varient en fonction de la cause de la blessure et de la capacité du corps à réparer et à surmonter les dommages (Xavier ; 2022). Certains des signes et symptômes courants observés lors d'une inflammation chronique sont les suivants : les rhumatismes, les complications gastro-intestinales et la prise ou la perte de poids.

Dans ce cas ; l'inflammation devient défavorable et doit être contrôlée par des traitements médicamenteux (les anti-inflammatoires).

## **2.4.2. Les anti-inflammatoires**

### **2.4.2.1. Définition**

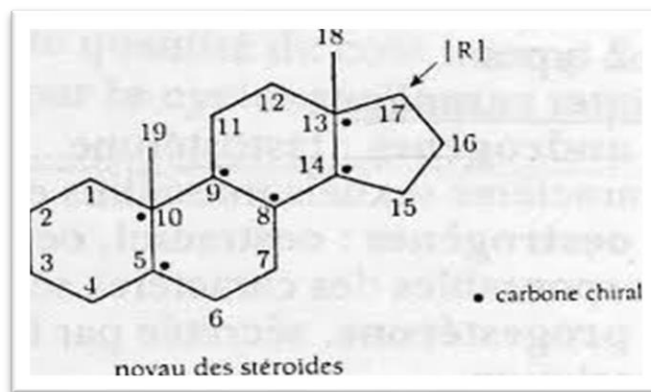
Les anti-inflammatoires sont un groupe de médicaments qui traite les symptômes des réactions inflammatoires quelle que soit la cause de cette inflammation ; ils sont utilisés pour réduire l'inflammation et jouent un rôle antalgique contre la douleur ; ils sont classés dans deux catégories majeurs : les anti-inflammatoires stéroïdiens : les corticoïdes (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### **2.4.2.2. Classification des anti-inflammatoires**

Il existe deux grandes types ; les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) représentent la famille des corticoïdes, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

#### **A. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)**

Également appelés corticostéroïdes, ce sont des dérivés du cortisol, hormones sécrétées par les glandes surrénales (corticosurrénale). Ils sont très puissants et permettent de contrôler l'inflammation quand elle devient sévère ou qu'elle se déclenche sans raison apparente en inhibant toutes les phases de la réaction inflammatoire. Ils bloquent donc, la libération de l'acide arachidonique et exercent une action globale et rapide sur l'inflammation, comme dans les maladies dites inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, allergies sévères, etc.). Ils agissent sur toutes les composantes de l'inflammation et ils sont caractérisés par la présence de noyau stérol dans leur structure chimique (Thomas ; 2017).



**Figure 7:** structure chimique du noyau stéroïdique (Anonyme 6)

### B. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques qui peuvent entraver les processus inflammatoires (bloquent la formation des prostaglandines) quelles que soient leurs causes sous-jacentes (infection, immunité...etc.), en agissant sur les symptômes inflammatoires localisés (la physiopathologie de l'inflammation) : rougeurs, chaleur, douleur et œdème sans agir sur son étiologie qui devra être traitée à part. De plus, chaque AINS possède une activité anti-inflammatoire, analgésique (contre la douleur) et antipyrétique (contre la fièvre) et anti-agrégant plaquettaire dans son répertoire. Les AINS diffèrent des anti-inflammatoires corticostéroïdes, qui sont les glucocorticoïdes, en ce sens qu'ils n'ont pas de structure chimique stéroïde (absence du noyau stéroïdique). Les AINS se répartissent en plusieurs classes et partagent des propriétés pharmacologiques similaires. Ils peuvent avoir différentes classes chimiques en fonction de leur structure moléculaire comme les acides propioniques (Ibuprofène), acides énoliques (Piroxicam,) et les acides arylacétiques (Diclofénac), qui sont tous capables d'empêcher la synthèse de certains produits chimiques, comme les prostaglandines et les médiateurs chimiques nécessaires à l'apparition de l'inflammation. Ils sont utilisés dans les maladies rhumatologiques, des voies urinaires (colique néphrétique) et de gynécologie (règles douloureuses) et sont particulièrement efficaces dans les premiers stades de l'inflammation (Anonyme7).

#### 2.4.2.3. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (le mode)

La phospholipase A2 est activée lors de l'inflammation cellulaire et va hydrolyser les phospholipides de la membrane cellulaire en acide arachidonique. Cette dernière substance sera transformée par l'action des enzymes cyclooxygénases (COX 1 et COX 2) en prostaglandine, thromboxane et prostacycline, responsables de symptômes inflammatoires comme la douleur et la fièvre.

Le blocage de l'enzyme COX provoqué par les AINS tels que Flucidal à 3% inhibe la production de prostaglandines et réduit des symptômes (fièvre et douleur) comme présenté dans la figure 8 (Anonyme 7).

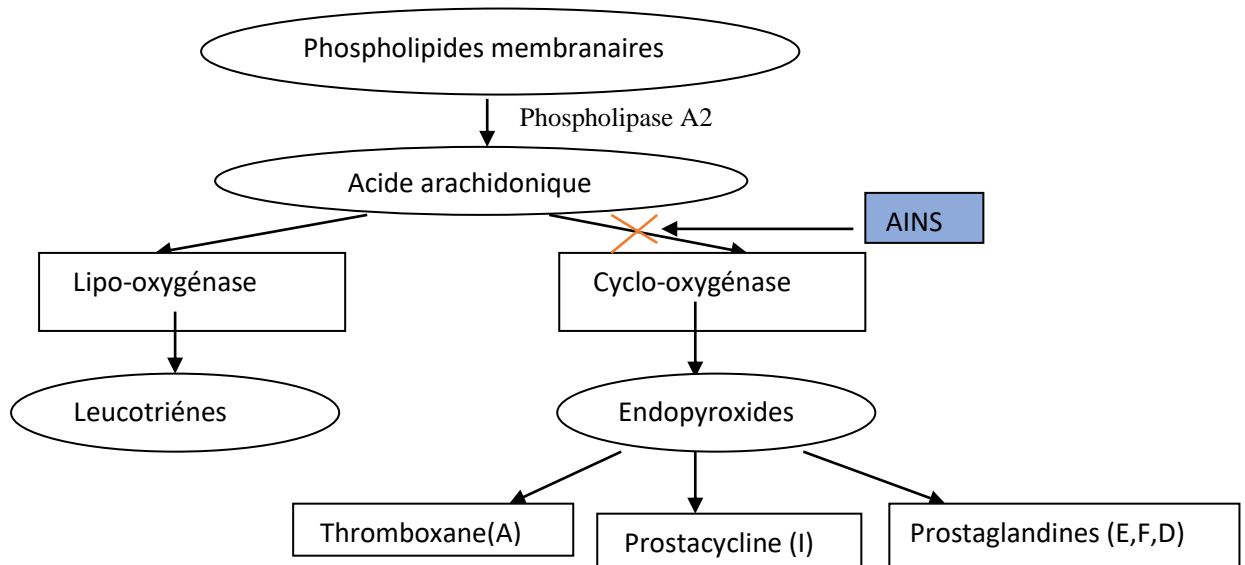


Figure 8 : Mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Anonyme 8).

## 2.5. Assurance qualité

### 2.5.1 Définition

Dans l'industrie pharmaceutique on appelle « assurance de la qualité » un ensemble de mesures prises dans la recherche de développement, le contrôle de la qualité, la production, l'entreposage, la distribution ainsi que l'information destinée aux médecins et aux malades pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (Hammouni, M ; 2002). En outre, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé afin de garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée (Le Hir ; 2009).

### 2.5.2. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Depuis 1978, les « Bonnes Pratiques de Laboratoire » réglementent l'assurance qualité dans la recherche et le développement de produits pharmaceutiques et visent ainsi à éviter les scandales sanitaires dans l'industrie pharmaceutique. Émises au niveau mondial, les directives qu'elles contiennent sont aujourd'hui reconnues à l'international. Bien que les mesures des BPL dépendent de la taille des entreprises et instituts, certaines normes doivent être respectées dans

toutes les activités de laboratoire. L'autorisation d'opérations liées aux BPL ne peut être donnée que si tous les contrôles ont été effectués et entièrement documentés (**Anonyme 9**).

### 2.5.3. Les bonnes pratiques de Fabrication (BPF)

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ». La qualité est intégrée au produit plutôt que simplement testée dans un produit fini, selon le principe directeur des BPF. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué (**OMS, 1997**).

### 2.5.4. Les règles de l'assurance qualité

Dans la pratique, l'assurance de la qualité obéit aux six règles suivantes :

- Ecrire ce que l'on doit faire (procédures, plans qualité, manuel qualité)
- Faire ce que l'on écrit.
- Ecrire ce que l'on a fait.
- Garder la trace (traçabilité, archivage).
- Vérifier ce qui est fait (audit, contrôle qualité).
- Progresser (corriger, maintenir, améliorer, prévoir et organiser) (**Belbacha ; 2019**).

## 2.6. Contrôle de qualité des médicaments

### 2.6.1. Définition de la qualité

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) définit la qualité comme « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un bien ou d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », puis reformulée par l'association française de normalisation (AFNOR) : c'est « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client » (**Keith , Tait**) et (**EL Zerey ; 2020**).

## 2.6.2. Définition du contrôle de qualité

Le contrôle de la qualité, qui fait partie du système de gestion de la qualité, consiste à contrôler les matières premières, les produits en cours de production, et les produits finis, en vue de déceler, évaluer, et corriger les erreurs dues à un défaut du système d'analyse, à des conditions liées à l'environnement, ou à des conditions d'exécution de l'opérateur, avant que les résultats ne soient rendus, Il est nécessaire que le regroupement de laboratoires soit bien équipé et encadré par des pharmaciens analystes dans au moins deux services de base :Service d'Expériences Physico-Chimiques, et autre d'expériences microbiologiques

## 2.6.3. Le contexte réglementaire

### 2.6.3.1. La pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur) est un recueil de normes élaborée par la direction européenne de la qualité du Médicament et Soins de Santé(EDQM).

C'est un ouvrage de référence standard pour évaluer la qualité des produits pharmaceutiques. Elle définit les caractéristiques, la sécurité et l'efficacité des médicaments destinés à l'utilisation humaine ou vétérinaire ; Les normes officielles qui y sont publiées constituent une base scientifique pour le contrôle de la qualité des médicaments tout au long de leur durée de conservation.

Ils parlent de la composition qualitative et quantitative ainsi que des expérimentations à mener sur les médicaments, les matières premières utilisés dans leur fabrication et les intermédiaires de synthèse. Par conséquent, afin de vendre leurs produits dans les pays signataires de la Convention, tous les fabricants de médicaments pharmaceutiques et/ou de substances pharmaceutiquement utiles doivent adhérer à ces normes de qualité (**pharmacopée Européenne ; 11ème édition**).

Il existe plusieurs pharmacopées selon les pays :

- ✓ -la pharmacopée européenne applicable aux pays de l'union européen
- ✓ -la pharmacopée japonaise
- ✓ -la pharmacopée américaine
- ✓ -la pharmacopée chinoise

Sans oublier la pharmacopée internationale éditée par l'OMS.

### A. Le rôle de la pharmacopée Européenne

Le rôle de la Pharmacopée Européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants. Ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments. En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà. Les monographies et autres textes de la Pharmacopée Européenne sont élaborés de façon à répondre aux besoins :

- Des autorités réglementaires,
- Des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants,
- Des fabricants de médicaments et de leurs différents composants.

La Pharmacopée Européenne est largement utilisée à l'échelle internationale. La mondialisation et l'expansion du commerce international dans le domaine du médicament ayant renforcé la nécessité de développer des normes de qualité de portée mondiale, la Commission travaille en collaboration étroite avec tous les utilisateurs de la Pharmacopée à travers le monde (**Pharmacopée Européenne ; 11<sup>ème</sup> éd**).

#### 2.6.3.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Le fabricant "demande" à la Direction de la Pharmacie et du Médicament au sein du Ministère de la Santé l'autorisation de mettre le produit sur le marché. Le dossier de demande d'AMM a pour objet de définir :

- Le médicament.
- Les conditions de fabrication.
- Les contrôles effectués sur les matières premières utilisées dans la production ainsi que sur le produit fini.

Un comité technique indépendant composé de professionnels étudie la demande et fait des recommandations sur la qualité, la sécurité d'emploi du produit.

L'AMM est attribué au produit pour permettre sa commercialisation sous couvert de spécialisation pharmaceutique (**Anonyme 10**).

### **2.6.3.3. Les lignes directrices (ICH)**

Le Conseil international pour l'harmonisation (ICH) a été créé par des agences de réglementation et des représentants des industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des États-Unis (membres fondateurs) pour discuter des questions techniques et scientifiques liées à l'enregistrement des médicaments. Son objectif est donc de contribuer à une meilleure harmonisation afin d'assurer le développement et l'enregistrement de médicaments de haute qualité, sûrs et efficaces. Les lignes directrices de l'ICH qui sont réparties en 4 catégories : Qualité (Q), Sécurité (S), Efficacité (E), Multidisciplinaires (M), intègrent aussi le format du dossier le document technique commun (CTD) qui sont accessibles sur le site Internet d'ICH servent donc de recommandations auxquelles les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de se conformer lors du développement ou de la production de leurs médicaments (**Anonyme 11**).

### **2.6.4. ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES**

Les tests physico-chimiques permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments commercialisés. Ils servent à analyser la conformité d'un médicament aux normes et à la validité, par plusieurs procédures analytiques qualitatives, au cours de la chaîne de production. Les techniques instrumentales les plus utilisées sont :

- ❖ La spectroscopie infrarouge (identification essentiellement),
- ❖ La spectroscopie UV-visible (identification et dosage),
- ❖ La chromatographie sur couche mince (identification et analyse des impuretés),
- ❖ La chromatographie liquide haute performance (HPLC) (identification, dosage, détermination des impuretés ou substances apparentées) (**Anonyme 12**).

#### **2.6.4.1. Les techniques de séparation spectroscopique**

Les interactions entre rayonnement et matière constituent l'objet d'une science appelée spectroscopie. Les méthodes analytiques spectroscopiques se basent sur la mesure de la quantité de rayonnement émis ou absorbé par les espèces moléculaires ou atomiques étudiées. Par ailleurs, les méthodes spectroscopiques peuvent être classées selon le domaine du spectre électromagnétique impliqué dans la mesure, comme les rayons  $\gamma$ , les rayons X, le rayonnement ultraviolet (UV), le visible, le rayonnement infrarouge (IR), les micro-ondes et les ondes radios. la spectroscopie a joué un rôle essentiel dans le développement de la théorie atomique moderne (**Anonyme 12**).

### A. La spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge permet de donner des informations sur la matière à partir de son interaction avec le rayonnement selon la fréquence du rayonnement incident (c'est-à-dire son énergie), typiquement l'ultraviolet, le visible ou l'infrarouge, l'interaction matière rayonnement concerne divers types de niveaux d'énergies de la matière, le type d'information obtenue dépendra de la sensibilité de l'appareillage et de la nature de l'échantillon (état physique). Le rayonnement IR affecte l'énergie vibrationnelle des molécules et entraîne des vibrations intramoléculaires et intermoléculaires à des fréquences propres, d'où l'obtention d'un spectre d'absorption présentant des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels en présence (**Mazouz ; 2011**).

Ainsi, le domaine spectral de l'infrarouge peut être subdivisé en 3 sous-régions :

- Proche infrarouge (0,8-2,5  $\mu\text{m}$ ).
- Infrarouge moyen (2,5-25  $\mu\text{m}$ ).
- Infrarouge lointain (25-1000  $\mu\text{m}$ ).

Cependant, en spectroscopie IR, le nombre d'ondes est plus souvent utilisé que la longueur d'onde.

### B. Spectrophotométrie UV-Visible

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert. La densité optique des échantillons est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de la substance à étudier. Et peut être utilisée pour quantifier les composés organiques et les solutions riches en métaux de transition (**Anonyme 13**).

#### 2.6.4.2. Les techniques de séparation chromatographique

La chromatographie est une technique analytique qui permet la séparation des constituants d'un mélange en phase homogène liquide ou gazeuse. Le principe repose sur l'équilibre de concentrations des composés présents entre deux phases en contact, l'une stationnaire et l'autre mobile. Ainsi :

- La phase stationnaire : peut-être un solide ou liquide déposé sur un support solide ou un gel, elle peut être contenue dans une colonne, étalée en couche, déposée sous forme de film.
- La phase mobile : peut-être gazeuse ou liquide (Anonyme 14).

### A. Chromatographie sur couche mince (C.C.M)

#### a) Définition

La CCM est principalement basée sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou une combinaison de solvants qui se déplace le long d'une phase stationnaire placée sur une plaque de verre ou une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium (Figure 9).

Après la mise de l'échantillon sur la phase stationnaire, les composés migrent à un rythme déterminé par leur nature et de celle du solvant (Aouachria ; 2016).

