

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté par

GUEALIA Imane
HADDACHE Yasmina

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

**Production et contrôle de qualité des produits
pharmaceutiques :
Prurax® et Sulfoliptol®**

Soutenu le 05 /06 /2016

Devant le jury composé de :

Mme. A. CHETOUANI	Maitre Conférence B	UAMO, Bouira	Promotrice
Mme. M. AZI	Maitre Assistante B	UAMO, Bouira	Présidente
Mme. E. SOLTANI	Maitre Assistante B	UAMO, Bouira	Examinatrice

Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier DIEU, qui nous a donné la force pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice, Dr. A. CHÉTOUANI pour sa disponibilité, son encadrement efficace, sa bonne humeur, sa confiance et ses idées qui ont été dès le départ un appui précieux.

Nous remercions monsieur A. GOUDJIL pour nous avoir encadré lors de notre stage et pour son aide et son encouragement, et d'avoir accepté de nous donner de son temps ; nous avons beaucoup appris à ses côtés.

Un grand remerciement à Mr. S. MOKHTARI qui a toujours été disponible à répondre à nos questions et nous orienter toujours vers la bonne voie.

Nous remercions également les membres du jury pour les efforts qu'ils feront dans le but d'examiner ce travail.

Enfin nos profonds remerciements sont adressés à ceux qui ont été à nos côtés tout au long de nos études: nos familles GUEALIA & HADDACHE et nos amis, de leurs soutiens indéfectibles.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

✓ *Mes chers parents....*

*Pour leurs affections et le soutien qu'ils m'ont
offert.*

✓ *Mon cher époux « Samir »*

*Mes tendre pensée d'amour et de respect
Pour sa patience et sa compréhension.*

✓ *Mes beaux-parents....*

*Ma profonde reconnaissance et mes vifs
remerciements.*

✓ *Mes frères "Saïd, Mohamed et Mostapha".*

✓ *Mes sœurs.*

✓ *Mon neveu "Khaled" et mes nièces.*

✓ *Mon beau-frère "Farid" et mes belles sœurs.*

✓ *Toute ma famille et ma belle famille "DJEMÀ".*

✓ *Et à tous mes amis sur tout à ma chère binôme
"Yasmina".*

G. Imane

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

- *A mes chers parents pour leurs affections et le soutien qu'ils m'ont offert.*
- *A mes chers frères " Mohamed, Kamel, Rachid, Djamel et Sid Ali" qui m'ont aidés durant tous mes études.*
- *A ma tante.*
- *A mes belles sœurs et ma nièce "Sarah".*
- *A toute ma famille.*
- *A ma chère binôme "Imane".*
- *A tous mes amis en particulier Nesrine, Sarah, Zineb, Assia, et Nassima.*

H. Yasmina

SOMMAIRE

Sommaire

Sommaire.....	i
Liste des figures.....	v
Liste des tableaux	xi
Introduction générale.....	01

Partie théorique

CHAPITRE I : Présentation de l'usine SAIDAL

I.1. Présentation de groupe SAIDAL.....	03
I.2. Historique.....	03
I.3. Présentation des filiales SAIDAL	05
I.3.1. Présentation de filiale Pharmal	05
I.3.2. Présentation de filiale Antibiotical	05
I.3.3. Présentation de filiale SOMEDIAL.....	05
I.3.4. Présentation de filiale IBERAL.....	05
I.3.5. Présentation de filiale Biotic	06

CHAPITRE II : L'anatomie de la peau et les formes pharmaceutiques cutanées

II.1. La peau.....	09
II.1.1. Définition	09
II.1.2. Structure de la peau	09
II.1.3. Principales fonctions de la peau	10
II.1.4. Les facteurs intervenants dans la perméabilité de la peau	12
II.1.5. Les modes d'utilisation des formes galéniques.....	13
II.2. Les affections de la peau.....	14
II.2.1. L'eczéma	14
II.2.2. La gale.....	14
II.2.3. Les brûlures	14
II.2.4. les démangeaisons (prurits).....	14
II.2.4.1. Définition.....	14
II.2.4.2. Les causes	15

