



## Département de Technologie chimique industrielle

### Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme de Licence  
professionnalisante en :  
**Génie de la Formulation**

### Thème :

**Suivi du processus de fabrication et du contrôle de qualité  
d'une pommade dermique PHANAZOL 1 %.  
(Groupe SAIDAL, unité de Dar El Beida).**

#### Réalisé par :

DEBBAB Wissam

#### Encadré par :

- M<sup>me</sup> MERAKCHI Akila Enseignante / Institut de technologie.
- Monsieur EL GUERRI Mohamed Amine Chef de ligne de fabrication / SAIDAL

#### Soutenu devant le jury :

- Président : M<sup>me</sup> BENHAMADA.M Enseignante / Institut de technologie.
- Examineur : M<sup>me</sup> BETTAYEB.S Enseignante / Institut de technologie.

Année Universitaire: 2022/2023

# Remerciment

*Avant tout, je remercie le Bon Dieu tout puissant soit loué, pour sa miséricorde qu'il m'adonnée la force et de m'avoir permis d'arriver à ce stade-là durant la réalisation de ce modeste travail.*

*J'exprime mes profondes gratitudees à tous les enseignants qui m'ont enseigné, durant mon cursus universitaire.*

*Je tiens à remercier **Monsieur EL GUERRI Mohamed Amine** chef de ligne de fabrication forme pâteuse et **Mme ABBAD SAIDA** pour leurs orientations et leurs confiances au sein de la société SAIDAL et je remercie tous personnes de l'unité de DAR EL BEIDA.*

*Je remercie vivement ma promotrice **Mme MERAKCHI .A** pour m'avoir guidée.*

*Je remercie vivement aussi les membres jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être examinateurs de ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute considération.*

*A mes parents qui voient aujourd'hui leurs efforts et leurs sacrifices couronnés par ce travail. Ils ont veillé à notre éducation avec amour et affection.*

*Que Dieu me permette de leur rendre au moins une partie, aussi infime soit elle, de tous ce que je leurs dois.*

# Merci

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*À mes très chers parents,*

*Qui n'ont cessé de formuler des prières à mon égard de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*À mon cher grand père à qui je souhaite une bonne santé*

*À mes sœurs Amel, Fatima Zohra et mon petit frère Mohamed Adem .*

*Je le dédie, aussi, à mes très chères amies Faten, Medjda, Fatima, Soumia, Maria, Nessrine et tous ceux avec qui j'ai fait mes études pendant ces trois années et à toute ma grande famille pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.*

*DEBBAB WISSAM*

## ***Résumé***

La crème dermique PHANAZOL 1% est un médicament antifongique très efficace. L'objectif de cette étude est le suivi de sa fabrication en commençant par le contrôle des matières premières jusqu'au conditionnement du produit fini.

Les résultats des différentes analyses physico-chimiques effectuées ont permis de confirmer la conformité de ce médicament aux normes de la pharmacopée européenne et sa bonne qualité.

## **ملخص**

الكريم فنازول الجلدي هو دواء فعال مضاد للفطريات. الهدف من هذه الدراسة هو متابعة تصنيعها بدءاً من مراقبة المواد الخام حتى تعبئة المنتج النهائي. أكدت نتائج التحليلات الفيزيائية والكيميائية المختلفة التي تم إجراؤها امتثال هذا الدواء لمعايير دستور الأدوية الأوروبي وجودته الجيدة.

## **Summary**

PHANAZOL 1% dermal cream is a very effective antifungal drug. The objective of this study is the follow-up of its manufacture starting with the control of the raw materials until the packaging of the finished product.

The results of the various physico-chemical analyzes carried out have confirmed the compliance of this drug with the standards of the European Pharmacopoeia and its good quality.

## *Sommaire*

Résumé	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1
I. Présentation de l'entreprise .....	2
I.1 Généralités sur le groupe SAIDAL .....	2
I.1.1 Présentation du groupe SAIDAL.....	2
I.1.2 Historique .....	2
I.1.3 Filiales .....	3
I.1.4 Présentation de l'unité de Dar EL Beida .....	3
I.1.5 Situation géographique de l'entreprise PHARMAL .....	4
I.1.6 Activité de l'établissement .....	5
I.1.7 Organisation de l'entreprise.....	6
II. Généralités sur les médicaments.....	7
II.1 Médicaments .....	7
II.1.1 Historique.....	7
II.1.2 Définition .....	7
II.1.3 Origines des médicaments .....	7
II.1.3.1 Médicaments d'origine végétale .....	7
II.1.3.2 Médicaments d'origine animale.....	8
II.1.3.3 Médicaments d'origine marine.....	8
II.1.4 Différentes formes des médicaments .....	8
II.1.5 Composition des médicaments .....	9
II.1.5.1 Principe actif (P.A).....	9
II.1.5.2 Excipient ou adjuvant.....	9

II.1.6	Méthode de fabrication .....	9
II.1.7	Conditionnement.....	9
II.1.8	Voies d'administration des médicaments .....	10
II.2	Généralités sur les pommades .....	10
II.2.1	Définition d'une pommade dermique .....	10
II.2.2	Catégories des pommades.....	11
II.2.2.1	Pommades hydrophobes.....	11
II.2.2.2	Pommades hydrophiles .....	11
II.2.3	Avantages et inconvénients des pommades.....	12
II.2.3.1	Avantages .....	12
II.2.3.2	Inconvénients .....	12
II.3	Présentation du médicament PHANAZOL.....	12
II.3.1	Définition .....	12
II.3.2	Présentation du PHANAZOL 1 % .....	13
a)	Principe actif PA.....	13
b)	Structure chimique.....	13
II.3.3	Classe pharmaco-thérapeutique .....	13
II.3.4	Condition de conservation .....	13
II.3.5	Excipients.....	13
III.	Processus de fabrication et contrôle de qualité du PHANAZOL .....	15
III.1	Contrôle de la matière première .....	15
III.1.1	Matériels utilisés .....	15
III.1.2	Protocole expérimentale.....	16
III.1.2.1	Echantillonnage de la matière première .....	16
III.1.3	Analyse du principe actif (éconazole).....	16
III.1.3.1	Caractères organoleptiques.....	16
III.1.4	Résultats d'analyse du principe actif : Econazole nitrate .....	20

III.2	Etapes de Fabrication du PHANAZOL 1 % .....	21
III.2.1	Préparation de la phase huileuse .....	21
III.2.2	Préparation de la phase aqueuse .....	22
III.2.3	Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse .....	22
III.2.4	Préparation de la solution contenant le principe actif .....	22
III.2.5	Mélange final .....	23
III.2.6	Homogénéisation de la crème .....	23
III.2.7	Contrôle de la crème .....	23
III.2.8	Stockage .....	23
III.3	Contrôle de qualité du produit fini PHANAZOL crème dermique.....	24
III.3.1	Aspect .....	24
III.3.2	Détermination du pH.....	24
III.3.3	Dosage du principe actif par HPLC .....	25
III.3.4	Résumé des résultats des tests physico-chimiques du produit fini PHANAZOL.....	27
III.4	Conditionnement de PHANAZOL 1% crème dermique.....	28
III.4.1	Conditionnement primaire .....	28
III.4.2	Conditionnement secondaire.....	28
	Références bibliographiques .....	30

### *Liste des tableaux*

Tableau II-1: Fonction des composants du PHANAZOL.....	14
Tableau III-1: Résultats de test de la solubilité.....	17
Tableau III-2: Résultats des analyses physico chimiques du nitrate d'éconazole. ....	20
Tableau III-3: Résultats des tests physico-chimiques du produit fini.....	27

## *Liste des figures*

Figure I-1: Logo du groupe SAIDAL. ....	2
Figure I-2: Unité de Dar El Beida. ....	3
Figure I-3: Géographie d'unité de Dar El Beida. ....	4
Figure I-4: Activité et établissement. ....	5
Figure I-5: Organisation de l'unité de Dar El Beida. ....	6
Figure II-1: Différents formes des médicaments. ....	8
Figure II-2: Différents voies d'administration des médicaments. ....	10
Figure II-3: Crème ANTHYDRO (hydrophobe). ....	11
Figure II-4: Crème HOMOEOPPLASMINE (hydrophile). ....	11
Figure II-5: Pommade PHANAZOL. ....	12
Figure II-6: Structure chimique de l'ECONAZOLE. ....	13
Figure III-1: Principe actif. ....	16
Figure III-2: Un fusiomètre. ....	17
Figure III-3: Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R. ....	18
Figure III-4: Solution d'éconazole avant et après le dosage. ....	19
Figure III-5: Cuve de 400 kg. ....	21
Figure III-6: Cuve de 200kg. ....	22
Figure III-7: Mélange finale. ....	23
Figure III-8: Cuve de stockage. ....	24
Figure III-9: Crème blanc. ....	24
Figure III-10: pH mètre. ....	24
Figure III-11: Chaîne de conditionnement (primaire et secondaire). ....	28

## *Liste des abréviations*

**DCI** : dénomination commun international.

**DC** : Dénomination chimique.

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance

**IR** : Infrarouge.

**PA** : Principe actif.

**SCR** : Substance chimique de référence.

**UV**: Ultra-violet.

# *Introduction*



Une industrie pharmaceutique nationale développée est l'un des garants de l'indépendance économique d'un pays. Elle assure un approvisionnement local en médicaments réalisant par ce biais un niveau de santé général plus satisfaisant.