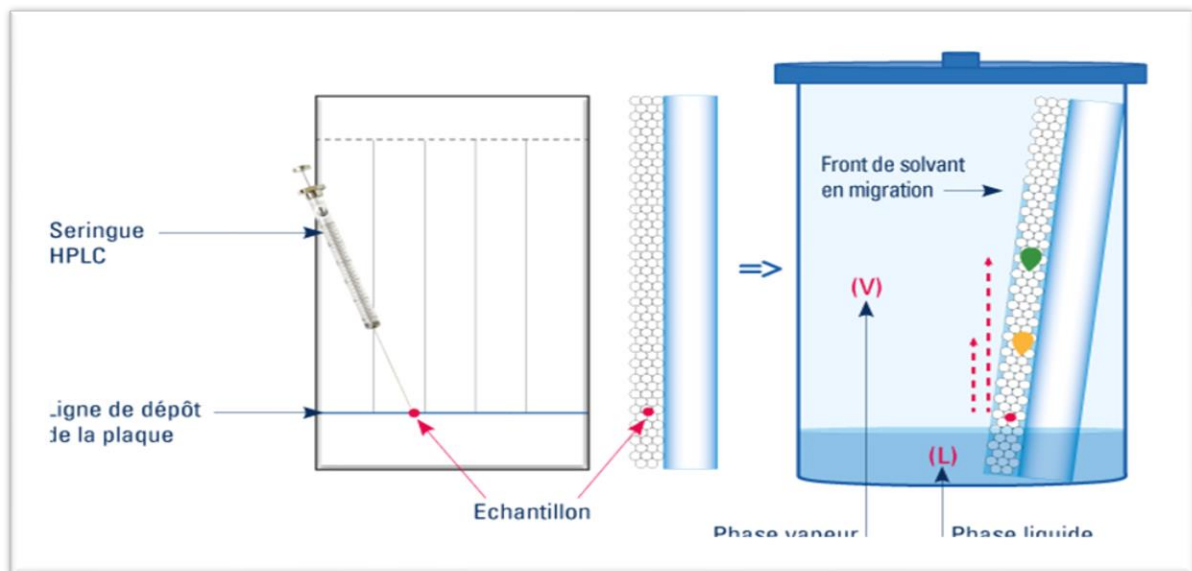


Figure 9: Identification par plaque CCM.

#### b) Principe de la technique

Lorsque la plaque de dépôt d'échantillon est placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire principalement par capillarité. De plus, chaque composant de l'échantillon se déplace, indépendamment derrière le front de solvant.

Cette vitesse est déterminée par les forces électrostatiques qui maintiennent le composant sur la plaque fixe d'une part, et sa solubilité dans la phase mobile d'autre part. En

conséquence, les composés migrent alternativement de la phase stationnaire vers la phase mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des processus d'adsorption. Les composés à faible polarité se déplacent plus rapidement que les composants polaires en chromatographie sur couche mince (Aouachria ; 2016).

### B. Chromatographie liquide à haute performance HPLC

#### a) Définition

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange afin de les identifier et de les quantifier. Initialement, la chromatographie en phase liquide était réalisée sur des colonnes de verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravitation ou par légère pression. Puis, sous une pression plus forte, des manipulations ont été effectués pour améliorer le débit. C'est ce qu'on entend par le terme « chromatographie liquide haute pression » (HPLC). Lorsque l'approche est optimisée (en réduisant la taille des particules de phase stationnaire et en régularisant cette phase), le P de pression se transforme rapidement en P de performance (Anonyme 15).



HPLC moderne



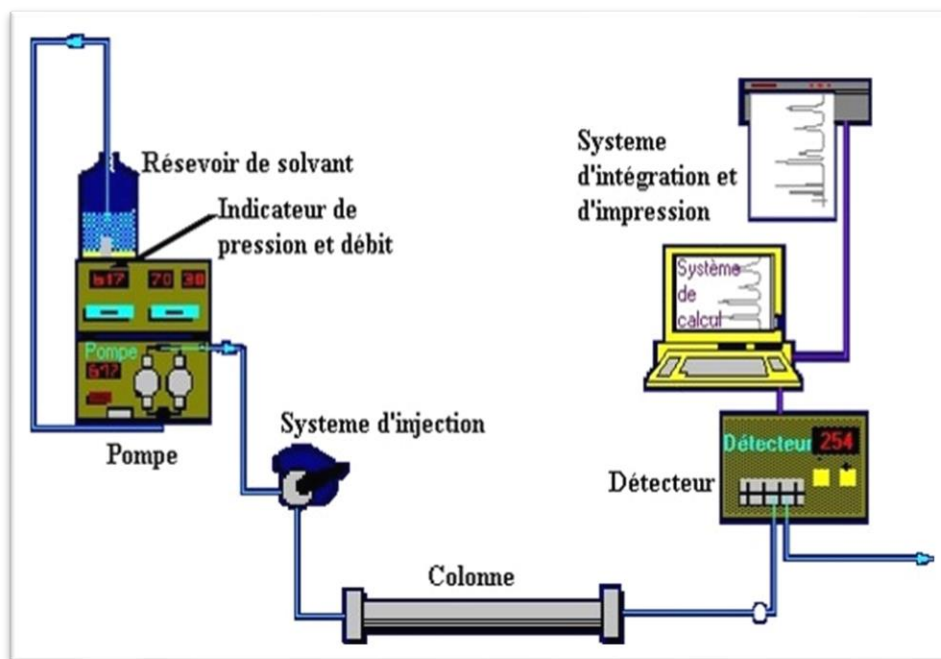
HPLC classique

**Figure 10** : HPLC moderne et classique.

#### b) Principe de HPLC

Un solvant est utilisé pour dissoudre les composés à séparer (solutés). Ce mélange est introduit dans la phase liquide mobile (éluant). Selon la composition des molécules, elles interagissent à des degrés avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire ; les différents solutés se distinguent par un pic en sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (Anonyme 15).



**Figure11** : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC (Anonyme15).

### c) Les Composants

#### ✓ *Le réservoir de la phase mobile*

Il contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluant (solvant de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluion (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe qui réalise le mélange demandé. (Ben Saad ; 2013).

#### ✓ *La pompe*

Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux et les pompes pour HPLC peuvent être équipées d'un dispositif de purge qui permet de chasser les bulles d'air emprisonnées. Elle permet de travailler soit :

- ❖ En mode isocratique, c'est à dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.
- ❖ En mode gradient, c'est à dire avec une variation des constituants du mélange d'éluant.

Les paramètres d'une pompe sont :

- ❖ Débit : 0,01 à 10 mL/min
- ❖ Stabilité < 1% (<0,2% pour des chromatographies d'exclusion diffusion)
- ❖ Pression maximale > 350 bars

Certaines sont pilotées par informatique (bien utile lors de l'utilisation de gradient de dilution) (Anonyme15).

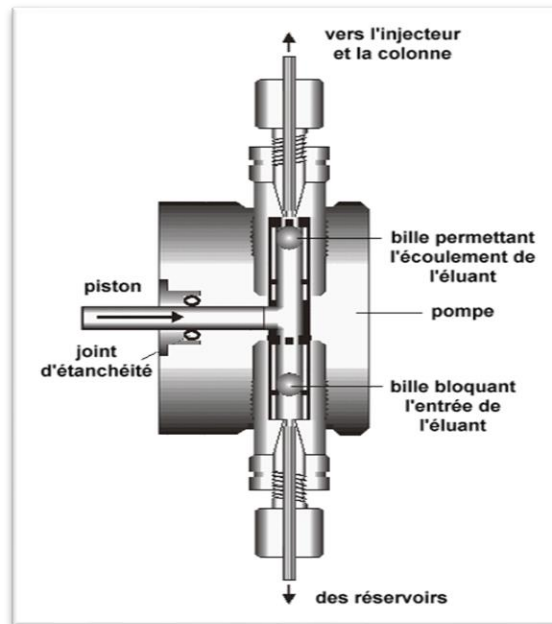


Figure 12: Principe de pompage HPLC (HPLC ,2020).

### ◆ L'injecteur

Il existe deux méthodes pour injecter l'échantillon :

- ✓ L'injecteur manuel est équipé d'une vanne à plusieurs voies située avant la colonne sur le trajet de la phase mobile. Une micro-seringue est utilisée pour introduire l'échantillon à analyser dans un petit volume tubulaire appelé boucle, et l'échantillon est ensuite inséré avec un flux de phase mobile.
- ✓ L'injection se produit automatiquement grâce à une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe utilisée dans l'injecteur. Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans affecter la pression de la colonne (Ben Saad ; 2013).

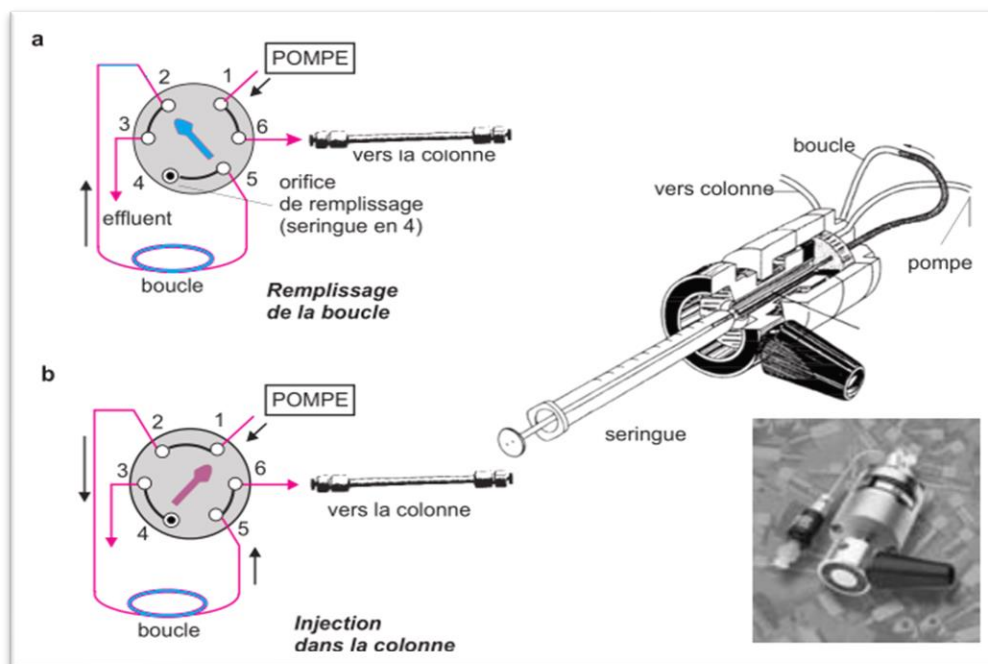


Figure 13 : Phases de l'injection avec une boucle (HPLC ; 2016).

#### ◆ Colonne

La colonne est l'élément majeur de la chaîne HPLC. C'est un tube en inox rempli de silice, de silice greffée ou particules polymériques (d'un diamètre de  $3\mu\text{m}$ ,  $5\mu\text{m}$  ou  $10\mu\text{m}$ ) ou même par un autre liquide en cas de séparation par chromatographie de partage. Par ailleurs, le choix d'une colonne HPLC est lié aux paramètres suivants : le type de la phase stationnaire, la longueur, le diamètre des particules ( $D_p$ ) et le débit de la phase mobile supportable (BEN SAAD ; 2013).

#### ◆ Le détecteur

Le détecteur est relié à la sortie de la colonne. Les solutés en sortie de la colonne chromatographique sont en solution très diluée dans une phase éluant dont la nature et la composition varient d'une analyse à l'autre, de ce fait un détecteur est nécessaire puisqu'il permet de suivre en continu la séparation et de mesurer la concentration des solutés. Le choix d'un détecteur dépend à la fois des caractéristiques physiques des composés à séparer et des conditions opératoires.

Le détecteur suit l'apparition des analytes. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Il existe différents types de détecteurs :

- ❖ Détecteur UV-visible
- ❖ Réfractomètre

- ❖ Détecteur à fluorescence
- ❖ Détecteur à barrette de diodes (DAD) (BEN SAAD, 2013)

### ◆ Intégrateur

Afin d'effectuer des analyses exactes permettant d'avoir le dosage le plus précis des différents échantillons, il faut chercher à séparer correctement les pics avant de les intégrer. Et l'intégration consiste à mesurer la surface sous un pic.

insi, la détection d'un pic chromatographique par l'intégrateur dépend de deux paramètres suivants :

- ❖ La largeur attendue des pics.
- ❖ Le seuil d'intégration (sensibilité) (Anonyme15).

### d) Grandeurs caractéristiques

Les principales grandeurs caractéristiques de l'HPLC sont : le temps ( $t_m$ ), le temps de rétention ( $t_r$ ), la largeur du pic, facteur de rétention du pic ( $k'$ ), l'efficacité ( $N$ ) / nombre de plateaux théoriques, la sélectivité ( $\alpha$ ) et la résolution ( $R$ ).

- ❖ **Temps mort ( $t_m$ )** : C'est le temps que met un soluté non retenu à sortir de la colonne (temps passé dans la phase mobile) exprimé en minutes.
- ❖ **Temps de rétention ( $t_r$ )** : C'est le temps que met un soluté à sortir de la colonne ; passé dans la phase stationnaire et exprimé en minutes, il varie en fonction du débit, la température d'élution, de la phase mobile et du vieillissement de la colonne. Et La surface du pic est fonction de la quantité du constituant dont il est la trace.
- ❖ **La largeur d'un pic** : est caractéristique de l'efficacité de la séparation. Cette grandeur est mesurer a mi-hauteur ( $\delta$ ) ou à la base du pic ( $\omega$ ) en mini-mètre (mm).
- ❖ **Facteur de rétention du pic ( $k'$ )** : est le rapport de la quantité d'un soluté dans la phase stationnaire et dans la phase mobile. Il est définit par la capacité de la colonne à retenir le composé dans les conditions d'élution paramétrées.

$$k' = \frac{t_r - t_m}{t_m}$$

$1 < k' < 5 \rightarrow$  Elution optimale

- ❖ **L'efficacité (N)/ nombre de plateaux théoriques** : Elle mesure la finesse des pics, plus N est grand, plus le pic est fin et la colonne sera plus efficace.

$$N = 16 \frac{(tr)^2}{(w)^2} = 5,54 = \frac{(tr)^2}{(w)^2}$$

À partir de cette valeur peut être calculée la hauteur équivalente à u plateau théorique (HEPT) H, qui sert à comparer des colonnes de longueur différente.

$$H = \frac{L}{N}$$

(L ; longueur de la colonne)

- ❖ **Sélectivité ( $\alpha$ )** : Elle mesure la capacité de la colonne à séparer les maximas des pics.

$$\alpha = \frac{K'2}{K'1}$$

- ❖ **Résolution (R)** : Elle mesure la qualité de séparation et d'absence de recouvrement entre les deux pics considérés.

$$R = \frac{2(tr1 - tr2)}{w1 + W2}$$

**R>1.5 (les pics sont correctement séparés) (Anonyme 15 & Ben Saad ; 2013).**

### e) Le chromatogramme

Les résultats observables d'une analyse HPLC se présentent sous la forme d'une courbe du signal détecté en fonction du temps, c'est le chromatogramme (**Figure 13**).

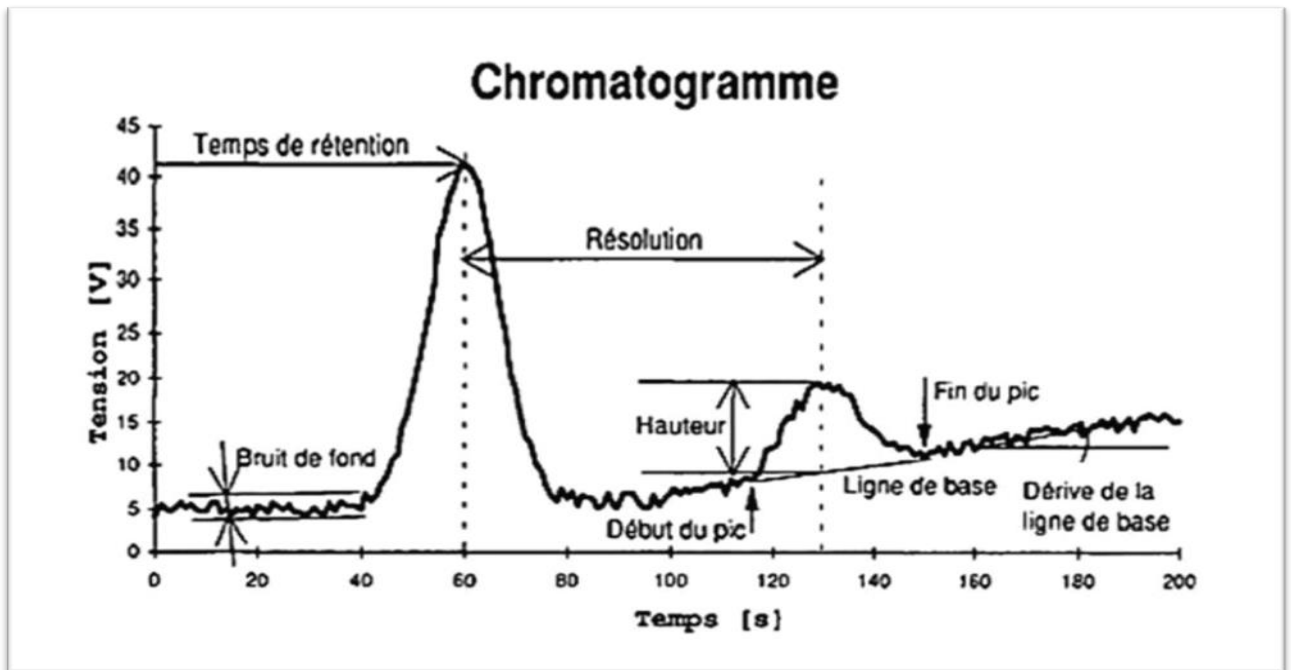


Figure 14 : Différents paramètres modélisables pour un chromatogramme.

### 2.6.5. Contrôle qualité microbiologique

Le contrôle microbiologique des médicaments dépend du type de médicament. En effet, aucune croissance microbienne en aérobiose et anaérobiose, ainsi que l'absence d'éléments pyrogènes, ne sont à prévoir pour les médicaments qui doivent être stériles.

Concernant les médicaments qui ne sont pas obligatoirement stériles, la Pharmacopée européenne recommande de rechercher des germes spécifiques, notamment *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* et *Staphylococcus aureus*, ainsi que d'identifier les germes totaux aérobies, levures et moisissures. La recherche sur ces germes dépend de la forme galénique du médicament. (**Pharmacopée Européenne, 2023**).

