

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ CONSTANTINE 3 (SALAH BOUBNIDER)



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention Du Diplôme
De Docteur En Pharmacie

**Mise au point d'une méthode du dosage titrimétrie
acido-basique de l'acide borique dans une
préparation pharmaceutique à usage ophtalmique
DACRYOSERUM®**

Soutenu publiquement le : 16/07/2023

Présenté et soutenu par : - KERMANI Ahmed Zakaria

- ZERAIBI Mouaiz Ouala Eddine

- BOUBERTAKH Ahmed Rami

- CHIDEKH Iheb Abdelfettah

Encadrant : - Dr DJAOU. M

Jury d'évaluation : - Dr. TEHAMI

- Dr. DERRADJ

Année Universitaire 2022/2023

Table de matière

Remerciements

Dédicace

Table de matière

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviation

Quelques définitions

Introduction générale

Résumé en arabe

Résumé en anglais

La première partie : partie théorique

Chapitre (I) : Exploration de l'acide borique : Histoire, composition et propriétés

I.1.	Historique	4
I.2.	Définition de l'acide borique.....	4
I.3.	Structure de l'acide borique	4
I.4.	La stabilité de l'acide borique	6
I.4.1.	Réaction chimique de l'acide borique avec un acide fort	6
I.5.	Propriétés physico-chimiques de l'acide borique (Selon la Pharmacopée Européenne 9 ^{ème} édition)	6

Chapitre II: usage de l'acide borique

II.1.	Généralités.....	9
II.2.	Les domaines de l'utilisation de l'acide borique	9
II.2.1.	En médecine et biologie	9
II.2.1.A.	Usage ophtalmique	9
II.2.1.B.	En parasitologie	11
II.2.1.C.	En cancérologie	11
II.2.1.D.	Sur les maladies cardiovasculaires	12
II.2.1.E.	Sur la cicatrisation	12
II.2.1.F.	Utilisation auriculaire	13
II.2.2.	Usage agricole.....	13

II.3. Les médicaments à base d'acide borique (Selon Vidal).....	13
---	----

Chapitre III : Toxicité de l'acide borique

III.1. Toxicocinétique.....	15
III.1.1. Absorption.....	15
III.1.2. Distribution.....	15
III.1.3. Métabolisme.....	15
III.1.4. Elimination.....	15
III.2. Mécanisme d'action de l'acide borique	16
III.3. Symptomatologie	16
III.3.1. La toxicité aiguë.....	16
III.3.2. La toxicité chronique de l'acide borique	17
III.3.3. Interactions de l'acide borique.....	17
III.3.4. Dose et sensibilité individuelle.....	18
III.3.5. Doses toxiques (DT) :.....	18

Chapitre IV : Les méthodes de quantification de l'acide borique

IV.1. Titrimétrie acido-basique	20
IV.1.1. Définition de la titrimétrie.....	20
IV.1.2. Principe.....	20
IV.2. Méthode potentiométrique	21
IV.3. Techniques spectrales.....	21
IV.3.1. Méthodes colorimétrique (spectrophotométrie UV-visible)	21
IV.3.1.A. Méthode spectrométrique à la curcumine	21
IV.3.1.B. Méthode spectrométrique avec l'acide carminique	22
IV.3.1.C. Méthode spectrométrique avec la 1,1'-dianthrimide.....	22
IV.3.1.D. Méthode spectrométrique à l'azométhine-H	23
IV.3.1.E. Méthode spectrométrique avec la quinalizarine	24
IV.3.1.F. Méthode spectrométrique avec le bleu de méthylène.....	25
IV.3.2. Méthodes spectrofluorimétriques	25
IV.3.2.A. Fluorimétrie avec le dibenzoylméthane.....	25
IV.3.2.B. Fluorimétrie avec l'utilisant l'hydroxy-2-méthoxy-4-chloro-4'-benzophénone	25
IV.3.3. Autres méthodes spectroscopiques.....	26
IV.4. Méthodes chromatographiques.....	26
IV.4.1. GC-MS.....	26
IV.4.2. Chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC).....	27

Chapitre V : Plan d'expérience

V.1.	Principe du plan d'expérience	29
V.2.	Différent type du plan d'expérience	29
V.2.1.	Les plans factoriels	29
V.2.2.	Les plans factoriels fractionnaires	32
V.2.3.	Les plans a deux niveaux	32
V.2.3.A.	Les plans de Koshal.....	32
V.2.3.B.	Les plans de Rechtschaffner	33
V.2.3.C.	Les plans de Plackett et Burman	33
V.2.3.D.	Les tables de Taguchi.....	34
V.2.3.E.	Les plans sursaturés	34
V.3.	Calcule des effets de facteurs	34
V.4.	Les avantages du plan d'expérience	35
V.5.	Les inconvénients du plan d'expérience.....	36

Deuxième partie ; Partie expérimentale

I.1	La Fiche technique du produit pharmaceutique à étudier	38
I.2.	Matériels et réactifs.....	42
I.2.1	Matériel utilisé.....	42
I.2.2	Réactifs	44
I.3	Préparation des solutions	47
I.3.1	Préparation de la solution de la forme reconstituée (Echantillon Dacryoserum)	47
I.3.2.	Préparation d'une matrice	47
I.3.3.	Préparation du blanc	47
I.3.4.	Préparation de Solution de l'acide chlorhydrique (HCl).....	47
I.3.4.A.	De concentration de 0.3 M	47
I.3.4.B.	De concentration de 0.5 M	47
I.3.4.C.	De concentration de 0.8 M.....	48
I.3.5.	Préparation de Solution d'Hydroxyde de sodium (NaOH)	48
I.3.5.A.	De concentration de 0.3 M	48
I.3.5.B.	De concentration de 0.5 M	48
I.3.5.C.	De concentration de 0.8 M.....	48
I.3.5.D.	De concentration de 1 M	48
I.3.6.	Préparations des Solutions étalons	49
I.3.6.A.	Solution de carbonate acide de sodium (NaHCO ₃)	49

