

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de  
la Recherche Scientifique  
Université de Bouira  
Institut de Technologie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة البويرة  
معهد التكنولوجيا

Département de Génie des procédés  
Option : Génie chimique

Rapport de stage  
En vue de l'obtention du diplôme de licence professionnelle

**THEME**

**Processus de fabrication de la pommade MYCOCIDE  
(Groupe SAIDAL, unité de Médéa) :  
Production et Contrôle de qualité**

Présenté par : TOUZOUT Feriel

**Tuteur de l'Institut :**

M<sup>me</sup> SIFOUN Naima

MAA / Institut de Technologie, BOUIRA

**Tuteur de l'entreprise :**

M<sup>r</sup> HABIB Dif Ellah

SAIDAL ANTIBIOTICAL, Médéa

**Soutenu devant le Jury :**

- M<sup>r</sup> MOULAI Salah Eddine
- M<sup>r</sup> BELKASMI Samir

Juin 2018

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Je remercie infiniment mes chers parents, qui grâce à eux je suis arrivée à ce niveau dans mes études, et toute ma famille.

Merci à ma promotrice, **Madame SIFOUN**, de m'avoir suivi au cours de l'élaboration de ce rapport aussi riche et passionnant, je vous dis merci pour votre aide et pour vos conseils.

Je remercie le directeur de la filiale ANTIBIOTICAL de Médéa, pour m'y avoir accueillie. Je remercie Monsieur SADAK, HANOU et Amine, aussi Madame Dalila pour leur exigence scientifique et leur rigueur, de même ils m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

J'adresse tous mes remerciements à mon cotuteur, dans l'entreprise, **Monsieur HABIB** qui m'a encadré et m'a soutenu tout au long de mon stage.

J'adresse également tous mes remerciements aux lecteurs attentifs de ce rapport, qui ont accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidé, conseillé et relu lors de la rédaction de ce rapport de stage.



Merci

## ملخص

تعتبر صناعة المستحضرات الصيدلانية من الصناعات الأكثر ربحية من الناحية الاقتصادية في العالم. هذا التقرير يلائم هذا المجال الواسع. في محاولة لتقديم بعض الأفكار عن الأدوية والقيام بذلك ، فإن الجزء الأول يمنح عموميات على الأدوية وتقديم مكان التدريب ، والذي هو مجموعة صيدال ، فرع المضادات الحيوية المدية.

الجزء الثاني يتعامل مع نوع واحد من الأدوية ولهي الأدوية شبه الصلبة التي هي MYCOCIDE مرهم جلدي . وقد اتخذ هذا الدواء كمثل بين جميع الأدوية الأخرى. في هذا الجزء ، قمنا بتوضيح المراحل المختلفة للتصنيع والتعبئة بالإضافة إلى مراقبة الجودة للمنتج النهائي.

تتم مراقبة الجودة على مستوى المخبر الفيزيائي الكيميائي والميكروبيولوجي ، من خلال التحقق من نشاط المكونات النشطة الثلاثة (نيومايسين ونيساتين وتريامسينولون أسيتونيد) من هذا المرهم

## Résumé

L'industrie pharmaceutique est l'une des industries les plus rentables économique dans le monde. Ce rapport s'intègre dans ce large domaine; en essayant de présenter quelques notions sur les médicaments. Pour le faire, la première partie est consacrée à des généralités sur les médicaments et sur la présentation du lieu de stage, qui est le groupe SAIDAL, filiale ANTIBIOTICAL de Médéa.

La deuxième partie porte sur un des généralités sur un médicament semi solide qui est la pommade dermique MYCOCIDE. Ce médicament a été pris comme un exemple parmi l'ensemble des autres médicaments synthétisées au niveau du ce groupe. Dans cette partie, on a illustré les différentes étapes de fabrication et de conditionnement ainsi le contrôle de qualité du produit fin.

Le contrôle de qualité se fait au niveau du laboratoire physico-chimique et microbiologique, en faisant la vérification de l'activité des trois principes actifs (Néomycine, Nystatine et Triamcinolone acitonide) de cette pommade.

# Sommaire

Sommaire.....	iv
Liste des Tableaux.....	vii
Liste des Figures.....	viii
Introduction.....	1
Chapitre 1: Présentation générale de l'entreprise SAIDAL et son organigramme.....	2
1 Introduction.....	2
2 Présentation du groupe SAIDAL.....	2
2.1 Historique.....	2
2.2 Filiales du groupe SAIDAL.....	3
3 Présentation de la filiale ANTIBIOTICAL.....	4
3.1 L'organigramme de la filiale ANTIBIOTICAL de SAIDAL.....	5
3.2 Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTIC.....	6
4 Notions générales sur les médicaments.....	6
4.1 Définition d'un médicament.....	6
4.2 Les éléments constitutifs d'un médicament.....	6
4.3 Définition d'un antibiotique.....	7
4.4 Définition du lot et numéro de lot.....	8
4.5 Les différentes formes des médicaments.....	8
4.6 Définition d'une pommade.....	9
4.7 Classification des pommades.....	9
5 Conclusion.....	10
Chapitre 2 : Méthode de fabrication de la pommade dermique MYCOCIDE au niveau de SAIDAL, Médéa.....	11
1 Introduction.....	11
2 Définition de la pommade MYCOCIDE.....	11
2.1 Les contre-indications.....	11
2.2 Effets indésirables.....	12
3 La composition de la MYCOCIDE.....	12
3.1 L'huile de vaseline.....	12
3.2 La triamcinolone acetonide.....	13
3.3 La nystatine.....	14
3.4 La néomycine.....	14

3.5	La résine .....	14
4	Le processus de fabrication de la MYCOCIDE.....	15
5	Le remplissage .....	17
6	Le nettoyage.....	17
7	Conclusion .....	17
Chapitre 3 : Contrôle de qualité de la pommade dermique MYCOCIDE.....		18
1	Introduction.....	18
2	Partie 1 : Protocole expérimental.....	18
2.1	Les paramètres physico-chimiques.....	18
2.1.1	Dosage de la triamcinolone acétonide .....	18
2.1.1.1	Préparation de la solution standard .....	18
2.1.1.2	Préparation de la solution d'échantillon .....	18
2.1.1.3	Calcul du titre de triamcinolone acétonide .....	19
2.2	Les paramètres microbiologiques.....	19
2.2.1	Contrôle de l'activité microbiologique des PA Néomycine et Nystatine 19	
2.2.2	Préparation des solutions des étalons pour la courbe d'étalonnage.....	19
2.2.2.1	Préparation de la solution standard pour le PA Néo (étalon standard)	20
2.2.2.2	Préparation de la solution standard pour le PA Nyst (étalon standard)	20
2.2.3	Préparation de la solution d'échantillon .....	20
2.2.3.1	Pour le PA Néo .....	20
2.2.3.2	Pour le PA Nyst .....	21
2.2.4	Préparation des boîtes de pétri .....	21
2.2.4.1	Pour le PA Néo .....	21
2.2.4.2	Pour le PA Nyst .....	22
2.2.5	Mesure des diamètres des zones d'inhibitions.....	23
2.2.6	Calcul des 3 points L, M et H .....	23
2.2.7	Calcul des 3 points D1, D2 et D3 .....	24
2.2.8	Détermination de l'équation de la concentration X.....	25
2.2.9	Calculs concentrations de l'échantillon .....	25
2.2.10	Calcul du titre des PA présent dans la MYCOCIDE .....	25

3	Partie 2 : Résultats et discussions .....	26
3.1	Résultats du control du PA Triamcinolone acitonide.....	26
3.2	Résultats du contrôle du PA Néomycine.....	26
3.2.1	Résultats d'étalon.....	26
3.2.2	Courbe d'étalonnage .....	27
3.2.3	Résultats d'échantillon.....	27
3.2.4	Détermination du titre de PA Néo .....	28
3.3	Résultats du contrôle du PA Nystatine.....	28
3.3.1	Résultats d'étalon.....	28
3.3.2	Courbe d'étalonnage .....	29
3.3.3	Résultats d'échantillon.....	29
3.3.4	Détermination du titre de PA Nyst.....	30
4	Conclusion .....	30
	Conclusion.....	31
	Références .....	32
	Annexe 01.....	33
	Annexe 02.....	35
1.1	Définition de HPLC.....	35
1.2	Quelque définition en microbiologique.....	35

## Liste des Tableaux

Tableau 01 : Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL .....	6
Tableau 02 : La solubilité de la vaseline .....	13
Tableau 03 : Le contrôle de la vaseline.....	13
Tableau 04: Détermination des abscisses des points L, M, H.....	24
Tableau 05 : Détermination des abscisses des points D1 ; D2 ;D3.....	24
Tableau 06 : Les calculs pour l'étalon Néo.....	26
Tableau 07 : Les calculs pour l'échantillon pour le PA Néo.....	28
Tableau 08 : Les calculs pour l'étalon Nys.....	29
Tableau 09 : Les calculs pour l'échantillon pour le PA Nys.....	30

## Liste des Figures

Figure 01 : Les filiales du groupe SAIDAL .....	3
Figure 02 : La filiale ANTIBIOTICAL Médéa .....	4
Figure 03 : L'organigramme de la filiale ANTIBIOTICAL.....	5
Figure 04 : La composition générale d'un médicament.....	7
Figure 05 : Les différentes formes de médicament .....	8
Figure 06 : La crème ANTHYDRO.....	9
Figure 07: La crème BIOLANE.....	10
Figure 08 : La pommade hydrophiles CICADERMA.....	10
Figure 09 : La pommade MYCOCIDE .....	11
Figure 10 : La vaseline blanche .....	12
Figure 11 : La formule empirique de PA Triamcinolone .....	13
Figure 12 : La formule empirique de PA Nystatine .....	14
Figure 13 : La formule empirique de PA Néomycine.....	14
Figure 14 : Schéma de préparation de la MYCOCIDE.....	15
Figure 15 : Les différentes machines de fabrication .....	16
Figure 16 : Les étapes de remplissage de la MYCOCIDE.....	17
Figure 17 : Les disques de papier filtre sur les BP pour le PA Néo.....	22
Figure 18 : Les cylindres sur les BP pour le PA Nys.....	23
Figure 19 : Les zones d'inhibition des boîtes de pétri.....	23
Figure 20 : La courbe d'étalonnage pour le PA Néo.....	27
Annexe 01	
Figure 01: Schéma représentatif de implantation générale du SAIDAL ANTIBIOTICAL de Médéa.....	33
Figure 02 : La notice de MYCOCIDE.....	34
Annexe 2	
Figure 01: L'appareil de chromatographie HPLC.....	35
Figure 02 : Les pics du chromatogramme de HPLC.....	35
Figure 03: Boîte de pétrie.....	37

# Introduction

« *Se soigner mieux pour vivre mieux* » c'est une citation dont l'homme a toujours foi, pour cela il prévient soigne et guérit les différentes maladies à l'aide de substance d'origine végétales, animales ou microbiologique qui s'appellent *médicaments*.

Le médicament comme la médecine, semble aussi vieux que l'humanité. On en trouve trace dans les civilisations les plus anciennes, depuis les temps les plus reculés. L'homme a cherché dans la nature, non seulement sa nourriture mais également des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons jusqu'à une période récente.

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale et qui ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles.

Aujourd'hui, la seule entreprise publique en Algérie est le groupe SAIDAL, qui détient 62 % de la production nationale. Cette entreprise occupe la 4<sup>ème</sup> place sur le marché de la production pharmaceutique en Algérie en termes de chiffre d'affaires, mais occupe la 1<sup>ère</sup> place en termes de volume de production annuelle, soit 135 millions d'unités de vente.