L'industrie pharmaceutique doit faire face à une demande croissante pour le contrôle de qualité des produits qu'elle fabrique.

L'assurance de la qualité appliquée à la fabrication des médicaments et garantissant notamment la bonne organisation des activités de production et des contrôles est essentielle pour que le consommateur reçoive des médicaments satisfaisant aux normes.

Le contrôle analytique d'un médicament ou de certains de ces constituants est indispensable pour garantir que le médicament en question restera sûr et efficace pendant toute la durée de validité proposée.

Cette étude a porté sur la fabrication et la caractérisation d'une crème dermique, « **PHANAZOL 1 %** » qui est un antifongique dont la dénomination chimique internationale est : **éconazole nitrate**.

Le travail qui fait l'objet de ce rapport se divise en trois parties :

- Le premier chapitre est consacré à la présentation du groupe SAIDAL et l'unité de Dar El Beida.
- Le deuxième chapitre donne une étude théorique sur les médicaments, et les pommades.
- Le troisième chapitre est dédié à la partie expérimentale du détaille la fabrication du PHANAZOL 1 % (contrôle des matières premières, la fabrication des médicaments, contrôle de conformité du produit fini jusqu'au conditionnement, selon les normes de la pharmacopée européennes.

*Chapitre I :*  
*Présentation de*  
*l'entreprise*



## **I. Présentation de l'entreprise**

### **I.1 Généralités sur le groupe SAIDAL**

#### **I.1.1 Présentation du groupe SAIDAL**

Le Groupe **SAIDAL** est un groupe pharmaceutique généraliste algérien créé en 1982. Il est leader dans la production des médicaments en Algérie [1].



**Figure I-1:** Logo du groupe SAIDAL.

#### **I.1.2 Historique**

L'Entreprise nationale de production pharmaceutique a été créée en avril 1982 suite à la restructuration de la pharmacie centrale algérienne. En 1985, elle a changé de dénomination pour devenir **SAIDAL**.

En 1989, **SAIDAL** est devenue une entreprise publique et économique. En 1993, elle a été l'une des premières entreprises nationales à acquérir le statut de société par actions.

En 1997, **SAIDAL** a été transformée en groupe industriel auquel sont rattachés Biotic, Pharmal et Antibiotical [2].

Le 4 janvier 2016, le Centre national de bioéquivalence du groupe, premier en Algérie, a été inauguré par le ministre de l'Industrie et des mines, Abdeslam Bouchouareb [3].

### I.1.3 Filiales

Le groupe SAIDAL compte quatre filiales :

- Biotic à El Harrach
- Somédial à Oued Smar
- Pharmal à Dar El Beida
- Antibiotical à Médéa.

### I.1.4 Présentation de l'unité de Dar EL Beida

L'unité de Dar El Beida est considérée comme la plus ancienne de groupe SAIDAL (elle existe depuis 1958). Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation en 1970. Elle est caractérisée par :

- Une capacité de production très importante (43 million unités de vente par an)
- Un savoir-faire élevé dans le domaine de production, du contrôle et d'analyse
- Une surface de stockage de 6600 m<sup>2</sup> (4.600 palettes).



**Figure I-2:** Unité de Dar El Beida.

### **I.1.5 Situation géographique de l'entreprise PHARMAL**

L'usine Dar El Beida est située à l'Est de la zone industrielle d'Oued Smar elle-même située à 20 Km à l'Est d'Alger.

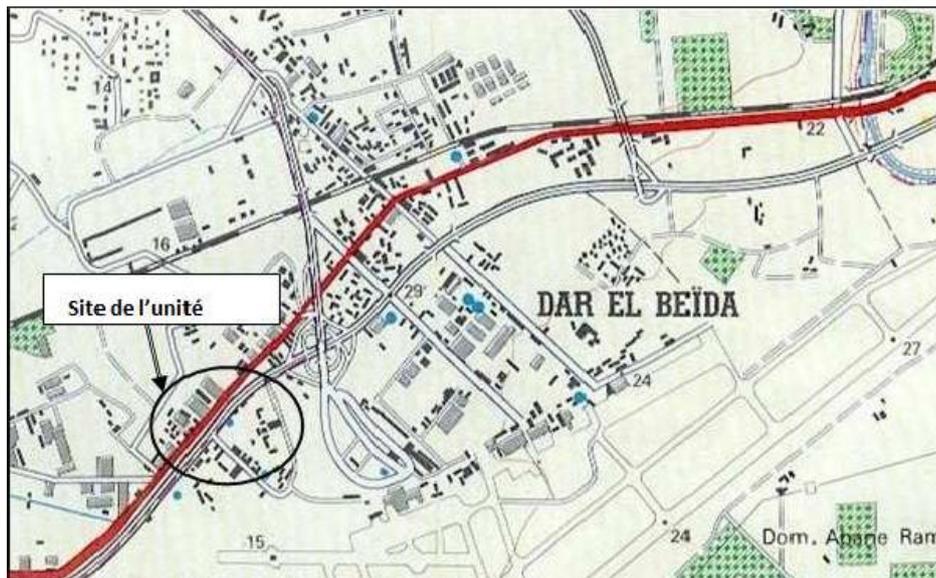
L'usine est limitée :

- Au Nord par : la société PFEIZER;
- Au Sud par : la route et l'autoroute;
- À l'Est par : le parc présidence;
- À l'Ouest par: la pharmacie centrale des hôpitaux (PCH).

Le site d'implantation de l'usine est bien desservi.

Les principaux axes de communication sont :

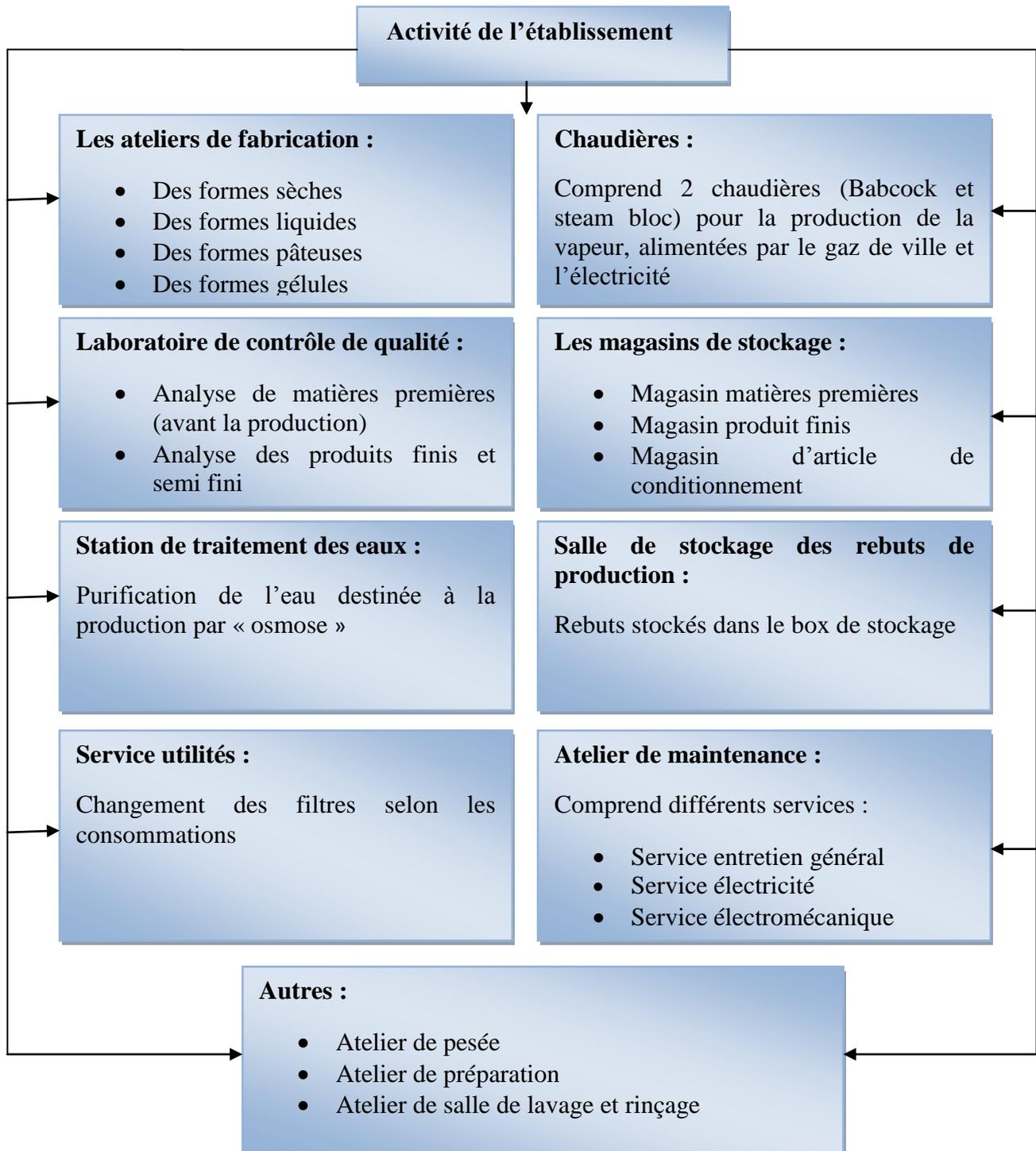
- L'autoroute au sud de l'unité ;
- Route nationale N°18 au sud de l'unité ;
- L'aéroport Houari Boumediene à 1,25 km.