Sommaire

II.2.4.3. Traitements	15
II.3. Pommades et crèmes	15
II.3.1. Les pommades	15
II.3.2. Les crèmes	16
II.3.3. Les émulsions	17
II.3.3.1. Définition.....	17
II.3.3.2. Les différents types d'émulsion.....	17
II.3.3.3. L'instabilité des émulsions.....	18
II.3.3.4. Les tensioactifs	19
II.3.4. Préparation	20
II.4. Autres formes galéniques destinées à l'application cutanée.....	20
II.4.1. Les cérats	20
II.4.2. Les pansements	21
II.4.3. Systèmes transdermiques	21

CHAPITRE III : Les sirops et les traitements de la toux

III.1. La toux	22
III.1.1. Définition	22
III.1.2. Les types de la toux	22
III.1.3. Les causes de la toux	22
III.2. Les antitussifs	23
III.2.1. Les différents types d'antitussifs.....	23
III.2.2. Les autres antitussifs.....	26
III.2.3. Le traitement avec les antitussifs.....	27
III.3. Les sirops	27
III.3.1. Définition	27
III.3.2. La composition du sirop	28
III.3.3. La préparation	28
III.3.4. La conservation et l'altération des sirops	29

Sommaire

Partie pratique

CHAPITRE IV : Présentation et fabrication de Prurax® et Sulfolypitol®

IV.1. Introduction	31
IV.2. Présentation, fabrication et conditionnement de Prurax®.....	31
IV.2.1. Présentation.....	31
IV.2.2. composition de Prurax ®	32
IV.2.3. Fabrication de Prurax®	33
IV.2.3.2. Procédés de fabrication du Prurax®	34
IV.2.4. Conditionnement.....	36
IV.2.4.1. Pré-conditionnement	36
IV.2.4.2. L'enchaînement de conditionnement	37
IV.3. Présentation, fabrication et conditionnement de sulfolypitol®	38
IV.3.1. Présentation	38
IV.3.2. Composition de Sulfolypitol®	38
IV.3.3. Fabrication de Sulfolypitol®	41
IV.3.3.1. Procédés de fabrication du Sulfolypitol®	42
IV.3.4. Conditionnement	44
IV.3.4.1. Le pré-conditionnement	44
IV.3.4.2. L'enchaînement de conditionnement.....	44
IV.4. L'eau dans l'industrie.....	46
IV.4.1. Prétraitement.....	47
IV.4.2. Traitement	47
IV.4.3. L'eau purifier	47
IV.5. Conclusion.....	48

CHAPITRE V : Analyses et contrôles de Prurax et Sulfolypitol

V.1. Introduction	49
V.2. Présentation, fabrication et conditionnement de Prurax®	49
V.2.1. Matériels.....	49
V.2.2. Méthodes.....	52

Sommaire

V.2.2.1. Contrôle physico-chimique et microbiologique de la matière première	52
V.2.2.2. Contrôle de la crème Prurax® 10%	52
V.2.2.3. Contrôle du sirop Sulfoliptol®2,5%/0,05%	59
V.3. Résultats et discussion	69
V.3.1. Matière première (Eau purifiée)	69
V.3.1.1. Résultats physico-chimiques.....	69
V.3.1.2. Résultats microbiologiques	69
V.3.2. La crème Prurax®10%	69
V.3.2.1. Résultats physico-chimiques du produit en cours de fabrication et du produit fini prurax®10%	69
V.3.2.2. Les résultats microbiologiques du produit fini Prurax®10%	73
V.3.3. Le sirop Sulfoliptol®2,5%/0,05%.....	73
V.3.3.1. Résultats physico-chimiques du produit en cours de fabrication et du produit fini Sulfoliptol®2,5%/0,05%	73
V.3.3.2. Les résultats microbiologiques du produit fini Sulfoliptol®2,5%/0,05%.....	75
V.4. Conclusion	75
Conclusion	76
Références bibliographiques.....	77
Annexes	80