Le groupe SAIDAL est formé de plusieurs unités implantées à travers le territoire national. La filiale ANTIBIOTICAL de Médéa fait partie de ce groupe, et c'est dans cette unité que j'ai effectué mon stage pratique de fin d'étude dans le but d'obtenir mon diplôme de licence professionnelle. Dans ce rapport, on présente les différentes étapes de fabrication et le conditionnement de la pommade dermique MYCOCIDE ainsi le contrôle physico-chimique et microbiologique de ce médicament.

Pour cela, ce travail est structuré de trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à une présentation du groupe SAIDAL et la filiale de Médéa. Le deuxième chapitre porte sur les différentes étapes de fabrication de la pommade MYCOCIDE. Et dans le troisième chapitre, on présente les méthodes du contrôle de la qualité et d'analyse du produit fini ainsi les résultats trouvés. Ce rapport sera terminé par une conclusion générale.

# **Chapitre 1: Présentation générale de l'entreprise SAIDAL et son organigramme**

## **1 Introduction**

Dans ce chapitre, on va présenter d'une manière abrégée le lieu de stage qui est le groupe SAIDAL, filiale ANTIBIOTICAL située à Médéa. Ainsi quelques généralités sur les médicaments, spécialement la pommade MYCOCIDE.

## **2 Présentation du groupe SAIDAL**

Le groupe industriel SAIDAL est une société par action (SPA) avec un capital social de 2.500.000.000 dinars Algériens dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe SAIDAL est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché [1].

### **2.1 Historique**

En 1969, la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) a été créée par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain. En 1971, dans le cadre de sa mission de production, elle a créé l'unité de production d'El Harrach et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de BIOTIC et PHARMAL.

À la suite de la restructuration de la PCA, sa branche de production fut érigée en Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique (ENPP) par décret 82/161 promulgué en avril 1982.

Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la Société National des Industries Chimiques(SNIC), qui en avait assuré la réalisation, lui fut intégré officiellement en 1988.

L'ENPP avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs et pour objectif d'approvisionner de manière suffisante et régulière le marché algérien.

En 1985, l'ENPP a changé de dénomination pour devenir « SAIDAL», et en 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une Entreprise Publique Economique (EPE) dotée d'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales pour acquérir le statut de société par actions. En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles

ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création des sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales : PHARMAL, BIOTIC et ANTIBIOTICAL [2].

## 2.2 Filiales du groupe SAIDAL

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national: filiale FARMAL, filiale BIOTIC, filiale ANTIBIOTICAL, et autres. La figure 1, présente les différentes filiales, leur emplacement et les médicaments fabriqués dans chacune.

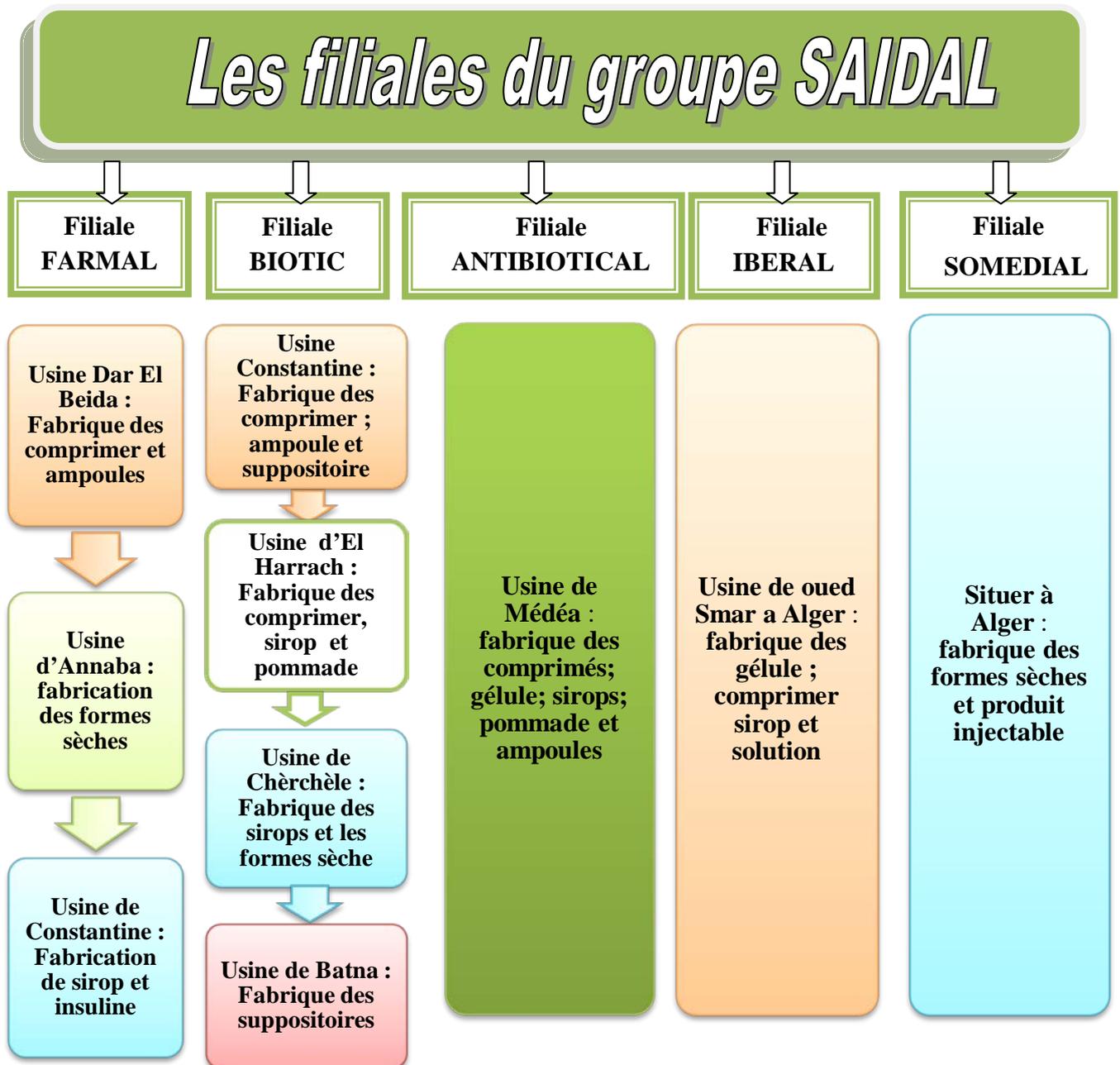


Figure 01: Les filiales du groupe SAIDAL

### 3 Présentation de la filiale ANTIBIOTICAL

Cette filiale est située à Médéa, démarrée en 1986, est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicillinique. Elle est dotée des installations nécessaires à la fabrication des médicaments depuis l'obtention du principe actif jusqu'à sa mise en forme galénique. Le complexe contient 25 hectares, dont 19 hectares bâtis.

Elle dispose de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques d'une capacité de 60 millions d'unité, avec un laboratoire pour le contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique ainsi qu'un complexe qui contient une imprimerie et un service pour le traitement des eaux (figure 01, annexe 01).



**Figure 02: La filiale ANTIBIOTICAL de Médéa**

### 3.1 L'organigramme de la filiale ANTIBIOTICAL de SAIDAL

Mon stage pratique a été réalisé dans la filiale ANTIBIOTICAL de Médéa. La figure suivante (figure 03) présente son organigramme.

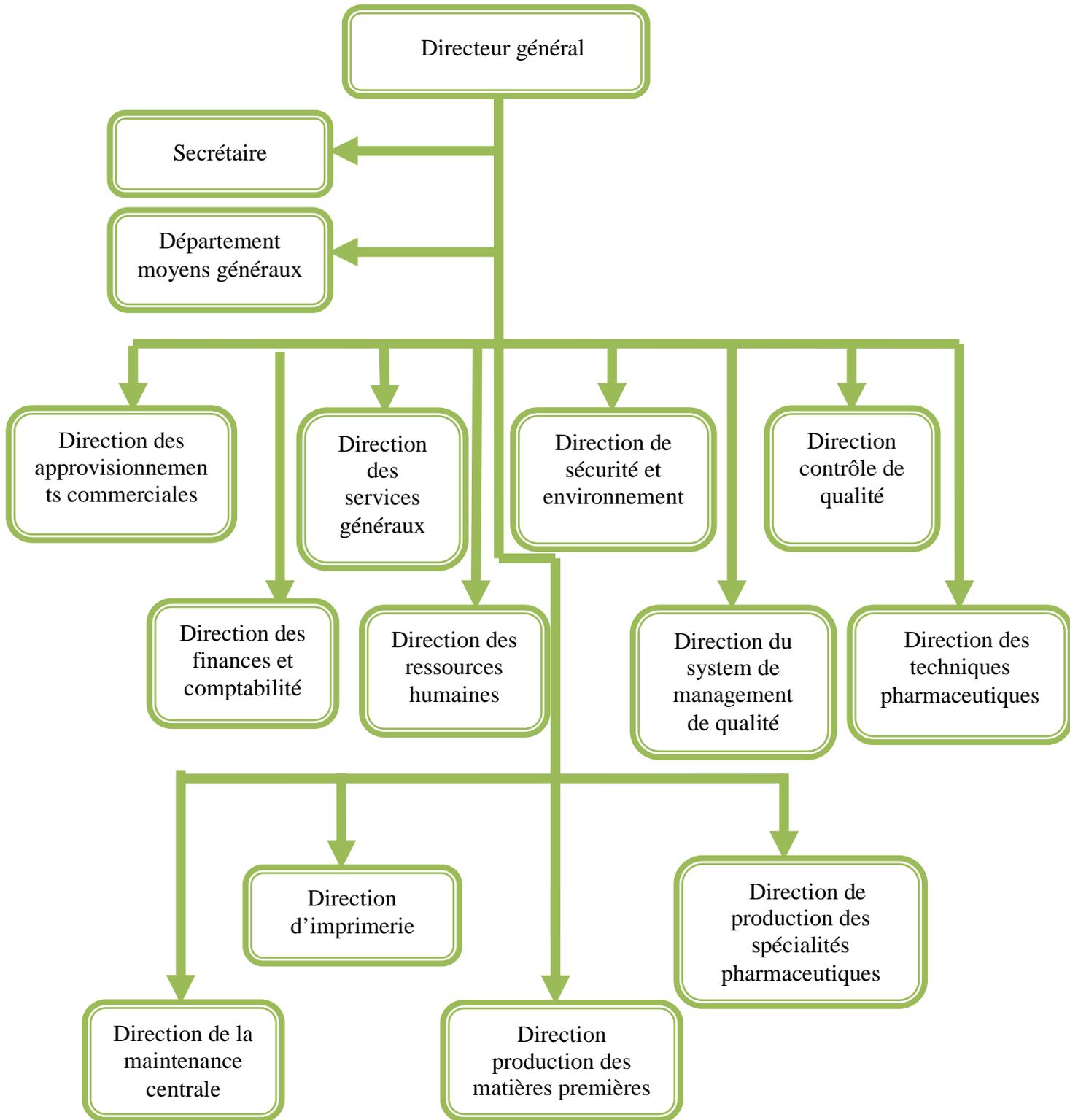


Figure 03: L'organigramme de la filiale ANTIBIOTICAL de SAIDAL

### 3.2 Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTIC

Dans la filiale ANTIBIOTICAL, différents médicaments sont fabriqués dans les deux bâtiments A et B (figure 01, annexe 1), on peut citer :