Pour garantir la conformité des produits et l'absence de micro-organismes pathogènes tout en respectant les normes de la Pharmacopée Européenne, un contrôle microbiologique doit être effectué également au niveau de l'environnement, du personnel et des équipements.

## 3- Matériels et Méthodes

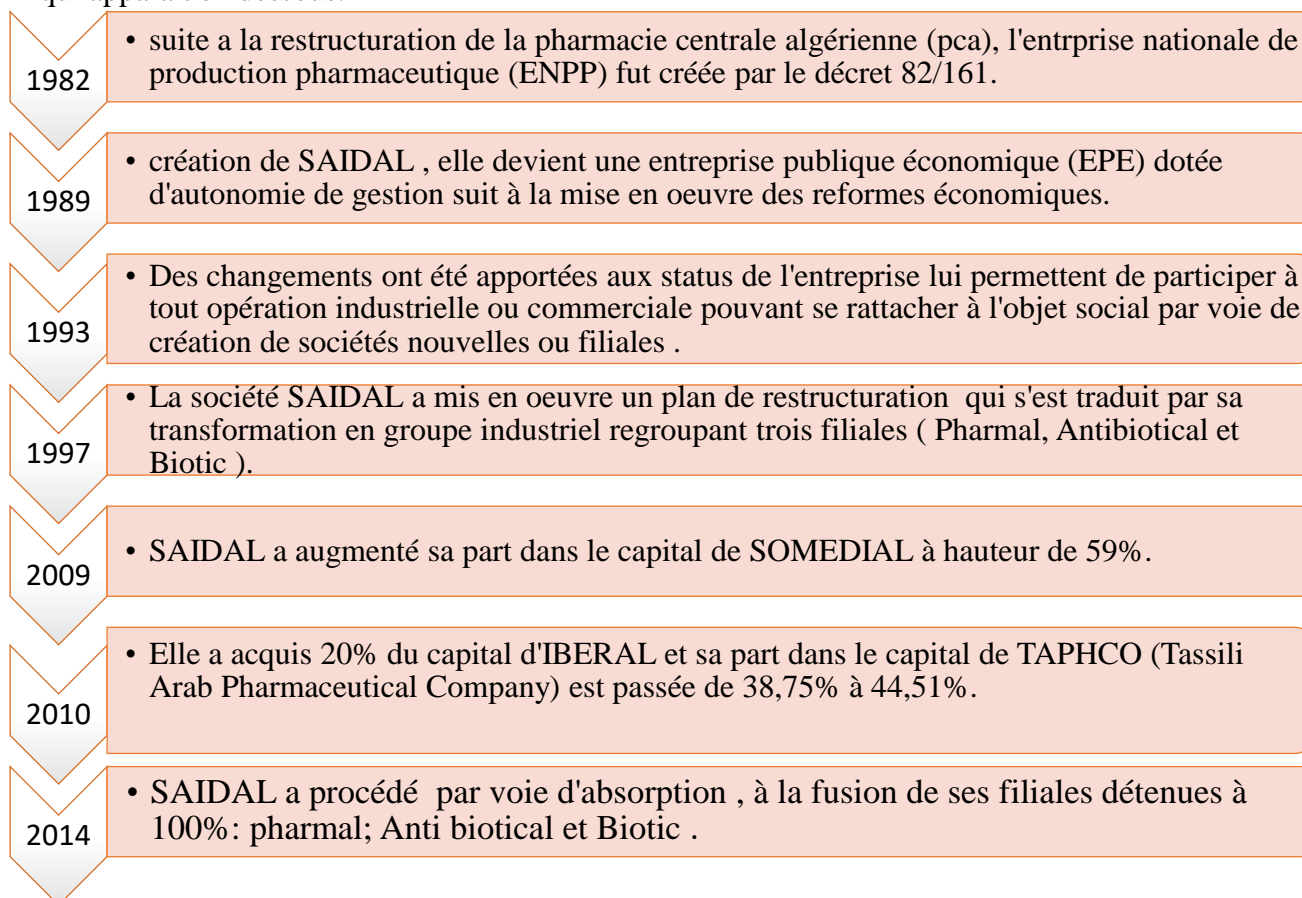
## Matériels et méthodes

L'objectif du présent travail est la fabrication de la pommade FLUCIDAL®3% au sein de l'unité de production PHARMAL (Dar El Beida); suivi des contrôles physicochimiques sur la matière première (PA) Acide niflumique et des contrôles physicochimiques et microbiologiques sur le produit en cours de fabrication (produit semi ouvert : PSO) et fini (PF).

### 3.1- Présentation de lieu de stage (SAIDAL)

#### 3.1.1-Historique du groupe SAIDAL

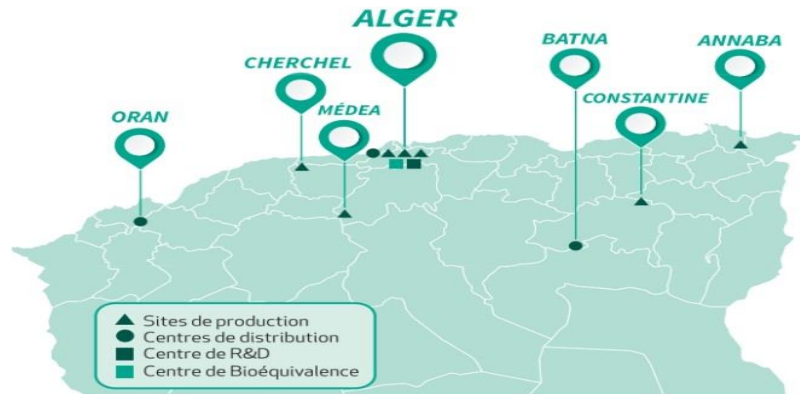
Le groupe SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2,5 milliards dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'état et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques. L'évolution de SAIDAL au fil des années est bien mentionnée dans l'organigramme qui apparaît en dessous.



SAIDAL est le premier laboratoire pharmaceutique producteur des médicaments génériques en Algérie (le leader dans la production des médicaments en Algérie) pour répondre au besoin d'assoier une industrie pharmaceutique locale et même garantir la disponibilité des médicaments et améliorer l'accès des citoyens aux traitements.

L'entreprise est organisé en plusieurs groupes, à savoir : le groupe SAIDAL industriel spécialisé dans la recherche et le développement ; la bioéquivalence ; la production et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain. Par ailleurs, l'entreprise comprend quatre filiales principales situées dans différentes régions de la wilaya d'Alger ; il s'agit de **PHARMAL** à Dar El Beida ; **SOMEDIAL** à Oued Smar ; et **BIOTIC** à El Harrach. D'autres

unités de production sont situées dans les wilayas de Média, Constantine, Annaba et Chercell (Figure15).



**Figure 15:** Distribution des unités de production du groupe SAIDAL sur le territoire nationale

### 3.1.2- Présentation de l'unité de production de dar El Beida

L'unité de Dar El Beida est considérée comme l'unité la plus ancienne des unités de PHARMAL ; elle existe depuis 1958 et appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle été rattachée à 51% et en 1976 à 100% par l'EX PCA (pharmacie centrale algérienne) ce qui a donné lieu aux transformations suivantes:

- Agrandissement de l'unité de 3600m<sup>2</sup> à 6600m<sup>2</sup>.
- la mise au point des produits pharmaceutiques algériens
- Extension du magasin de stockage.
- Modernisation des chaines et des ateliers.

L'activité de cette unité était limitée à la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques : comprimés, gélules, sirops, forme pâteuse (pommade, gel et crème), suspension buvable, sels et solutions dermique. L'unité possède de nombreux locaux, unités ainsi que 3 ateliers de production, à savoir :

- Atelier forme pâteux (gel, pommade, crème).
- Atelier forme liquide (sirops, solution, suspension).
- Atelier forme sèche (comprimés, gélules).

### 3.2- Contrôle de qualité de la matière première

Avant de passer au processus de fabrication de la pommade flucidal3% ; un contrôle physicochimique doit être effectué sur la matière première (Acide niflumique : PA) pour vérifier sa fiabilité avant de l'utiliser dans les préparations pharmaceutiques (pommade FLUCIDAL3%). Les méthodes du contrôles de qualité effectué sur la matière première ainsi que le matériel utilisés ; les conditions opératoires et les normes d'acceptation de chaque

## Matériels et méthodes

---

paramètre étudié sont décrits dans cette partie. Il est important de signaler que certains tests physicochimiques se font habituellement sur la matière première alors qu'ils n'ont pas été effectués ici. Il s'agit du dosage des chlorures, phosphates, cendres sulfuriques ; et le test de la perte de dessiccation.

### 3.2.1- Equipements, matériels et systèmes

Le matériel utilisé au cours du contrôle physicochimique est décrit comme suit :

\*Balance analytique de précision

\*verrerie (tubes à essai, bécher fiole ; creuset en platine)

\*cuve CCM, plaque CCM au gel de silice F254

\*HPLC ; \*étuve ; \*four à moufle ; \*potentiomètre.

### 3.2.2- Méthodes de contrôle

#### 3.2.2.1-Caractère

Le contrôle de caractère dépend du contrôle de **l'aspect** ; de sorte que la poudre doit être cristalline jaune pâle ; et de **point de fusion** (F) qui devrait être environ 204°C ; En plus, de contrôler la **solubilité** qui doit être : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et soluble dans l'éthanol à 96% et le méthanol.

#### 3.2.2.2- Identification de l'acide niflumique

Ce test est axé sur l'identification de l'acide niflumique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge en comparant le spectre de l'échantillon au spectre de référence (SCR).(2.2.24/phar.EUR10<sup>ème</sup> éd). Voir **annexes (2/3)**.

#### 3.2.2.3- Identification des substances apparentées

Ce contrôle est réalisé par chromatographie liquide afin d'assurer une meilleure séparation des constituants de la matière et de quantifier les substances apparentées (impureté B, impureté A, impuretés non spécifiées et sommes des autres impuretés que B) après avoir préparé une solution témoin et autre à examiner.

## Matériels et méthodes

### A. Préparation des solutions

La méthode de préparation est décrite dans le tableau (5)

**Tableau (5)** : préparation des solutions pour le contrôle de substances apparentées de (MP) par HPLC.

Solution témoin	Solution à examiner
-dissolvez (5mg d'impureté A, 5mg d'impureté B et 6mg d'impureté E) d'acide niflumique SCR dans 20ml d'acétonitrile R, puis, ajoutez 5ml de solution à examiner et complétez à 50ml avec de l'eau R. -prélevez 1ml de cette solution et complétez à 100ml avec un mélange à volumes égaux d'acétonitrile R et d'eau R.	-dissolvez 20mg d'acide niflumique dans 10ml d'acétonitrile R et complétez à 20ml avec de l'eau R.

### B- Conditions opératoires

\***Colonne** :

-dimensions : l=0,125m, Ø=4mm

-phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5µm)

-température : 25°C

\***Phase mobile** : acide phosphorique R, acétonitrile R, eau R (2,5v ; 500v ; 500V)

\***Débit** : 1ml /min \*injection : 10µl

\***Détection** : spectrophotométrie à 267nm

\***Enregistrement** : 4fois le temps de rétention de l'acide niflumique

\***Rétention relative par rapport à l'acide niflumique** : (T de rét= environ 5,5min) ; impureté A= environ 0,25 ; impureté B= environ 0,57 ; impureté E= environ 0,64.

### C- Normes d'acceptation (Conformité du système (solution témoin))

La Résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et E.

Les limites :

## Matériels et méthodes

---

-impureté B : au maximum 4fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,4%).

-impureté A : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1%).

-impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic du à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin est (0,10).

- somme des impuretés autres que B : au maximum 2 fois la surface du pic du à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2%).

-Limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic du à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05%).

### 3. 3-Procédé de fabrication de FLUCIDAL à 3% :

Après avoir confirmé l'efficacité de la matière première, il est nécessaire d'obtenir l'approbation du laboratoire d'analyses physico-chimiques concernant la qualité et la propreté des outils nécessaires à la préparation de la pommade **FLUCIDAL 3%**, notamment ceux qui entrent en contact avec la pommade ; là nous pouvons passer au procédé de fabrication.

#### 3.3.1- Matériels utilisés

La fabrication de Flucidal® à 3% nécessite l'utilisation de différents appareils et machines, comme mentionné dans le tableau 6.

**Tableau 6:** Matériels utilisés pour la fabrication du FLUCIDAL® à 3%.

Matériels	Figures
<p>- Balance portée 60Kg et 300Kg type SARTORIUS. -Balance portée 60Kg et 300Kg type METLER.</p>	
<p>-Cuve de préparation en acier inoxydable munie d'un racleur, mélangeur, disperseur et d'un mélangeur broyeur de type FRYMA, munie d'un agitateur.</p>	
<p>-Cuve de stockage en acier inoxydable de capacité 400 Litres, type FRYMA, munie d'un agitateur.</p>	
<p>Entubeuse de ligne de conditionnement IWKA TFS 20. Encartonneuse et étiqueteuse type IWEKA CP 150.</p>	

### 3.3.2- Pesée des matières premières

Les quantités de matières premières nécessaires (principe actif et excipients) pour chaque lot fabriqué sont mesurées dans la centrale de pesées ; puis, les étiquettes de pesée sont remplies et attachées sur chaque sac pesé. Dans le local de préparation, les instructions de fabrication suivantes doivent être vérifiées ;

- Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
- Le port des gants et masques est obligatoire lors de la manipulation du produit.
- Joindre les attestations de propreté du matériel.
- Vérifier l'étiquetage des matières premières.
- Fermer les portes au moment des opérations.
- Effectuer la contre-pesée des matières premières (principe actif et excipients) : Acide niflumique (PA) < 50µm, palmitosetearate de polyéthylène glycol (TEF OSE 1500), macroglycerides laurique (LABRAFIL M2130 CS), acide stéarique, huile de vaseline fluide, parahydroxybenzoate de méthyle sodique / méthyle paraben sodée (NIPAGINE SODEE), acide sorbique, essence de citron liquide, essence de lavandine et eau purifiée.

### 3.3.3- Préparation

La formulation du FLUCIDAL® est basée principalement sur les préparations de deux mélanges, qui sont la phase aqueuse et la phase huileuse qui servent à préparer la phase émulsion.

#### 3.3.3.1- Préparation de la phase aqueuse

Dans la cuve de pré-mélange, transférer l'eau purifiée, et chauffer à une température de 50°C. Ensuite, incorporer le nipagine sodée et acide sorbique. Enfin, chauffer le mélange sous agitation à une température de 70°C, on agit pendant 30min.

#### 3.3.3.2- Préparation de la phase huileuse

D'abord, introduire dans la cuve de fabrication le tefose et le labrafil. Puis, Chauffer à une température de 140°C jusqu'à liquéfaction des matières (environ 45min) et refroidir à une température de 70°C. Ensuite, incorporer l'huile de vaseline fluide et acide stéarique sous agitation pendant 5minutes. Enfin, mélanger à une température de 70°C, et une vitesse d'agitation de 21trs/min pendant 90min.

#### 3.3.3.3- Préparation de l'émulsion

La pommade FLUCIDAL® à 3% est une émulsion eau/huile (non-miscible), qui se prépare dans les suivantes :

## Matériels et méthodes

- Transférer la phase aqueuse vers la phase huileuse, en déclenchant la pompe à vide pendant 5min et refroidir à 40°C ;
- Actionner l'agitateur pendant 10 à 15min ;
- Incorporer sous agitation l'acide niflumique, actionner l'homogénéiseur pendant 3min et agiter pendant 5min
- Ajouter l'essence de citron liquide et l'essence de lavandin et homogénéiser pendant 30min puis refroidir la pommade à 30°C, sous agitation.

### 3.3.4- Transfert et stockage

Le transfert du mélange vers la cuve de stockage se fait grâce à un système de pompage, à une température de 30°C, et une vitesse d'agitation à 40trs/min. Au final, effectuer un prélèvement pour analyse physicochimique du produit semi fini (UV & PH).

### 3.3.5- Conditionnement

#### 3.3.5.1- Conditionnement primaire

Avant de commencer et pendant le processus de conditionnement, plusieurs vérifications doivent être faites :

- ✓ La vide ligne et le remplissage de la fiche correspondante ;
- ✓ La conformité de matériaux de conditionnement ;
- ✓ La conformité de l'inscription sur l'étiquette : nom, numéro de lot, date de fabrication, et date de péremption ;
- ✓ La cadence de la ligne de remplissage (90 à 100 tours/min) ;
- ✓ L'aspect de conditionnement ;
- ✓ Le marquage de numéro de lot sur le tube ;
- ✓ Le marquage de la date d'expiration sur le tube ;
- ✓ Contrôler le poids unitaire des tubes ( $40 \pm 2$ g) et remplir la fiche correspondante.

Enfin, le contrôle de la répartition de la pommade sur l'entubeuse de ligne de conditionnement IWEKA TFS 20 dans des tubes VERNIS de 40g (**Figure16**).



**Figure 16:** Tube pommade FLUCIDAL®3%, 40g

### 3.3.5.2- Conditionnement secondaire

Avant et durant le lancement du conditionnement secondaire, les vérifications suivantes sont effectuées :

- ✓ L'alimentation de l'encartonneuse en : étuis, prospectus, vignettes, et en tubes de 40g.
- ✓ La conformité des articles de conditionnement
- ✓ La conformité des inscriptions à savoir : le nom du produit, le numéro de lot, la date de fabrication, la date de péremption et la décision d'enregistrement sur la vignette et l'étui.
- ✓ L'aspect de conditionnement (**figure17**)



**Figure17** : Boites pommade FLUCIDAL 3%, 40G

## 3.4- Contrôle de qualité de FLUCIDAL<sup>®</sup> 3 %

Les méthodes des contrôles effectués sur le produit FLUCIDAL<sup>®</sup> à 3 % (lot 0205) ainsi que le matériel utilisés ; les conditions opératoires et les normes d'acceptation de chaque paramètre étudié sont décrits dans cette partie.