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure I.1 :	Organigramme de groupe SAIDAL	04
Figure I.2 :	Les ateliers de la direction de production.....	07
Figure I.3 :	Organigramme de filiale BOITIC El Harrach.....	08
Figure II.1 :	Structure (a) et coupe schématique (b) de la peau	09
Figure II.2 :	Exemple de pommades.....	16
Figure II.3 :	Emulsion type L/H.....	17
Figure II.4 :	Emulsion type H/L.....	17
Figure II.5 :	Emulsion multiples H/L/H et L/H/L	18
Figure II.6 :	Les instabilités des émulsions	19
Figure II.7 :	Tension actif (a) et principe d'une molécule amphiphile (b)	19
Figure II.8 :	Exemple de cérat	20
Figure II.9 :	Les pansements	21
Figure II.10 :	Les systèmes transdermiques (patch)	21
Figure III.1 :	Exemple d'un sirop	27
Figure IV.1 :	Représentation de Prurax®	31
Figure IV.2 :	Composition de Prurax®	32
Figure IV.3 :	Préparation de la phase huileuse et la phase aqueuse	34
Figure IV.4 :	Préparation de la crème	35
Figure IV.5 :	l'enchainement de conditionnement de la crème Prurax®...	37
Figure IV.6 :	Représentation de Sulfoliptol®	38
Figure IV.7 :	Composition de Sulfoliptol®	39
Figure IV.8 :	Procédés de fabrication de Sulfoliptol®	43
Figure IV.9 :	Type de conditionnement des sirops	44
Figure IV.10 :	L'enchainement de conditionnement primaire du sirop Sulfoliptol®	45
Figure IV.11 :	L'enchainement de conditionnement secondaire du Sulfoliptol®	46
Figure IV.12 :	Schéma de la station de traitement d'eau	47
Figure V.1 :	Chromatographie en phase liquide à haute performance	54
Figure V.2 :	Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible	60

Liste des figures

Figure V.3 :	Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	61
Figure V.4 :	Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63
Figure V.5 :	Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	68
Figure V.6 :	Spectre standard d'HPLC de produit semi fini.....	70
Figure V.7 :	Spectre d'HPLC de Prurax produit semi-fini.....	71
Figure V.8 :	Spectre d'HPLC de produit fini Prurax.....	72

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau III.1 :	Structures chimiques des principes actifs liées aux antitussifs antihistaminiques	24
Tableau III.2 :	Structures chimiques des principes actifs liées aux antitussifs opiacés	25
Tableau IV.1 :	Identification du principe actif et informations générale sur l'utilisation de Prurax®	32
Tableau IV.2 :	Identification du principe actif et informations générale sur l'utilisation du Sulfoliptol®	39
Tableau V.1 :	Lieu de prélèvement, le numéro de lot, le contrôle effectué de chaque échantillon analysé	53
Tableau V.2 :	Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des pommades	59
Tableau V.3 :	Lieu de prélèvement, le numéro de lot, le contrôle effectué de chaque échantillon analysé	62
Tableau V.4 :	Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des sirops	67
Tableau V.5 :	Les résultats microbiologiques de l'eau purifiée.....	69
Tableau V.6 :	Les valeurs du surface et temps de rétention standard de Crotamiton et Butylbenzoate	70
Tableau V.7 :	Les valeurs du surface et temps de rétention de Crotamiton et Butylbenzoate pour le produit semi-fini.....	71
Tableau V.8 :	Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.....	72
Tableau V.9 :	les valeurs du surface et temps de rétention de Crotamiton et Butylbenzoate pour le produit fini.....	72
Tableau V.10 :	Les résultats microbiologiques de produit fini « Prurax »	73
Tableau V.11 :	Les résultats du contrôle physico-chimique du produit en cours de fabrication.....	73
Tableau V.12 :	Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.....	74
Tableau V.13 :	Les résultats microbiologiques de produit fini « Sulfoliptol ».....	75

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis les temps anciens, l'homme utilise les plantes comme remèdes à certaines maladies à partir de son environnement naturel. Au cours de l'histoire, les moyens de guérison ont évolué allant des plantes médicinales naturelles aux médicaments industriels les plus élaborés.

L'isolement du principe actif a permis la production synthétique, mais malgré les multiples recherches d'élaboration de nouveaux médicaments, les plantes restent toujours l'origine d'un grand nombre de ces derniers dont il a été estimé que les principes actifs provenant des végétaux représentent 25 % des médicaments commercialisés, ce qui signifie que quelque soit cette production est semi-synthétique.

Les médicaments doivent d'être préparés avec des mesures bien précises et des contrôles continus durant chaque étape de leur production, ce qui permet l'obtention d'un produit efficace et de bonne qualité.