**Tableau 01 : Les médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL**

<b>Bâtiment A</b>			
<b>Comprimé</b>	<b>Gélule</b>	<b>Sirop</b>	
ORAPEN AMOXILINE PARALGON	AMOXIPENE LAMOXCILINE	ORAPEN AMOXIPEN	
<b>Bâtiment B</b>			
<b>Gélule</b>	<b>Injectable</b>	<b>Sirop</b>	<b>Pommade</b>
AMLORIDAL DOXILINE MITROJYLE	COBAMINE CLOSAMIDE CLOFINAL TIGZAZON	HEPTAGYL SULAMINE EXIMALEX ALARFAN CLOPRAMID	<b>MYCOCIDE</b> <i>(médicament suivi)</i> BITAZONE BITASYLE LAMIDAZE CLOMYCINE

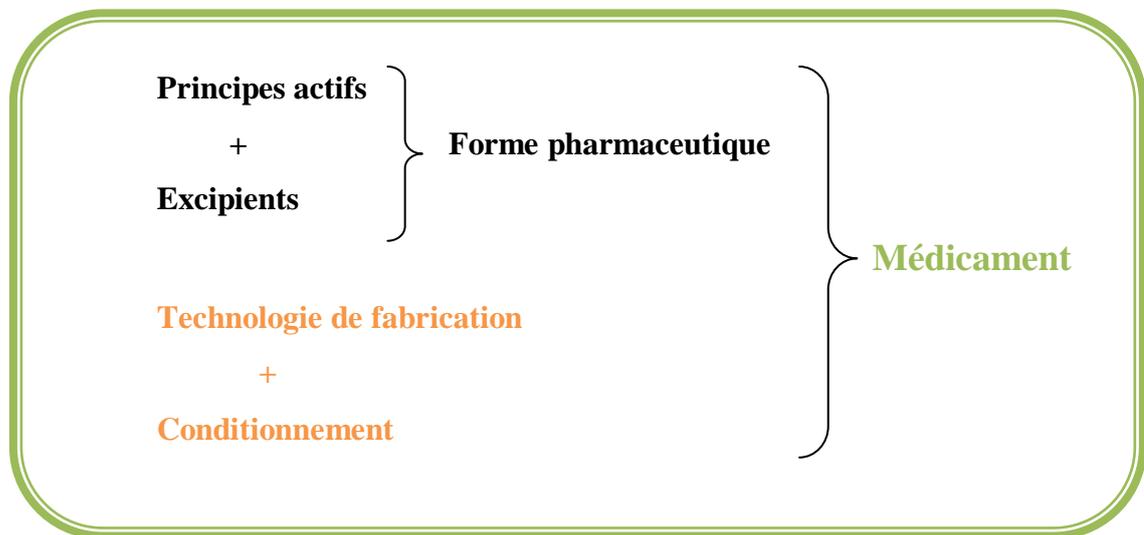
## 4 Notions générales sur les médicaments

### 4.1 Définition d'un médicament

Le médicament est défini par l'organisation mondiale de la santé « OMS » comme suit : « 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 toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animale ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologique en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [3].

### 4.2 Les éléments constitutifs d'un médicament

Tout médicament se compose de deux types de substances : principe(s) actif(s) et des excipients (figure 04).



**Figure 04 : La composition générale d'un médicament**

- ✓ **Le principe actif (PA)** : appelée aussi substance active, est une molécule thérapeutique désigne la substance chimique ajoutée dans un médicament possédant un effet thérapeutique. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients [4].
- ✓ **L'excipient ou adjuvant** : est une espèce chimique non thérapeutique servant à la conservation, le mode d'administration le gout, la couleur il constitue un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elle mêmes sur la maladie (non thérapeutique). Cet adjuvant facilite la préparation et l'emploi du médicament [4].
- ✓ **La technologie de fabrication**: dans l'industrie pharmaceutique, de nombreux procédés de fabrication sont validés afin d'assurer la qualité des produits. Le procédés de fabrication de n'importe quel médicament peut contenir différentes étapes : la pesé, mélangeage, homogénéisation, compression, broyage, opération au laboratoire ...et autres.
- ✓ **Le conditionnement**: le produit fini peut être conditionné dans de nombreux emballages : flacons de verre ou de matière plastique, boîtes, pots, tubes, sachets, ampoules stériles, etc. Ces boîtes sont destinées à protéger ce médicament tout au long de son parcours. C'est aussi un support important d'informations dont la qualité contribue au bon usage du médicament. A l'intérieur de la boîte, il y a la notice qui a pour rôle de contribuer à éviter les erreurs de manipulation, à informer des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, des conditions de conservation, etc.

### 4.3 Définition d'un antibiotique

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est une substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Un grand nombre

des antibiotiques existants sont constitués de molécules naturelles fabriquées par des micro-organismes (champignons ou bactéries). Aujourd'hui, un grand nombre de molécules sur le marché sont des molécules de synthèse, dérivées ou non d'antibiotiques naturels [5].

#### 4.4 Définition du lot et numéro de lot

*Le lot* est la quantité de médicaments fabriqués au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité. Et le *numéro de lot* qui imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et /ou de lettres, et présente la désignation qui identifie le lot et permet de retrouver, de vérifier toute la série d'opération et de contrôler qui ont abouti à sa fabrication. Donc, le numéro de lot permet la traçabilité du médicament [4].

#### 4.5 Les différentes formes des médicaments

Les médicaments se retrouvent sous différentes formes sèche, liquides, et semi-solide. Ces formes sont représentées par la figure 05.

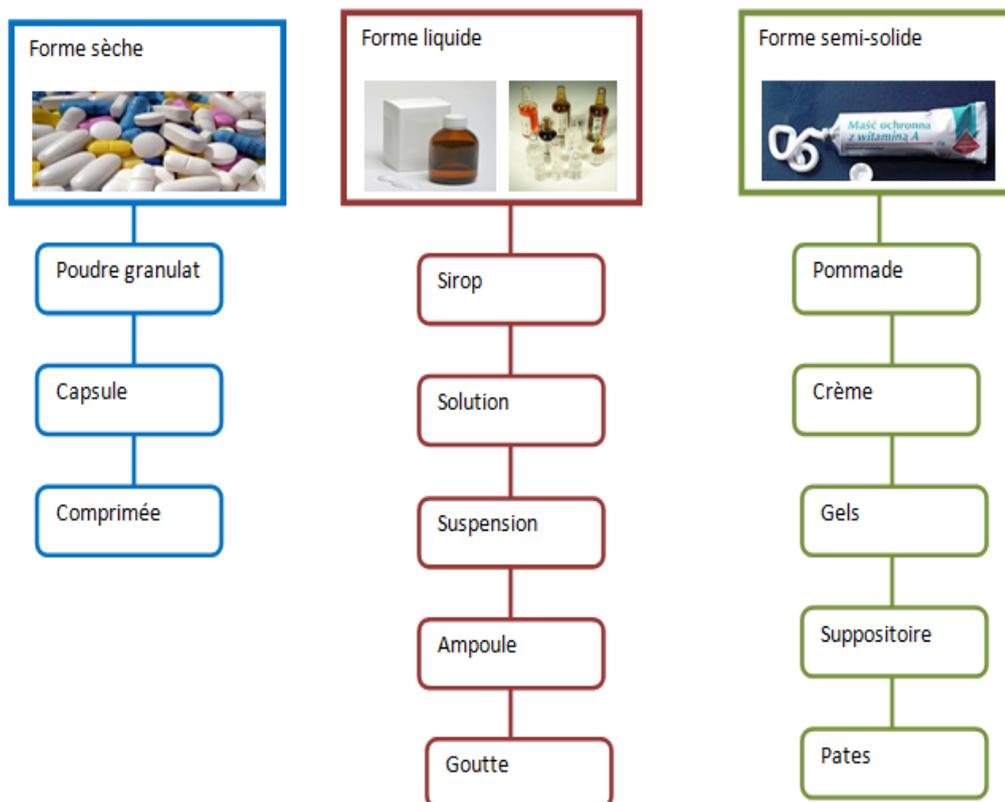


Figure 05 : Les différentes formes de médicaments

Dans ce travail, on s'intéresse à un médicament de type semi-solide qui est la pommade dermique MYCOCIDE.

## 4.6 Définition d'une pommade

Une pommade est une préparation semi-solide destinée à être appliquée le plus souvent par voie cutanée et voie transcutanée. Les pommades peuvent être appliquées par voie : ophtalmique, nasale, auriculaire et rectale. Leur but est la libération locale ou transdermique du principe actif, ou une action émolliente ou protectrice.

Les pommades se composent d'un excipient monophasé généralement un corps gras dans lequel peuvent être dispersés des liquides ou des solides [6].

## 4.7 Classification des pommades

On peut classer les pommades comme suit :

- ✓ Pommades hydrophobes : elles peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus communément employés pour la formulation de telles pommades sont la paraffine solide ou liquide, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides, et les cires. On prend comme exemple la crème ANTHYDRO (figure 06).



**Figure 06 : La crème ANTHYDRO**

- ✓ Pommades absorbant l'eau : Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau et conduire à l'obtention d'émulsions l'eau dans l'huile ou l'huile dans l'eau selon les agents émulsifiants employés :
  - Agents émulsifiants l'eau dans l'huile : des alcools de graisse de laine, des orbitant, des mono glycérides, des alcools gras ;
  - Agents émulsifiants l'huile dans l'eau : des alcools gras sulfatés, des poly-sorbates. On peut citer la pommade BIOLANE (figure 07).



**Figure 07 : La crème BIOLANE**

- ✓ **Pommades hydrophiles :** Elles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Ces pommades sont habituellement constituées de mélanges de macro gels liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau comme CICADERMA et HOMEOPPLASMINE (figure 08).



**Figure 08 : Les pommades hydrophiles CICADERMA et HOMEOPPLASMINE**

## **5 Conclusion**

Dans ce chapitre, on a fait une brève présentation sur le lieu mon lieu de stage, qui est la filiale ANTIBIOTICALE de Médéa. Dans cette filiale, la pommade de MYCOCIDE est fabriquée, et qui fait l'objet de prochain chapitre.

# Chapitre 2 : Méthode de fabrication de la pommade dermique MYCOCIDE au niveau de SAIDAL, Médéa

## 1 Introduction

La MYCOCIDE est un médicament sous forme pommade. Elle est synthétisée par le groupe SAIDAL, dans la filiale de Médéa.

## 2 Définition de la pommade MYCOCIDE

La MYCOCIDE est une pommade dermique fabriqué au niveau de la filiale ANTIBIOCAL de SAIDAL (Médéa). Son indication principale est qu'elle est utilisée dans les huit premiers jours du traitement des maladies de la peau dues à certains champignons lorsqu'il existe une inflammation locale. Elle peut être utilisée aussi dans: les dermites eczématiformes.

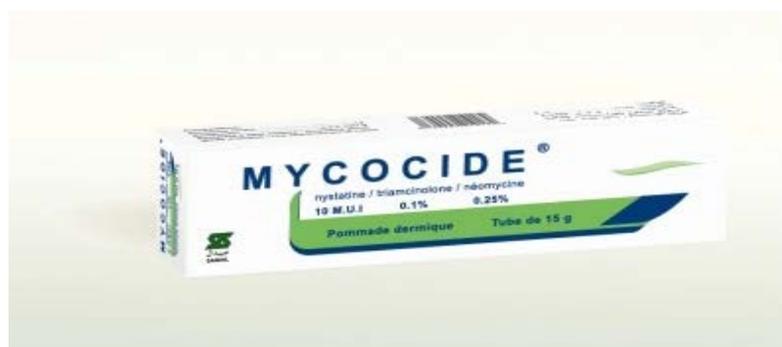


Figure 09 : La pommade MYCOCIDE

Comme tous les médicaments la pommade dermique MYCOCIDE. Elle a des contre-indications et des effets indésirables qui sont citée dont la notice donnée par figure 02 (annexe 01).

