



## Département de Technologie chimique industrielle

### Rapport de soutenance

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

**Génie chimique**

**Thème :**

**Étude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une  
forme pâteuse, Gel pour application locale "SEPTHOL Gel"**

**Réalisé par :**

Mr. BOUSRI El Habib

**Encadré par :**

- Mme. BENHAMADA Malika (Encadreur)      MCB / Institut de technologie
- Mr. AYAD Abdelkader (Tuteur)              Chef de laboratoire de contrôle et qualité / Laboratoire  
PHARMAGHREB

**Membre de jury :**

- Examineur : Mme MERAKCHI Akila              MCB/ Institut de technologie
- Président de jury : Mme AICHOUR Asma      MCB/ Institut de technologie

## **Remerciements**

En préambule à ce mémoire, qui est un aboutissement à de longues et fastidieuses années d'études universitaires, je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir aidé et fourni le courage nécessaire, qui m'ont permis de surmonter les difficultés durant ce parcours universitaire.

De nombreuses personnes ont contribué scientifiquement intellectuellement ou techniquement à la rédaction de ce mémoire.

Qui nous exprimons notre grande reconnaissance et mes vifs remerciements à ma promotrice Mme. BENHAMADA Malika pour la confiance qu'elle m'a témoignée en me dirigeant tout au long de ce projet sa disponibilité ses encouragements et sa patience qui m'a permis de finaliser ce modeste travail.

Aussi, je remercie M. AYAD Abdelkader, mon tuteur de stage qui m'a formé et accompagné tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience et de pédagogie. Enfin, je remercie l'ensemble des employés et des chimistes et techniciens de laboratoire des matières et d'analyse spécial et tout travailleur de laboratoire SAIDAL pour les conseils et l'information qu'ils ont pu me prodiguer au cours de ce stage.

A toutes les personnes qui ont participé à ce projet de près ou de loin en soient pleinement remerciées.

Je remercie très vivement l'ensemble d'enseignants et le personnel de l'institut de technologie de notre université pour l'aide qu'il m'a fournie.

Mes remerciements vont également à tous mes amis et collègues de la Promotion 2022 de l'institut de Bouira. Enfin mes remerciements à tous les membres du jury.

## Dédicaces

*Je dédie ce travail à mes chers parents Kaddour et NAAS  
Khadouma ; Deux personnes exceptionnelles qui, par leur  
amour, leur dévouement, leur patience et leur soutien  
inconditionnel m'ont permis d'arriver là où je suis.*

*A mon frère : Taher et son épouse. A mes chères sœurs et ses  
enfants aux petits de la maison Soujoud, Aziz,  
Tahar, Maria, dhoha, rabah, aicha, maroua et faycel*

*Je dédie tous mes oncles hadj rabah, mohamed, habib, bainissa et  
NAAS Walid et mes chaire cousins et cousines.*

*Je la dédie, aussi, à mes amies  
houssem, redouan, moumen, noufel, amin, nadji, salah, mounir, bilal  
42, madjid, sidou, gaya et surtout l'équipe FATASY les plus  
proches Et à toute personne qui me connaisse.*

# Sommaire

**Remerciement**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste des abréviations**

Introduction ..... 1

## **Chapitre I : Généralité sur la forme pâteuse des médicaments**

I.1. Description de l'entreprise ..... 2

I.2. Succursales de l'entreprise..... 2

I.3. Produits fabriqués par l'entreprise..... 2

I.4 Historique des médicaments..... 5

I.5. Définition d'un médicament..... 5

I.6. Compositions d'un médicament ..... 6

I. 6.1. Principe actif ..... 6

I. 6. 2. Excipients..... 7

I. 7. Formes galéniques ..... 9

I. 7.1 Différentes voies d'administration des médicaments ..... 10

I. 8. Voie cutanée ..... 11

I. 8.1. Définitions..... 11

I. 8. 2. Formes galéniques des préparations pour application cutanée ..... 111

I. 9. Gels pour usage locale ..... 133

I. 9.1. Définition ..... 13

I. 9.2. Différents types de gels ..... 13

I. 9.3. Composition du gel ..... 14

I. 9.4. Avantages et inconvénients de la voie cutanée ..... 15

I.10. Mécanisme d'action des gels.....15

I.11. Procédé général de préparation des gels.....16

## **Chapitre II : Contrôle de la qualité des médicaments**

II.1. Définition de contrôle de la qualité .....	19
II.2. Contrôle de qualité physico-chimique des gels.....	19
II.2.1 Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) .....	19
II.2.2 Appareillage et fonctionnement.....	20
II.2.2.1 Systèmes de pompage.....	20
II.2.2.2 Injecteurs.....	21
II.2.2.3 Colonne.....	22
II.2.2.4 Détecteur.....	22
II.3. Techniques de séparation chromatographique (HPLC).....	23
II.3.1 Grandeurs caractéristiques en chromatographie .....	23

## **Chapitre III : Matériel et méthodes**

III.1. Présentation du Gel étudié (SEPTHOL Gel) .....	26
III.1.1 Présentation du médicament « Septhol gel » .....	26
III. 1.2. Identification du médicament .....	26
III.1.3. Effets thérapeutiques de SEPTHOL .....	27
III.1.4. Composition : .....	27
III.1.5. Principes actifs de SEPTHOL .....	27
III.1.6 Conservateur de SEPTHOL .....	29
III.2. Matériel nécessaire au cours de la fabrication .....	31
III.2.1 Equipement de fabrication .....	31
III.2.2 Equipement de conditionnement .....	31
III.2.3 Procédé de fabrication du Septhol gel.....	31
III.2.4. Conditionnement primaire.....	33
III.2.5. Conditionnement secondaire .....	33

III.3. Analyses physico-chimiques sur le produit fini.....	34
III.3.1. Caractères .....	34
III.3.2. Identification des principes actifs .....	34
III.3.3. Identification de conservateur .....	36
III.4. Analyse microbiologie .....	37
III.4.1. Domaine d'application .....	38
III.4.2. Matériel utilisé.....	38
III.4.3. Mode opératoire microbiologique .....	38

#### **Chapitre IV : Résultats et discussions**

IV.1: Résultats de contrôle physico-chimiques .....	41
IV.1.1 : Aspect et pH.....	41
IV.1.2. Résultats de l'Identification des principes actifs et de conservateur .....	41
Dosage de produit fini .....	42
IV.2: Résultats de Contrôle microbiologique du produit fini.....	43
<b>Conclusion</b> .....	44
<b>Références bibliographiques</b> .....	45

#### **Résumé**

## Liste des figures

<b>Figure I. 1</b> : Doramin .....	3
<b>Figure I. 2</b> : Heptadyl.....	3
<b>Figure I. 3</b> : Paracetamol 1000 .....	4
<b>Figure I. 4</b> : Paracetamol 500 .....	4
<b>Figure I. 5</b> : Septidine .....	4
<b>Figure I. 6</b> : Econazyl Solution.....	4
<b>Figure I. 7</b> : Fluverzol .....	5
<b>Figure I. 8</b> : Normalax.....	5
<b>Figure I. 9</b> : Septhol Gel.....	5
<b>Figure I. 10</b> : Septhol Solution .....	5
<b>Figure I. 11</b> : Histoire Du Medicament Depuis Le Debut Du 18eme Siecle. ....	5
<b>Figure I. 12</b> : Pommade.....	13
<b>Figure I. 13</b> : Gel .....	15
<b>Figure I. 14</b> : Anatomie Et Physiologie Du Tissu Cutanee .....	17
<b>Figure II. 1</b> : Schema D'une Chaîne D'hplc .....	20
<b>Figure II. 2</b> : Schema D'un Corps De Pompe A Deux Tetes En Serie .....	21
<b>Figure II. 3</b> : Schema Descriptif D'in Injecteur .....	21
<b>Figure II. 4</b> : Colonne Et Pre Colonne Hplc .....	22
<b>Figure II. 5</b> : Schema D'un Chromatogramme .....	24
<b>Figure II. 6</b> : Un Pic De Facteur De Symetrie.....	25
<b>Figure III. 1</b> : Septhol .....	27
<b>Figure III. 2</b> : Structure Chimique De Veratrole.....	28
<b>Figure III. 3</b> : Structure Chimique De Resorcinol.....	28
<b>Figure III. 4</b> : Structure Chimique De Resorcinol.....	29
<b>Figure III. 5</b> : Formule De L'alcool Benzylique .....	29
<b>Figure III. 6</b> : Ph-Metre Ohaaus .....	34
<b>Figure III. 7</b> : Chaîne Hplc.....	35
<b>Figure III. 8</b> : Principes Actifs Utilise .....	36
<b>Figure III. 9</b> : Conservateur Utilise .....	37
<b>Figure III. 10</b> : Materiel Destine A L'analyse Microbiologie .....	38
<b>Figure IV. 1</b> : Chromatogramme Septhol Gel Principe Actif Standard 1 .....	41
<b>Figure IV. 2</b> : Chromatogramme SEPTHOL gel conservateur standard 1 .....	41

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau I. 1 :</b> Different Types D'exipients Et Leur Roles .....	9
<b>Tableau I. 2 :</b> Differentes Voies D'administrations Des Medicaments .....	11
<b>Tableau I. 3 :</b> Differentes Voies D'administrations Des Medicaments .....	12
<b>Tableau III. 1 :</b> Les Caracteristiques De Sythol Gel .....	26
<b>Tableau III. 2 :</b> Quantites Des Principes Actifs Et De Conservateur Par Tube De 50 G .....	30
<b>Tableau III. 3 :</b> Les Quantites Des Excipients Par Tube De 50 G .....	30
<b>Tableau III. 4 :</b> Etapes Experimentales De Fabrication Du Septhol Gel .....	33
<b>Tableau III. 5 :</b> Conditions Operatoires De L 'Hplc Pour Le Dosage Des Principes Actifs ..	35
<b>Tableau IV. 1 :</b> Resultat De Conformite De L'aspect Et Du Ph .....	41
<b>Tableau IV. 2 :</b> Resultats Premiere .....	42
<b>Tableau IV. 3 :</b> Les Resultats De Teneur En Principe Actif .....	42
<b>Tableau IV. 4 :</b> Les Resultats De Teneur En Conservateur .....	43
<b>Tableau IV. 5 :</b> Resultats Du Test Microbiologique Du Gel .....	43



## Liste des abréviations

BPF : bonnes pratiques de fabrication

CL : chromatographie liquide

CPL : chromatographie en phase liquide

DEQM : direction européenne de la qualité du médicament

DGAT : dénombrement des germes aérobie totaux

DGMLT : dénombrement des levures et moisissures totales

HPLC: high pressure liquid chromatography

NM: nanometer

OMS : organisation mondiale de la santé

ORL : oto rhino laryngologiste

PA : principe actif

PE : polyéthylène

pH : potentiel hydrogène

PVC: polychlorure de vinyl

RPM : revolution per minute

UICPA : union internationale de chimie pure et appliqué

UL: microliter

UM: micrometer

UV : ultra-violet

# **Introduction**

### Introduction

Le développement d'un médicament est un procédé long, impliquant la découverte de la molécule active, les essais laboratoires, les études sur l'animal, les essais cliniques et les enregistrements réglementaires.

