



Université Akli Mohand Oulhadj
Institut De Technologie



MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue De l'obtention Du Diplôme De licence professionnelle

Département : technologie chimique industriel

Filière : Génie chimique industriel

Option : Génies Des formulations

Thème :

Processus de la production et de contrôle qualité
d'un produit générique phanazol crème
dermique 1%

Présenté par :

DJILALI AISSA BOUCHRA

SALHI ABIR AMIRA

Encadreur :

Mr AZZOUG MOHAMED

Année universitaire 2023/2024



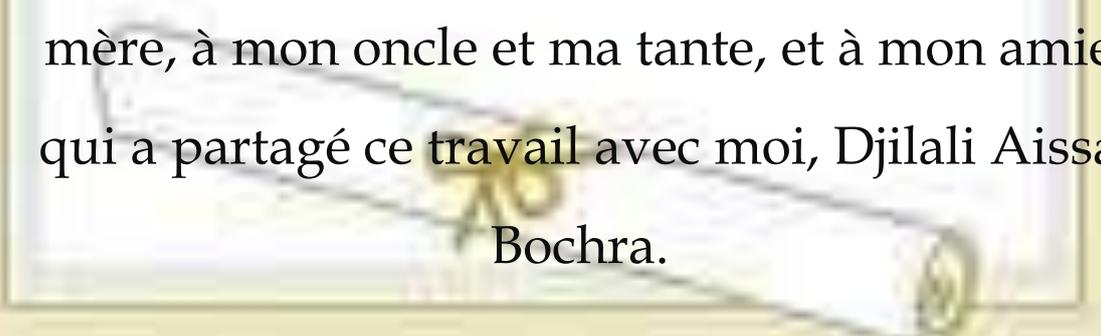
REMERCIEMENTS

ET

DÉDICACES

Je dédie mon mémoire de fin d'études à mon honorable professeur (Mohamed Azzoge) qui a supervisé ces travaux, à l'Institut de Technologie de l'Université de Bouira, à Sidal et à tout son personnel.

Je dédie cette remise de diplôme à ma mère, la prunelle de mes yeux, à mes frères Fatima rofida Mohamed arzak et jouri bien-aimés, à mon grand-père, ma bien-aimée et ma grand-mère, à mon oncle et ma tante, et à mon amie qui a partagé ce travail avec moi, Djilali Aissa Bochra.



MERCI



REMERCIEMENTS

ET

DÉDICACES

Je dédie ce travail à mon honorable professeur,
Mohamed Azzoge, qui a supervisé ces travaux,
à l'Institut de Technologie de Bouira, à la
Fondation Sidal, et à tout le personnel, petit et
grand. Je dédie également ce travail à mon cher
père et. ma mère bien-aimée, à mes sœurs,
Fatima Sumaya Afaf et Baraa, à mon grand-père
et ma grand-mère, à mon compagnon et ami de
chemin, à ma sœur que ma mère n'a pas mise au
monde, Salhi Amira



MERCI

Résumé

L'analyse des médicaments de la forme pâteuse (crème) nécessite des techniques analytiques spécifiques et sensibles.

Le but de notre étude est la caractérisation et le contrôle des matières premières, puis la fabrication et caractérisation de produit fini (PHANAZOL 1% crème dermique) jusqu'à le conditionnement.

Le crème phanazol est un médicament antifongique efficace. Le suivi de sa production ainsi que l'analyse physico-chimique et microbiologique effectué, nous a permis la conformité de ce médicament selon les normes pharmacopées européennes.

ملخص :

يتطلب تحليل الأدوية على شكل معجون (كريم) تقنيات تحليلية محددة وحساسة. الهدف من دراستنا هو توصيف المواد الخام ومراقبتها، ثم تصنيع وتوصيف المنتج النهائي (كريم فانازول 1% الجلدي) وصولاً إلى التعبئة والتغليف. كريم الفانازول هو دواء فعال مضاد للفطريات. إن مراقبة إنتاجه وكذلك التحليل الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي الذي تم إجراؤه سمح لنا بمطابقة هذا الدواء وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبي.

Sammury

The analysis of drugs in the paste (cream) form requires specific and sensitive analytical techniques.

The aim of our study is the characterization and control of raw materials, then the manufacturing and characterization of the finished product (PHANAZOL 1% dermal cream) up to packaging.

Phanazol cream is an effective antifungal medication. The monitoring of its production as well as the physicochemical and microbiological analysis carried out allowed us the conformity of this medicine according to European pharmacopoeia standards.

Table des matière

Liste des tableaux

Liste des figures

Notation

Introduction générale.....	1
CHAPITRE I : Présentation du groupe SAIDAL :	
I- 1. Filiale PHARMAL.....	3
I- 2. Filiale PHARMAL de Dar El-Beida.....	3
I- 2.1. Présentation	3
I- 2.2. Situation géographique.....	3
I- 2.3. Infrastructure de l'usine.....	3
I- 2.4 . Capacité et stockage	4
CHAPITRE II : Présentation de phanazol	
II.1.Généralité.....	6
II.1.1. Les crèmes hydrophobes	6
II.1.2. Les crèmes lipophiles	6
II.2. Les pommade.....	6
II.2.1. Les pommades hydrophobes	6
II.2.2. Les pommades hydrophiles.....	6
II.2.3. Les avantages et les inconvénients des pommades.....	7
II.3. Présentation de médicament PHANAZOL.....	7
II.3.1 Le principe actif.....	8
II.3.2 Les excipients.....	9
II.4 Indications thérapeutiques	10
II.5. Contre-indications.....	10
II.6.....	Effets indésirables
.....	10
II.7.1.Définition :	11
II.7.2 Classification des antifongiques.....	11
II.7.3 Effets indésirables	11

Table des matières

II.8. Procédé de fabrication de phanazol® crème dermique à 1%	11
II.8.1. Procédé de Préparation du produit fini	11
II.8.2. Contrôle au cours de fabrication	14
II.8.3. Validation du procédé	15
II.9 Généralité du Contrôle de qualité.....	Erreur ! Signet non défini.
II.9.1. Méthodes d'analyse physicochimique des médicaments	17
II.9.1.1 Spectroscopie Ultraviolet (UV)	17
II.9.1.2.Chromatographie.....	20
II.9.1.3. Principe de chromatographie.....	20
II.9.1.4. Classification des méthodes chromatographiques	21
II.9.1.5. Chromatographie sur couche mince.....	22
Chapitre III : Partie expérimentale.....	25
III.1. Introduction.....	25
III.2. Matériels et matériaux utilisées	26
III.3. Protocole expérimentale.....	26
III.3.1. Echantillonnage de la matière première	26
III.3. 2. Analyse de principe actif	27
III.3.3. Analyses physicochimique des excipients.....	32
III.3.3.1.Nipagine.....	32
III.3.3.2. Contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée	34
III3.3.2.1. Contrôle physico-chimique.....	34
III.3.3.2.2. Contrôle microbiologie de l'eau purifiée.....	36
III.4.Fabrication de PHANAZOL	37
III.4.1. Préparation de la phase huileuse.....	37
III.4.2. Préparation de la phase aqueuse	38
III.4.3. Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse	38
III.4.4. Préparation de la solution contenant le principe actif.....	39
III.4.5. Mélange final	39
III.4.6. Homogénéisation de la crème.....	39
III.4.7. Contrôle du la crème.....	40

Table des matières

III.4.8. Stockage	40
III.5. Contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique	40
III.5.1. Contrôle physico-chimique	40
III.5.2. Contrôle microbiologie de produit fini PHANAZOL	43

Bibliographique

Annexe 1

Annexe 2

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I.1: Fonction des composants du PHANAZOL	9
Tableau I. 2 : Schéma de fabrication de Phanazol crème [17].	13
Tableau II. 3 : les longueurs d'onde de spectre UV [8].	17

Liste des figures

Liste des figures

Figure I.1. : Boite du phanazol.....	7
Figure I. 2: Formule chimique développée d'éconazole nitrate	8
Figure II. 3 : Principe de fonctionnement de spectroscopie UV/Visible. ...	18
Figure II. 4 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique.	19
FigureIII. 5 : Forme développée d'éconazole nitrate	27
Figure III. 1 : Un fusiomètre.	28
Figure III. 7: Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.	29
Figure III. 8: Dosage par titrimétrie.	31
Figure III. 9 : Cuve de 400 kg.	37
Figure III. 10 : Cuve de 200kg	38
<u>Figure : III.11.</u> Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse.....	50
FigureIII. 12 : Mélange finale.....	39
Figure III. 13: cuve de stockage.	40
Figure III. 14 Appariel de PH mètre.....	41
Figure III. 15: Spectrophotomètre d'absorption UV-Visible.....	41
FigureIII. 16: Chaine de conditionnement (primaire et secondaire)	45

Observation

Observation :

C₁₅H₁₃N₃O₄S : Econazole nitrate.

