



## Département de Technologie chimique industrielle

### Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme  
de Licence professionnelle en :

### Génie chimique

### Thème :

**Suivi du processus de la fabrication de la pommade BETASONE**

**(Groupe SAIDAL, unité de Médéa)**

**Production et contrôle de qualité**

#### Réalisé par :

BERBAR Yacine

#### Encadré par :

- M<sup>me</sup> MOULAHCENE
- BENAÏSSA Mustapha

Enseignante / Institut de technologie  
Tuteur de l'entreprise / SAIDAL

#### Soutenu devant le jury :

- Examineur 1 : M<sup>me</sup> IGGUI
- Examineur 2 : M<sup>me</sup> DAIRI
- Président de jury : Nom Prénom

Enseignante / Institut de technologie  
Enseignante / Institut de technologie  
Grade / Entreprise ou Établissement

## **Remerciements**

Je tiens à remercier vivement le groupe SAIDAL en particulier la filiale ANTIBIOTICAL de Médéa pour son accueil, les chefs des départements et les chefs des services pour leur accueil chaleureux, le suivi et surtout d'avoir consacré une partie de leurs temps pour bien me former.

Je remercie aussi ma promotrice **Mme MOULAHCENE** et mes parents et mes proches pour leurs aides et soutient moral.

Je tiens un grand merci à tout le personnel de l'entreprise, à mon promoteur et chef de production **Monsieur BENAÏSSA Mustapha** de m'avoir transmis l'esprit de responsabilité et m'aider à réaliser mon projet de fin de cycle. Au chef de laboratoire **Monsieur KERRACHE Omar** de m'avoir assisté et pris en charge durant la réalisation de mon stage.

A tous les employés de SAIDAL en particulier

**F. ZWAMBIA et Z. DAHLOUK, Monsieur le DRH, D. MELLOUK**

De leurs aides et orientations

Je remercie également notre chef du département **Monsieur OUNISSI** ainsi que l'ensemble des enseignants du département de génie des procédés **Mme BENTAYEB et Mme SIFOUNE**

Je dédie ce travail

A ma chère mère, qui m'a soutenue durant toute ma vie grâce à son amour, son affection et sa patience.

A mon très cher père qui grâce à ses sacrifices, je suis devenu ce que j'ai toujours souhaité. A mes collègues : Yougourta, MUSTAFA, Ghanem, Habib, Amine, Nesrine, Hanane, Zineb et tous les autres que j'ai étudié avec eux pendant ces trois années à toute ma grande famille.

## Résumé

Cette étude pratique se concentre sur le suivi du processus de la fabrication de la pommade BETASONE 0,05% dans une unité de production Médéa, groupe SAIDAL.

La fabrication de la pommade consiste en une opération unitaire de mélange des matières premières selon la formule du produit. Les résultats de contrôle de qualité du produit fini sont confirmés par rapport aux normes de la pharmacopée américaine USP 40.

**Mot clés :** Pommade, contrôle qualité, BETASONE 0,05%.

## ملخص:

تركز هذه الدراسة العملية على مراقبة عملية تصنيع مرهم بيتازون 0.05% في وحدة إنتاج المدينة، مجموعة صيدال. يتكون تصنيع المرهم من وحدة تشغيل خلط المواد الخام وفقا لصيغة المنتج. تم تأكيد نتائج مراقبة الجودة للمنتج النهائي وفقا لمعايير دستور الأدوية الأمريكي.

## Abstract

This practical study focuses on monitoring the manufacturing process of BETASONE 0.05% ointment in a Medea production unit, SAIDAL group.

The manufacture of the ointment consists of a unit operation of mixing raw materials according to the formula of the product. The quality control results of the finished product confirmed against the standards of the US Pharmacopoeia USP 40.

**Key words:** Ointment, quality control, BETASONE 0.05%.

Remerciements	
Résumé	
Sommaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	1
<b>Chapitre I : Partie théorique</b> .....	<b>2</b>
I.1    Présentation du groupe SAIDAL.....	2
I.1.1    Historique.....	2
I.1.2    Filiales du groupe SAIDAL.....	3
I.2    Présentation de la filiale ANTIBIOTICAL Médéa.....	4
I.3    Différentes unités de la filiale ANTIBIOTICAL Médéa.....	5
I.3.1    Ateliers de production.....	6
I.3.2    Laboratoires de contrôle.....	7
I.3.3    Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTIC.....	8
I.4    Notions générales sur les médicaments.....	8
I.4.1    Définition d'un médicament.....	8
I.4.2    Éléments constitutifs d'un médicament.....	9
I.4.3    Technologie de fabrication.....	9
I.4.4    Conditionnement.....	9
I.4.5    Définition d'un antibiotique.....	10
I.4.6    Définition du lot et numéro de lot.....	10
I.4.7    Différentes formes des médicaments.....	10
I.5    Généralité sur les pommades.....	12
I.5.1    Définition d'une pommade dermique.....	12
I.5.2    Catégories des pommades.....	12
I.6    Généralités sur la pommade BETASONE.....	14
I.6.1    Composition de la BETASONE.....	15

I.6.1.1	Bétaméthasone dipropionate.....	15
I.6.1.2	Vaseline blanche .....	16
I.6.1.3	Huile de vaseline (paraffine liquide, phase huileuse) .....	16
I.6.1.4	Parahydroxybenzoate de méthyle (méthyl parabène).....	17
I.6.1.5	Essence de lavande .....	18
<b>Chapitre II : Matériels et Méthodes .....</b>		<b>19</b>
II.1	Matériels .....	19
II.2	Méthodes.....	23
II.2.1	Contrôle des matières premières (mélange initial) .....	23
II.2.1.1	Contrôle du principe actif (Bétaméthasone dipropionate) .....	23
II.2.1.2	Contrôle de Parahydroxybenzoate de méthyle.....	27
II.2.1.3	Contrôle de la vaseline blanche.....	29
II.2.1.4	Contrôle l'huile de vaseline.....	31
II.2.2	Méthode de processus de fabrication de la BETASONE 0,05%.....	33
II.2.3	Méthode d'analyse et du contrôle au cours de la fabrication .....	36
II.2.3.1	Laboratoire de contrôle qualité et inspection .....	36
II.2.4	Méthode d'analyse et de contrôle de produit fini de la BETASON 0,05%.....	38
II.2.4.1	Laboratoire de contrôle physico-chimique.....	38
II.2.4.2	Laboratoire de contrôle de microbiologiques.....	40
<b>Chapitre III : Résultat et discussion .....</b>		<b>41</b>
III.1	Contrôle qualité.....	41
III.1.1	Contrôle physique-chimique.....	41
III.1.1.1	Matières premières .....	41
III.1.1.1.1	Principe actif (Bétaméthasone dipropionate).....	41
III.1.1.1.2	Excipient (Parahydroxybenzoate de méthyle) .....	43
III.1.1.1.3	Vaseline blanche .....	44
III.1.1.1.4	Huile de vaseline .....	45
III.1.1.1.5	Essence de lavande .....	46

III.1.1.2	Produit fini.....	46
II.1.2	Contrôle qualité microbiologique.....	49
	<b>Conclusion générale.....</b>	<b>50</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>

# Liste des figures

## Liste des figures

### Chapitre I : Partie théorique

Figure I.1. Filiale Antibiotical de Médéa. ....	4
Figure I.2. Organigramme des unités du complexe SAIDAL de Médéa .....	5
Figure I.3. Composition générale d'un médicament. ....	10
Figure I.4. Différentes formes des médicaments. ....	11
Figure I.5. Crème ANTHYDRO. ....	12
Figure I.6. Crème BIOLANE. ....	13
Figure I.7. Pommades hydrophiles CICADERMA et HOMEOPMASMINE. ....	13
Figure I.8. Pommade dermique BETASONE 0,05%. ....	14
Figure I.9. Structure chimique de la Bétaméthasone dipropionate.....	16
Figure I.10. Vaseline blanche. ....	16
Figure I.11. Huile de Vaseline.....	17
Figure I.12. Structure de Parahydroxybenzoate de méthyle (méthyl parabène). ....	18

### Chapitre II : Matériels et Méthodes

Figure II.1. Balance électronique .....	19
Figure II.2. Bain ultrason.....	19
Figure II.3. L'appareille de HPLC.....	19
Figure II.4. Colonne C18(5µm) D'une longueur de 25cm, et diamètre Intérieur 4,6mm.....	19
Figure II.5. Bain marie... ..	20
Figure II.6. Agitateur Vortex.....	20
Figure II.7. Centrifugeuse.....	20
Figure II.8. Etuve.....	20
Figure II.9. Les verreries. ....	20
Figure II.10. Spectrophotomètre infrarouge. ....	24
Figure II.11. Polarimètre. ....	25
Figure II.12. Point de fusion.....	27
Figure II.13. Pénétromètre.....	30

Figure II.14. Viscosimètre rotatif. ....	32
Figure II.15. Les étapes de remplissage de la pommade BETASONE 0,05%.....	34
Figure II.16. Schéma de procédé de préparation de la BETASONE 0,05%. ....	35
Figure II.17. Echantillon de la pommade au cours de fabrication.....	36
Figure II.18. Produit fini.....	38

### **Chapitre III : Résultat et discussion**

Figure III.1. Le spectre IR de principe actif (Bétaméthasone dipropionate).....	42
Figure III.2. Spectre de l'échantillon De méthyle parabène dans l'HPLC.....	47
Figure III.3. Spectre standard De méthyle parabène dans l'HPLC.....	47
Figure III.4. Spectre de l'échantillon.....	48
Figure III.5. Spectre standard.....	48

# Liste des tableaux

## Liste des tableaux

### Chapitre I : Partie théorique

<b>Tableau I.1:</b> Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL. ....	8
<b>Tableau I.2 :</b> Constituants de pommade BETASONE 0,05%. ....	15

### Chapitre II : Matériels et Méthodes

<b>Tableau II.1 :</b> Réactifs utilisés dans l'analyse de pommade BETASONE 0,05%.....	21
---	----

### Chapitre III : Résultat et discussion

<b>Tableau III.1 :</b> Résultats des caractères organoleptiques du PA. ....	41
<b>Tableau III.2 :</b> Résultats d'identification du PA.....	41
<b>Tableau III.3 :</b> Résultats des essais limites du PA.....	42
<b>Tableau III.4 :</b> Résultats des caractères organoleptiques de méthyle parabène. ....	43
<b>Tableau III.5 :</b> Résultats d'identification de méthyle parabène.....	43
<b>Tableau III.6 :</b> Résultats des essais limites de Méthyle parabène. ....	43
<b>Tableau III.7 :</b> Résultats des caractères organoleptiques de la vaseline blanche. ....	44
<b>Tableau III.8 :</b> Résultats des essais limites de la vaseline blanche.....	44
<b>Tableau III.9 :</b> Résultats des caractères organoleptiques d'huile de vaseline. ....	45
<b>Tableau III.10 :</b> Résultats des essais limites d'huile de vaseline. ....	45
<b>Tableau III.11 :</b> Résultats des caractères organoleptiques d'essence de lavande.....	46
<b>Tableau III.12 :</b> Résultats des essais limites d'essence de lavande. ....	46
<b>Tableau III.13.</b> Résultats d'analyse du produit fini. ....	46
<b>Tableau III.14 :</b> Les valeurs des teneurs de contrôle physico-chimique de BETASONE (produit fini). ....	48
<b>Tableau III.15.</b> Résultats des analyses microbiologiques de pommade. ....	49

# Liste des abréviations

## Liste des abréviations

**BPF** : Bonnes pratiques de fabrication

**CAB** : Cétrimide Agar Base

**°C** : degré Celsius

**DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux

**DMLT** : Dénombrement des moisissures et levures totales

**ENPP** : Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique

**HPLC** : haute performance liquide chromatographique

**IR** : Spectrophotomètre dans l'infra rouge

**µl** : microlitre

**µm** : micromètre

**nm** : nanomètre

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PCA** : Pharmacie Centrale Algérienne

**PA** : Principe actif

**SPA** : Société par action

**SCR** : Standard chimique de référence

# **Introduction générale**

### Introduction générale

« **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 microbiologiques 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 BETAZONE 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 ANTIBIOTICAL. Le deuxième chapitre porte sur les différentes étapes de fabrication de la pommade BETAZONE et dans le troisième chapitre, on présente les résultats des analyses du produit fini et on finit par une conclusion générale.

# **Chapitre I : Partie théorique**

### Chapitre I : Partie théorique

#### *1.1 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 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].

##### **I.1.1 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 des produits pharmaceutiques à usage humain à l'échelle locale.

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.

A 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 antibiotical 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, réactifs et pour objectif d'approvisionner de manière suffisante et régulière le marché algérien.