### 3.4.1- Contrôle du produit semi ouvert (PSO)

#### 3.4.1.1- Caractère

Le contrôle de caractère dépend du contrôle de l'**aspect** ; de sorte que la pommade doit être homogène et brillante de couleur blanche à légèrement jaunâtre et à odeur de citron.

#### 3.4.1.2- pH

Le test se résume à **déterminer le PH de la pommade** après avoir préparé une solution aqueuse à 10% de la pommade (10g de pmdé dans 100ml d'eau) ; la norme de ce dernier doit être dans l'intervalle de [3,5- 4,5].

#### 3.4.1.3- Dosage de l'acide niflumique par Ultra-violets

L'acide niflumique a été dosé à l'aide d'un spectrophotomètre UV dans les conditions suivantes (\*blanc : Ethanol à 96% ; \*cuve en quartz de 10mm ;  $\lambda=290\text{nm}$ ). Les deux solutions standard (étalon) et l'échantillon (la solution à examiner) sont préparés comme mentionné dans le tableau7.

**Tableau 7: étapes de préparation des solutions du dosage de l'acide niflumique par UV**

Etalon	Echantillon
<ul style="list-style-type: none"><li>*introduire une prise d'essai exactement pesé de 30mg d'acide niflumique (matière première titrée) dans une fiole de 100ml.</li><li>*Dissoudre avec 50ml d'éthanol à 96%.</li><li>*compléter au volume avec le même solvant et bien agiter.</li><li>*introduire 1ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec l'éthanol à 96%.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>*Introduire une prise d'essai exactement pesé de 1g du produit FLUCIDAL® pommade à 3% dans une fiole de 100ml.</li><li>*Ajouter 50 ml d'éthanol à 96%.</li><li>*Dissoudre en chauffant la solution dans un bain marie pendant 3min, laisser refroidir.</li><li>*Compléter au volume avec le même solvant et bien agiter.</li><li>*Introduire 1ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec l'éthanol à 96% ( la concentration finale en acide niflumique est de 0,006mg/ml).</li></ul>

La teneur recherché est la quantité de l'acide niflumique contenu dans 100g de pommade ; ainsi que la valeur de teneur exigée par le dossier technique FLUCIDAL doit être inclus dans l'intervalle (T= [2,7-3,3]) ; la formule appliquée pour le calcul est la suivante :

$$\text{Teneur (\%)} = \frac{\text{ABSe}}{\text{ABSst}} \times \frac{\text{Pst}}{\text{Pe}} \times \text{T}$$

\*ABSe : Absorbance de l'acide niflumique dans la solution à examiner (la moyenne).

\*ABSst : Absorbance de l'acide niflumique dans la solution standard (la moyenne).

\*Pst : Prise d'essai de l'acide niflumique dans la solution standard en mg.

\*Pe : Prise d'essai du produit fini en mg.

\*T : Titre en matière première exprimé en %.

### 3.4.2- Contrôle du produit fini (PF)

#### 3.4.2.1- Caractère

C'est le même principe que la pommade en état intermédiaire (PSO) ; la pommade doit être homogène brillante de couleur blanche à légèrement jaunâtre avec une odeur de citron.

#### 3.4.2.2- PH et Poids moyen

Dans ce cas-là la détermination du PH et du poids moyen d'un tube contenant la pommade FLUCIDAL à 3% est obligatoire pour la vérification de conformité du produit fini.

La méthode de préparation des solutions de la pommade ainsi que les normes exigées par le dossier technique de la pommade du PH et poids moyen du produit fini sont décrits dans le tableau 8.

**Tableau 8** : préparation des solutions de la pommade pour la détermination de PH et le poids moyen du produit fini et les normes d'acceptation de ces derniers.

Les paramètres étudiés	Méthode de préparation	Les normes d'acceptation
PH	-Préparer une solution aqueuse de 10% de la pommade puis déterminer son PH (10g dans 100ml d'eau).	[3,5 -4,5]
Poids moyen	-Réaliser une pesée moyenne sur 30 tubes prélevés ; puis la comparer aux normes en prenant en considération la tare du tube déterminée lors du contrôle des articles de conditionnement.	38g à 42g

### 3.4.2.3- Dosage du principe actif par HPLC

La méthode adoptée est une méthode chromatographique par HPLC qui permet à la fois le dosage et l'identification de l'acide niflumique.

#### A. Conditions opératoires

Les huit principales conditions exigées pour le dosage du (PA) de FLUCIDAL® à 3% sont :

- Régime isocratique ;
- Phase mobile : Acide phosphorique / Eau/Acétonitrile : 2,5/500/500. Il faut mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0,45µm ensuite dégazer pendant 10min ;
- Colonne : Kintex C8 (25cm× 4, 6mm×5µm) (ou équivalent, colonne recommandée pour les PH les plus faibles) ;
- Longueur d'onde  $\lambda=267\text{nm}$ \*volume d'injection =10µl ;
- Débit : 2,0ml/min ;
- Température de la colonne : 25°C.
- Température de l'échantillon : 25°C.

#### B- conformité du système

Pour la vérification de la conformité du système il faut réaliser les paramètres suivants sur une solution standard contenant de l'acide niflumique :\*le facteur de symétrie n'est pas

## Matériels et méthodes

supérieur à 2 ; et \*l'écart type relatif de la solution standard réalisé sur 5 injections n'est pas supérieur à 2.

### C-Préparation des solutions

La méthode de préparation des solutions pour le dosage de l'acide niflumique par HPLC est décrite dans le tableau 9, ci-dessous

**Tableau 9: préparation des solutions pour le dosage de l'acide niflumique par HPLC**

Solution standard	Solution à examiner
-introduire une prise d'essai exactement pesé de 60 mg d'acide niflumique (MP)titrée dans une fiole de 50ml -dissoudre avec 20ml d'éthanol à96% ; compléter le volume avec le même solvant et bien agiter - introduire 12,5ml de cette solution dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec la phase mobile, la $[C]_f$ obtenue est de 0,3mg /ml.	- introduire une prise d'essai exactement pesé de 2g du produit FLUCIDAL pommade 03% dans une fiole de 50ml -ajouter 20ml d'éthanol à96% ; - dissoudre en chauffant la solution dans un bain marie pendant 3min après laisser refroidir ensuite compléter au volume avec même solvant et bien agiter. -introduire 12,5 ml de cette solution dans une fiole de 50ml -compléter au volume avec la phase mobile ( $[C]_f$ en acide niflumique =0,3mg / ml ; -filtrer la solution sur un filtre membrane de 0,45 $\mu$ m.

### D- Formule de calcul

Pour calculer la teneur en acide niflumique de la pommade FLUCIDAL 3% ; il faut appliquer la formule suivante :

$$T(\%) = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution\ St} \times \frac{Dilution\ e}{Pe} \times \frac{100}{3} \times T$$

Avec :

\*Se : surface de l'acide niflumique dans la solution à examiner (Air essai)

\*Sst : surface de l'acide niflumique dans la solution standard (air standard)

\*Pst : prise d'essai de l'acide niflumique dans la solution standard en mg

\*Pe : prise d'essai du produit fini en mg

\*Dilution St : dilution de la solution standard en ml

\*Dilution e : dilution de la solution à examiner en ml

\*T : titre de la matière première exprimé en %.

## Matériels et méthodes

---

Enfin, la norme d'acceptation de la teneur en principe actif (acide niflumique ) du produit fini (Flucidal à 3%) est : **T= 90-110%**

### 3.4.2.4- Dosage des conservateurs par HPLC (parahydroxybenzoate de méthyle sodique ( Nipagine sodée ) et l'Acide sorbique )

#### *A- conditions opératoires*

Le dosage des deux conservateurs est réalisé dans des conditions précises, l'occurrence :

\*un régime isocratique ;

\*la phase mobile est constitué d'une solution d'acétate d'ammonium (0,05M) ; Acétonitrile[60V/40V], il faut mélanger puis filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0,45µm ensuite dégazer pendant 10min .

\*colonne :Kintex C8(25cm×4,6mm×5µm) ou équivalent (colonne recommandée pour les PH les plus faibles)

\*longueur d'onde =254nm

\*volume d'injection=20µl

\*Débit=1ml /min

\*Température de la colonne 25°C

\*Température de l'échantillon 25°C

#### *B- Conformité du système*

Le test de conformité du système est réalisé sur la solution standard ; afin de mesurer les paramètres : écart type relatif ; le facteur de symétrie et la résolution des pics.

Les critères d'acceptation de ces paramètres sont définis dans le tableau 10.

**Tableau 10** : Critères d'acceptation de conformité de système du dosage des conservateurs

Les paramètres	Les critères d'acceptation
Ecart type relatif de la solution standard réalisé sur 3injections	< ou =2%
Le facteur de symétrie	< ou =2
La résolution des pics entre les deux conservateurs	>ou= 5

C- Préparation des solutions

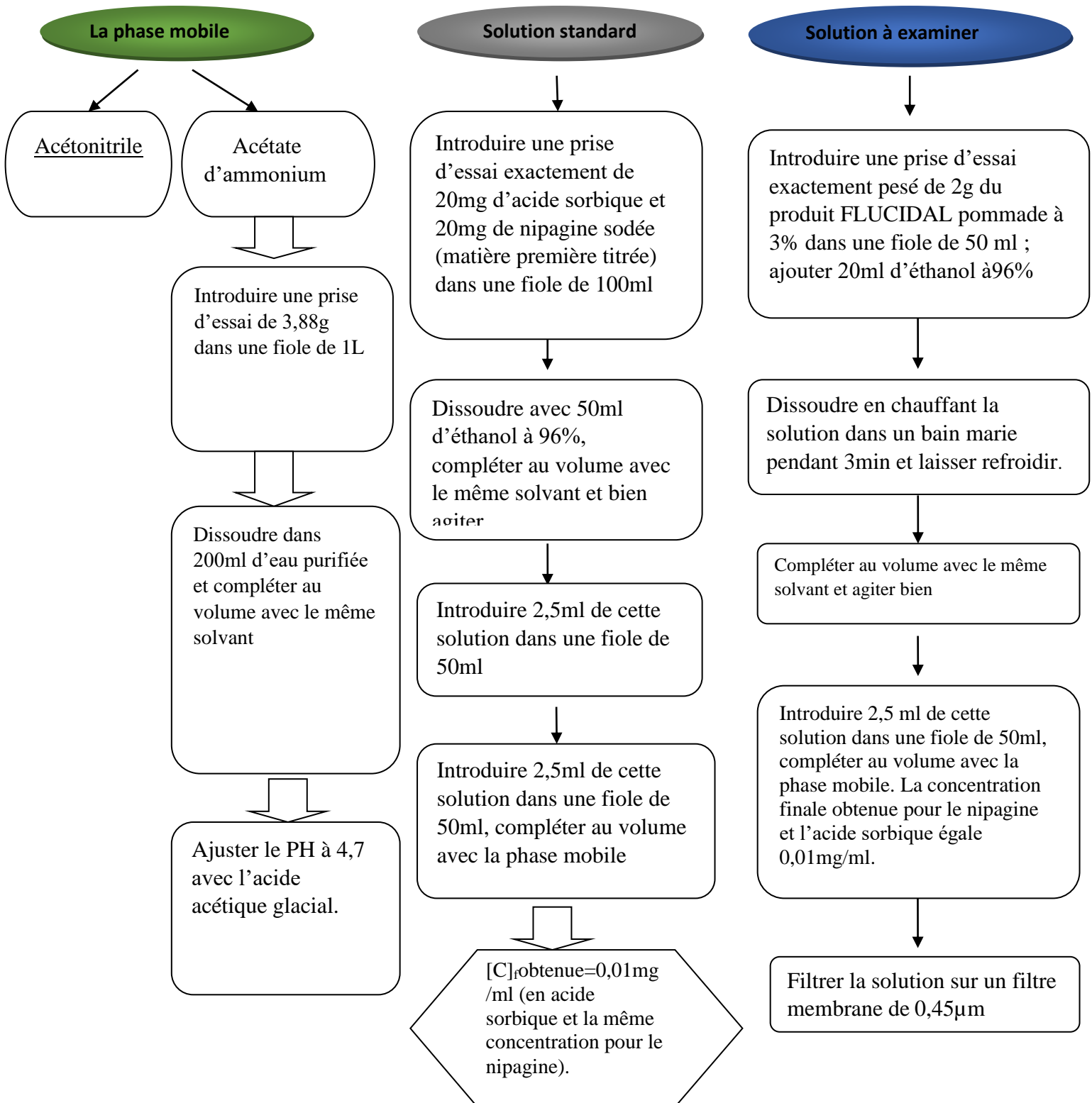


Figure 18 : préparation des solutions pour le dosage des conservateurs par HPLC

## 4. Résultats et interprétations

## Résultats et interprétations

Dans cette partie est présenté l'ensemble des résultats obtenus lors des différents contrôles effectués sur le produit FLUCIDAL® à 3% (lot N° 0205). Il est à rappeler que le contrôle de qualité effectué dans ce travail s'est réalisé par des méthodes physico-chimiques spectrophotométriques et chromatographiques afin de déterminer la fiabilité de la matière première (acide niflumique) et la conformité du produit durant la production (produit semi ouvert : PSO) et produit fini (PF) par rapport aux normes exigées par le dossier technique (pharmacopée 2020, 10<sup>ème</sup> édition) du produit FLUCIDAL®, Méthode interne

### 4.1. Contrôle qualité de la matière première (acide niflumique)

Les tests de caractère et de solubilité de la matière première ont bien montré que cette dernière a un aspect cristallin avec une couleur jaune pale ; et qu'elle pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et soluble dans l'éthanol à 96%, méthanol. Concernant le point de fusion il était à environ 204°C. L'identification du principe actif (acide niflumique) par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge a bien été confirmé via son identité avec le spectre de référence acide niflumique SCR. Par ailleurs, la tache de l'impureté C détectée par CCM était moins intense que celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (50 ppm). La surface des pics HPLC des substances apparentées, en l'occurrence impuretés A ; B ; impuretés non spécifiées ; et la somme des impuretés autres que les impuretés B n'ont pas dépassé le maximum des normes exigées comme mentionné dans le tableau 11, Tous les résultats obtenus dans cette partie étaient conformes aux normes (voir Annexe 2 et 3).

**Tableau 11** : Résultats des substances apparentées contenus dans la MP.

Substances apparentées	Résultats	Normes
Impureté B	0.39	Au maximum 4 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,4%)
Impureté A (%)	0.0	Au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1%)
Impuretés non spécifiées	0.0	Pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,10%)

## Résultats et interprétations

Somme des impuretés autres que B	0.39	Au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0.2 %)
----------------------------------	------	---

## 4.2. Contrôle qualité du produit FLUCIDAL® à 3% semi ouvert

### 4.2.1. Caractères

Le tableau 12 rassemble les résultats obtenus des caractères du produit semi ouvert (PSO), FLUCIDAL® à 3%. L'aspect du FLUCIDAL est blanc à légèrement jaunâtre, et à odeur citronnée ce qui est conforme à la norme de l'aspect exigée. Quant au pH mesuré, il était dans l'intervalle exigé par le dossier technique FLUCIDAL® (pH 3.5 – 4.5).

**Tableau 12** : Caractères du produit semi ouvert de la pommade FLUCIDAL® à 3%.

Produit	Aspect	pH
Pommade FLUCIDAL à 3%	La pommade est brillante, homogène à odeur de citron et de couleur blanche à légèrement jaunâtre.	4.375

### 4.2.2. Résultat du dosage du principe actif par UV

L'analyse spectrale par le spectrophotomètre UV, à une longueur d'onde fixé à  $\lambda = 290$  nm, a permis la détection des absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard (contenant le principe actif) et la solution essai (contenant la pommade).

Les tableaux 13 et 14 regroupent les résultats obtenus des absorbances de l'acide niflumique dans les solutions standard (témoin) et celle à examiner (essai).

## Résultats et interprétations

**Tableau 13** : Absorbances de l'acide niflumique dans la solution standard (témoin).

Numéro de la lecture Standard	Absorbance Standard	Moyenne des Absorbances	Ecart type relatif (RSD)%
Solution témoin 01	0.659	0.6602	0.16
Solution témoin 02	0.6605		
Solution témoin 03	0.6611		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) pour la solution standard calculé par le système, est égale à 0.16% ; donc elle appartient à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne (< 2%).

**Tableau 14** : Absorbances de l'acide niflumique dans la solution à examiner (Essai).

Numéro de la lecture examiné	Absorbance examinée	Moyenne des Absorbances	Ecart type relatif (RSD)%
Solution essai 01	0.6645	0.6607	0.82
Solution essai 02	0.6568		

Selon le tableau 14, la valeur de l'écart type relatif (RSD) pour la solution essai (contient la pommade) calculé par le système, est égale à 0.82%. Donc, elle appartient à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne (< 2%). Par conséquent, le calcul de la teneur en acide niflumique peut être effectué.

Grâce aux valeurs des absorbances obtenus à une longueur d'onde fixée à 290 nm, la valeur calculée de la teneur en acide niflumique dans le PSO est égale à 2.98 %. Donc elle appartient, à l'intervalle exigé par le dossier technique (teneur = 2.7 – 3.3 %), ce qui explique la conformité de notre produit.