DCI : dénomination commun international.

DC : Dénomination chimique.

PA : Principe actif.

SCR : Substance chimique de référence.

NaOH : Hydroxyde de sodium.

UV-visible : Ultra-Violet visible.

IR : Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.

CCM : chromatographie couche mince.

T: Transmittance.

A: Absorbance. μm : micromètre. nm : nanomètre.

C° : degré celsius.

UFC : Unité formant une colonie.

R2A: La gélose R2A (Reasoner's 2A).

DGAT : Dénombrement de germes aérobies totaux.

DMLT : Dénombrement de moisissures et levures totales.

TSA: Trypticasien soy AGAR.

TSB: Trypticasien soy Broth.

NET: Le ériochrome de titrage.

EDTA: Ethylène Diamine Tétra-Acétique, ou acide ethylene diamine tétra acétique.

R2A: La gélose R2A (Reasoner's 2A).

BCS : Clinical science biologique.

T (°C) : Température

M(g) : Masse

Observation

λ (Nm) : Longueur d'onde

t (Min) : Temps

C (ppm) : Partie par million

λ (Nm) : Nano mètre

C ($\mu\text{s}/\text{cm}$) : Conductivité

T (%) : Teneur

DO (%) : Densité optique

Introduction générale

Introduction générale

Un médicament est un produit destiné à traiter une affection médicale aux principes actifs qu'il contient, un médicament peut être administré par voie orale, injection, rectale, par voie cutanée, Il peut se présenter sous de cachet, d'ampoule, de pommade ou de sirop.

Le médicament peut être utilisé pour détruire des bactéries, ou soulager une douleur, pour diminuer un symptôme ou pour pallier une carence. Certains médicaments nécessitent une prescription médicale pour être délivrés, notamment en raison de leur effet secondaire, de leur toxicité, de leur propriété addictive.

Ils sont constitués de principes actifs qui agissant sur la cible, d'excipients pour les caractères organoleptiques.

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 tout de la durée de validité proposée.

Notre étude a porté sur la fabrication et caractérisation d'un produit fini, « Phanazol forme crème dermique à 0.1 % » qui est un antifongique dont la 1^{ère} dénomination chimique international est : éconazole nitrate.

Les deux premiers chapitres ont été consacrés à l'étude théorique sur les médicaments, et les pommades ainsi que les méthodes d'analyse physicochimique.

La partie expérimentale est consacré au contrôle des matières premières, puis la fabrication de médicament et enfin le contrôle de conformité du produit fini jusqu'au conditionnement, selon les normes de la pharmacopée européennes.

CHAPITRE I :

Présentation du groupe SAIDAL



1.Présentation du groupe SAIDAL :

SAIDAL est un groupe industriel spécialité dans la fabrication des produits pharmaceutiques. Leader de cette industrie en Algérie, il constitue un important pôle industriel dans le bassin méditerranéen. Il en possède plusieurs filiales dont la filiale

PHARMAL.

2. Filiale PHARMAL

Infrastructure :

- Usine de Dar El Beida
- Usine de Constantine et laboratoire
- Usine d'Annaba

3. Filiale PHARMAL de Dar El-Beida

3.1. Présentation

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des unités de pharmal. Cette unité existe depuis 1958.Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation.

L'activité était limitée en fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques.

Actuellement, cette usine fabrique des médicaments de différentes formes.

3.2. Situation géographique

Située à l'est de la zone industrielle d'Oued-Smar, et 20 Km à l'est d'Alger, limitée au nord par la société P. FAIZER, au par l'autoroute. A l'est par le parc de la présidence et à l'ouest par la pharmacie centrale des hôpitaux.

3.3. Infrastructure de l'usine

L'usine se compose de :

- Trois ateliers de production :
 - a) Atelier forme pâteuse (gel, pommade, crème).
 - b) Atelier forme liquide (sirop, solution, suspension).
 - c) Atelier forme sèche (comprimés, gélules).
- Laboratoire de contrôle de qualité chargé de l'analyse physique-chimique et biologique.

Présentation du groupe SAIDAL

- Magasin central.
- Station de traitement des eaux.
- Salle à chaudière, soute et à bêche à eau.
- Local pour groupe électrogène.
- Bloc admiratifs.
- Deux postes de garde.
- Cantine et vestiaires.

3.4 . Capacité et stockage

La surface de stockage de l'usine est de 6.6 m² (4600 palettes).

CHAPITRE II :

Présentation de phanazol



Produits S Vidal

CHAPITER II : Présentation de phanazol**II.1.Généralité**

Les crèmes ou émulsions épaissies sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile (huileuse) et d'une phase hydrophile (aqueuse).

II.1.1 Les émulsions :

Une émulsion est une dispersion d'un liquide A, sous la forme de fines gouttelettes ou globules de diamètre généralement $< 0.1\mu\text{m}$ au sein d'un autre liquide B. le liquide A est non miscible au liquide B.

II.1.2. Les 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 des monoglycérides.

II.1.3. Les crèmes lipophiles

Dans les crèmes lipophiles la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile- dans-eau tels des savons de sodium ou detriéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile [1].

II.2. Les pommade

Les pommades sont des crèmes dermique de consistance molles dont la phase aqueuse est importante.

Elles se composent d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dispersées des substances liquides ou solides On trouve :

II.2.1. Les pommades hydrophobes

Les pommades hydrophobes (lipophiles) en peuvent absorber que de petite quantité d'eau. Les substances les plus communément employée pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales.

II.2.2. Les pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau.

Cet excipient est habituellement constitué de mélange de macrogols

(polyéthylèneglycols) liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau.

II.2.3. Les avantages et les inconvénients des pommades

A- Les 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 réalisé par certain médicaments, a fort degré de pénétration [5].
- Résorption constante et régularisé et action prolongée.
- Une meilleure biodisponibilité, en évitant la dégradation dans le tube digestif et la métabolisation hépatique [6].

B- Les inconvénients

Lorsque 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 [1].

II.3. Présentation de médicament PHANAZOL

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 [6].



Figure I.1. : Boite du phanazol

II.3.1 Le principe actif

II.3.1.1 Définition

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. Structure chimique

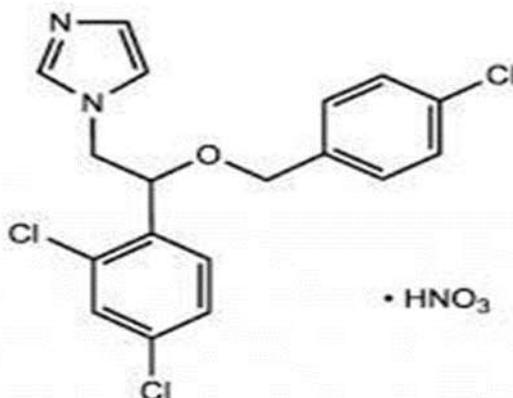


Figure I . 2: Formule chimique développée d'éconazole nitrate

Classe pharmaco-thérapeutique

Antifongique : imidazolés.

II.3.1.2 La pharmacodynamique

L'éconazole nitrate est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.

L'activité fongicide a été démontrée in vitro et s'exerce sur la plupart des agents responsables des mycoses cutanéomuqueuses :

- Dermatopytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum)
- Candida et autre levures
- Moisissures et autres champignons

L'activité antibactérienne a été démontrée in vitro vis-à-vis des bactéries Gram+.

Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique

(Inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries).

II.3.1.3 Pharmacocinétique

Les expériences in vivo effectuées chez des volontaires sains (avec ou sans pansement occlusif) ont montré que le nitrate d'éconazole pénètre les couches cellulaires dermiques les plus profondes. Dans les couches supérieures du derme et dans l'épiderme, le nitrate d'éconazole atteint des concentrations fongicides.