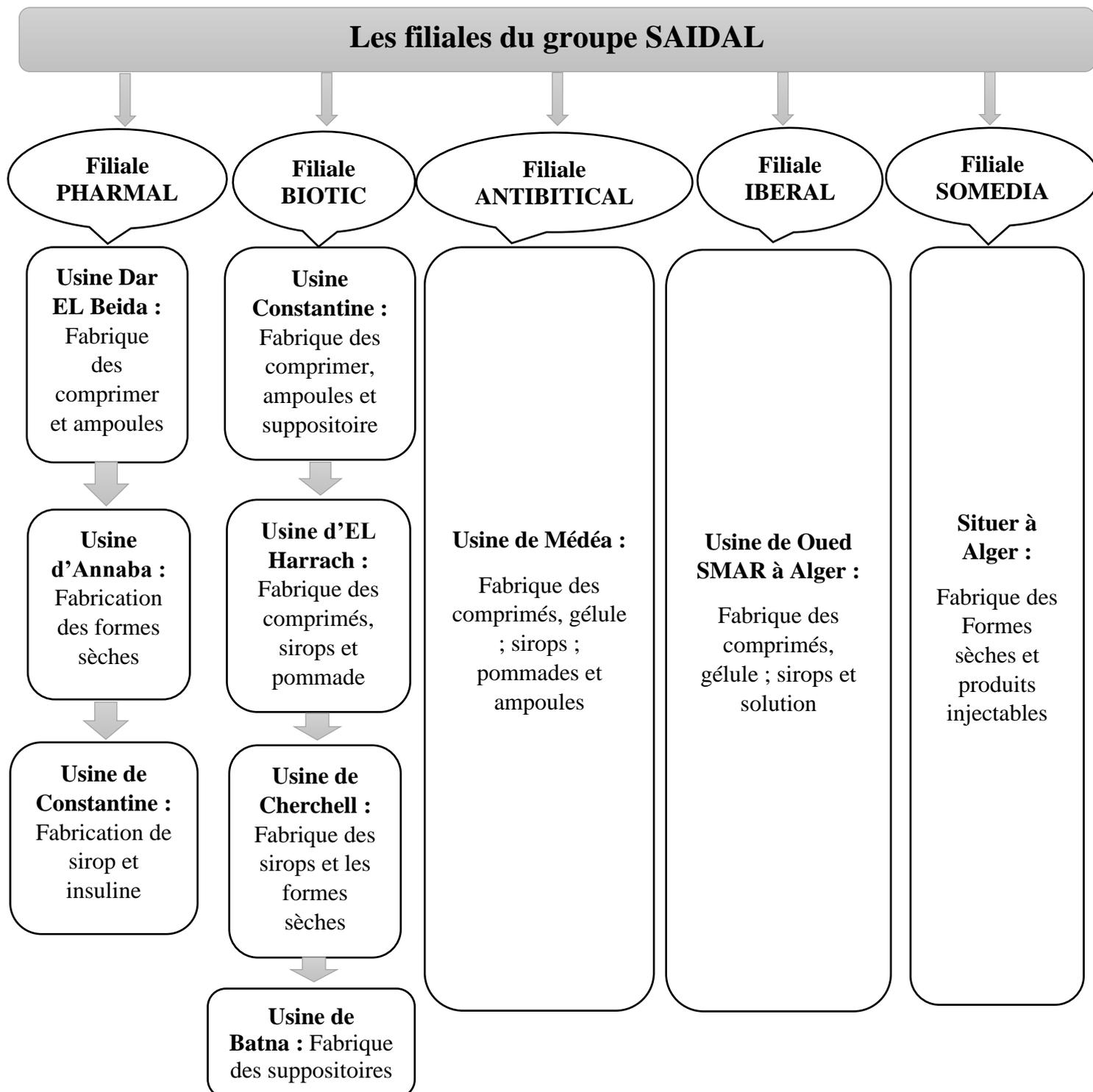
En 1985, L'ENPP a changé de dénomination pour devenir « SAIDAL » et en 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une Entreprise Publique Economique (EPE) dotée d'autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières entreprises nationales pour acquérir le statut de société 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 [2].

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 1988 auquel sont rattachées trois filiales : PHARMAL, BIOTIC et ANTIBIOTICAL.

### I.1.2 Filiales du groupe SAIDAL

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



## ***I.2 Présentation de la filiale ANTIBIOTICAL Médéa***

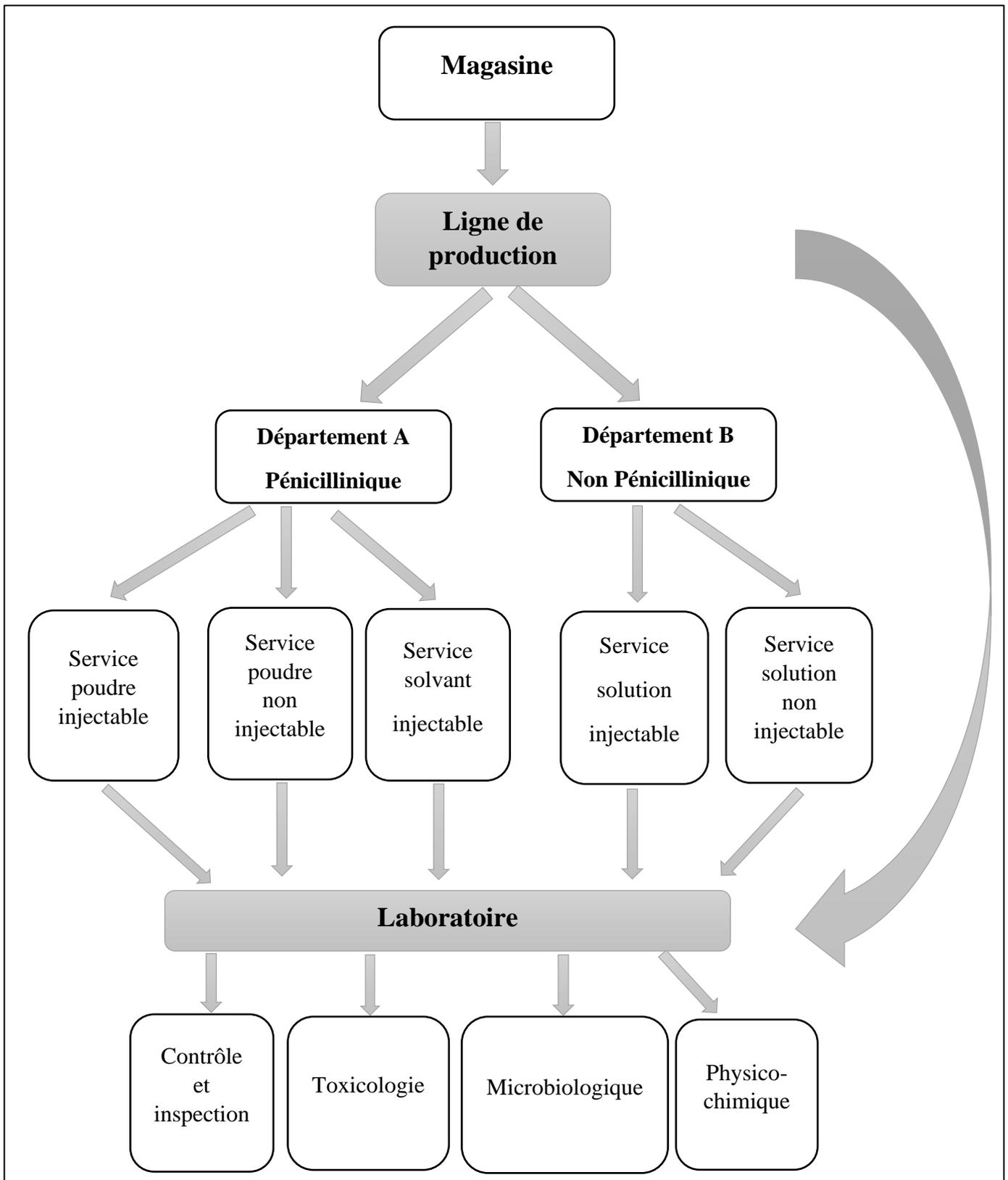
La filiale Antibiotique (**figure I.1**) est située à Médéa route d'EL Khmis 80 Km d'Alger, s'étend sur une superficie de 25 ha dont plus de 19 ha couvert. Qui est spécialisée dans la production des antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques, elle a démarré la production des produit suivants : injectable, gélules, pommades, sirops et comprimés en 1988.

- ❖ La filiale Antibiotical se compose de :
  - Deux bâtiments de production de spécialités pharmaceutiques, l'un consacré aux produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
  - Des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité.
  - Une unité de production d'articles de conditionnement (imprimerie).
  - Une centrale de la maintenance et une unité des services auxiliaires.
  - Une station de traitement des effluents.



**Figure I.1.** Filiale Antibiotical de Médéa.

*I.3 Différentes unités de la filiale ANTIBIOTICAL Médéa*



**Figure I.2.** Organigramme des unités du complexe SAIDAL de Médéa.

### I.3.1 Ateliers de production

Pour assurer la qualité nécessaire en médicaments fabriqués, les actes de la production font selon ce qu'on appelle les bonnes pratiques de fabrication BPF, c'est-à-dire : La maîtrise de 5 éléments essentiels :

- Main d'œuvre (ensemble de personnel formé et qualifié)
- Matériel (locaux adaptés, équipements validés)
- Milieu (environnement intérieur extérieur)
- Méthodes (procédés et procédures Écrits, traçabilité)
- Matières (matière première, articles de conditionnement, Qualité)

Au niveau du complexe, il existe deux unités de production pour éviter la contamination croisée ces deux départements de fabrication :

#### ❖ **Bâtiment A : Production pénicillinique**

C'est un grand bâtiment au quel se fait la production des médicaments à base de pénicilline, il contient trois services de fabrication. Chaque service contient un type de médicament, les différents types de médicaments dans le bâtiment (A) sont les suivants :

- Service poudre injectable (ex : amoxicilline.....).
- Service poudre non injectable (ex : comprimé, gélule, sirop).
- Service solvant injectable (préparation des solvants) [3].

#### ❖ **Bâtiment B : Production non pénicillinique**

C'est un grand bâtiment au quel se fait la production des médicaments à base des différents principes actifs non pénicillinique, il contient deux services de fabrication. Chaque service contient un type de médicament, les différents types de médicament dans le bâtiment (B) sont les suivants :

- Service solution injectable (ex : anti-vomitif, anti-inflammatoire, vitamine B12...).
- Service non injectable :
  - Forme pâteuses « **Pommade dermique**, Pommade hydrophile, Pommade ophtalmique ».
  - Forme sèches « Comprimé, gélule ».
  - Forme liquide « Les sirops » [3].

### **I.3.2 Laboratoires de contrôle**

Le laboratoire de contrôle de qualité fonctionne en parallèle avec la production, en effectuant les analyses physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques qui s'imposent et en donnant les ordres et les orientations nécessaires [4].

#### **❖ Laboratoire physico-chimique**

Ce type de contrôle consiste à vérifier si certaines caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies, il se fait sur la matière première puis sur le produit fini.

Parmi les tests qui sont importants dans le contrôle physico-chimique des médicaments :

- ✓ Aspect ;
- ✓ Solubilité ;
- ✓ Mesure de pH ;
- ✓ Mesure de la teneur en eau (test de Karl Fischer) ;
- ✓ Identification et dosage du principe actif par HPLC ;
- ✓ Contrôle des particules.

#### **❖ Laboratoire de microbiologie**

Au niveau de cette unité on s'assure que le produit ne contient aucun germe pathogène, le contrôle des matières premières est aussi effectué qui sont généralement d'origine naturelle et le test de stérilité effectué pour les produits injectables.

#### **❖ Laboratoire de contrôle qualité et inspection**

À ce niveau on procède à des tests physiques (en amont sur les intrants, en cours de fabrication « étapes intermédiaires » en fin de fabrication sur le produit fini). Parmi ces tests, on distingue :

- ✓ Friabilité ;
- ✓ La dureté ;
- ✓ Teste de délitement ;
- ✓ Vitesse de la dissolution.

#### **❖ Laboratoire de contrôle pharmacologique et toxicologique**

Dans cette unité on vérifie la présence des substances toxiques.

Parmi les tests effectués on trouve :

- ✓ Test LAL ;
- ✓ Test de toxicité.

### I.3.3 Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTIC

Dans la filiale ANTIBIOTICAL, différents médicaments sont fabriqués dans les deux bâtiments A et B, qui sont représentés sur le tableau suivant :

**Tableau I.1:** Médicaments fabriqués par la filiale ANTIBIOTICAL.

<b>Bâtiment A</b>			
<b>Comprimé</b>	<b>Gélule</b>	<b>Sirop</b>	
ORAPEN AMOXILINE PARALGAN	AMOXIPENE LAMOCXILINE	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	MYCOCIDE <b>BETASONE</b> (Médicament suivi) BITASYLE LAMIDAZ CLOMYCINE

## I.4 Notions générales sur les médicaments

### I.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 physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [5].

## **I.4.2 Eléments constitutifs d'un médicament**

Tout médicament est composé de deux types de substances :

- ✓ **Principes actif (PA) :** appelé 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.
- ✓ **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 [6].

## **I.4.3 Technologie de fabrication**

Dans l'industrie pharmaceutique, de nombreux procédés de fabrication sont validés afin d'assurer la qualité des produits.