### 4.3. Contrôle qualité du produit fini (FLUCIDAL® à 3%)

#### 4.3.1. Caractères

Les résultats obtenus pour le produit fini FLUCIDAL® à 3% de contrôle de caractères sont les mêmes que pour le produit semi ouvert PSO (en cours de production) avec : (PH= 4.18 et aspect= pommade brillante, blanche et homogène).

#### 4.3.2. Contrôle du poids moyen

La pesée moyenne sur 30 tubes prélevés a permis de comparer la valeur obtenue à la norme exigée par le dossier technique FLUCIDAL® (38 - 42 g). De ce fait, en en empoignant en considération la tare du tube déterminée lors du contrôle des articles de conditionnement, la valeur du poids moyen trouvée était égale à 39.95g ce qui a expliqué la conformité de notre produit qui est contrôlé.

#### 4.3.3. Analyse du principe actif

La technique utilisée est une méthode chromatographique par HPLC qui permet à la fois l'identification de l'acide niflumique ainsi que le dosage des conservateurs et du principe actif (acide niflumique), comme suit :

##### 4.3.3.1. Identification

L'identification de l'acide niflumique (PA) permet de mesurer le temps de rétention de ce dernier afin de le différencier sur le chromatogramme.

Ainsi, les valeurs des temps de rétention de l'acide niflumique dans la solution standard (acide niflumique) et la solution essai (la pommade), sont présentes dans le tableau 15.

**Tableau 15** : Temps de rétentions des pics de la solution standard et solution essai.

Temps de rétention de L'acide niflumique dans la solution (minutes)	Temps de rétention 01	Temps de rétention 02	Temps de rétention 03	Temps de rétention moyen
Dans la solution standard	3.788	3.784	3.783	3.785
Dans la solution essai	3.768	3.771		3.770

## Résultats et interprétations

D'après les résultats obtenus, les valeurs du temps de rétention de l'acide niflumique dans la solution à examiner (pommade) presque la même à ceux obtenus avec la solution d'acide niflumique dans la solution standard, avec une moyenne de 3.785 min (témoigne) et 3.770 (essai) ce qui est conforme aux exigences du dossier du lot.

### 4.3.3.2. Conformité du système

Afin de prouver la conformité du système, deux paramètres sont importants à étudier : La répétabilité (RSD) et le facteur de symétrie. Le tableau ci-dessous présente la comparaison des résultats de répétabilité obtenus avec les critères d'acceptation. (**Tableau 16**)

**Tableau 16** : Comparaison des résultats de répétabilité et le facteur de symétrie avec les critères d'acceptation.

Paramètres	Résultats moyens des trois (03) Injections	Critères D'acceptation
La Répétabilité (Related Standard Déviation) « RSD »	0.794%	$\leq 2,0\%$
Facteur de symétrie	1.215	$< 2$

- ✓ Les résultats obtenus répondent aux critères d'acceptation du dossier technique FLUCIDAL® avec des valeurs inférieures à 2% ; ce qui implique que la performance du système HPLC utilisé est conforme et apte à effectuer les analyses quantitatives et qualitatives.

### 4.3.3.3 Résultat du dosage du principe actif (acide niflumique) par HPLC

Le dosage de l'acide niflumique des deux solutions ; standard (acide niflumique) et solution essai (la pommade) à une longueur d'onde de 254 nm a permis de trouver les résultats résumés dans les deux tableaux suivants (**Tableau 17 ; 18**).

## Résultats et interprétations

**Tableau 17** : Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution standard (témoin) par HPLC.

N° d'injection Standard	Surface standard (Air)	Moyenne de la Surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 4	3327807	3309821.479	0.794
Injection 2	3321975		
Injection 3	3279682		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard (témoigne) contenant l'acide niflumique, est égale à 0.277% donc elle répond à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne (< 2%). (**Voir annexe 4**)

**Tableau 18** : Résultats du dosage de l'acide niflumique de la solution essai (à examiner) par HPLC.

N° d'injection Échantillon	Surface échantillon (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 2	3280466	3278586.024	0.081
Injection 1	3276706		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) pour la solution essai (pommade) calculé par le système était égale à 0.081% ; donc dans la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne 10ème édition (< 2%). Les résultats trouvés dans les tableaux ci-dessus ont mené au calcul de la teneur en acide niflumique dans le produit fini (FLUCIDAL® pommade à 3%). En effet, la valeur de la teneur obtenue est égale à 96.95%, appartenant donc à l'intervalle exigée par le dossier technique FLUCIDAL® (90-110 %) ce qui prouve la conformité du produit. (**Voir Annexe 5**)

### 4.3.4. Analyse des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée)

#### 4.3.4.1. Conformité du système

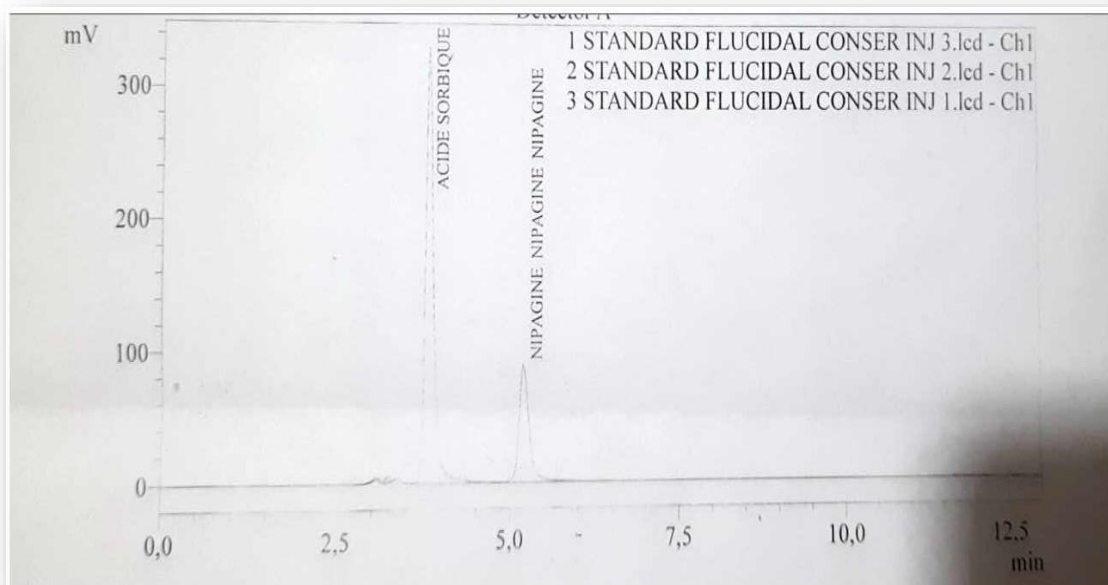
Grâce aux tests réalisés sur la solution standard des conservateurs, les résultats trouvés ont permis d'étudier la conformité du système ; et ce grâce à la comparaison des résultats de la répétabilité, le facteur de symétrie et la résolution entre le nipagine sodée et l'acide sorbique avec les critères d'acceptation (**Tableau 19**).

## Résultats et interprétations

**Tableau 19** : Résultats de la répétabilité, le facteur de symétrie et la résolution entre le nipagine sodée et l'acide sorbique avec les critères d'acceptation.

Paramètres	Résultats moyens des (03) Injections	Critères d'acceptation
<b>La Répétabilité (Related Standard Déviation) « RSD »</b>	0.571% (acide sorbique) 0.383% (nipagine sodée)	$\leq 2,0\%$
<b>Facteur de symétrie</b>	1.403% (acide sorbique) 1.373% (nipagine sodée)	$< 2$
<b>La résolution</b>	9.826	$> 5$

Les résultats obtenus répondent aux critères d'acceptation de résolution (l'USP : Unitedstatepharmacopée) ; ce qui implique la bonne séparation des deux pics ainsi que leur bonne symétrie. La figure19 présente l'allure des pics chromatographiques correspondant la solution standard contenant les deux conservateurs (nipagine sodée et l'acide sorbique) **Voir annexe 6.**



**Figure 19** : Chromatogramme de la solution standard (Conservateurs) pour la résolution

### 4.3.4.2. Résultats du dosage des conservateurs par HPLC

#### A- Rultat du dosage d'acide sorbique par HPLC

Les résultats du dosage de l'acide sorbique des deux solutions ; standard et solution essai à une longueur d'onde de 254 nm sont résumés dans les deux tableaux 20, 21.

<b>Tableau 20</b> : Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution standard par HPLC			
<b>N° d'injection standard</b>	<b>Surface standard (air)</b>	<b>Moyenne de la surface</b>	<b>Ecart type relatif (RSD)</b>
<b>Injection 10</b>	2838565	2833356	0.229
<b>Injection 6</b>	2832097		
<b>Injection 9</b>	2829405		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard (contenant les deux conservateurs), est égale à 0.229%, par conséquent, elle répond à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne (< 2%). **Voir annexe 7**

<b>Tableau 21</b> : Résultats du dosage de l'acide sorbique de la solution essai par HPLC.			
<b>N° d'injection Echantillon</b>	<b>Surface échantillon (air)</b>	<b>Moyenne de la surface</b>	<b>Ecart type relatif (RSD)%</b>
<b>Injection 1</b>	2444895	2450024	0.296
<b>Injection 2</b>	2455153		

Selon les résultats obtenus, l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution essai (contenant la pommade) qui est égale à 0.296 répond à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne 10ème édition (< 2%).

De ce fait, les résultats trouvés ont permis de calculer la teneur en acide sorbique du produit fini (FLUCIDAL® pommade à 3%). Ainsi, la valeur de la teneur trouvée est égale à 0.044%, appartenant donc à l'intervalle exigée par le dossier technique FLUCIDAL® (0.020-0.055 %) ce qui explique la conformité de notre produit. **(Voir annexe 8)**

## Résultats et interprétations

### B- Résultat du dosage de nipagine sodée par HPLC

Les résultats du dosage de nipagine sodée des deux solutions ; standard et solution essai (contenant la pommade) à une longueur d'onde de 254 nm sont résumés dans les deux tableaux 22, 23.

N° d'injection standard	Surface standard (air)	Moyenne de la surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 9	912487	913799	0.123
Injection 10	914929		
Injection 11	913981		

La valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution standard (contenant les deux conservateurs), est égale à 0.123%, par conséquent, elle répond à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne (< 2%). **Voir annexe 9**

N° d'injection Échantillon	Surface échantillon (Air)	Moyenne de la Surface	Ecart type relatif (RSD)%
Injection 1	941293	961709	3.002
Injection 2	982124		

Selon le tableau il ressort que la valeur de l'écart type relatif (RSD) calculé par le système pour la solution essai est égale à 0.061%. De ce fait, elle répond à la norme d'acceptation exigée par la pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition (< 2%). Les résultats trouvés dans les tableaux ci-dessus ont permis de calculer la teneur en nipagine sodée du produit fini (FLUCIDAL® pommade à 3%). Ainsi, la valeur de la teneur trouvée est égale à 0.053%, appartenant donc à l'intervalle exigée par le dossier technique FLUCIDAL® (0.020-0.055 %) ce qui explique la conformité de notre produit. **Voir annexe 10**

## 5- Conclusion

## Conclusion

---

Les résultats des analyses physicochimiques effectués au sein du laboratoire de département physico-chimie de l'unité PHARMAL, SAIDAL Dar El Beida (Alger) sur la pommade FLUCIDAL 3% ont permis de déduire les points suivants :

- ✚ La conformité des paramètres physicochimiques de la matière première (acide niflumique) avec les normes de la pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition (2020), et ce pour les caractères, à savoir aspect, couleur, solubilité, et point de fusion de la poudre; Identification du principe actif par spectrophotométrie d'absorption IR ; et la dose des impuretés C, A ; B ; impuretés non spécifiées ; et la somme des impuretés autres que les impuretés B évaluée par HPLC
  
- ✚ La conformité des paramètres physicochimiques du FLUCIDAL 3% semi ouvert avec la PE 10<sup>ème</sup> édition (2020), et ce pour les caractères du mélange, en l'occurrence couleur, odeur et pH ; et la dose de l'acide niflumique estimée par spectrophotométrie d'absorption UV.
  
- ✚ La conformité des paramètres physicochimiques du produit fini FLUCIDAL 3% avec la PE 10<sup>ème</sup> édition (2020), et ce pour les caractères de la pommade, à savoir : aspect, couleur, pH ; poids moyen des tubes ; et dosage du principe actif et des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée) par HPLC.

## 6. Références Bibliographique

## Références bibliographiques

---

**Aiache JM., Beyssac E., Cardot JM., Hoffart V., Renoux R.** Initiation à la connaissance du médicament. 5ème édition, Elsevier Masson, France. 5-12 p ;2008.

**AOUACHRIA S** ; Chromatographie ; Université Batna 2, studuco .com, page 5-6, 2016.

**Belbacha Selma** ; L'EAU, VALIDATION ET QUALIFICATION D'UNE UNITE FORME LIQUIDE ; UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA ;2019.

**BEN SAAD L** ; Étude de la séparation des FLUOROQUINOLONES PAR HPLC : APPLICATION À L'ÉTUDE DE LEUR DÉGRADATION PAR RAYONNEMENT GAMMA ; Université Tunis El Manar Faculté des Sciences de Tunis ;2013.

**BENZITOUNI Rayen, ZIANI Naima** ; Fabrication de deux comprimés pelliculés : l'Hydroxychloroquine et l'Azithromycine et implications dans le traitement du Covid-19/Application en pédiatrie dans la wilaya d'AnnabaAlgérie ; UNIVERSITÉ BADJI MOKHTARANNABA ;2021.

**BEROUAL K. Dr Torche S et Dr Bensegueni L** ; chapitre 6 ; les Anti-Inflammatoires ; INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES Université de Constantine Mentouri1 cours pharmacologie spéciale A3 ; page 1-3 ; consulter 2023.

**BOUCHICHA, C., Aouifer, B., Guembeir, Y.** Le contrôle de la qualité physicochimique et pharmaceutique de deux médicaments de l'appareil respiratoire cas du Salbutamol et Bromhexine. Mémoire mastère : Contrôle de qualité et Analyses. Université de Jijel ;2008.

**Chahinez saliha balha, Kheira diaf , zineb elbehri ,nedji besbes** ;IMPROVEMENT OF THE THERAPEUTIC EFFECTS OF NIFLUMIC ACID BY DIFFERENT FORMULATION TECHNIQUES; journal marocain Chimie. Heterocycl., 2021, Volume 20, Issue 2, Page 68-79.

**Dangoumau J., Moore N., Molimard M., Fourier-reglat A., Latry K., Haramburu F., Miremont-Salame Gh., Titier K** ; Pharmacologie générale. Universite Victor Segalen-bordeaux, France. 511 p ;2006.

**Dessaigne, A** ; Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Paris : Heures de France.13p ; 2004.

**Green C., Dhaliwal M., Lee S., Nguyen V., Curtis H., Stock G** ; Guide sur l'accès aux traitements liés au VIH/SIDA. Genève, Suisse. 73p ; 2003.

## Références bibliographiques

---

**HAMICI A** ; Les préparations semi-solides pour application cutanée ; Université Mostefa Ben Boulaid Batna -2-Faculté de médecine ; page 7 ;2020.

**Hammouni M** ; Thèse de docteur en pharmacie ; « Bonne pratique de fabrication » ; université Cheikh Anta Diop de Dakar ; page 6-7 ; 2002.

**Keith D. Tait** ; ilocis.org ; Chapitre 79 ; L'industrie pharmaceutique.3ème édition. France.

**Laure Gravlo** ; Reformulation d'un produit historique : la Pommade MERCIER® ; Université FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE Sciences pharmaceutiques ; page 62 ; 2017.

**Le Hir A., Chaumeil C., Brossard D.,** Crauste Manciet S., Charrueau J ; Pharmacie galénique. 9ème édition, Elsevier, France. 3-5 p ;2009.

**Le Hir A., Chaumeil JC., Brossard D** ; Pharmacie galénique. Bonne pratique de fabrication des médicaments. 9ème édition, Elsevier Masson, France. 6-8 p ;2009.

**Mazouz Y,** L'UTILISATION DE LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE POUR LA CARACTERISATION DES MINERAUX, UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI, (OUM EL BOUAGHI), page 2-4, 2011.

**M.A Bolzinger, S. Briançon, Y. Chevalier, F. Puel,** Produits pâteux et mécanismes impliqués Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides. Article, publié le 10mars2015.

**NUHRICH Alain** ; Anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ; UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université Victor-Segalen BORDEAUX 2 ; 25/09/2009.

**Paul-Étienne B, Hélène M, Jean-Yves N, Michel P, René Raymond P** ; MÉDICAMENTS ; vol 2 ;2023.

**Philippe FAGNONI** ; Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11.S1 Notions élémentaires ; page 3 ; 2018.

**Thierry F., Yveline R., Jean-Yves P., Christiane H** ;Initiation à la connaissance du médicament. Lavoisier, Paris. 12-17 p ; 2010.

**Thomas boulanger,** pharmacien ; power point pharmacologie : les anti-inflammatoires ; IFSI ; page 50-52 ; décembre2017.

**Xavier Gruffat** ; Inflammation ; 09.10.2022.

Anonyme 1 : Qu'est-ce qu'un médicament ? sante.gouv.fr ;2016.

## Références bibliographiques

---

[sante.gouv.fr\)-soins-et-maladies-medicaments-le-bon-usage-des-medicaments-article-qu-est-ce-qu-un-medicament](https://sante.gouv.fr)-soins-et-maladies-medicaments-le-bon-usage-des-medicaments-article-qu-est-ce-qu-un-medicament)

Anonyme 2 : Pharmacologie. Origine, présentation et mode d'administration des médicaments IFSI S1 ANGERS ; page 6 ; consulté 2023.