Afin d'assurer l'efficacité et la sécurité du médicament. Après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testé sur son identité, son dosage, sa qualité, sa pureté et sa stabilité avant libération. Les fabricants de médicaments sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Pour cette raison, les contrôles de procédé sont importants.

Mais le control de la qualité n'est pas seulement un exercice réglementaire, il représente également un des principaux outils de l'assurance qualité, permettant de construire la qualité du produit et d'en conserver les standards, depuis sa conception jusqu'à la fin de sa commercialisation. C'est aussi une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permet une diminution des coûts de production et de contrôle.

Ce travail est divisé en cinq chapitres comme suite :

Le premier est consacré à une présentation des Laboratoires PHARMAGHREB et donne une étude générale sur la forme pharmaceutique pâteuse, ainsi la voie cutanée.

Le deuxième chapitre consiste au contrôle de la qualité de médicament.

Le troisième chapitre décrit les procédures expérimentales concernant la préparation de gel, et les analyses physico chimiques et microbiologie sur le produit fini.

Le quatrième chapitre présente les résultats concernant les différentes parties abordées dans le chapitre 3 ainsi que la discussion des résultats obtenus.

Enfin, nous achèverons le manuscrit par une conclusion qui récapitule les principaux résultats obtenus.

# **Chapitre I : Généralités sur la forme pâteuse des médicaments**

**I.1. Description de l'entreprise**

Créée en 1995. Le Dr Moulay Abdallah SIMERABET Président Directeur Général est pharmacien industriel de formation. Le laboratoire PHARMAGHREB est l'un des pionniers de l'industrie pharmaceutique algérienne, elle est spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation des médicaments génériques.

Grâce à son expertise, potentiel humain et son savoir-faire, les laboratoires PHARMAGHREB ont su contribuer dès ses débuts à l'évolution de l'industrie pharmaceutique en Algérie.

**I.2. Succursales de l'entreprise**

Les laboratoires PHARMAGHREB possèdent deux grands sites de production

- Unité de production à Tiaret ; spécialisée dans la production de médicaments de différentes formes pharmaceutiques suspensions, sirops, crèmes, émulsions, pommades, pates et suppositoires. – Conditionnement secondaire des produits anti-cancéreux.
- Unité Claire Edelweiss de Cheraga ; Ce site est destiné à fabriquer une large gamme de produits cosmétiques et parapharmaceutiques.

**I.3. Produits fabriqués par l'entreprise**

Les différents médicaments (sirops, comprimés, gels, solutions pour application locale ...) fabriqués au sein des laboratoires PHARMAGHREB sont cités ci-après selon la classe thérapeutique pour chaque médicament (allergologie, antalgique, dermatologie, gastro, rhumatologie) :

❖ Allergologie



Figure I.1: Doramin



Figure I.2: Heptadyl

❖ Antalgique



Figure I.3: Paracétamol 1000



Figure I.4: Paracétamol 500

❖ Dermatologie



Figure I.5: Septidine



Figure I.6: Econazyl Solution

❖ Gastro



Figure I.7: Fluverzol



Figure I.8: Normalax

❖ Rhumatologie



Figure I.9: Septhol Gel



Figure I.10: Septhol Solution

## I.4 Historique des médicaments

L'évolution et la naissance du médicament est intimement liée à l'évolution des connaissances de la chimie de 19<sup>ème</sup> siècle : début de l'extraction, de la purification et de l'identification des principes actifs : « naissance du médicament moderne ».

En 1829 : extraction de l'acide salicylique, alors qu'en 1853 la première synthèse chimique d'acide acétyle salicylique : naissance de l'industrie pharmaceutique, et en 1886 : Pasteur découvre le vaccin contre la rage [1].

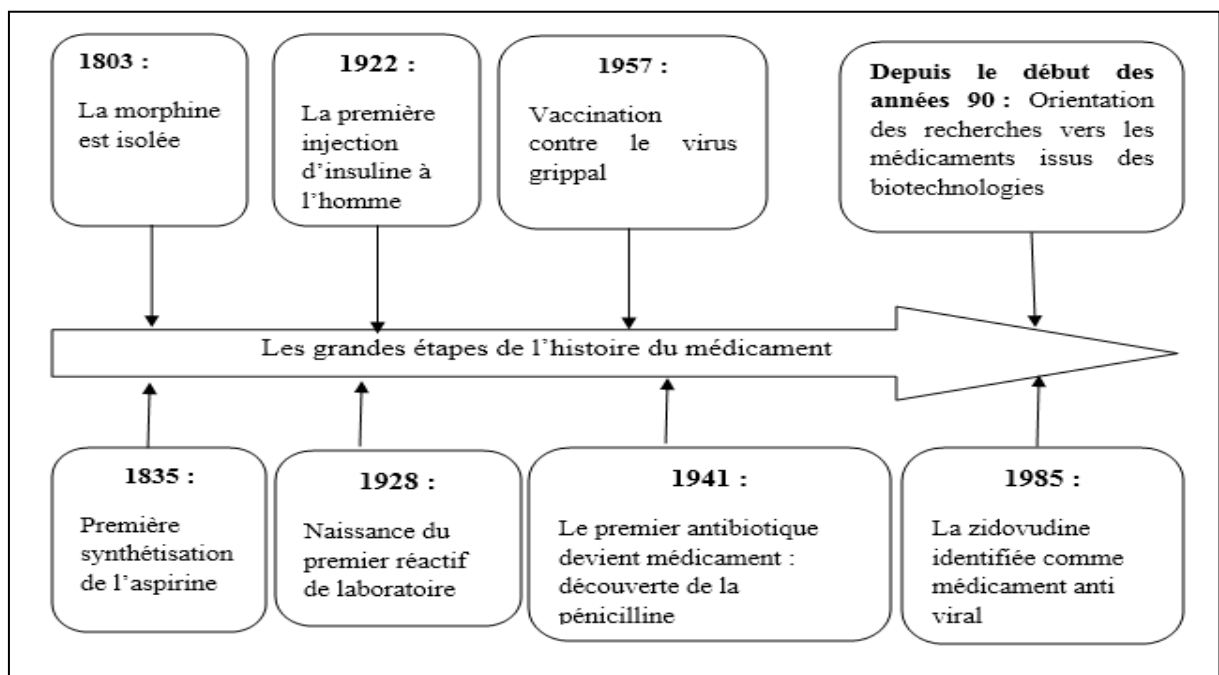


Figure I.11 : Histoire du médicament depuis le début du 18<sup>ème</sup> siècle.

## I.5. Définition d'un médicament

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Par extension, un médicament comprend toute substance ou composition peuvent être utilisée chez l'être humain ou l'animal ou peuvent 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 [2].



**I.6. Compositions d'un médicament**

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain qui est le principe actif, et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients [3].

**I. 6.1. Principe actif**

Toute substance pharmacologiquement active au niveau de l'organisme, établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de la capacité du patient, généralement en très faible concentration dans le médicament par rapport aux excipients [3].

Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme.

➤ Propriétés physiques du PA :

Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse [3].

➤ Propriétés chimiques du PA :

Les propriétés chimiques sont essentielles pour l'étude de la stabilité : il faut savoir comment le principe actif résiste aux variations de température et d'humidité et quelle peut être l'influence sur lui de l'oxygène de l'air et de la lumière. Il faut s'efforcer de connaître les produits de dégradation afin de pouvoir les identifier après les épreuves de stabilité du médicament terminé [3].

**I. 6. 2. Excipients**

La pharmacopée européenne définit un excipient comme « tout composant autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur aux principe(s) actif(s) ou d'entrer dans la composition de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés de produits telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication » [03].

**I. 6. 2.1 Origine des excipients**

Les excipients sont d'origine soit minérale, soit organique

- Excipients d'origine minérale.
  - Excipients minéraux liquides et semi solides ;
  - Excipients minéraux solides ;
- Excipients d'origine organique [4].

**I. 6. 2.2 Principaux rôles des excipients**

Les principales qualités attendues des très nombreux excipients présents dans les médicaments permettent :

- La réalisation technique de la forme galénique en fonction de la voie d'administration (liants, diluants...) ;
- De stabiliser le principe actif (conservateurs, antioxydants...) ;
- De solubiliser le principe actif s'il est hydrophobe (huiles, émulsions...) ;
- D'assurer une dissolution dans un milieu particulier, verre d'eau, bouche, estomac ou intestin ce qui conditionne notablement la biodisponibilité du principe actif (délimitant...) ;
- D'assurer pour les formes à voie orale, un goût et un aspect si possible agréable (édulcorant, colorants...) [5].

## I. 6. 2.3 Différents types d'excipients

On distingue plusieurs types d'excipients (tableau ci-dessous) [6, 7,8] :

**Tableau I.1** : Différentes types d'excipients et leurs rôles

Excipients	Rôle
<b>Diluants</b>	Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir la masse de comprimé voulue.
<b>Liants ou agglutinants</b>	Leur rôle est de lier entres-elles les particules qui ne peuvent pas l'être sous la seule action de la pression.
<b>Désintégrant désagréant</b> <b>ou</b>	Ils permettent la désagrégation de la forme galénique afin de favoriser la libération du principe actif dans l'organisme.
<b>Régulateurs d'écoulement</b>	Ils améliorent la fluidité des grains ou des poudres.
<b>Lubrifiants</b>	Ils ont un triple rôle : Pouvoir glissant, Pouvoir antiadhérent, Pouvoir antifricition.
<b>Colorants</b>	Ils ont pour but d'améliorer l'aspect ou la présentation d'un médicament ou encore de donner une couleur correspondant au goût.
<b>Arômes</b>	Ils sont utilisés pour donner un goût agréable aux formes orales ou masquer le goût amer de certains principes actifs.
<b>Edulcorants</b>	Ils sont souvent associés aux arômes.
<b>Agents de pelliculage</b>	Pour protéger le principe actif de l'environnement, le personnel des poussières lors du conditionnement.
<b>Mouillants</b>	Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution.
<b>Stabilisants</b>	Leur rôle est d'assurer la stabilité du principe actif au cours du temps.
<b>Solvants</b>	le rôle des solvants est de faciliter la solubilité ainsi que l'administration des principes actifs.
<b>Conservateurs</b>	Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation.

**I. 6. 2.4 Critères de choix des excipients**

Plusieurs paramètres entrent en considération lors du choix qualitatif des excipients ; à savoir :

- Voie d'administration et forme galénique ;
- Cinétique de libération du principe actif ;
- Caractéristiques du principe actif ;
- Compatibilité principe actif/excipients ;
- Procédé de fabrication ;
- Critère économique [9].