Le nitrate d'éconazole s'accumule en grande quantité dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir. Le taux de résorption systématique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée [14].

Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

Condition de conservation

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

II.3.2 Les excipients

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

Tableau II.1: Fonction des composants du PHANAZOL

Composants	Fonction
Econazole (nitrate)	Principe actif
Myristateisopropylique	Emollient
Acide stéarique	Agent de durcissement
Alcoolcetylique	Emollient
Polyoxy-40-Stéarate	Agent émulsifiant
Butylhydroxytoluene	Antioxydant
Methyleparaban	Conservateur
Laurylsulfate de sodium	Agent émulsifiant

Propylene glycol	Humectant
Eau purifiée	Solvant

II.4 Indications thérapeutiques

PHANAZOL est indiqué dans le traitement de :

- **Candidoses**
 - Mycoses des plis non macérées (intertrigo génitale, sous mammaire interdigital).
 - Mycoses des ongles (onyxis, perionyxis), mycose cutanées

Dermatophyties

- Dermatophyties de la peau glabre (herpès-circiné), eczéma marginé de hébra.
- Intertrigos des orteils (pied d'athlète), teignes, la gale.
- **Pityriasis versicolor**
 - Infections bactériennes susceptibles (érythrasma) [8].

II.5. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des autres composants
- Hypersensibilité aux imidazolés

II.6. Effets indésirables

Du fait du faible taux de résorption de l'éconazole (0,5% à 2 %) sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systématiques.

Cependant sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion), il faut être attentif à cette éventualité. Rares manifestation d'intolérance : sensations de brûlure ou parfois prurit et rougeur de la peau.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse sauf avis contraire de médecin traitant [15].

II.7. Les Antifongiques

II.7.1.Définition :

Les antifongique ou fongicides sont des médicaments possèdent la capacité de traiter les mycoses, c'est à dire des infections causés par des champignons microscopiques et levures.

II.7.2 Classification des antifongiques

Les médicaments antifongiques appartiennent essentiellement à trois grands groupes :

- **Polyènes**
 - Amphotéricine B
- **Dérivés azolés**
 - Imidazolés : Kétoconazole utilisé en usage systémiques ou local.
 - Nombreux autres dérivés imidazolés à usage local : Econazole.
 - Triazolés à usage systémique : Floconazole, itraconazole, voriconazole.
- **Autres antifongiques**
 - Usage systémique : flucytocine, terbinafine, capsosfungine.
 - Usage local : amorolfine, terbinafine.

II.7.3 Effets indésirables

- Les effets indésirables concernent pour les antifongiques systémiques ou locaux :
- Toxicité hématologique pour l'amphotéricine B et la flucytocine.
- Toxicité hépatique pour le kétoconazole, l'itraconazole.
- Prurit, rash cutané [16].

II.8. Procédé de fabrication de phanazol® crème dermique à 1%

II.8.1. Procédé de Préparation du produit fini

Etape 1 : pesée des matières premières.

Pesez les matières premières à l'aide d'une balance de type Mettler de 200 à 250 Kg, dans des récipients séparés et adaptés, en acier inoxydable, selon les quantités mentionnées dans la formule de fabrication.

Etape 2

Dans une cuve de mélange FRYMA introduire : l'isopropylmyristate, l'acide stéarique, l'alcool cétylique, le polyoxyl 40 stéarate, le butyle

hydroxytoluène. Mélanger jusqu'à dissolution complète pendant 30 à 60min à une température de 70°C et à une vitesse d'agitation de 21trs/min.

Etape 3

Dans un fût en inox, dissoudre le laurylsulfate de sodium dans 200 litres d'eau purifiée chauffée à 70°C

Etape 4

Dans le mélangeur FRYMA, introduire la solution de lauryl sulfate de sodium en maintenant la température à 70°C, laisser refroidir à 50°C et laisser agiter.

Etape 5

Dissoudre dans un conge le méthyl parabaen dans le propylène glycol, ajouter de l'eau purifiée et chauffée à 40°C, disperser à l'aide d'un agitateur manuel l'éconazole nitrate.

Etape 6

Introduire le mélange de l'étape 5 dans la cuve de FRYMA et laisser agiter pendant 30 minutes à une température de 40 °C.

Etape 7

Laisser refroidir la crème jusqu'à une température 25°C.

Homogénéiser pendant 30 minutes en la laissant sous agitation.

Procéder à la désaération de la crème afin qu'elle soit libérée de toute inclusion d'air pendant au moins 25 minutes.

Etape 8

Transférer la crème obtenue vers la cuve de stockage FRYMA à l'aide de pompe de transfert en maintenant la température à 25°C. Etape 9 et 10

La crème est répartie en tubes vernis de 30g sur l'entuseuse de ligne de conditionnement IWKATFS 20.

Les tubes sont mis dans un étui en carton muni d'un prospectus et d'une vignette.

Schéma de fabrication

Tableau II. 2 : Schéma de fabrication de Phanazol crème [17].

Chronologie des opérations	Etapas	Contrôle in-process
Pesée des matières premières.	1	Matériel, contrôle de pesée. Durée de mélange, T, vitesse d'agitation. T
Dissolution des émoullients et du conservateur.	2	T et vitesse d'agitation.
Dissolution de la tension active.	3	T
Introduction de la solution de tension active dans le premier mélange.	4	
Dispersion du principe actif dans le propylène glycol.	5	T, durée.
Mélange final.	6	T, durée.
Homogénéisation, désaération.	7	Aspect, titre.
Transfert et stockage.		
Conditionnement primaire et secondaire.	8	Conformité, contrôle de poids unitaire /
	9 et 10	

II.8.2. Contrôle au cours de fabrication

Contrôle de la température ambiante à chaque opération

Etape1 : Pesée

- Conformité des matières premières
- Vérification de la propreté de la zone de travail, des récipients et de l'équipement
- Contrôle des équipements de pesée : vérifiez la propreté de la balance et sa validation
- Vérification de la matière pesée

Etape2 : Mélange1

- Dissolution de l'éconazole

Etape3 : Mélange2

- Homogénéité du mélange

Etape4 : Mélange3

- Temps de mélange
- Dissolution

Etape5 : Mélange4

- Vitesse d'agitation
- Temps de mélange
- Homogénéité du mélange

Etape6 : Mélange final- Homogénéisation

- Homogénéité du mélange

Etape7 : Transfert- Stockage

- Vitesse d'agitation
- Vide ligne

Etape8 : Remplissage des tubes

- Etat de propreté de la machine à répartir
- Conformité des tubes
- Masse du contenu du tube

Etape9 : Conditionnement secondaire des tubes remplis

- Vérifiez l'aspect et l'intégrité des tubes remplis
- Vérifiez l'état de propreté de l'encartonneuse
- Vérifiez les articles de conditionnement (capsule, étuis, notice, vignettes)
- Vérifiez le compostage du numéro de lot, de la date de péremption, de la date de fabrication (si nécessaire)

II.8.3. Validation du procédé

La validation du procédé de fabrication s'est faite sur huit lots de production à l'échelle industrielle [17].

Les paramètres de validation pris en considération sont :

- A- Aspect
- B- PH
- C- Poids moyens
- D- Dosage du principe actif

Généralité du Contrôle de qualité



II.1. Méthodes d’analyse physicochimique des médicaments

II.1.1. Spectroscopie Ultraviolet (UV)

a- Définition

Les rayons ultraviolets appelés couramment UV sont des rayonnements électromagnétiques de même nature que la lumière visible, mais dont les longueurs d’onde sont inférieures et donc non perceptible par l’œil.

Le spectre des UV est subdivisé en trois bandes appelée UVA, UVB, UVC.

Tableau II. 3 : les longueurs d’onde de spectre UV [8].

Nom	Longueur d’onde
UVA UVB	320-400 nm
UVC	290-320 nm
	100-280 nm

A. Principe d’une spectroscopie

On dissout la substance à analyser dans un solvant et la solution obtenue est versée dans une cuve destinée à être placée dans l’appareil. Afin de ne pas fausser les mesures, la cuve et le solvant choisis ne doivent pas absorber les rayonnements émis par le spectroscope.