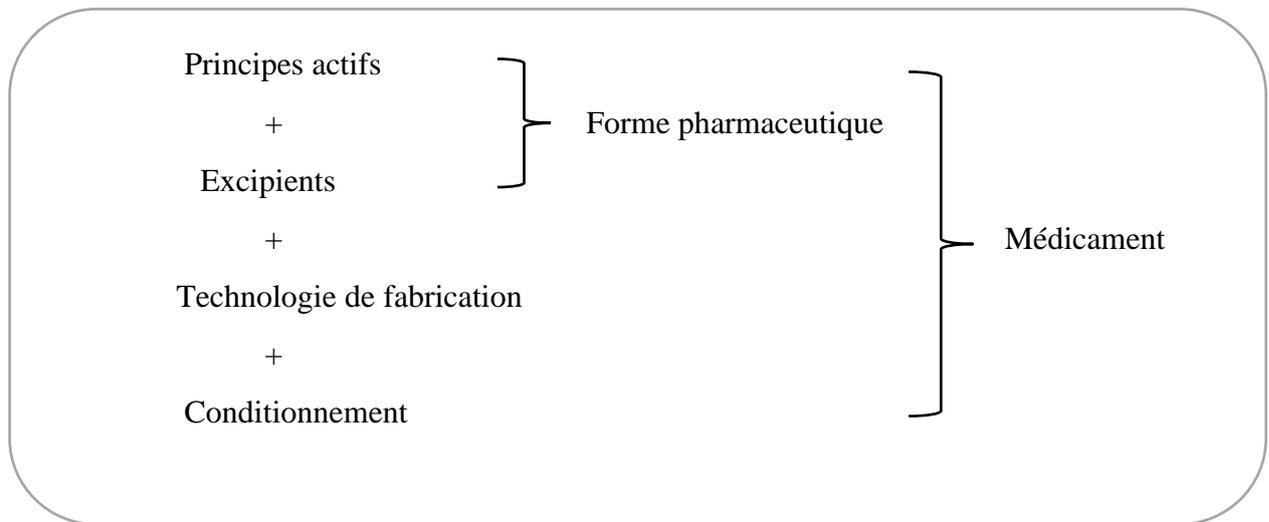
Le procédé de fabrication de n'importe quel médicament peut contenir différentes étapes : La pesé, mélangeage, homogénéisation, compression, broyage, opération et laboratoire ...et autres [7].

## **I.4.4 Conditionnement**

Le produit fini peut être conditionné dans de nombreux emballages :

Flacons de verre ou de la matière plastique, boîtes, pots, tubes, sachets, ampoules stériles...etc.

Ces boîtes sont destinées à protéger ce médicament tout ou long de son parcours. C'est aussi un support important d'information dont la qualité contribue au bon usage du médicament. A l'intérieur de la boîte, il y a la notice explicative qui donne le mode d'utilisation selon la prescription médicale afin d'éviter les erreurs ou les quantités administrées au patient, et à informer des effets indésirables, des interactions du médicament, des conditions de conservation, etc [7].



**Figure I.3.** Composition générale d'un médicament.

#### **I.4.5 Définition d'un antibiotique**

Les antibiotiques sont les médicaments les plus connus du public. Ce sont des substances qui ont la propriété de détruire les bactéries. Les antibiotiques sont inactifs contre les virus et ne s'attaquent qu'aux bactéries. Ce sont plus que des "bactériostatiques" qui sont des substances qui empêchent la multiplication des bactéries sans pour autant les détruire et que les "antiseptiques" qui évitent seulement le développement de germes en général. L'origine du mot antibiotique vient du grec anti : « contre » et bios : « la vie » [8].

#### **I.4.6 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.

Le numéro de lot qui est imprimé 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 contrôle qui ont abouti à sa fabrication. Donc, le numéro de lot permet la traçabilité du médicament [6].

#### **I.4.7 Différentes formes des médicaments**

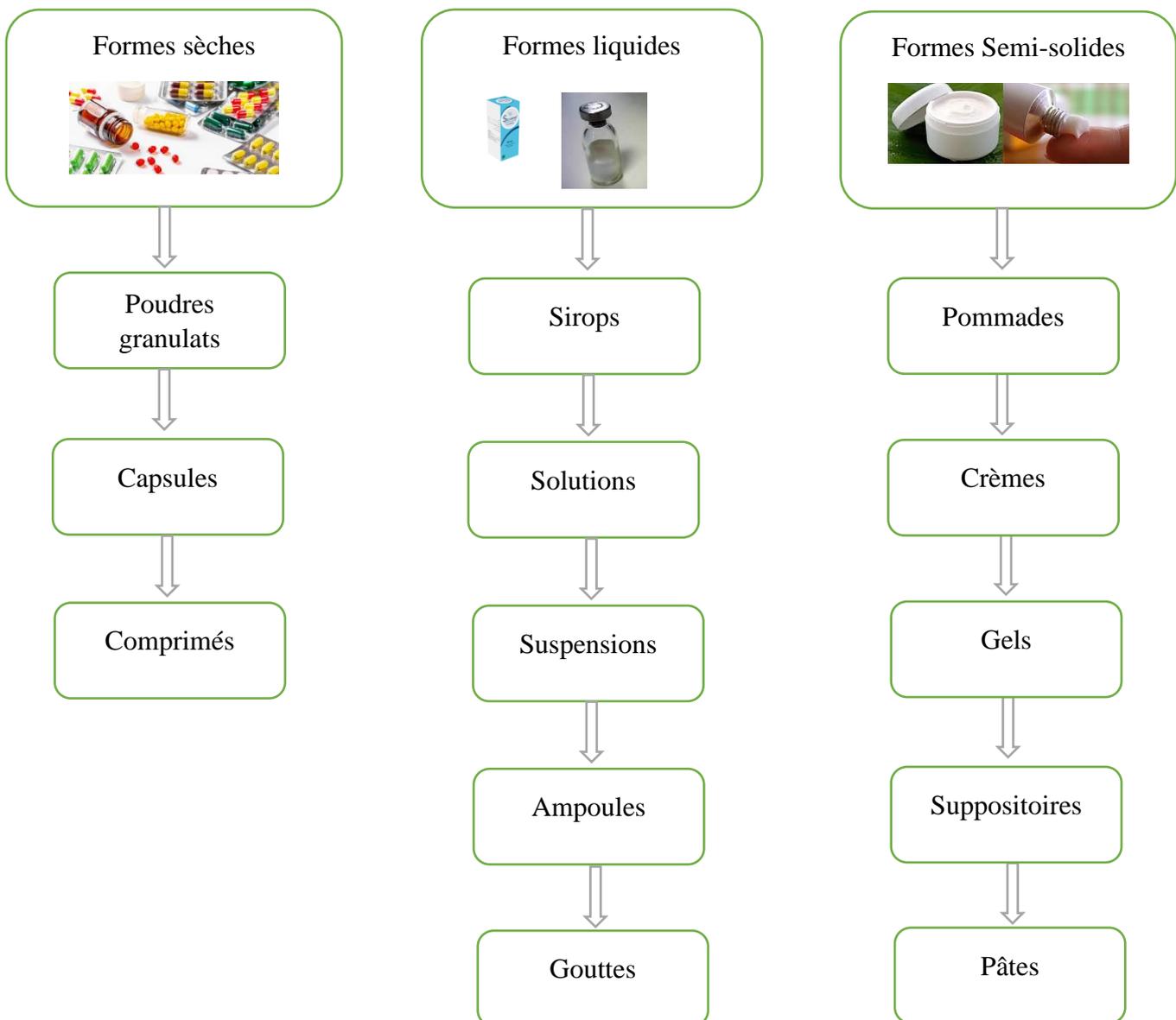
La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté pour avoir une meilleure efficacité et un moindre risque [9].

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes suivantes :

- ✓ **Orales** administrées par la bouche,
- ✓ **Injectables** administrées par injection,
- ✓ **Dermiques** appliquées sur la peau,
- ✓ **Inhalées** administrées par aérosols,
- ✓ **Rectales** introduites par le rectum

Les médicaments se retrouvent sous différentes forme sèche, liquide, et semi-solide.

Ces formes sont représentées sur la **Figure I.4**.



**Figure I.4.** Différentes formes des médicaments.

## ***1.5 Généralités sur les pommades***

### **I.5.1 Définition d'une pommade dermique**

Les pommades sont des préparations de consistance semi solide ou pâteuses, destinées à être appliquée sur la peau ou sur certaines muqueuses, afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes médicamenteux. Elles sont également utilisées en vue de leur action émolliente ou protectrice. Les pommades présentent un aspect homogène.

La pommade se compose d'une base monophasique, constituée de corps gras, dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. Il n'y a souvent pas d'adjonction d'eau. La consistance de la pommade est fermée. Son effet émollient est dû à l'action occlusive qu'elle a sur la peau. Les pommades sont particulièrement recommandées pour le soin des peaux sèches, squameuses et déshydratées. Cependant, elles sont à éviter sur les plis et les lésions suintantes, en raison du risque de macération.

Il existe des pommades pour application cutanée, ophtalmique, rectale ou nasale. Les pommades contenant une grande quantité de cires sont appelées : cérats [10].

### **I.5.2 Catégories des pommades**

Les pommades se composent d'une seule phase dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides.

#### **✓ Pommades hydrophobes**

Elles ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus communément employés pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine solide ou liquide, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides. On prend comme exemple la crème ANTHYDRO qui est fabriquée par **Laboratoire SORIFA** [10].



**Figure I.5.** Crème ANTHYDRO.

### ✓ Pommades absorbant l'eau

Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau et conduire à l'obtention d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau selon les agents émulsifiants employés [10].

- **Des agents émulsifiants eau-dans-huile** : tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan, des monoglycérides, des alcools gras
- **Des agents émulsifiants huile-dans-eau** : tels que des alcools gras sulfatés, des polysorbates, l'éther cétostéarylique de macrogol ou des esters d'acides gras et de macrogols (polyéthylène glycols). On peut citer dans ce cas la crème **BIOLANE**, (Figure I.6).



Figure I.6. Crème BIOLANE.

### ✓ Pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Ces pommades sont habituellement constituées de mélanges de macrogols liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau comme **CICADERMA** et **HOMEOPASMINE** le fabricant est le Laboratoire BOIRON (Figure I.7) [10].



Figure I.7. Pommades hydrophiles **CICADERMA** et **HOMEOPASMINE**.

## ***1.6 Généralités sur la pommade BETASONE***

La BETASONE (**Figure I.8**) est une pommade dermique fabriquée au niveau de la filiale ANTIBIOTICAL de SAIDAL (Médéa). Son principe actif la bétaméthasone est un glucocorticoïde aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppresseur.

Elle est préconisée dans certaines maladies de la peau comme l'eczéma de contact ou atopique, les lichénifications, les dermites séborrhéiques (sauf celles du visage), le psoriasis, le prurigo, la dyshidrose et pour soulager les démangeaisons dues aux piqûres d'insectes ou à la présence de parasites sous la peau. Elle peut être utilisée aussi dans le traitement de certaines maladies rares comme : granulome annulaire, lupus érythémateux discoïde, mycosis fongoïde [9].



**Figure I.8.** Pommade dermique BETASONE 0,05%.

Comme tous les médicaments la BETASONE contient des contre-indications et des effets indésirables qui sont citée dans la notice comme suit :

### **❖ Les contre-indications**

- Infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaire, même si elles comportent une composante inflammatoire.
- Lésions ulcérées ;
- Acné et rosacée ;
- Hypersensibilité à l'un des composants.

### **❖ Effets indésirables**

Les effets indésirables sont :

- L'utilisation prolongée de corticoïdes d'activité forte peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez

les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.

- 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.
- 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 [11].

### I.6.1 Composition de la BETASONE

**Tableau I.2 :** Constituants de pommade BETASONE 0,05%.

<b>Matière première</b>	<b>Fonction</b>
Bétaméthasone dipropionate	Principe actif
Vaseline blanche (Excipient)	Lubrifiant
Huile de vaseline (Excipient)	Lubrifiant
Parahydroxybenzoate de méthyle (Excipient)	Conservateur
Essence de lavande (Excipient)	Aromatisant

#### I.6.1.1 Bétaméthasone dipropionate

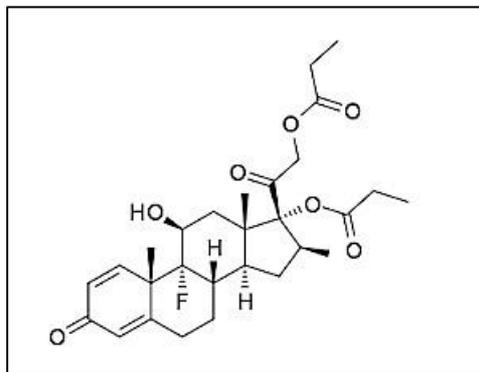
La bétaméthasone est un corticoïde synthétique utilisé principalement pour son effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire, son effet métabolique et de la rétention sodée est moindre que celle de l'hydrocortisone.

##### ❖ Aspect

Poudre microcristalline, inodore blanche à sensiblement blanche

##### ❖ Solubilité

- Facilement soluble dans l'acétone et le chloroforme.
- Assez soluble dans l'éthanol à 96% et insoluble dans l'eau.