**I. 7. Formes galéniques**

La pharmacie galénique est : «la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». On peut la définir plus clairement par l'énoncé de son objectif : trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse, la mieux adoptée au traitement d'une maladie déterminée [10].

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes [10].

Il existe deux grands groupes d'administration :

- Le premier est constitué par les voies qui placent le principe actif au contact des tissus ou muqueuses perméables ou directement dans le sang, lui permettant ainsi après passage au travers des couches cellulaires d'atteindre l'organe cible après avoir été véhiculé par le sang, ce groupe comprend la voie orale et les voies transmuqueuses et la voie parentérale.
- Le second groupe, constitué par la seule voie cutanée permet au principe actif d'exercer soit une action locale soit générale après traversée de la barrière cutanée à perméabilité sélective et passage dans la circulation [10].

**I. 7.1 Différentes voies d'administration des médicaments**

Il existe plusieurs voies d'administrations des médicaments (tableau ci-dessous) [10] :

**Tableau I.2 :** Différentes voies d'administrations des médicaments

Voies d'administration	Formes galéniques
Voie orale	Solides : <ul style="list-style-type: none"> <li>• comprimés</li> <li>• gélules</li> <li>• granules</li> <li>• poudres</li> </ul>
	Liquides : <ul style="list-style-type: none"> <li>• sirops</li> <li>• ampoules</li> <li>• suspensions et solutions buvables</li> <li>• huiles</li> </ul>
Voie parentérale (IV, IM, SC)	Solutions et suspensions injectables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en ampoules</li> <li>• en flacons</li> </ul>
Voie rectale	Suppositoires Capsules rectales Pommades rectales Lavements
Voie vaginale	Ovules Capsules vaginales Comprimés vaginaux Solutés Crèmes et gelées vaginales
Voie ophtalmique	Collyres Pommades ophtalmiques Bains oculaires Solutés d'irrigation
Voie ORL (nasale, buccopharyngée, auriculaire)	Bains de bouche Collutoires Pommades Aérosols Gouttes nasales
Voie respiratoire	Inhalations Aérosols
Voie cutanée	Pommades Crèmes Lotions Liniments
Voie transdermique	Patchs transdermiques

## I. 8. Voie cutanée

### I. 8.1. Définitions

Selon la liste des termes normalisés de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM), la voie cutanée est une voie d'administration de médicaments au niveau de la peau, en vue d'une action locale. La voie permettant une action générale s'appelle voie transdermique ou percutanée [11].

La voie cutanée correspond à l'administration des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine (on parle alors de voie percutanée ou transdermique). C'est le mode d'action recherché notamment pour les dispositifs transdermiques [12].

### I. 8. 2. Formes galéniques des préparations pour application cutanée

Différentes formes galéniques sont utilisées pour administrer des médicaments par voie cutanée [13] :

**Tableau I.3 :** Les formes galéniques des préparations pour application cutanée

Forme	Usages
Pommade	Lésions denses, épaisses et sèches
Crème	Toutes lésions même dans les plis ou sur dermatose suintante
Gel, lotion et solution	Grandes zones pileuses, cuir chevelu et la peau
Poudre	Peau intacte : forme un film glissant
Spray	Plis cutanés

### I. 8.2.1. Pommade

Une pommade est une préparation semi-solide destinée à être appliquée le plus souvent sur la peau (voie cutanée et voie transcutanée). Il existe aussi des pommades pour application sur les muqueuses, les phanères, les yeux (voie ophtalmique), le nez (voie nasale), les oreilles (voie auriculaire) et l'anus (voie rectale). Leur but est la libération locale ou transdermique de principes actifs, ou une action émolliente ou protectrice. Les pommades se composent d'un excipient monophasé (généralement un corps gras) [14].

#### *Différents types de pommades*

La pharmacopée européenne distingue trois familles de pommades.

- Pommades hydrophobes ;
- Pommades absorbant l'eau ;
- Pommades hydrophiles.



**Figure I.12 :** Pommade

### I. 8.2.2. Crèmes

Les crèmes sont des préparations semi-solides destinées à être administrées en usage topique, elles sont des préparations multi phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Pour éviter la séparation des deux phases, on ajoute des tensioactifs qui diminuent la tension inter faciale et augmente la stabilité des crèmes [15].

#### *Types des crèmes*

On distingue trois types différents des crèmes :

- **Crèmes hydrophobes**

Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau- dans -huile tels que la graisse de laine, des esters de s'orbitant, des mono glycérides [15].

#### – **Crèmes hydrophiles**

Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile -dans eau tels que des savons de sodium ou triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile [15].

#### – **Emulsions**

Toutes les crèmes et lotions sont des émulsions. Une émulsion est formée par un système de deux liquides non miscibles dont l'une est finement divisée en gouttelettes dans l'autre, la phase dispersée est encore appelée phase interne ou discontinue [15].

## **I. 9. Gels pour usage locale**

### ***I. 9.1. Définition***

En pharmacie galénique et selon la pharmacopée européenne, un gel est une forme galénique liquide gélifiant à l'aide d'agents gélifiants utilisée pour l'administration d'au moins un principe actif de médicament par différentes voies d'administration.

Préparations constituées par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés [16].

### ***I. 9.2. Différents types de gels***

**Oléo gels** : Les gels lipophiles sont composés d'une phase continue hydrophobe. Si cette phase est huileuse, on parle alors d'oléo gels. La phase continue est une huile minérale telle que la paraffine liquide ou une huile grasse. Les agents gélifiants seront du polyéthylène ou de la silice pyrogénée respectivement.

Les excipients utilisés lors de la fabrication des oléo gels sont : paraffine liquide + PE, huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou savons d'aluminium ou de zinc ;



**Hydrogels** : Les gels lipophiles sont composés d'une phase continue hydrophobe. Si cette phase est huileuse, on parle alors d'oléo gels. La phase continue est une huile minérale telle que la paraffine liquide ou une huile grasse. Les agents gélifiants seront du polyéthylène ou de la silice pyrogénée respectivement [15].

Dont les principaux composants utilisés au cours de la fabrication des Hydrogels sont :

- Solvent(s) hydrophile(s): eau, glycerol, propylene glycol;
- Agents épaississant et/ou gélifiants : gomme adragante, alginates, dérivés celluloses, polymères carboxyle vinyliques... [17].



**Figure I.13** : Gel

### ***I. 9.3. Composition du gel***

Les gels sont formés par un agent gélifiant dispersé uniformément dans une phase continue. La quantité d'agent gélifiant varie, entre autres, selon la fonction principale du gel : un gel lubrifiant contiendra par exemple moins d'agents gélifiants qu'un gel dermatologique. Ils contiennent aussi au moins un principe actif dissout ou dispersé dans cette phase. Ils peuvent aussi contenir des agents humectant tels que le propylène glycol, le glycérol ou le sorbitol, des tampons pH, des agents de conservation, des agents charlatans, des parfums et des colorants [16].

**I. 9.4. Avantages et inconvénients de la voie cutanée**

L'administration des médicaments par voie cutané a les avantages et les inconvénients suivants :

**➤ Avantages :**

- Hydratation et protection de la peau ;

**➤ Inconvénients :**

- Pénétration possible à travers l'épiderme si la peau est lésée ou si, chez les nourrissons, une grande surface de la peau a été couverte ;
- Quantité de principe actif peu précise et incontrôlable [16].

**I.10. Mécanisme d'action des gels**

La peau est essentiellement constituée de trois couches superposées (figure ci-dessous)

**Epiderme** : est limité à l'extérieur par la couche cornée et à l'intérieur par la couche basale germinative ;

**Derme** : formé de tissu conjonctif est une couche fibreuse dans laquelle circulent des vaisseaux capillaires et lymphatiques ;

**Hypoderme** : sépare le derme des tissus sous-jacents. Sa constitution varie beaucoup selon la région du corps considérée. Il contient plus ou moins de panicules.

La préparation appliquée sur la peau (le gel par exemple) se trouve au contact de l'épiderme.

En fait, le mécanisme de la pénétration des principes actifs aux différents niveaux de la peau est très complexe. Ce qu'on peut affirmer, c'est qu'elle est sous la dépendance de nombreux facteurs qui peuvent être énumérés de la façon suivante :

- Nature du principe actif ;
- Excipients constituant la base de la préparation ;
- Région d'application ;
- Degré d'hydratation de la peau ;
- PH de la préparation ;
- Diversité des modes d'application ;
- Etat de la peau [19].

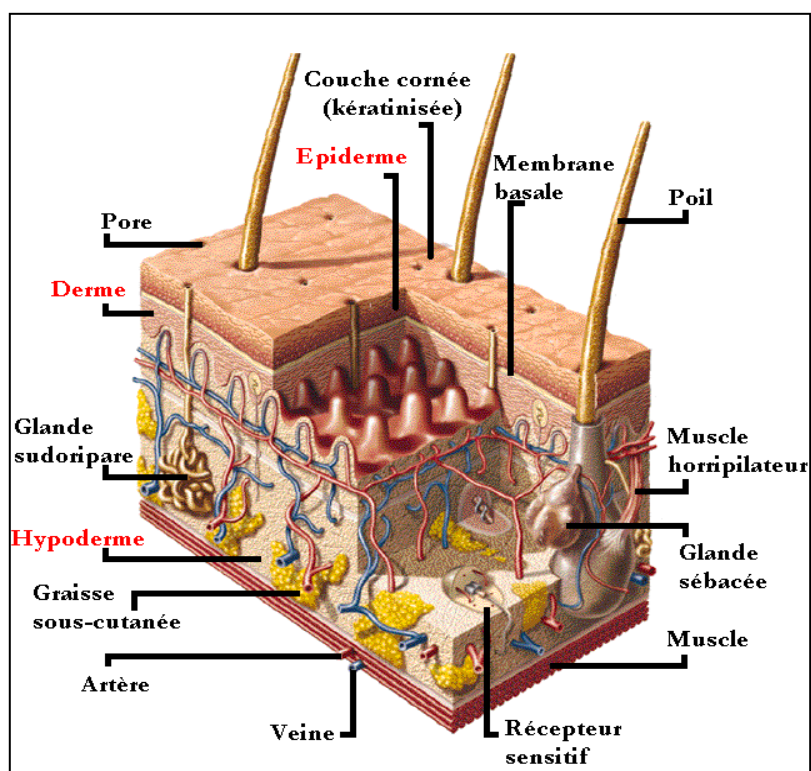


Figure I.14 : Anatomie et physiologie du tissu cutané

## I.11. Procédé général de préparation des gels

### 1. Introduction des principes actifs (mélange)

- S'ils sont solides et insolubles dans les excipients, il est très important de les pulvériser aussi finement que possible et de les tamiser avant de les malaxer avec les excipients.
- S'ils sont solubles, on les dissout dans les excipients fondus en prenant soin de n'introduire les produits volatils que juste avant le début du refroidissement.

Pour les autres constituants : colorants, conservateurs, émulsifiants..., on opère de même.