### 2.1 Les contre-indications

- Allergie aux imidazoles;
- Infections virales ou bactériennes de la peau, notamment varicelle, zona, herpès, impétigo;
- Plaies chroniques, ulcère de la jambe, escarre;
- Acné ou rosacée;
- En application sur les paupières;
- En application sur le mamelon chez la femme qui allaite.

## 2.2 Effets indésirables

- Au visage, les corticoïdes peuvent créer une dermatite péri-orale ou bien aggraver une rosacée ;
- Il peut être observé un retard de cicatrisation des plaies atones, des escarres, des ulcères de jambe ;
- Possibilité d'effets systémiques (voir mises en garde et précautions d'emploi) ;
- Des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, des dépigmentations ont été rapportées ;
- Des infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis et des dermatoses allergiques de contact ont été également rapportées lors de l'utilisation de corticoïdes locaux ;
- Possibilité d'eczéma allergique de contact. Celui-ci survient plus fréquemment en cas d'application sur des dermites de stase notamment péri-ulcéreuses, en cas d'emploi prolongé supérieur à 8 jours, en cas d'utilisation sous occlusion ;
- Les lésions d'eczéma peuvent disséminer à distance des zones traitées. ;
- L'allergie peut être croisée avec les autres antibiotiques du groupe des aminosides ;
- Possibilité d'effets systémiques si la surface traitée est très étendue, la peau lésée, l'emploi prolongé.

## 3 La composition de la MYCOCIDE

La pommade MYCOCIDE contient dans sa composition l'huile de vaseline, la résine et trois principes actifs, qui sont: la triamcinolone acétonide (un dermocorticoïde), la néomycine (un antibiotique) et la nystatine (un antifongique)

### 3.1 L'huile de vaseline

La vaseline ou gelée de pétrole est un distillat de pétrole, constituée d'un mélange d'hydrocarbure qu'on obtient par raffinage de diverse fraction lourde du pétrole. Elle est formée essentiellement d'alcanes, de formule générale  $C_nH_{2n+2}$ . A température ambiante la vaseline devient fluide (figure 10).



Figure 10 : La vaseline blanche

Les tableaux 2 et 3 présentent respectivement la solubilité de la vaseline dans différents solvants et les différents contrôles sur la vaseline.

**Tableau 02: La solubilité de la vaseline [8]**

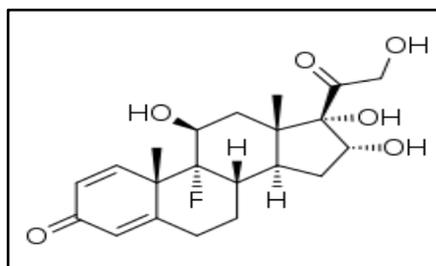
Solvant	Solubilité
Chloroforme	Soluble
Le benzène	Soluble
L'eau	Insoluble
L'acétone	Soluble

**Tableau 03 : Le contrôle de la vaseline**

	Norme	Valeur
Densité à 20°C	0,830 à 0,900	0,832
Température de fusion	38°C à 50°C	43°C

### 3.2 La triamcinolone acitonide

La triamcinolone acitonide est un anti inflammatoire stéroïdien. Il s'agit d'un des corticoïdes les plus utilisées pour des douleurs ou inflammations du genou. Pour ce genre de douleurs, la triamcinolone s'introduit dans la jointure du genou par injection intra-articulaire. Sa formule brute est :  $C_{21}H_{27}FO_6$ .



**Figure 11 : Formule empirique de la triamcinolone acitonide**

### 3.3 La nystatine

C'est un antibiotique antifongique utilisé dans le traitement des infections fongiques du tube digestif, du vagin et de la peau. La nystatine de la couleur jaune n'a pas d'effets indésirables sérieux. Sa formule brute est  $C_{47}H_{75}NO_{17}$  et sa température de fusion est  $160^{\circ}C$ .

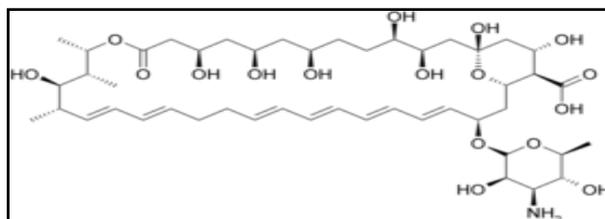


Figure 12: Formule empirique de la nystatine

### 3.4 La néomycine

La néomycine de formule brute  $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$  est un antibiotique aminoside proche de la gentamicine. On la trouve surtout dans divers médicaments topiques (locaux) tels des crèmes, pommades, collyres, à cause d'une très faible biodisponibilité orale.

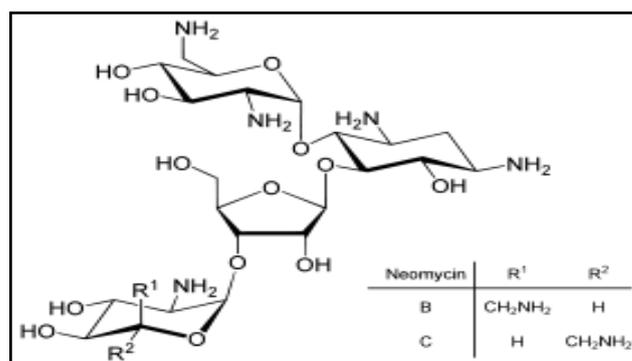


Figure 13 : Formule empirique de la néomycine

### 3.5 La résine

La résine est un composé naturel ou synthétique qui commence avec un degré élevé de viscosité et devient une forme solide lorsqu'il est traité. Elle est soluble dans les alcools et insoluble dans l'eau. La composition chimique des résines dans leurs détails est d'un type différent, mais elles contiennent toutes les mêmes éléments: le carbone, l'hydrogène et l'oxygène. Elle est utilisée pour sécher la pommade et donne la forme semi-solide.

## 4 Le processus de fabrication de la MYCOCIDE

Le processus de la fabrication de la pommade MYCOCIDE au sein de la filiale de Médéa est illustré par la figure 14.

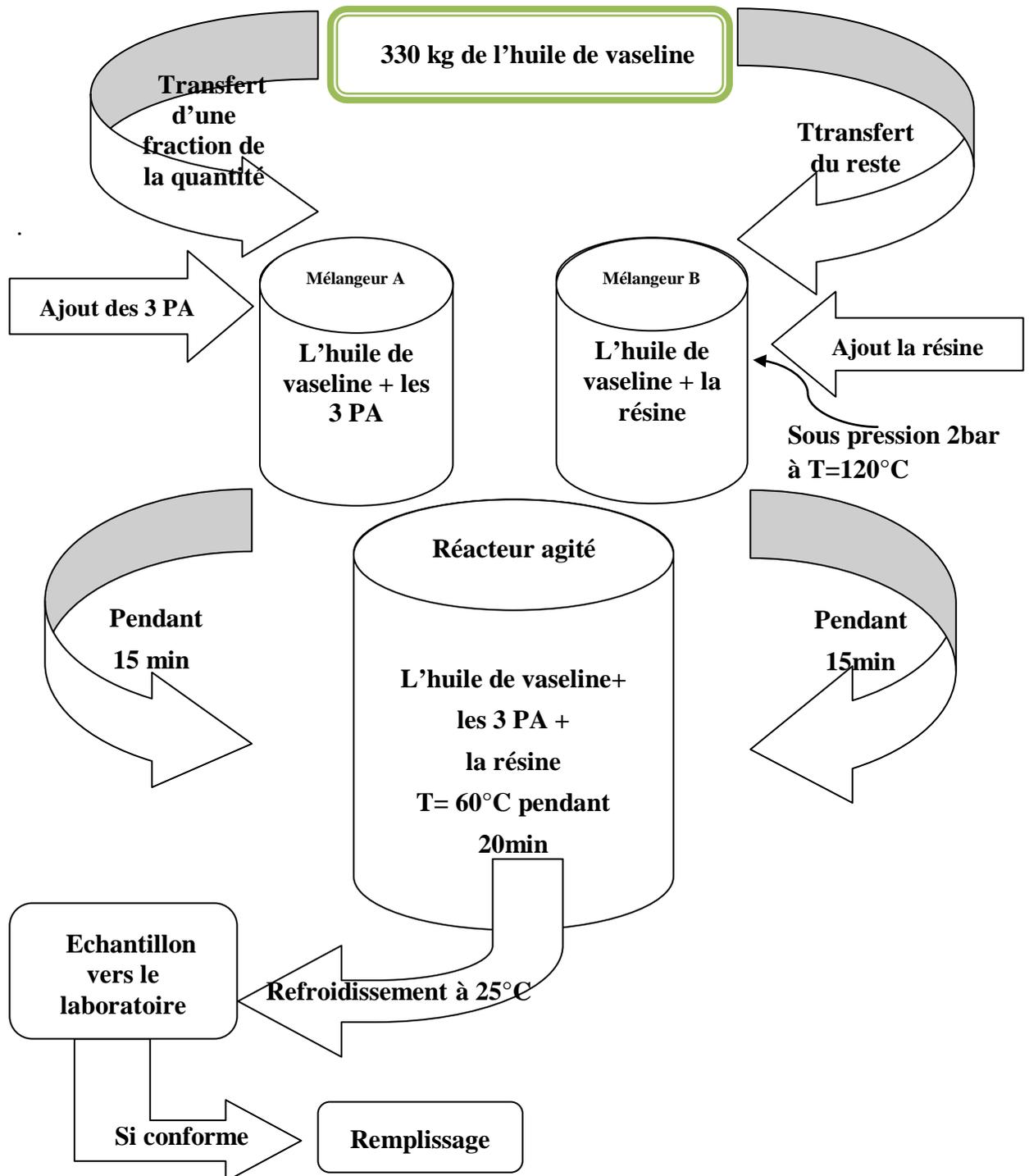


Figure 14 : Schéma de procédé de préparation de la MYCOCIDE

Les étapes de fabrication sont les suivantes :

- A l'aide d'une balance spéciale (figure 15 (a)), on pèse la quantité de 330 kg de l'huile de vaseline (produit importé).
- Une certaine quantité de vaseline est mis dans un mélangeur A et le reste dans le mélangeur B (figure 15 (b)) avec une pression de 2 bars pour augmenter la température et assurer la fusion totale de la résine.
- Dans le mélangeur A, on ajoute les trois PA : la nystatine, la néomycine et la triamcinolone acitonide, et l'ensemble est soumis sous agitation pendant 15 min.
- On ajoute la résine dans le mélangeur B dans lequel la température est de 120°C pour assurer sa fusion. De même l'agitation est maintenue pendant 15 min.
- Par la suite, le contenu des deux mélangeurs est transféré dans un réacteur agité (figure 15 (c)). L'ensemble est laissé sous une température de 60 °C pendant 20 min pour s'homogénéiser.
- A la fin on refroidit le mélange jusqu'à 25°C.
- La dernière étape est de vérifier la qualité du produit finie par la prise d'un échantillon avant le remplissage. Le contrôle de la qualité se fait par des analyses physico-chimique et microbiologique. Ce contrôle sera l'objectif du chapitre 3.