**Figure I.9.** Structure chimique de la Bétaméthasone dipropionate.

### ***1.6.1.2 Vaseline blanche***

La vaseline blanche, connue pour son caractère lubrifiant et nourrissant, est obtenue à partir d'huile de pétrole. Présente sous forme de gel, elle devient fluide à température ambiante. Étant fortement minérale, la vaseline officinale ne cause pas d'allergies. Elle est conseillée pour application sur des peaux sèches ou abîmées. Elle fond à 60°C et sa densité varie entre **0,815** et **0,880**.

#### **❖ Aspect**

Masse onctueuse de couleur blanche ou légèrement jaunâtre, elle se présente en couche mince transparente même après refroidissement à 0°C.

#### **❖ Solubilité**

- Facilement soluble dans le benzène, dans le bisulfite de carbone et le chloroforme.
- Soluble dans l'éther, l'hexane et dans la majorité des huiles fixes et volatiles.
- Peu soluble dans l'alcool (froid et chaud) et dans l'alcool déshydraté froid.
- Insoluble dans l'eau.



**Figure I.10.** Vaseline blanche.

### ***1.6.1.3 Huile de vaseline (paraffine liquide, phase huileuse)***

La vaseline occupe une place très importante dans l'arsenal des ingrédients pharmaceutiques et cosmétiques.

Du point de vue chimique, la vaseline est un mélange purifié d'hydrocarbures saturés à longues chaînes, solides et liquides de formule générale. Son inertie chimique et physiologique

on lui fait un véhicule idéal pour protéger les ingrédients actifs délicats, pour créer des pommades pour les peaux les plus sensibles ou pour formuler les produits avec un pH acide ou alcalin.

❖ **Aspect**

Liquide huileux, incolore, transparent, ne présentant pas de fluorescence à la lumière du jour.

❖ **Solubilité**

Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96% miscible aux hydrocarbures.

❖ **Densité** : 0,827 à 0,890

❖ **Viscosité** : 110 mPa.s à 230 mPa.s



**Figure I.11.** Huile de vaseline.

#### ***1.6.1.4 Parahydroxybenzoate de méthyle (méthyl parabène)***

Le Méthyl parabène est un conservateur faisant partie des parabènes. Il est en cours d'évaluation au niveau de l'Europe, pour savoir s'il s'agit d'un perturbateur endocrinien.

❖ **Aspect**

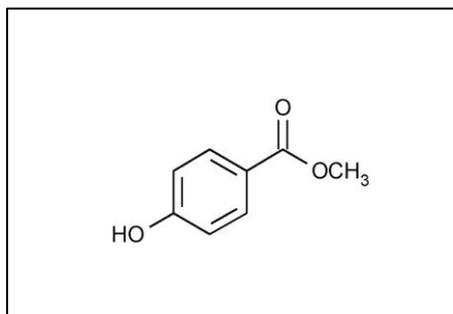
Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores

❖ **Solubilité**

Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol 96% et dans le méthanol.

❖ **Essais** : Cendres sulfuriques : < 0,10%.

❖ **Dosage** : HPLC : 98,00 à 102,00%.



**Figure I.12.** Structure de Parahydroxybenzoate de méthyle (méthyl parabène).

#### ***1.6.1.5 Essence de lavande***

L'huile essentielle de lavande est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau, à partir des sommités fleuries fraîches de *lavandula angustifolia* Miller (**Lavandula OFFICINALIS choix**), l'huile essentielle de Lavande vraie est traditionnellement utilisée dans les soins des peaux sensibles ou à problèmes. Ses propriétés calmantes et relaxantes permettent d'utiliser l'huile essentielle de Lavande vraie en diffusion pour procurer sérénité et bien-être.

##### **❖ Aspect**

Liquide limpide, incolore à jaune pâle, d'odeur caractéristique, miscible à l'alcool à 90% à l'éther et aux huiles grasses.

❖ **Densité** : Les limites sont 0,878 à 0,892.

❖ **Indice de réfraction** : Les limites sont 1,455 à 1,466.

# **Chapitre II : Matériels et Méthodes**

### Chapitre II : Matériels et Méthodes

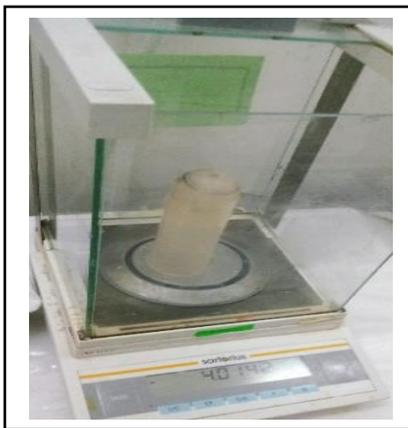
Dans ce chapitre nous allons présenter toutes les méthodes et procédures suivies pour fabriquer la pommade dermique **BETASONE**, ainsi que les appareils que nous avons utilisés dans les laboratoires.

#### II.1 Matériels

Afin de préparer notre pommade, nous avons utilisé les matériels suivants dans différents laboratoires :

##### **Balance électronique**

La marque est **Sartorius** :



**Figure II.1.** Balance électronique.

##### **Bain ultrason**

La marque est **BPAC**



**Figure II.2.** Bain ultrason.

- **HPLC (Haut performance liquide chromatographie)**

La marque est **Alliance**



**Figure II.3.** L'appareille de HPLC.



**Figure II.4.** Colonne C18(5µm),  
D'une longueur de 25cm, et diamètre  
Intérieur 4,6mm.

- **Bain marie**

De marque **Memmert**



**Figure II.5.** Bain marie.

### Agitateur Vortex

La marque est **VELP scientifique**



**Figure II.6.** Agitateur Vortex.

- **Centrifuger**

La marque est **THERMO scientifique**



**Figure II.7.** Centrifugeuse.

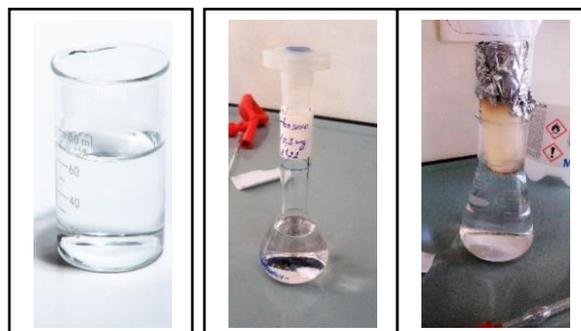
### Etuve

La marque est **memmert**



**Figure II.8.** Etuve.

- **Verreries**



**Figure II.9.** Les verreries.

- Réactifs

**Tableau II.1** : Réactifs utilisés dans l'analyse de pommade BETASONE 0,05%.

Produits	Fournisseurs	Caractéristique physique-chimiques
Acétone	<p>COMPTOIRES INDUSTRIELS DU RHONE</p> <p>75 avenue du progrès-69680 CHASSIEU</p> <p>04.78.60.57.00 Contact@cir- chimie.com</p>	<p><b>T° fusion</b> : - 94,6°C</p> <p><b>T° ébullition</b> : 56,05°C</p> <p><b>Solubilité</b> : miscible avec l'eau, l'éthanol, l'oxyde de d'éthyle, les esters, le benzène, le diméthylformamide, le chloroforme, la plupart des huiles</p> <p><b>Viscosité dynamique</b> : 0,32 cP (20°C)</p>
Chloroforme	SCHARLAU	<p><b>Densité</b> : 1,47</p> <p><b>Solubilité dans l'eau</b> : (20 °C) : 8 g/l</p> <p><b>Point de fusion</b> : -63 °C</p> <p><b>Point d'ébullition</b> : 61 °C</p> <p><b>Température d'allumage</b> : 982 °C</p> <p><b>Pression de vapeur</b> : (20° C) 213 hPa</p> <p><b>Viscosité</b> : (20 °C) 0,56 mPas</p> <p><b>Pureté</b> : 99,8+ %</p>

## Chapitre II : Matériels et Méthodes

Benzène	<p>CHEMSEVERS United states chemsavers, inc. 287 Thistle Street Bluefield, VA 24605</p>	<p><b>T° fusion</b> : 5,5°C  <b>T° ébullition</b> : 80,1°C  <b>Solubilité</b> : dans l'eau à  25°C : 1,79g/L  <b>La pureté</b> : 99+%</p>
Ether	<p>PanReac Applichem Via G. Galilei 47 I-20092 Cinisello Balsamo (Milano)</p>	<p><b>T° fusion</b> : -166°C  <b>T° ébullition</b> : 34,6°C  <b>Densité</b> : 0,714  <b>Solubilité</b> : Eau 69 g/L  (20°C)</p>
Hexane	<p>VWR Chemicals</p>	<p><b>T° fusion</b> : -94,3°C  <b>T° ébullition</b> : 69°C  (1013hPa)  <b>Densité</b> : 0,659 à (20°C)  <b>Point éclair</b> : - 22°C  <b>Température de stockage</b> :  Température ambiante</p>
Ethanol 96%	<p>VWR Chemicals</p>	<p><b>T° fusion</b> : -117°C  <b>T° ébullition</b> : 78,3°C (1013  hPa)  <b>Densité</b> : 0,7895 à (20°C)  <b>Point éclair</b> : 12°C (coupe  fermée)  <b>Température de stockage</b> :  Température ambiante</p>

Méthanol	Kaptitude	<b>T° fusion :</b> - 98°C <b>T° ébullition :</b> 65°C <b>Miscibilité :</b> Miscible dans l'eau et dans l'acétone en toute proportion <b>Point éclair :</b> 12°C <b>Point critique :</b> 239,35°C, 8,08 MPa <b>Viscosité dynamique :</b> 0,5513 mPa à 25°C
----------	-----------	--

### II.2 Méthodes

#### Etapes du travail

- ✓ Contrôle de la matière première (mélange initial) ;
- ✓ Méthode de processus de fabrication de la BETASONE 0,05% ;
- ✓ Méthode d'analyse et de contrôle au cours de fabrication ;
- ✓ Méthode d'analyse et de contrôle de produit fini de la pommade BETASON 0,05%.

#### II.2.1 Contrôle des matières premières (mélange initial)

##### II.2.1.1 Contrôle du principe actif (*Bétaméthasone dipropionate*)

Ce mode opératoire a pour but de décrire la méthode d'analyse physico-chimique de la matière première (principe actif).

#### A. Caractère organoleptique

Consiste à déterminer : la forme, l'aspect, la consistance, la couleur, ainsi que la solubilité de la substance à examiner dans les différents solvants.

##### ➤ Aspect

Il consiste à une vérification visuelle de la couleur et la consistance de la substance examinée.

##### ➤ Solubilité

- Facilement soluble dans l'acétone et le chloroforme.
- Assez soluble dans l'éthanol à 96% et insoluble dans l'eau.

### B. Teste d'identification

#### ➤ Par spectrophotométrie d'absorption dans l'IR

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse structurale, permettant de révéler la nature des liaisons atomiques de la molécule étudiée et les fonctions organiques. en fonction de la longueur d'onde, l'énergie absorbée donne un spectre de bandes étroites caractéristiques de la substance analysée.

- **Appareillage**

**Spectrophotomètre infrarouge** de marque **Perkin Elmer** (Figure II.10).



**Figure II.10.** Spectrophotomètre infrarouge.

- **Mode opératoire**

Examiner le dipropionate de bétaméthasone par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, en comparant avec le spectre obtenu avec le dipropionate de bétaméthasone SCR.

Le spectre d'absorption d'une dispersion de dipropionate de bétaméthasone dans l'huile minérale, des maximums seulement aux mêmes longueurs d'onde d'une dispersion analogue du standard de référence.

Donc pour l'identification par la spectrophotométrie infrarouge le spectre de l'échantillon de la dipropionate de bétaméthasone est identique à celui de l'étalon de référence (standard).

- **Essai limites**

#### ➤ **Perte à la dessiccation**

C'est la perte de la masse exprimée en pourcentage, elle permet de déterminer la quantité ou le taux d'humidité que la substance possède.

- **Mode opératoire**

On pese exactement 100mg de dipropionate de bétaméthasone dans un creuset et on sèche à 105°C dans une étuve pendant 3h.

Après le séchage on refait la pesée et on fait les calculs de la perte à la dessiccation selon la

formule suivante : 
$$P = \frac{m' + m}{M_{éch}} \dots\dots\dots(II.1)$$

Avec :

- **m**: Masse du creuset + échantillon avant la dessiccation (g).
- **m'**:Masse du creuset + échantillon après la dessiccation (g).
- **M<sub>éch</sub>** : Masse de l'échantillon (g).

### ➤ Pouvoir rotatoire spécifique

#### • Mode opératoire

On prend 200 mg de dipropionate de bétaméthasone et on la dissout dans 20 mL de dioxane.

On remplit la cellule du polarimètre avec le dioxane (le blanc), on fixe exactement la cellule du polarimètre dans sa place et on lit la valeur numérique du polarimètre qui caractérise le pouvoir rotatoire du dioxane (pouvoir rotatoire du blanc ou l'angle de rotation).

On efface la valeur numérique (pour prendre seulement le pouvoir rotatoire de l'échantillon de dipropionate de bétaméthasone) et on remplit la cellule du polarimètre avec la solution d'échantillon.