### 2. Conditionnement

Les préparations pour application cutanée peuvent être conditionnées en pots, mais cela est assez exceptionnel. En tubes, les risques de souillures entre deux applications sont moins grands. Les tubes peuvent être en aluminium nu ou verni ou en matière plastique.

### 3. Etiquetage

Préciser la température de stockage et la stérilité le cas échéant

### 4. Analyse et Essais

Les produits semi-solides sont souvent des systèmes complexes d'une stabilité relative, ce qui explique la diversité des essais proposés.

- Homogénéité ;
- Détermination de la consistance (viscosité, dureté, force d'extrusion, capacité d'étalement, pH...etc) ;
- Stérilité ;
- Essais de diffusion ou de biodisponibilité.

**5. Conservation**

Les préparations pour application cutanée doivent être conservées dans des récipients bien clos. Ceci est particulièrement important lorsqu'il y a une phase aqueuse qui risque soit de s'évaporer, soit d'être contaminée. Les bouchons de liège doivent être évités dans la mesure du possible, car ils contiennent toujours des germes de moisissures [19].

# **Chapitre II : Contrôle de la qualité des médicaments**

## II.1. Définition de contrôle de la qualité

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [20].

## II.2. Contrôle de qualité physico-chimique des gels

Parmi les techniques de contrôles physicochimiques, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et spectrophotométrie infrarouge sont les plus préconisés par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### II.2.1 Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)

La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) ou plus fréquemment l'abréviation anglaise HPLC (High pressure liquide chromatographie) (1990) est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange, elle permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC) [21].

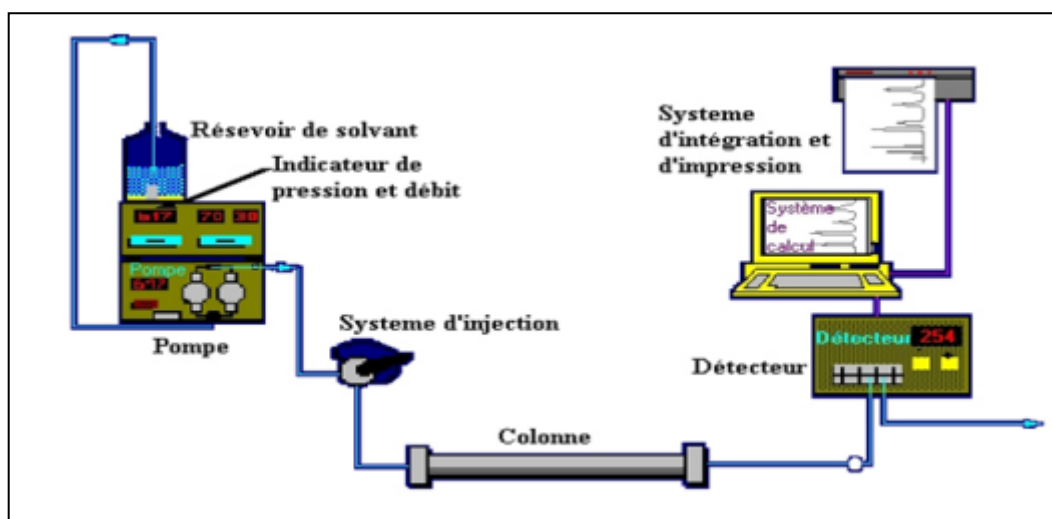


Figure II.1 : Schéma d'une chaîne d'HPLC

### II.2.2 Appareillage et fonctionnement

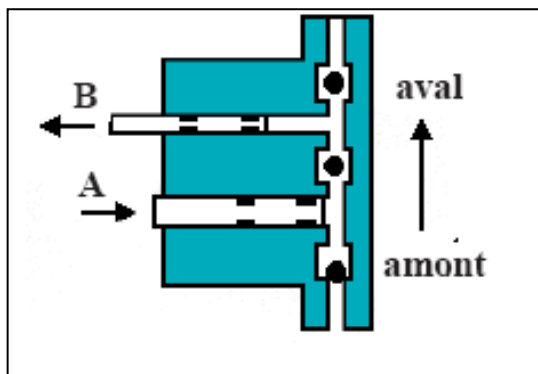
L'équipement se compose typiquement :

- D'un système de pompage
- D'un injecteur
- D'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée)
- D'un ou plusieurs détecteurs
- D'un système d'acquisition des données

#### II.2.2.1 Systèmes de pompage

Les systèmes de pompage pour CL doivent fournir la phase mobile à un débit contrôlé. Il convient de limiter autant que possible les fluctuations de pression, par exemple en faisant passer le solvant sous pression à travers un dispositif amortissant les pulsations. Les tubes et raccords doivent pouvoir résister aux pressions développées par la pompe. Les pompes pour CL peuvent être équipées d'un dispositif de purge qui permet de chasser les bulles d'air emprisonnées.

Les systèmes de pompage pilotés par microprocesseur sont capables de délivrer avec exactitude une phase mobile de composition constante élution isocratique ou variable (gradient d'élution), selon un programme défini. Pour les chromatographies à gradient d'élution, il existe des systèmes de pompage qui délivrent les solvants) à partir de plusieurs réservoirs, le mélange pouvant être effectué soit en amont (basse-pression) soit en aval (haute-pression) de la (des) pompe(s) [22].

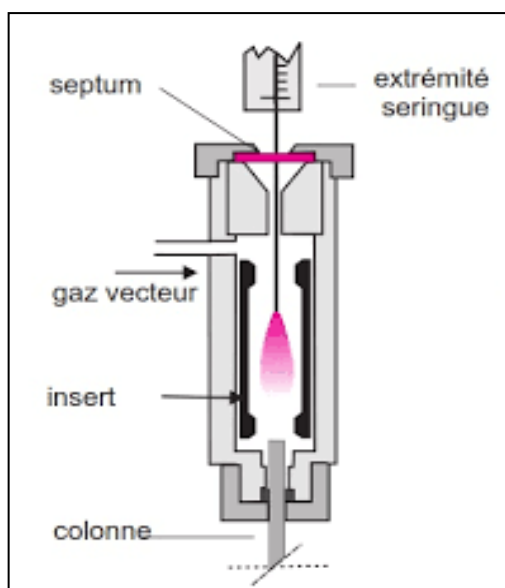


**Figure II.2 :** Schéma d'un corps de pompe à deux têtes en série

### II.2.2.2 Injecteurs

La solution à examiner est introduite dans la phase mobile circulante en tête de colonne, ou à proximité de celle-ci, à l'aide d'un système d'injection conçu pour fonctionner à pression élevée. Les injecteurs peuvent être à boucle fixe ou à volume variable, à fonctionnement manuel ou pilotés par un échantillonneur automatique.

Dans l'injection manuelle, le remplissage partiel des boucles peut entraîner une moindre fidélité du volume injecté.



**Figure II.3 :** Schéma descriptif d'un injecteur



### II.2.2.3 Colonne

Les colonnes sont généralement en acier inoxydable (diamètre intérieur de 4mm et une longueur de 3 à 25 cm) les tubes capillaires employé pour relier la colonne au détecteur doivent être les plus courts possible afin de limiter les volumes morts et par conséquent ne pas altérer la qualité de la séparation.

La colonne est souvent précédée, pour augmenter sa durée de vie, d'une pré-colonne de 0,4 à 1 cm, remplie de la même phase stationnaire que la colonne. Afin de préserver les performances de la colonne, il est également fortement conseillé de filtrer les échantillons à analyser sur un filtre de porosité inférieure à 0,5  $\mu\text{m}$  [23].



**Figure II.4 :** Colonne et pré colonne HPLC

### II.2.2.4 Détecteur

La détection en chromatographie et surtout en CPL a été en grande partie à la mise au point de détecteurs fonctionnant sur les principes variés et équipés de micro cuves à circulation ; citons les spectrophotomètres UV-visible qui ont atteint un haut degré de perfection, les spectrofluorimètres, les réfractomètres, les détecteurs électrochimique, le couplage de CPL avec la spectrométrie de masse, l'infrarouge à transformée de Fourier, la diffusion de la lumière, la chimiluminescence [24].

#### ☞ Spectrophotomètre UV visible

Le détecteur à absorption dans ultraviolet est le type de détecteur le plus souvent utilisé actuellement. Il est très sensible et sa réponse varie linéairement avec la concentration de l'échantillon. Il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne et opère à longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixé par l'opérateur. La lampe deutérium est utilisée pour des longueurs d'onde variant de 190-350 nm et la lampe à vapeur de mercure est utilisée à longueur d'onde non variable de 254 nm [25].

### II.3. Techniques de séparation chromatographique (HPLC)

#### II.3.1 Grandeurs caractéristiques en chromatographie

##### II.3.1.1 Chromatogramme

Représentation, graphique ou autre, de la réponse d'un détecteur, de la concentration d'un effluent ou d'une autre grandeur utilisé comme mesure de la concentration d'un effluent en fonction du temps ou du volume. Idéalement, un chromatogramme se présente comme une séquence de pics gaussiens au-dessus d'une ligne de base [26].

##### II.3.1.2 Pic

Partie d'un chromatogramme enregistrant la réponse du détecteur lorsqu'un composant (ou plusieurs composants non séparés) sort de la colonne.

Le pic peut être défini par sa surface, ou par sa hauteur  $h$  et sa largeur à mi-hauteur  $W_h$ , ou par sa hauteur  $h$  et sa largeur aux points d'inflexion  $W_i$  ; dans le cas d'un pic gaussien, il existe une relation de la forme suivante [26] :

$$W_h = 1,18W_i \dots \dots \dots \text{(II.1)}$$

##### II.3.1.3 Notion de temps

- **Temps mort  $t_m$**  : temps mis par un composé non retenu par la phase stationnaire de la colonne, pour parcourir le trajet entre l'entrée et la sortie de la colonne (ou temps mis par la phase mobile pour traverser la colonne)
- **Temps rétention  $t_r$**  : Temps mis par les molécules d'un composé à analyser (soluté) pour parcourir le trajet entre l'entrée et la sortie de la colonne. C'est le temps total passé dans la colonne (temps nécessaire pour que le pic atteigne le détecteur).

Le temps de rétention  $t_r$  peut être aussi mesuré entre l'entrée et la sortie du système chromatographique [27].