B. L’absorbance

Lorsque la solution placée dans un spectroscope reçoit un rayonnement elle en diffuse une partie et absorbe l’autre. L’intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l’intensité du rayonnement initial (I0) (figure 2).

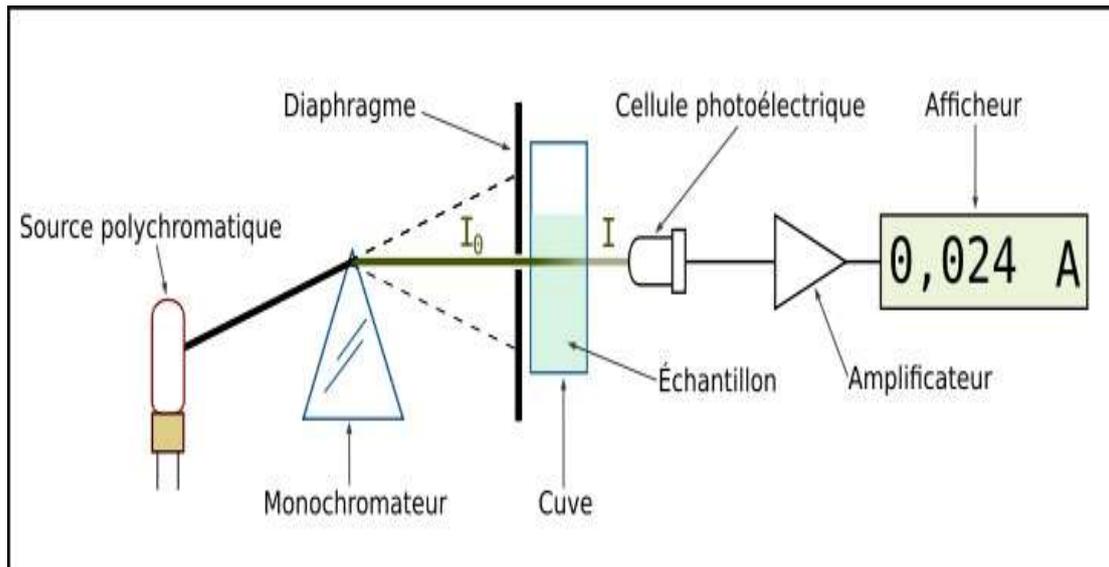


Figure II. 3 : Principe de fonctionnement de spectroscopie UV/Visible [9].

A partir de ces intensités on définit l'absorbance A :

$$A = \log(I_0)$$

L'absorbance est une grandeur sans unité qui d'autant plus grande que le rayonnement est absorbé [8].

b-La loi de B er Lambert

L'absorbance(A) mesur e par un spectroscope dépend de plusieurs facteurs :

- La largeur (L) de cuve de spectroscopie
- La concentration (C) de la substance dissoute
- Le coefficient d'absorption molaire(ϵ) aussi appel e coefficient d'extinction molaire. Il s'agit d'une grandeur qui dépend de l'esp e dissout en solution, du solvant utilis e et de la longueur d'onde du rayonnement.

Ces grandeurs sont li es par la loi de Beer Lambert :

$$A = \epsilon \times C \times L$$

Avec: ϵ : en $(L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1})$, C en $mol \cdot L^{-1}$, L en cm, A sans unité.

II.1.2. Spectroscopie infrarouge

A. Définition

L'infrarouge analytique regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosage non destructif basé sur l'étude de l'absorption, par l'échantillon, des radiations électromagnétiques compris entre 0,8 μm à 1000 μm . Il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative [4]. Cette bande spectrale est elle-même divisée en :

Proche IR : 0,8 à 2,5 μm soit 12500-4000 cm_1

Moyen IR : 2,5 à 25 μm soit 4000-400 cm_1

Lointain IR : 25 à 1000 μm soit 400-40 cm_1

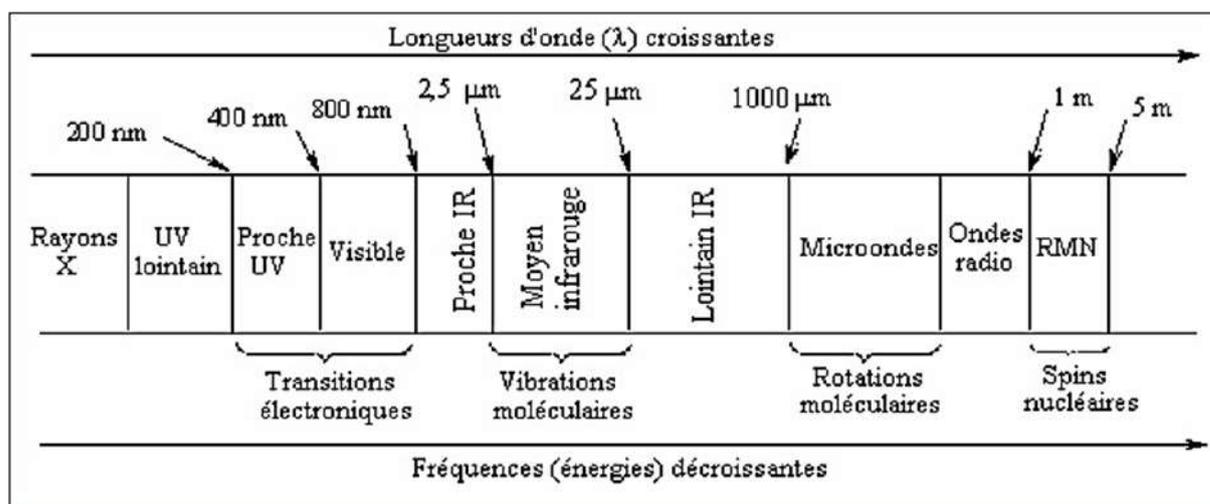


Figure II. 4 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique [5].

B. Principe de la spectroscopie infrarouge

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques comme la spectroscopie de fluorescence, l'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques.

C. Appareillage

Il existe deux sortes de spectromètre IR : le spectromètre à balayage et le spectromètre à transformée de Fourier.

- Un spectromètre IR à balayage s'agit du modèle le plus classique, semblable aux spectrophotomètres utilisés en spectroscopie UV-visible.
- Un spectromètre IR à transformée de Fourier (IRTF) est identique à un spectromètre à balayage le système dispersif est remplacé par un interféromètre (de Michelson) dont la position est ajustée par laser [6].

Ils sont composés des éléments suivants :

- Source
- Échantillon
- Système dispersif = Détecteur

II.1.3. Chromatographie

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants présents dans des mélanges variés. Elle sert en analyse pour identifier et quantifier des composés au sein d'échantillons divers. Le principe de base repose sur les équilibres de concentration qui apparaissent lorsqu'un composé est mis en présence de phases non miscibles.

En chromatographie, l'une, dite stationnaire, est emprisonnée dans une colonne ou fixée sur un support et l'autre, dite mobile se déplace au contact de la première [7].

II.1.3.1. Principe de chromatographie

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie (les grains sont des très petite taille). Le débit d'écoulement de la phase mobile est élevé ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système. Ce débit élevé diminue le temps nécessaire pour séparer les composants le long de la phase stationnaire. La fine granulométrie de la phase stationnaire permet une meilleure séparation des composants. En effet, pour un même volume de phase stationnaire la surface d'échange augmente si les grains qui la composent sont de diamètre plus petit. Les pics obtenus (via un détecteur à UV relié à un système d'intégration et de calcul) sont plus étroits donc la

résolution est améliorée (les pics sont bien séparés, on peut donc bien les différencier).

Les phases mobiles utilisées sont des mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible

(Acétonurie, méthanol) ou des combinaisons de solvants organiques (alcools, dichlorométhane...) miscible entre eux.

Souvent, la composition de la phase mobile est modifiée au cours de l'analyse, c'est le mode dit gradient ou élution graduée. Par exemple, sur une colonne apolaire, en utilisant un mélange eau/méthanol comme phase mobile, les composants plus hydrophobes sont élués avec une concentration élevée en méthanol alors que les composants hydrophiles sont élués préférentiellement avec une concentration faible en méthanol. Selon la nature de la phase stationnaire, on commencera par une concentration élevée en méthanol ou contraire [3].

