

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohammed Seddik Ben Yahia – Jijel



Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de Chimie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie
Option : Chimie Pharmaceutique

THEME

***Etude de la stabilité et validation d'une méthode de dosage du
phloroglucinol et Kétoprofène par UV-visible***

Présenté par :

MerikhiChahinez

GuendouzLoubna

Soutenu devant le jury :

Présidente	: BOUNAR Hania	M.C.B. Université de Jijel
Encadreur	:MECHOUCHE Nadia	M.A.A. Université de Jijel
Examineur	: SAHRA Khalil	M.C.B. Université de Jijel
Co-encadreur	:BOUCHLOUKH Hadjira	M.C.A. université de Jijel

Année Universitaire : 2021/2022.

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au niveau du laboratoire de chimie, de la faculté des sciences exactes et informatique de l'université de Jijel.

Avant tout, nous remercions dieu tout puissant de nous avoir donné la chance d'étudier et de nous avoir donné la force, le courage, et la patience de supporter les difficultés et de dépasser la douleur et de nous avoir répondu à nos prières pour accomplir ce travail.

Louange à Dieu et grâce à lui comme il se doit à la grandeur son autorité, à la satisfaction de lui-même, au poids de son trône et à la longueur de ses paroles que nous doivent accomplir cette note, et que les bénédictions et la paix soient sur les plus égarés de la création, notre prophète Mohammed et sa famille et ses compagnons et la paix beaucoup.

*Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur **Mme MECHOUCHE Nadia**, maitre assistante à l'université Mohamed Seddik Ben Yahia-Jijel, pour toutes les instructions qu'elle nous a données et qui ont contribués à enrichir le sujet de notre étude.*

*Je tiens à remercier le Co-encadreur **Mme BOUCHLOUKH Hadjira**, Maître de conférences à l'Université Mohamed Seddik Ben Yahia-Jijel, pour sa disponibilité, ses conseils et leur encouragement.*

*Je voudrais également remercier les membres du Jury : président Mme Bounnar et l'Examineur : **Mr SAHRA Khalil**, Maître de conférences à l'Université Mohamed Seddik Ben Yahia-Jijel pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques.*

*Je tiens aussi à remercier monsieur le chef du département de chimie **HARROUCHE Kamel** pour son soutien et motivation.*

*Nous voudrais également exprimer mes sincères remerciements au **Mme KEMEL Meriem** pour nous avoir aidés à nous donner des informations précieuses sur nos recherches, en plus de nous fournir certains produits chimiques.*

Nous exprimons également ma gratitude et mes remerciements à tout les professeurs qui ont coopéré avec nous dans nos enseignements depuis la première année des mon études jusqu'à la fin du cursus universitaire.

Nous tiennent également à remercier nos amis, nos proches ainsi que les personnes qui, de près ou de loin, nous ont soutenues par leurs paroles et leurs encouragements, qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Dédicace

Je dédie ce mémoire.....

Louange a dieu, prières et paix sur le bian-aimé Mustafa.

Me voici aujourd'hui, et dieu merci, je replie les jours et les années à j'ai veillé, et le résumé des mes études dans ce modeste travail.

*J'ai l'immense honneur de la dédier à **mon cher père ACHOURE** j'espère que dès aujourd'hui de réaliser un de vos rêves.*

*A **ma chère mère SALIHA** vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amor, qui Dieu les protège de tout mal et fais d'eux une lumière pour vie.*

*Ames très chères et frères et sœurs : **YOUSRA, KHAOULA, BOUTAINA, IYAD, ABD NAFAA, ANFAL***

*A chaque famille et je remercie mon futur mari **NASR EDDINE**, pour m'encourager et son soutien financièrement et moralement.*

A toutes mes amies qui m'ont aidé dans mon parcours académique.

*A mon binôme dans cette mémoire **LOUBNA**.*

A tous ceux que mon cœur a aimés et dont la plumene les pas mentionnés.



Dédicace :

Mon parcours universitaire s'est terminé après l'épuisement et les épreuves, et me voilà en train de conclure mon mémoire de fin d'étude avec détermination et vigueur

Je suis reconnaissante à tous ceux qui ont contribué à ma carrière et m'ont aidé même si ce n'était qu'un peu

*A qui je la préfère à moi et pourquoi pas, elle s'est sacrifiée pour moi et n'a ménagé aucun effort pour que je sois toujours heureuse, **a ma très chère maman Sabah Saad Allah** Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'apportez depuis mon enfance, vous êtes le symbole de mon bonheur et de ma force. Que Dieu prolonge ta vie et te donne la santé et le bien-être afin que je puisse vous combler de bonheur.*

***A mon très cher père Toufik**, ma force, Mon modèle qui a toujours été là pour répondre à tous mes besoins quoi qu'il arrive, qui m'a soutenu, chargez-moi. il a fait de son mieux pour me rendre heureuse et arriver là où je suis aujourd'hui. Mille mots seront peu pour vous, je vous suis reconnaissant pour tout ce que vous avez accompli, je vous promets que je serai votre fierté et que je ne vous décevrai jamais. Que Dieu prolonge votre vie et fasse de vous une couronne sur nos têtes.*

***A mon cher frère unique Sami**, mon frère et mon deuxième père, le meilleur gain mondain que j'aie obtenu. Mon frère, avec sa tendresse et sa peur pour moi, je tire ma force et je me sens en sécurité, qui ne m'a rien épargné, quoi qu'il arrive au détriment de son labeur et qui s'efforce pour que je n'aie besoin de rien.*

Qu'Allah accorde à mon frère le bonheur et la jolité et lui accorde ce qu'il souhaite.

***A la fiancée et future épouse de mon frère Ikram**, Merci d'être à mes côtés. Je n'oublierai pas ce que tu as fait pour me soulager de la pression. Je suis très heureuse car tu seras la femme de mon frère et ma troisième sœur. Que Dieu bénisse votre cour de tendresse, de bonté et d'affection, et vous accorde tout ce que votre cœur désire et plus encore.*

***A mes sœurs Roumaïssa et Meriem**, Ceux qui, je parle d'eux, je parle du paradis du monde, sont les plus beaux cadeaux de mon seigneur et mon bonheur. La beauté de ma journée n'est pas complète sans leur quand présence. Je serai pour vous une galaxie lumineuse pleine de bonté, de tendresse et d'amour, je serai avec vous dans toutes les détresses et les tristesses. Que Dieu vous accorde le succès à tout moment, dirige vos chemins et remplisse votre vie de joie et de bonheur*

***A ma chère grand-mère Khmissa** : avec son cœur bon et tendre et sa joie, elle remplit nos vies de bonheur. Que Dieu prolonge sa vie et sa santé et son bien-être.*

A mes tantes Nora ,Wassila, Sihem, hassina ,mes oncles et leurs épouses , mes tantes et leurs époux, mes cousins et mes cousines ,

Pour votre soutien et vos encouragements. Je vous dédie mon travail en témoignage de mon amour

***A mes chères Bessma et Ibtissem**, vous êtes plus qu'une simple amie pour moi. Vous êtes aussi des sœurs et des confidentes, je vous souhaite tout le bonheur du monde et je vous remercie d'être toujours là pour moi.*

A mon amie mon binôme Cahinez, ce fut un plaisir de partager cet humble travail avec vous. La meilleure chose qui me soit arrivée à l'université, c'est de te connaître. Que Dieu fleurisse ton cœur avec ce que tu aimes et éloigne la tristesse de tes yeux et te rende la plus heureuse de sa création

***A toutes mes amies**, que j'aime et à qui je souhaite un avenir plein de réussite et de bonheur. Merci pour tous les beaux moments, les fous-rires et la joie qu'on a partagé ensemble.*

A tous qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail



Table des matières

Introduction	1
<u>Chapitre I : Généralités sur les médicaments</u>	
I.1. Notions sur les médicaments	3
I.1.1. Définition	3
I.1.2. Composition de médicament	3
I.1.3. Les antispasmodiques.....	3
I.1.3.1. Les effets secondaires.....	3
I.1.3.2. Mécanisme d'action	4
I.1.3.3. Phloroglucinol	4
I.1.3.3.1. Propriété physico-chimique du phloglucinol	4
I.1.3.3.2. Propriété pharmacocinétique du phloroglucinol	5
I.1.4. Les Anti-inflammatoires.....	5
I.1.4.1. Effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	5
I.1.4.2. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	6
I.1.4.3. Kétoprofène	6
I.1.4.3.1. Propriétés physico-chimiques du Kétoprofène	7
I.1.4.3.2. Propriétés pharmacocinétiques du Kétoprofène.....	7
<u>Chapitre II : Différents étapes de contrôle de qualité d'un médicament</u>	
II.1. Control de qualité du principe actif	9
II.1.1. Identification	9
II.1.2. L'essai	10
II.1.2.1. Substances apparentés.....	10
II.1.2.2. Pureté énantiomérique.....	10
II.1.2.3. Métaux lourdes.....	10
II.1.2.4. Cendres sulfurique	10
II.1.2.5. Solvants résiduels.....	10
II.1.2.6. Perte à dessiccation	10
II.1.3. Dosage.....	10
II.2. Validation d'une méthode d'analyse de médicament	11
II.2.1. Définition :	11
II.2.2. Critères de validation analytique.....	11
II.2.2.1. Critères obligatoires	12
II.2.2.1.1. La linéarité	12
II.2.2.1.2. Limite de quantification	12

II.2.2.1.3. La limite de détection.....	12
II.2.2.1.4. La spécificité.....	12
II.2.2.1.5. Exactitude	13
II.2.2.1.6. La fidélité	13
II.2.2.2. Critères facultatifs.....	14
II.2.2.2.1. Robustesse.....	14
II.2.2.2.2. Stabilité	14
<u>Chapitre III : Techniques utilisées pour le dosage</u>	
III .1 Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible.....	15
III.1.1. Définition.....	15
III .1.2 Appareillage:.....	17
III.1.3. Aspect quantitative	17
III.1.4. Aspect qualitative	17
III.1.4.1. Types de transitions électroniques.....	17
III.1.4.2. Effets de l'environnement sur les transitions électroniques	19
III.1.4.3. Intérêt analytique des spectres d'absorption UV-visible.....	19
<u>Chapitre IV : Matériels et méthodes</u>	
IV. 1. Phloroglucinol.....	20
IV.1.1. Partie A: Identification, recherche des impuretés et dosage du phloroglucinol dans la matière première selon les normes de la pharmacopée	20
IV.1.1.1. Matériel et produits chimiques	20
IV.1.1.2. Identification	21
IV.1.1.2. 1. Point de fusion.....	21
IV.1.1.2. 2. Spectroscopie d'absorption	21
IV.1.1.3. Essai.....	21
IV.1.1.3. 1. Perte à la dessiccation.....	21
IV.1.1.3. 2. Métaux lourds.....	21
IV.1.1.3.3. Cendres sulfuriques	22
IV.1.1.4. Dosage	22
IV.1.2. Partie B : Dosage de Phloroglucinol dans le comprimé.....	23
IV.1.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions.....	23
IV.1.2.2. Protocole de validation de la méthode de dosage du phloroglucinol dans le comprimé	23
IV.1.2.2. 1. La spécificité (1).....	23
IV.1.2.2.2. La linéarité.....	23
IV.1.2.2.3. La spécificité (2).....	24

IV.1.2.2.4. Fidélité.....	25
IV.1.2.2.5. Exactitude.....	25
IV.1.2.2.6. Robustesse.....	25
IV.1.2.2.7. Stabilité.....	25
IV.2. Kétoprofène.....	25
IV.2.1. Partie A : Identification.....	25
IV.2.1. 1. Pouvoir rotatoire.....	26
IV.2.1. 2. Le point de fusion.....	26
IV.2.1. 3. Spectroscopie d'absorption.....	26
IV.2.1. 4. Essai.....	26
IV.2.1.4. 1. Perte à la dessiccation.....	26
IV.2.1.4. 2. Métaux lourds.....	26
IV.2.1.4. 3. Cendres sulfuriques.....	27
IV.2.1.5. Dosage.....	27
IV.2.2. Partie A : Dosage de kétoprofène dans le comprimé.....	27
IV.2.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions.....	28
IV.2.2.2. Protocole de validation de la méthode de dosage du kétoprofène dans le comprimé.....	28
IV.2.2.2.1. La linéarité.....	28
IV.2.2.2. 1. La fidélité.....	28
IV.2.2.2.2. L'exactitude.....	29
IV.2.2.2. 3. La robustesse.....	29
IV.2.2.2. 4. La stabilité.....	29
<u>Chapitre V : Résultats et discussion</u>	
V.1. Phloroglucinol.....	31
V.1.1. Partie A : Identification, recherche des impuretés et dosage du phloroglucinol dans la matière première selon les normes de la pharmacopée.....	31
V.1.1.1. Identification.....	31
V.1.1.1.1. Point de fusion.....	31
V.1.1.1.2. Spectroscopie d'absorption UV.....	31
V.1.1.2. Essai.....	31
V.1.1.3. Dosage.....	32
V.1.2. Partie B: Dosage du phloroglucinol dans le comprimé.....	33
V.1.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions.....	33
V.1.2.2. Validation d'une méthode d'analyse.....	34
V.1.2.2.1. La spécificité (1).....	34
V.1.2.2.2. La linéarité.....	35

V.1.2.2.3. Spécificité (02).....	36
V.1.2.2.4. La fidélité.....	37
V.1.2.2.5. L'exactitude.....	37
V.1.2.2.6. La limite de détection (LOD).....	38
V.1.2.2.7. La limite de quantification (LOQ).....	38
V.1.2.2.8. La robustesse	39
V.1.2.2.9. La stabilité	39
V.2. Kétoprofène	40
V.2.1. Partie A: Identification, recherche des impuretés et dosage du Kétoprofène dans la matière première selon les normes de la pharmacopée.	40
V.2.1.1. Identification.....	40
V.2.1.1.1. Point de fusion	40
V.2.1.1.2. Spectroscopie d'absorption UV	40
V.2.1.2. Essai.....	41
V.2.1.2.1. Perte à la dessiccation.....	41
V.2.1.2.2. Dosage	41
V.2.2. Partie B: Dosage du kétoprofène dans le comprimé.....	42
V.2.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions.....	42
V.2.2.2. Validation de la méthode du dosage du kétoprofène dans le comprimé	43
V.2.2.2.1. Linéarité	43
V.2.2.2.2. Fidélité	44
V.2.2.2.3. L'exactitude :	44
V.2.2.2.4. La limite de détection (LOD).....	45
V.2.2.2.5. La limite de quantification (LOQ)	45
V.2.2.2.6. La robustesse	45
V.2.2.2.7. La stabilité	46
Conclusion.....	47
Références bibliographiques	49
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du Phloglucinol.....	5
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du Kétoprofène.	7
Tableau 3: Préparation des solutions pour la linéarité.	24
Tableau 4: Préparation des solutions pour la spécificité.....	24
Tableau 5: Préparation des solutions pour la linéarité (Kétoprofène).	28
Tableau 6. Résultats du contrôle physico-chimique de la MP du phloroglucinol.	32
Tableau 7. Paramètres de la courbe d'étalonnage.....	36
Tableau 8. Résultats d'étude de la fidélité de phloroglucinol dans le comprimé.	37
Tableau 9. Résumé des données d'exactitude de phloroglucinol	38
Tableau 10. Variation de PH de phloroglucinol.	39
Tableau 11. Variation de la longueur d'onde.....	39
Tableau 12. Stabilité des solutions préparées.	40
Tableau13. Résultatsdu contrôlephysico-chimique delaMPdu KTP.....	42
Tableau 14. Paramètres de la courbe d'étalonnage de kétoprofène.....	44
Tableau 15. Résultats d'étude de la fidélité de kétoprofène.	44
Taleau16. Résumé des données d'exactitude de kétoprofène.....	44
Tableau 17. Variation du pH de kétoprofène.....	45
Tableau 18. Variation de la longueur d'onde de kétoprofène.....	46
Tableau 19. Stabilité des solutions préparées de KTR	46