[docplayer.fr-22954478-Pharmacologie-origine-presentation-et-mode-d-administration-des-medicaments-ifs1-angers.htm](https://docplayer.fr-22954478-Pharmacologie-origine-presentation-et-mode-d-administration-des-medicaments-ifs1-angers.htm).

Anonyme 3 : Médicaments princeps ; ansm.sante.fr ; 2020.

[ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps](https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps).

Anonyme 4 : Silverson France ; Comment fabriquer des émulsions, des crèmes et des pommades pharmaceutiques ; 2019.

[youtube.com-watch-my](https://youtube.com-watch-my).

Anonyme 5 : substances active acide-niflumique ; vidal.fr ; chapitre 1 ; 16/01/2013.

[Vidal.fr-medicaments-substances-acide-niflumique-101.html-synthese](https:// Vidal.fr-medicaments-substances-acide-niflumique-101.html-synthese).

Anonyme 6 : Cours Les composés à caractère lipidique ; Consulter 2023.

[fdanieau.free.fr-cours-bts-A1-biochimie-Lipides\\_3.pdf](https://fdanieau.free.fr-cours-bts-A1-biochimie-Lipides_3.pdf).

Anonyme 7 : BIEN UTILISER LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) ; Vidal.fr ; 8/11/2020&ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STÉROÏDIENS ; pharmacomedicale.org ; 12/05/2022.

[Vidal.fr-medicaments-utilisation-bon-usage-paracetamol-aspirine-ains-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html](https:// Vidal.fr-medicaments-utilisation-bon-usage-paracetamol-aspirine-ains-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html).

[pharmacomedicale.org-medicaments/par-specialites-item-anti-inflammatoires-non-steroidiens](https://pharmacomedicale.org-medicaments/par-specialites-item-anti-inflammatoires-non-steroidiens).

Anonyme 8 : Cours Commun de Résidanat, : Prise en charge de la douleur aigue Sujet 61 ; medecinesfax.org ; 2020.

[medecinesfax.org-useruploads-files-61\\_Douleur-.pdf](https://medecinesfax.org-useruploads-files-61_Douleur-.pdf).

Anonyme 9 : Qu'entend-on par Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ; binder-world ; Gmbh 2015.

[binder-world.com/fr-fr/bibliotheque/detail/quentend-on-par-bonnes-pratiques-de-laboratoire-bpl-Bonne-Pratiques-de-Laboratoire-\(BPL\)](https://binder-world.com/fr-fr/bibliotheque/detail/quentend-on-par-bonnes-pratiques-de-laboratoire-bpl-Bonne-Pratiques-de-Laboratoire-(BPL)).

Anonyme 10 : Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments ; ansm.sante.fr ; Consulter 2023.

[ansm.sante.fr-page-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments](https://ansm.sante.fr-page-autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments).

Anonyme 11: ICH (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use); dictionnaire.acadpharm.org; 8/10/2021.

## Références bibliographiques

---

[dictionnaire.acadpharm.org-](https://dictionnaire.acadpharm.org-)

[\(International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use\)](#) .

Anonyme 12 :LE CONTTOLE QUALITE, Contrôle des processus -introduction au contrôle qualité, Système de Gestion de la Qualité au Laboratoire page 76-108,

[extranet.who.int/lqsi/sites/default/files/attachedfiles/LQMS%206%207%208%20Quality%20Control\\_1.pdf?fbclid=IwAR2Kgusc67\\_bN\\_O2NgkDJD25v-Uk3YSb0QI6hh-rTACmNo6t4QkD97IQ1Dw](https://extranet.who.int/lqsi/sites/default/files/attachedfiles/LQMS%206%207%208%20Quality%20Control_1.pdf?fbclid=IwAR2Kgusc67_bN_O2NgkDJD25v-Uk3YSb0QI6hh-rTACmNo6t4QkD97IQ1Dw).

Anonyme 13 :Spectrophotomètre UV-visible, Centre SPIN – Génie des Procédés, mines-stetienne.fr, consulté 2023.

[mines-stetienne.fr/spin-fr/ressources/caracterisation/spectrophotometre-uv-visible/](https://mines-stetienne.fr/spin-fr/ressources/caracterisation/spectrophotometre-uv-visible/).

Anonyme 14 : Comment marche la chromatographie ? technobio.fr, 2022.

[technobio.fr/comment-marche-la-chromatographie/](https://technobio.fr/comment-marche-la-chromatographie/).

Anonyme 15 : HPLC Principe et appareillage ; Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire -Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen Page1/11 Mercredi 20 /01/ 2010.

[sms-bse-bgb.ac-normandie.fr/HPLC-Principe-et-appareillage](https://sms-bse-bgb.ac-normandie.fr/HPLC-Principe-et-appareillage).

### Organisation et autres

**BASE DE DONNÉES 1 PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS**; ministère des Solidarités et de la santé ; Consulter 7/08/2023.

**Fiche technique** ; instruction de fabrication et de conditionnement de la pommade Flucidal à 3% pour application locale ; groupe saidal Dar El-Beida ; 2018.

**Organisation mondiale de la Santé (OMS)** ; Département Vaccins et Produits Biologiques Technologie de la santé et produits pharmaceutiques ;1997.

**Notice pharmaceutique** ; Flucidal à 3% ; 2017.

**Pharmacopée Européenne** ; 11ème édition ; Consulter 2023.

**Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC** ; chimieanalytique.com ; 09/09/2020.

**Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)** ; analyticaltoxicology.com ; 28 octobre, 2016.

### Webographie

**Site web 1:**[fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_niflumique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_niflumique)(Consulter15/08/2023).

## 7. Annexes

Dans cette partie seront exposés des informations supplémentaires concernant les Chromatogrammes et les spectres obtenus lors des analyses effectuées par HPLC et IR sur l'acide niflumique (PA) et les conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée).

## Annexe 1 : Notice

14/09/2023 13:22

Notice patient

### NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 26/12/2007

#### Dénomination du médicament

**FLUNIR 3 POUR CENT, pommade**  
Acide niflumique

#### Encadré

##### Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

Elle contient des informations importantes sur votre traitement et votre maladie.  
Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.  
Si les symptômes s'aggravent ou persistent, consultez votre médecin.

#### Sommaire notice

##### Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?
3. COMMENT UTILISER FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?
6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

##### 1. QU'EST-CE QUE FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

###### Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'acide niflumique.

###### Indications thérapeutiques

Il est indiqué, chez l'adulte (plus de 15 ans), en traitement local d'appoint des entorses et le traitement des veinites post-sclérotérapiques, en cas de réaction inflammatoire intense.

##### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?

###### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

###### Contre-indications

N'utilisez jamais FLUNIR 3 POUR CENT, pommade dans les cas suivants:

- à partir du 6ème mois de la grossesse,
- antécédent d'asthme à ce médicament ou à un médicament apparenté, notamment autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine,
- antécédent d'allergie aux autres constituants,
- sur peau lésée, quelle que soit la lésion: lésions suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

###### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec FLUNIR 3 POUR CENT, pommade:

agence-prd.ansm.sante.fr/ph/codecodes/notice/N0171142.htm

14

14/09/2023 13:22

Notice patient

#### Posologie

La posologie usuelle est de 1 application 3 fois par jour.

#### Mode d'administration

Voie locale.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après chaque utilisation.

#### Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez utilisé plus de FLUNIR 3 POUR CENT, pommade que vous n'auriez dû:  
Rincez abondamment à l'eau et consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

#### Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez d'utiliser FLUNIR 3 POUR CENT, pommade:  
N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée d'utiliser.

#### Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES ÉVENTUELS ?

##### Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, FLUNIR 3 POUR CENT, pommade est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

• Comme pour les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, exceptionnellement peuvent survenir des réactions allergiques le plus souvent de type rougeur localisée.

• En raison de la présence de **parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle**, risque d'**eczéma de contact**; exceptionnellement, **réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes**.

Dans tous ces cas : **avertir votre médecin**

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

##### 5. COMMENT CONSERVER FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

##### Date de péremption

Ne pas utiliser FLUNIR 3 POUR CENT, pommade après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

##### Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

##### Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

#### 6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

##### Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?

La substance active est: l'acide niflumique.

Les autres composants sont: le mono et le dipalmitoate de polyéthylène glycol, macrogol 400, paraffine liquide, glycérol polyoxyde saturé, acide stéarique, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, parfum gamma, eau purifiée.

##### Forme pharmaceutique et contenu

agence-prd.ansm.sante.fr/ph/codecodes/notice/N0171142.htm

34

14/09/2023 13:22

Notice patient

#### Qu'est-ce que FLUNIR 3 POUR CENT, pommade et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de pommade. Tube de 40, 50 et 80 g

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

#### Titulaire

UPSA CONSEIL  
3, rue Joseph Monier  
92500 Rueil-Malmaison

#### Exploitant

UPSA CONSEIL  
3, rue Joseph Monier  
BP 325  
92506 RUEIL-MALMAISON CEDEX

#### Fabricant

Laboratoires UPSA  
304, avenue du Docteur Jean Bru  
47000 AGEN  
ou  
BRISTOL-MYERS SQUIBB  
979, avenue des Pyrénées  
47720 LE PAYSAGE

#### Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

#### Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le (date).

#### AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

#### Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

#### Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

#### Autres

Sans objet.

agence-prd.ansm.sante.fr/ph/codecodes/notice/N0171142.htm

44

14/09/2023 13:22

Notice patient

Ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans), en l'absence de données chez l'enfant.

En cas d'apparition d'une réaction anormale de la peau pendant le traitement: **arrêter immédiatement le traitement et avertir votre médecin.**  
Respecter les conseils d'utilisation:

• ne jamais appliquer une dose supérieure à celle qui est recommandée (voir Posologie),

• ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,

• respecter la fréquence et la durée de traitement préconisée par votre médecin.

#### Interactions avec d'autres médicaments

##### Prise ou utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce gel contient un anti-inflammatoire non stéroïdien: l'acide niflumique.

Vous ne devez pas prendre en même temps que ce médicament d'autres médicaments destinés à être appliqués sur la peau contenant de l'acide niflumique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Lisez attentivement la notice des autres médicaments que vous prenez afin de vous assurer de l'absence d'acide niflumique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

##### Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

##### Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

##### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

###### Grossesse et allaitement

**Grossesse** (Par extrapolation avec les autres voies d'administration)

Ce médicament ne sera utilisé pendant les 5 premiers mois de la grossesse que sur les conseils de votre médecin. **A PARTIR DU 6ème MOIS DE GROSSESSE, vous ne devez EN AUCUN CAS prendre DE VOUS-MEME ce médicament.** Bien que le risque de passage de ce médicament dans la circulation générale soit faible, il ne peut être exclu. Ses effets sur votre enfant peuvent avoir des conséquences graves, notamment sur un plan cardio-pulmonaire et rénal, et cela même avec une seule prise.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

###### Allaitement

Les A.I.N.S passant dans le lait maternel, par mesure de précaution, il convient d'éviter de le administrer chez la femme qui allaie.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

###### Sportifs

Sans objet.

##### Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet.

##### Liste des excipients à effet notoire

Liste des excipients à effet notoire: parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé.

##### 3. COMMENT UTILISER FLUNIR 3 POUR CENT, pommade ?

###### Instructions pour un bon usage

Sans objet.

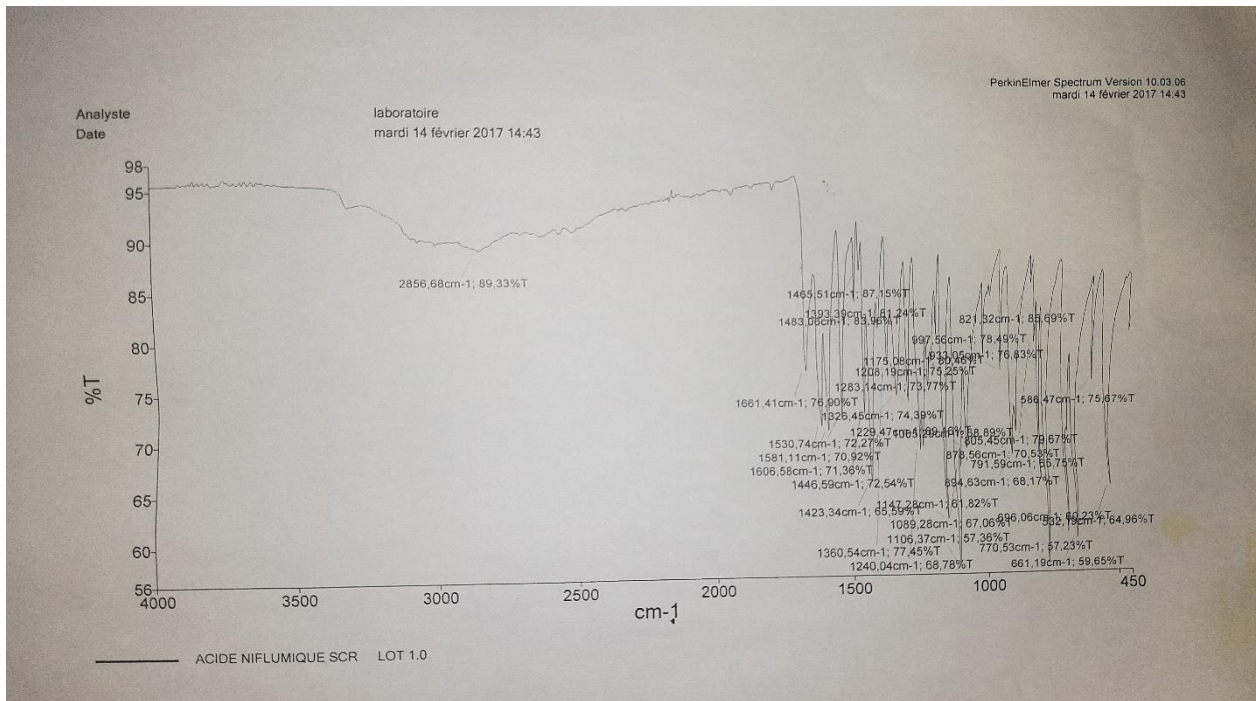
###### Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

agence-prd.ansm.sante.fr/ph/codecodes/notice/N0171142.htm

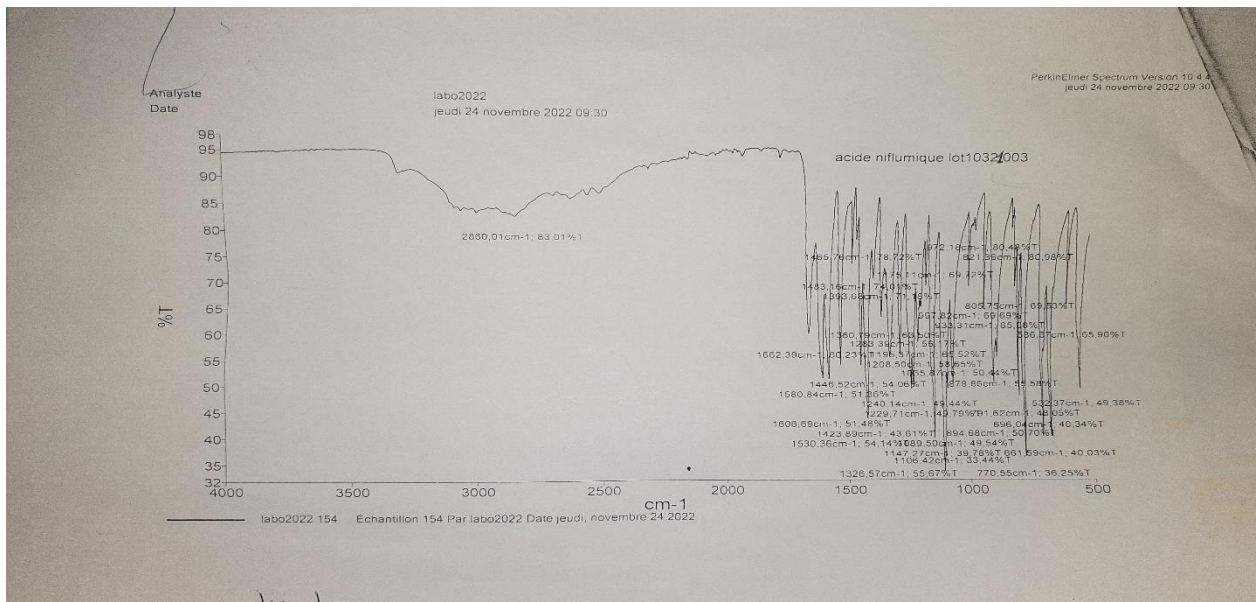
24

# Annexes

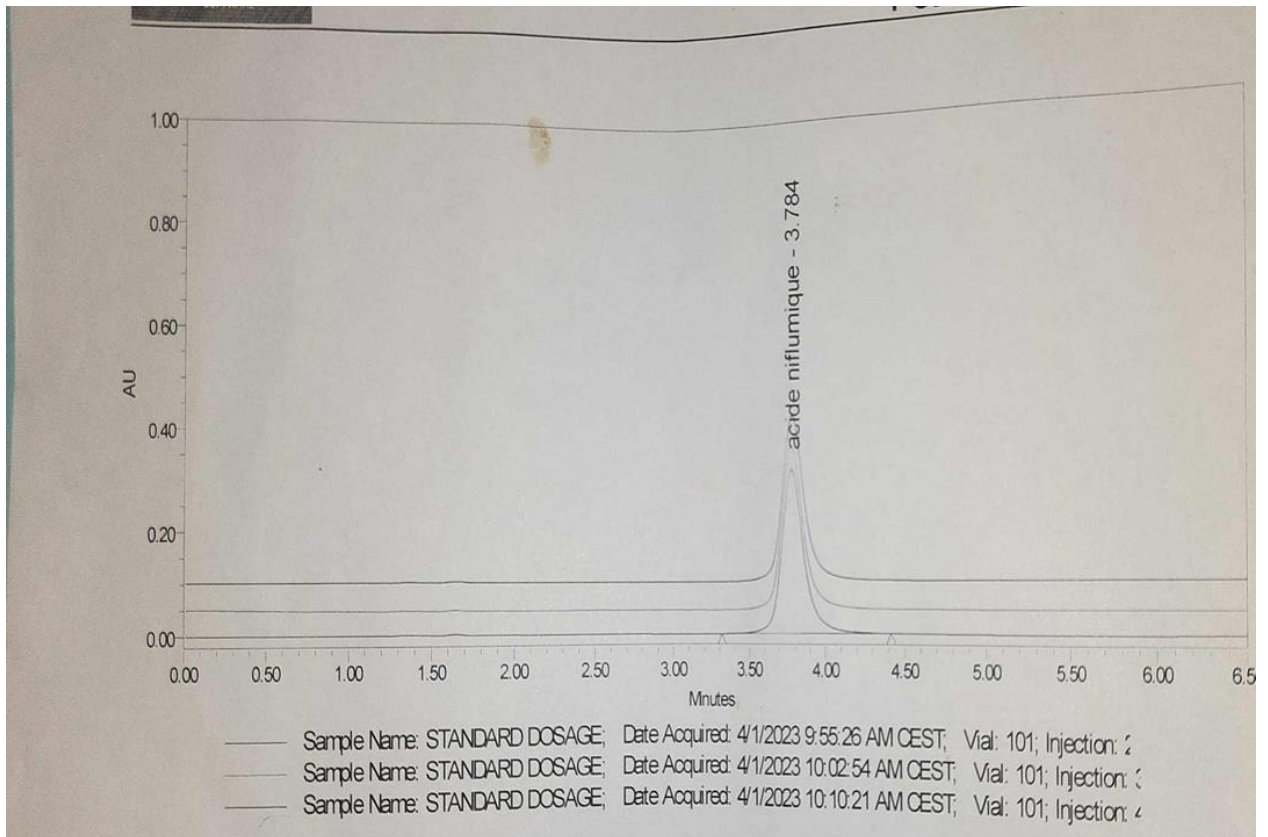
## Annexe 2 : Spectre d'identification de l'acide niflumique (matière première) par SCR.