(a) Balance



(b) Mélangeurs A et B



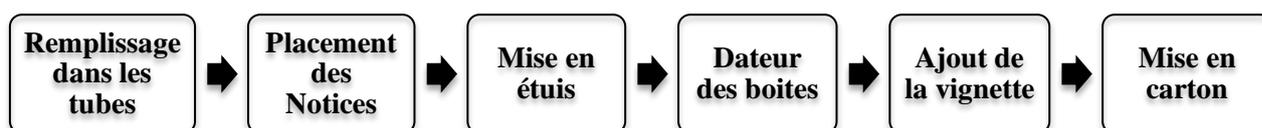
(c) Réacteur

**Figure 15 : Les différentes machines de fabrication**

## 5 Le remplissage

Après la production de la pommade, on la laisse dans un récipient qui est relié à une trémie de la machine de remplissage. Avant le remplissage dans les tubes, des échantillons de la pommade sont prélevés pour contrôler leur qualité physico-chimique et microbiologique. Les analyses ont été faites dans les laboratoires (figure 01, annexe1).

Une fois, les résultats du contrôle sont conforme, on commence le conditionnement dans les tubes, et on passe à l'étape de l'ajout de la notice, les étuis, la vignette et à la fin mise en carton (figure 16).



**Figure 16 : Les étapes de remplissage de la pommade MYCOCIDE**

## 6 Le nettoyage

A la fin de la production de la MYCOCIDE, on fait le nettoyage des machines à la vapeur et à l'eau chaude on ajoutant des détergents, pour la production d'un autre médicament (KITOSKIN, MYCOTINE, LAMIDAZE).

## 7 Conclusion

La pommade MYCOCIDE est un médicament composé de trois principes actifs : triamcinolone, nystatine et néomycine. Ils sont mélangés avec la résine et l'huile de vaseline dans des conditions bien déterminées. Le produit fini doit être contrôlé en déterminant les doses de chaque principe actif. Ce control fait l'objet du dernier chapitre.

# Chapitre 3 : Contrôle de qualité de la pommade dermique MYCOCIDE

## 1 Introduction

Pour le contrôle de qualité du produit fini (lot N° 36) de la pommade dermique MYCOCIDE, on doit faire deux types d'analyses en se basant sur les :

- ✓ Paramètre physico-chimique pour confirmer la dose de la triamcinolone acétonide.
- ✓ Paramètre microbiologique pour confirmer l'activité microbiologique des deux autres PA.

## 2 Partie 1 : Protocole expérimental

### 2.1 Les paramètres physico-chimiques

#### 2.1.1 Dosage de la triamcinolone acétonide

Ce contrôle a pour but de confirmer si la dose de triamcinolone acétonide est de 0,1 g. Pour le faire, on utilise la méthode de dosage par chromatographie à haute performance phase liquide (HPLC), et le PA de triamcinolone acétonide pur est utilisé comme référence. Les doses acceptables sont entre 0,09 à 0,11 g (ou 0,09 à 0,11%).

##### 2.1.1.1 Préparation de la solution standard

- On dissout 38mg de triamcinolone acétonide pur dans l'alcool isopropylique en utilisant une fiole de 50 ml (solution 1).
- On prend 2ml de la solution 1, on la met dans une fiole de 20 ml et on complète jusqu'à le trait jauge avec le même alcool (solution 2).
- Dans une autre fiole de 20 ml, on prélève 10 ml de la solution 2 et on complète le volume avec une solution d'Acétonitrile/l'eau distillée (phase mobile).
- On filtre le mélange à l'aide d'un filtre de 0,45µm afin d'obtenir une solution limpide.

##### 2.1.1.2 Préparation de la solution d'échantillon

- Dans un bécher on met 1,5 g du produit final de MYCOCIDE et on ajoute 10 ml d'alcool isopropylique.
- On ferme le bécher et chauffe pendant 10min à 50 C° puis agite vigoureusement le mélange pendant 1 min. On répète l'opération de chauffage et l'agitation 3 fois.

- On refroidit la solution dans un bain glacée de méthanol pendant 20 min, puis on centrifuge cette solution pendant 15 min.
- On prélève 5 ml de surnageant dans une fiole jaugée de 20 ml et on ajoute 5 ml d'alcool isopropylique puis on complète avec la phase mobile préparée avec la solution standard.
- On refroidit l'ensemble pendant 15 min dans un bain glacée de méthanol tout en agitant.
- A la fin, on filtre la solution à travers un filtre de 0,45 µm.

### 2.1.1.3 Calcul du titre de triamcinolone acetonide

Pour la détermination du titre de triamcinolone acetonide, on utilise l'appareil d'HPLC (figure 01, Annexe 2). Pour cela, on met les solutions du standard et d'échantillon préparées dans des cuves spéciales de HPLC sans oublier la phase mobile et l'alcool isopropylique (essai à blanc) et on règle tous les paramètres d'HPLC avant le lancement de l'analyse (tension, vitesse d'injection de la phase mobile,...). L'appareil d'HPLC est muni d'un microordinateur sur lequel un chromatogramme est tracé.

Le résultat de l'analyse est donné sous forme d'un chromatogramme (figure 02, annexe 2) sur le microordinateur lié à l'appareil HPLC. Et de ce chromatogramme, on prend les informations nécessaires pour calculer le titre de triamcinolone acetonide (les formes et nombre des pics, temps de rétention et l'aire des pics du standard ( $A_{std}$  et  $A_{ech}$ )).

Pour calculer le titre de triamcinolone acetonide on utilise la formule suivante :

$$T (\%) = \frac{A_{ech} \times C_{std} \times \text{puiss}_{std}}{A_{std} \times C_{ech}}$$

Avec :  $A_{ech}$  = aire de l'échantillon déterminée par le chromatogramme,  
 $C_{std}$  = la concentration de standard (mg/ml),  
 $\text{puiss}_{std}$  = la puissance de standard,  
 $A_{std}$  = aire de standard déterminée par le chromatogramme,  
 $C_{ech}$  = la concentration de l'échantillon (mg/ml).

## 2.2 Les paramètres microbiologiques

### 2.2.1 Contrôle de l'activité microbiologique des PA Néomycine et Nystatine

### 2.2.2 Préparation des solutions des étalons pour la courbe d'étalonnage

Dans cette partie, on symbolise l'étalon Néomycine pur par Néo et l'étalon Nystatine pur par Nyst.

Avant tous, on doit tracer la courbe d'étalonnage :  $C_{PA} = f(D_{ZH})$ . Pour cela on doit déterminer les coordonnées des 3points :  $P_1(C_{fl}, L)$ ,  $P_2(C_{fmo}, M)$  et  $P_3(C_{f4}, H)$ .

Avec : -  $D_{ZH}$  = diamètre des zones d'inhibition,

- $C_{f1}$ ,  $C_{f4}$  et  $C_{fmoy}$  sont des concentrations filles de la solution mère de PA,
- L, M et H : sont des diamètres à calculer (voir la suite).

### 2.2.2.1 Préparation de la solution standard pour le PA Néo (étalon standard)

- On sèche une quantité de poudre de standard interne Néo sulfate (étalon) dans une étuve sous vide à une pression de 5mm de mercure à température de 60°C pendant 3h.
- On pèse 50 mg de l'étalon dans une fiole de 50 ml et on ajoute le tampon pH8 (0,1 M) en quantité suffisante pour obtenir une concentration de 1 mg/ml (solution mère).
- On dilue une quantité de la solution mère dans la solution tampon de pH8 afin d'obtenir les 5 concentrations filles en  $\mu\text{g/ml}$ :  $C_{f1}= 6,4$  ;  $C_{f2}= 8$  ;  $C_{fmoy}=10,4$  ;  $C_{f3}=12,4$  et  $C_{f4}= 15,6$ . Telle que la concentration de **10,4  $\mu\text{g/ml}$  présente la solution de la concentration moyenne.**

### 2.2.2.2 Préparation de la solution standard pour le PA Nyst (étalon standard)

- On sèche une quantité de poudre de standard interne Nyst (étalon) dans une étuve sous vide à une pression de 5 mm mercure à température de 40°C pendant 2h.
- On pèse 50 mg de l'étalon dans une fiole de 50 ml et on ajoute le réactifs NN-diméthyle formamide (DMF) et le tampon pH6 (10%) en quantité suffisante pour obtenir une concentration de 12,5  $\mu\text{g/ml}$  (solution mère).
- On dilue une quantité de la solution mère dans la solution tampon de pH6 afin d'obtenir les concentrations en  $\mu\text{g/ml}$ :  $C_{f1}=8$  ;  $C_{f2}= 10$  ;  $C_{fmoy}= 12,5$  ;  $C_{f3}=15,2$  et  $C_{f4}=19,5$ . Telle que la concentration de **12,5  $\mu\text{g/ml}$  présente la solution de la concentration moyenne.**

## 2.2.3 Préparation de la solution d'échantillon

### 2.2.3.1 Pour le PA Néo

- On pèse 1 g de la MYCOCIDE (produit fini) et on la met dans un bécher de 100 ml.
- On ajoute 50 ml d'éther et on met l'ensemble sous agitation jusqu'à dissolution complète de la pommade.
- On transvase le mélange dans une ampoule à décanter de 250 ml pour faire l'extraction avec la solution de pH8 et on recueille les extraits de la phase aqueuse pH8 contenant le PA.

- Dans un matras jaugé de 100 ml, on dilue les extraits de la phase aqueuse pH8 contenant le PA jusqu'au trait de jauge avec la solution tampon pH8. On mélange et on agite l'ensemble.
- On dilue un volume de cette solution dans le tampon pH8 pour avoir une concentration égale à la concentration moyen de l'étalon (10,4 µg/ml) (solution de concentration moyenne) (on refaire la préparation 3 fois).

### 2.2.3.2 Pour le PA Nyst

- On pèse 1g d'un mélange de la pommade MYCOCIDE (produit pur) dans un bécher de 100ml.
- On ajoute 25 ml de NN-diméthyle formamide et on agite bien jusqu'à la dissolution complète de la Nystatine.
- On complète avec le NN-diméthyle formamide jusqu'à trait de jauge.
- A la fin, on dilue le volume de cette solution dans le tampon pH6 pour avoir une concentration égale à la concentration moyen de référence de l'étalon (12,5µg/ml) (solution de concentration moyenne)(on refaire la préparation 3 fois).

### 2.2.4 Préparation des boites de pétri

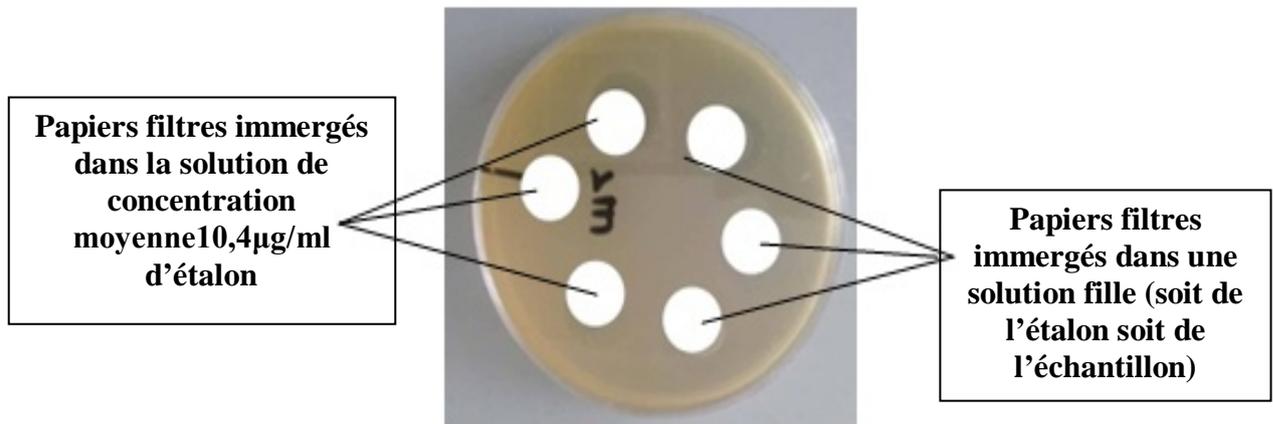
Pour chaque contrôle (PA<sub>Néo</sub> et PA<sub>Nys</sub>), on doit préparer 12 boites de pétri (**BP**) pour l'étalon, à raison de 3 boites pour chaque solution fille (4 solutions filles). Et pour chaque boite de la solution fille, on fait aussi la solution de concentration moyenne de l'étalon préparée.