II.1.3.2. Classification des méthodes chromatographiques

Il existe plusieurs classifications de chromatographie :

1. Classification fondée sur les phénomènes physicochimique à la base de séparation

a) Chromatographie de partage

Le phénomène repose sur le fait qu'en principe deux corps différents ne se partagent pas de façon identique entre deux phases, la phase stationnaire est un liquide fixée sur un supporte interne.

b) Chromatographie d'adsorption

L'adsorption et l'accumulation de substances à la surface d'une des phases en présence, la phase stationnaire est mobile.

c) Chromatographie d'échange d'ion

Dans ce cas, la phase stationnaire à des propriétés d'échangeurs d'ions. La phase mobile est une solution aqueuse de sels d'acides ou de bases.

d) Chromatographie d'exclusion

La phase stationnaire est un gel ou un réseau macromoléculaire exerçant un véritable effet de tamis vis-à-vis de grosses molécules, celles-ci migrant plus vite que les molécules de plus faible poids moléculaire qui elles peuvent

diffuser librement dans la phase stationnaire alors que les premières ne le peuvent pas.

1. Classification fondée sur la nature de la phase mobile On distingue:

- La chromatographie liquide
- La chromatographie gazeuse
- La chromatographie en phase supercritique

2. Classification fondée sur les modalités adoptées pour immobiliser la phase stationnaire

- La chromatographie sur colonne
- La chromatographie sur papier
- La chromatographie sur couche mince [8].

II.1.2.3. Chromatographie sur couche mince

A. Définition

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange de solvant approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) [9].

B. Principe de la chromatographie sur couche mince

La séparation par la chromatographie sur couche mince des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (100-200 μm) de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium, de quelque centimètre de côté. Pour maintenir la phase stationnaire sur le support et assurer la cohésion des particules, un liant organique est incorporé au cours de la fabrication de la plaque.

On distingue trois étapes de principe de la séparation :

1. Dépôt de l'échantillon

On commence par déposer un petit volume (compris entre quelques nanolitres et plusieurs microlitres) de l'échantillon en solution diluée, à

proximité du bord inférieur de la plaque sous forme d'une tache de 1 à 3 mm de diamètre. Ce dépôt est réalisé soit manuellement, soit de manière automatique, avec un capillaire à extrémité plane.

La plaque ainsi préparée est introduite dans une cuve spéciale munie d'un couvercle, au fond de laquelle se trouve un peu de phase mobile servant d'éluant.

2. Développement de la plaque

La phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche, entraînant à des vitesses différentes les constituants à séparer. Le temps de migration (plusieurs minutes) dépend de divers paramètres. Quand le front de solvant a parcouru une distance considérée comme suffisante (quelques centimètres), on retire la plaque de la cuve, on repère la position limite atteinte par la phase mobile et on évapore cette dernière.

3. Révélation post-chromatographique

La localisation des composés après migration se fait sur la plaque débarrassée de l'éluant. Les composés qui donnent des tâches invisibles doivent être « révélés ». à cette fin la phase stationnaire contient un indicateur consistant en un sel de zinc qui émet une fluorescence verte lorsqu'on éclaire la plaque au moyen d'une lampe UV à vapeur de mercure ($\lambda=254$ nm). Tout composé qui absorbe à cette longueur d'onde apparaît sous forme d'une tache sombre (ou quelquefois colorée) sur un fond illuminé en vert [7].

C. Application

Il s'agit de techniques peu coûteuses dont les applications sont nombreuses dans des domaines très variés : analyse agroalimentaires, toxicologique, biologiques, environnementales, pharmaceutiques....

Dans le domaine pharmaceutique :

- Identification des matières premières et des principes actifs
- La recherche d'impuretés ou substance apparentées aux principes actifs dans ces matières premières
- Le contrôle de préparation radio pharmaceutiques
- L'évaluation des interactions contenant- contenu (relargage des additifs des conditionnements en matériaux plastiques).
- L'évaluation des résidus après nettoyage des réacteurs [10].

Chapitre III

Partie expérimentale

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1. Introduction

L'objectif principal de notre travail, est la fabrication et le contrôle physicochimique, et microbiologique d'un produit pharmaceutique de forme pâteuse phanazol crème 1%. Ce travail a été réalisé au niveau de Saidal de Dar El-Beida notre partie expérimentale est subdivisé en trois parties :

D'abord l'analyse des matières premières (le principe actif et les excipients) utilisés dans la formulation en suivant les réglementations internationales de conformité.

Ensuite, la fabrication de phanazol.

Enfin, le contrôle physicochimique et microbiologique de produit fini, toute en suivant les étapes nécessaires de contrôle d'un médicament au cours de sa synthèse.

Généralement les étapes à suivre lors de l'analyse pharmaceutique des substances médicamenteuses (principe actif, excipients) sont les suivants :

- Détermination des paramètres organoleptique qui constituent une analyse préliminaire.
- Procéder à l'identification des substances par les différentes méthodes.
- Réaliser les essais qui déterminent le degré de pureté des substances analysées.
- Dosage de substance médicamenteuse, effectué obligatoirement sur les principes actifs, les conservateurs et les antioxydants.
- Dénombrement des germes aérobies viables totaux et des entérobactéries et certaines autres bactéries Gram négatifs.
- Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*

III.2. Matériels et matériaux utilisés

- Balance de type METTLER d'une capacité de 400 Kg
- Cuve de pré –mélange en acier inoxydable type FRYMA
- Cuve de préparation en acier inoxydable munie d'un mélangeur homogénéisateur de type FRYMA
- Cuve de stockage en acier inoxydable munie d'u agitateur type FRYMA
- Machine à répartir dans les tubes
- Machine à conditionner, encartonneuse, vignetteuse
- Un fosiomètre
- PH mètre
- Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.

III.3. Protocole expérimentale**III.3.1. Echantillonnage de la matière première**

Les étapes de prélèvement du principe actif et des excipients sont présentées ci-dessous :

- Ouvrir l'emballage et faire un contrôle visuel préliminaire de la couleur, de l'odeur et de l'aspect de la matière première.
- Introduire la spatule horizontale dans le fut, mettre le contenu dans le récipient, le prélèvement est fait dans les différents endroits du fut, au milieu, dans la partie supérieure et dans la partie inférieure.
- Mentionner sur chaque récipient le numéro du lot et la date du prélèvement correspondante.
- Subdivisé le prélèvement en deux conteneurs, l'un à utiliser pour les analyses et l'autre à archiver en tant qu'échantillon de repère dans le cas de contamination.
- Bien fermer l'emballage après avoir terminé le prélèvement des échantillons.

III.3. 2. Analyse de principe actif

A. Définition

Nitrate de 1-[2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyle]imidazole avec la formule chimique $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$ et Poids moléculaire 444.7g/mole.

Nom et formule chimique : Econazole Nitrate

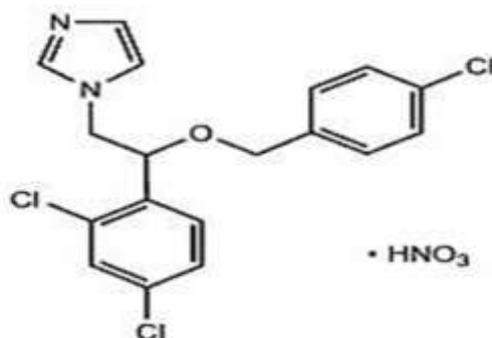


Figure III. 5 : Forme développée d'éconazole nitrate

B. Caractères organoleptiques

B.1. Aspect de la solution

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

B.2. La solubilité

Mode opératoire : on pèse 0.1g de prise d'essai trois fois.

On la dissout dans les différents solvants suivants :

Eau..... 200 ml

Ethanol..... 20 ml

Méthanol..... 2 ml

B.3. Point de fusion : (Déterminé à l'aide d'un fusiomètre).

La détermination de point de fusion permet l'identification d'un préparât stable (poudre).

A chaque préparât pur correspond une valeur précise de point de fusion mais la présence d'impuretés ou la complexité de ce dernier entraîne l'abaissement de cette valeur ainsi la pharmacopée fixe un intervalle de

fusion du quel un préparât ne doit pas sortir. Le point de fusion d'éconazole nitrate est comprise entre 161°C et 166 °C.



Figure III. 6 : Un fusiomètre.