**Figure I-3:** Géographie d'unité de Dar El Beida.

**I.1.6 Activité de l'établissement**

Le site de production **PHARMAL** est une entreprise spécialisée dans la fabrication et la commercialisation de médicaments et produits pharmaceutiques, la figure représente l'activité de l'établissement :



**Figure I-4:** Activité et établissement.

I.1.7 Organisation de l'entreprise

L'usine de production PHARMAL s'organise selon l'organigramme suivant :

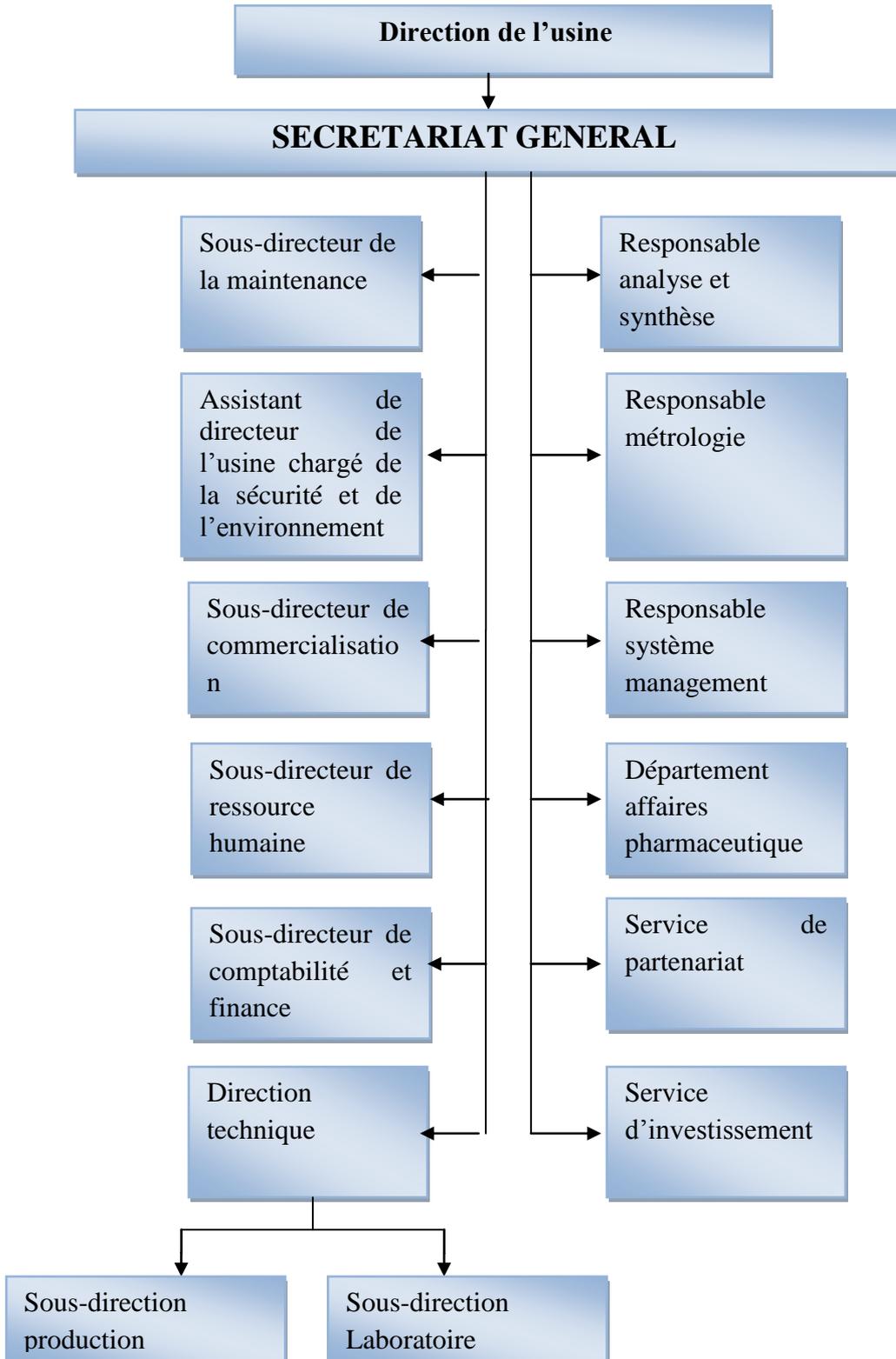


Figure I-5: Organisation de l'unité de Dar El Beida.

*Chapitre II : Généralités sur les  
médicaments et les pommades  
dermiques*



## **II. Généralités sur les médicaments**

### **II.1 Médicaments**

#### **II.1.1 Historique**

Au début du XXe siècle, n'étaient considérés comme médicaments qu'une douzaine de produits de synthèse, et une centaine de produits naturels. Au début du XXIe siècle, nous utilisons des centaines de substances synthétiques et il ne reste que très peu de remèdes courants d'origine exclusivement naturelle. Le XXe siècle a vu l'essor des médicaments de synthèse produits par des laboratoires pharmaceutiques. Depuis peu les protéines, molécules du vivant sont de plus en plus utilisées comme médicament [4].

#### **II.1.2 Définition**

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 pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animale ou pouvant leurs 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].

L'ensemble de la chaîne des médicaments (recherche, production, contrôle qualité, distribution en gros, délivrance aux patients, pharmacovigilance) est sous la responsabilité de spécialistes diplômés des médicaments, les pharmaciens [5].

#### **II.1.3 Origines des médicaments**

Les médicaments peuvent provenir de l'un des trois règnes de la nature :

##### **II.1.3.1 Médicaments d'origine végétale**

Les plantes et les arbres ont été toujours un réservoir très riche dans lequel des composés phares très intéressants comme têtes de séries ont pu être isolés. Par exemple olivier, menthe, eucalyptus, lavande, verveine, la cocaïne, la digitaline, la tubocurarine, la nicotine et à bien d'autres substances [6].

### **II.1.3.2 Médicaments d'origine animale**

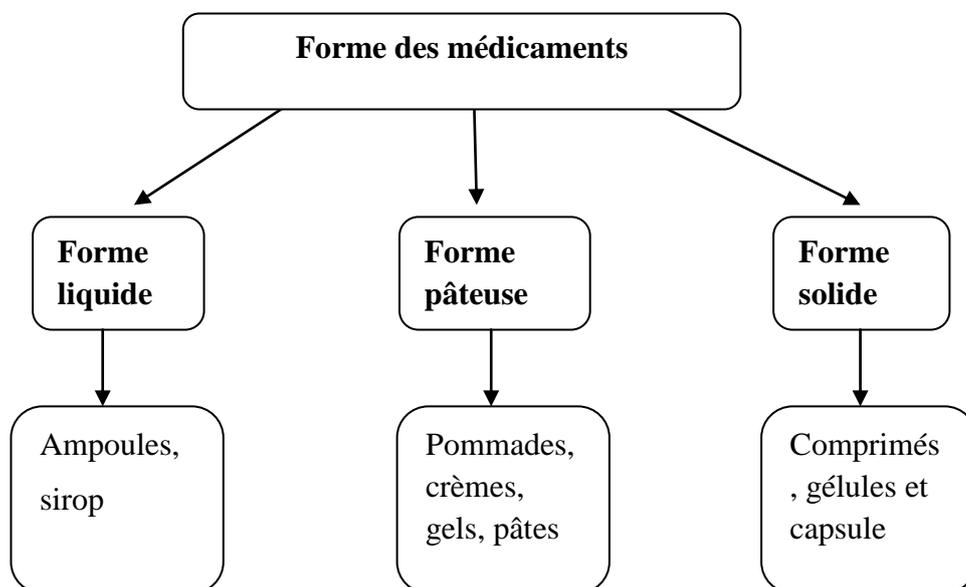
Les animaux constituent parfois une source de nouveaux composés pharmaceutiques, Le règne animal comme les abeilles et les bovins ; donne surtout des substances appelées hormones exemple : hypophysaire, insuline pepsine...etc. [7].