#### 2.2.4.1 Pour le PA Néo

- Au début, on prépare le milieu antibiotique N°11 qui est la gélose fondue et refroidit jusqu'à température 46 à 48°C,
- On prépare la couche de base en ajoutant 21 ml du milieu antibiotique N°11 dans chaque BP en le distribuant uniformément et on le laisse se solidifier.
- On prépare la couche de semence en ajoutant un volume suggéré d'inoculum de la suspension de la souche staphylococcies epidermidis, et on mélange soigneusement pour avoir une suspension homogène,
- On ajoute 4 ml de l'agar inoculé à chaque BP contenant le milieu de base non inoculé,
- On les couvre et on les laisse se solidifier.
- Pour chaque série de 3 BP pour les solutions filles de l'étalon ( $C_{f1} = 6,4$  ;  $C_{f2} = 8$  ;  $C_{f3} = 12,4$  et  $C_{f4} = 15,6$  µg/ml). On pose 3 disques de papier filtre de 9 mm préalablement plongés dans la solution de la concentration moyenne de l'étalon (10,4 µg/ml) et 3 autres plongés dans une solution diluée de concentration fille étudiée.
- De même, pour la solution d'échantillon préparée, on prépare 3 séries de BP et chaque série contient 2 BP. Dans la première BP, on pose 3 disques de papier filtre de 9 mm

préalablement plongés dans la solution de la concentration moyenne de l'étalon (10,4 µg/ml) et 3 autres filtres plongés dans solution de la concentration moyenne de l'échantillon. On fait la même chose pour la deuxième et troisième série des BP.

- La figure 18 présente un exemple des dépôts des papiers filtres dans les BP.

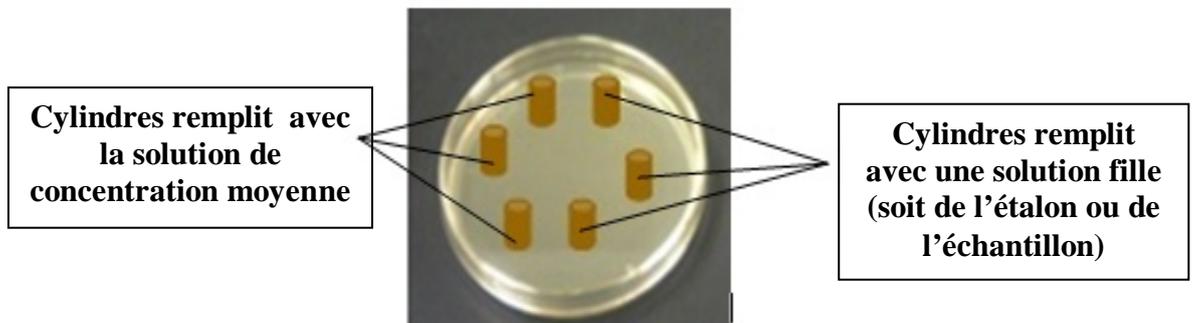


**Figure 17 : Les disques papier filtre sur les boites de pétrie pour le PA Néo**

- On place toutes les boites de pétrie (étalon et échantillon) à 4°C pendant 1h pour améliorer la sensibilité et la bonne diffusion ;
- Puis on les incube de 16 à 18 h à une température de 32 à 35°C.

#### **2.2.4.2 Pour le PA Nyst**

- On prépare le milieu nutritif Sabouraud.
- On utilise une seule couche de 10ml du milieu Sabouraud par la suspension de la souche saccharomyces à raison de 1ml pour 100 ml du Sabouraud.
- On prépare des BP comme en a fait avec le PA Néo mais avec des cylindres en INOX,
- Pour chaque série de 3 BP pour l'étalon, on pose 3 cylindres, et on les remplit avec la solution de la concentration moyenne de référence de l'étalon (12,5µg/ml) et 3 autres cylindres avec les solutions diluées ( $C_{f1}=8$  ;  $C_{f2}=10$  ;  $C_{f3}=15,2$  et  $C_{f4}=19,5$  µg/ml)
- Pour les BP de l'échantillon, on suit le même protocole que le PA Néo, en remplaçant les filtres par les cylindres. Dans ce cas, on remplit 3 cylindres de chaque série de boite par la solution de concentration moyenne préparées toutes à partir de l'échantillon et 3 autres BP par la solution de concentration moyenne de l'étalon standard.
- On incube toutes les BP (étalon et échantillon) dans l'incubateur à 29/30°C pendant 18 à 20 h.



**Figure 18: Les cylindres sur les boîtes pétries pour le PA Nyst**

### **2.2.5 Mesure des diamètres des zones d'inhibitions**

Après l'incubation des BP pour le contrôle de PA Néo et le PA Nyst, on enlève les disques de papier filtre (pour le PA Néo) et les cylindres (pour PA Nyst) et on mesure les diamètres des zones d'inhibitions (figure 20) en utilisant un appareil d'antibiotique zone Reade de fisher.



**Figure 19 : Les zones d'inhibition des boîtes de pétri**

### **2.2.6 Calcul des 3 points L, M et H**

Pour tracer la courbe d'étalonnage (figure 21) pour chaque PA, on a besoin de déterminer les abscisses des points L, H et M. Pour cela on remplit le tableau 04 en utilisant les résultats trouvés de la détermination des diamètres de la zone d'inhibitions pour chaque BP.

Pour chaque colonne on calcule la moyenne des résultats trouvés. Puis, on utilise des formules pour déterminer : a, b, d et e.

**Tableau 04: Détermination des abscisses des points L, H et M**

Série 1 (3 BP)		Série 2 (3BP)		Série 3 (3 BP)		Série 4 (3 BP)	
$D_{Cmoy}$	$D_{Cf1}$	$D_{Cmoy}$	$D_{Cf2}$	$D_{Cmoy}$	$D_{Cf3}$	$D_{Cmoy}$	$D_{Cf4}$
....	....	....	....	....	....	....	....
....	....	....	....	....	....	....	....
....	....	....	....	....	....	....	....
$D_{Cmoy1}$	$D_{Cf1}$	$D_{Cmoy2}$	$D_{Cf2}$	$D_{Cmoy3}$	$D_{Cf3}$	$D_{Cmoy4}$	$D_{Cf4}$
$C = \sum \frac{\sum D_{c moy}}{4}$							
$a = C - \sum D_{Cmoy1} + \sum D_{Cf1}$		$b = C - \sum D_{Cmoy2} + \sum D_{Cf2}$		$d = C - \sum D_{Cmoy3} + \sum D_{Cf3}$		$e = C - \sum D_{Cmoy4} + \sum D_{Cf4}$	
$L = \frac{3a + 2b + c - e}{5}$			$M = \frac{a + b + c + e + d}{5}$			$H = \frac{3e + 2d + c - a}{5}$	

Sur un papier filtre spécial, on trace la droite qui passe par les trois point  $P_1(C_{f1}, L)$ ,  $P_2(C_{moy}, M)$  et  $P_3(C_{f4}, H)$ . Cette courbe sera utilisée par la suite du calcul.

### 2.2.7 Calcul des 3 points D1, D2 et D3

De même, on fait la même chose pour les résultats de l'échantillon. Dans ce cas, le but est de calculer les points : D1, D2 et D3.

**Tableau 05 : Détermination des abscisses des points D1, D2 et D3 d'échantillon**

Série 1 (2 BP)		Série 2 (2 BP)		Série 3 (2 BP)	
$D_{Cmoy}$	$D_{Ech moy1}$	$D_{Cmoy}$	$D_{Ech,moy2}$	$D_{Cmoy}$	$D_{Ech,moy3}$
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...
$D_{Cmoy1}$	$D_{moy,Ech moy1}$	$D_{Cmoy2}$	$D_{Ech moy2}$	$D_{Cmoy3}$	$D_{Ech,moy3}$
$D1 = C - D_{Cmoy 1} + D_{moy,Ech moy1}$		$D2 = C - D_{Cmoy2} + D_{moyEch,moy2}$		$D3 = C - D_{Cmoy3} + D_{moyEch,moy3}$	

## 2.2.8 Détermination de l'équation de la concentration X

Pour cela on utilise l'équation suivante :

$$C_{éch,i} = \frac{\text{pesé de std} \times 6,25 \times 5}{25 \times 50 \times 50} \times \frac{100 \times 50 \times X}{\text{pesé de Ech} \times 3,8 \times 12,5} \times 100$$
$$\Rightarrow C_{éch,i} = \text{valeur} \cdot X \quad (\text{Eq. 1})$$

Tel que X prend les valeurs de C1, C2 et C3.

## 2.2.9 Calculs concentrations de l'échantillon

D'après le tableau 05 on a pu déterminer les diamètres D1, D2 et D3 qui correspondent aux diamètres de l'échantillon de MYCOCIDE, il reste de déterminer les concentrations de PA correspondantes C1, C2 et C3 (pour les 3 séries de BP étudiées).

Pour calculer ces concentrations, on utilise la courbe d'étalonnage réalisée pour chaque PA, et par projection des valeurs de diamètres D1, D2 et D3 sur la droite et par extrapolation sur l'axe des ordonnées, on détermine respectivement C1, C2 et C3.

## 2.2.10 Calcul du titre des PA présent dans la MYCOCIDE

Une fois, les valeurs de concentrations sont déterminées, on remplace leurs valeurs dans l'équation 1. A la fin, on détermine la valeur moyenne de ces concentrations :

$$C_{éch} = \frac{\sum_1^3 C_{éch,i}}{3}$$

Et pour déterminer le titre des PA Néo et Nyst, on utilise la formule suivante :

$$\text{Pour le PA Néo: } T(\%) = \frac{C_{éch} \times \text{puissance}}{1000}$$

$$\text{Pour le PA Nyst: } T(\%) = \frac{C_{éch} \times \text{puissance}}{100}$$

Avec : puissance (Néo) = 820,65 UI/mg

puissance (Nyst) = 6181,1 UI/mg

On doit trouver des valeurs de titre des PA qui appartiennent aux intervalles suivantes :

- Titre de PA Néo entre 0,225 et 0,350 % ;
- Titre de PA Nyst entre 90,000 et 140,000 %.

### 3 Partie 2 : Résultats et discussions

#### 3.1 Résultats du control du PA Triamcinolone acitonide

Le résultat de l'analyse est donné sous forme d'un chromatogramme (piques) (annexe 2, figure 02). On prend la valeur de l'aire du standard et d'échantillon ( $A_{std}$  et  $A_{éch}$ ).

D'après le calcul, le titre de triamcinolone est égal à 0,1 g. Ce résultat appartient de l'intervalle 0,09-0,11 % de PA Triamcinolone acitonide adopté, donc le titre de Triamcinolone acitonide est conforme.

#### 3.2 Résultats du contrôle du PA Néomycine

##### 3.2.1 Résultats d'étalon

Le tableau 06 présente les résultats de la détermination des diamètres de la zone d'inhibition du PA Néo d'étalon.