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique développée du Phloroglucinol.	4
Figure 2 : structure chimique du Kétoprofène.	7
Figure 3: Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible	15
Figure 4: Principe de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire	16
Figure 5 : Les différents types de transitions électroniques.....	18
Figure 6 : Effets de l'environnement sur les transitions électroniques	19
Figure 7: Spectre d'absorbance UV du PLR.....	31
Figure 8 : Courbes typiques de titrage acido-basique de phloroglucinol et son dérivé	32
Figure 9. Spectre d'absorbance du PLR dans différents diluants.	34
Figure 10. Spectre obtenus avec le placebo et le phloroglucinol.....	35
Figure 11. courbe d'étalonnage pour le dosage de phloroglucinol par spectrophotométrie. .	35
Figure 12. Spécificité de la méthode de dosage de PLR.....	36
Figure 13. Spectre d'absorbance UV du KTR.	41
Figure 14. Courbe de titrage acido-basique de kétoprofène et son dérivé.	41
Figure 15. Spectre d'absorbance du KTR dans différents diluant.	43
Figure 16. courbe d'étalonnage pour le dosage de kétoprofène par spectrophotométrie UV.	43

Liste d'abréviations

ADME	: Absorption Distribution Métabolisme Elimination
AINS	: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	: Bonne pratique de fabrication
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CL	: Chromatographie Liquide
CPG	: Chromatographie en phase gazeux
COX	: Cyclo-Oxygénase
CSP	: Code de la Santé Public
CV	: Coefficient de Variation
DCI	: Dénomination Commune Internationale
FDA	: Food and Drug Administration
J	: Jour
ICH	: International Conference on Harmonisation
IR	: Infra Rouge
ISO	: International Organization for Standardization
KTR	: Kétoprofène
LI	: Limite Inferieur
LOD	: Limite de Détection
LOQ	: Limite de Quantification
LS	: Limite Supérieur
Man	: Manipulateur
MD	: Médicament
Moy	: Moyenne
MP	: Matière première
OM	: Orbital Moléculaire
PA	: Principe Actif
Ph	: Potentiel en ions Hydrogène
Ph EUR	: Pharmacopée Européenne
PLR	: Phloroglucinol
PR	: Pourcentage de Récupération

R²	: Coefficient de Régression
RSD	: Déviation Standard Relative
SA	: Substance Active
SD	: Standard Déviation (écart type)
SM	: Solution Mère
UV	: ultra-Violet

Introduction

Introduction

La validation des procédures analytiques est aujourd'hui largement répandue dans tous les domaines d'activité où des mesures sont réalisées, le champ d'application de la validation analytique s'étend à toute procédure d'analyse utilisée dans le contrôle de la matière première, le développement galénique, le contrôle en cours de fabrication, le contrôle des produits intermédiaires et finis et les essais de stabilité de tous les produits pharmaceutiques. Dans le domaine pharmaceutique son exigence est avant tout une pratique réglementaire

La validation est fondée sur une analyse statistique basée sur un certain nombre de critères aboutissant à des méthodes analytiques permettant de donner des résultats fiables en se basant sur la norme internationale ICH (International Conference on Harmonisation)[1].

La validation des méthodes analytiques a pour principal objectif de s'assurer qu'une méthode analytique donne des résultats suffisamment fiables et reproductibles, compte tenu du but de l'analyse, il faut donc définir correctement à la fois les conditions dans lesquelles la méthode sera utilisée et le but dans lequel elle sera employée [2].

Les méthodes analytiques occupent une place éminente dans l'analyse des produits médicaux, car le but de leur utilisation est de déterminer au plus juste les quantités pour chacune des inconnues que le laboratoire doit déterminer, en plus d'être peu coûteuses, il ne fait aucun doute que les laboratoires cherchent à réduire les coûts d'analyse.

Parmi ces techniques, il y a la spectrophotométrie, la chromatographie sur couche mince, la chromatographie liquide de haute performance et la potentiométrie directe par des électrodes sélectives ont été utilisées pour le dosage de phloroglucinol et kétoprofène dans des formulations pharmaceutiques.

La spectrophotométrie UV-visible est une méthode largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique dans le contrôle de qualité des médicaments, elle est la méthode la plus commune aux laboratoires et qui peut être efficacement utilisée [3].

Notre objectif dans ce projet est d'optimiser et de valider la méthode d'analyse par spectrométrie UV de dosage de deux principes actifs commercialement sous forme solide : le phloroglucinol, un anti-spasmodique administré par voie orale, et le kétoprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien. Conformément aux recommandations de l'ICH, la MP de PHIRG et de KTR sont analysés selon les normes de la pharmacopée Européenne, après validation complète de la technique retenue

Le mémoire présentant les résultats de notre travail comporte cinq chapitres : les deux premiers chapitres sont consacrés à la bibliographie sur :

- Les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques du phloroglucinol et kétoprofène et des méthodes d'analyse de cette substance.
- La validation analytique en spectrophotométrie ultraviolet.

La technique d'analyse utilisée au cours de notre travail est décrite dans le troisième chapitre.

Une partie expérimentale, dans laquelle nous présentons les différentes techniques analytiques utilisées et les conditions opératoires choisies, constitue le quatrième chapitre.

Dans le dernier chapitre, les résultats obtenus concernant le contrôle la matière première, l'optimisation et la validation des méthodes de dosage du phloroglucinol et kétoprofène dans la physico-chimie de préparation pharmaceutique, seront interprétés et discutés.

Chapitre I:
Généralités sur les médicaments

I.1. Notions sur les médicaments

I.1.1. Définition

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [4].

Les médicaments ne sont pas les même que les autres produits. Ils suivent une réglementation stricte et recrutent des professionnels et des patients étroitement surveillés [5].

I.1.2. Composition de médicament

Un médicament est constitué de plusieurs substances dont chacune a un effet spécifique et présente dans des proportions différentes pour obtenir une forme aux propriétés recherchées. On trouve donc : Une ou plusieurs appelés principes actifs (PA), et d'un ou plusieurs excipients [6].

a. Principe actif

Le principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue qui, grâce ses propriétés pharmacologique, elle confère au médicament son activité thérapeutique[7].

b. Excipients

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle autre que le principe actif et ne présente pas d'effet curatif ou préventif [8]. Les excipients doivent faciliter l'administration des principes actifs au niveau de l'organisme, améliorer leur efficacité et éventuellement permettre une libération modifiée (flash ou retardée) des principes actifs et contribuer ainsi à certaines propriétés du médicament telles que l'aspect, la stabilité, et la facilité de fabrication [9].

I.1.3. Les antispasmodiques

Médicament utilisé dans le traitement des spasmes musculaires les antispasmodiques se répartissent en deux catégories : Les musculotropes (agissant sur le muscle) et les anticholinergiques (inhibant l'action du système nerveux végétatif) ils diminuent les spasme musculaires de la paroi des organes creux et surtout les douleurs associés disponibles par voie orale et sous forme injectable, ils sont prescrits dans le traitement des spasmes digestifs principalement, mais aussi biliaires, urinaires ou utérus, un fois que leur cause est connue [10].

I.1.3.1. Les effets secondaires

Certains antispasmodiques ont peu d'effets indésirables, mais d'autres ayant également une activité anti-cholinergique peuvent être à l'origine de sécheresses buccal, de constipation des problèmes d'élimination des urines ou une augmentation du rythme cardiaque [11].

I.1.3.2. Mécanisme d'action

Les médicaments antispasmodiques sont répertoriés dans : Traitement symptomatique des spasmes digestifs (crampes digestive, gastro-entérite, syndrome du colon irritable, constipation) Les douleurs de type hépatique ou néphrotique sont traitées Le traitement des douleurs utérines féminine, ainsi que des règles douloureuses. Le traitement des contractions pendant la grossesse.

Les anti-cholinergiques antispasmodiques utilisées pour réduire les sécrétions de l'estomac ou d'autres glandes de l'organisme [11].

I.1.3.3. Phloroglucinol

Le phloroglucinol également appelé benzène 1, 3,5-trihydroxy est la matière première utilisée dans la synthèse de produits pharmaceutique et d'explosifs, c'est un dérivé du phénol. Il est connu sous le nom de Spasfon (R). C'est un antispasmodique étant dans la composition de médicament générique du même nom 2-phloroglucinol[12].

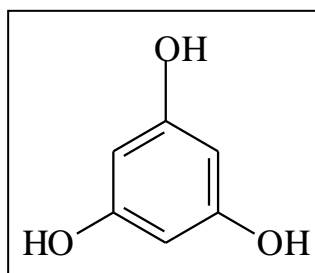


Figure 1 : Structure chimique développée du Phloroglucinol.

I.1.3.3.1. Propriété physico-chimique du phloglucinol

Le phloroglucinol est un composé organique (phloroglucinol anhydre) qui est une poudre blanche, soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthyle [13].

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du Phloroglucinol.

Denomination commune international (DCI)	Phloroglucinol
Formule brute	C ₆ H ₆ O ₃
Masse moléculaire (g/mol)	126,11
Point de fusion	218 à 222
Teneur (%)	99-101

I.1.3.3.2. Propriété pharmacocinétique du phloroglucinol

a. Absorption : après administration oral, le pic plasmatique est atteint entre 15 et 20 minutes [11].

b. Distribution : la distribution tissulaire de phloroglucinol est rapide et importante [14].

c. biotransformation : le phloroglucinol est métabolisme au niveau du foie glucuro conjugaison [14].

d.Élimination : l'élimination s'effectue par voie urinaire sous forme glucuroconjugée et par voie biliaire sous forme libre et conjuguée. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 1h40min. [14].

I.1.4. Les Anti-inflammatoires

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèses du types anti-inflammatoires non stéroïdiens au stéroïdien (corticoïdes). Ce sont des médicaments largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif irritation digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique [15].

I.1.4.1. Effet des anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire quelle que soit la cause (mécanique, chimique, infectieuse, immunologique)[16]. Ils agissent sur les signes locaux de l'AINS (rougeurs, chaleur, douleur et œdème) en outre, tous les AINS possédant à coté de leur action anti-inflammatoire, un action antalgique et anti pyrétique [17].

a. Effet analgésique

L'action analgésique AINS s'exerce à la fois au niveau périphérique et au niveau centrale mais l'effet périphérique prédomine, leur effet analgésique est habituellement associé à leur effet anti-inflammatoire résulte de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dans les tissus enflammés[18].

b. Effet antipyrétique : qui est susceptible d'abaisser la température jusqu'à des valeurs proches de la normale en cas de fièvre [19].

c. Effet anti-inflammatoire

Le rôle des prostaglandines dans l'inflammation est de produire une vasodilatation et d'augmenter la perméabilité vasculaire, l'effet anti-inflammatoire relativement modeste des AINS donnés à la plupart des patients présentant une arthrite rhumatoïde, soulage parfois la douleur, la raideur et le gonflement, mais ne modifie pas la cause de la maladie[19].

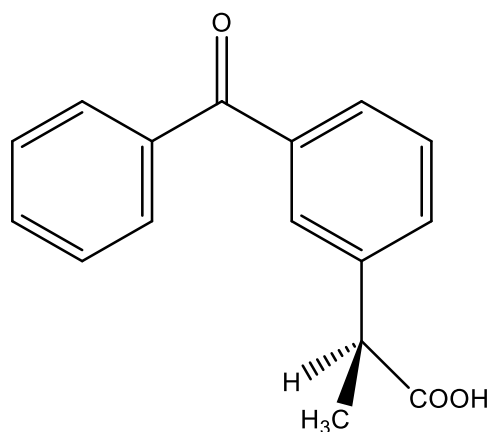
I.1.4.2. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont largement utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la douleur (douleur dentaire, douleur postopératoire etc.). Le mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), cette enzyme est une protéine, qui intervient par différentes réactions pour aboutir à la formation des substances impliquées dans : l'inflammation, la fièvre, la protection de la muqueuse de l'estomac et l'agrégation des plaquettes sanguine [20]. Cette COX existe sous deux formes, COX-1 et COX-2, dont chacune a ses spécificités :

La COX-1 est impliqué dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux ; la COX-2 est spécifiques de l'inflammation et de la fièvre [21].

I.1.4.3. Kétoprofène

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire qui appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (figure 2). Il a été synthétisé pour la première fois en 1967 par les laboratoires de recherche Rhône Poulenc à Paris. Le 2-(3-benzoylphényl) acide propénoïque souvent appelé kétoprofène, est utilisé pour traiter diverses maladies inflammatoires et chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde l'arthrose et la spondylarthrite[22].



(S)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid

Figure 2 : structure chimique du Kétoprofène.**I.1.4.3.1. Propriétés physico-chimiques du Kétoprofène**

Le kétoprofène est un composé organique qui est une poudre cristalline blanche ou semi blanche soluble dans l'acétone, l'éthanol à 96% et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'eau [13].

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du Kétoprofène.

Dénomination commune international	kétoprofène
Formule brute	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Masse moléculaire (g /mol)	254,3
Point de fusion (°C)	94 à 97
Teneur %	99-100.5

I.1.4.3.2. Propriétés pharmacocinétiques du Kétoprofène**a. Absorption**

Le kétoprofène est rapidement bien absorbée par voie orale avec des niveaux de plasma maximaux à la hauteur de à 0,5 à 3 heures respectivement après dose unique et doses répétées [20].

b. Distribution

Le kétoprofène est lié à la protéine (96%), les demies vies plasmatique est d'environ 3 heures le volume de distribution est d'environ 7 L [20].

c. Biotransformation

Rapide et largement métabolisé dans le foie, principalement par conjugaison à l'acide glucuronique, aucun métabolite actif n'a été identifié.

d. Elimination

Moins de 1% de la dose de kétoprofène administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines, dans le 5 jours suivant l'administration orale 75 à 95% de la dose est excrétée par le rein et 1 à 8 % dans les fèces. L'excrétion, essentiellement urinaire, est rapide [20].