### **II.1.3.3 Médicaments d'origine marine**

Ces dernières années beaucoup d'attention a été accordée à la possibilité d'isoler des composés pharmaceutiques à partir d'organismes marins, les coraux et les éponges contiennent une profusion de produits extrêmement actifs du point de vue biologique. Ces substances semblent très prometteuses en tant que futurs médicaments anti-inflammatoires, antiviraux et anticancéreux. A titre d'exemple la curacine qui a été extraite d'une cyanobactérie marine, présente une puissante activité anti-cancérogène [6].

### **II.1.4 Différentes formes des médicaments**

Le médicament est représenté sous trois formes différentes :



**Figure II-1:** Différents formes des médicaments.

### **II.1.5 Composition des médicaments**

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

#### **II.1.5.1 Principe actif (P.A)**

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [8].

#### **II.1.5.2 Excipient ou adjuvant**

Les excipients est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament.

Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation [8].

### **II.1.6 Méthode 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 : Pesé, mélangeage, homogénéisation, compression, broyage, ...et autres [9].

### **II.1.7 Conditionnement**

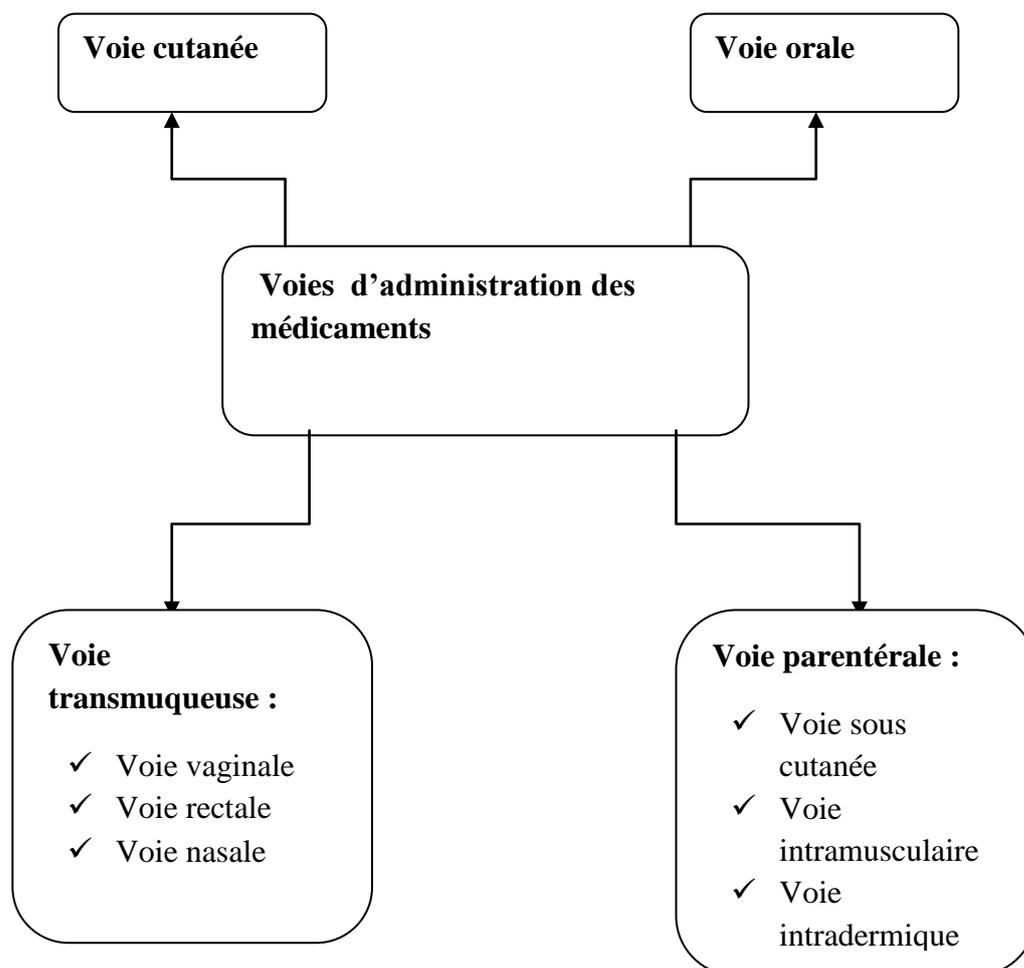
Le produit fini peut être conditionné dans de nombreux emballages :

- 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. [10]

### II.1.8 Voies d'administration des médicaments

Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments :



**Figure II-2:** Différents voies d'administration des médicaments.

## II.2 Généralités sur les pommades

### II.2.1 Définition d'une pommade dermique

Sous le terme de pommade, on désigne des préparations de consistance molle obtenues en mélangeant des substances médicamenteuses avec des corps gras, simple ou complexes, qui servent d'excipients au sein desquels ces substances se trouvent dispersées ou dissoutes. L'excipient des pommades doit pouvoir se mélanger au sébum et céder facilement le principe actif aux tissus sur lesquels elles sont appliquées. La conservation des pommades c'est assez difficile, car de nombreux facteurs interviennent pour compromettre leurs stabilités. A l'officine, le plus souvent sont conservés dans des tubes métalliques ou plastiques [7].

## II.2.2 Catégories des pommades

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

### II.2.2.1 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 [11].



**Figure II-3:**Crème ANTHYDRO (hydrophobe).

### II.2.2.2 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 [11].



**Figure II-4:** Crème HOMOEOPLOSMINE (hydrophile).

### II.2.3 Avantages et inconvénients des pommades

#### II.2.3.1 Avantages

- Application directe des médicaments sur la région affectée, c.à.d. l'endroit d'action qui est soit locale, ou alors une action générale peut être réalisée par certains médicaments, à fort degré de pénétration [12].
- Résorption constante et régularisée et action prolongée.
- Une meilleure biodisponibilité, en évitant la dégradation dans le tube digestif et la métabolisation hépatique [13].

#### II.2.3.2 Inconvénients

Lors d'un accident (brûlure, lésion) ou infection cutanées graves, la perméabilité de la peau augmentée et certaines substances incapables de la traverser normalement sont absorbés et provoquent des réactions secondaires [14].

### II.3 Présentation du médicament PHANAZOL

#### II.3.1 Définition

PHANAZOL est une préparation semi solide destinée à être administrée en usage topique par voie cutanée sur la peau.

Ce médicament d'action locale contient un antifongique de la famille des imidazolés.

Il est utilisé dans le traitement de certaines maladies de la peau, des ongles et des muqueuses, dues à des champignons microscopiques (mycoses) : candidose, pityriasis versicolores, dermatophyties [15].



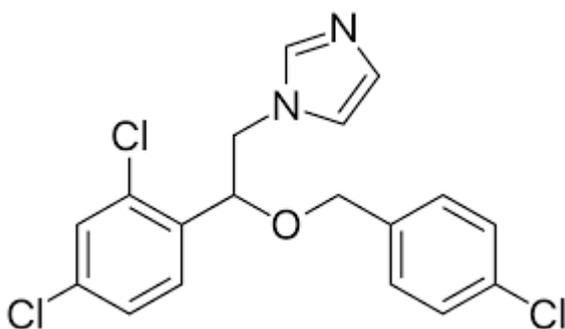
**Figure II-5:** Pommade PHANAZOL.

### II.3.2 Présentation du PHANAZOL 1 %

#### a) Principe actif PA

- **Nom commercial** : Phanazol ® Econazole nitrate à 1% crème tube de 30g.
- **DCI** : éconazole nitrate.
- **DC**: Nitrate de 1-[2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl] imidazole.

#### b) Structure chimique



**Figure II-6:** Structure chimique de l'ECONAZOLE.

- **Formule** : C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S
- **Masse molaire** : 381,683 g/mol
- **Point d'ébullition** : 533,8 °C

### II.3.3 Classe pharmaco-thérapeutique

C'est un Antifongique de la famille : imidazolés

### II.3.4 Condition de conservation

Conserver dans un récipient fermé et protégé contre la lumière et l'humidité entre 15 et 30°C

### II.3.5 Excipients

Les excipients utilisés pour la fabrication du PHANAZOL sont représentés dans le tableau suivant :

## *Chapitre II : Généralités sur les médicaments et les pommades dermiques*

---

**Tableau II-1:** Fonction des composants du PHANAZOL.

<b>Composants</b>	<b>Fonction</b>
Myristate isopropylique	Emulsifiant
Acide stéarique	Acidifiant (Agent de durcissement)
Alcool cérylique	Stabilisant
Polyoxy-40-Stéarate	Emulsifiant
Butylhydroxy toluene	Conservateur
Parahydroxy benzoate de méthyl	Conservateur
Lauryl sulfate de sodium	Emulsifiant
Propylen glycole	Agent d'hydratation
Eau purifiée	Solvant

***Chapitre III : Etapes de fabrication  
et de contrôle de qualité de  
PHANAZOL 1%***



## **Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %**

---

Cette partie est consacrée à l'étude expérimentale de la fabrication et du contrôle physicochimique d'une crème pharmaceutique PHANAZOL 1 %. Qui a été réalisée au niveau de SAIDAL de Dar El-Beida la partie expérimentale de ce travail est subdivisée en trois sous- parties :

L'analyse des matières premières utilisés dans la formulation en suivant les réglementations internationales de conformité.