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

En effet, la consommation humaine des médicaments ne doit comporter aucun risque. Pour vérifier ça il faut que la conception, la fabrication et la consommation répondent à des exigences strictes.

Pour éviter tous risques pouvant altérer la qualité des produits pharmaceutiques, un système d'assurance de la qualité garantit l'efficacité du contrôle et la conformité de toutes les opérations en relation avec la fabrication du médicament.

Durant notre stage dans l'unité de fabrication spécialisée dans l'industrie pharmaceutique « SAIDAL », nous nous sommes familiarisées avec l'unité de production et de conditionnement, en assistant à la fabrication et l'analyse physico-chimique et microbiologique d'un sirop et d'une crème.

Dans ce contexte, le manuscrit présentant tout le travail est structuré en cinq chapitres précédés d'une introduction générale et suivis d'une conclusion générale.

- ❖ Le premier chapitre présente l'ensemble du groupe SAIDAL, en précisant l'unité Biotic d'EL Harrach là où on a réalisé notre stage.
- ❖ Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des généralités sur la peau et les affections qui peuvent l'altérer, les pommades et les crèmes et quelques autres formes destinées à l'application cutanée.
- ❖ Le troisième chapitre est consacré à la définition des sirops et les traitements de la toux.
- ❖ Le quatrième chapitre présente les deux médicaments sur les quels notre stage a été effectué et leurs procédés de fabrication et conditionnement.
- ❖ Dans le cinquième chapitre une simple explication sur les contrôles effectués avec une interprétation des résultats obtenus.

CHAPITRE I :
REPRÉSENTATION DE L'USINE SAIDAL

I.1.Présentation du groupe SAIDAL :

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés algériennes par action avec un capital de 2.500.000 DA, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau régional, national tout en perçant le marché [1].

I.2. Historique :

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché algérien.

Elle changea de dénomination en 1985 pour devenir SAIDAL. En 1989, suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée d'une autonomie de gestion et fut choisie parmi les premières nationales pour acquérir le statut de société par action.

En 1993, des changements ont été apportés au statut de l'entreprise lui permettant de participer à toutes opérations industrielles ou commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

En 1997, SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 02 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60% [1].