Chapitre II :
***Différentes étapes de contrôle
de qualité d'un médicament***

II.1. Control de qualité du MP

Selon l'ISO la qualité est définie comme la somme des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent la capacité de répondre à des besoins exprimés ou implicites. Selon le BPF européen, lorsque nous parlons de la qualité qui doit être atteinte répondant aux besoins des patients c'est à dire la qualité décrite dans le dossier patient réclamant d'AMM. Selon la 8^{ème} édition de la pharmacopée, (le contrôle consiste à mesurer un ou plusieurs caractéristiques d'une entité et comparer les résultats sur la base d'un cahier charges prédéterminé). Le control de qualité est donc un outil qui, associé à un référentiel apporte des éléments de vérification de certains critères de la qualité du médicament [23].

L'analyse d'un médicament est codifiée par monographie qui est un protocole d'analyse d'une matière première ou d'un produit fini. Les monographies de la pharmacopée préconisent trois étapes qui sont :

II.1.1. Identification

Le but de test d'identification et des réactions est de valider l'identité d'un médicament. Ces procédures analytiques doivent être suffisamment précises. Ils peuvent être divisés en deux catégories :

Première identification et seconde identification.

A moins que la monographie ne précise qu'une seule identification, les épreuves d'identification sont désignées par une lettre : A, B, C

Ces essais peuvent être par :

- Spectrométrie d'absorption infrarouge (IR)
- Spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible
- Point de fusion, point de solidification et point d'ébullition
- Pouvoir rotatoire
- Réactions chimiques
- Chromatographies sur couche mince (CMM)
- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) et chromatographie liquide (LC) [24]

II.1.2. L'essai

Le section essai vise essentiellement à limiter les impuretés dans les substances chimiques à usage pharmaceutiques ou distingué :

II.1.2.1. Substances apparentés

L'essai de substances apparentées est réalisé dans nombre de monographie afin de rechercher éventuelles molécules organiques dérivées du produit synthétisé ou potentiellement dangereuses. Il peut aussi bien s'agir de précurseurs de synthèse qui d'éléments intermédiaires, ou de produits de dégradation. L'essai des substances apparentées a donc pour objectif de contrôler la présence d'impuretés indésirables toxiques ou non [25].

II.1.2.2. Pureté énantiomérique

Quelle que soit l'activité pharmacologique présentée par le distomère, sa présence à côté de l'énantiomère parent doit être considérée comme celle d'une impureté [26].

II.1.2.3. Métaux lourdes

Les métaux sont des impuretés élémentaires provenant des procédés de fabrication des substances pharmaceutique. Elles ont pour origine les réactifs, les ligands ou les catalyseurs utilisés [27].

II.1.2.4. Cendres sulfurique

Les cendres sulfuriques résultent de la calcination au contact de l'aire après attaque par l'acide sulfurique [25]. Cette étude visée déterminer la qualité totale de animéraux étrangers présents dans les composés organiques qui se vaporisent dans les conditions de test [27].

II.1.2.5. Solvants résiduels

Les solvants résiduels sont des substances chimiques volatiles utilisées ou produites lors de la fabrication de substances médicamenteuses ou d'excipients [28].

II.1.2.6. Perte à dessiccation

La perte à dessiccation est la perte de masse à chaud exprimés en pourcentages correspond à une perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation [29].

II.1.3. Dosage

Cette partie vise à maintenir la teneur substantielle en matière première. Toute méthode de dosage proposé doit être validée.

Les techniques analytiques les plus redondantes sont :

- Méthodes chromatographique (CL, CPG)
- Spectrométrie d'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible
- Les titrages volumétriques basés sur des réactions acido-basiques de précipitations, de complexation ou d'oxydoréduction. Les points de fin de titrage est déterminé par un indicateur coloré ou par potentiomètre[24].

II.2. Validation d'une méthode d'analyse de médicament

II.2.1. Définition :

La validation d'une méthode est la procédure par laquelle on prouve que le protocole est suffisamment exact et fiable. Elle permet de vérifier la conformité de la procédure par rapport à un référentiel [30].

Donc, son principal objectif est de démontrer que chaque mesure réalisée sera assez proche de la valeur vraie ou dans les limites acceptables. Selon le besoin de l'analyse, ses critères sont fixés en fonction de la finalité de la procédure analytique [31].

La validation est une exigence réglementaire permet de donner aux laboratoires et aux autorités compétentes des garanties suffisantes pour que chacune de ses mesures qui seront réalisées ultérieurement en routine avec ladite méthode et seront suffisante proche de la « vraie valeur ». Ce concept de validation a donné une grande importance au développement de nouvelles méthodes analytiques dont la plupart se voient aujourd'hui normalisées [32].

II.2.2. Critères de validation analytique

Les principaux critères de validation sont ceux couramment utilisés dans les laboratoires d'analyse et dont la nécessité de l'étude a fait l'objet d'un large consensus. Ces critères sont :

Critères obligatoires

- Spécificité
- Linéarité
- Fidélité
- Exactitude
- Limite de détection (LOD)
- Limite de quantification (LOQ)

Critères facultatifs

- Robustesse
- Stabilité

II.2.2.1. Critères obligatoires

II.2.2.1.1. La linéarité

La linéarité est la capacité d'obtenir des résultats ou des réponses instrumentales directement proportionnelles à la concentration de la substance analysée dans une plage donnée (domaine de concentration déterminé. [30]. Il est généralement une ligne droite.

Cette proportionnalité s'exprime mathématiquement par une expression définie par un coefficient de corrélation droit selon la méthode des moindres carrés (régression linéaire) celle-ci est du premier ordre : $Y=a+bx$. Elle est vérifiée à l'aide de la calcination de constantes de droite, qui doit être de l'ordre de 0,99 [31].

II.2.2.1.2. Limite de quantification

La limite de quantification est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une exactitude définie [32].

II.2.2.1.3. La limite de détection

La limite de détection est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée avec une fiabilité en tant que valeur de quantité exacte, cette fiabilité doit être différent statiquement de la réponse du bruit fond obtenu par l'instrument. Autrement dit, il s'agit de la limite en dessous de laquelle l'analyte est considéré comme non détecté [33].

II.2.2.1.4. La spécificité

Le premier critère pour évaluer une méthode analytique consiste à vérifier sa capacité à établir de manière univoque l'existence de la substance à analyser en présence d'autres composants potentiellement présents (impuretés, interférences) [34].

Une procédure d'analyse est dite spécifique s'il permet d'assurer que le paramètre physico-chimique mesuré ou un groupement fonctionnel d'une ou plusieurs substances provient uniquement de la substance étudiée, ou s'il permet la mesure quantitative dans l'échantillon [35].

II.2.2.1.5. Exactitude

L'étroitesse de l'accord observé le résultat de la somme des erreurs systématiques et aléatoires, ou de l'erreur globale liées au résultat. En conséquence, l'exactitude est une manifestation de la somme totale de justesse et fidélité [33].

La précision d'une méthode doit être établie dans son intervalle de mesure. elle est exprimée en pourcentage de différence entre la valeur observée et la valeur vraie [36].

II.2.2.1.6. La fidélité

Fidélité ou précision fait référence à l'étroitesse de l'accord entre les valeurs obtenues après des mesures répétées dans des conditions spécifiées[33].

Elle est déterminée en répétant la procédure d'analyse sur un nombre suffisant d'aliquotes d'un même échantillon afin de calculer le coefficient de variation (CV) exprimé en pourcentage ICH définit 3 niveaux de fidélité d'une méthode : la répétabilité, la fidélité intermédiaire (intra laboratoire) et la reproductibilité (inter laboratoire)[33].

- **La répétabilité**

La répétabilité d'une méthode est une expression de sa cohérence lorsqu'elle est répétée après une courte période de temps, elle est aussi laboratoire par la même analyse avec le même matériel de qui est répété dans les même conditions (même échantillon, même fidélité intra analyse) [30].Autrement dit, répétabilité du traitement d'une même solution, le même jour par le même opérateur avec le même système = fidélité dans des conditions identiques [37].

- **Fidélité intermédiaire**

Conditions dans lesquelles des résultats d'essais indépendants sont obtenus en utilisant la même méthode sur des échantillons identiques d'essais dans le même laboratoire, avec des opérateurs différents et des équipements différents et sur une période de temps déterminée[37].

- **Reproductibilité**

Conditions dans lesquelles des résultats d'essai identiques sont obtenus en utilisant la même méthode sur des échantillons d'essais identiques dans différents laboratoires, par différents opérateurs et avec différents équipements [37].

II.2.2.2. Critères facultatifs**II.2.2.2.1. Robustesse**

La robustesse d'une méthode d'analyse est une mesure de sa capacité à supporter sans conséquences de petites variations apportées délibérément aux paramètres de la méthode; elle donne une idée de la fiabilité de la méthode aux conditions normales d'utilisation [38].

II.2.2.2.2. Stabilité

Il s'agit de montrer que les solutions, témoins et essais, ne se dégradent pas pendant la durée des analyses. Donc si les résultats obtenus sont non conformes, cela permettra d'éliminer l'hypothèse d'une attente trop importante avant de l'analyser[39].

Ce paramètre n'est pas obligatoire pour valider une méthode analytique cependant ils apportent des informations importantes et utiles.

Chapitre III :

Technique utilisée pour le

dosage

Il existe plusieurs techniques pour le dosage et le contrôle de qualité d'un principe actif dans la matière première et le produit fini. Les plus populaires sont la chromatographie en phase liquide à haute performance, la chromatographie gazeuse et la spectrophotométrie d'absorption moléculaire.

Dans notre cas, nous avons choisi la spectrométrie d'absorption moléculaire comme méthode pour effectuer le dosage.

III.1 Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible

III.1.1. Définition

La spectro-photométrie est une méthode analytique quantitative et qualitative 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 Bee- 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.

La spectroscopie d'absorption UV-visible est une méthode couramment utilisée dans les laboratoires. elle est basée sur la capacité des molécules à absorber la lumière avec une longueur d'onde prédéterminée [40]. (Le domaine de longueur d'onde de l'UV se situe entre 10 nm à 400 nm, celui du visible se situe entre 400 nm à 800 nm (figure 3).

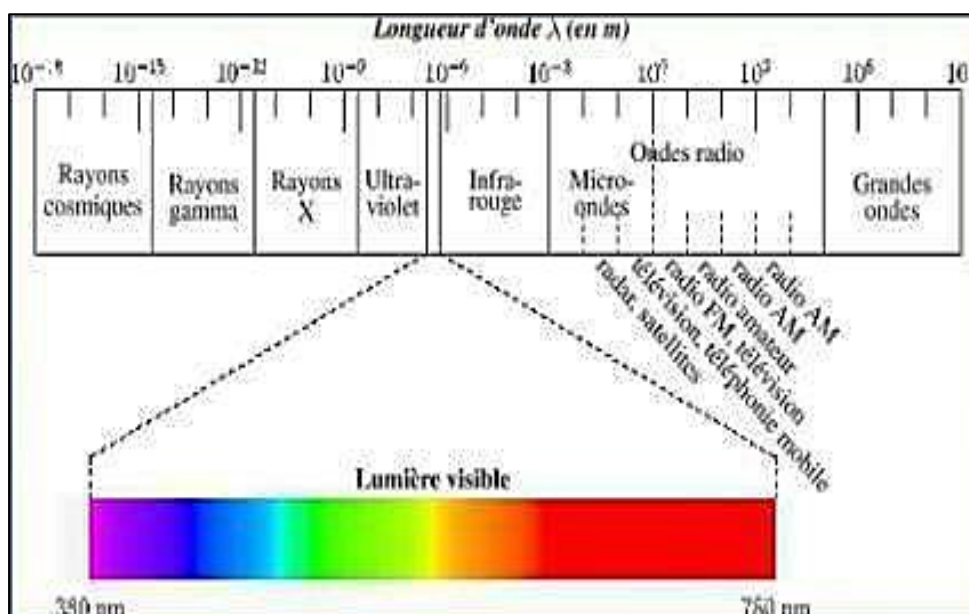


Figure 3: Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible[41].

En spectrophotométrie d'absorption moléculaire, on sélectionne des photons de fréquence ν_0 absorbables par la molécule à étudier. Ainsi, lorsqu'un faisceau d'intensité I_0 traverse une solution de molécule absorbante, le faisceau transmis présente une intensité I inférieure à I_0 [42].

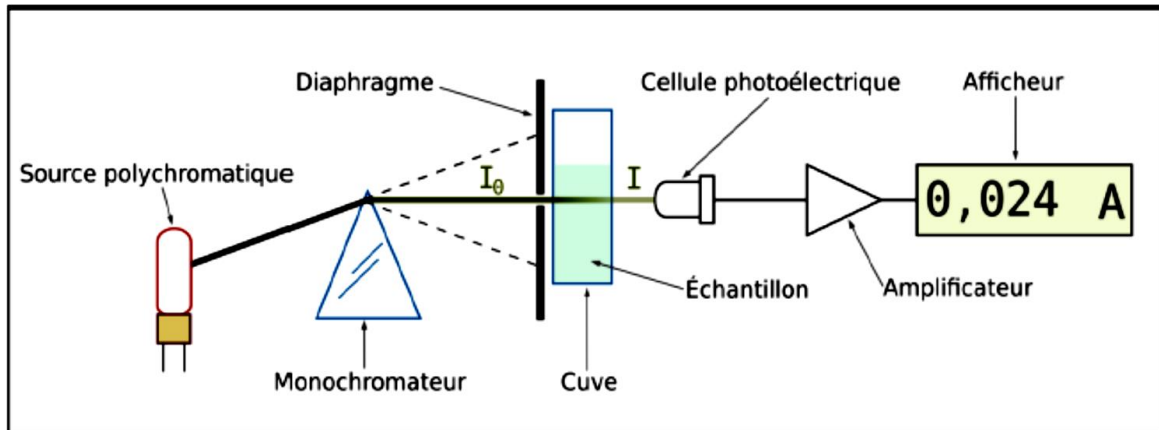


Figure 4: Principe de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire[42].

Les applications analytiques de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible concernant les molécules en solution font appel à la loi de Beer-Lambert qui établit la relation existante entre intensité transmise I et intensité incidente I_0 quelle que soit leur nature quantitative ou (et) qualitative [39]. Il a été démontré que :

$$I = I_0 e^{-kcl}$$

Où:

I : intensité transmise

K : constante de proportionnalité

I_0 : intensité incidente

C : constante de la solution en soluté absorbable

L : épaisseur de la solution traversée par les flux lumineux.

Le phénomène d'absorption ne peut être évalué que par le rapport entre intensité incidente I_0 et intensité transmise I du faisceau transmis dans la même direction. L'absorbance (A) ou densité optique se définit par :

$$A = \log_{10} (I_0/I) = \epsilon C L$$

Où ϵ est le coefficient d'extinction de la molécule, qui s'exprime de façon différente selon les unités choisies pour exprimer la concentration [42].

III .1.2 Appareillage:

Un spectrophotomètre est composé des différents éléments essentiels :

- Une source lumineuse génératrice d'une large bande de radiation) ;
- Un porte échantillon (ou porte cuve) ;
- Une unité de dispersion (monochromateur ou polychromateur) ;
- Un détecteur (mesure de l'intensité de la radiation) ;
- Divers composants optiques (lentilles, miroirs, filtres etc.).