D'après le pouvoir rotatoire de l'échantillon on peut calculer le pouvoir rotatoire spécifique de l'échantillon de dipropionate de bétaméthasone suivant la formule :

$$P_r = \frac{\text{Pouvoir rotatoire} * \text{Volume de solvant} * 100}{\text{Poids de l'échantillon} (100 - m)} \dots\dots\dots(II.2)$$

#### • Appareillage

Polarimètre de marque **Polarimètre ADP440+** (Figure II.11).



**Figure II.11.** Polarimètre.

### ➤ Résidu à la calcination

On pèse exactement 1g de dipropionate de bétaméthasone dans un creuset de platine, faire bruler jusqu'à voir que des traces sur le creuset de platine.

On refait la pesée du creuset après le brulage de l'échantillon et on calcule la perte à la calcination selon la formule suivante : **Perte à la calcination** =  $\frac{m-m'}{M} * 100$  .....(II.3)

Avec :

- **M** : Pesée de l'échantillon (g).
- **m'**:Pesée du creuset + échantillon avant calcination (g).
- **m** : Pesée du creuset + échantillon après calcination (g).

### C. Impuretés organique (HPLC)

Les impuretés organiques, autres que les solvants, sont principalement composées de « substances apparentées », constituées par les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse ainsi que les produits de dégradation.

#### • Appareillage

Appareille de haute performance liquide chromatographique (HPLC)

#### • Mode opératoire

- **Phase mobile** : Acétonitrile : Eau
- **Solution conformité du système** : On prépare 0,05 mg/mL de bétaméthasone dipropionate SCR et 0,05 mg/mL de bétaméthasone valerate SCR dans la phase mobile.
- **Solution échantillon** : On prépare 0,3 mg/mL bétaméthasone dipropionate dans la phase mobile et on agite jusqu'à dissolution.
- **Condition chromatographique** :
  - Colonne packing L1 5µm : 15 cm × 4,6mm.
  - Longueur d'onde : 254 nm.
  - Débit : 1 mL/min.
  - Volume d'injection : 10µl

On calcule le pourcentage de chaque impureté dans la portion de bétaméthasone dipropionat selon la formule suivante :

$$(r_u / r_T) \times 100 \text{ .....(II.4)}$$

$r_u$  : Air de chaque impureté.

$r_T$  : Somme des airs de tous les pics.

### II.2.1.2 Contrôle de Parahydroxybenzoate de méthyle

Ce mode opératoire a pour but de décrire la méthode d'analyse physico-chimique de la matière première : **Méthyl parabène**.

#### A. Caractère organoleptique

##### ➤ Aspect

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

##### ➤ Solubilité

- Très peu soluble dans l'eau.
- Facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol.

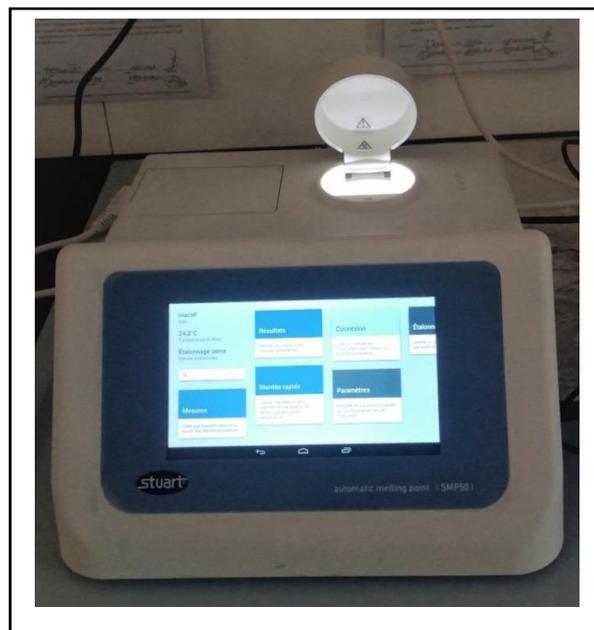
#### B. Test d'identification

##### ➤ Point de fusion

Ce terme désigne le changement d'état d'un matériau quand celui-ci passe d'un état solide à un état liquide. Le point de fusion est la température nécessaire à cette transformation.

#### • Appareillage

Appareil de point de fusion de marque **Stuart** (Figure II.12).



**Figure II.12.** Point de fusion.

### ➤ Par spectrophotomètre d'absorption dans l'IR

Même mode opératoire de l'analyse de la matière première PA

#### C. Essai limites

##### ➤ Aspect de la solution

- **Solution S** : On dissout 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle dans l'éthanol à 96% et on complète à 10 mL avec le même solvant.

##### ➤ Acidité

Pour 2 mL de la solution S, On ajoute 3 ml d'éthanol à 96%, 5 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone et 0,1 mL de solution de vert de bromocrésol.

##### ➤ Cendres sulfuriques

On détermine sur 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle.

#### D. Substances apparentées

##### • Appareillage

Appareille de haute performance liquide chromatographique (HPLC).

##### • Mode opératoire

- **Solution à examiner** : On dissout 50,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans 2,5 mL de méthanol et complétez jusqu'à 50,0 mL avec la phase mobile.

On prélève 10,0 mL de la solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

- **Solution témoin (A)** : On dissout 5 mg d'acide 4-hydroxybenzoïque (impureté A) et 5mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans la phase mobile et on complète jusqu'à 10 mL avec la phase mobile.

On prélève 1,0 mL de cette solution et on complète jusqu'à 10,0 mL avec la phase mobile.

- **Solution témoin (B)** : Même méthode de la solution examiner

- **Solution témoin (C)** : On prélève 1,0 mL de solution à examiner et complète à 20,0 mL avec la phase mobile et on prélève 1,0 mL de cette solution et complète à 10,0 mL avec la phase mobile.

##### • Condition opératoire

- **Colonne** : L=15 cm \* 4,6 mm
- **Phase stationnaire** : Gel de silice octadécylsilylé.
- **Phase mobile** : Solution de phosphate monopotassique.
- **Débit** : 1,3 mL/min.
- **Injection** : 10 µl de la solution à examiner et des solutions témoin(A) et (C).

- **Enregistrement** : 5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de méthyle
- **Limites**
  - **Impureté A** : au maximum la surface de pic principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (C) (0,5%).
  - **Impuretés non spécifier** : même limite de l'impureté A (0,5%).
  - **Total des impuretés** : au maximum 2 fois la surface du pic principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (C) (1,0%).
- **Dosage**

Par chromatographie liquide selon les indications de l'essai des substances apparentée avec la modification suivante :

- **Injection** : solution à examiner solution témoin (B).

### II.2.1.3 *Contrôle de la vaseline blanche*

#### A. Essai limites

##### ➤ Résidu à la calcination

On calcine 2,0 g de la vaseline dans un creuset en porcelaine ou platine sur une flamme de bec benzène, la vaseline se volatilise sans émettre une odeur âcre et la calcination ne doit pas être plus de 0,05% du résidu.

##### ➤ Acides organiques

On pèse 20 g de vaseline blanche, on ajoute 100 mL de mélange d'alcool neutralisé et d'eau, On agite énergiquement et on chauffe à ébullition.

On ajoute 1mL de phénolphtaléine et on titre rapidement avec de la soude 0,1 N après agitation vigoureusement, jusqu'à production d'un point d'équivalence rose foncé en notant le changement de couleur dans la couche alcool-eau. Pas plus de 400 µl de NaOH 0,1 N sont nécessaire.

##### ➤ Couleur

Fondre 10 g de vaseline dans un bain marie et verser 5 mL de liquide dans un tube à essai. Le liquide chaud est fondu n'est pas plus sombre que la solution préparée en mélangeant 1,6 mL de chlorure ferrique et 3,4 mL d'eau dans un tube similaire.

La comparaison des deux tubes est faite à la lumière réfléchit sur en fond blanc, qu'il n'y aurait pas de fluorescence.

### ➤ Indice de consistance

- **Appareillage :**

**Pénétrromètre** de marque **Pénétrromètre PNR 12** (Figure II.13).



**Figure II.13.** Pénétrromètre.

- **Mode opératoire**

On place les récipients nécessaires dans un four et apporter une quantité de vaseline à une température de  $82 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ . On verse la vaseline dans un ou plusieurs récipients à au moins 6 mm de la jante. On refroidit à  $25 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  sur une période d'au moins 16h, protéger contre le courant d'air au moins 2h avant le test. On place les récipients dans un bain marie à  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Si la température ambiante est inférieure à  $23,5^{\circ}\text{C}$  ou supérieur à  $26,5^{\circ}\text{C}$ , ajuster la température du cône à  $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  en le plaçant dans le bain d'eau. sans perturber la surface de la substance sous test, placer le récipient sur la table de pénétromètre et abaisser le cône jusqu'à ce que le point touche juste la surface supérieure de la substance d'essai à un endroit entre 25 et 38 mm du bord du récipient. On ajuste le zéro et on relâche rapidement le plongeur puis on le maintient le libre pendant 5s. On fixe le plongeur et lisse la pénétration totale de l'échelle. On fait 3 essais ou plus, chacun espacé pour qu'il n'y ait pas de chauvechement des zones de pénétration si la pénétration dépasse 20 mm on utilise un récipient séparé de la substance d'essai. à la fin de la pénétration on arrive à 0,1mm. La moyenne finale des 10 essais n'est pas inférieure à 10,0 mm et n'est pas supérieur à 30,0mm, indiquant une valeur de consistance entre 100 et 300.

### ➤ Alcalinité

On pèse 35 g de vaseline dans un bêcher puis on ajoute 100 mL d'eau bouillante, couvrir et placer sur un agitateur magnétique à plaque chauffante en maintenant la température d'ébullition de l'eau. Après 5 min, on laisse les phases se séparer.

On verse l'eau séparée dans un bêcher et on lave la vaseline avec 2 portions de 50 mL d'eau bouillante tout en ajoutant une goutte de phénolphtaléine et chauffer.

### ➤ Acidité

Après addition de phénolphtaléine dans le test d'alcalinité, on ajoute à la solution 0,1 mL de méthyle orange.

### ➤ Huiles fixes, graisses et résine

On laisse digérer 10 g de vaseline avec 50 mL de soude 5 N à 100°C pendant 30 min. on sépare la couche d'eau, acidifier avec de l'acide sulfurique 5 N.

#### II.2.1.4 Contrôle l'huile de vaseline

##### A. Test d'identification

##### ➤ Par réaction chimique

Dans un tube à essai, on porte à ébullition avec précaution 1mL de paraffine liquide et 1ml d'hydroxyde de sodium 0,1M en maintenant sous agitation, pendant environ 30s et on refroidit à température ambiante, les phases se séparent, on ajoute à la phase aqueuse 0,1mL de solution de phénolphtaléine.

##### B. Essai limites

##### ➤ Acidité ou alcalinité

Pour 10ml de paraffine liquide, on ajoute 20mL d'eau bouillante et on agite vigoureusement pendant 1min. On transfère la phase aqueuse et on la filtre. Pour 10mL du filtrat, on ajoute 0,1mL de solution de phénolphtaléine.

##### ➤ Mesure de la densité

##### • Matériel et produits

- Un pycnomètre.
- Un bêcher.
- Matière première huile de vaseline (paraffine liquide).
- Thermomètre.
- Un bain marie.
- Balance de précision.

- **Mode opératoire**

- Mettre la matière à mesurer à la température adéquate de 20°C pour la mesure de la densité selon la fiche technique de la matière prélevée, en la mettant dans un bain marie à la même température.
- Laver et sécher le pycnomètre, puis le peser vide avec son bouchon à l'aide d'une balance de précision à 0.0001g près.
- Remplir le pycnomètre avec l'eau distillée et déterminer la masse apparente de son contenu en eau.
- Vider, laver et sécher le pycnomètre, le remplir de nouveau avec le produit à examiner, et de la même manière, on détermine la masse de son contenu en produit.

La densité se calcule par la relation suivante :  $D = (m_3 - m_1) / (m_2 - m_1)$  ..... (II.5)

Avec :

- **D** : densité.
- **m<sub>1</sub>** : masse du pycnomètre (g).
- **m<sub>2</sub>** : masse du pycnomètre rempli d'eau distillée (g).
- **m<sub>3</sub>** : masse du pycnomètre rempli de produit (g).

➤ **Mesure de la viscosité**

La viscosité peut être mesurée à l'aide d'un viscosimètre. Un mobile de forme cylindrique ou apparenté (disque) entraîné par un moteur synchrone, tourné à la vitesse constante autour de son axe dans le produit en examen.

La viscosité, est mesurée en multipliant la valeur de ce déplacement par un coefficient dépendant de la vitesse de rotation et des caractéristiques du mobile.