Mode opératoire

□ Préparation de tube capillaire

On prend un tube capillaire et on le coupe en tubulures de 5 cm de longueur et on le soude à une extrémité.

On le remplit ensuite par une quantité de poudre d'éconazole nitrate. Posons ce tube ensuite dans le fusiomètre.

Mettons le fusiomètre sous tension et augmentons la température graduellement tout en observant la fusion de la poudre. Fixons la température quand la fusion est totale, c'est-à-dire toute la quantité de la poudre se transforme en liquide.

C. Identification du principe actif : on utilise la spectrophotométrie d'absorption I.R.

Le spectre de l'essai doit être identique à celui de l'étalon SCR.

Principe de la méthode

On met notre matière (PA) dans le diamant cellulaire de l'IR.



Figure III. 7: Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.

□ **Comparaison : avec nitrate d'éconazole SCR.**

Les principaux pics obtenus sont : 1090, 1310, 805, 825, 1010, 1040.

D. Perte à la dessiccation (Norme ≤ 0.5%)

Mode opératoire : Déterminé à l'étuve à 105°C pendant 4 h sur 1g de nitrate d'éconazole.

La perte est calculée suivant la formule :

$$\text{Perte} = \frac{(P_i + p_e) - P_f}{p_e} \times 100$$

P_i : poids de bécher vide .P_i 2.1752g.

P_f : poids de bécher contenant l'essai. P_f 3.175g.

P_e : poids d'essai. P_e 1.0013g.

$$\text{Perte} = \frac{(2.1752 + 1.0013) - 3.1750}{1.0013} \times 100 = 0.21\%$$

E. Cendres sulfuriques (Norme ≤ 0.1%)

Mode opératoire

- Laver le creuset à l'eau R et le faire sécher à l'étuve.

- Chauffer le creuset à 600°C pendant 1 à 2 heures dans le four à moufle pour détruire toutes les résidus de cendre.
- Laisser à refroidir dans un dessiccateur pendant 30 min.
- Déterminer de poids de creuset vide.
- Introduire la prise d'essai (1g de nitrate d'éconazole).
- Mettre le creuset sur la plaque chauffante jusqu'à carbonisation de produit et humecter avec 1 ml d'acide sulfurique(H₂SO₄).
- Transférer ensuite le creuset dans le four à moufle pour la calcination à une température de 600°C et pendant une durée de 2 heures.
- Retire le creuset du four à moufle et laisser refroidir dans un dessiccateur pendant 30 min.
- Poser de nouveau le creuset.

Le taux des cendres sulfuriques est calculé suivant cette formule :

$$\text{Taux} = \frac{(P_f - P_i)}{P_e} \times 100$$

P_i : poids de creuset vide.

P_f : poids de creuset contenant les cendres.

P_e : prise d'essai.

P_f 21.6672g

P_i 21.6668g.

P_e 1.0053g.

Application

$$\text{Taux} = \frac{(21.6672 - 21.6668)}{1.0053} \times 100 = 0.04\%$$

F. Dosage du principe actif (Norme : 99.0% à 101.0%)

Par titrimétrie

- Dissolvez 0.4g de nitrate d'éconazole dans 50ml d'acide acétique anhydre R et ajouté quelque goutte de violet cristallisé comme indicateur coloré jusqu'à l'obtention de couleur bleu.
- Titrez par l'acide perchlorique 0.1M jusqu'à l'obtention de couleurvert.



Figure III. 8: Dosage par titrimétrie.

- Lire le volume V_a .
- D'autre part, On effectue un essai à blanc qui consiste en réalisation de titrage en absence de la substance à doser c'est à dire l'éconazole nitrate
- Préparer une solution blanc (50 ml d'acide acétique anhydre R+ quelque goutte de violet cristallisé).
- Titrez par l'acide perchlorique 0.1 M, jusqu'à l'obtention de couleur vert. • Lire le volume V_b .

1 ml de HClO_4 0.1 M correspond à 44.47 mg de $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$.

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

$$D = \frac{(V \times 44.47 \times F)}{P_e} \times 100 \times \frac{100}{100 - \text{perte}}$$

p_e ; poids d'essai.

V_a : la quantité de HClO_4 0.1 M pour la solution d'éconazole (ml).

V_b : la quantité de HClO_4 0.1 M pour la solution à blanc (ml).

V : volume ($V_b - V_a$).

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

P_e 400 mg.

Va ml.

Vb ml.

V 8.35 ml.

F 1.0713.

Application

$$D = \frac{(8.35 \times 44047 \times 1.0713)}{400} \times 100 \times \frac{100}{100 - 0.21} = 99.66\%$$

III.3.3. Analyses physicochimique des excipients

La préparation du médicament phanazol nécessite la préparation de 9 excipients qui sont (Myristateisopropylique, Acide stéarique, Alcool cetylique, Polyoxyl40stéarate, eau purifiée, Butylhydroxytolene, laurylsulfate de sodium, propylène glycol, nipagine), dans cette partie expérimentale, nous allons illustrer la préparation des deux excipients qui sont la nipagine et l'eau purifiée.

III.3.3.1.Nipagine

Le Parahydroxybenzoate de méthyle contient au minimum 99,0 % et au maximum l'équivalent de 100,5% de hydroxy benzoate de méthyle, avec la formule chimique C₈H₈O₃ son poids moléculaire : 152,1 g/mol.

A. Caractère organoleptique

- **Aspect** : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
- **Solubilité** : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol.

B. Identification

- **Point de fusion (Norme [125-128])**

Le point de fusion est déterminé à l'aide d'un fisionètre.

- **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge Comparaison**
: avec la nipagine SCR
- **Chromatographie sur couche mince**

Solution à examiner(a) : dissolvez 0.1g de nipagine dans de l'acétone R et complétez à 10ml avec le même solvant.

Solution à examiner (b) : prélevez 1ml de solution à examiner (a) et complétez à 10ml avec de l'acétone R.

Solution témoin (a) : dissolvez 10g de nipagine SCR dans de l'acétone et complétez à 10ml avec le même solvant.

Solution témoin (b) : dissolvez 10ml de nipagine d'éthyle SCR dans 1ml de la solution à examiner (a) et compléter à 10ml avec de même solvant.

Solution témoin (b) : dissolvez 10mg de nipagine d'éthyle SCR dans le 1ml de solution à examiner.

Plaque : plaque au gel de silice octadécylsilylé F254 pour CCM R.

Phase mobile : acide acétique R, eau R, méthanol R (1 :30 :70 V/V/V).

Dépôt : 2uL de solution à examiner (b) et des solutions témoins(a) et (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 24nm.

Conformité de système : solution témoin (b).

C. Essai

1. Aspect de la solution

Solution S : dissolvez 1,0 g de nipagine de méthyle dans de l'éthanol à 96%.

Si la solution S préparée est fortement colorée que la solution témoin JB6, on passe au procédé II (2.2.2) de la pharmacopée. (Annexe3)

La solution témoin JB6

Solution étalon JB.....5,0 ml

Acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl.....95,0 ml

La solution étalon JB

Solution jaune2,4 ml

Solution rouge.....1,0 ml

Solution bleue.....0,4 ml

Acide chlorhydrique à 10 g/l de HCl.....6,2 ml

2. L'acidité

On prend la solution d'essai préparé précédemment, on ajoute 3ml d'alcool R, 5ml d'eau exempte de (CO₂) R, 0,1ml solution de vert de bromocrésol R. Titrant avec une solution de NaOH 0,1 M.

On observe alors une neutralisation acido-basique de l'acide libre présent dans le milieu, et la quantité de cette acide libre ne doit pas consommer plus de 0,1 ml de NaOH sa neutralisation

3. Dosage

Dans une fiole bouchon rodé muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit 2,000g de parahydroxy benzoate de méthyle et on ajoute 40,0 ml de NaOH 1M.

On chauffe doucement à reflux pendant 1h

- On laisse refroidir et rincer le réfrigérant avec de l'eau R.
- L'excès de NaOH est titré par l'acide sulfurique 0,5 M.
- On effectue un titrage à blanc.
- 1 ml de NaOH 1M correspond à 152,1mg de nipagine.

III.3.3.2. Contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée

L'eau purifiée : L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation des médicaments comme un excipient, elle est utilisée soit pour reconstituer un médicament, ou lors de synthèse du PA ou de la formulation du produit fini ou comme élément principale de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires (eau de rinçage).