III.1.3.Aspect quantitative

La loi de Beer-Lambert se prête à l'analyse quantitative dans la mesure où le signal mesuré l'absorbance (A) est proportionnel à la concentration en soluté absorbant de la solution. La validité de la loi de Beer Lambert n'est vraie que dans certaines conditions :

- L'absorbance (A) est proportionnel à la concentration en soluté absorbant de la solution.
- Une concentration plutôt faible
- Absence de fluorescence et diffusion négligeables (hétérogénéité)
- Une lumière monochromatique
- La substance ne doit pas donner lieu à des réactions chimiques sous l'effet du rayonnement.
- La substance ne doit pas donner lieu à des associations variables avec le solvant.

Par ailleurs, lorsque plusieurs substances absorbantes sont présentes en solution, on observe une additivité des phénomènes [43].

III.1.4. Aspect qualitative

III.1.4.1. Types de transitions électroniques

Les transitions électroniques correspondent au passage des électrons des orbitales moléculaires liantes et non liantes remplies, vers des orbitales moléculaires anti-liantes non remplies. La longueur d'onde d'absorption dépend des énergies des orbitales mises en jeu. L'absorption d'un photon dans le domaine UV-visible peut souvent être attribuée à des électrons appartenant à de petits groupes d'atomes appelés chromophores (C=C, C=O, C=N, C=C, C=N etc.).

a. Transition $\sigma \rightarrow \sigma^*$

La grande stabilité des liaisons σ des composés organiques fait que la transition d'un Electron d'une OM liante σ vers une OM anti liante σ^* demande beaucoup d'énergie. La bande D'absorption correspondante est intense et située dans l'UV-lointain, vers 130 nm.

b. Transition $n \rightarrow \pi^*$

Cette transition résulte du passage d'un électron d'une OM non-liante n à une OM anti-Liante π^* . Ce type de transition a lieu dans le cas des molécules comportant un hétéroatome porteur de doublets électroniques libres (N, O, S, F, Cl, Br, I) appartenant à un système insaturé.. La plus connue est celle qui correspond à la bande carbonyle située entre 270 et 280 nm. Le coefficient d'absorption molaire est faible.

c. Transition $n \rightarrow \sigma^*$

Le transfert d'un électron du doublet n d'un hétéroatome (O, N, S, Cl etc.) à un niveau σ^* est observé pour les alcools, les éthers, les amines ainsi que pour les dérivés halogéné Cette Transition donne une bande d'intensité moyenne qui se situe à l'extrême limite du proche UV.

d. Transition $\pi \rightarrow \pi^*$

La transition électronique dans les composés possédant une double liaison isolée conduit à une forte bande d'absorption vers 165-200 nm. Le diagramme de la figure montre les différents types des transitions électroniques relatives aux orbitales moléculaires de type σ , π et n :

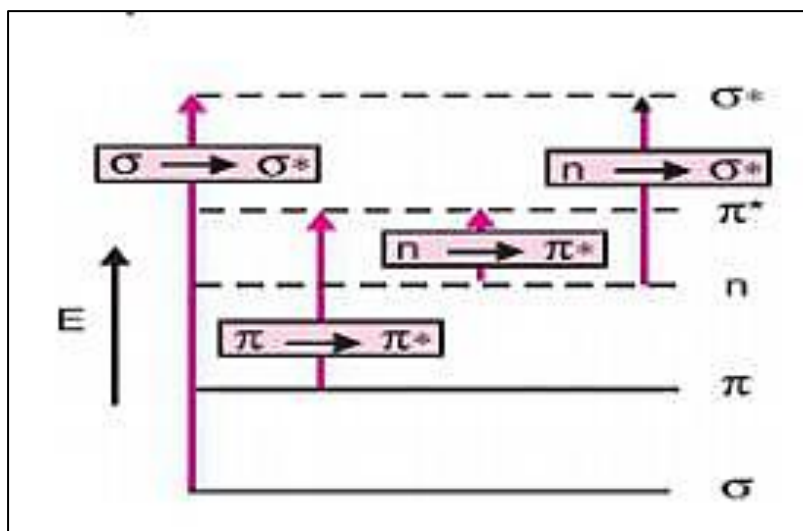


Figure 5 : Les différents types de transitions électroniques[44].

III.1.4.2. Effets de l'environnement sur les transitions électroniques

La position et l'intensité des bandes en spectroscopie UV-visible dépendent du milieu Auquel se trouve la molécule étudiée. On distingue quatre effets de l'environnement sur les Transitions électroniques.

- Effet bathochrome : déplacement des bandes d'absorption vers les grandes longueurs d'onde.
- Effet hypsochrome : déplacement des bandes d'absorption vers les courtes longueurs d'onde.
- Effet hyperchrome : augmentation de l'intensité d'absorption.
- Effet hypochrome : diminution de l'intensité d'absorption [44].

Ces effets sont illustrés sur la figure 6.

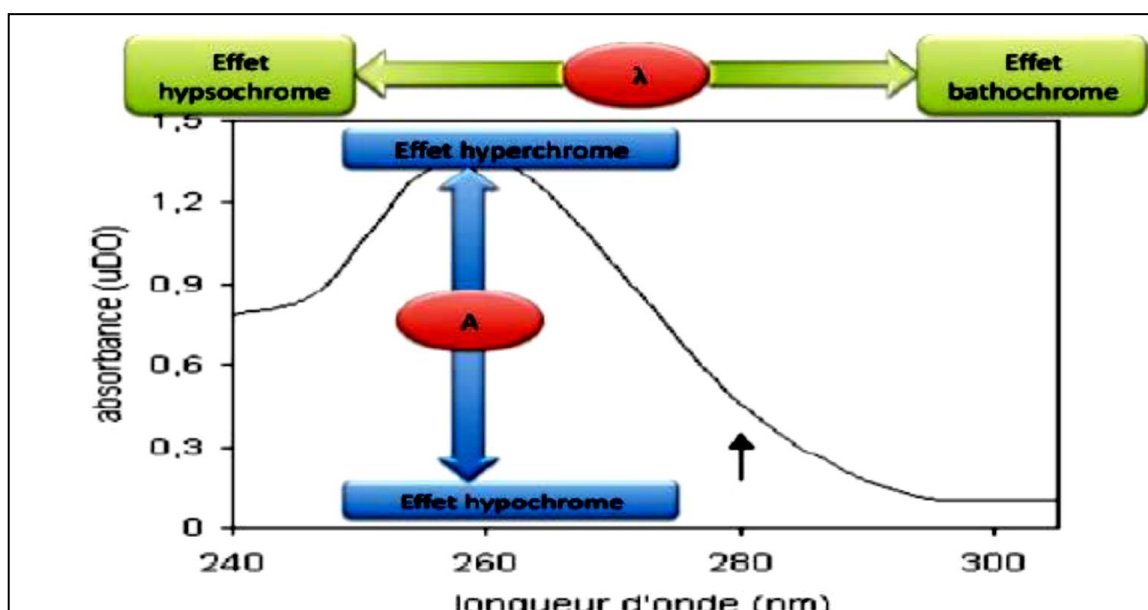


Figure 6 : Effets de l'environnement sur les transitions électroniques[41]

III.1.4.3. Intérêt analytique des spectres d'absorption UV-visible

Le spectre d'absorption UV-visible permet de caractériser une molécule. Il est, par conséquent, un des critères d'identification de la molécule. Toutefois, l'absorption dans l'UV-visible permet plutôt de caractériser des groupements fonctionnels, et non une molécule dans son ensemble. Ainsi, la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible ne permet pas d'identifier de façon absolue une molécule, et les spectres des molécules d'une même famille chimique sont très proches donc difficiles à différencier[43].

*Chapitre IV: Matériels et
méthodes*

Notre travail porte sur le dosage de deux produits médicamenteux, le Phloroglucinol et le Kétoprofène, en suivant les étapes de la monographie de contrôle physico-chimique de la matière première (MP) et le dosage de ces substances dans les produits finis.

IV. 1. Phloroglucinol

IV.1.1. Partie A: Identification, recherche des impuretés et dosage du phloroglucinol dans la matière première selon les normes de la pharmacopée

IV.1.1.1. Matériel et produits chimiques

a) Matériels utilisés

- ✓ Appareil spectrophotomètre UV visible
- ✓ PH mètre
- ✓ bain à ultrason
- ✓ Balance
- ✓ Fusiomètre
- ✓ Polarimètre
- ✓ Cellule en quartz
- ✓ L'étuve de marque memert
- ✓ Banc kofler

b) Solvants et produits chimiques :

- ✓ Phloroglucinol
- ✓ Phloroglucinol 80mg (générique)
- ✓ Placebo (Lactose monohydraté,cellulose microcristaline,crospovidone,povidone,Magnésium stéarate,Aspartam)
- ✓ Kétoprofène
- ✓ Ethanol
- ✓ Méthanol
- ✓ L'hydroxyde de sodium
- ✓ Ammoniac
- ✓ Phénolphtaléine
- ✓ L'acide sulfurique
- ✓ L'acide acétique glacial
- ✓ Hydroxyde d'ammonium

- ✓ L'oxyde de magnésium

La monographie utilisée pour cette analyse est tirée de la Pharmacopée Européenne 6^{ème} Edition (2008). Elle préconise trois étapes :

IV.1.1.2. Identification

Le test d'identification vérifie l'identité du matériel inscrit sur l'étiquette selon les monographies trois tests sont suffisant pour identifier notre produit.

IV.1.1.2. 1. Point de fusion

Le point de fusion est déterminé par le banc kofler bien chauffer et étalonné afin de déterminée le point de fusion de la substance puis de vérifier sa valeur exacte à l'aide de fusiomètre.

Selon la norme de la Ph. EUR la MP du phloroglucinol est considérée conforme si le point de fusion est compris entre 218° C et 222° C.

IV.1.1.2. 2. Spectroscopie d'absorption UV

Dans une fiole de 100ml, nous avons dissout 2g de phloroglucinol dans le méthanol puis on complète jusqu'au trait de jauge avec le même solvant, 1ml de la solution mère standard à été pipeté dans une fiole jaugée de 100ml et on complète avec du méthanol.

L'absorbance de la solution résultante à été balayée dans la région de longueur d'onde entre [200 et 400] nm contre le blanc.

IV.1.1.3. Essai

Compte tenu de nos moyens, les essais ont porté seulement sur des essais limites.

IV.1.1.3. 1. Perte à la dessiccation

La dessiccation du phloroglucinolà été réalisée dans l'étuve à 105°C pendant 1 heure sur 1g de matière première. Les pertes par dessiccation ne doivent pas dépasser 1% des pertes totales.

IV.1.1.3. 2. Métaux lourds

- ✓ Solution à examiner

Dans un creuset de platine, nous avons broyé une prise d'essai égale à 1,0 g de phloroglucinol et 0,5 g d'oxyde de magnésium. La calcination est réalisée au rouge sombre jusqu'à obtention d'une masse blanche à blanche grise homogène.

Cette masse est chauffée à 800 °C pendant 1 h environ. Le résidu obtenu est reconstitué avec 5 ml d'un mélange à volumes égaux d'acide chlorhydrique (5,5 M) et d'eau où 0,1 ml de solution de phénolphtaléine est introduit. On ajoute de l'ammoniac concentrée jusqu'à coloration rose. Après refroidissement, nous avons ajouté de l'acide acétique glacial jusqu'à décoloration, puis 0,5 ml en excès et complété à 20 ml avec de l'eau pure. A 12 ml de la solution obtenue, nous avons ajouté 2 ml de solution tampon à pH 3,5 et 1,2 ml de réactif au thio-acétamide et on mélange immédiatement.

✓ **Solution témoin**

En parallèle, nous avons préparé le témoin en ajoutant à 0,5 g d'oxyde de magnésium 2 ml de solution à 10 ppm de plomb. L'ensemble est séché à l'étuve à 100-105 °C. Dans les mêmes conditions que celles décrites pour l'essai, nous avons procédé à la calcination, à la reprise chlorhydrique, à l'addition d'ammoniac, puis à celle d'acide acétique jusqu'à l'addition de réactif au thio-acétamide.

IV.1.1.3.3. Cendres sulfuriques

Un creuset de platine a été préparé pour cette étude, chauffé au rouge pendant 30 min et pesé après refroidissement dans un dessiccateur. Dans ce dernier, nous avons introduit 1,0 g de la substance à examiner et 2 ml d'acide sulfurique. Le mélange est chauffé prudemment sur une flamme nue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches. La calcination est réalisée à 600 °C environ jusqu'à disparition des particules noires.

Après refroidissement, on pèse à nouveau le creuset et on calcule le pourcentage de résidu. Si la quantité du résidu ainsi obtenue dépasse la limite indiquée, on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique, puis le chauffage et l'incinération sont réalisés comme précédemment pendant une période de 30 min jusqu'à ce que le pourcentage de résidu soit conforme à la limite prescrite.

IV.1.1.4. Dosage

Nous avons dissout 0,5 g de phloroglucinol dans 50 ml d'eau distillée. Le point de fin de titrage est déterminé par potentiomètre en utilisant une solution d'hydroxyde de sodium 1 M en présence de 1ml de la solution de phénolphtaléine.

IV.1.2. Partie B : Dosage de Phloroglucinol dans le comprimé

IV.1.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions

Le but est de fixer les meilleures conditions opératoires qui permettent le dosage du phloroglucinol dans le comprimé. Plusieurs diluants ont été testés dans le but d'optimiser les meilleures conditions pour le dosage du phloroglucinol dans le comprimé. Les diluants utilisés sont:

- ✓ Méthanol MeOH
- ✓ Ammoniac
- ✓ Acétone
- ✓ Tampon phosphate KH_2PO_4 (50 mM) pH 6.8/MeOH (v/v) (50/50)
- ✓ (méthanol / eau) (50/50)

Les spectres sont enregistrés avec un spectrophotomètre de type UV-1800 dans le domaine UV-visible allant de 200 à 400 nm et on utilise des cuves en quartz de trajet optique 1cm.

IV.1.2.2. Protocole de validation de la méthode de dosage du phloroglucinol dans le comprimé

La validation de la méthode de dosage de phloroglucinol dosé à 80 mg par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet est fondée en suivant les instructions de l'ICH, pour prouver que le protocole est suffisamment exacte et fiable pour avoir confiance dans les résultats fournis et ceci pour un usage bien déterminé.

La validation repose sur un ensemble de critères qui nécessite l'utilisation d'un outil statistique. Donc il faut vérifier la linéarité, la spécificité, l'exactitude et la précision de la méthode.

IV.1.2.2. 1. La spécificité (1)

Pour tester la spécificité d'une méthode d'analyse, on doit en premier lieu, préparer une solution placebo (Lactose monohydraté, cellulose microcristaline, crospovidone, povidone, Magnésium stéarate, Aspartam) à l'exception du principe actif (phloroglucinol). Nous avons tracé la courbe d'absorption dans le domaine UV allant de 200 à 400 nm et la courbe du placebo à 265 nm.