Ensuite, le suivi de la fabrication de crème PHANAZOL 1% . .

Et enfin, le contrôle physicochimique du produit fini, tout en suivant les étapes nécessaires de contrôle du médicament au cours de sa fabrication.

### **III.1 Contrôle de la matière première**

#### **III.1.1 Matériels utilisés**

- Balances portée 60 Kg de type METTLER et SARTORIUS, 300 Kg type METTLRE et SARTORIUS
- Balance 323 Kg SARTORIUS
- Cuve de pré- mélange en acier inoxydable de capacité 200 Litres. muni d'un agitateur
- Cuve de préparation en acier à double paroi de marque FRYMA de capacité 400 Kg muni d'un thermostat. d'une pompe à vide. d'un racleur mélangeur et d'un homogénéisateur
- Cuve de stockage en acier inoxydable de capacité 500 Litres de marque GUERIN
- Cuve de stockage en acier inoxydable de capacité 400 Kg de marque FRYMA munie d'un agitateur
- Pompe de transfert
- Un conge et un fut en inox
- Filtre en tissu
- Entubeuse de ligne de conditionnement, encartonneuse, vignetteuse
- Balance analytique
- Verreries : pipettes, fioles jaugées, papiers filtres, tube à essais, boîte de pétrie
- pH mètre
- plaque chauffante

## **Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %**

---

- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).
- Autoclave

### **III.1.2 Protocole expérimentale**

#### **III.1.2.1 Echantillonnage de la matière première**

Les étapes d'échantillonnage des principes actifs et des excipients sont les suivantes :

- Ouvrir l'emballage et effectuer une inspection visuelle préliminaire de la couleur, de l'odeur et de l'aspect de la matière première.
- Insérer un grattoir horizontal dans le baril, verser le contenu dans le récipient et prélever des échantillons à différents endroits au milieu, en haut et en bas du baril. Indiquer le numéro de lot et la date d'échantillonnage correspondante sur chaque contenant
- Répartir l'échantillon dans deux conteneurs, l'un pour l'analyse et l'autre pour l'archivage comme échantillon de référence en cas de contamination.
- Fermer hermétiquement l'emballage une fois le prélèvement d'échantillon est terminé.

### **III.1.3 Analyse du principe actif (éconazole)**

#### **III.1.3.1 Caractères organoleptiques**

➤ **Aspect du PA**

**Principe :** on pose sur un papier blanc une petite quantité d'éconazole nitrate et on examine l'aspect et la couleur.

**Résultat :** Poudre cristalline blanche, ou sensiblement



**Figure III-1:** Principe actif.

### *Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %*

#### ➤ **La solubilité**

La solubilité du principe actif (nitrate d'éconazole) a été testée dans trois solvants différents comme il est indiqué dans le tableau suivant :

**Tableau III-1:** Résultats de test de la solubilité.

Solvant	Volume du solvant (mL)	Masse d'échantillon (nitrate d'éconazole) mise dans le volume du solvant (g)	Résultats
Eau	200	0.1	Très peu soluble
Ethanol	20	0.1	Soluble
Méthanol	2	0.1	Peu soluble

#### ➤ **Point de fusion**

La détermination du point de fusion a été faite à l'aide d'un fusiomètre elle permet d'identifier les formulations stables (poudres).

Chaque préparation pure correspond à une valeur de point de fusion précise, mais la présence d'impuretés ou la complexité de celle-ci fait diminuer cette valeur, la Pharmacopée stipule une plage de point de fusion dont la préparation ne doit pas s'écarter. Le point de fusion du nitrate d'éconazole est compris entre 161°C et 166°C .



**Figure III-2:** Un fusiomètre.

### **Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %**

Des tubes capillaires de 5 cm soudés à une extrémité ont été remplis d'une certaine quantité de poudre de nitrate d'éconazole. Dans l'unité de fusion et après l'allumage du fusible, la température a été progressivement augmentée tout en observant la poudre par la fonte. Une fois la fusion est complète (toute la poudre devient liquide), la température correspondante doit être notée.

**Résultat** : d'après la mesure effectuée le point de fusion trouvé est de 164,7 °C.

#### ➤ **Identification du principe actif**

L'identification du principe actif a été faite par la spectrophotométrie IR. Le spectre de nitrate d'éconazole trouvé doit être identique à celui de l'étalon SCR



**Figure III-3:** Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.

Les spectres IR de nitrate d'éconazole (essai) et celui d'éconazole selon le critère de pharmacopée.

#### ➤ **Perte à la dessiccation**

On met 1g de nitrate d'éconazole dans l'étuve pendant 4h à 105 °C

La perte est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Perte} = \frac{(\rho_i + \rho_e) - \rho_f}{\rho_e} \times 100$$

$\rho_i$  : poids de bécher vide. .

$\rho_f$  : poids de bécher contenant l'essai.

$\rho_e$  : poids d'essai.

### Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %

La perte à la dessiccation trouvée pour le nitrate d'éconazole étudié est de 0.15%. Ce résultat est conforme à la norme (Norme  $\leq 0.5\%$ ).

#### ➤ Dosage du principe actif

Par titrimétrie (Norme : 99.0% à 101.0%)

Le dosage du principe actif se fait par titrimétrie

- Dissoudre 0.4g de nitrate d'éconazole dans 50 mL d'acide acétique anhydre R et ajouté quelque goutte de  **$\alpha$  naphthalo benzène** comme indicateur coloré jusqu'à l'obtention d'une couleur jaune à orange .
- Titrer par l'acide perchlorique 0.1M jusqu'à l'obtention d'une couleur vert.
- Lire le volume  $V_a$ .

Mais d'autre part, on doit effectuer un essai à blanc qui consiste en la réalisation du titrage en absence de la substance à doser c'est à dire l'éconazole nitrate.

- Préparer une solution à blanc (50 mL d'acide acétique anhydre R+ quelques gouttes de  **$\alpha$  naphthalo benzène**).
- Titrer par l'acide perchlorique 0.1 M, jusqu'à l'obtention de couleur verte.
- Lire le volume  $V_b$ .

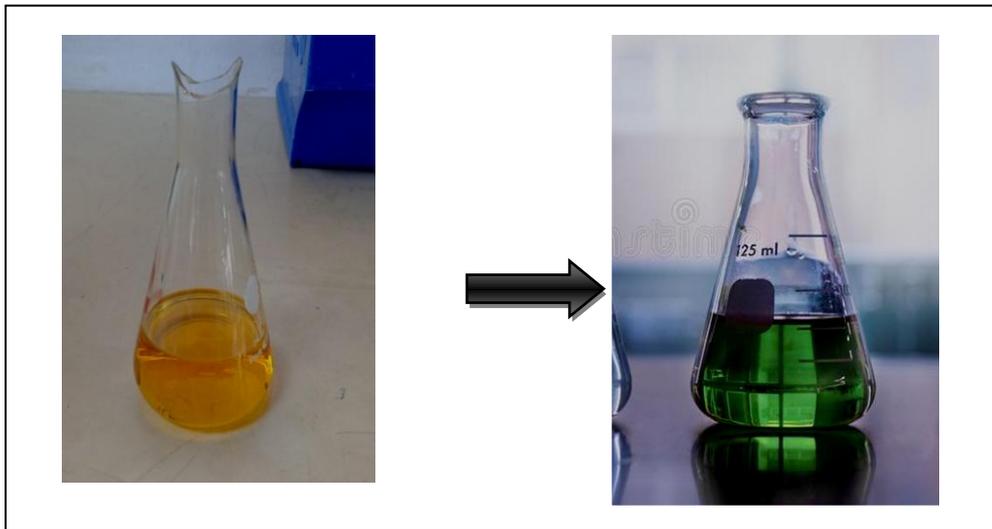


Figure III-4: Solution d'éconazole avant et après le dosage.

Le dosage de l'éconazole nitrate est calculé suivant la formule :

$$D = \frac{(v \times 44.7 \times F)}{\rho_e} \times 100 \times \frac{100}{100 - \text{perte}}$$

$\rho_e$  ; poids d'essai.

$V_a$  : la quantité de  $\text{HClO}_4$  0.1 M pour la solution d'éconazole (mL).

### **Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %**

V<sub>b</sub> : la quantité de HClO<sub>4</sub> 0.1 M pour la solution à blanc (mL).