## Annexe 3 : Spectre d'identification de l'acide niflumique (matière première) par essai.



Annexe 4 : Identification de l'acide niflumique.

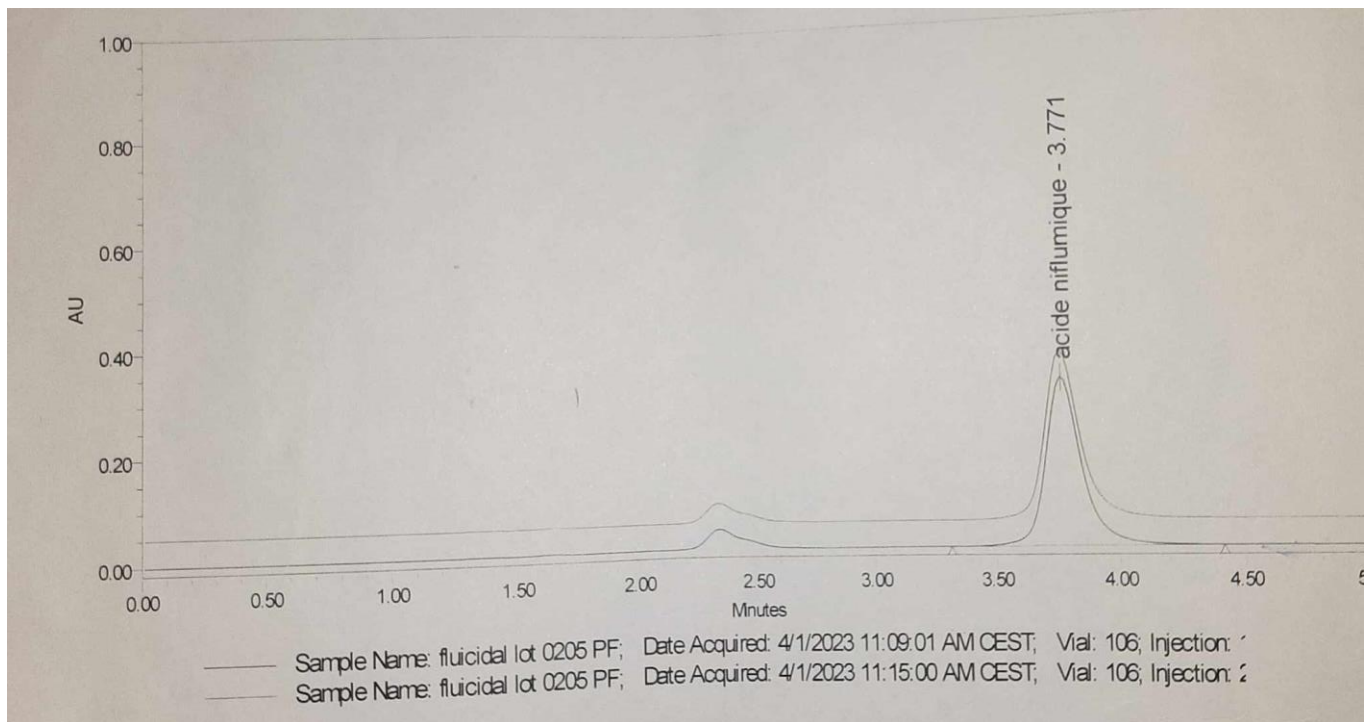


**Peak Summary with Statistics**  
Name: acide niflumique

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	EP Plate Count	K Prime	Symetry Factor
1	STANDARD DOSAGE	101	4	acide niflumique	3.788	3327807	199173.9	3.809203e+003	4.411296e+000	1.202911e+000
2	STANDARD DOSAGE	101	2	acide niflumique	3.784	3321975	199173.9	3.751993e+003	4.405258e+000	1.219924e+000
3	STANDARD DOSAGE	101	3	acide niflumique	3.783	3279682	199173.9	3.800205e+003	4.403579e+000	1.221535e+000
Mean					3.785	3309621.479	199173.866			
Std. Dev.					0.003					
% RSD					0.08	0.794	0.00			

Figure 1 : Chromatogramme de la solution standard (Acide niflumique).

**Annexe 5 : Dosage du principe actif (Acide niflumique) du produit fini (FLUCIDAL®).**



**Peak Summary with Statistics**  
Name: acide niflumique

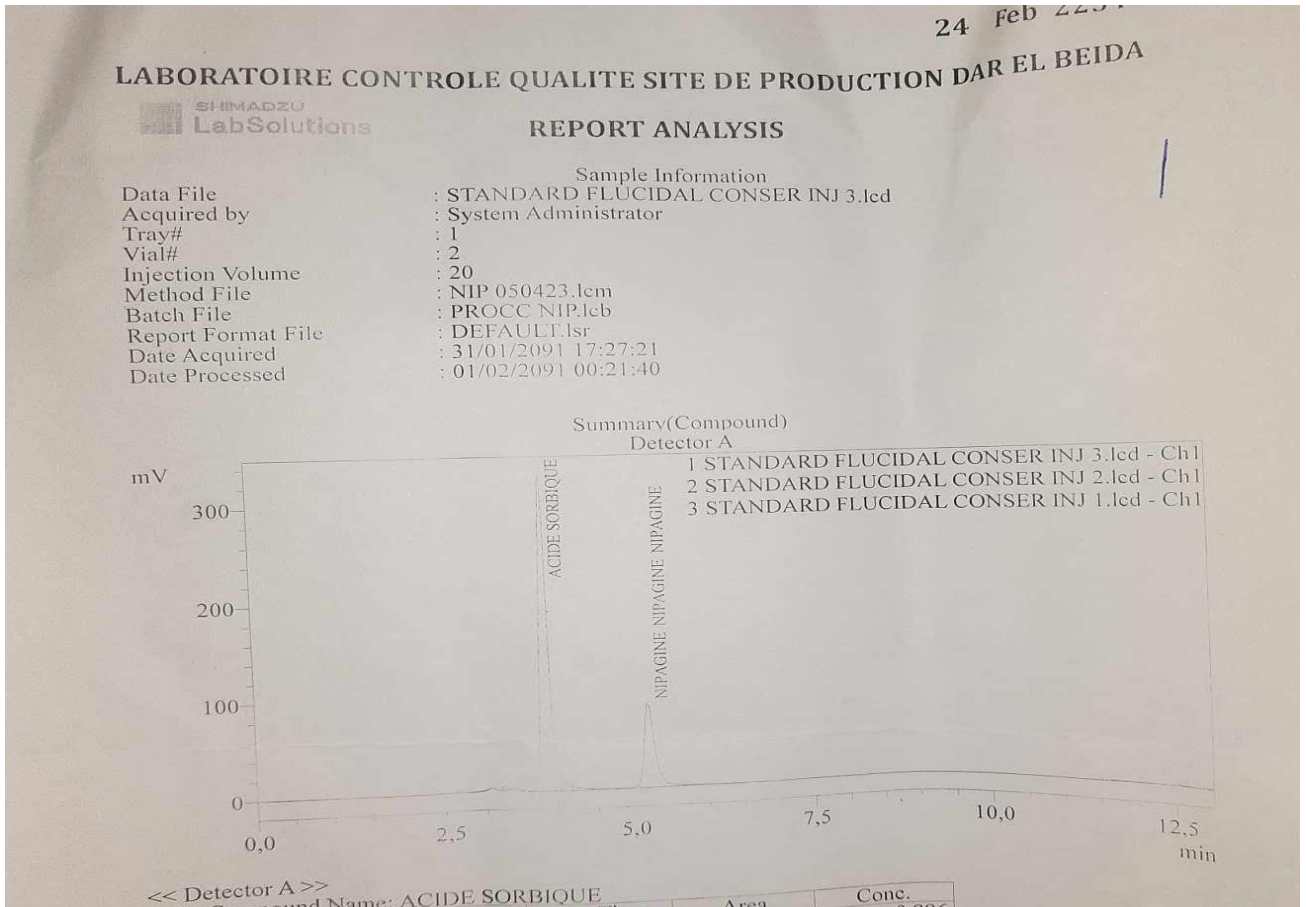
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	EP Rate Count	K Prime	Symmetry Factor
1	flucidal lot 0205 PF	106	2	acide niflumique	3.768	3280466	97.0	3.799294e+003	4.382814e+000	1.232824e+000
2	flucidal lot 0205 PF	106	1	acide niflumique	3.771	3276706	96.9	3.798045e+003	4.387509e+000	1.231963e+000
Mean					3.770	3278586.024	96.955			
Std. Dev.					0.002					
% RSD					0.06	0.081	0.08			

Project Name: FLUCIDAL  
Data File:

**Figure 2:** Chromatogramme de la solution essai produit fini (pommade).

**Annexes**

**Annexe 6 : Conformité du système (résolution entre les deux conservateurs), solution standard.**



<< Detector A >>  
 ID#1 Compound Name: ACIDE SORBIQUE

Title	Ret. Time	Area	Conc.
STANDARD FLUCIDAL CONSER	3,803	2660902	0,996
STANDARD FLUCIDAL CONSER	3,804	2690031	1,004
STANDARD FLUCIDAL CONSER	3,804	2667578	1,000
Average	3,804	2672837	1,000
%RSD	0,015	0,571	0,433

Number of Theoretical Plate(USP)	Tailing Factor	Resolution(USP)
5293	1,401	--
5282	1,406	--
5260	1,401	--
5278	1,403	--
0,312	0,203	0,000

ID#2 Compound Name: NIPAGINE

Title	Ret. Time	Area	Conc.
Analyste :			

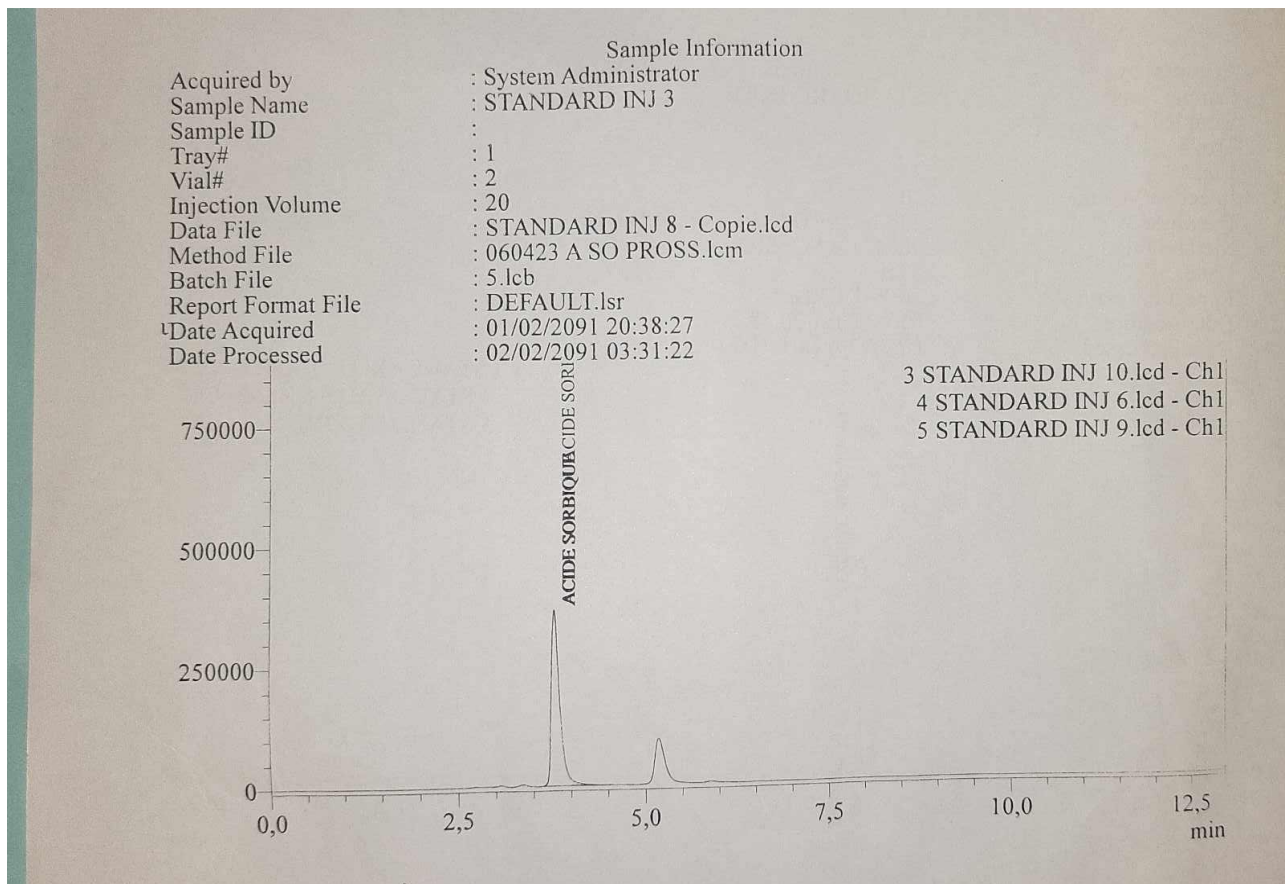
Chef departement physico chimie :

**Summary(Compound)**

Number of Theoretical Plate(USP)	Tailing Factor	Resolution(USP)
6574	1,374	5,968
6557	1,369	5,960
6547	1,376	5,952
6559	1,373	5,960
0,212	0,265	0,131

Figure 3 : Chromatogramme de la solution standard des conservateurs (acide sorbique et nipagine sodée).

Annexe 7 : Dosage des conservateurs (Acide sorbique).



<< Detector A >>  
 ID#1 Compound Name: ACIDE SORBIQUE

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
STANDARD INJ 8 - Copie.lcd	3,797	2833741	1,002	1,424
STANDARD INJ 11.lcd	3,798	2845949	1,006	1,434
STANDARD INJ 10.lcd	3,799	2838565	1,003	1,432
STANDARD INJ 6.lcd	3,797	2832097	0,000	1,434
STANDARD INJ 9.lcd	3,798	2829405	1,000	1,430
Average	3,798	2835951	1,003	1,431
%RSD	0,027	0,229	0,250	0,293

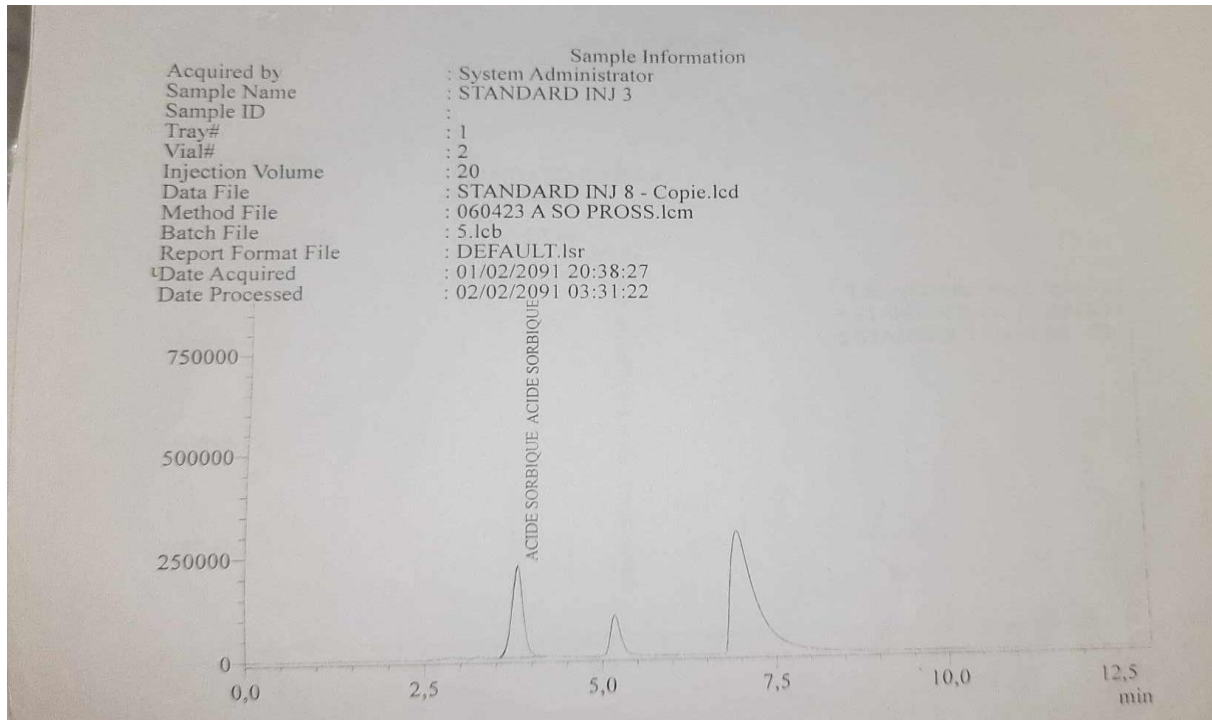
  

Theoretical Plates/meter(USP)	
	36772
	37082
	37016
	36944
	37085
	36980
	0,351

Figure 4 : Chromatogramme de la solution standard (acide sorbique).