IV.1.2.2.2. La linéarité

L'étude de la linéarité repose sur le principe actif seul (le phloroglucinol). L'intervalle de concentration à valider est couvert par une série de sept concentrations, régulièrement espacées :25, 50, 75, 100, 125, 150 et 175 % de la concentration théorique de Phloroglucinol. Ces solutions sont indépendantes et sont réalisées à partir de pesées différentes, comme indique le tableau 3.

Tableau 3: Préparation des solutions pour la linéarité.

N° de la solutions	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇
PA en %	25	50	75	100	125	150	175
Poids de PA en mg	20	40	60	80	100	120	140
Diluant tampon(méthanol/eau)	100	100	100	100	100	100	100
Dilution (ml)	7 ml de SM dans 50ml de diluant						
PA en (µg/ml)	28	56	84	112	140	168	196

IV.1.2.2.3. La spécificité (2)

L'étude de la spécificité est faite simultanément sur la forme pharmaceutique reconstituée c'est-à-dire des solutions surchargées en excipients, sauf la substance à analyser qui sera ajoutée en quantité variable (28-196 µg/ml). Ce paramètre permet ainsi d'effectuer une comparaison directe avec la linéarité obtenue précédemment.

Le protocole suivi lors de la préparation de ces solutions est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4: Préparation des solutions pour la spécificité.

N° de la solution	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇
PA en%	25	50	75	100	125	150	175
Poids de PA (mg)	20	40	60	80	100	120	140
Excipient (mg)	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7	209.7
Diluant tampon (méthanol /eau)	100	100	100	100	100	100	100
Dilution (ml)	7 ml de SM dans 50 ml de diluant						
PA en (µg/ml)	28	56	84	112	140	168	196

Les solutions précédemment préparées sont filtrés. L'absorbance de chaque solution est mesurée trois fois à l'aide d'un spectrophotomètre UV.

IV.1.2.2.4. Fidélité

Nous avons effectué plusieurs tests pour le même échantillon. Nous avons préparé deux séries de quatre mesures par deux manipulateurs sur deux jours différents. Les solutions de la fidélité sont préparées à partir du produit fini à 100% en PA. Après le broyage de 20 comprimés de Phloroglucinol MM, nous avons transféré l'équivalent d'un seul comprimé dans une fiole de 100 ml et compléter avec le diluant par le trait de jauge. Après, nous avons transféré 7ml de cette solution dans une fiole de 50 ml.

Les solutions sont filtrées avant la mesure de son absorbance.

IV.1.2.2.5. Exactitude

Pour l'évaluation de l'exactitude de la méthode de dosage de phloroglucinol, nous avons préparé dans le même jour, trois concentrations de 56, 84, et 112 µg/ml. Ces trois concentrations représentent les pourcentages 50, 75 et 100% dans la solution de phloroglucinol préparée.

IV.1.2.2.6. Robustesse

La robustesse de la méthode est testée après la modification l'effet du pH ainsi que l'effet du changement de longueur d'onde l'absorbance du principe actif comme suit :

- ✓ La variation de PH : 5.6; 5.8 et 6.0
- ✓ La variation de la longueur d'onde (λ): 263 ; 265 et 267nm.

IV.1.2.2.7. Stabilité

La solution à 100 % utilisée dans la linéarité est divisée en deux, la première moitié a été maintenue à 4°C, la seconde à température ambiante. L'absorbance de chaque solution a été effectué à des temps précis.

IV.2. Kétoprofène**IV.2.1. Partie A :Identification**

Le test d'identification permet de vérifier l'identité de la substance indiquée sur l'étiquette, conformément aux monographies. D'après la monographie du Kétoprofène, trois tests sont suffisants pour identifier notre substance.

IV.2.1. 1. Pouvoir rotatoire

Dans une fiole de 25 ml, nous avons dissout 0.5 g de kétoprofène dans 25 ml de méthanol. La lecture est effectuée à l'aide d'un polarimètre étalonné avec de méthanol pur.

IV.2.1. 2. Le point de fusion

Le point de fusion du kétoprofène est mesuré à l'aide de fusiomètre. Selon la norme de la Ph. EUR la MP du kétoprofène est considérée conforme si le point de fusion est compris entre 94° C et 97° C.

IV.2.1. 3. Spectroscopie d'absorption

Dans une fiole de 100ml nous avons dissolvons 50 mg de kétoprofène dans le méthanol puis on complète jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.

Un volume de 1ml de la solution mère standard a été pipeté dans une fiole jaugée de 50 ml et le volume à été complété avec du méthanol l'absorbance de la solution résultante à été mesurée dans la région de longueur d'onde entre 200 et 400 nm contre le blanc.

IV.2.1. 4. Essai

A cette étape d'analyse nous avons réalisé deux tests : la perte à la dessiccation, métaux lourds, cendre sulfurique et le dosage.

IV.2.1.4. 1. Perte à la dessiccation

La dessiccation du kétoprofène a été réalisée dans l'étuve à 60°C sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 1 heure sur 1 g de matière première. Les pertes par dessiccation ne doivent pas dépasser 0.5% des pertes totales.

IV.2.1.4. 2. Métaux lourds

- *Solution à examiner*

Dans un creuset de platine, nous avons broyé une prise d'essai égale à 2 g de kétoprofène et 0,5 g d'oxyde de magnésium. La calcination est réalisée au rouge sombre jusqu'à obtention d'une masse blanche à blanche grise homogène.

Cette masse est chauffée à 800 °C pendant 1 h environ. Le résidu obtenu est reconstitué avec 5 ml d'un mélange à volumes égaux d'acide chlorhydrique (5,5 M) et d'eau où 0,1 ml de solution de phénolphtaléine est introduit. On ajoute de l'ammoniac concentrée jusqu'à coloration rose. Après refroidissement, nous avons ajouté de l'acide acétique glacial jusqu'à décoloration, puis 0,5 ml en excès et complété à 20 ml avec de l'eau pure. A 12 ml de la solution obtenue, nous avons ajouté 2 ml de solution tampon à pH 3,5 et 1,2 ml de réactif au thio-acétamide et on mélange immédiatement.

- **Solution témoin**

En parallèle, nous avons préparé le témoin en ajoutant à 0,5 g d'oxyde de magnésium 2 ml de solution à 10 ppm de plomb. L'ensemble est séché à l'étuve à 100-105 °C. Dans les mêmes conditions que celles décrites pour l'essai, nous avons procédé à la calcination, à la reprise chlorhydrique, à l'addition d'ammoniac, puis à celle d'acide acétique jusqu'à l'addition de réactif au thio-acétamide.

IV.2.1.4. 3. Cendres sulfuriques

Un creuset de platine a été préparé pour cette étude, chauffé au rouge pendant 30 min et pesé après refroidissement dans un dessiccateur. Dans ce dernier, nous avons introduit 1,0 g de la substance à examiner et 2 ml d'acide sulfurique. Le mélange est chauffé prudemment sur une flamme nue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches. La calcination est réalisée à 600 °C environ jusqu'à disparition des particules noires.

Après refroidissement, on pèse à nouveau le creuset et on calcule le pourcentage de résidu. Si la quantité du résidu ainsi obtenue dépasse la limite indiquée, on ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique, puis le chauffage et l'incinération sont réalisés comme précédemment pendant une période de 30 min jusqu'à ce que le pourcentage de résidu soit conforme à la limite prescrite

IV.2.1.5. Dosage

Nous avons dissout 0,2 g de kétoprofène dans 25 ml de méthanol et nous ajoutons 25 ml d'eau distillée. Le point d'équivalent est déterminé par potentiomètre en utilisant une solution d'hydroxyde de sodium 0.1 M en présence de 1ml de la solution de phénolphtaléine.

IV.2.2. Partie A : Dosage de kétoprofène dans le comprimé

IV.2.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions

Le but est de fixer les meilleures conditions opératoires qui permettent le dosage du kétoprofène dans le comprimé. Plusieurs diluants ont été testés dans le but d'optimiser les meilleures conditions pour le dosage de kétoprofène dans le comprimé ; ils sont composés essentiellement de :

- ✓ Méthanol (MeOH)
- ✓ Ammoniac
- ✓ Acétone
- ✓ Tampon phosphate KH_2PO_4 (50mM) pH 6.8/MeOH (v/v)(50/50)
- ✓ Diluant (méthanol/eau) (50/50)

Les spectres sont enregistrés avec un spectrophotomètre de type UV-1800, dans le domaine UV-visible allant de 200 à 400 nm et on utilise des cuves en quartz de trajet optique 1cm.

IV.2.2.2. Protocole de validation de la méthode de dosage de kétoprofène dans le comprimé

La validation consiste à vérifier leurs critères qui sont : la linéarité, la fidélité, l'exactitude, la robustesse et la stabilité.

IV.2.2.2.1. La linéarité

Nous avons suivi le même protocole que pour le phloroglucinol seul, en tenant compte la quantité de la substance active (kétoprofène) présente dans le médicament utilisé (Evofenid® 100 mg).

La méthode et les concentrations utilisées sont indiquées dans le tableau 5 ;

Tableau 5: Préparation des solutions pour la linéarité (Kétoprofène).

N° de la solution	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇
PA en %	25	50	75	100	125	150	175
Poids de PA en mg	25	50	75	100	125	150	175
Méthanol (ml)	100	100	100	100	100	100	100
Dilution en ml	1 ml de SM dans 100ml de méthanol						
PA en (µg /ml)	2.5	5	7.5	10	12.5	15	17.5

IV.2.2.2. 1. La fidélité

Nous avons effectué deux séries de quatre mesures par deux manipulateurs sur deux jours différents. Les solutions de la fidélité sont préparées à partir du produit fini à 100% en PA. Après le broyage de 20 comprimés de Evofenid®, nous avons transféré l'équivalent d'un seul comprimé dans une fiole de 100 ml et compléter avec le même solvant (méthanol). Nous avons transféré 1ml de cette solution dans une fiole de 100 ml. Les solutions sont filtrées avant la mesure de son absorbance

IV.2.2.2.2. L'exactitude

La même procédure pour le kétoprofène a été effectuée, nous avons préparé dans la même heure, trois concentrations de 5, 7,5, 10 µg /ml. Ces trois concentrations représentent les pourcentages 50, 75, et 100% dans la solution de kétoprofène préparé.

IV.2.2.2. 3. La robustesse

Dans ce critère, nous avons changé le PH et la longueur d'onde comme suivant :

- ✓ La variation de PH : 6.0 ; 6.2 et 6.4
- ✓ La variation de la longueur d'onde : 258 ; 260 et 262nm.

IV.2.2.2. 4. La stabilité

Nous avons étudié l'effet de la température sur la SA.

Chapitre V :

Résultats et discussion

V.1. Phloroglucinol

V.1.1. Partie A : Identification, recherche des impuretés et dosage du phloroglucinol dans la matière première selon les normes de la pharmacopée.

V.1.1.1. Identification

V.1.1.1.1. Point de fusion

Le point de fusion du phloroglucinol : La température à laquelle cette substance passe du solide au liquide est 220° C, notre résultat est conforme aux normes de la pharmacopée EUR .6^{ème} édition (218° C et 222°C).

V.1.1.1.2. Spectroscopie d'absorption UV

Le spectre UV obtenus entre 200 et 400 nm d'une solution de phloroglucinol à 20 µg/ml dans du méthanol est présenté dans la figure 6. On peut constater la présence de plusieurs pics d'absorption dont les plus importants sont à . à 230 nm, 245 nm et 254 nm. Les deux autres pics sont moins importants à 263 nm et à 276nm, ce qui correspond aux données existantes la monographie de la Ph. Eu

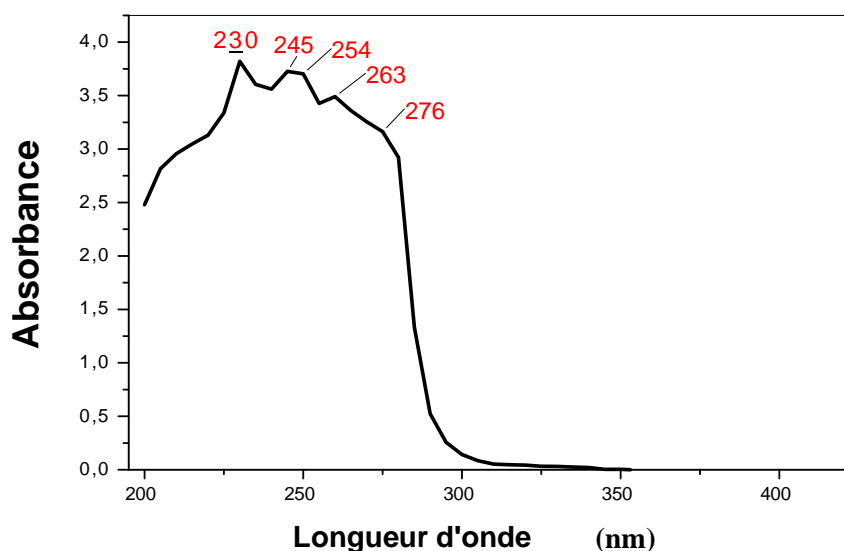


Figure 7: Spectre d'absorption UV du PLR

V.1.1.2. Essai

Perte de dessiccation

Le taux de la perte à la dessiccation est 0.9%, le résultat de ce paramètre est appartenu à l'intervalle de confiance 1 pour cent. Dont notre substance est conforme par rapport à les normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

V.1.1.3. Dosage

La méthode du dosage potentiométrique peut être utilisée pour déterminer la teneur de la matière première en principe actif. Il s'agit ici d'un titrage acido-basique, le point d'équivalence a été déterminé en utilisant la méthode graphique. Le volume à l'équivalence V_{eq} est obtenu suivant la dérivation de la courbe de titrage présentée dans la figure 8.

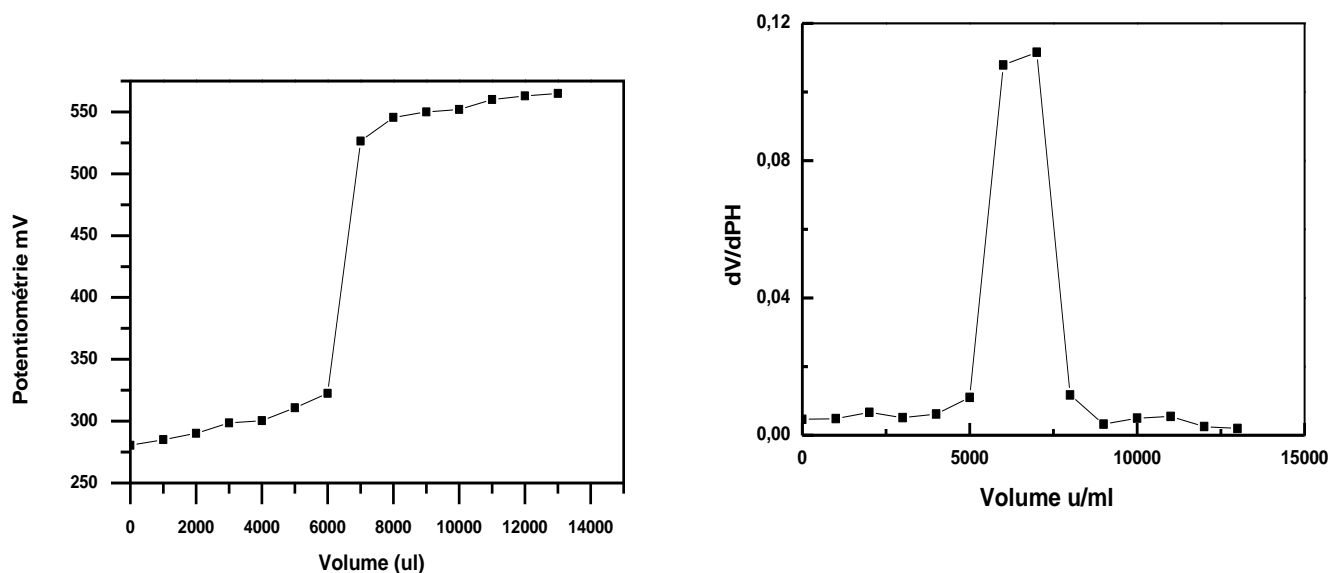


Figure 8 : Courbes typiques de titrage acido-basique de phloroglucinol.