V : volume (V<sub>b</sub> - V<sub>a</sub>).

F : facteur de correction déterminé lors de la préparation de la solution d'acide perchlorique.

Le dosage du principe actif trouvé est **D = 99.54**.

#### **III.1.4 Résultats d'analyse du principe actif : Econazole nitrate**

Le tableau suivant (Tableau III.2) résume tous les résultats des différentes analyses physico chimiques réalisées sur le principe actif.

**Tableau III-2:** Résultats des analyses physico chimiques du nitrate d'éconazole.

<b>Tests</b>	<b>Résultats</b>	<b>Norme</b>
<b>Caractères organoleptiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect</li> <li>• Solubilité               <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Eau</li> <li>◆ Méthanol</li> <li>◆ Ethanol</li> </ul> </li> </ul>	Conforme  Conforme Conforme Conforme	Poudre cristalline blanche, ou sensiblement blanche.  Très peu soluble Soluble Peu soluble
<b>Identification :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Point de fusion</li> <li>• Spectre d'absorption IR</li> </ul>	164,7 °C  Conforme	Pf = 161 °C – 166 °C  Identique à celui de SCR
<b>Essai :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte à la dessiccation</li> </ul>	0.15 %	≤ 0 ,5 %
<b>Dosage :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titrage</li> </ul>	99.54	[98,5 – 105] %

## *Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %*

---

### **III.2 Etapes de Fabrication du PHANAZOL 1 %**

#### **III.2.1 Préparation de la phase huileuse**

##### **a) Incorporation des matières premières**

Dans la cuve de FRYMA, les cinq excipients rentrant dans la formulation du PHANAZOL ont été successivement incorporés :

- 9,00 kg Myristateisopropylique,
- 15,00 kg, Acide stéarique
- 15,00 kg, Alcool cérylique
- 6,00 kg, Polyoxyl40stéarate
- 0,030 kg .Butylhydroxy toluène

Les excipients ont été mélangés (racleur) jusqu'à dissolution complète, pendant 1 heure à une température de 70°C et une vitesse de 21 trs/min.



**Figure III-5:** Cuve de 400 kg.

### **III.2.2 Préparation de la phase aqueuse**

#### **a) Dissolution de laurylsulfate de sodium**

Dans un fut en inox, une quantité de 0,45 kg du laurylsulfate de sodium a été dissous dans 200 litres d'eau purifiée chauffée à 70°C pendant 20 minutes.



**Figure III-6:** Cuve de 200kg.

### **III.2.3 Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse**

#### **a) Transfert de la solution de laurylsulfate de Na**

- En maintenant la température à 70°C, introduire la solution de laurylsulfate de Na dans la cuve FRYMA.
- Rajouter à la fin du transfert : eau déminéralisée 20 mL et laisser agiter.
- Refroidir à température de 50°C et laisser encore agiter.

### **III.2.4 Préparation de la solution contenant le principe actif**

- Dans un conge (petit récipient), dissoudre 0,300 kg de nipagine dans le 9,00 kg de propylène glycol.
- Ajouter l'eau déminéralisée 20 litres ; chauffer à température de 40°C.
- Disperser à l'aide d'un agitateur manuel 3,00 kg d'éconazole nitrate.

## ***Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %***

---

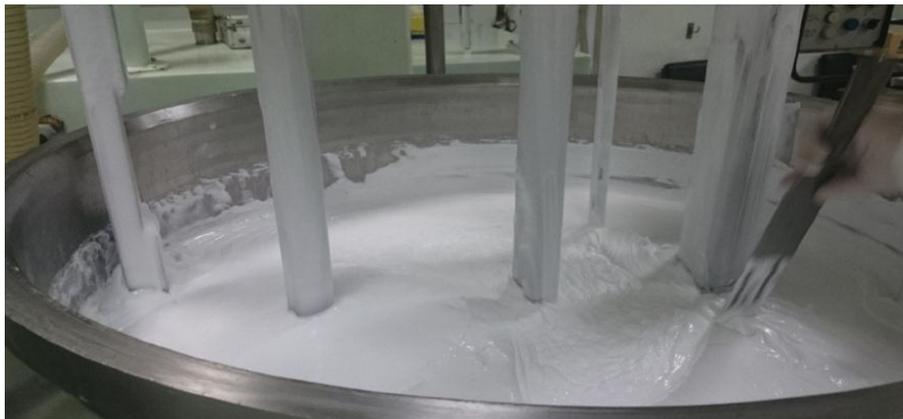
- Homogénéiser et filtrer le mélange.
- Rincer le filtre avec 2 L d'eau déminéralisée.
- Puis additionner l'eau de rinçage à la solution.

### **III.2.5 Mélange final**

- Ajouter dans la cuve FRYMA : la solution filtrée (éconazole nitrate).
- Laisser agiter à température de 40°C pendant 30 min.

### **III.2.6 Homogénéisation de la crème**

- Laisser refroidir la crème jusqu'à une température de 25°C.
- Homogénéiser la crème pendant 30 min, en laissant le mélange sous agitation.
- Procéder à la désaération pour libérer toute inclusion d'air pendant au moins 25min.



**Figure III-7:** Mélange finale.

### **III.2.7 Contrôle de la crème**

Une fois que la crème est prête, un prélèvement est effectué afin d'être contrôlé au laboratoire de contrôle de qualité pour une analyse physico-chimique au niveau de plusieurs points du mélange.

### **III.2.8 Stockage**

Transférer le mélange final (la crème) à l'aide d'une pompe vers la cuve de stockage tout en faisant passer celle-ci à travers un filtre de tissu placé à la conduite

## **Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %**

entre deux cuves, en attente du conditionnement après réception du bulletin d'analyse (conformité).



**Figure III-8:** Cuve de stockage.

### **III.3 Contrôle de qualité du produit fini PHANAZOL crème dermique**

#### **III.3.1 Aspect**



**Figure III-9:** Crème blanche.

La crème obtenue est une crème onctueuse blanche.

#### **III.3.2 Détermination du pH**

- Prendre une petite quantité du PHANAZOL dans un papier.
- Lire la valeur du pH l'écran de pH-mètre. le pH trouvé a une valeur de 2,934. Ce pH est conforme à la norme. (Norme = 2,8 – 4,2)



**Figure III-10:** pH mètre.

### **III.3.3 Dosage du principe actif par HPLC**

Opérer par chromatographie en phase liquide comme suit :

#### **a) Conditions chromatographiques**

- Mode isocratique
- Colonne C18 gel de silice octadécylsilyle pour chromatographie (5 µm) (20 cm × 4.6 mm) de préférence hypersil ODS
- Longueur d'onde : 232 nm
- Débit : 2 ml / min
- Volume d'injection : 20 µl
- Le détecteur
- Température ambiante

#### **b) Phase mobile**

- 1 volume de solution tampon
- 3 volumes de méthanol

#### **c) Préparation des solutions**

##### ➤ **Solution tampon**

Dissoudre 2.5 g de dihydrogénophosphate de potassium  $k.H_2PO_4$  et 2.5 g d'hydrogénophosphate dipotassique  $K_2HPO_4$  dans 1000ml d'eau.

##### ➤ **Solution standard interne (1)**

0.05 % m/v de solution de nitrate de miconazole dans l'méthanol.

##### ➤ **Solution (2)**

- Mélanger une quantité de crème contenant 5 mg de nitrate d'éconazol avec 10 ml de solution standard interne.
- Ajouter 27 ml de méthanol, chauffer au bain marie pendant 30 secondes puis agiter pendant 1 min.
- Ajouter 12.5 ml de solution tampon.
- Centrifuger pendant 10 min dans la centrifugeuse et récupérer le surnageant liquide.
- Filtrer si nécessaire.

### Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %

#### ➤ Solution (3)

Préparer de la même manière comme la solution (2) mais en utilisant 10 ml de méthanol à la place de la solution standard interne.

#### ➤ Solution (4)

10 ml d'une solution à 0.1 % m/v de nitrate d'éconazol SCR BP / WS dans du méthanol avec 20 ml de solution standard interne, 45 ml de méthanol et 25 ml de solution tampon.

#### ➤ Le rôle de méconazole dans le HPLC

Le méconazole est un composé chimique qui est souvent utilisé comme médicament antifongique. Dans le contexte de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), le méconazole utilisé comme composé de référence pour évaluer les performances de la méthode.