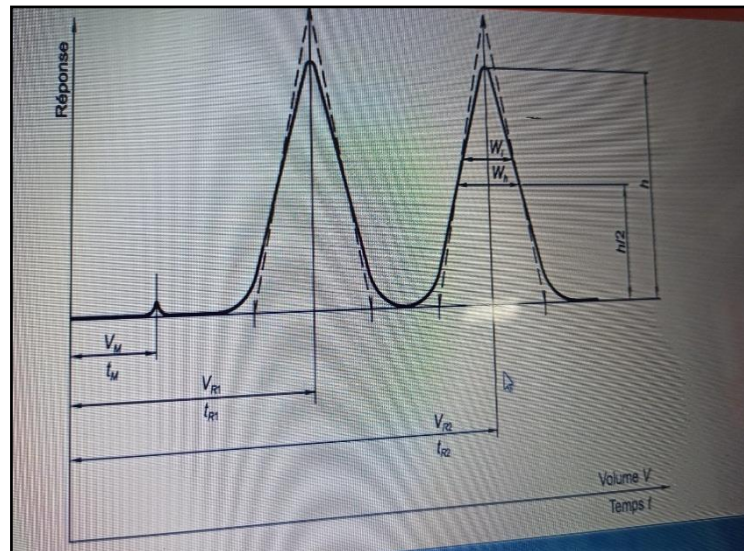


Figure II.5 : Schéma d'un chromatogramme

### II.3.1.4 Nombre de plateaux N

La performance d'une colonne (efficacité apparente) peut être calculée à partir de données obtenues dans des conditions isothermes, isocratiques ou iso denses selon la technique utilisée, en termes de nombre de plateaux (ou nombre apparent de plateaux théoriques) à l'aide de l'équation suivante, où sont exprimés dans la même unité :

$$N = 5,54 \left( \frac{t_R}{W_h} \right)^2 \dots \dots \dots \text{(II.2)}$$

Avec ;  $t_R$  : temps de rétention du pic correspondant au composant considéré

$W_h$  : largeur de pic à mi-hauteur

Le nombre de plateaux dépend du composant considéré ainsi que de la colonne, de la température de la colonne, de la phase mobile et du temps de rétention.

### II.3.1.5 Résolution (Rs)

La résolution entre les pics de 2 composants peut être calculée à l'aide de l'équation suivante :

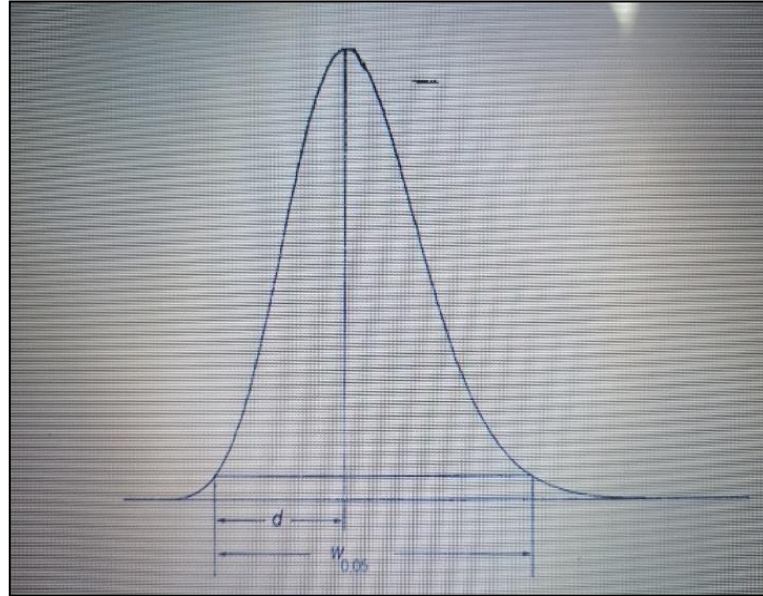
$$R_s = \frac{1,18a(R_{f2} - R_{f1})}{W_{h1} + W_{h2}} \dots \dots \dots \text{(II.3)}$$

Avec ;  $R_{f2}, R_{f1}$  : Facteur de retardement des pics.

$W_{h1}, W_{h2}$  : Largeur des pics à mi-hauteur.

$a$  : distance de migration du front du solvant

II.3.1.6 Facteur de symétrie (As)



**Figure II.6 :** Un pic de facteur de symétrie

Le facteur de système numérique d'un pic est donné par cette relation :

$$A_s = \frac{W_{0.05}}{2d} \dots\dots\dots \text{(II.4)}$$

Avec ; **W<sub>0.05</sub>** : largeur du pic au vingtième de sa hauteur

**d** : distance entre la perpendiculaire abaissée du maximum du pic et le bord d'entrée du pic au vingtième de sa hauteur

Une valeur A, de 1,0 indique la symétrie. Si A, > 1,0, le pic présente une traince. Si 1,0>As le pic présente un front diffus.

# **Chapitre III : Matériel et méthodes**

La fabrication se fait sous environnement contrôlé avec des matériels et locaux conformes aux bonnes pratiques de production ; les paramètres de fonctionnement des appareils peuvent être ajustés en fonction de type d'appareil particulièrement.

Le présent travail ayant pour objectif, le contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique de la SEPTHOL Gel, les analyses ont été effectuées sur le produit fini afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### III.1. Présentation du Gel étudié (SEPTHOL Gel)

#### III. 1.1 Présentation du médicament « Septhol gel »

##### *III. 1.2. Identification du médicament*

Le produit choisi pour mon stage est de forme galénique « gel » et qui s'appelle : SYPTHOL gel [18] :

**Tableau III.1** : Les caractéristiques de SYPTHOL gel

<b>Nom commercial</b>	SEPYHOL GEL
<b>Dosage</b>	50 g
<b>Forme</b>	Tube
<b>Laboratoire</b>	Laboratoire PHARMAGHREB
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Dermatologie
<b>Commercialisation</b>	Oui
<b>Remboursable</b>	Non



**Figure III.1 : SEPTHOL**

### ***III.1.3. Effets thérapeutiques de SEPTHOL***

Le SEPTHOL est un gel antalgique qui contient un salicylé et des substances qui ont un effet révulsif. Il est utilisé dans le traitement d'appoint des ecchymoses (bleus) et des contusions [18].

### ***III.1.4. Composition :***

Le SEPTHOL est composé de trois principes actifs et voici sa composition pour 100 g [18] :

- Vétratrol 0.250 g ;
- Résorcinol 0.030 g ;
- Acide salicylique 0.100 g ;
- Lévométhol 0.520 g ;
- Excipients q.s. 100 g.

### ***III.1.5. Principes actifs de SEPTHOL***

#### ***III.1.5.1. Vétratrol***

Le vétratrol, ou 1,2-diméthoxybenzène, est un composé aromatique de formule chimique :

$C_8H_{10}O_2$ , sa masse molaire équivalente à 138,163 8 g/mol

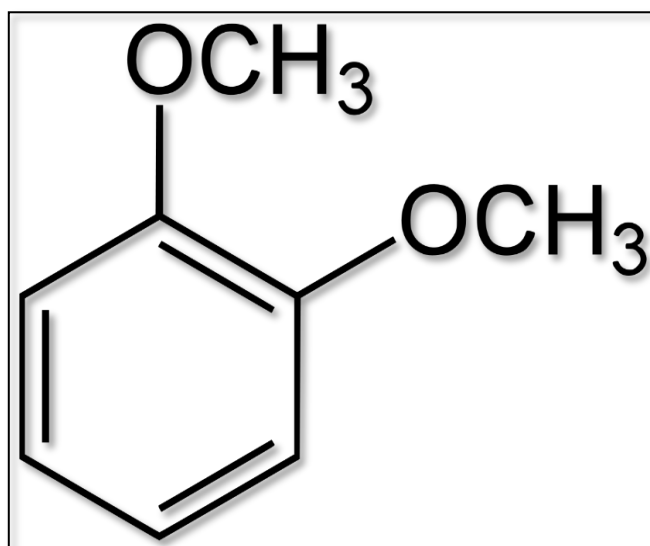


Figure III.2 : Structure chimique de Vérateole

### III.1.5.2. Résorcinol

Le résorcinol, ou résorcine, est un benzène-1,3-diol, de formule brute :  $C_6H_6O_2$ . Il cristallise en prismes ou en tables rhombiques. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol, l'éther ; insoluble dans le sulfure de carbone et le chloroforme, sa masse molaire égale à 110,110 g/mol

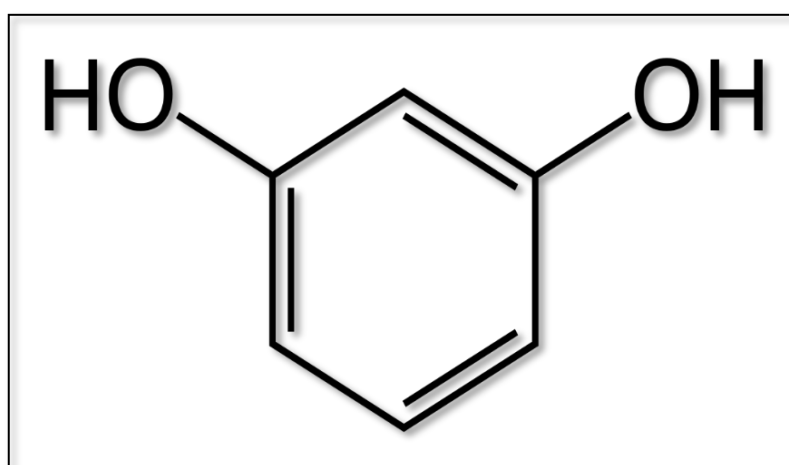


Figure III.3 : Structure chimique de Résorcinol

### III.1.5.3 Acide salicylique

L'acide salicylique est un acide Acide 2-hydroxybenzoïque ou acide bêta-hydroxylé, connu pour son action kératolytique, de formule brute :  $C_7H_6O_3$ , sa masse molaire égale à 138,121 g/mol



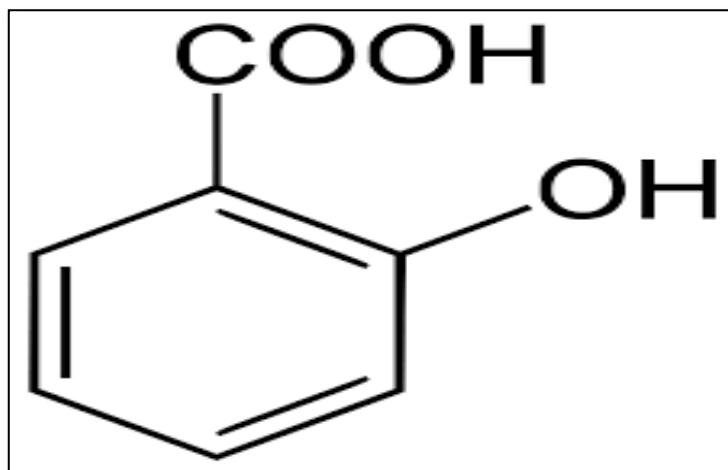


Figure III.4 : Structure chimique de l'Acide salicylique

### III.1.6 Conservateur de SEPTHOL

#### III.1.6.1 Alcool benzylique

L'alcool benzylique ou Phénylméthanol est un alcool aromatique volatil. Il se présente sous la forme d'un liquide incolore, inflammable et irritant. De formule brute :  $C_7H_8O$  et une masse molaire égale à 108,137 8 g/mol