**Tableau 06: Les calculs pour l'étalon Néomycine**

Série 1		Série 2		Série 3		Série 4	
$D_{Cmov}$	$D_{Cf1}$	$D_{Cmov}$	$D_{Cf2}$	$D_{Cmov}$	$D_{Cf3}$	$D_{Cmov}$	$D_{Cf4}$
155	132	157	150	155	167	159	178
153	134	155	146	155	164	158	172
154	133	156	149	158	165	154	175
158	139	159	149	157	164	155	176
158	135	155	143	153	161	154	172
153	140	154	146	154	165	153	177
159	136	156	145	155	164	158	174
154	137	155	142	153	162	154	174
156	140	154	144	154	164	158	171
155,5	136,2	155,7	146	155,9	164	155,9	174,3
<b>C=155,5</b>							
<b>a =136,2</b>		<b>b =145,8</b>		<b>d =164,6</b>		<b>e =173,9</b>	
<b>L= 136,4</b>		<b>M =155,2</b>			<b>H=174,04</b>		

### 3.2.2 Courbe d'étalonnage

Pour le PA Néo, les 3 points P1, P2 et P3 sont les suivants :

$$P_1(6,4 ; 136,4) \quad P_2(10,4 ; 155,2) \quad P_3(15,6 ; 174,04)$$

On utilise ces points pour tracer la droite de la courbe d'étalonnage (figure 20).

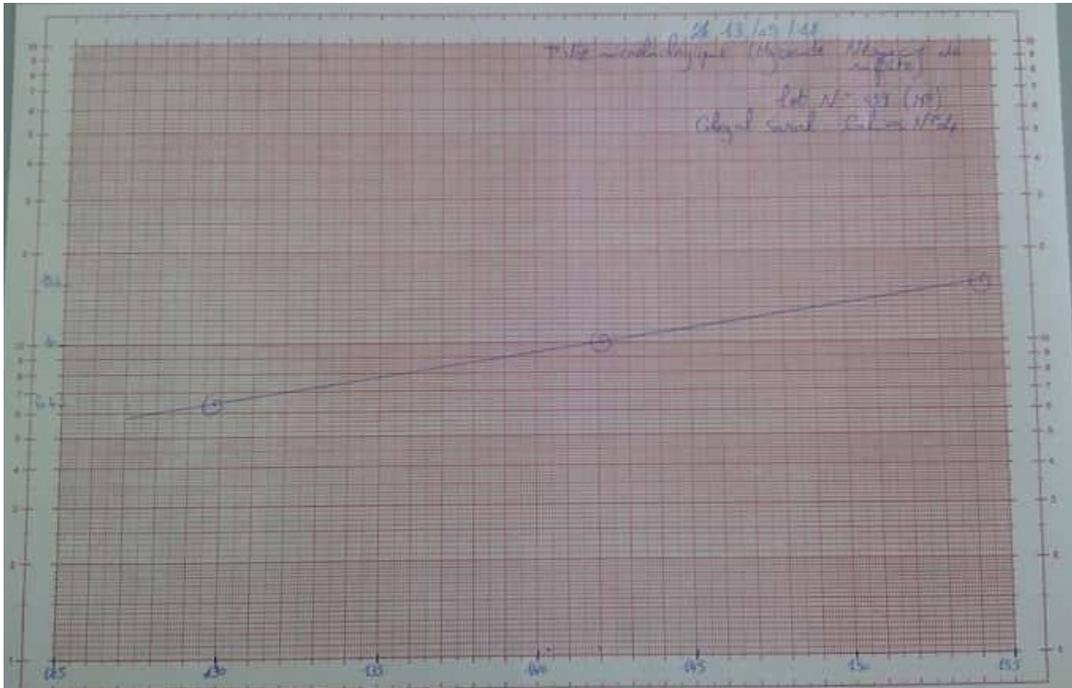


Figure 20: Courbe d'étalonnage du PA Néo étalon

### 3.2.3 Résultats d'échantillon

Le tableau 07 présente les résultats des calculs pour l'échantillon de la MYCOCIDE.

Dans ce tableau les diamètres DA, D2 et D3, avec les concentrations correspondantes (C1, C2, C3) sont calculés.

**Tableau 07: Les calculs pour l'échantillon pour le PA Néo**

Série 1		Série 2		Série 3	
DC <sub>moy</sub>	D <sub>éch moy1</sub>	DC <sub>moy</sub>	D <sub>éch,moy2</sub>	DC <sub>moy</sub>	D <sub>Ech,moy3</sub>
158	170	154	168	157	169
154	175	158	172	156	173
162	172	154	166	158	172
158	173	163	173	157	170
159	169	156	170	160	174
155	167	160	171	158	169
157,7	171	157,5	170	157,7	171,2
D1= 168,8		D2=168		D3=169	
Après projection sur la courbe d'étalonnage					
C1= 13,7		C2=13,8		C3=13,5	

### 3.2.4 Détermination du titre de PA Néo

Pour cela, on détermine l'équation de la concentration  $C_{éch,i}$ , on trouve :

$$C_{éch,i} = 0,02504.X \quad (\text{Eq.2})$$

Tel que : Pesé de std = 50,1 mg et pesé de Ech = 1000,2 mg

Alors la moyenne  $C_{éch}$  est : 0,342213 mg/ml. Et cette valeur permet de calculer le titre du PA Néo de la MYCOCIDE :

$$T\% = 0,2808 \%$$

Ce résultat appartient de l'intervalle [0,225-0,350 %] de PA Néomycine adopté, donc le titre de néomycine de sulfate est conforme.

### 3.3 Résultats du contrôle du PA Nystatine

De même, on trouve de la même manière les résultats suivants de la Nyst.

#### 3.3.1 Résultats d'étalon

Le tableau 8 présente les résultats trouvés pour le PA Nyst (étalon).

**Tableau 08: Les calculs pour l'étalon Nystatine**

Série 1		Série 2		Série 3		Série 4	
D <sub>Cmoy</sub>	D <sub>Cf1</sub>	D <sub>Cmoy</sub>	D <sub>Cf2</sub>	D <sub>Cmoy</sub>	D <sub>Cf3</sub>	D <sub>Cmoy</sub>	D <sub>Cf4</sub>
156	141	153	146	154	159	155	168
154	143	154	147	156	161	157	167
157	142	156	147	158	160	154	169
154	144	157	148	156	162	158	169
156	142	155	145	154	161	156	168
155	144	156	147	157	164	154	170
157	140	155	148	155	162	155	171
154	141	153	147	154	163	156	170
156	143	156	148	156	164	158	169
155,4	142,2	155	147	155,6	161,8	155,9	169
C= 155,5							
a =142,3		b =147,5		d =161,7		e =168,6	
L= 141,8			M =155,1			H=168,5	

### 3.3.2 Courbe d'étalonnage

D'après le tableau 8, on trouve les points suivants : P<sub>1</sub> (8 ; 141,8), P<sub>2</sub> (12,5 ; 155,1) et P<sub>3</sub> (19,5 ; 168,5), qu'on va les utiliser pour tracer la courbe d'étalonnage correspondante.

### 3.3.3 Résultats d'échantillon

Et le tableau 09 présente les résultats des calculs pour l'échantillon de la MYCOCIDE.

Dans ce tableau les diamètres DA, D2 et D3, avec les concentrations correspondantes (C1, C2, C3) sont calculés.

**Tableau 09: Les calculs pour l'échantillon pour le PA Nyst**

Série 1		Série 2		Série 3	
DC <sub>moy</sub>	D <sub>Ech moy1</sub>	DC <sub>moy</sub>	D <sub>Ech moy2</sub>	DC <sub>moy</sub>	D <sub>Echmoy3</sub>
158	165	156	161	155	164
157	163	154	163	154	161
159	162	158	164	157	165
158	166	157	161	153	162
156	162	155	165	156	163
155	163	156	162	158	162
157,2	163,5	156	162,7	155,5	162,8
D1=161,3		D2=162,3		D3=161,8	
Après projection sur la courbe d'étalonnage					
C1=15,4		C2=15,8		C3=16,2	

### 3.3.4 Détermination du titre de PA Nyst

Pour cela, on détermine l'équation de la concentration  $C_{éch,i}$ , on trouve :

$$C_{éch,i} = 0,132052.X \quad (\text{Eq.3})$$

Tel que : Pesé de std = 25,1 mg et pesé de Ech = 1004 mg

Alors la moyenne  $C_{éch}$  est : 2,0864 mg/ml et cette valeur permet de calculer le titre du PA Nyst de la MYCOCIDE :

$$T\% = 128,9637\%$$

On a l'intervalle de PA Nystatine est entre [90,000-140,000 %] et on remarque que la valeur de titre calculé est dans l'intervalle, donc le titre de nystatine est conforme.

## 4 Conclusion

Le contrôle de qualité d'un médicament est très important avant de la mise en vente sur marché, pour la protection de la santé du consommateur et pour avoir une bonne qualité thérapeutique. D'après les résultats trouvés, on peut dire que la teneur des trois principes actifs du la MYCOCIDE répond aux normes exigés par l'usine de SAIDAL.

## Conclusion

Le stage pratique que j'ai réalisé au niveau de l'entreprise SAIDAL ANTIBIOTICAL à Médéa a été très bénéfique. Il m'a permis d'approfondir mes connaissances scientifiques et de développer mes capacités pratiques qui peuvent me faciliter l'intégration dans le milieu professionnelle.

Toutes les connaissances théoriques et les informations acquises durant notre cursus universitaire dans le cadre de la licence professionnelle en génie chimique ont été confirmées sur terrain par des expériences réelles et pratiques.

Dans ce stage, j'ai pu mettre la liaison entre les modules enseignés et leur utilité dans l'entreprise, et apprécier l'importance de la caractérisation pour un produit fini et le respect des règles d'hygiène et de sécurité au niveau de la fabrication

Alors cette expérience m'a permis entre autre d'acquérir une vision réelle sur le fonctionnement d'une entreprise pharmaceutique ainsi que de connaître les étapes de fabrication de la pommade dermique MYCOCIDE. On a trouvé que le contrôle de sa qualité au sein de l'entreprise SAIDAL ANTIBIOTICAL est conforme, tel que toutes les valeurs des PA (triamcinolone acétonide, nystatine et néomycine) répondent aux normes de qualité, ce qui permet de livrer ce produit de MYCOCIDE au marché public.

## Références

[1] Document SAIDAL Médéa.

[2] Site officiel de groupe SAIDAL: <https://www.saidalgroupe.dz>.

[3] M.L. Castelli, L.Braverman(1988), Les 100 médicaments les plus utilisés, 3<sup>ème</sup> édition, Paris,

[4] Z. Orphee (2008), Contrôle analytique des médicaments à base d'Albendazole et de Mebendazole vendus en république de guinée. Cas de la ville de Conakry, Université de Ghénia thèse de doctorat.

[5] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique>.

[6] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Pommade>.

[7] British-Pharmacopoeia-Volume-III.