D'après la monographie de la Ph. Eur : 1 ml d'hydroxyde de sodium 1 M correspond à 63,05 mg de $C_6H_6O_3$.

Le volume trouvé est : $V_{eq} = 8$ ml

La prise d'essai corrigé : 504.64 mg.

Après le calcul, la teneur de la matière première en phloroglucinol est 100,9 % le résultat obtenu concernant le calcul de dosage du phloroglucinol est de 100.9%, cette valeur entre dans la pharmacopée européenne [99-101%], donc le résultat est considéré conforme.

Récapitulation des paramètres physico-chimiques de la matière première

Les résultats du contrôle physico-chimique du phloroglucinol comme matière première, sont conformes aux normes définies par la Pharmacopée Européenne. Les résultats obtenus pour différents tests de la pharmacopée réalisés sur la matière première du phloroglucinol sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6. Résultats du contrôle physico-chimique de la MP du phloroglucinol.

	Test	Valeur trouvée	Norme	Résultats
Identification	Point de fusion	220°C	218°C à 222°C	Conforme
	Spectroscopie d'absorption UV	230nm-350 nm	Au maximum 265nm	Conforme
Essai	Métaux lourds	ppm 20 >	Au maximum	Conforme
	Cendres sulfurique	0.07%	Au maximum 0.1%	Conforme
	perte à la dessiccation	0.9%	Au maximum 1%	Conforme
Dosage	Dosage acido-basique	100.9%	99 à 101%	conforme

V.1.2. Partie B: Dosage du phloroglucinol dans le comprimé.

V.1.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions.

Les spectres d'absorbance du phloroglucinol obtenus entre 200 et 400 nm dans différents diluants montrent la présence de plusieurs pics d'absorption dont les plus importants sont à 230 nm, 245 nm et 254 nm avec le mélange

D'après le spectre UV de phloroglucinol (figure 9), tous les diluants ont trois pics d'absorbance.

Pour cela nous avons choisi le plus important pic pour les trois diluants et déterminé les absorbances correspondantes.

La longueur d'onde d'absorbance maximale choisie est de 254 nm.

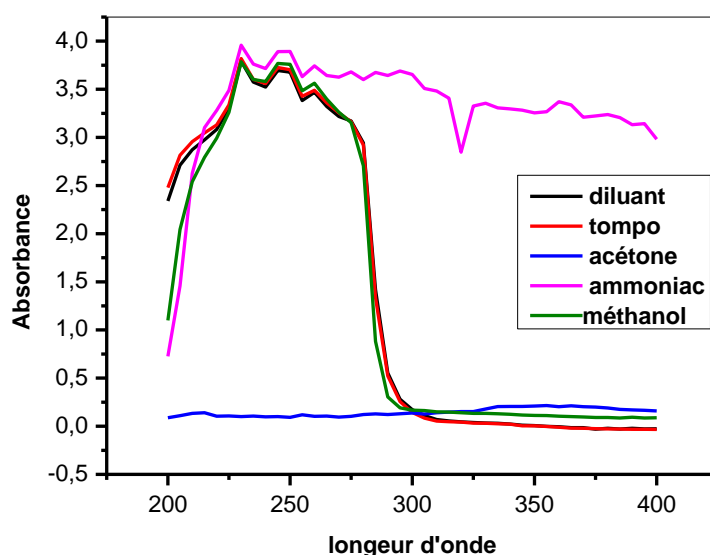


Figure 9. Spectre d'absorbance du PLR dans différents diluants.

La figure 9 montre que chacune de spectre du phloroglucinol avec le méthanol, le diluant (eau /méthanol) et le tampon phosphate sont compatible (presque identique).

Comme solvant de dilution, nous avons choisi le diluant (méthanol/eau).

V.1.2.2. Validation d'une méthode d'analyse

V.1.2.2.1. La spécificité (1)

La spécificité de la méthode est confirmée par l'absence de pic d'absorption maximale dans la gamme de longueur d'onde choisie 254 nm dans la courbe de placebo.

Le spectre placebo et principe actif obtenue sont présentées ci-dessous. à travers des spectres obtenus dans la figure ci-dessus, il n'y a pas de pic d'absorption maximale donc le spectre placebo, se qui indique qu'il n'y pas d'interférence entre le principe actif et les autres composants du médicaments, la méthode est donc spécifique.

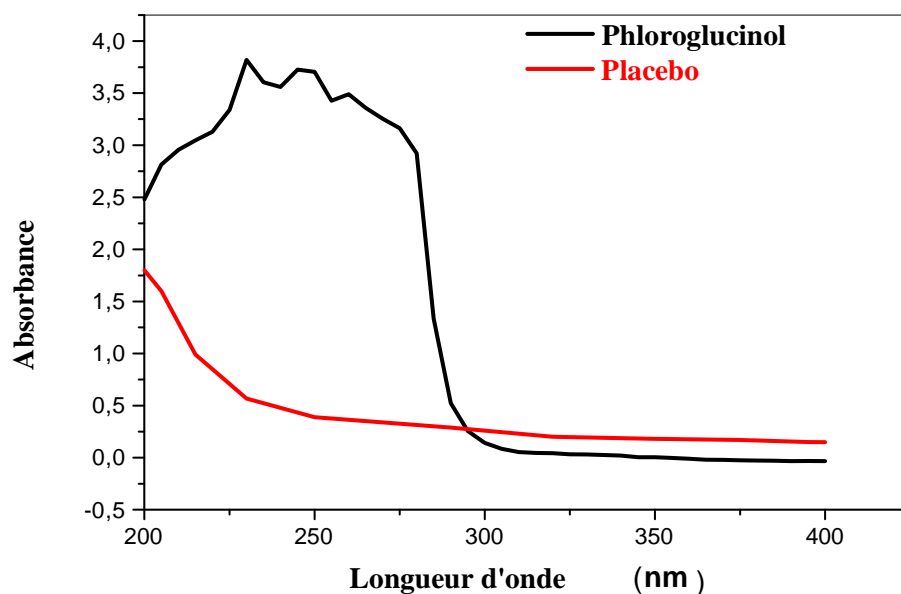


Figure 10. Spectre obtenu avec le placebo et le phloroglucinol.

V.1.2.2.2. La linéarité

La droite de régression exprimant les absorbances de phloroglucinol en fonction de la concentration du PA (figure 11) est établie sur sept points de gamme (chaque point de la gamme est une moyenne issue d'une série de trois valeurs).

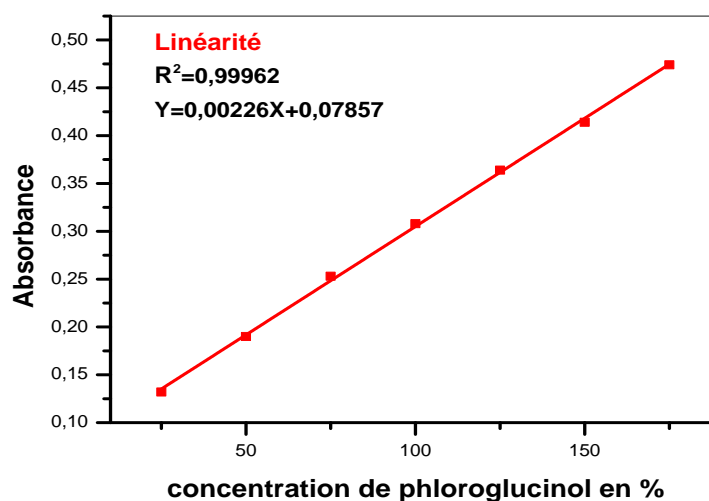


Figure 11. courbe d'étalonnage pour le dosage de phloroglucinol par spectrophotométrie.

a) Détermination de la droite de régression et calcul de ses paramètres

La première étape consiste à déterminer, en utilisant la méthode des moindres carrés, la droite de régression ajustée au plus près des mesures effectuées. Celle-ci aura pour fonction :

$$y = ax + b$$

Pour vérifier la linéarité de la méthode, le coefficient de corrélation, la pente moyenne et l'ordonnée à l'origine ont été déterminés pour les essais intra-journaliers pour le Phloroglucinol. Les résultats sont regroupés dans le tableau 7.

Tableau 7. Paramètres de la courbe d'étalonnage.

Domaine de linéarité (µg/ml)	28-196
La pente	0.00226
Ordonnée à l'origine	0.07857± 0.00311
Coefficient de corrélation	0.99962

Le coefficient de corrélation obtenu est égal à 0,99962 soit près de 1. ce qui indique une excellente linéarité dans la gamme de concentration choisie.

V.1.2.2.3. Spécificité (02)

En ce qui concerne la quantification, la spécificité de la méthode consiste à s'assurer que la molécule présente des caractéristiques identiques qu'elle soit seule ou en présence d'autres analyses. Elle est estimée lors de la comparaison des droites obtenues avec la matrice reconstituée et celles obtenues pour le produit seul.

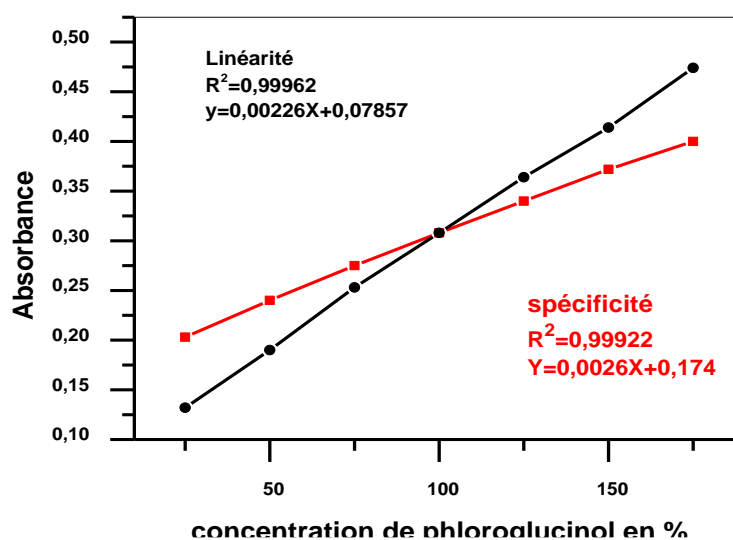


Figure 12. Spécificité de la méthode de dosage de PLR.

D'après la figure 11, nous remarquons que les deux droites sont presque superposables ce qui veut dire qu'il n'y a pas d'interférence d'excipients ($R^2 = 0,9992$). La méthode utilisée est bien spécifique.

V.1.2.2.4. La fidélité

La fidélité fournit une indication sur les erreurs dues au hasard. Elle a été estimée en calculant la répétabilité et la fidélité intermédiaire à chaque niveau de concentration utilisé en validation.

- La répétabilité étudie les variations très faibles entre les mesures d'un même échantillon durant un intervalle du temps très court, par exemple une journée.
- La fidélité intermédiaire représente les variations obtenues lorsque les analyses sont faites sur des jours différents mais dans un même laboratoire.

Les résultants de fidélité sont utilisés pour calculer :

- ✓ La moyenne (X)
- ✓ La déviation standard (SD)

La déviation standard relative (RSD) Selon la formule suivante :

$$\text{RSD \%} = (\text{SD} / \text{X}) 100$$

Les résultats de fidélité sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Résultats d'étude de la fidélité de phloroglucinol dans le comprimé.

	Yi				SD	RSD
Jour 1 Man 1	59.5	59.3	59.0	59.4	0.187	0.32
Jour 1 Man 2	58.8	59.2	59.0	59.1	0.14	0.24
Jour 2 Man1	59.6	59.3	60.1	59.7	0.29	0.48
Jour 2 Man2	59.1	59.3	59.8	59.9	0.33	0.55

Les RSD intra et inter jour sont inférieurs à 2 %. Donc la méthode est bien fidèle.

V.1.2.2.5. L'exactitude :

Dans ce critère, nous avons calculé à chaque concentration de l'erreur relative (ER%) et le taux de recouvrement (TR%) comme suite :

$$\text{ER\%} = [(C_{\text{exp}} - C_{\text{th}}) / C_{\text{exp}}] \times 100 \quad \text{et} \quad \text{TR\%} = [(C_{\text{exp}} / C_{\text{th}}) \times 100$$

Tableau 9. Résumé des données d'exactitude de phloroglucinol

C_{th}	C_{exp}	ER%	TR%
28	28,9	3,1	103,21
56	56,45	0,8	100,8
84	84,33	0,4	100,4
		Moyenne	101,47

Les résultats du test de l'exactitude pour le phloroglucinol donne des erreurs relatives (ER%) inférieure a 5%. Cependant pour ce type de test l'exactitude est vérifiée si la valeur moyenne des recouvrements et comprise entre 95% et 105%. On constate alors que la méthode pour le phloroglucinol est exacte.

V.1.2.2.6. La limite de détection (LOD)

La limite de détection est la plus faible concentration du médicament qui peut être différenciée du bruit de fond mais pas nécessairement quantifiée. Cela se fait en fonction des lectures tirées de la courbe d'étalonnage. La LOD est calculée à partir de la courbe d'étalonnage comme suit :

$$\text{LOD} = 3,3 \sigma / S$$

Où :

σ est l'écart type de l'ordonnée à l'origine et S est la pente de l'étalonnage.

La valeur de la limite de détection est : 4.54 $\mu\text{g/ml}$.

C'est la plus petite concentration de phloroglucinol détectée.

V.1.2.2.7. La limite de quantification (LOQ)

Pour calculer la limite de quantification celle qui est la plus petite concentration de substance à analyser avec un niveau satisfaisant de précision et d'exactitude. On a utilisé les lectures de courbe d'étalonnage, avec la formule suivante :

$$\text{LOQ} = 10 \sigma / S$$

Où :

σ : est l'écart type de l'ordonnée à l'origine

S : la pente de l'étalonnage

La valeur de la LOQ est 13.76 $\mu\text{g/ml}$

V.1.2.2.8. La robustesse

La robustesse d'une procédure analytique est une mesure de sa capacité à ne pas être affectée par des modifications faibles, délibérées, de facteurs associés à la procédure. Ce caractère permet d'appliquer la méthode analytique sous différentes conditions (pH, λ etc.) et donne une indication de la fiabilité de la procédure dans les conditions normales d'application.

a. Variations de PH

Nous avons fixé la valeur du pH à 5.6 5.8 6.0 sans modification des autres paramètres, et effectué l'analyse. Comme montre le tableau, les coefficients de variation relatifs restent dans les normes ($CV \leq 2\%$).