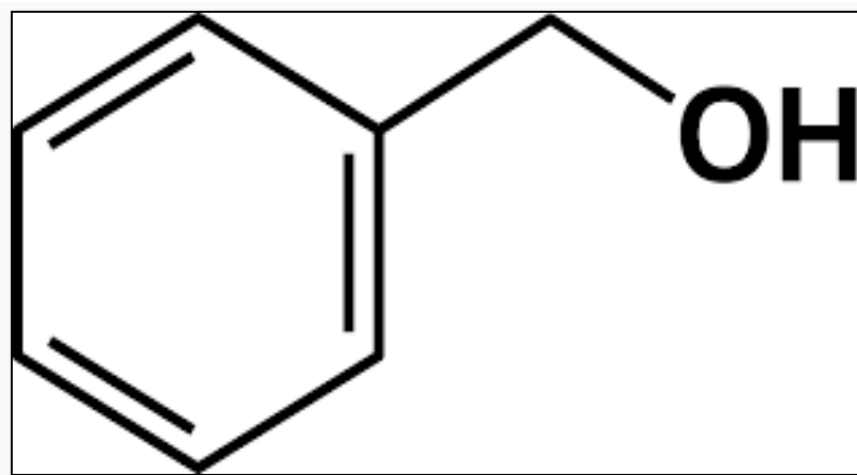


Figure III.5 : Formule de l'Alcool benzylique

**Principes actifs :** le Septhol gel est fabriqué à partir de trois principes actifs dont la composition est la suivante :

**Tableau III.2 :** Quantités des principes actifs et de conservateur par tube de 50 g

Désignation	Compositions	
	Quantité en (g) par tube de 50 g	Quantité centésimal %
Veratrole	0.125	0.25
Resorcinol	0.015	0.03
Acide salicylique	0.05	0.1
Alcool benzelique	0.5	1

**Excipients :** le suivant tableau englobe la composition des excipients nécessaire à la fabrication d'une quantité de 50 g de gel

**Tableau III.3 :** Les quantités des excipients par tube de 50 g

Désignation	Compositions	
	Quantité en (g) par tube de 50 g	Quantité centésimal %
Parfum de lavande	0.1	0.2
Alcool éthylique	15.0355	30.071
Hydroxyéthylcellulose	0.8425	1.685
Macrogoletherlaurique	0.5	1
Levomenthol	0.26	0.52
Acide citrique monohydrate	0.035	0.07
Eau purifiée	32.5	65

## III.2. Matériel nécessaire au cours de la fabrication

### III.2.1 Equipement de fabrication

- Balance technique de 5 et 300kg avec une précision respective de 1 et 100 Sceau en inox de 30L
- Cuve de préparation de 500kg équipée d'un système sous vide
- Pompe de transfert pour les produits liquides
- Spatule en inox Cuve de stockage de 500kg
- Fouren inox avec ceinture chauffante

### III.2.2 Equipement de conditionnement

- Remplisseuse automatique
- Tapis convoyeur
- Étuveuse
- Vignetteuse

### III.2.3. Procédé de fabrication du Septhol gel

**Forme et présentation :** Septhol gel ; gel pour application dermique tube de 50 g.

**Composition centésimale :** formule pour 100 g.

Le procédé de fabrication du Septhol gel est effectué selon les bonnes pratiques de fabrication et selon les procédures internes en vigueur dans l'établissement, dont les étapes sont les suivants :

#### ☞ Etape préliminaire

- Avant d'utiliser chaque appareil le personnel préposé vérifie l'état de propreté des locaux et du matériel et si les procédures de nettoyage et d'assainissement prévues ont été effectuées.
- Vérification de la présence de tous les documents nécessaires pour le bon déroulement du cycle de fabrication.

#### ☞ Opérations de fabrication

Le tableau ci-dessous décrit les différentes étapes nécessaires à la fabrication du Septhol gel.

Tableau III.4 : Etapes expérimentales de fabrication du SEPTHOL gel

Etapes	Opérations	Conditions
<b>Etape 1</b>	<b>Préparation de la solution alcoolique</b> -Introduire dans la cuve de préparation la quantité d'alcool.  -Ajouter l'alcool benzylique sous une agitation de 500rpm pendant 10min.	- Vitesse d'agitation : 500 rpm  - Temps d'agitation : 10 min
<b>Etape 2</b>	<b>Dissolution des principes actifs avec le parfum de lavande</b>  -Incorporer successivement sous agitation de 500 rpm le levomenthole, le veratrole le résorcinol, l'acide salicylique et le parfum de lavande laisser l'agitation en route jusqu'à parfaite dissolution.	- Homogénéisation complète  - Temps d'agitation : 10 min
<b>Etape 3</b>	<b>Dissolution du macrogol éther l'aurique</b>  -Dans un fut en inox et avec une ceinture chauffante faire fondre à une température de 45°C le macrogol éther laurique  -Verser la matière fondue dans la cuve de préparation et maintenir l'agitation pendant 10min avec une vitesse de 500 rpm	- Dissolution totale  - Temps d'agitation : 10min
<b>Etape 4</b>	<b>Dissolution de l'hydroxyéthylcellulose</b>  -Introduire dans la cuve de préparation maintenue sous agitation à 500 rpm l'hydroxyéthylcellulose  -Augmenter progressivement la vitesse d'agitation à 1500 rpm et laisser agiter jusqu'à homogénéisation complète pendant environ 15 min	- Vitesse d'agitation : 1500 rpm  - Temps d'agitation : 15min
<b>Etape 5</b>	<b>Dissolution de l'acide citrique</b>  -Dans un sceau en inox dissoudre l'acide citrique dans 6L d'eau purifiée, agiter à l'aide d'une spatule jusqu'à dissolution complète  -Ajouter la solution obtenue dans la cuve de préparation - maintenir le mélange sous agitation lente pendant environ 10 min	Dissolution complète
<b>Etape 6</b>	<b>Mélange finale</b>  -Actionner le système sous vide et aspirer la quantité d'eau purifiée  -Maintenir le mélange sous agitation turbine à 1500 rpm franco et brassage de 25 rpm pendant au moins 5min  -Arrêter la turbine et poursuivre le brassage à 25rpm sous	- Pales à 25 rpm  - Turbine à 1500 rpm  Sous vide (-1bar)

	<p>vide de 1bar pendant 30 min pour chasser les bulles d'air emprisonnés</p> <p>-Dès l'obtention d'un gel translucide de consistance assez ferme arrêter l'agitation</p> <p>-Casser le vide puis transvaser le gel vers la cuve de stockage</p>	
<b>Etape 7</b>	<p><b>Contrôle</b></p> <p>Effectuer un prélèvement haut et bas de cuve pour analyse au laboratoire de contrôle afin de déterminer le dosage de principes actifs, le PH et l'aspect</p>	<p>- Aspect : gel translucide</p> <p>2.5&lt;PH&lt;4.5</p> <p>- Dosage :</p> <p>Levomenthol: 0.494-0.546%</p> <p>Veratrole: 0.2375-0.2625%</p> <p>Rèsorcinol: 0.285-0.315%</p> <p>Acide Salicylique :</p> <p>0.095-0.105%</p>
<b>Etape 8</b>	<p><b>Remplissage</b></p> <p>Procéder à la réparation des tubes à raison de 50 gr par tubes.</p>	<p>Le poids théorique d'un tube est compris entre 50gr et 75gr</p>

### ***III.2.4. Conditionnement primaire***

#### **III.2.4.1 Nature des matériaux**

Tube en aluminium de 50 gr dont la surface intérieure est traitée par une résine époxyde et la surface extérieur imprimé.

#### **III.2.4.2 Mode de fermeture**

La fermeture est assurée par un bouchon operculé en PVC de couleur noir.

### ***III.2.5. Conditionnement secondaire***

Le conditionnement secondaire est destiné à être au contact indirect du médicament, le conditionnement se décompose en une succession d'opérations effectuées par des machines placées en ligne (étiquettes, collage des étuis, pliage des notices, le vignettage, l'impression du numéro de lot et de la date limite d'utilisation etc).

### III.3. Analyses physico-chimiques sur le produit fini

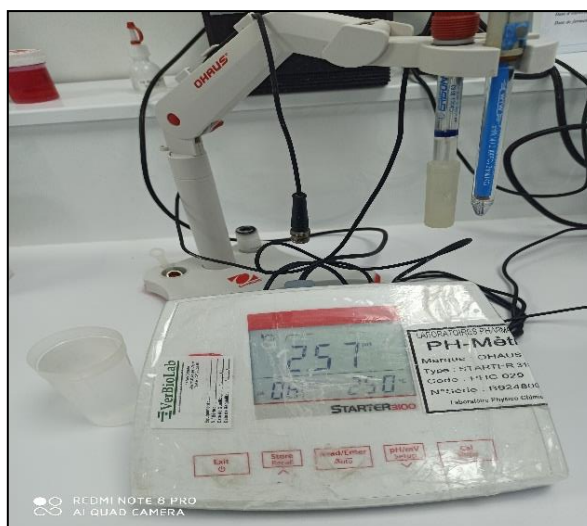
L'analyse du produit fini a été réalisée par HPLC d'où on a effectué l'analyse (dosage) sur les trois principes actifs et le conservateur.

#### III.3.1. Caractères

**Control visuel (aspect) :** Le control visuel des gels est réalisé pour vérifier l'aspect et la couleur.

#### Mesure pH :

Les mesures du pH (plus précisément les ajustements) des différentes solutions ont été mesurées à l'aide d'un pH-mètre du laboratoire de type STARTER 31



**Figure III.6 :** pH-mètre OHAUS

#### III.3.2. Identification des principes actifs

##### III.3.2.1. Par HPLC

La préparation et l'injection d'une solution Standard du Résorcinol, de l'acide salicylique et du Vématrole selon les conditions chromatographiques décrites ci-dessous donne les temps de rétention.

L'injection d'une solution de produit fini préparé dans les mêmes conditions que la solution Standard.



**Figure III.7 :** Chaine HPLC

### III.3.2.2. Dosage des principes actifs

Le dosage du Résorcinol, du vétratole et de l'Acide salicylique dans le produit fini s'effectue par HPLC avec détection dans l'ultraviolet à 280 nm.

#### Appareillage

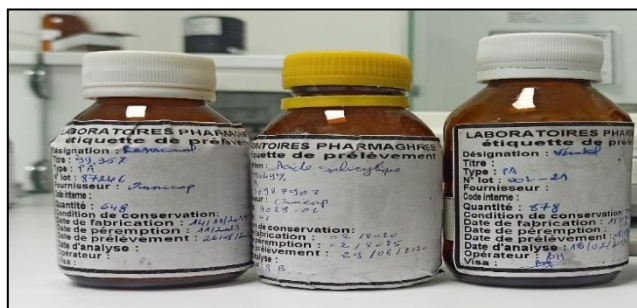
**Tableau III.5:** Conditions opératoires de l'HPLC pour le dosage des principes actifs

Modules	Description
Colonne	DC\C8\5um\4.6×250
Phase mobile	Phase A : L'acétonitrile Phase B : solution d'octane sulfonate de sodium 0.1ml amenée à PH2.5 avec l'acide acétique
Débit	1ml /min
Détecteur	UV
Longueur d'onde	280nm
Volume d'injection	20ul

## Protocole d'analyse

### Préparation de la solution standard

On pèse avec précision environ 0.0331 g du Résorcinol, 0.1134 g d'Acide salicylique et 0.2807 g du Vétratole et Ethanol 28.362 g finalement on ajoute 100 ml de l'eau distillé.



