

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
**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 de dosage de l'hydroxycarbamide**  
**dans des préparations magistrales à usage pédiatrique.**

**Soutenu publiquement le : 17 /06/2025**

**Présenté et soutenu par :**

Boucenna Rihem

Chouli Ayet Errahmane

Soltani Oumaima

**Encadrant : Pr Kaarar Mohamed Nadjib**

Maitre de Conférences Classe A en Chimie Analytique

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Pr Mokhnane Ahmed Mostefa, Maitre de Conférences Classe B en Chimie Thérapeutique, Département de pharmacie, Faculté de médecine UFAS 1.

**Examinatrice :** Dr Zebar Maroua, Maitre assistante en Chimie analytique, Département de pharmacie, Faculté de médecine UFAS 1.

**Examinatrice :** Dr Dehimi Narimane, Maitre assistante en Chimie analytique, Département de pharmacie, Faculté de médecine UFAS 1.

**Année Universitaire :2024/2025**

## **Résumé :**

L'hydroxycarbamide est un antinéoplasique de la famille des antimétabolites. Il agit principalement en inhibant l'enzyme ribonucléotides réductase, entraînant un arrêt de la prolifération cellulaire.

La difficulté de déglutition des formes orales existantes dans le marché (Hydrea) chez les enfants impose le développement d'une nouvelle forme galénique adaptée, dont l'innocuité et l'efficacité doivent être garantie par un contrôle qualité rigoureux reposant sur une méthode analytique optimisée.

Dans ce texte, nous avons entrepris une étude expérimentale visant à mettre au point et à optimiser une méthode de dosage de l'hydroxycarbamide par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), basée sur les plans de criblage définitifs. Les facteurs sélectionnés étaient la composition de la phase mobile (exprimée en pourcentage % de Méthanol) et le débit d'élution. Le temps de rétention de l'hydroxycarbamide et la résolution entre les pics adjacents (Pic de l'hydroxycarbamide et l'excipient) étaient les réponses évaluées.

Les résultats ont confirmé que le débit de la phase mobile avait l'influence la plus marquée sur le temps de rétention de l'hydroxycarbamide. Pour la résolution, elle était significativement influencée par le débit et la composition de la phase mobile ; les conditions optimales correspondaient à 7 % méthanol et un débit de 0,8 mL/min. Un MODR a permis de définir un espace de conception robuste, au sein duquel un point expérimental a été sélectionné (débit : 0,65mL/min et pourcentage de méthanol : 6%) afin de garantir la stabilité et la fiabilité de la méthode lors de son utilisation en routine.

**Mots clés :** Hydroxycarbamide, HPLC, plans de criblage définitifs, MODR.

## **Abstract:**

Hydroxyurea is an antineoplastic antimetabolite agent. It mainly acts by inhibiting the enzyme ribonucleotide reductase, leading to a halt in cell proliferation.

The difficulty in swallowing the existing oral forms on the market (Hydrea) by children necessitates the development of a new adapted galenic form, whose safety and efficacy must be guaranteed by rigorous quality control based on an optimized analytical method.

In this text, we undertook an experimental study aimed at developing and optimizing a method for the dosage of hydroxycarbamide by high-performance liquid chromatography (HPLC), based on definitive screening designs. The selected factors were the composition of the mobile phase (expressed as a percentage of Methanol) and the elution flow rate. The retention time of hydroxycarbamide and the resolution between adjacent peaks (hydroxycarbamide peak and excipient) were the evaluated responses.

The results confirmed that the mobile phase flow rate has the most significant influence on the retention time of hydroxycarbamide. For the resolution, it was significantly influenced by the flow rate and the mobile phase composition; the optimal conditions corresponded to 7% methanol and a flow rate of 0.8 mL/min. A MODR allowed for the definition of a robust design space, within which an experimental point is selected (flow rate: 0.65 mL/min and methanol percentage: 6%) to ensure the stability and reliability of the method during routine use.

**Key words:** hydroxycarbamide, HPLC, definitive screening designs, MODR.

## ملخص

الهيدروكسي كارباميد مضاد للأورام من عائلة مضادات الايض، يعمل بشكل رئيسي عن طريق تثبيط إنزيم ريبونوكليوتيد ريدوكتاز، مما يؤدي إلى توقف تكاثر الخلايا السرطانية.

عدم قابلية الأطفال على بلع الأشكال الصيدلانية المتواجدة في السوق تستلزم تطوير شكل جديد مكيف، والتي يجب ضمان سلامتها وفعاليتها من خلال مراقبة صارمة للجودة والقائمة على طريقة تحليلية محسنة.

في هذا البحث، أجرينا دراسة تجريبية تهدف إلى تطوير وتحسين طريقة لتقدير كمية الهيدروكسي كارباميد باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)، بناءً على تصاميم فحص نهائية. وشملت العوامل المختارة تركيب الطور المتحرك (مُعبراً عنه كنسبة مئوية من الميثانول) ومعدل التدفق. وتم تقييم الاستجابات بناءً على زمن احتباس الهيدروكسي كارباميد والدقة بين القمم المتجاورة (قمة هيدروكسي كارباميد والسواغ).

تظهر النتائج أن معدل تدفق الطور المتحرك له التأثير الأكبر على زمن الاحتفاظ بالهيدروكسي كارباميد. أما بالنسبة للفصل، فيتأثر بشكل كبير بمعدل التدفق وبتكوين الطور المتحرك؛ حيث أن الشروط المثلى تتوافق مع 7% ميثانول ومعدل تدفق 0.8 مل / دقيقة. سمح نهج "منطقة تصميم الطريقة القابلة للتشغيل (MODR) " بتحديد مساحة تصميم دقيقة، يتم داخلها اختيار نقطة تجريبية (معدل التدفق: 0.65 مل/دقيقة ونسبة الميثانول: 6%) لضمان استقرار وموثوقية الطريقة أثناء الاستخدام الروتيني.

**الكلمات المفتاحية:** الهيدروكسي كارباميد، الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)، تصاميم فحص نهائية، منطقة تصميم الطريقة القابلة للتشغيل (MODR).