Tableau 10. Variation de PH de phloroglucinol.

	PH=5.6	PH=5.8	PH=6.0
Moyenne	0.762	0.767	0.760
SD	1.6×10^{-3}	1.5×10^{-3}	2×10^{-3}
CV	0.20	0.15	0.26

b. Variation de longueur d'onde

Après modification de la longueur d'onde à trois valeurs 252 ; 254 et 256 sans modification des autres paramètres, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 10.

Tableau 11. Variation de la longueur d'onde.

	$\lambda =252$	$\lambda =254$	$\lambda =256$
Moyenne	0.706	0.754	0.688
SD	4.07×10^{-3}	2.44×10^{-3}	8.1×10^{-4}
CV	0.50	0.32	0.10

Les CV obtenus dans des conditions préalablement spécifiques respectent les critères requis ($< 2\%$). Cela confirme la robustesse de la méthode.

V.1.2.2.9. La stabilité

Selon le protocole établi dans la partie expérimentale, l'étude de la stabilité des solutions préparées est résumée dans le tableau 11.

Tableau 12. Stabilité des solutions préparées.

	temps	Absorbance moy de Phlor	Concentration de phlor en%
Température 25°C	Jour 0	0.308	100
	Jour 1	0.312	101.29
	Jour 2	0.305	99.02
	Jour 3	0.298	96.75
04°C	Jour 1	0.307	99.67
	Jour 2	0.314	101.94
	Jour 3	0.362	117.53

D'après le tableau 11 et selon les normes retenues par l'ICH (2.5%), il apparaît que la solution est stable pendant deux jours à 25 °C et 4 °C.

V.2. Kétoprofène

V.2.1. Partie A: Identification, recherche des impuretés et dosage du Kétoprofène dans la matière première selon les normes de la pharmacopée.

V.2.1.1. Identification

V.2.1.1.1. Point de fusion

Le point de fusion du kétoprofène: La température à laquelle cette substance passe du solide au liquide est 95° C, notre résultat est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 6^{ème} édition (94° C et 97 °C).

V.2.1.1.2. Spectroscopie d'absorption UV

A l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS on mesure l'absorbance spécifique de la solution préparée à la longueur d'onde 265nm. Le spectre UV obtenu entre 200 et 400 nm d'une solution de kétoprofène à 0.5 µg/ml dans méthanol est présenté dans la figure 13.

On peut constater la présence de plusieurs pics d'absorption dont les plus importants sont à 260 nm. L'autre pic est moins important à 209nm. Ce qui correspond aux données existantes à la monographie de la Ph. Eu.

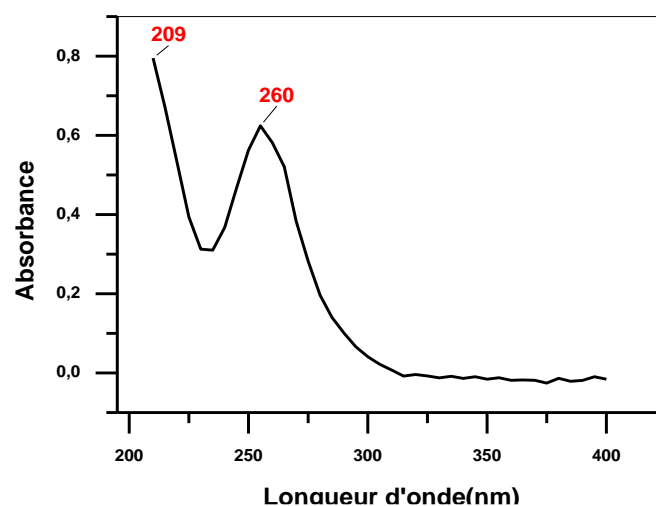


Figure 13. Spectre d'absorbance UV du KTP.

V.2.1.2. Essai

V.2.1.2. 1. Perte à la dessiccation

Le taux de perte à la dessiccation est de 0,4%, le résultat de ce paramètre est appartiennent à l'intervalle de confiance 0,5%. Donc le test est déclaré conforme selon les normes de la pharmacopée Européenne.

V.2.1.2.2. Dosage

La méthode de dosage potentiométrique peut être utilisée pour déterminer la teneur de matière première en principe actif. Il s'agit ici d'un titrage acido-basique, le point d'équivalence a été déterminé en utilisant la méthode graphique. Le volume à l'équivalence V_{eq} est obtenu suivant facilement la dérivation de la courbe de titrage présentée dans la figure 14.

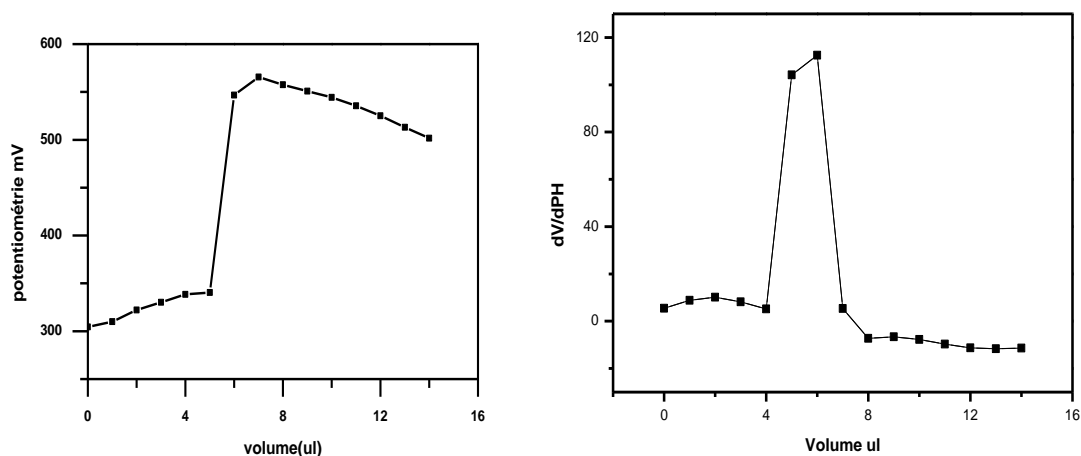


Figure 14. Courbe de titrage acido-basique de kétoprofène.

D'après la monographie de la Ph. Eur 1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 25.43 mg de $C_{16}H_{14}O_3$.

Le volume trouvé est: $V_{eq} = 7.88$ ml et la prise d'essai corrigé : 200.5 mg.

Après le calcul, la teneur de la matière première en kétoprofène est 100.25%. Selon la Pharmacopée, la matière première de kétoprofène doit contenir au minimum 99% et au maximum 100,5 % du principe actif. La valeur trouvée est de (99-100.5%) du principe actif alors le résultat est conforme.

Récapitulation des paramètres physico-chimiques de la matière première

Les résultats du contrôle physico-chimique du kétoprofène comme matière première, sont conformes aux normes définies par la Pharmacopée Européenne. Les résultats des différents tests de la pharmacopée réalisés sur la matière première du kétoprofène sont regroupés dans le tableau 12.

Tableau 13. Résultats du contrôle physico-chimique de la MP du KTP.

	Test	Valeur trouvée	Norme	Résultats
Essai	Point de fusion	95°C	94 à 97°C	Conforme
	Spectroscopie d'absorption UV	209 nm; 260 nm.	$\lambda_{max} = 260$ nm	Conforme
Identification	perte à la dessiccation	0.4%	Au maximum 0.5%	Conforme
	Métaux lourds	< 10 ppm	Au maximum < 10 ppm	Conforme
	Cendres sulfurique	0.08%	Au maximum 0.1%	Conforme
Dosage	Dosage acido-basique	100.25	99 à 100.5%	Conforme

V.2.2. Partie B: Dosage du kétoprofène dans le comprimé.

V.2.2.1. Mise au point de la méthode et optimisation des conditions.

Les spectres du kétoprofène obtenus entre 200 et 400 nm dans différents diluants montrent la présence de plusieurs pics d'absorption à 209 nm et 260 nm. Seule la solution de kétoprofène dans l'acétone, ne présente pas de pic d'absorbance caractéristique. Nous avons donc sélectionné le plus important pic pour les cinq diluants et déterminer les absorbances correspondantes.

La longueur d'onde d'absorption maximale choisie est 260 nm.

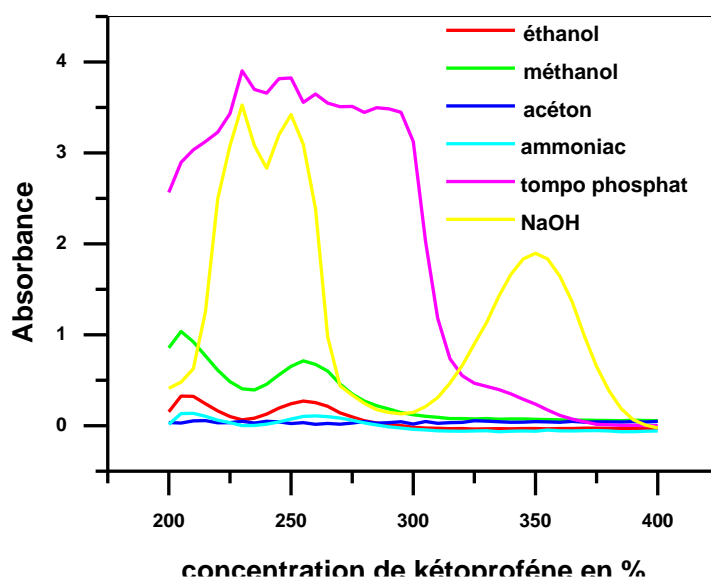


Figure 15. Spectre d'absorbance du KTR dans différents diluants.

D'après la figure 15 comme solvant de dilution, nous avons choisi le méthanol

V.2.2.2. Validation de la méthode du dosage du kétoprofène dans le comprimé

V.2.2.2.1. Lalinéarité

Nous avons utilisé le même protocole que le phloroglucinol. La droite de régression exprimant les absorbances de kétoprofène en fonction de la concentration du PA est établie sur sept points de gamme (chaque point de la gamme est une moyenne issue d'une série de trois valeurs) (figure 16).

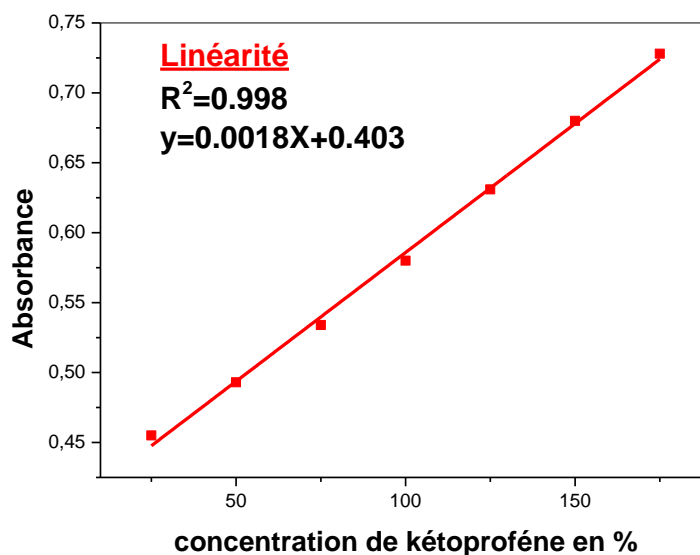


Figure 16. courbe d'étalonnage pour le dosage de kétoprofène par spectrophotométrie UV.

Les paramètres de courbes sont présents dans le tableau 13.

Tableau 14. Paramètres de la courbe d'étalonnage de kétoprofène.

Domaine de linéarité (ug/ml)	2.5-17.5
Lapente	$0.0018 \pm 4.03859 \text{ E-5}$
Ordonnée à l'origine	0.4015 ± 0.00452
Coefficient de corrélation	0.9988

Le facteur de corrélation obtenu est égal à 0.9988. Donc on a une excellente linéarité dans la gamme de concentration choisie.

V.2.2.2.2. Fidélité

Nous avons également utilisé la même méthode utilisée que le phloroglucinol. Les résultats obtenus par les deux manipulateurs et pour des jours différents sont regroupés dans le tableau 14.

$$\text{RSD}\% = (\text{SD}/\text{X}) \cdot 100$$

Tableau 15. Résultats d'étude de la fidélité de kétoprofène.

	Y_i				SD	RSD
Jour1 Man1	62.6	62.7	62.7	62.7	$5 \cdot 10^{-2}$	0.08
Jour1 Man2	59.9	60.1	60.1	60.1	10^{-1}	0.16
Jour2 Man1	63.0	63.1	63.2	63.2	$9 \cdot 10^{-2}$	0.14
Jou2 Man 2	59.8	59.8	59.7	59.9	$3.1 \cdot 10^{-4}$	0.05

Les résultats de RSD sont inférieurs à 2%. Donc les RSD intra et inter jours sont inférieurs à 2%, donc la méthode est bien fidèle.

V.2.2.2.3. L'exactitude :

Par la même méthode que le PLR, nous avons calculé à chaque concentration de ER% et TR%

Tableau 16. Résumé des données d'exactitude de kétoprofène

C_{th}	C_{exp}	ER%	TR%
5	5,11	2,6	102,2
7,5	7,18	2,5	95,7
10	10,24	2,3	102,4
		Moyenne	100,1

D'après le tableau 16, les résultats du test de l'exactitude pour le kétoprofène donne des (ER%) inférieure à 5% , et la valeur moyenne de recouvrements est comprise entre 95% et 105%. Donc la méthode pour le kétoprofène est exacte.

V.2.2.2.4. La limite de détection (LOD)

Elle est calculée à l'aide des lectures de la courbe d'étalonnage ou on applique la formule suivante :

$$\text{LOD} = 3.3 \sigma/S$$

La valeur de la limite de détection est 1.7 µg/ml

V.2.2.2.5. La limite de quantification (LOQ)

Pour calculer la limite de quantification, on utilise les lectures de la courbe d'étalonnage, avec la formule suivante :

$$\text{LOQ} = 10 \sigma/S$$

La valeur de la LOQ est: 13.6 µg/ml

V.2.2.2.6. La robustesse

Nous avons changé deux conditions dans ce critère, à savoir le pH et la longueur d'onde.

a. Variations de pH

Nous avons fixé la valeur du pH à 6.00 ; 6.2 et 6.4.

Tableau 17. Variation du pH de kétoprofène.

PH	6.00	6.2	6.4
Moyenne	0.762	0.767	0.761
SD	$1.5 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-4}$
CV%	0.14	$7.8 \cdot 10^{-2}$	$7.9 \cdot 10^{-2}$

b. Variation de la longueur d'onde

Nous avons fixé la longueur d'onde aux valeurs suivantes (258 ; 260 et 262) sans modification des autres paramètres, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 16.