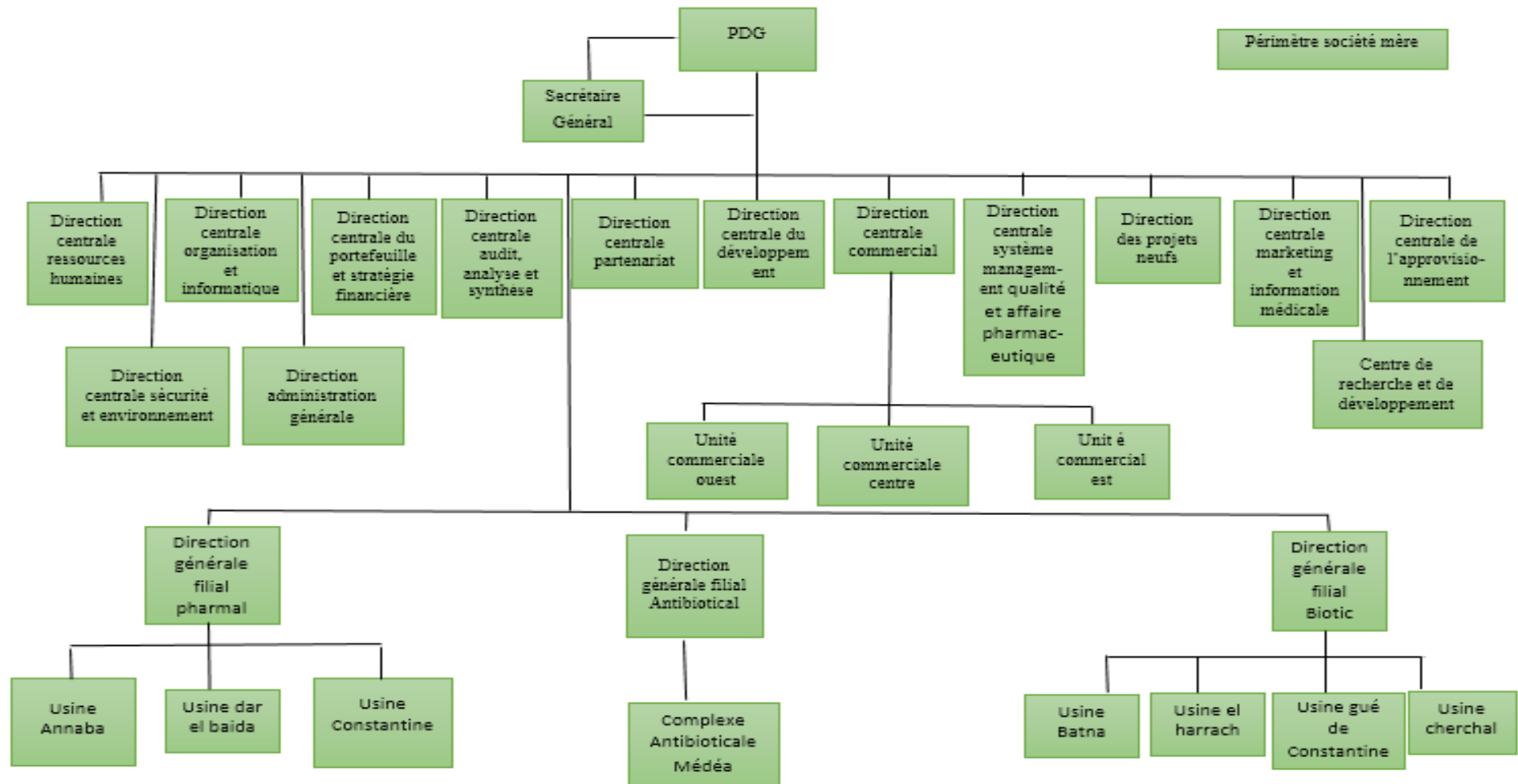


Figure I.1 : Organigramme de groupe SAIDAL[1]

I.3. Présentation des filiales SAIDAL :

I.3.1. Présentation de filiale Pharmal :

Pharmal dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

➤ **Usine Dar El Beida :**

Située dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques.

➤ **Usine Constantine :**

Située à Constantine, à l'Est du pays, elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la production de sirops.

➤ **Unité d'Insuline :**

Cette unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

➤ **Usine Annaba :**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches [1].

I.3.2. Présentation de filiale Antibiotical :

Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

Elle dispose de deux unités de semi- synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques [1].

I.3.3. Présentation de filiale SOMEDIAL :

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL, le Groupe Pharmaceutique Européen (GPE) et FINALEP.

SOMEDIAL dispose de trois départements :

- Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
- Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
- Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés) [1].

I.3.4. Présentation de filiale IBERAL :

IBERAL est une Société par actions issue d'un partenariat public/privé :

- Groupe SAIDAL : 60%
- Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire : 40%.

IBERAL Spa a pour missions principales de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine.

Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants

- Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),
- Conditionnement de médicaments (formes solides),
- Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

I.3.5. Présentation de filiale Biotic :

Biotic est l'une des trois filiales issues de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 02 février 1998.

Sa longue expérience et son savoir-faire prouvé dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements modernes lui permettent d'offrir un large éventail de médicaments.

La filiale Biotic dispose de trois usines de production :

➤ **Centre de recherche et de développement (CRD) :**

Cette entité scientifique est chargée de la recherche et du développement des médicaments et des techniques pharmaceutiques par :

- La formulation des médicaments génériques répondant aux besoins de santé publique.
- L'intégration des matières premières locales (d'origine chimique et végétale) et des produits des industries locales.
- Suivi permanent des médicaments fabriqués par l'entreprise

➤ **Gué de Constantine :**

Avec une capacité de production de plus de 18 millions d'unités de ventes. L'une pour la production des formes galéniques : ampoules, suppositoires et comprimés.

L'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs : poches et flacons.

Cette usine se compose d'un laboratoire de contrôle de qualité par analyses ; physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques et de gestion technique et documentaire de cinq ateliers de production :

- Atelier suppositoires avec une capacité de production de 5.8 millions d'UV (unité de vente).
- Atelier comprimés et dragées avec capacité de production de 3.59 millions UV.
- Atelier ampoules buvables avec capacité de production de 3.3 millions UV.
- Atelier de solutés massifs poches (polyéthylène souple multi couches) avec capacité de production de 9.5 millions d'UV [1].