III.3.3.2.1. Contrôle physico-chimique

A. Caractère organoleptique

Aspect : liquide, incolore, inodore et insipide.

B. Détermination du pH

Le pH donne l'acidité ou la basicité d'une solution.

A 25°C on mesure le pH de 100 ml d'eau purifié à l'aide d'un pH mètre, le pH doit être compris entre 5 et 7.

C. Conductivité

La conductivité est mesurée à l'aide d'un conductimètre et doit être inférieure à $4.3\mu\text{m}/\text{cm}$ à 20°C .

D. Substances oxydables Dans une fiole :

- On mettre 10 ml d'acide sulfurique dilué (2N).
- Ajouter : 0.1 ml de permanganate de potassium (0.02M 2N) et 100 ml de l'eau purifiée.
- Chauffer à l'ébullition pendant 5 min.

E. Les chlorures

Dans un bécher on mélange :

- 10 ml de l'eau purifiée.
 - 1 ml de l'acide nitrique dilué à 2N.
 - 0.2 ml d'une solution nitrate d'argent. F. Les nitrates
- **Solution de l'essai**

Dans un tube à essai placé dans bain de l'eau glacé, on introduit :

- 5 ml d'eau purifiée.
 - Ajouter 0.4 ml de chlorures de potassium à 10 g/l
 - 0.1 ml de diphénylamine goutte à goutte, 5 ml d'acide sulfurique tout en agitant la solution.
 - Placer le tube au bain marie à 50°C .
- **Solution témoin**

Contient 4.5 ml d'eau purifiée plus 0.5 ml de solution de nitrate à 2 ppm plus les mêmes réactifs que l'essai.

G. Les sulfates

Dans un tube à essai introduire 10 ml d'eau purifiée, 0.1 ml d'acide chlorhydrique dilué (2N) et 0.1 ml de chlorure de baryum R1 (6.1% m/v).

H. L'ammonium

- Prendre 20 ml de l'eau purifiée.
- Ajouter 1 ml d'une solution alcaline de tetraiodomercurate de potassium.

La solution témoin : ajouter 1 ml de la solution d'alcalin de tetraiodomercurate de potassium à un mélange de 4 ml de solution à 1ppm d'ammoniaque et de 16 ml d'eau exempte d'ammonium.

I. Les cations Mg^{+2} et Ca^{+2}

Dans un erlenmeyer de 250 ml, introduire 100 ml d'eau purifiée, 2 ml de solution tampon à pH 10, plus 50 ml de mélange composé au mordant noir(NET) et 0.5 d'EDTA à 0.01 M.

k. Les métaux lourds

Solution d'essai

Dans une capsule en verre, chauffer au bain marie 200 ml d'eau purifiée jusqu'à réduction de volume à 20 ml de la solution concentrée, ajouter 2 ml de solution tampon à pH =3.5, mélanger immédiatement.

Solution témoin

Préparez le témoin dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10 ml de 1 ppm de plomb (Pb).

Norme : maximum 0.001% ou 0.1

III.3.3.2.2. Contrôle microbiologie de l'eau purifiée

A. Dénombrement des germes aérobies viables totaux

Se fait par deux méthodes, la première c'est la filtration sur membrane et la deuxième c'est l'ensemencement en profondeur.

A.1.Filtration sur membrane

- On prend le milieu R2A, le faire fondre au bain marie en desserrement légèrement le bouchon, répartir le milieu sur les boites de pétris, laisser refroidir et les laisser incuber à 30 – 35°C pendant 48h pour vérifier s'il y a une contamination du milieu de culture.
- Agiter l'échantillon à analyser pour faire monter les cellules bactériennes qui été au fond du biberon, filtrer 10 ml de son contenu à travers une membrane qui a des pores de 0.45µm de diamètre qui va laisser tous passer sauf les éventuel bactéries.
- Récupérer la membrane à l'aide d'une pince stérile et la déposer à la surface du milieu R2A, on incube la boîte de pétri à 30-35°C pendant 5 jours mais avec une surveillance journalière et on compte les colonies par UFC/ml.

A. 2. Ensemencement en profondeur

On prend 1 ml d'eau purifiée on la met dans une boîte de pétri puis on verse le milieu de culture liquide, on remue en format des 8 pour bien mélanger après refroidissement on incube les boîtes de pétri.

B. Recherche de pseudomonasaéruginosa

On utilise de milieu céramide qu'on fait fondre au bain marie le répartir sur les boîtes de pétri, laisser refroidir et les incuber pendant 48h à 30-35°C.

- Agiter l'échantillon d'eau à analyser.
- Prélever 1 ml d'eau et l'en ensemence dans 100 ml du milieu BCS, incuber pendant 48h à 30-37°C.
- S'il y a apparition de colonie sur milieu BCS, ensemencher sur céramide et incuber.

III.4. Fabrication de PHANAZOL**III.4.1. Préparation de la phase huileuse****➤ Incorporation les matières premières**

Dans la cuve de FRYMA, incorporer successivement les cinq excipients :

Myristateisopropylique 9,00Kg, Acide stéarique 15,00kg, Alcool cérylique 15,00kg, Polyoxyl40stéarate 6,00kg, Butylhydroxytoluene 0,030kg.

On le mélange (racleur) jusqu'à dissolution complète, pendant 1 heure à une température de 70°C et une vitesse de 21 trs/min.



Figure III. 9 : Cuve de 400 kg.

III.4.2. Préparation de la phase aqueuse

➤ Dissolution de laurylsulfate de sodium

Dans un fut en inox, dissoudre laurylsulfate de Na 0.45 kg dans 200 litres d'eau purifiée chauffée à 70°C. On mélange pendant 20 minutes.



Figure III. 10 : Cuve de 200kg

III.4.3. Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse

➤ Transfert de la solution de laurylsulfate de Na

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

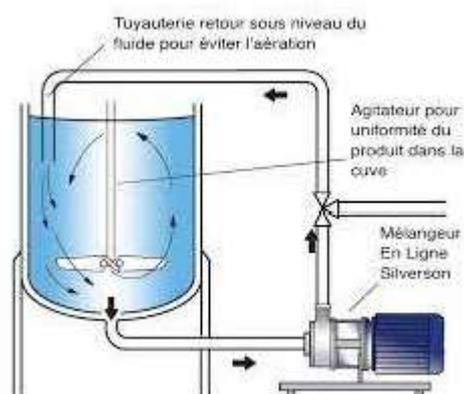


Figure : III.11. Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse

III.4.4. Préparation de la solution contenant le principe actif

- Dans un conge (petit récipient), on dissoudre 0,300 Kg de nipagine dans le 9,00 Kg de propylène glycol.
- Ajouter l'eau déminéralisée 20 litres ; chauffée à température de 40°C.
- Puis disperser à l'aide d'un agitateur manuel 3,00 Kg d'éconazole nitrate.
- Homogénéiser et filtrer le mélange.
- Rincer le filtrer avec eau déminéralisée 2 litres.
- Puis additionner : l'eau de rinçage à la solution.

III.4.5. Mélange final

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

III.4.6. 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 25 min.



FigureIII. 12 : Mélange finale

III.4.7. Contrôle du la crème

Une fois que le 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 et au laboratoire de microbiologie.

III.4.8. Stockage

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



Figure III. 13: cuve de stockage.

III.5. Contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique

III.5.1. Contrôle physico-chimique

- **Aspect** : c'est une crème onctueuse blanche.
- **Détermination de pH** :
 - On prend une petite quantité de phanazol dans un papier.
 - Lire la valeur sur l'écran de pH mètre.



Figure III. 14: Appariel de PH mètre.

Dosage

Par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-VS



Figure III. 15: Spectrophotomètre d'absorption UV-Visible.

On prépare les solutions suivantes :

- **Solution essai**



Dans un bécher, introduire une prise d'essai voisine de 1 g de crème. Ajouter 40 ml de chloroforme R, et porter à ébullition. Transférer dans une fiole jaugée de 100 ml et compléter au trait de jauge avec du chloroforme. Procéder à une filtration en utilisant du papier whatman récupérer le filtra (solution A).