- **Appareillage**

**Viscosimètre rotatif** de marque de **BROOKFIELD** (Figure II.14).



**Figure II.14.** Viscosimètre rotatif.

### • Mode opératoire

La mesure de viscosité se fait comme suit :

- On monte le viscosimètre, muni de son étrier de grade, sur son support ;
- On remplit le béccher avec l'huile de vaseline en ayant soin de ne pas introduire de bulles d'air.
- On monte le mobile choisi sur l'axe de l'appareil en tenant fixe cet axe et en vissant le manchon d'assemblage.
- On Abaisse l'appareil sur son support de telle sorte que le mobile soit émergé dans le liquide jusqu'au bas du repère figurant sur son axe.
- On vérifie la verticalité de cet axe au moyen du niveau à bulle.
- On met le moteur en marche et on fait passer à la vitesse désirée en respectant les indications du constructeur.
- On débloque l'aiguille et on laisse tourner l'ensemble jusqu'à ce que l'aiguille ait atteint une position stable vis-à-vis du cadran.

La viscosité se calcule selon la formule suivante :  $\eta = K * I$  ..... (II.6)

Avec :

- $\eta$  : la viscosité en (mPa.s).
- $K$  : coefficient qui dépend du couple mobile/vitesse.
- $I$  : la valeur lue sur le cadran du viscosimètre après 5 tours.

### II.2.2 Méthode de processus de fabrication de la BETASONE 0,05%

Le processus de la fabrication de la pommade BETASON 0,05% commence après les résultats des matières premières sont conforme.

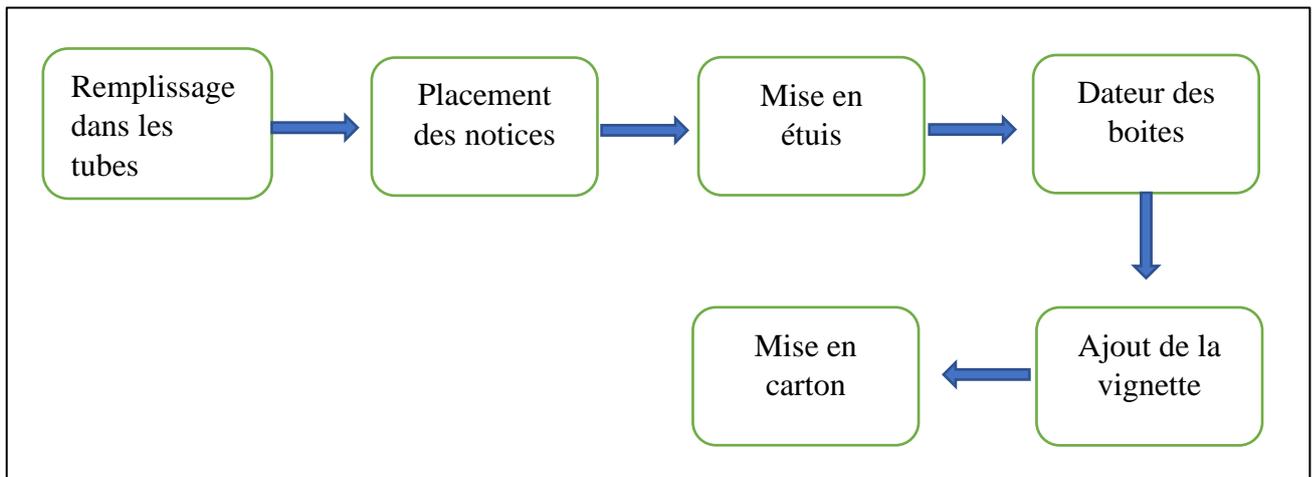
#### ➤ Les étapes de la production

- 1) La fusion de la vaseline blanche à T= 90°C pendant t = 8h.
- 2) Chargement de la vaseline blanche dans le fuseur à T= 90°C, t = 5min.
- 3) Chargement de l'huile de vaseline épaisse dans le fuseur à T= 30°C, t = 5min.
- 4) Réchauffement de fuseur jusqu'à T= 121°C, t = 25min.
- 5) Chargement de Parahydroxybenzoate de méthyle à T= 121°C, t = 5min.
- 6) Laisser le mélange sous agitation et sous vide pendant t = 90min.
- 7) Refroidissement de la phase jusqu'à T= 80°C, t = 25min.
- 8) Procéder à la filtration avec un turbo EMULSEUR dans le but d'éliminer les petites particules à T= 80°C, t = 25min.

- 9) Refroidissement du mélange par le réacteur jusqu'à  $T = 45^{\circ}\text{C}$ .
- 10) Dans le réacteur, on ajoute le principe actif bétaméthasone dipropionate et l'excipient essence de lavande à  $T = 45^{\circ}\text{C}$  pendant  $t = 5\text{min}$ .
- 11) Homogénéisation par le réacteur pendant  $t = 60\text{min}$  à  $T = 45^{\circ}\text{C}$ .
- 12) A la fin on refroidit le mélange jusqu'à  $T = 20^{\circ}\text{C}$  pendant  $t = 1\text{h}$ .
- 13) La dernière étape est le contrôle et la vérification de la qualité du produit final qui se fait par des analyses physico-chimiques, microbiologique, pharmacologique et toxicologique.

### ➤ Remplissage

Après la production, la pommade est laissée dans un récipient relié à une trémie de la machine de remplissage, avant le remplissage dans les tubes on prélève des échantillons pour contrôle de qualité, ces analyses se font au niveau du laboratoire physico-chimique et microbiologie. Une fois, les résultats du contrôle sont conformes, 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. Les étapes citées auparavant sont schématisées comme suit :



**Figure II.15.** Les étapes de remplissage de la pommade BETASONE 0,05%.

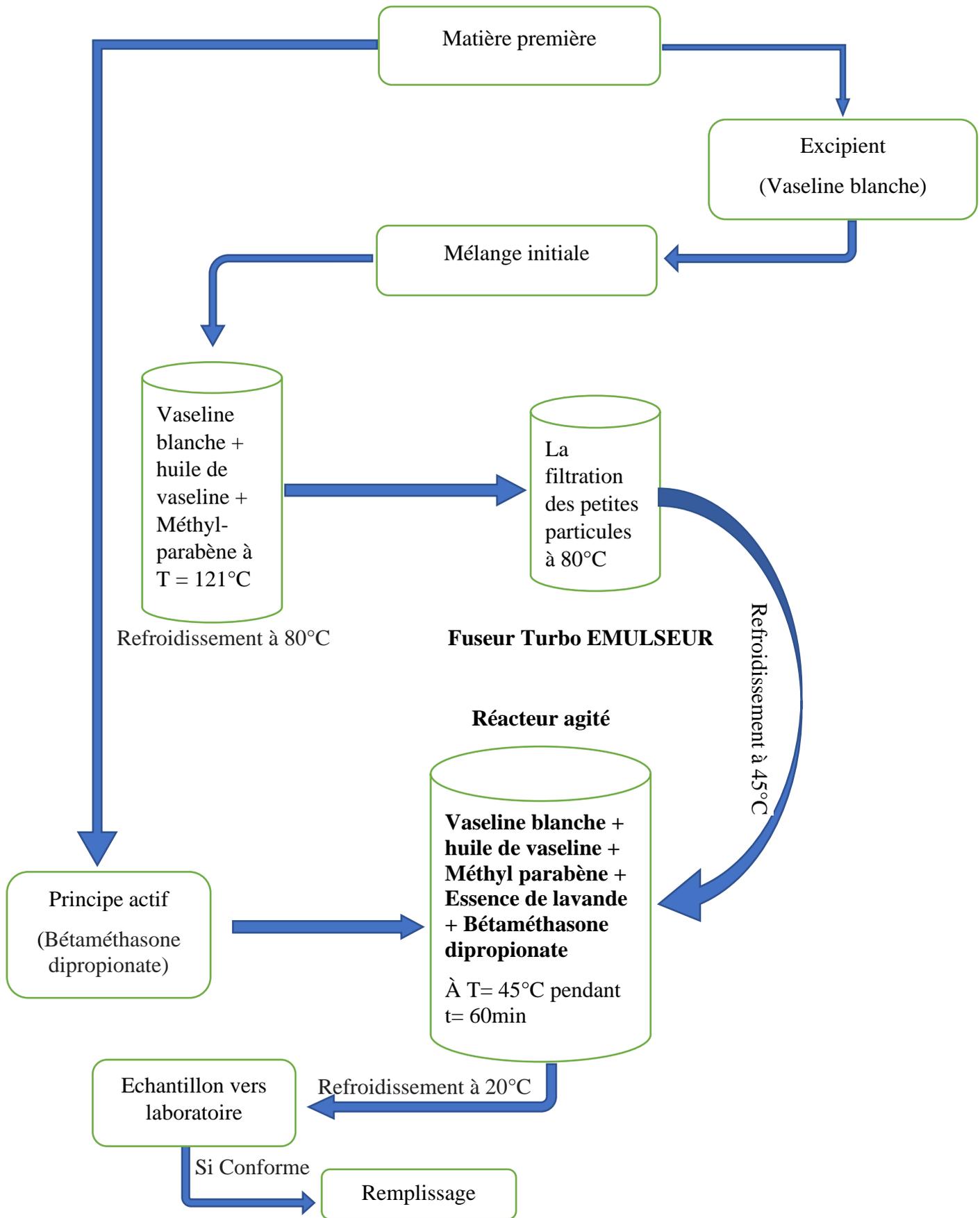


Figure II.16. Schéma de procédé de préparation de la BETASONE 0,05%.

### II.2.3 Méthode d'analyse et du contrôle au cours de la fabrication

#### II.2.3.1 Laboratoire de contrôle qualité et inspection

##### A. Caractère organoleptique

Faire en description complète du produit selon la couleur et son aspect.

- **Aspect** : Pommade blanche à odeur caractéristique de lavande.



**Figure II.17.** Echantillon de la pommade au cours de fabrication.

##### B. Test d'identification

- **Par la chromatographie liquide à haute performance HPLC**

La chromatographie est avant tout une méthode physique de séparation dans laquelle, les composants à séparer sont répartis entre deux phases :

- La phase « **Stationnaire** » qui peut être constituée par un matériau solide ou bien par un liquide fixé sur un support.
- La phase « **mobile** » peut être constituée soit par un liquide (ou un mélange de liquides) soit par un gaz.

Dans le cadre de notre travail, on s'est intéressé à la technique de la chromatographie liquide à haute performance.

Dans ce cas, un fluide (liquide) appelé phase mobile, parcourt un tube (dit colonne). Renfermant un granulé poreux (appelé phase stationnaire), à l'instant initial, le mélange a séparé est injecté à l'entrée de la colonne.

Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange appelée généralement « **les solutés** » sont inégalement retenus lors de la traversée la colonne. De ce phénomène

appelé « **réretention** » il résulte que le constituant du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leur vitesse de déplacement est en outre inégales. Ce ci les conduits à sortir de la colonne les unes après les autres au sein de la phase mobile.

- **Mode opératoire**

1. **Dosage de principe actif Bétaméthasone**

Ce contrôle a pour but de confirmer si la dose de Bétaméthasone est de 0,05 %. Pour le faire, on utilise la méthode de dosage par chromatographie à haute performance phase liquide (HPLC), Les dose acceptables sont entre (4,5 à 5,0 mg/g).

- **Préparation de la solution standard**

- On pèse 10mg de bétaméthasone dipropionate standard de référence dans une fiole jaugée de 50mL.
- On fait dissoudre avec de l'éthanol pour HPLC et compléter jusqu'au trait jauge avec le même solvant.
- On prélève 3mL de la solution précédente dans une fiole jaugée de 5 mL et compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.

- **Préparation de la solution d'échantillon**

- On pèse 4g d'échantillon bétaméthasone à analyser dans un tube à essai, on ajoute 10mL d'éthanol pour HPLC, on chauffe jusqu'à fusion et mélanger à chaud en utilisant un « Vortex » puis on refroidit rapidement.
- On transfère la partie liquide dans un tube pour centrifuger pendant 15 min à 4000 tours par min.
- On prélève 3 mL de la solution précédente dans une fiole jaugée de 5 mL et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'éthanol pour HPLC.

- **Préparation de la phase mobile**

- Dans une fiole de 100 mL, on prend 600 mL de l'acétonitrile et compléter le volume avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.
- On agite bien à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 10 min

- **Préparation de la phase de rinçage**

- On prend 700 mL de méthanol dans une fiole de 100 mL.
- On complète le volume avec de l'eau distillée.

### 2. Dosage du l'excipient Méthyle parabène

La méthode de dosage par chromatographie à haute performance phase liquide (HPLC), Les doses acceptables sont entre (1,20 à 1,80 mg/g) en parahydroxybenzoate de méthyle.

#### ➤ Préparation de la solution standard

- On pèse 30 mg de standard de référence parahydroxybenzoate de méthyle dans un fiole jaugée de 100 mL.
- On fait dissoudre avec de l'éthanol puis on complète jusqu'au trait de jauge avec le même solvant.
- On prélève 1mL de la solution précédente dans une fiole jaugée de 20 mL et on complète jusqu'au trait de jauge avec la phase mobile.

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

Même méthode de préparation de la solution d'échantillon de bétaméthasone mais dans cette méthode :

- On prélève 1mL du liquide dans une fiole jaugée de 20mL et on complète par la phase mobile jusqu'au trait jauge puis on filtre avec un filtre de 0,45µm.

### II.2.4 Méthode d'analyse et de contrôle de produit fini de la BETASON 0,05%

#### II.2.4.1 Laboratoire de contrôle physico-chimique

Ce mode opératoire a pour but de décrire la méthode d'analyse des paramètres de contrôle physico-chimique du produit fini : BETASON Pommade à 0,05%.