- Atelier solutés massifs flacons avec capacité de production de 550.000 millions d'UV.

➤ **Cherchel :**

L'unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il se compose de :

Un atelier de production d'une capacité de production de plus de 200700 UV.

Un laboratoire contrôle de qualité par analyse physico-chimique, microbiologique et pharmaco-toxicologique.

➤ **Espace commercial :**

L'unité commerciale centre a été créé en 1996 en vue de stocker, d'unifier la commercialisation des produits en groupe SAIDAL et assurer le meilleur service aux clients (plus de 300 entre secteurs publics et privés)

➤ **El Harrach :**

Avec une capacité de production de 20millions d'UV. Elle se compose de :

- Laboratoire contrôle de qualité par analyse physico-chimique et chargé de la gestion technique et documentaire des quatre ateliers :
- Atelier sirops avec capacité de production de 4.4 millions UV.
- Atelier solutions avec capacité de production de 0.9 millions UV.
- Atelier comprimés et dragées avec capacité de production de 3.3 millions UV.
- Atelier pommades avec capacité de production 7.5 millions UV [1].

○ **Les ateliers de la direction de la production de filiale Biotic El Harrach :**

La production au sein de l'usine de l'El Harrach est devisée en ateliers, chaque atelier est spécialisé dans la fabrication d'une forme de médicament. Ces différents ateliers sont présentés par le schéma ci-dessous.

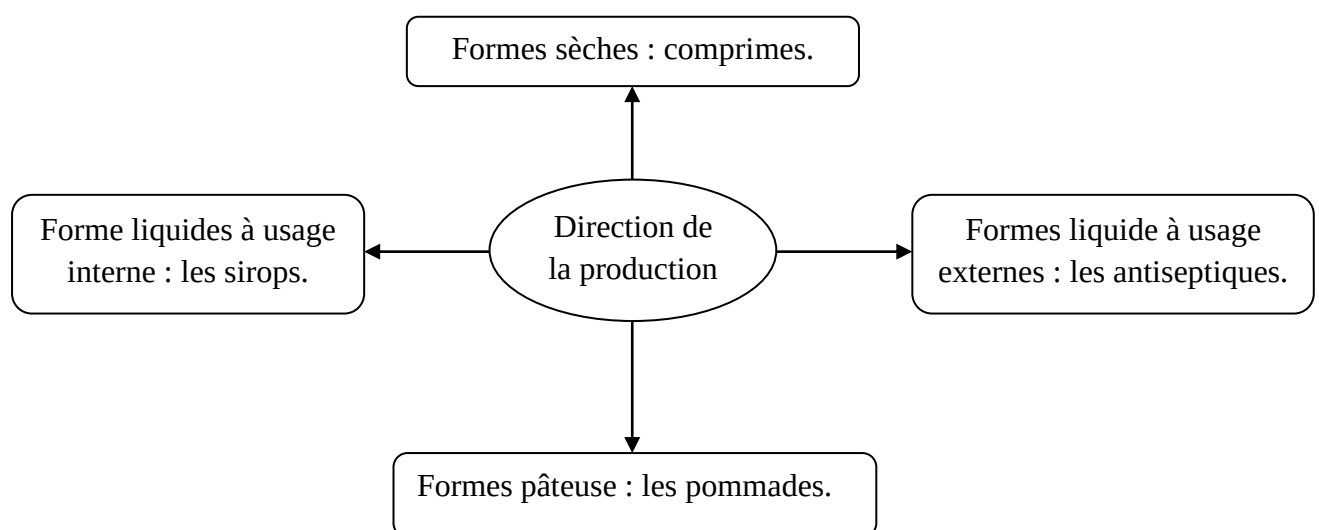


Figure I.2 : Les ateliers de la direction de production [1].