➤ Solution témoin

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire une prise d'essai de 100 mg d'éconazole nitrate et ajouter avec précision 10 mg de nipagine, et Compléter au trait jauge avec du chloroforme (solution B). Dans une fiole jaugée de 50 ml, introduire 5 ml de (solution B), et compléter au trait de jauge avec du chloroforme (solution C).

La lecture des densités optiques des deux solutions A et C sur spectrophotomètre sur une longueur d'onde $\lambda = 271$ nm, en utilisant comme blanc du chloroforme.

L'essai à blanc nous permet de calibrer le spectrophotomètre ; car l'appareil va ainsi éliminer l'absorption qui est due à la présence de solvant.

Le dosage est calculé par la formule suivante :

$$Ti = \frac{DOE}{DOT} \times \frac{PT}{PE} \times 100$$

DOE = Densité optique de l'essai.

DOT = Densité optique du témoin.

PT = Prise d'essai du témoin exprimer en g.

PE = Prise d'essai de l'essai exprimer en g.

Exemple de Dosage pour lot (1477)

$$\text{DOE moy (Lot 1477)} = \frac{\text{DOE1} + \text{DOE2}}{2} = \frac{0.4438 + 0.4501}{2} = 0.4469$$

$$\text{DOT moy} = \frac{T1 + T2 + T3}{3} = \frac{0.4448 + 0.4451 + 0.4476}{3} = 0.4458$$

PT: 100.7mg.

PE: 1022.5 mg.

Application

$$Ti = \frac{0.4469}{0.4458} \times \frac{100.7}{1022.5} \times 100 = 0.99 \%$$

III.5.2. Contrôle microbiologie de produit fini PHANAZOL**A-Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales DGAT et DMLT suivant la méthode par ensemencement en profondeur**

-Faire fondre au bain marie à 100C° le milieu gélosé TSA et le milieu Sabourandéxtrosé-gélosé en desserrant légèrement les fermetures et maintenir dans le bain marie en sur fusion à 40-45°C.

-Préparer la solution de 10g du produit à examiner (phanazol) dans 90 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7, ou dans un autre diluant approprié exp : solution tampon phosphate pH 7.2 (solution A).

-Agiter jusqu'à homogénéisation complète, d'autre taux de dilution peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.

-Prélever 4 fois 1ml de la solution A préparé et déposé chaque prélèvement dans la boîte de pétri de 90mm de diamètre.

-Couler dans 2 des 4 boites de pétri destiné au DGAT 15ml à 20ml du milieu gélose TSA, et dans les 2 boites restantes destinées au DMLT 15 à 20ml de milieu Sabouraud dextrose-gélosé.

-Agiter doucement les boites par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélosé, sans faire les bulles et sans mouiller les couvercles des boites.

-Incuber les boites de TSA à 30-35C°pendant 3-5 jours et les boites Sabouraud dextrose- gélosé à 20-25C°pendant 5-7 jours.

Lecture : Le nombre des germes aérobies totaux (DGAT) est considère comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA : si des colonies moisissures et des levures sont détectés sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le DGAT.

Le nombre total de levure et moisissure (DMLT) est considérée comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu Sabouraud d'extrosé-gélosé, si des colonies des bactéries sont détectées sur le milieu, elles sont comptabilisées dans le DMLT. Si l'on prévoit que le DMLT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu Sabouraud dextrose-gélosé content les antibiotiques peuvent être utilisés.

-Compter le nombre des colonies apparues dans chaque type de boite, faire le moyenna et déduire le nombre d'unité formant colonie par gramme de produit.

B-Recherche de pseudomonasaeruginosa et staphylococcus aureus

-Ensemencer 10ml de milieu de TSB avec 10ml de la solution A préparé comme décrit dans le dénombrement des DGAT et DMLT, ou la quantité correspondant à 1g de produit.

-Homogénéisé et incuber à30-35 pendant 18-24h.

-Agiter le récipient puis repiquer sur gélose cetrimide 0.1ml de milieu liquide TSB et incuber à30-35C° pendant 18-72h pour la recherche de pseudomonas aeruginosa.

-Agiter le récipient puis repiquer sur gélose mannitol sel 0.1 ml de milieu liquide TSB et incuber à 30-35°C pendant 18-72 heures pour la recherche de staphylococcus aureus.

- La croissance des colonies sur gélose cetrimide indique la présence possible de *psuedomonasaeruginosa* à confirmer par des essais d'identification.
- La croissance de colonne sur gélose mannitol sel indique la présence possible de *staphylococcus aureus*. A confirmé par des essais d'identification.

On peut dire que le produit satisfait à l'essai dans le cas où on n'observe aucune colonie ou si les essais de conformation et l'identification sont négatifs.

Témoin négatif

Pour vérifies les conditions opératoire, l'analyse doit :

- Effectuer un contrôle sur témoins négatif préparé en substituant le diluant à la préparation à examiner.
- Exposer les boites ouvertes de milieu gélosé TSA et sabouraud déxtrosé1 – gélosé sous hotte à flux laminaire.
- Aucune croissance microbienne ne doit observer l'obtention d'un résultat non conforme nécessite en investigation



FigureIII. 16: Chaine de conditionnement (primaire et secondaire)

III.6. Conditionnement de phanazol 1% crème dermique

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

A-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 les plus utilisées et recommandés.

B-Conditionnement secondaire

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

Calcule du rendement

$$95\% \leq \frac{\text{Nombre de tube obtenu}}{\text{Nombre de tube ordonnancé}} \times 100 \leq 105\%$$

$$95\% \leq \frac{9936}{10000} \times 100 \leq 105\%$$

Conclusion générale

Conclusion générale

Notre étude qui a porté sur la fabrication et le contrôle physico-chimique, microbiologique d'un produit pharmaceutique à savoir une crème dermique « Phanazol 1% » nous 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.

Par notre étude nous pouvons conclure que :

La qualité physico-chimique de la matière première (principe actif, excipients), et du produit fini correspondent parfaitement aux normes pharmacopée européenne.

Le contrôle microbiologique s'est avéré très intéressant avec des résultats satisfaisants qui montrent une absence totale de contamination bactérienne et les germes fongique et pathogène. Ces résultats sont largement conformes aux normes de la pharmacopée européenne.

Au terme de cette étude nous pouvons 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 peut être commercialisé et consommé sans risque sur la santé humaine, car toutes ses caractéristiques obtenues après analyse physicochimique et microbiologique sont dans les normes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] J.M.Ajache, S. Ajache et R. Renoux. Initiation à la connaissance du médicament p17, 18. Masson 4^{ème} édition. (2000).
- [2] J. Andrew, R. Vitha, F. Mark, chromatographie selectivity triangles, journal of chromatography A, vol. 1218, n.4,p.559-560, (2011).
- [3] F. Rouessac, D.Cruché analyse chimique, méthode et technique instrumentales modérme 6^{ème} édition Dunod, paris, (2001).
- [4] USP 30- NF25, (2007)
- [5] F. Rouessac, A. Rouessac « Analyse Chimique. Méthodes et Techniques
- [6] <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/spectroscopie/gbdocspedagogiques.html> Instrumentales Modernes. Cours et Exercices Résolus » 4^{ème} édition, Paris, (1998)
- [7] F. Rouessac, A. Rouessac, D.Cruché analyse chimique, méthode et technique instrumentales modérme 6^{ème} édition Dunod, paris, (2004).
- [8] G. Burgot et J-L .Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications, p7, 8, 9, 10, 2^{ème} édition, (2006).
- [9] Pharmacopée européenne.6^{ème} édition, (2006).
- [10] G. Burgot et J-L .Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications, p 167, 3^{ème} édition, (2006).
- [11] Pierre Allain pharmacologie, les médicaments.cmd, p 410, 3^{ème} édition, (2000).
- [12] M. Moulin, A. Coquerel pharmacologie, connaissances et pratique p 261.Masson 2^{ème} édition, (2002).
- [13] dossier pharmaceutique de PHANAZOLE.
- [14] Dictionnaire Vidal 2000 CD – ROM.
- [15] La notice de produit PHANAZOLE[®] crème à 1% pour application locale.
- [16] Dictionnaire des médicaments Sidal, édition, (2005).
- [17] J. Nichlin, k. Graeme- Cook, T. Paget, R. Killing. L'essentiel en microbiologie Berti, p 167, 177, édition, (2000).
- [18] Pharmacopée européenne.6^{ème} édition, (2008).