## Annexes

### Annexe 8 : Dosage des conservateurs (Acide sorbique) du produit fini (FLUCIDAL®).



<< Detector A >>  
 ID#1 Compound Name: ACIDE SORBIQUE

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
FLUCIDAL LOT 0205 INJ 1.lcd	3,816	2444895	0,044	0,910
FLUCIDAL LOT 0205 INJ 2.lcd	3,812	2455153	0,044	0,961
Average	3,814	2450024	0,044	0,936
%RSD	0,064	0,296	0,296	3,881

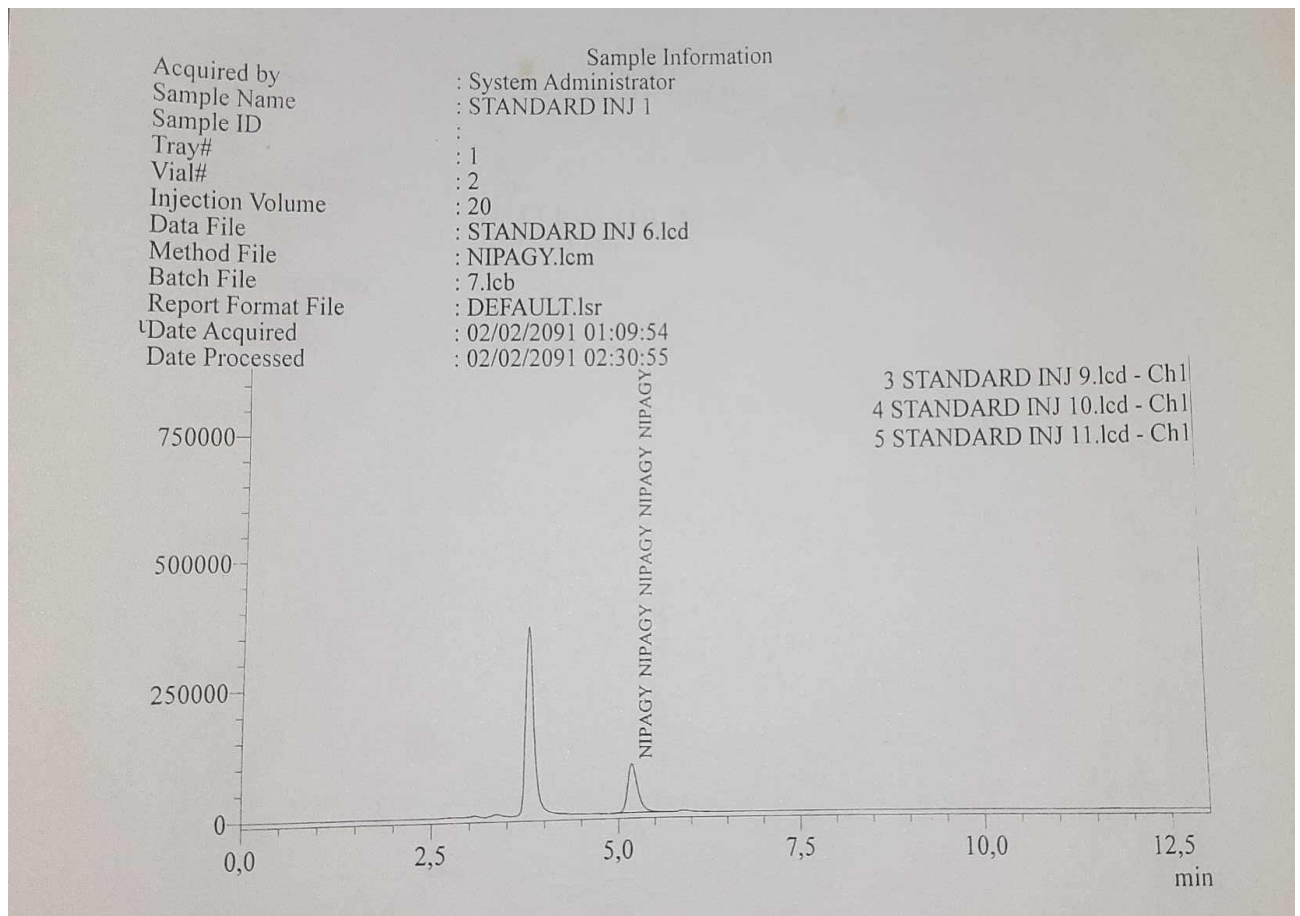
  

Theoretical Plates/meter(USP)	
	16699
	17357
	17028
	2,729

**Figure 5:** Chromatogramme de la solution essai produit fini (pommade) lors du dosage des conservateurs (acide sorbique).

## Annexes

### Annexe 9 : Dosage des conservateurs (nipagine sodée).



<< Detector A >>  
 ID#1 Compound Name: NIPAGY

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
STANDARD INJ 6.lcd	5,183	914185	1,000	1,386
STANDARD INJ 8.lcd	5,183	912338	0,999	1,370
STANDARD INJ 9.lcd	5,185	912487	0,999	1,387
STANDARD INJ 10.lcd	5,186	914929	1,001	1,390
STANDARD INJ 11.lcd	5,185	913981	1,000	1,390
Average	5,184	913584	1,000	1,384
%RSD	0,024	0,123	0,098	0,595

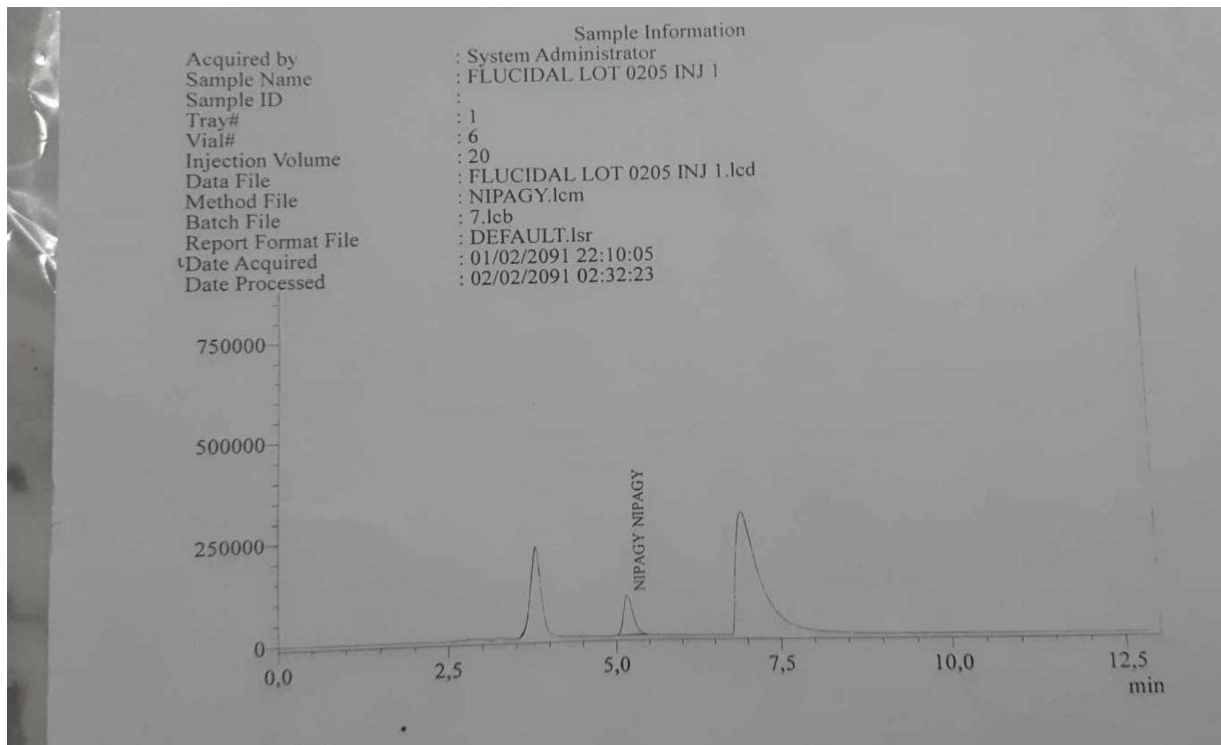
  

Theoretical Plates/meter(USP)	
	45252
	45236
	45259
	45164
	45291
	45240
	0,104

**Figure 6** : Chromatogramme de la solution standard des conservateurs (nipagine sodée).

## Annexes

### Annexe 10 : Dosage des conservateurs (nipagine sodée) du produit fini (FLUCIDAL®).



<< Detector A >>  
 ID#1 Compound Name: NIPAGY

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Tailing Factor
FLUCIDAL LOT 0205 INJ 1.lcd	5,180	941293	0,052	1,277
FLUCIDAL LOT 0205 INJ 2.lcd	5,179	982124	0,054	1,341
Average	5,180	961709	0,053	1,309
%RSD	0,010	3,002	3,002	3,452

Theoretical Plates/meter(USP)	
	40883
	39841
	40362
	1,825

**Figure 7** : Chromatogramme de la solution essai produit fini (pommade) lors du dosage des conservateurs (nipagine sodée)

### Annexe 11 : GLOSSAIRE

**Cortisol** : Connue comme l'hormone du stress, produite par les glandes surrénales en réponse à des situations stressantes telles que la peur, l'anxiété, l'excitation, l'exercice physique...etc.

**COX-1** : Est exprimée dans de nombreux tissus et elle est impliquée dans la production de prostaglandines qui maintiennent l'intégrité de la muqueuse gastrique, la fonction rénale, et la coagulation sanguine.

**COX-2** : Est principalement exprimée dans les tissus inflammatoires et elle est impliquée dans la production de prostaglandines qui contribuent à la douleur, l'enflure et la fièvre.

**Prostacycline** : Appelée aussi prostaglandine I<sub>2</sub>, son action principale est d'empêcher l'agrégation des plaquettes. C'est aussi un vasodilatateur efficace.

**Thromboxine** : Substance proche des prostaglandines, fabriquée dans les plaquettes du sang et dans certains globules blancs. Elle favorise notamment l'agrégation des plaquettes lors d'une lésion d'un vaisseau.

**Prostaglandine** : substance dérivée des acides gras, ayant une structure chimique

Commune produite par l'organisme et servent de médiateur dans un très grand nombre

De phénomènes physiologiques et pathologiques

**Cyclo-oxygénase** : est un enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Son action est inhibée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Actuellement on connaît trois iso enzymes COX : COX-1, COX-2 et COX-3)).

## Résumé

L'objectif du présent travail est le suivi de fabrication de FLUCIDAL® à 3%, ainsi que le contrôle de qualité physico-chimique, effectués au niveau de l'unité PHARMAL de Dar El Beida (Alger). Les tests de caractère de **la matière première** ont bien montré que cette dernière a un aspect cristallin avec une couleur jaune pâle ; insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et l'éthanol à 96%, méthanol ; avec un point de fusion de 204°C. L'identification du principe actif (acide niflumique) par spectrophotométrie d'absorption IR a bien été confirmée via son identité avec le spectre de référence acide niflumique. L'impureté C détectée par CCM était moins intense que celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (50 ppm). Les substances apparentées en l'occurrence impuretés A ; B ; impuretés non spécifiées ; et la somme des impuretés autres que les impuretés B dosées par HPLC n'ont pas dépassé le maximum des normes exigées. Concernant **le produit semi ouvert FLUCIDAL® à 3%**, son aspect était blanc à légèrement jaunâtre, et à odeur citronnée ; à pH 4.37 ; et avec une teneur de 2.98% en acide niflumique. Pour, **le produit fini FLUCIDAL® à 3%**, la pommade était brillante, blanche et homogène, à pH 4.18 ; avec un poids moyen des tubes égale à 39.95g ; le dosage par HPLC a permis de calculer des teneurs en acide niflumique, acide ascorbique et nipagine sodée de 96.95% ; 0.044% ; et 0.053%, respectivement. Pour conclure, tous les résultats mentionnés ci-dessus sont satisfaisants et répondent aux normes exigées par la pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition, donc FLUCIDAL 3% est de bonne qualité physicochimique.

**Mots clés :** Flucidal ; Anti-inflammatoire ; Contrôle physico-chimique ; Produit semi ouvert ; Produit fini ; Pharmacopée européenne ; Matière première.

## **Abstract**

The objective of this work is to monitor the manufacturing of FLUCIDAL® at 3%, as well as physico-chemical quality control, carried out at the PHARMAL unit in Dar El Beida (Algiers). Tests of the character of the raw material have clearly shown that it has a crystalline appearance with a pale yellow color; insoluble in water, easily soluble in acetone and 96% ethanol, methanol; with a melting point of 204°C. The identification of the active principle (niflumic acid) by IR absorption spectrophotometry was confirmed via its identity with the niflumic acid reference spectrum. The impurity C detected by TLC was less intense than that of the chromatogram obtained with the control solution (50 ppm). Related substances in this case impurities A; B; unspecified impurities; and the sum of impurities other than impurities B measured by HPLC did not exceed the maximum required standards. Concerning the semi-open product FLUCIDAL® at 3%, its appearance was white to slightly yellowish, and had a lemony odor; at pH 4.37; and with a content of 2.98% in niflumic acid. For the finished FLUCIDAL® product at 3%, the ointment was bright, white and homogeneous, at pH 4.18; with an average weight of the tubes equal to 39.95g; the HPLC assay made it possible to calculate the contents of niflumic acid, ascorbic acid and sodium nipagin of 96.95%; 0.044%; and 0.053%, respectively. To conclude, all the results mentioned above are satisfactory and meet the standards required by the European Pharmacopoeia 10th edition, therefore FLUCIDAL 3% is of good physicochemical quality.

**Keywords:** Flucidal; Anti-inflammatory; Physico-chemical control ; Semi-open product ; Final product ; European Pharmacopoeia ; raw material.

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو مراقبة تصنيع FLUCIDAL® بنسبة 3%، بالإضافة إلى مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية التي تتم في وحدة PHARMAL في الدار البيضاء (الجزائر العاصمة). وقد أظهرت اختبارات طبيعة المادة الخام بوضوح أن الأخيرة لها مظهر بلوري ذو لون أصفر باهت؛ غير قابلة للذوبان في الماء، قابل للذوبان بسهولة في الأسيتون و 96% من الإيثانول والميثانول. مع نقطة انصهار 204 درجة مئوية. تم تأكيد تحديد المبدأ النشط (حمض النيفلوميك) بواسطة قياس طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء من خلال هويته مع الطيف المرجعي لحمض النيفلوميك. كانت الشوائب C التي اكتشفها TLC أقل كثافة من تلك الموجودة في اللوني الذي تم الحصول عليه باستخدام محلول التحكم (50 جزء في المليون). المواد ذات الصلة في هذه الحالة الشوائب أ؛ ب؛ شوائب غير محددة ولم يتجاوز مجموع الشوائب غير الشوائب B المقاسة بواسطة HPLC الحد الأقصى للمعايير المطلوبة. أما المنتج شبه المفتوح FLUCIDAL® بتركيز 3%، فكان مظهره أبيض إلى مصفر قليلاً، وله رائحة ليمونية؛ عند الرقم الهيدروجيني 4.37؛ وبمحتوى 2.98% من حمض النيفلوميك. بالنسبة لمنتج FLUCIDAL® النهائي بنسبة 3%، كان المرهم لامعاً وأبيضاً ومتجانساً عند درجة حموضة 4.18؛ بمتوسط وزن للأنايب يساوي 39.95 جراماً؛ أتاح اختبار HPLC حساب محتويات حمض النيفلوميك وحمض الأسكورميك ونيباغين الصوديوم بنسبة 96.95%؛ 0.044%؛ و 0.053% على التوالي. في الختام، جميع النتائج المذكورة أعلاه مرضية وتلبي المعايير التي يتطلبها الإصدار العاشر من دستور الأدوية الأوروبي، وبالتالي فإن 3% FLUCIDAL ذو جودة فيزيائية وكيميائية جيدة.

**الكلمات المفتاحية:** فلوسيدال؛ مضاد التهاب؛ السيطرة الفيزيائية والكيميائية. منتج شبه مفتوح؛ المنتج النهائي؛ دستور الأدوية الأوروبي؛ المادة الأولية.