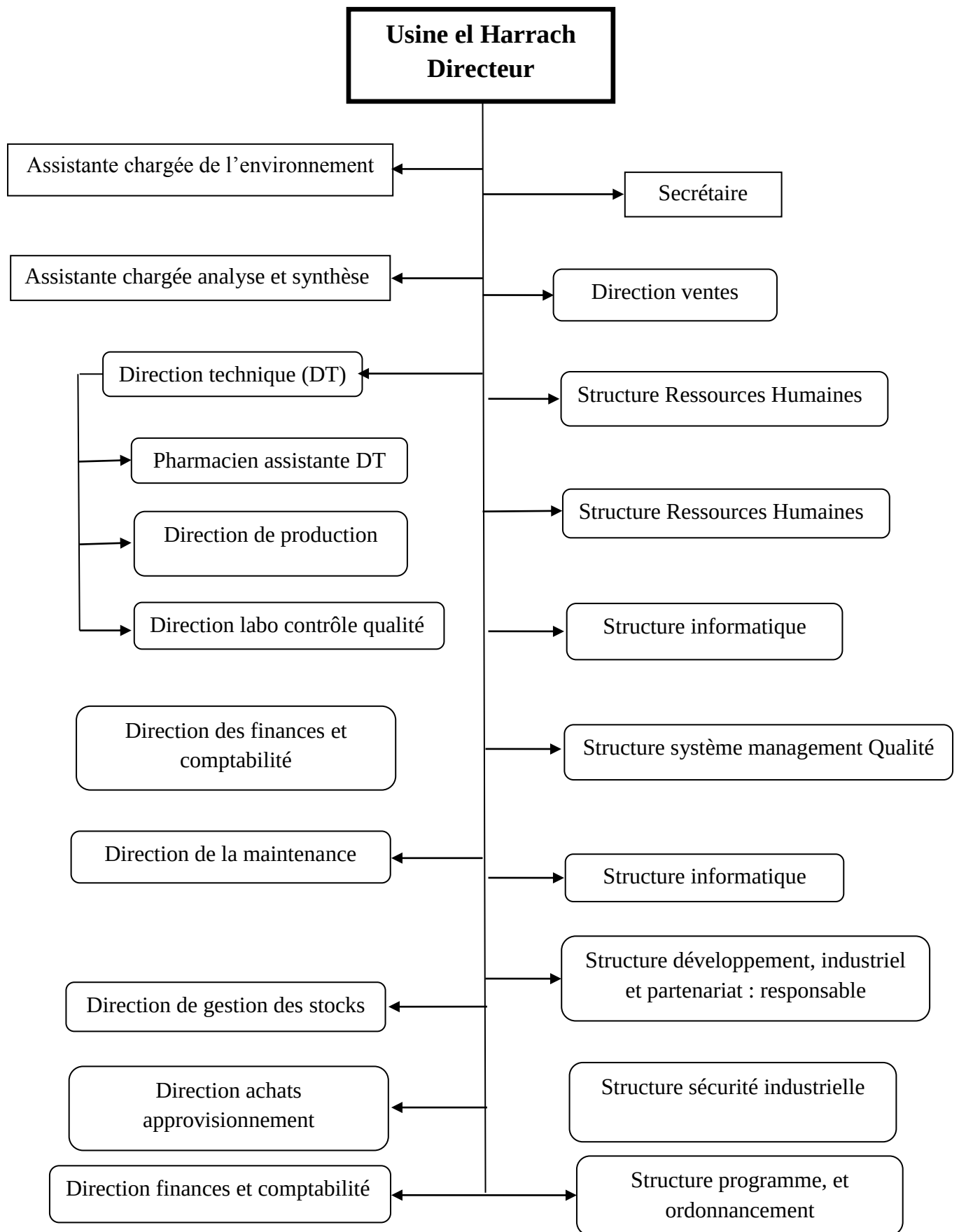


Figure I.3 : Organigramme de filiale BOITIC El Harrach [1].

CHAPITRE II :
L'ANATOMIE DE LA PEAU & LES FORMES
PHARMACEUTIQUES CUTANÉES

II.1. La peau :

II.1.1. Définition :

Frontière de l'organisme, la peau n'est pas une simple enveloppe qui recouvre notre corps. C'est une architecture complexe, un véritable organe comme le foie ou le cœur, qui remplit des fonctions multiples et bien précises.

Etendue magique qui n'as pas encore livré tous ses secrets notre revêtement cutané s'affirme enfin comme un modèle de communication redoutable [2].