**Figure III.8 :** Principes actifs utilisé

On prélève 2 ml de cette solution et les verser dans une fiole jaugée de 20 ml, puis on complète au trait de jauge avec la phase mobile, on agite et on filtre.

On prélève 1 ml de cette solution, on ajoute 10 ml d'acétonitrile et on complète jusqu'à 50 ml avec de l'eau

### Préparation du l'essai

On pèse précisément 1 g (on met 1.0911 g) de la substance à examiner, puis on ajoute 10 ml d'acétonitrile et on complète jusqu'à 50 ml avec de l'eau.

### III.3.3. Identification de conservateur

**Le conservateur :** Alcool benzylique

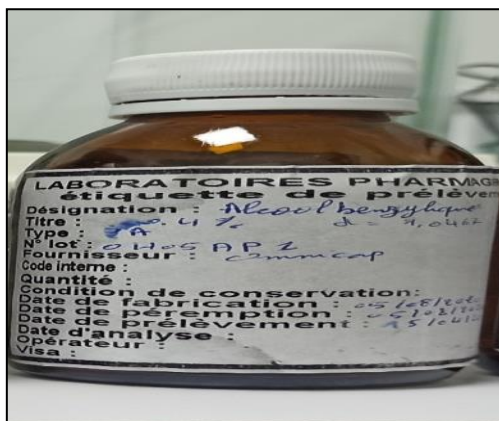
On maintien constants tous les paramètres d'HPLC utilisées lors de l'analyse des PA (le tableau IV.4) et on change que le débit 2 ml/min et la longueur d'onde qui égale à 258nm.

## Protocole d'analyse

Préparation de la solution standard b

- Alcool benzylique, standard de travail, 0.1134 g
- Ethanol 28.362 g
- Eau distillé 100 ml





**Figure III.9 :** Conservateur utilisé

On prélève 1 ml de solution (b), on ajoute 10 ml d’acétonitrile et on complète à 50 ml avec de l’eau.

**Préparation du l’essai**

On pèse précisément 1 g (on met 1.0911 g) de la substance à examiner, puis on ajoute 10 ml d’acétonitrile et on complète jusqu’à 50 ml avec de l’eau.

**III.3.4. Calcul du Teneur**

En calcul le teneur par l’équation suivante :

$$T\% = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times t \dots \dots \dots \text{(III.1)}$$

Avec : *Ae* = Aire principale du chromatogramme de la solution essai

*As* = Aire principale du chromatogramme de la solution standard

*Cs* = Concentration de la solution standard ( $\frac{mg}{ml}$ )

*Ce* = Concentration de la solution essai ( $\frac{mg}{ml}$ )

*t* = Titre de la substance de référence

**III.4. Analyse microbiologie**

Le mode opératoire suivi dans cette étude décrit la technique de contrôle microbiologie des préparations pharmaceutique pâteuse à savoir :

### ***III.4.1. Domaine d'application***

La méthode étudiée s'applique au contrôle microbiologique des préparations pharmaceutique pour administration par voie cutanée forme pâteuse.

### ***III.4.2. Matériel utilisé***

Equipement :

- Bain marie
- Etuve d'incubation réglée à différentes températures 30-35°C et 20-25°C
- Bec bunsen
- Balance

Verrerie :

- Boite de pétri 90 mm
- Pipettes graduées de 10 ml
- Micro pipette
- Ecouvillon



**Figure III.10:** Matériel destiné à l'analyse microbiologie

### ***III.4.3. Mode opératoire microbiologique***

Le contrôle de pureté microbienne du produit fini est réalisé par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT) ;
- Le dénombrement des moisissures ; levures totales (DMLT) ;

- La recherche de micro-organismes spécifiés : staphylococcus aureus ; Pseudomonas aeruginosa.

### III.4.3.1. Dénombrement des germes viables totaux

#### Préparation de l'échantillon

- A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, une masse de 10g a été pesée et diluée dans 90 ml de la solution tampon peptone au Chlorure de sodium pH= 7,0 à (2% jusqu'à 5% tween 80). Cette dernière a été homogénéisée à l'aide du bain marie à une température n'excédant pas 40° C pendant 30 Min.
- Deux autres dilutions au 1/10 ont été effectuées, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

#### Neutralisation /élimination de l'activité antimicrobienne

La neutralisation ou l'élimination de l'activité antimicrobienne dans la pommade nécessite l'utilisation d'un neutralisant polysorbate 80.

#### Dénombrement sur plaque

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes : l'ensemencement en profondeur ou bien l'étalement en surface :

##### A. Ensemencement en profondeur

- Utiliser les boites de pétri d'un diamètre de 90 mm,
- Introduire dans chacune 1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler,
- Ajouter 15 à 20 ml d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries et 15 à 20 ml d'un milieu Sabouraud gélosé pour les levures et moisissures (ces ajouts se réalise à une température ne dépassant pas 45°C).
- Préparer au moins deux boites de pétri par dilution et par milieu
- Incuber à 30 -35 °C pendant 3-5 jours pour les bactéries et à 20 -25°C pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures.

##### B. Étalement en surface

- Utiliser des boites de pétri d'un diamètre de 90 mm,

- Introduire dans chacune 15 à 20 ml d'un milieu gélosé liquéfié aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu Sabouraud déxtrosé gélosé pour les levures et moisissures ;
- Étaler à la surface du milieu un volume mesuré de 0,1 ml de la solution préparée de l'échantillon à contrôler ;
- Préparer au moins deux boîtes de pétri par milieu et par dilution
- Incuber à 35 -35°C pendant 3-5 jours pour les bactéries, et à 20-25 pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures.

#### **III.4.3.2. Recherche de micro- organismes spécifiques**

##### Staphylococcus aureus :

A partir de homogénéisât A :

Prélever 10mL qui correspond à 1g de produit puisensemencer 100mL de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja

- Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18 à 24h,
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé mannitol-sel et incuber à 30-35°C pendant 18 à 72h.

# **Chapitre IV : Résultats et discussions**

## Chapitre IV : Résultats et discussions

### IV.1: Résultats de contrôle physico-chimiques

#### IV.1.1 Aspect et pH

Tableau IV.1 : Résultat de conformité de l'aspect et du pH

Test	Caractère	Norme	Conformité
Aspect	un gel transparent (incolore)	Translucide incolore légèrement opalescente à odeur de la vende et menthol	Conforme
PH	3.5	2.5-4.5	Conforme

Pour l'aspect, un Gel est de couleur transparent(incolore). Un résultat qui est conforme aux. Les résultats de pH sont également conformes à la norme.