#### Formule de calcul :

Teneur en nitrate d'éconazole en %

$$T = \frac{\frac{S_{\text{ECONAZOLE}} \text{ essais}}{S_{\text{MECONAZOLE}} \text{ essais}}}{\frac{S_{\text{ECONAZOLE}} \text{ standard}}{S_{\text{MECONAZOLE}} \text{ standard}}} \times \frac{P_{\text{standard}}}{P_{\text{essais}}} \times \frac{10}{100} \times \frac{T_{pa}}{D}$$

Avec :

**T** : Teneur en nitrate d'éconazol (%)

- S éconazol essais : Surface du pic correspondant au nitrate d'éconazol dans la solution à examiner
- S méconazole essais : Surface du pic correspondant au méconazole nitrate dans la solution à examiner
- S éconazol standard : Surface du pic correspondant au nitrate d'éconazole dans la solution standard
- S méconazole nitrate : Surface de pic correspondant au méconazole nitrate dans la solution standard
- P standard : Prise d'essais du nitrate d'éconazole dans la solution standard (mg)
- P essais : Prise d'essais du produit dans la solution à examiner (mg)
- Tpa : Titre de l'éconazole nitrate (%)
- D : Dose théorique de l'éconazole nitrate dans le produit fini (1%) = (D= 1/100)

### **Chapitre III : Etapes de fabrication et contrôle de qualité de la pommade PHANAZOL 1 %**

#### **Application :**

$$S_{\text{ECONAZOLE essais}} = 2559596.09 \quad P_{\text{standard}} = 0.1016$$

$$S_{\text{MECONAZOLE essais}} = 2934284.40 \quad P_{\text{essais}} = 0.5$$

$$S_{\text{ECONAZOLE standard}} = 2677323.47 \quad \text{Tps} = 100.37\%$$

$$S_{\text{MECONAZOLE standard}} = 2848752.17 \quad D = 1/100$$

Teneur en nitrate d'éconazol trouvé est **T = 94.65 %**

#### **III.3.4 Résumé des résultats des tests physico-chimiques du produit fini PHANAZOL**

Les résultats des tests physico-chimiques effectués sur le produit fini sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau III-3:** Résultats des tests physico-chimiques du produit fini.

Test	Résultat	Norme
<b>Caractères :</b>		
• Aspect	Conforme	Une crème blanche et onctueuse.
• pH	Conforme 2.934	[2,8 – 4,2]
Dosage du principe actif par HPLC	Conforme  T = 94.65 %	[90 – 110] %

Tous les résultats d'analyse physicochimiques du principe actif et du produit fini sont dans les normes, donc le médicament PHANAZOL 1 % crème dermique fabriqué est conforme et peut être envoyé pour le conditionnement.

### **III.4 Conditionnement de PHANAZOL 1% crème dermique**

Le mélange crémeux du PHANAZOL est transporté à l'atelier de conditionnement primaire et secondaire pour le conditionnement.



**Figure III-11:** Chaîne de conditionnement (primaire et secondaire).

#### **III.4.1 Conditionnement primaire**

Le conditionnement primaire consiste en remplissage des tubes, fermeture de tube par pliage et marquage en relief, les tubes utilisés sont en aluminium qu'est les plus utilisées et recommandés.

#### **III.4.2 Conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire consiste l'emballage des boites sur lequel on doit trouver le non du produit, quelques informations sur sa composition, sa date de péremption, et l'entreprise fabricante, et une notice est aussi incrustée automatiquement.

# *Conclusion*



Cette étude qui a été portée sur la fabrication et le contrôle de qualité, d'un produit pharmaceutique à savoir une crème dermique « **Phanazol 1%** » m'a permis de déterminer la qualité de ce médicament fabriqué par l'industrie pharmaceutique algérienne (SAIDAL de DAR EL BAIDA).

Il s'agit de déterminer la qualité finale du produit fini par les méthodes d'analyses et de contrôle recommandées à l'échelle internationale et certifiées par la pharmacopée européenne, ainsi que par le dossier fabricant.

D'après cette étude je peux conclure que la qualité physico-chimique de la matière première (principe actif), et du produit fini correspondent parfaitement aux normes de la pharmacopée européenne. En effet, les résultats obtenus sont largement conformes.

Au terme de cette étude je peux dire que le médicament « **Phanazol 1%** » produit par l'unité PHARMAL du groupe SAIDAL est en parfaite conformité avec les normes internationales.

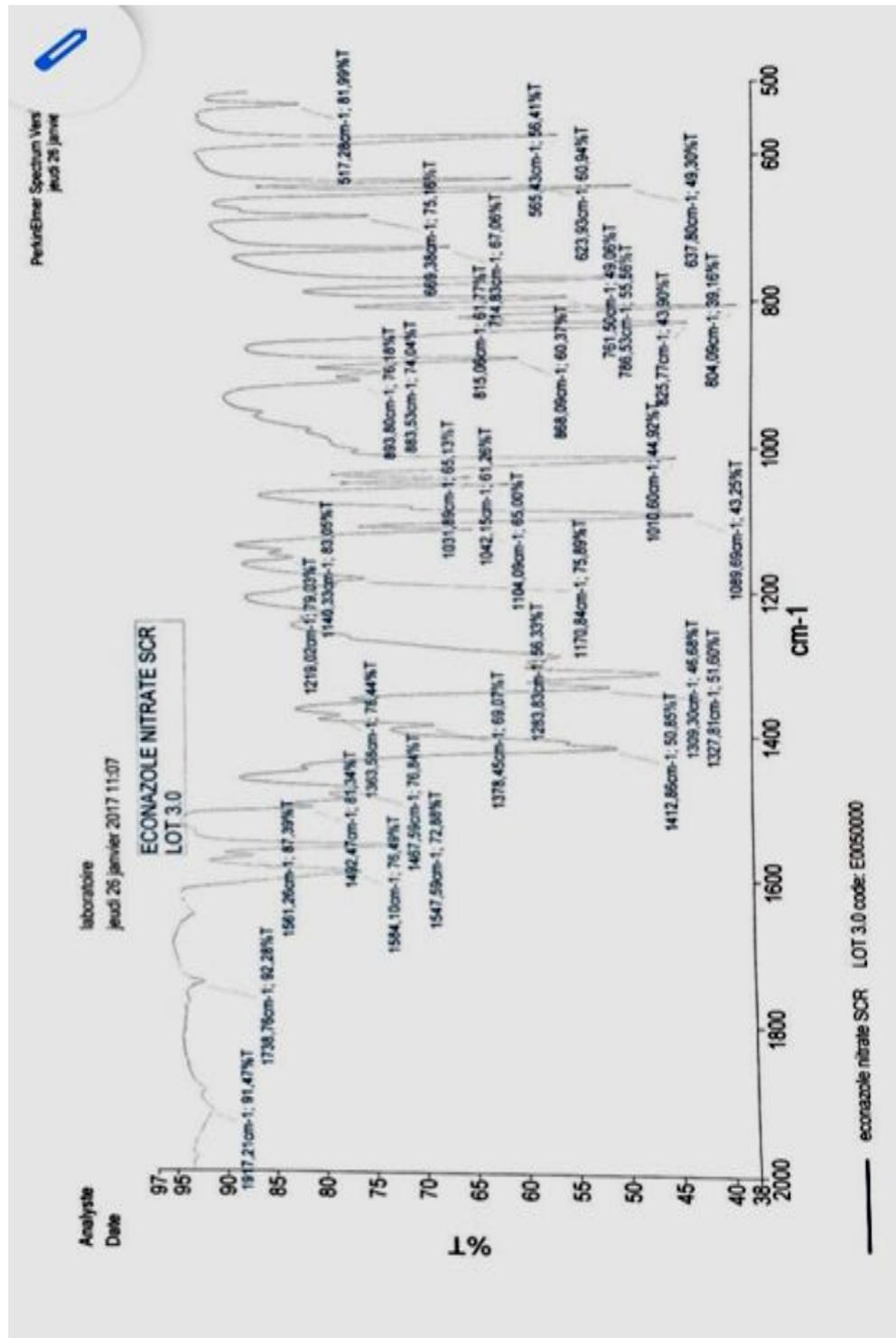
En conséquence, le produit fini fabriqué est de bonne qualité commercialisé et consommé sans aucun risque sur la santé humaine.