On observe que les mêmes caractères organoleptiques et les mêmes modes opératoires de détermination des dosages de bétaméthasone dipropionat et parahydroxybenzoate de méthyle.

Donc les analyses de laboratoire de contrôle qualité et inspection et les mêmes analyses de laboratoire physico-chimique.



Figure II.18. Produit fini.

### A. Calcul des titres de dosage

La détermination du titre de principe actif et de l'excipient, se fait en utilisant l'HPLC. Pour cela, on met la solution standard et échantillon préparées dans des cuves spéciales pour HPLC sans oublier la phase mobile (Acétonitrile) 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 qui donne les résultats de l'analyse, On prend les informations nécessaires pour calculer les différents titres (les formes et nombre des pics, temps de rétention et la surface des pics du standard ( $S_{Std}$  et  $S_{éch}$ )).

#### ➤ Calcul du titre de principe actif Bétaméthasone

La teneur en bétaméthasone dans l'échantillon est donnée par la formule :

$$T (\%) = \frac{S_e * PE_{St} * 0,78 * P(St)}{S_{St} * PE_e * 5} \dots\dots\dots (II.7)$$

Avec :

- **T** : Teneur en bétaméthasone en (%).
- **S<sub>e</sub>** : Surface de la solution échantillon.
- **S<sub>St</sub>** : Surface de la solution standard.
- **PE<sub>St</sub>** : Pesée du bétaméthasone standard (mg).
- **PE<sub>e</sub>** : Pesée de l'échantillon en (mg).
- **P** : Puissance de la bétaméthasone exprimée en (%).

#### ➤ Calcul du titre du l'excipient Méthyl parabène

La teneur en parahydroxybenzoate de méthyle est donnée par la formule :

$$T (\%) = \frac{S_e * C_{St} * P(St)}{S_{St} * C_e} \dots\dots\dots (II.8)$$

Avec :

- **T** : Teneur en parahydroxybenzoate de méthyle en (%).
- **S<sub>e</sub>** : Surface de la solution échantillon.
- **S<sub>St</sub>** : Surface de la solution standard.
- **C<sub>St</sub>** : Concentration du parahydroxybenzoate de méthyle standard en (mg/mL).
- **C<sub>e</sub>** : Concentration de l'échantillon en (mg/mL).
- **P** : Puissance du parahydroxybenzoate de méthyle exprimée en (%).

### II.2.4.2 Laboratoire de contrôle de microbiologiques

Ce mode opératoire a pour but de décrire la méthode de contrôle de la qualité microbiologique des produits pharmaceutiques non stériles.

#### ➤ Technique d'étalement en surface

- On introduit dans une boîte de pétri 15-20 mL du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja à une température qui ne dépasse pas 45°C, puis laissez solidifier.
- On fait la même démarche en utilisant le milieu Sabouraud dextrose-gélosé (DMLT).
- On étale à la surface du milieu, un volume mesuré, d'au moins 0,1 mL de la solution A (Essai effectué en double).
- Incuber les premières boîtes (DGAT) à (30-35°C) pendant (3-5) jours.
- Incuber les deuxièmes boîtes (DMLT) à (20-25°C) pendant (5-7) jours.

**Remarque :** La solution A c'est la pommade BETASON 0,05%

#### ➤ Présence ou effet sur des *Pseudomonas Aeruginosa*

- On prélève 10mL de la solution A et l'ensemencer dans 90mL du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- On agite le récipient et incubé à (30-35°C) pendant (18-24) heures.
- On repique sur du milieu CAB (Cétrimide Agar Base) et incubé à (30-35°C) pendant (18-72) heures.

#### ✓ Interprétation

- Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée.

#### ➤ Présence ou effet sur des *Staphylococcus aureus*

Même méthode de préparation le *Pseudomonas Aeruginosa*, mais dans cette méthode :

- On repique sur du milieu mannitol-sel et incubé à (30-35°C) pendant (18-72) heures.

#### ✓ Interprétation

- Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée.

# **Chapitre III : Résultats et discussion**

## Chapitre III : Résultat et discussion

Le but de ce chapitre est de présenter les résultats des travaux expérimentaux, réalisés et donner des interprétations correspondantes.

### III.1 Contrôle qualité

#### III.1.1 Contrôle physique-chimique

##### III.1.1.1 Matières premières

##### III.1.1.1.1 Principe actif (Bétaméthasone dipropionate)

Les résultats de l'analyse physico-chimique du bétaméthasone dipropionate (PA) sont regroupés dans les tableaux suivants :

- **Caractères organoleptiques**

**Tableau III.1** : Résultats des caractères organoleptiques du PA.

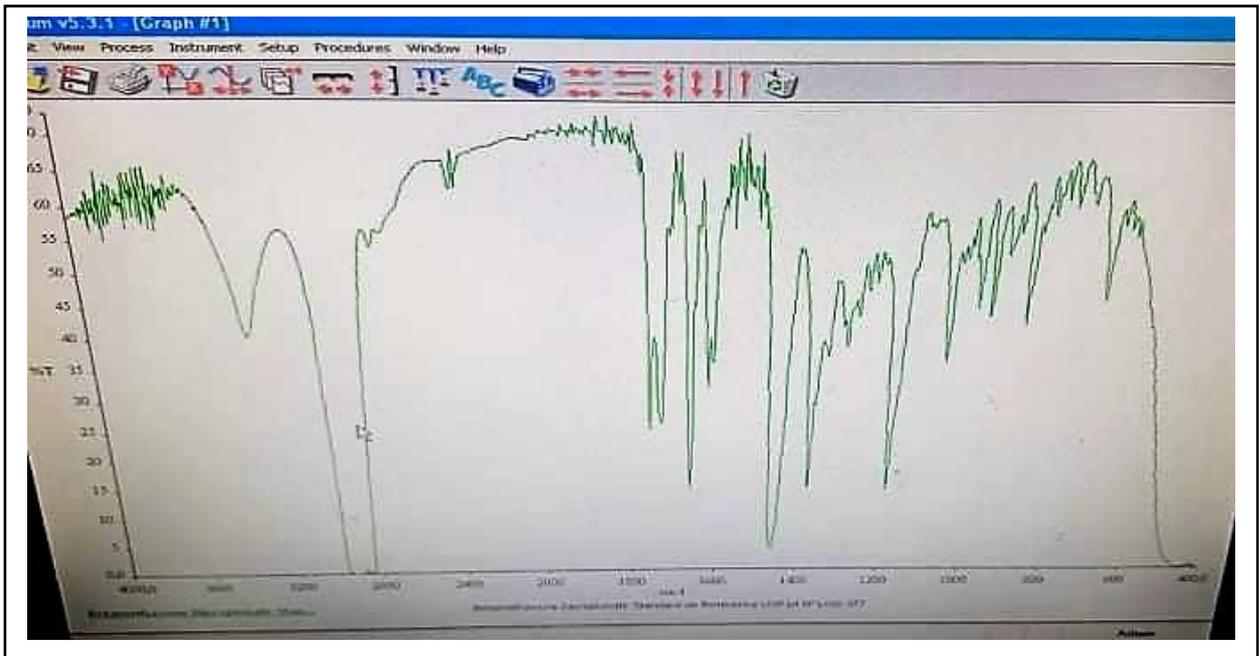
	Test	Normes	Résultats	Conformité
Caractère organoleptique	Aspect	Poudre microcristalline Inodore blanche	Poudre microcristalline Inodore blanche	Conforme
	Solubilité	Soluble dans L'acétone et le chloroforme	Conforme	Conforme

D'après ces résultats, on déduit que les caractères organoleptiques de PA (L'aspect, la solubilité) de produit cité en référence sont conformes à la pharmacopée Américaine USP 40 et qui décrit la pureté de la matière première.

- **Identification**

**Tableau III.2** : Résultats d'identification du PA.

	Test	Normes	Résultats	Conformité
Identification	Infrarouge	Le spectre obtenu À partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence	Le spectre obtenu est comparé avec le spectre SCR	Conforme



**Figure III.1.** Spectre IR de principe actif (Bétaméthasone dipropionate).

Un spectre infrarouge est traditionnellement présenté en transmittance (fraction de l'intensité transmise par rapport à l'intensité incidente) exprimée en pourcentage et l'axe des abscisses en fonction du nombre d'onde (inverse de la longueur d'onde), sur un axe dirigé vers la gauche.

Selon les résultats de ce graphe on observe :

Des vibrations d'élongation des liaisons O-H et N-H entre  $3300$  et  $3500\text{ cm}^{-1}$

Pour les vibrations d'élongation de la liaison C=O absorbe entre  $1650$  et  $1800\text{ cm}^{-1}$

D'après le spectre IR, on conclut que les résultats des longueurs d'ondes de PA sont compatibles avec les normes.

- **Essai limites :**

**Tableau III.3 :** Résultats des essais limites du PA.

	<b>Test</b>	<b>Norme</b>	<b>Résultats</b>	<b>Conformité</b>
<b>Essai limites</b>	Perte à la dessiccation	$P \leq 1,0\%$	$P=0,02\%$	Conforme
	Pouvoir rotatoire spécifique	$+63^\circ$ à $+70^\circ$	$P_r = 66,61^\circ$	Conforme
	Résidu à la Calcination	$P \leq 0,2\%$	$P= 0,05\%$	Conforme

### III.1.1.1.2 Excipient (*Parahydroxybenzoate de méthyle*)

Après la conformité du principe actif, on passe à la conformité des excipients.

- **Caractères organoleptiques**

**Tableau III.4 :** Résultats des caractères organoleptiques de méthyle parabène.

	Test	Normes	Résultats	Conformité
<b>Caractère organoleptique</b>	Aspect	Poudre cristalline Blanche, Sensiblement Blanche ou cristaux Incolores	Poudre cristalline Blanche, Sensiblement Blanche ou cristaux Incolores	Conforme
	Solubilité	Soluble dans l'eau et l'éthanol 96%, méthanol	Soluble	Conforme

- **Identification**

**Tableau III.5 :** Résultats d'identification de méthyle parabène.

	Test	Normes	Résultats	Conformité
<b>Identification</b>	Infrarouge	Le spectre obtenu À partir de la solution Echantillon correspond À celui obtenu à partir De l'étalon de référence	Le spectre obtenu est comparés avec le spectre SCR	Conforme
	Point de Fusion	125°C à 128°C	127,5°C	Conforme

- **Essai limites**

**Tableau III.6 :** Résultats des essais limites de Méthyle parabène.

	Test	Norme	Résultats	Conformité
<b>Essai limites</b>	Aspect	La solution S est Limpide n'est pas plus la solution colorée que la Solution témoin	Conforme	Conforme

	Acidité	Le virage de L'indicateur au bleu ne nécessite pas plus 0,05 de 0,1mL de NaOH 0,1 M	Conforme	Conforme
	Cendre sulfurique	$\leq 0,10\%$	0,027%	Conforme

### III.1.1.1.3 Vaseline blanche

- **Caractères organoleptiques**

**Tableau III.7 :** Résultats des caractères organoleptiques de la vaseline blanche.

	Test	Normes	Résultats	Conformité
<b>Caractère organoleptique</b>	Aspect	Masse onctueuse Couleur blanche où Légèrement jaunâtre, Elle se présente en Couche mince transparente Même après Refroidissement À 0°C.	Conforme	Conforme
		Soluble	Soluble	Conforme
	Solubilité	Insoluble dans l'eau	Insoluble dans l'eau	Conforme

- **Essai limites**

**Tableau III.8 :** Résultats des essais limites de la vaseline blanche.

	Test	Norme	limite	résultats	Conformité
<b>Essai limites</b>	Résidu à La calcination		$P \leq 0,05\%$	$P = 0,02$	Conforme
	Acide organique	$\leq 400\mu\text{l}$ de NaOH 0,1N		$A = 100\mu\text{l}$	Conforme

Couleur	La vaseline liquide (Chauffée) est moins sombre que la solution témoin préparée	Conforme	Conforme
Densité relative	D= 0,815 à 0,880 à 60°C	D= 0,823	Conforme
Point de fusion	38°C à 60°C	55°C	Conforme
Indice de la Consistance	Une valeur de Consistance de 100 à 300	145	Conforme

### III.1.1.1.4 Huile de vaseline

- **Caractères organoleptiques**

**Tableau III.9 :** Résultats des caractères organoleptiques d'Huile de vaseline.

	Test	Normes	Résultats	Conformité
<b>Caractère organoleptique</b>	Aspect	Liquide huileux, Incolore, transparent, Ne présentant pas de Fluorescence à la lumière de jour	Conforme	Conforme
	Solubilité	Soluble	Soluble	Conforme
		Insoluble dans l'eau	Insoluble dans l'eau	Conforme

- **Essai limites**

**Tableau III.10 :** Résultats des essai limites d'Huile de vaseline.

	Test	Norme	Résultats	Conformité
<b>Essai limites</b>	Acidité Ou Alcalinité	Le virage de l'indicateur au rosé Ne nécessite pas plus de 0,1mL De NaOH 0,1M	Conforme	Conforme