1.3.6.B. Solution d'acide oxalique $H_2C_2O_4$ de concentration 1M.....	49
1.3.7. Préparation des indicateurs colorés.....	49
1.3.7.A. Solution de phénophtaléine « selon la pharmacopée européenne 9 ème édition »	49
1.3.7.B. Solution de méthylorange « selon la pharmacopée européenne 9 ème édition »	49
I.4. Étalonage des solutions préparées.....	50
1.4.1. Étalonage de la solution d'HCl par solution standard $NaHCO_3$	50
1.4.2. Étalonage de NaOH par la solution de HCl titrée	50
1.4.3. Étalonage de NaOH par la solution d'acide oxalique 1M	51
1.4.4. Détermination de la pureté de l'acide borique.....	51
1.5. Choix de la méthode de dosage	52
1.5.1. Le protocole du dosage	52
1.6. Plans d'expériences	54
1.6.1. Choix des paramètres expérimentaux.....	55
1.6.2. Matrice d'expériences	55
1.6.3. Calculs des effets des facteurs	56
1.6.4. Analyse du model statistique	57
1.6.4.A. Représentation des effets des facteurs.....	57
1.6.4.B. Evaluation statistique des effets sélectionnés	60
1.6.4.C. Ajustement du model	61
1.7. Interprétation du model	62
1.7.1. Correction et validation du model	62
1.8. Résultats et Discussion.....	64
1.8.1. ANOVA.....	64
1.8.2. Effets de facteurs.....	64
1.8.3. Interaction des facteurs	65
1.8.3.A. Interaction entre les facteurs de la pureté.....	65
1.8.3.B. Interaction entre les facteurs de la masse	66
1.8.4. Les graphes des iso-réponses.....	66
1.9. Optimisation de la méthode du dosage.....	68
1.9.1. Les meilleures solutions pour valider notre méthode du dosage	70
Conclusion générale.....	73
Annexes.....	74
Bibliographie.....	77
Résumé.....	81

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Les propriétés chimiques de l'acide borique	6
Tableau 2 : Les propriétés physiques de l'acide borique.....	7
Tableau 3 : Liste des médicaments à base d'acide borique.....	13
Tableau 4 : La matrice d'expérience	30
Tableau 5 : La matrice d'expériences équivalente à la représentation géométrique	31
Tableau 6 : la précision des expériences	32
Tableau 7 : Composition du récipient de DACRYOSERUM®	38
Tableau 8 : Effet indésirable de DACRYOSERUM®	40
Tableau 9 : liste du matériel	42
Tableau 10 : liste des réactifs	44
Tableau 11 : Résultats d'étalonnage des solutions préparées	50
Tableau 12 : Résultat d'étalonnage de NaOH par l'acide oxalique	51
Tableau 13 : Détermination de la pureté de l'acide borique.....	51
Tableau 14 : Domaine expérimental.....	55
Tableau 15: Matrice d'expériences.....	55
Tableau 16 : Matrice d'expérience avec les réponses choisies	57
Tableau 17 : ANOVA des effets de facteurs pour la première réponse	60
Tableau 18 : ANOVA des effets de facteurs pour la deuxième réponse	61
Tableau 19 : Rapport de correction des valeurs de pureté.....	63
Tableau 20 : Rapport de correction des valeurs de masse	63
Tableau 21 : Effet de facteur pour la pureté	64
Tableau 22 : Effet de facteur pour la masse	65

Résumé

L'acide borique est un composé chimique d'une grande importance et d'une vaste gamme d'applications. Dans l'organisme il peut exercer des effets nocifs surtout sur la population infantile découlant d'une surexposition ce qui met en question des inquiétudes sur l'innocuité de cet élément pour la santé. Par conséquent, la demande pour la surveillance de la concentration de l'acide borique dans les différentes matrices par des techniques du dosage fiables et sûres.

Dans la littérature scientifique existe plusieurs méthodes du dosage de l'acide borique dont la titrimétrie acido-basique fait partie mais elle est consacrée au contrôle de la pureté de la matière première. La contrainte qui se pose concerne le dosage de l'acide borique dans les produits pharmaceutiques à l'état fini.

Dans cette étude nous sommes intéressés par la mise au point d'une méthode de dosage titrimétrie acido-basique d'acide borique dans un produit fini pharmaceutique à usage ophtalmique Dacryoserum® dosé de 90mg.

Le plan d'expérience choisi pour la réalisation de ce travail est de type factoriel randomisé les essais des expériences ont été réalisés par le logiciel statistique Expert Design version 12.

Nous avons abouti à des résultats satisfaisants validant le modèle statistique initial ceci nous permettrons de passer à l'étape de validation analytique de notre méthode de dosage afin de pouvoir l'utiliser comme une méthode de contrôle analytique de routine au niveau des laboratoires spécialisés.

Mots clés : Acide borique, titrimétrie acido-basique, mise au point d'une méthode de dosage, Dacryoserum®, plan d'expérience, Expert Design version 12