## Annexe 01

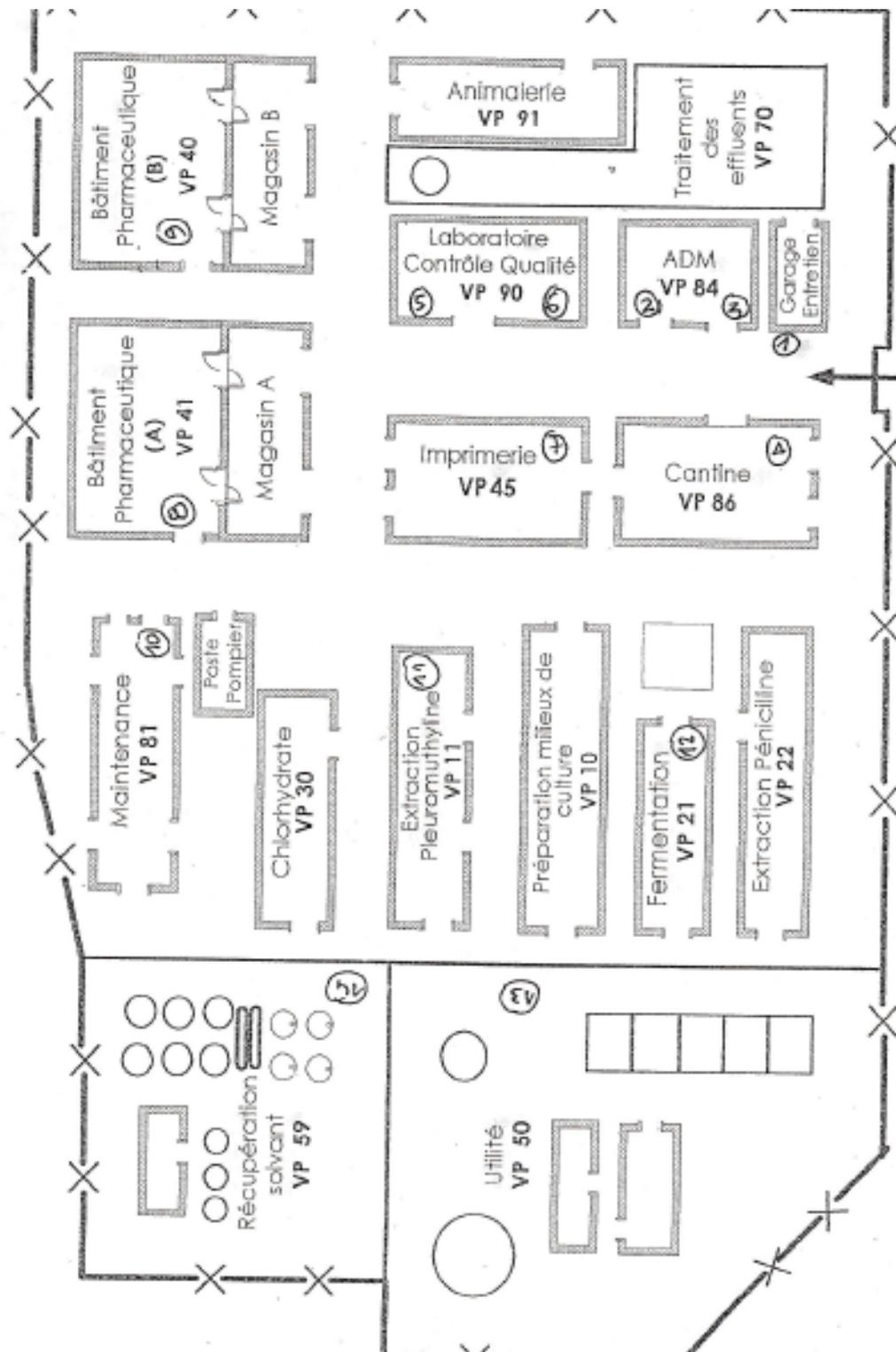


Figure 1: Schéma préliminaire de l'implantation générale du SAIDAL ANTIBIOTICAL de Médéa

# MYCOCIDE®

0,1% - 0,25% - 10MUI

## Triamcinolone - Néomycine - Nystatine

### Forme et présentation :

Pommade : Tube de 15g.

### Composition :

Triamcinolone (DCI) acétonide .....0,1g

Néomycine (DCI) sulfate exprimée en base .....0,25 g

Nystatine (DCI) ..... 10 MU

Excipients .....qsp 100g

### Classe pharmaco-thérapeutique :

Dermocorticoïde, antibiotique et antifongique.

### Indications thérapeutiques:

Cette pommade est utilisée dans les 8 premiers jours du traitement des maladies de la peau dues à certains champignons lorsqu'il existe une inflammation locale et une surinfection .

### Contre-indications :

Ce médicament **ne doit pas être utilisé** dans les cas suivants :

- Allergies aux antifongiques de la famille des imidazolés ;
- Infection virale ou bactérienne de la peau, notamment varicelle, herpès, zona, impétigo ;
- Plaie chroniques, ulcère de la jambe, escarre ;
- Acné ou rosacée ;
- En application sur les paupières ;
- En application sur le mamelon chez la femme qui allaite .

**En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.**

### Mise en garde :

Utiliser ce médicament avec précaution :

En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfants en bas âge.

L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes d'activité très forte, expose à la survenue d'une dermatite cortico-sensible, avec rebond après chaque arrêt.

Un sevrage progressif est alors nécessaire.

### Précaution d'emploi:

Ne pas utiliser pour traiter les lésions suintantes ou les plis (phénomène occlusif surtout chez le nourrisson)

**En cas de doute ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien .**

### Grossesse et allaitement :

L'effet de ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement est mal connu : seul votre médecin peut évaluer le risque éventuel de son utilisation dans votre cas.

L'application sur le mamelon est contre-indiquée chez la femme qui allaite.

### Posologie et mode d'administration :

Posologie usuelle:

1 à 2 applications par jour, pendant 8 jours au maximum.

Étaler la pommade sur les lésions et la faire pénétrer par un léger massage .

### Conseil :

En cas de candidose, évitez d'utiliser les savons acides : ils favorisent la multiplication des champignons.

Pensez à vous laver les mains après application .

### Effets indésirables :

Compte tenu de la brièveté du traitement, il sont peu fréquents :

- Dilatation des petits vaisseaux, vergetures, éruptions de boutons;
- Développement anormal des poils, dessèchement, fragilisation et décoloration irrégulière de la peau;
- Rougeur autour de la bouche, apparition d'une rosacée ;
- Retard de cicatrisation ;
- Allergie cutanée (néomycine).

**Signaler à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet non souhaité et gênant qui ne serait pas mentionné dans cette notice.**

### Conservation :

A conserver en dessous de 25° C

Date de révision de la notice : Octobre 2008

Liste I (Tableau A)

DE :09/97/07 C 020/003

**NE JAMAIS LAISSER LES MÉDICAMENTS A LA PORTÉE DES ENFANTS**

Fabricant et Détenteur de la DE



Groupe SAIDAL - BIOTIC - Usine El-Harrach - Algerie

ICPC Boufrique

Figure 02 : La notice de MYCOCIDE

## Annexe 02

### 1.1 Définition de HPLC

Est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange. Elle permet d'adapter les méthodes chromatographiques usuelles sur un montage à haute pression. Dans notre travail en régler le HPLC à un débit de 1,6 ml /min ; la détection UV à 254 nm et le volume d'injection à 25  $\mu$ l.



Figure 1: L'appareil de chromatographie HPLC

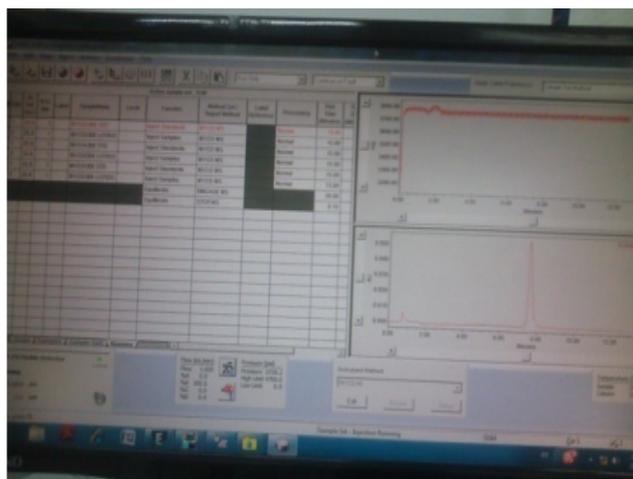


Figure 2 : Les pics du chromatogramme de HPLC

### 1.2 Quelques définitions en microbiologie

**Le milieu de culture :** Un milieu de culture est un support qui permet la culture de cellules, de bactéries, de levures, de moisissures afin de permettre leur étude. En principe,

les cellules trouvent dans ce milieu les composants indispensables pour leur multiplication en grand nombre, rapidement, mais aussi parfois des éléments qui permettront de privilégier un genre bactérien ou une famille. Ainsi, selon le but de la culture, il est possible de placer les micro-organismes dans des conditions optimales, ou tout à fait défavorables.

Il se compose d'une base (agar-agar, eau, minéraux...) ainsi que d'un indicateur coloré de pH ou de réaction d'oxydo-réduction pour permettre de formuler des hypothèses sur le genre. Il existe aussi des bouillons de culture qui possèdent la même fonction, mais ces milieux ne contiennent pas d'agar-agar, ils sont donc totalement liquides.

**Les staphylocoques :** Les staphylocoques sont des bactéries impliquées dans des pathologies variées et de degrés de gravité divers. Elles sont un des premiers agents responsables d'infections nosocomiales (infections contractées en milieu hospitalier) mais elles peuvent aussi être contractées en dehors de l'hôpital (infections dites communautaires). Leur habitat naturel est l'homme et l'animal. Elles font partie de la flore cutanée naturelle et colonisent particulièrement les muqueuses externes.

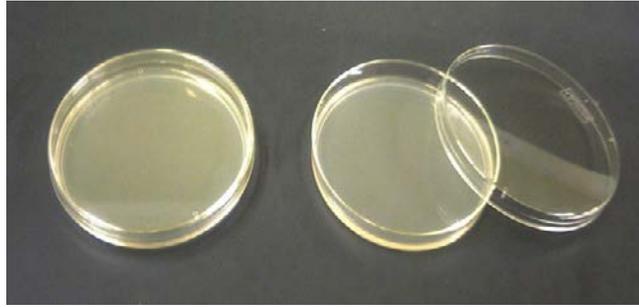
**Sabouraud :** c'est une gélose Sabouraud qui présente un milieu d'isolement des fungi (moisissures et levures).

La gélose de Sabouraud est un milieu peptoné et glucose permettant la croissance des levures et des moisissures, et en particulier des dermatophytes. Elle peut servir de base à la préparation de milieux spéciaux par addition d'antibiotiques, de sang ou de vitamines.

**Saccharomyces cerevisiae:** est un micro-organisme, une levure particulière parmi tous les ferments, levains, levures, etc. Elle a été découverte, isolée et identifiée au milieu du XIXe siècle par des brasseurs hollandais pour faire leur pain, un procédé de fermentation plus fiable et plus rapide que leur levain traditionnel. Ainsi, dans ces domaines, certains mélanges de ses différentes souches sont appelées « levure de boulanger » et « levure de bière ». Enfin, par analogie avec son mode de reproduction, elle est également nommée «levure à bourgeon».

**L'incubateur :** Un incubateur en biologie est une enceinte thermo statée dans les laboratoires (salle de culture cellulaire par exemple). Il est généralement réglé à 37 °C et équipé d'une arrivée de CO<sub>2</sub> et d'un bac d'eau pour obtenir une atmosphère à 5 % de CO<sub>2</sub> et environ 80 à 85 % d'humidité. En biologie végétale, certains incubateurs peuvent être équipés de lampes pour permettre la croissance de cultures in vitro.

**Les Boîtes pétri :** sont des boîtes cylindriques transparentes en verre ou en plastique, peu profondes, munies d'un couvercle. Facilement manipulables, empilables et peu coûteuses, elles sont utilisées en microbiologie pour la mise en culture de micro-organismes, de bactéries ou de cellules d'organismes supérieurs.



**Figure 03: Boite pétri**

**L'étuve sous vide :** permet un séchage efficace et délicat, sans danger pour les matériaux à sécher. Le séchage sous vide convient donc aux matériaux qui seraient endommagés ou qui se transformeraient s'ils étaient exposés à de hautes températures. Il minimise par ailleurs le risque d'incrustations ou la formation de résidus d'oxydation.