*Références bibliographiques*

- [1] [archive], sur El Watan, 9 juillet 2014 (consulté le 20 septembre 2016).
- [2] [www.elmoudjahid.com](http://www.elmoudjahid.com)
- [3] « Groupe Saïdal: inauguration du 1er centre national de bioéquivalence - Radio Algérienne » [archive], sur [radioalgerie.dz](http://radioalgerie.dz)
- [4] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Medicament-page-2.html>
- [5] A. Helali, pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage, 2ème édition, Alger, (1989).
- [6] Graham L, P, « Chimie pharmaceutique », Edition 2003
- [7] MOHDEB, F« Etude de validation du processus de fabrication d'une forme sèche (Comprimé) », mémoire D.E.U.A E en chimie industrielle a Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumedienne 2008
- [8] Z. ORPHEE., (2008), « Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry », Thèse de doctorat de pharmacie, Université de Ghinia
- [9] [http://fr.ambafranceus.org/IMG/pdf/fiche\\_additifs\\_et\\_colorants\\_actualisation\\_2013.pdf](http://fr.ambafranceus.org/IMG/pdf/fiche_additifs_et_colorants_actualisation_2013.pdf)
- [10] K. ABADI et R. OMRI, Etude vérificatif de la validité des concentrations des quelques composés actifs dans les médicaments commercialisés, 2014.
- [11] R. SONOGO, Formulation d'une pommade dermique à base d'extraits de *Mitracarpus Scaber* Département Médecine Traditionnelle, B.P. 1746 Bamako-Mali, 2006
- [12] Pierre Allain. pharmacologie, les médicaments. cmd, p 410, 3ème édition, ( 2000).
- [13] M. Moulin, A. Coquerel. pharmacologie, connaissances et pratique p 261. Masson 2ème édition, ( 2002).
- [14] J.M. Ajache, S. Ajache et R. Renoux. Initiation à la connaissance du médicament p17, 18. Masson 4ème édition. (2000).
- [15] dossier pharmaceutique de PHANAZOLE

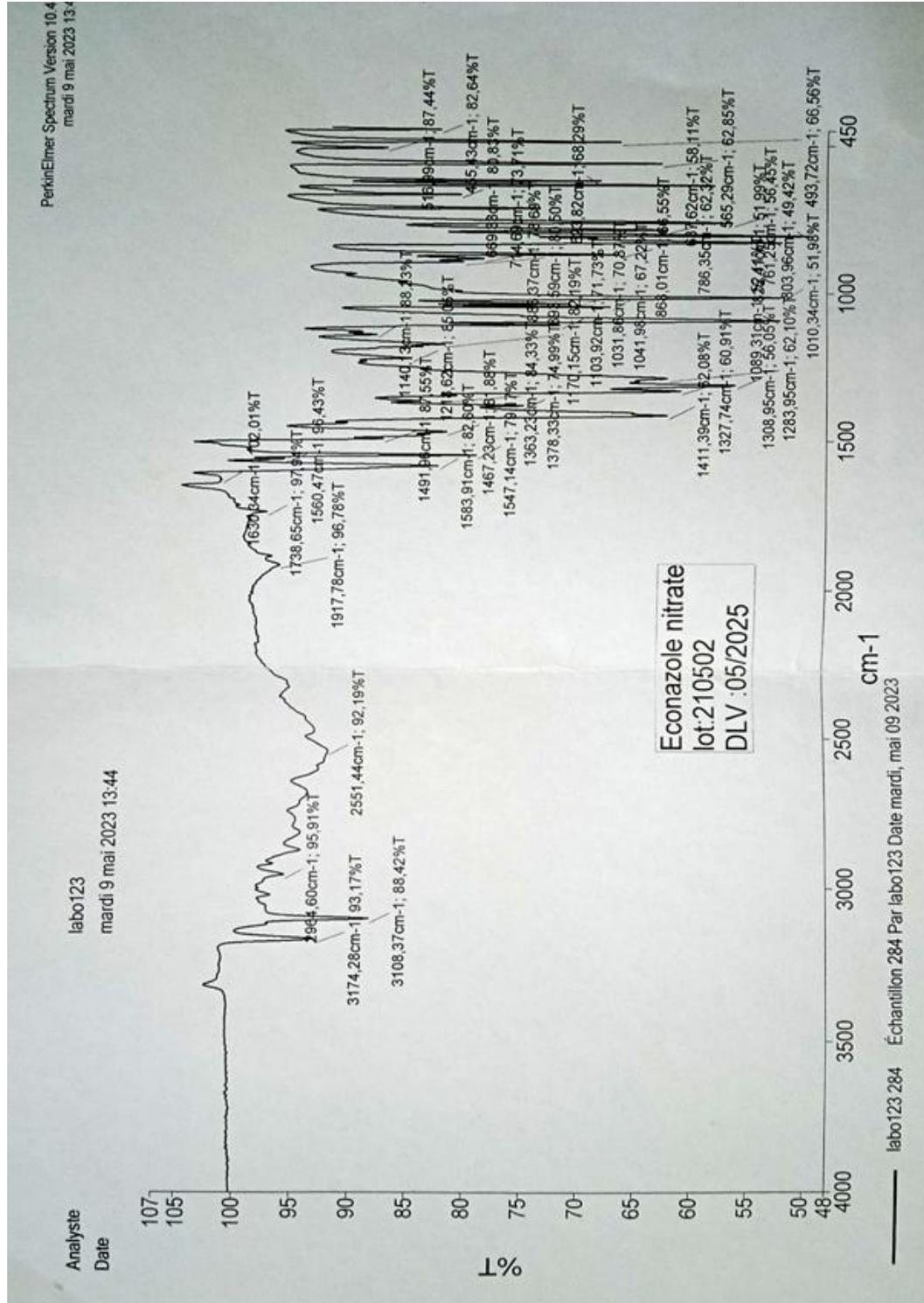
## Annexe 01 :

Spectre IR de nitrate d'éconazole SCR.



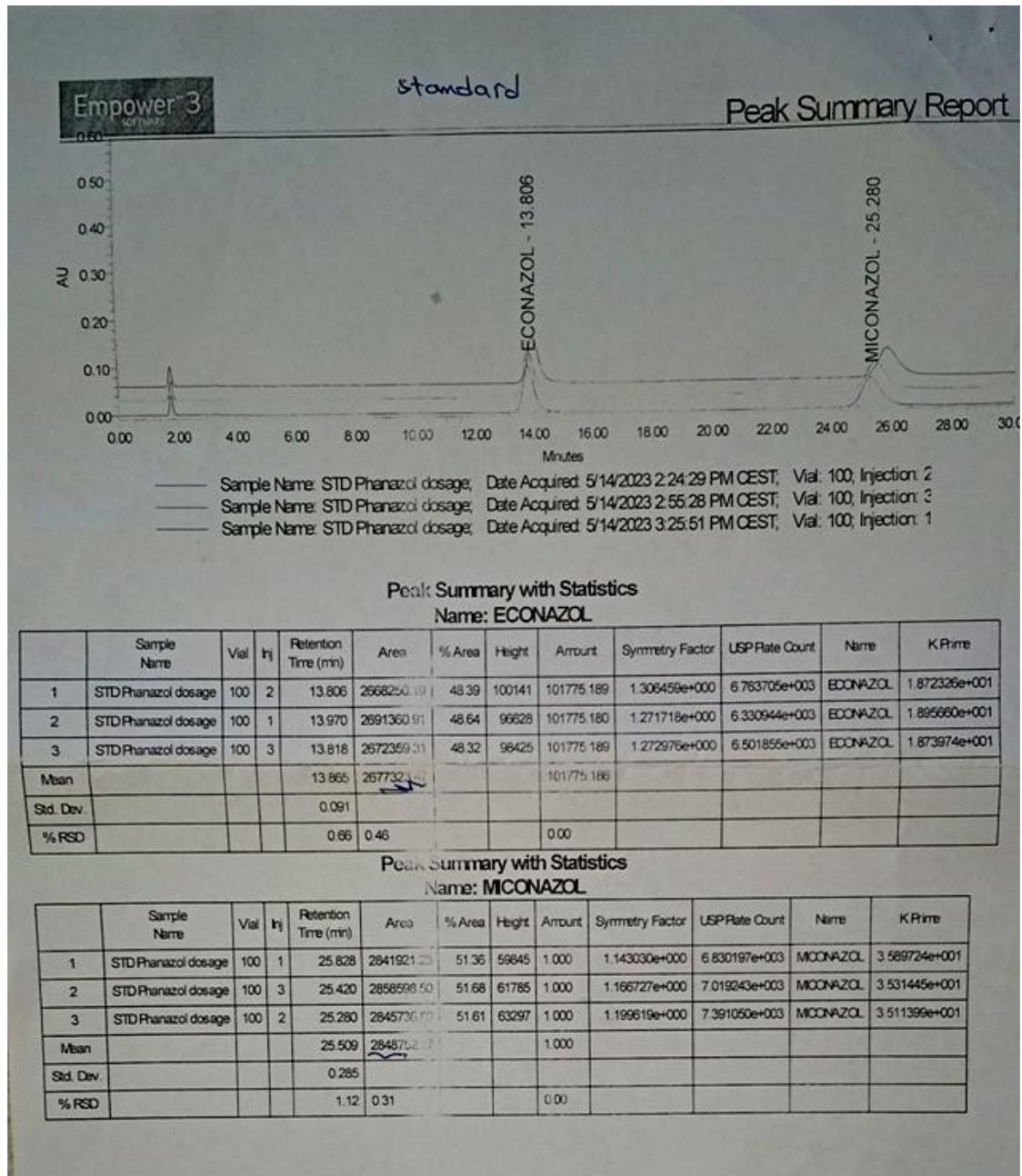
Annexe 02 :

Spectre IR d'éconazole d'essais.



Annexe 03 :

Spectre de HPLC standard.



## Annexe 04 :

Spectre de HPLC d'essais.