Densité	D= 0,827 à 0,890	D= 0,8747	Conforme
Viscosité	$\eta$ = 110m.Pas à 230m.Pas	$\eta$ = 170m.Pas	Conforme

#### III.1.1.1.5 Essence de lavande

- **Caractère organoleptique**

**Tableau III.11 :** Résultats des caractères organoleptiques d'Essence de lavande.

	Test	Normes	Résultats	Conformité
<b>Caractère organoleptique</b>	Aspect	Liquide limpide, incolore à jaune pâle	Conforme	Conforme
	Organoleptique	Odeur caractéristique de lavande	Conforme	Conforme

- **Essai limites**

**Tableau III.12 :** Résultats des essais limites d'essence de lavande.

	Test	Norme	Résultats	Conformité
<b>Essai limites</b>	Densité	D= 0,888 à 0,918	D= 0,892	Conforme
	Indice de réfraction	1,454 à 1,474	1,457	Conforme
	Pouvoir Rotatoire	-11°C à +9°C	$P_r$ = - 1,68°C	Conforme

#### III.1.1.2 Produit fini

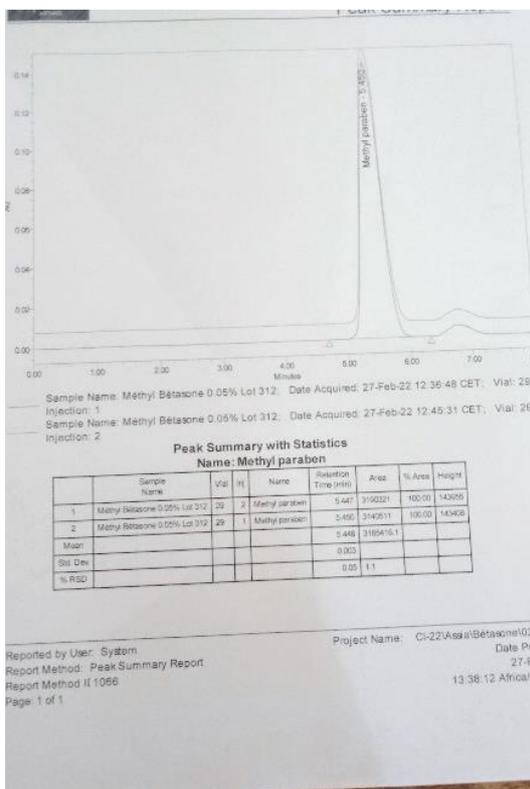
Les résultats de l'analyse physico-chimiques de la pommade BETASON 0,05% sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau III.13.** Résultats d'analyse du produit fini.

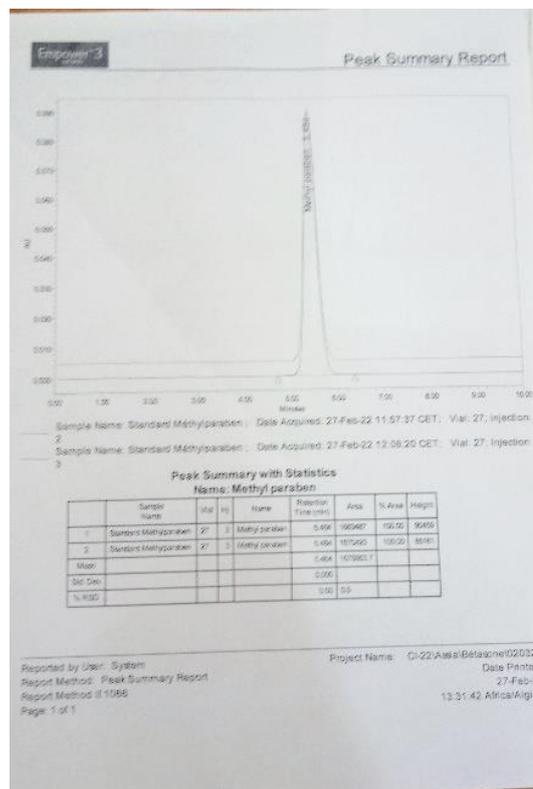
Test	Norme	Résultats	Conformité
<b>Aspect</b>	Pommade blanche à odeur Caractéristique de lavande	Conforme	Conforme

<b>Identification (HPLC)</b>	Temps de rétention de l'échantillon Correspond à celui de l'étalon de référence	Conforme	Conforme
<b>Poids moyen</b>	m= 13,50 – 16,50 g/tube	m= 15,27g/tube	Conforme

✓ **Calcul de la teneur en Méthyle parabène**



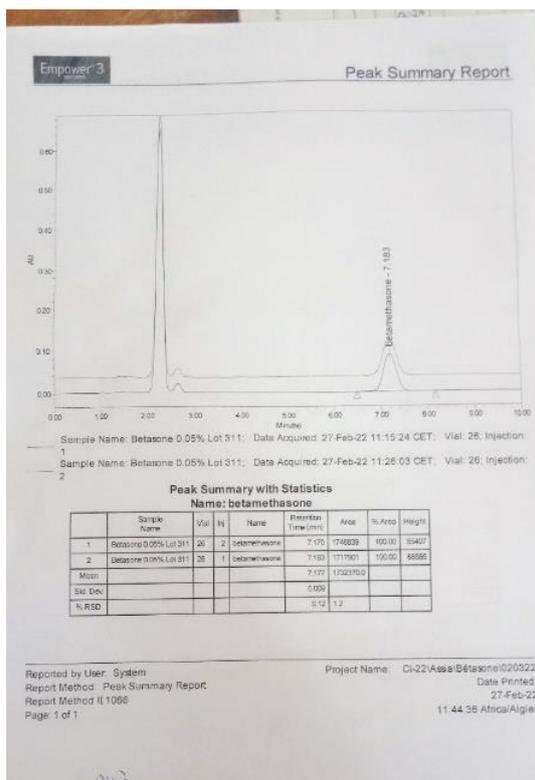
**Figure III.2.** Spectre de l'échantillon  
Du méthyle parabène dans l'HPLC.



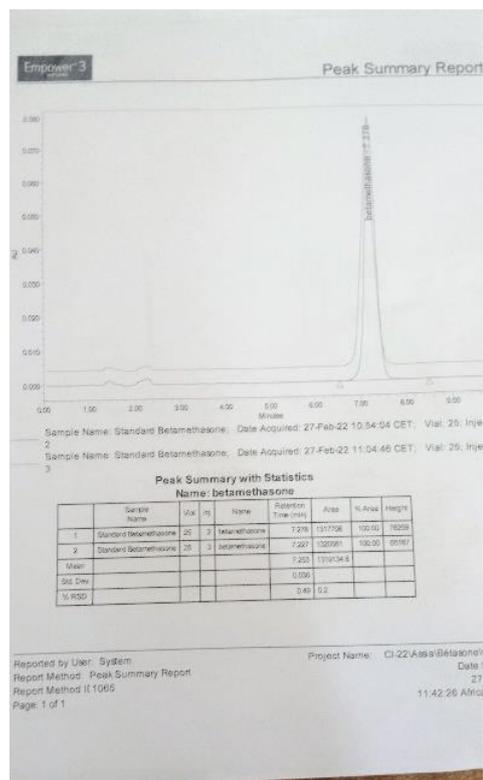
**Figure III.3.** Spectre standard  
De méthyle parabène dans l'HPLC.

$$\bullet \quad T (\%) = \frac{S_e * C_{St} * P(St)}{S_{St} * C_e} \rightarrow T (\%) = \frac{3165416,1 * 15,2 * 10 * 99,95\%}{1676953,7 * 50 * 4005,8} = 0,143\% = 1,43 \text{ mg/g}$$

### ✓ Calcul de la teneur de la bétaméthasone



**Figure III.4.** Spectre de l'échantillon.



**Figure III.5.** Spectre standard.

$$T (\%) = \frac{S_e * PE_{St} * 0,78 * P(St)}{S_{St} * PE_e * 5} \rightarrow T (\%) = \frac{1732370,0 * 10,3 * 0,78 * 99,95}{1319134,8 * \frac{4,0141}{1000} * 5} = 0,052\%$$

**Tableau III.14 :** Les valeurs des teneurs de contrôle physico-chimique de BETASONE (produit fini).

Test	Norme	Résultats	Conformité
<b>Titre du principe actif bétaméthasone</b>	Limite : 0,045 à 0,055 %	0,050 %	Conforme
<b>Titre de l'excipient Méthyl parabène</b>	Limite : 1,20 à 1,80 mg/g Soit : 0,12 à 0,18 %	1,43 mg/g 0,143 %	Conforme

Selon la pharmacopée américaine USP 40, tous les résultats du produit fini sont conformes à la norme (Voir tableau III.13) et (Tableau III.14).

En comparant tous les résultats obtenus avec leurs normes on a pu constater que le produit BETASONE 0,05% fabriqué par le complexe de Médéa est bien conforme avec le produit d'origine.

En Par conséquence, cette pommade peut être commercialisée.

### II.1.2 Contrôle qualité microbiologique

Le tableau suivant présente les résultats des analyses microbiologiques de la pommade BETASON comparée à des normes américaines.

**Tableau III.15.** Résultats des analyses microbiologiques de pommade.

Test	Norme	Résultats	Conformité
<b>Germe aérobies</b>	$\leq 100$ UFC/g	<01	Conforme
<b>Viables totaux</b>			
<b>Levures et moisissures</b>	$\leq 10$ UFC/g	<01	Conforme
<b>Staphylococcus aureus</b>	Absence dans 1g	Absence	Conforme
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	Absence dans 1g	Absence	Conforme

D'après le tableau des résultats des analyses microbiologiques de la pommade (Tableau III.15), On peut dire pour le test **Staphylococcus aureus** que la croissance de colonies jaunes/blanches entourées d'une zone jaune indique la présence possible de staphylococcus aureus qui doit être confirmé par des tests d'identification.

Selon le règlement technique fixant les critères microbiologiques de la pommade BETASONE 0,05%, on conclut qu'elle est de qualité bactériologie satisfaisant.

# **Conclusion générale**

### Conclusion générale

Ce rapport de stage a pour objectif de répondre à la question d'étude, comment fabriquer un médicament sous forme pommade et quels sont les contrôles effectués pour l'assurance de qualité ?

Le suivi de la fabrication nous a permis de maîtriser toutes les étapes de fabrication de la BETASONE 0,05% et ainsi d'acquérir une bonne connaissance sur les bonnes pratiques de fabrication et d'enrichir nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Ce travail a permis également de mettre le point sur toutes les méthodes de contrôle appliquées sur le médicament semi solide : pommade BETASONE 0,05% au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de SAIDAL, filiale ANTIBIOTICAL (Médéa) selon les méthodes de la pharmacopée américaine.

Au cours de notre travail nous avons suivi le protocole complet incluant les méthodes d'analyses physico-chimiques de son élaboration.

A l'issue de ce travail il apparaît que :

- ✓ Les résultats de contrôle physico-chimique de la matière première sont conformes aux normes de la pharmacopée américaine, ce qui traduit la stabilité du produit.
- ✓ Les résultats du contrôle physico-chimique du mélange final ne présentent aucune anomalie et sont conformes aux normes de la pharmacopée américaine et le dossier pharmaceutique.
- ✓ Les résultats du produit fini sont également conformes à la norme décrite par la pharmacopée américaine.

A la lumière de ce travail, on peut conclure que l'ensemble des analyses du contrôle effectués révèle la conformité de la pommade BETASONE 0,05%. Un médicament sous forme semi solide qui répond à tous les critères de qualité, d'efficacité et sécurité.

# **Références bibliographiques**

### Références bibliographiques

- [1] F. Touzout, processus de fabrication de la pommade MYCOCIDE (Groupe SAIDAL, unité de Médéa) : production et contrôle de qualité, Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de licence professionnalisants en Génie des procédés, Institut de Technologie université de Bouira (2018).
- [2] Site officiel de groupe SAIDAL : <https://www.Saidalgroupe.dz>.
- [3] F.Z. Sakri et F. Bounakouse, rapporte de stage, Département de génie des procédés, université Saad Dahlab -Blida- (2017/2018).
- [4] B. ZOUATINI, Suivi d'un Procédé de fabrication et contrôle de qualité des comprimés ORAPEN® 1.500.000 UI « Pénicilline V », Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de licence professionnalisants en génie de formulation, institut de technologie université de Bouira (2019).
- [5] M.L. Castelli, L.Baraverman, Les 100 médicaments les plus utilisés, 3<sup>ème</sup> édition, Paris, 1988.
- [6] Z. Orphee, 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, 2008.
- [7] K. ABADI et R. OMRI, Etude vérificatif de la validité des concentrations des quelques composés actifs dans les médicaments commercialisés, 2014.
- [8] A. BENMAADI, Contrôle de qualité et microbiologique d'une forme sèche de comprimés, 2015 / 2016.
- [9] Site internet : <https://WWW.vidal.fr>.
- [10] R. SONOGO, Formulation d'une pommade dermique à base d'extraits de Mitracarpus Scaber Département Médecine Traditionnelle, B.P. 1746 Bamako-Mali, 2006.
- [11] Site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. La notice de la pommade dermique BETASON 0,05%.