#### IV.1.2. Résultats de l'Identification des principes actifs et de conservateur

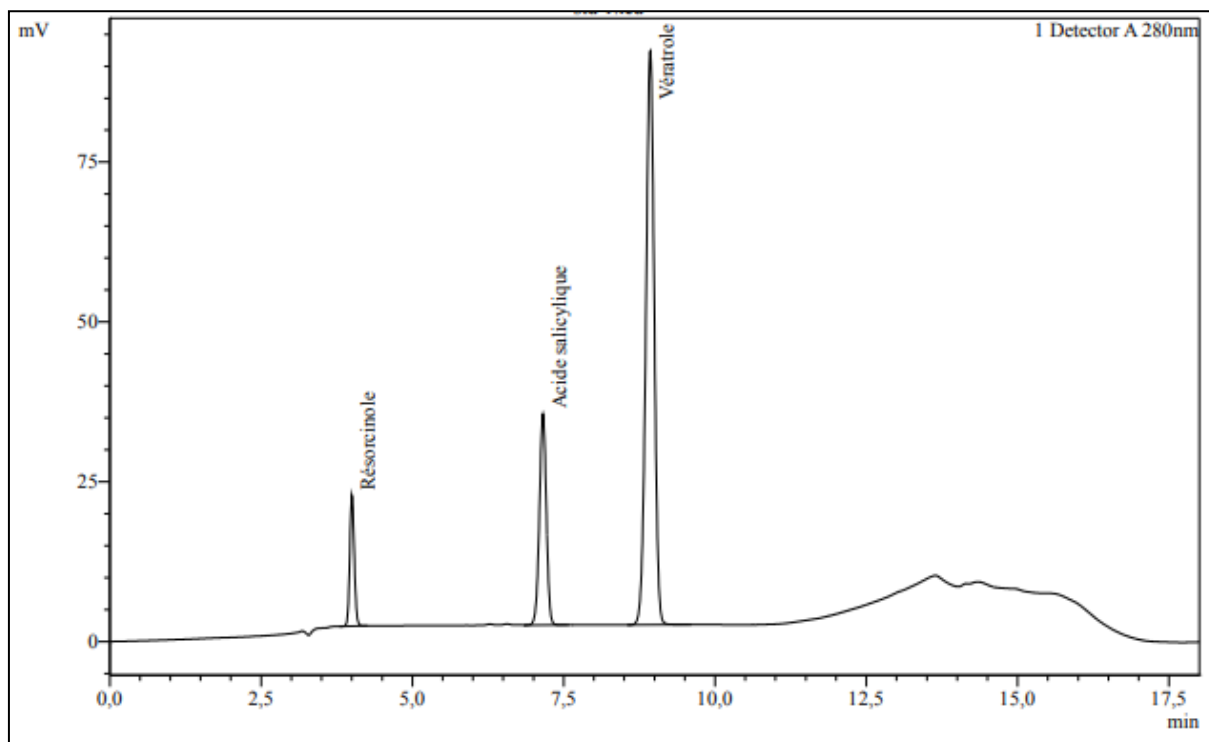


Figure IV.1 : Chromatogramme SEPHTOL gel principe actif standard 1

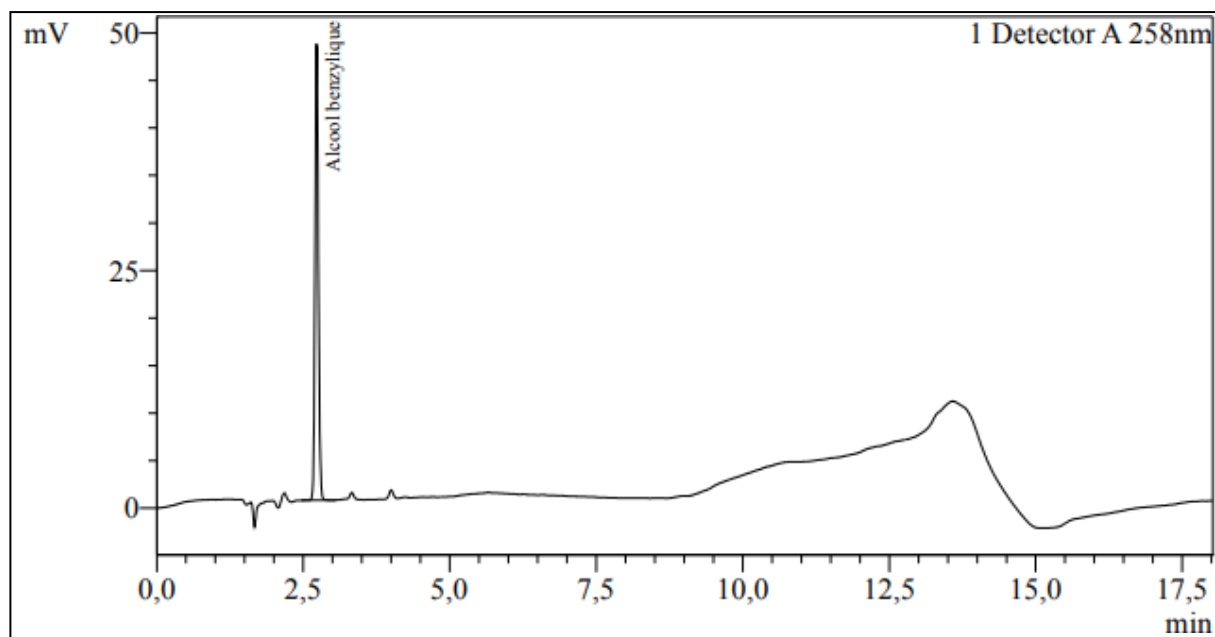


Figure V.3: Chromatogramme SEPTHOL gel conservateur standard

Tableau IV.2 : Résultats première

Constituants	Résultat de poids premier en (g)	Normes de poids(g)	Temps de rétention (min)	Conformité
<b>Principe actif</b>				
Résorcinol	0.0331	[0.03-0.034]	4	Conforme
Acide salicylique	0.1134	[0.1-0.14]	7	Conforme
Vératrole	0.2807	[0.25-0.29]	9.25	Conforme
<b>Conservater</b>				
Alcool benzylique	0.1134	[0.1-0.14]	2.75	Conforme

Les mesures présent du poids premier en (g) des principes actifs et conservateur ne dépassent pas la norme ce qui confirme la conformité de cette étape de fabrication du médicament.

### *Dosage de produit fini*

Tableau IV.3 : Les résultats de teneur en principe actif

Principe actif	Teneur (%)	Norme (%)	Conformité
Résorcinol	101.25		Conforme
L'acide salicylique	101.81		Conforme
Vératrole	102.28		Conforme

Et on compare les résultats obtenus de dosage avec la norme qui est [90 -110] mg. Toutes les valeurs des dosages se situent dans l'intervalle de la norme, donc le produit est conforme

**Tableau IV.4 :** Les résultats de teneur en conservateur

Conservateur	Teneur (%)	Norme (%)	Conformité
L'alcool benzylique	97.86	97.86-110	Conforme

On a trouvé une valeur de 97.86 mg qui est dans la norme [97.86mg-110] ce qui veut dire que notre produit est conforme.

D'après les résultats trouvés des paramètres physico chimiques, nous avons constaté que :

- Identification de principes actifs et conservateurs est conforme.
- Le produit est conforme aux normes mentionnées par la pharmacopée.
- Le produit est prêt à commercialiser.

## IV.2: Résultats de Contrôle microbiologique du produit fini

**Tableau IV.5 :** Résultats du test microbiologique du gel

Tests	Norme [UFC/g]	Résultats [UFC/g]
Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	≤100	10
Dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT)	≤100	00
Recherche de Staphylococcus aureus	Absence	Absence
Recherche de Pseudomonas aeruginosa	Absence	Absence

D'après les résultats obtenus on peut conclure que le produit fini, le SYPTHOL gel est stérile et ne contient pas de contaminations microbiologiques, Les résultats de DGTA ainsi que ceux de DLMT sont bien conformes à la norme. Cela signifie que ce produit est conforme et de bonne qualité hygiénique.



# **Conclusion**

## **Conclusion**

Ce rapport de stage a pour objectif d'étudier le processus de fabrication et de contrôle de qualité d'une forme pharmaceutique pâteuse « SEPTHOL GEL ».

Dans ce travail nous avons entamé les différentes analyses physicochimiques et microbiologiques réalisées au sein du laboratoire PHARMAGHREB pour contrôler la qualité de SEPTHOL Gel, en se référant principalement à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition et la monographie interne de la société.

Les résultats du contrôle physico-chimique et microbiologique sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne, le SEPTHOL GEL répond à tous les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité. Ceci confirme la bonne qualité du produit.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- [01] : Gourad A ; « Généralités sur la pharmacologie et les médicaments » (partie1) ; IFSI Rochfeller ; (21 Septembre 2012) ; P 4-5.
- [02] : « Code de la santé publique » [archive], sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) (consulté le 28 septembre 2021)
- [03] : Pharmacopée Européenne ; 5<sup>ème</sup> édition ; conseil de l'Europe ; Strasbourg ; (2005).
- [04] : Dennis W D ; Cours de pharmacie : « Etapes d'élaboration d'un médicament du P.A. au produit fini Place de la pharmacie galénique origines et classification des excipients » ; Université Joseph Fourier de Grenoble ; (2012).
- [05] : Yves L ; « Initiation à la connaissance du médicament » ; Paris ;Edisciences Dunod DI; 2<sup>ème</sup> édition ; (2010).
- [06] : Jivraj M, Martini LG ; « An overview of the different excipients useful for » ; Rossetto Y ; Phi 41 : Pharmaceutique industrielle ; (1998) ; P 523.
- [07] : Raymond C, Rowe Paul, Sheskey J, Marian E Quinn ; « Handbook of Pharmaceutical Excipients » ; 6<sup>ème</sup> édition ; (2009).
- [08] : « The direct compression of tablets » ; (2000) ; 3<sup>ème</sup> Edition ; Londre ; Pharmaceutical Press ; (2009) ; P 88.
- [09] : Guoyot JC ; « Critères technologiques de choix des excipients de compression directe »; SciTechn ; Pharm ; (1978).
- [10] : Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication, édition 2002.
- [11] : Termes normalisés, Direction Européenne de la Qualité du Médicament, <https://www.edqm.eu/fr/liste-termes-normalises-DEQM-590.html>.
- [12] : [http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/administration\\_medicaments](http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/administration_medicaments)
- [13] : Marie-Hélène Sauvageot, Sylvie Demirdjian, Juliette Schenckery, "Le médicament", Editeur Nathan, Collection Repères Pratiques, 1998
- [14] : Pommade : Excipient monophasé avec d'autres substances [archive].
- [15] : HIR, L ; « Pharmacie galénique Bonne Pratique de Fabrication des médicaments » ; 8<sup>ème</sup> Edition Paris Masson, 2001
- [16] : Pharmaceutical dosage forms: dispersed systems, CRC Press, 1998
- [17] : Professeur Denis WOUESSI DJEWE ; 2011\_2012 « Formes galéniques administrées par voies parentérales »
- [18] : Notice de SEPTHOL GEL

- [19] : A. LE Hir, J.C. Chaumeil, D. Brossard. Pharmacie galénique. Bonne pratique de fabrication des médicaments. ELSEVIER MASSON, 9ème édition. 2009 ; P356-371.
- [20] : Holloway.K. (2004). Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique
- [21] : Morrison B. (2014). Chromatographie. Shimadzu's .LC world talk newsletter.
- [22] : R. ROSSET, M. CAUDE.A. JARDY. Chromatographie en phase liquide et supercritique. 3<sup>ème</sup> édition.1991, p ; 12.
- [23] : AUROUSSEAU Francis. Technique d'analyse. Aspects théoriques de la chromatographie en phase liquide à haute performance (H.P.L.C.). Association universitaire CIBAC.
- [24] : Techniques de l'ingénieur, 1997, séparation chimique, chromatographie en phase liquide sur colonne, 1455 p 7-13.
- [25] : AUROUSSEAU Francis. Technique d'analyse. Aspects théoriques de la chromatographie en phase liquide à haute performance (H.P.L.C.). Association universitaire CIBAC.].
- [26] : EUROPEAN PHARMACOPOEIA 10.8
- [27] : HPLC Principe et appareillage. Extrait du Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen. <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>].

## **Résumé**

Dans ce rapport, on s'est intéressé à un médicament antalgique sous forme de gel qui est le « SEPTHOL Gel 50 g » fabriqué au sein des laboratoires PHARMAGHREB.

L'objectif de cette étude consiste en le contrôle physico-chimique et microbiologique de SEPTHOL Gel 50 g et ce dans le but d'établir la conformité de produit fini avec la norme pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Différentes analyses de contrôle physico-chimiques ont été réalisées au niveau du laboratoire de contrôle. Les résultats obtenus permettant de conclure que le produit testé est conforme.

Par ailleurs, les résultats obtenus des analyses microbiologiques montrent que le nombre de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa* est inférieur aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Le médicament générique SEPTHOL Gel 50 g est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

## **Abstract**

In this report, we were interested in an analgesic drug in the form of a gel which is the 'SEPTHOL Gel 50 g' manufactured within the PHARMAGHREB laboratories.

The objective of this study consists of the physico-chemical and microbiological control of SEPTHOL Gel 50 g with the aim of establishing the compliance of the finished product with the European Pharmacopoeia standard 8th edition.

Various physico-chemical control analyzes were carried out at the level of the control laboratory. The results obtained make it possible to conclude that the tested product is compliant.

Furthermore, the results obtained from the microbiological analyzes show that the number of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is lower than the standards prescribed by the European Pharmacopoeia 8th edition.

The generic drug SEPTHOL Gel 50 g is considered to be of good pharmaceutical quality.

## ملخص

في هذا التقرير، كنا مهتمين بدواء مسكن على شكل هلام وهو سيبتول جل 50 غ المصنوع في معامل فارماغريب. يتكون الهدف من هذه الدراسة من التحكم الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي لـ سيبتول جل 50 غ بهدف إثبات امتثال المنتج النهائي للإصدار الثامن من دستور الأدوية الأوروبي.

تم إجراء العديد من تحليلات التحكم الفيزيائية والكيميائية على مستوى معمل التحكم. تتيح النتائج التي تم الحصول عليها استنتاج أن المنتج الذي تم اختباره متوافق.

علاوة على ذلك، تظهر النتائج التي تم الحصول عليها من التحليلات الميكروبيولوجية أن عدد المكورات العنقودية الذهبية والزائفة الزنجارية أقل من المعايير المنصوص عليها في الطبعة الثامنة من دستور الأدوية الأوروبي.

يعتبر الدواء العام وهو سيبتول جل 50 غ ذو جودة دوائية جيدة