Tableau 18. Variation de la longueur d'onde de kétoprofène.

	$\lambda = 258$	$\lambda = 260$	$\lambda = 262$
Moyenne	0.707	0.767	0.751
SD	510^{-4}	$8 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-3}$
CV %	$6.5 \cdot 10^{-2}$	0.15	0.39

V.2.2.2.7. Lastabilité

L'étude de la stabilité des solutions préparées est résumée dans le tableau 19.

Tableau 19. Stabilité des solutions préparées de KTR

	temp s	Absorbancemoyde KTR	Concentrationde KPREn%	
Température	Jour0	0.580	100.0	
	25°C	Jour1	0.590	101.72
		Jour2	0.654	112.75
4°C	Jour1	0.586	101.03	
	Jour2	0.579	99.82	
	Jour3	0.570	98.27	
	Jour4	0.561	96.72	

Comptetenudelanormeadoptéeparl'ICH,etd'aprèsletableau19, lasolution de kétoprofèneest stable pendant 1 jour à 25°C et 3 jours à 4°C.

Conclusion

Conclusion

Notre étude a permis de démontrer que la spectroscopie ultraviolet-visible était une technique d'analyse exacte pour identifier et quantifier phloroglucinol et métoproène dans une forme pharmaceutique. Dans ce travail, nous rapportons l'apport des techniques d'analyse dans le dosage de ces deux principes actifs (matière première et le produit fini).

Tout d'abord, nous avons vérifié la qualité des matières premières utilisées. Nous avons donc, effectués plusieurs tests physico-chimiques dans le but d'identifier et de quantifier les principes actifs. Le PLR et le KTR utilisés ont été conformes aux normes de la monographie.

Dans le cas du produit fini, le PLR et le KTR ont été quantifiés par spectrophotométrie. La méthode proposée est basée sur la dissolution du PLR et du KTR dans un mélange méthanol /eau et le méthanol respectivement

La validation des médicaments par méthode spectrophotométrique a été utilisée dans ce travail. Les résultats obtenus montrent une excellente linéarité pour le dosage de ces principes actifs par spectrophotomètre. Le facteur de corrélation ($R^2 = 0,99962$) pour le phloroglucinol et ($R^2 = 0,99880$) pour le kétoproène sur une gamme de concentration allant de 28-196 $\mu\text{g/mL}$ et de 2,5-17,5 $\mu\text{g/mL}$ respectivement

L'étude de spécificité de phloroglucinol montre l'absence de l'interférence entre le principe actif et le placebo qui met en évidence une spécificité satisfaisant ainsi que l'évaluation statistique de la méthode proposée à révéler que des valeurs différents paramètres mesurés se situent dans la limite de validation. Concernant les résultats de fidélité et exactitude sont conformes aux normes pour le phloroglucinol et le kétoproène respectivement.

Notre méthode présente une limite de détection de 4.54 $\mu\text{g/mL}$ limite de quantification de 13.76 $\mu\text{g/mL}$ pour phloroglucinol et une LOD de 1.7 $\mu\text{g/mL}$ et une LOQ de 13.6 $\mu\text{g/mL}$ pour le kétoproène.

Les critères facultatifs, la robustesse est étudiée au cœur de petite changement de PH et de longueur d'onde donne des résultats satisfaisants. Les résultats de l'étude de stabilité réalisées lors de changement de température garantissent que la substance active phloroglucinol est stable pendant 2 jours à la température 25°C et pendant aussi 2 jours à la température 4°C et pour le kétoproène est stable pendant 1 jour à la température 25°C et pendant 3 jour à la température 4°C.

La méthode d'analyse proposée est simple, sensible, précise, spécifique est rapide, pour un grand nombre d'échantillons peuvent être analysée en peu de temps et nos résultats démontré la validité de la méthode et son aptitude à être appliquer en routine pour le dosage.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1].**BOUKLOUZ, A. DIGUA K.(2006)**. Démarche statistique de la validation analytique dans le domaine pharmaceutique (méthodologie et exemple pratique). Les technologies de laboratoire
- [2].**SLIMAN, S, ZALOUK, T,(2019)**. Niveau point et validation d'une méthode de dosage de fuxo senide dans des comprimés par la chromatographie liquide à haute performance
- [3].**SALLEY, L-M.M.(2013)**. Développement et validation d'une méthode de dosage de diclofénac sodique par UV-visible : Essais de décontamination par des absorbants naturels
- [4]. **Loi n° 08-13, (2008)**.l'article L.5111.1 du Code de la santé publique [1] puis dans l'article 1du Code Communautaire : [2] modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé
- [5]. **Bourki, h. (2017)**. Automédication auprès de l'officine dans la région de Rabat Salé Kénitra (Enquete auprès 180 Pharmacies.
- [6]. **Chabrier, J. Y. (2010)**. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- [7]. **Sardou, F. (2014)**. Fabrication industrielle de principes actifs pharmaceutique par séparation chirale et racémisation : compétitivité mondiale par rapport aux voie de synthèse énantiosélective (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- [8]. **Nellis ,G., Metsvaht, T., Varendi, H.,Toompere, K., Lass, J., Mesek,l. ;...&Lutsar,l. (2015)**. Excipients potentiellement nocifs dans les médicaments néonataux : une étude observationnelle paneuropéenne. Archives des maladies de l'enfance , 100(7), 694-699
- [9]. **Nellis, G., Metsvaht, T., Varendi, H., Lass,J., Duncan, J., Nunn, AJ,...&Lutsar, l. (2016)**. La substitution se produits comme moyen d'éviter les excipients potentiellement nocifs chez les nouveau-nés. Médicaments pédiatriques, 18(13), 221-230
- [10]. **Pommay, J., &Bouvrais, H. (2006)**. Formulation, administration et libération des anti-douleurs. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, 63-73
- [11]. **Goetz, P. (2017)**. Les antispasmodiques en phytothérapie. Phytothérapie, 15(4), 182-188.
- [12]. **Dekar,S . (2018)**. Influence de quelques principes actifs sur les propriétés physico chimique des glycérides hémi synthétiques (Doctoral dissertation).

[13]. PharmacoprésEur 6ème (2008).

[14]. **Tarillon, S. (2008)**. La prise médicamenteuse au cours de l'allaitement: enquête sur le point de vue de pharmaciens et médecins lorrains (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).

[15]. **Dinarello, Californie (2010)**. Agents anti-inflammatoires : présent et avenir. *Cellule*, 140 (6), 935-950

[16]. **YOUSSEF, A. (2020)**. Rehabilitation améliorée en chirurgie colorectale: quelle place dans le contexte marocain

[17]. Blain, H., Jouzeau, J. Y., Netter, P., & Jeandel, C. (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *La revue de médecine interne*, 21(11), 978-988

[18]. **Merle, J. C., Vandroux, D., Odin, I., Dupuis, J. L., Bougault, A., Mehaddi, Y., & Nathan, N. (2005, January)**. Effets analgésiques de l'administration intraveineuse continue de néfopam après chirurgie urologique. *Les Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 24, No. 1, pp. 13-18). Elsevier Masson.

[19]. **Ouedraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A. E., Koudou, J., ... & Guissou, I. P. (2012)**. Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie*, 10(5), 286-292.

[20]. **Friedman, B., & Cronstein, B. (2020)**. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 87(2), 92-98.18.

[21]. **Devillier, P. (2005)**. Effets synergiques et additifs entre les différentes classes d'anti-inflammatoires de l'asthme. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 45(5), 416-421.

[22]. **Diop, Y. M., Sarr, S. O., Diop, A., Ndiaye, B., Dadele, V. I. N., Fall, D., & Smine, A. (2008)**. Contrôle de la qualité de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol utilisés au Sénégal- Control of the Quality of Acetylsalicylic Acid and Paracetamol Used in Senegal. *Thérapie*, 63(5), 403-404.

- [23]. Pharmacophore an Internationalele Journal ISSN_2229-5402 ,MariamaGanea ,12(5)2021,pages :1-6.
- [24]. Ouedraogo,S., Yoda, J., Traore, T ; K., Nitiema, M., Sombie,B. C., Diawara, H.Z., ...& Semde, R.(2021). Production de matière premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. International journal of Biological and Chemical Sciences, 15(2), 750-772.
- [25]. Gomez, Y., Adams, E., Hoogmartens, J. (2004). Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 34(2), 341-348.
- [26]. Guy, L., Craccous, J., & Dutasta, J.P.(2021).9 : Détermination de la pureté énantiomérique. In Molécules chirales (pp. 219-234). EDP Sciences.
- [27]. Eichelbaum,M.Grosse,A.S.(1996). stereochemical aspects of druge action and disposition in advances in drugeresarch(vol .28,pp .1-64)Acadenic Press .
- [28] Azzouz, L. (2019). Controle qualite matiere premiere/produit fini.
- [29].Baud, M., Cohen, R., Dumont, G., Mercier, M., Naudin, C., &Vassault, A. (1989). Protocoles d'évaluation de la limite de détection d'une méthode analytique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 4(2), 17-27
- [30] Directrive,IHT (2005).Validation des procédures analytiques : texte et méthodologie. Q2 (R1) , 1 (20), 05.
- [31].Chan, C., Lee, Y., Lam, H., Zhang, X. (2004). Analytical method validation and instrument performance verification. John Wiley& Sons.
- [32]. Hubert Ph., Nguyen JJ., Boulanger B., Chapuzet E., Chiap P., Cohen N., et al. (2003). SFSTP.Validation des procédures analytiques quantitatives, Harmonisation des démarches. Partiel ;Généralités.
- [33]. Maxwell, W., Sweeney, J. (1994). Applying the validation timeline to HPLC system validation. *LC GC*, 12(9), 678-682.médicaments 2619. P. 811-813.
- [34]. Hubert, P., Nguyen-Huu, J., LAURENTIE, M et al. (2003). Validation Des procédures analytiques quantitatives harmonisation des démarches. *STP Pharma pratiques*, 13(3), 101-138.

- [35]. **Ermer, J., Miller McB, J. H. (2005).** Method validation in pharmaceutical analysis. Federal Republic of Germany.
- [36]. **Feinberg, Max . (2010).** Mise en œuvre du profil d'exactitude. Validation des méthodes d'analyse quantitative par le profil d'exactitude ç Internetà:27-44.
- [37]. **Scherrer, F., Boisson, R, C., Eynard; J. C., Chamard, D., Poggi, B., & Grafmeyer, D.(2008, November).**Etat de l'art et validation de tecniques: application aux perfomances de fidélité. In Annales de Biologie clinique (Vol. 66, NO. 6, pp. 721-725)
- [38]. **Tran, D.H. (2010). Conception Optimale intégrée d'une chaine éolienne passive:**analyse se robustesse; validation expérimentale (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Toulousz-INPT)
- [39]. **Lagrange, F. (2010).** Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides: états des connaissances. Annales pharmaceutiques françaises. Vol. 6. NO.6. Elsevier Masson.
- [40]. **Vaubourdolle, M. (2007).**Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques. Wolters Kluwer France.
- [41]. **Kuss, D. (2010).**Gestion intégrée de rejets d'assainissement: applicabilité de la mesure de pollution par spectrophotométrie UV/Visible et des techniques d'identification de système (Doctoral dissertation, Strasbourg).
- [42].**Camut, A. (2009).**Mise en place du contrôle terminal des préparations d'anticancéreux injectables par spectrométrie UV-visible-IRTF, Multispec® à l'Unité de Pharmacie Clinique et Cancérologique de l'Hôpital Bon Secours de Metz: aspects analytiques et organisationnels (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- [43]. **Meyer, R., Denier, C et Biasini, G. (1996).** Spectroscopie pratique dans le domaine du visible et de l'ultraviolet. Bull. Um. Phys, 784, 895-908.
- [44]. **Chabbout, O., Hafsi, S. (2013).** Etude de l'adsorption d'une amine sur le quartz.

Résumé

Les antis spasmodiques sont comme leur nom l'indique, des médicaments destinés à traiter les spasmes, parmi lesquels on trouve le phloroglucinol. Tandis que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatique, qui n'agissent pas sur la cause de l'inflammation. Ils ont un effet antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Parmi lesquels on trouve le kétoprofène.

De nombreuses techniques analytiques ont été rapportées pour doser le phloroglucinol et kétoprofène dans la matière première et le produit fini. Différentes analyses de contrôle physico-chimique des matières premières (principe actif, excipients) ont été réalisées : la solubilité dans différents échantillons, point de fusion, métaux lourds, perte à la dessiccation, cendres sulfuriques, dosage. Les résultats obtenus sont conformes avec toutes les décisions de protocole analytique contenues dans la Pharmacopée Européenne.

La spectrophotométrie UV est la méthode de choix pour doser le phloroglucinol et le kétoprofène dans les comprimés, nous avons adopté cette méthode et nous vérifions de sa validité conformément selon l'ICH.

Mots clés : Phloroglucinol, kétoprofène, Validation, spectrophotométrie

ملخص

مضادات التشنج هي ، كما يوحي اسمها ، أدوية تهدف إلى علاج التشنجات ، بما في ذلك فلوروجلويسينول. العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (AINS) هي أدوية أعراض لا تعمل على سبب الالتهاب. له تأثيرات مسكنة وخافضة للحرارة ومضادة للالتهابات. من بينها كيتوبروفين.

تم الإبلاغ عن العديد من التقنيات التحليلية لقياس الفلوروجلويسينول والكيتوبروفين في المواد الخام والمنتج النهائي. تم إجراء تحليلات التحكم الفيزيائية والكيميائية المختلفة للمواد الخام (المكون الفعال، السواغات): الذوبان في المذيبات المختلفة ، نقطة الانصهار ، المعادن الثقيلة ، الفاقد في التجفيف ، الرماد الكبريتي ، الجرعة. النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة مع جميع قرارات البروتوكول التحليلي الواردة في دستور الأدوية الأوروبي.

قياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية هو الطريقة المفضلة لقياس الفلوروجلويسينول والكيتوبروفين في الأقراص ، وقد اعتمدنا هذه الطريقة و نتحقق من صحتها وفقاً لـ ICH.

الكلمات المفتاحية: فلوروجلويسينول، كيتوبروفين ، قياس الطيف الضوئي للأشعة فوق البنفسجية ، التحقق.

Summary

Antispasmodics are, as their name suggests, drugs intended to treat spasms, including phloroglucinol.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are symptomatic medications that do not act on the cause of the inflammation. It has analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. Among which is ketoprofen.

Many analytical techniques have been reported to measure phloroglucinol and ketoprofen in the raw material and the finished product. Different physico-chemical control analyzes of raw materials (active ingredient, excipients) were carried out: solubility in different solvents, melting point, heavy metals, loss on drying, sulfuric ash, dosage. The results obtained are in accordance with all the analytical protocol decisions contained in the European Pharmacopoeia.

UV spectrophotometry is the method of choice for measuring phloroglucinol and ketoprofen in tablets. We have adopted this method and are verifying its validity in accordance with the ICH.

Keywords: Phloroglucinol, Ketoprofen, Validation, Spectrophotometry