II.1.2. Structure de la peau :

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et l'environnement, elle est non seulement un organe de protection mécanique, physique et biologique vis-à-vis des agressions extérieures mais également un organe récepteur et la source de divers métabolites [3]. Néanmoins, connaissant sa structure, il est possible de traverser cette barrière et d'envisager une action systémique pour certains principes actifs [4].

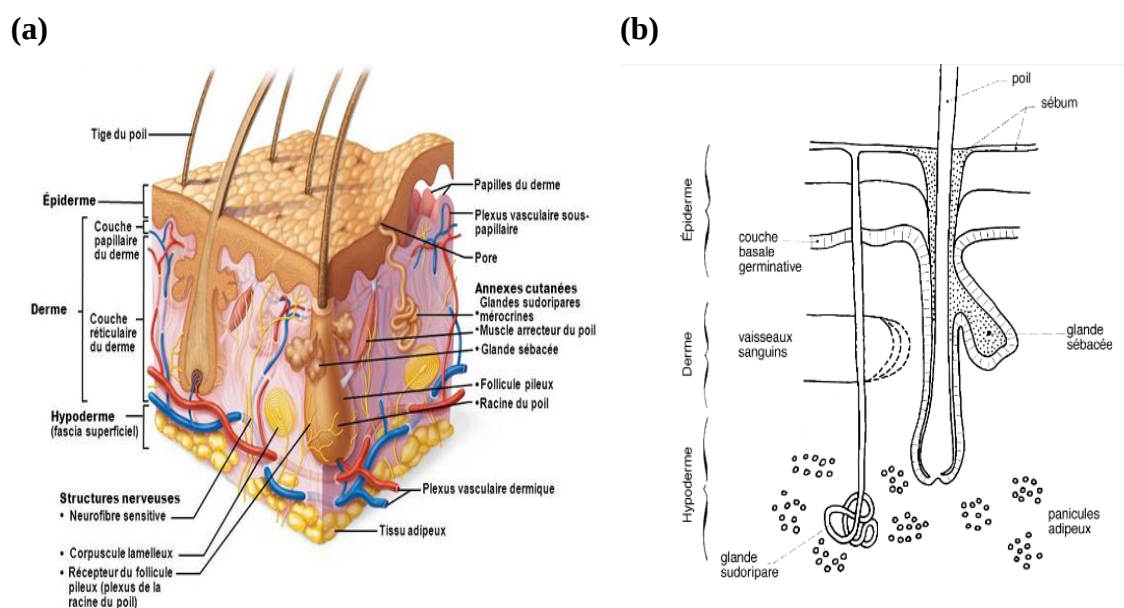


Figure II.1 : Structure (a) et coupe schématique (b) de la peau

La peau (environ 2 m², 13% du poids du corps chez l'adulte) est composée de trois compartiments principaux : l'épiderme, le derme et l'hypoderme [3].

L'épiderme : ou épithélium stratifié est limité à l'extérieur par la couche cornée et à l'intérieur par la couche basale germinative [5].

Le derme : formé de tissu conjonctif est une couche fibreuse dans laquelle circulent des vaisseaux capillaires et lymphatiques [5].

L'hypoderme : sépare le derme des tissus sous-jacents. Sa constitution varie beaucoup selon la région du corps considérée. Il contient plus ou moins des panicules adipeuses [5].

La peau comporte de plus deux types d'organes annexes :

- Les glandes sudoripares constituées par un long tube qui s'enfonce dans l'hypoderme en s'enroulant
- L'appareil pilo-sébacé [5].

II.1.3. Principales fonctions de la peau :

Elles peuvent être résumées comme suit :

- C'est une barrière contre l'évaporation d'eau. Elle maintient la température corporelle normale, donc c'est un organe thermorégulateur qui permet d'assimiler l'énergie solaire pour synthétiser la vitamine D.
- Elle joue un rôle indispensable en tant qu'interface avec le milieu extérieur ; c'est un moyen de protection contre l'environnement et par la suite contre les agressions externes : rayons ultraviolets, déshydratation, variations de température, micro-organismes et diverses agressions physiques, mécaniques et chimiques.
- Elle a une activité métabolique dans les cellules du derme et celles de l'épiderme, exemple : la synthèse de la vitamine D en particulier, de la prostaglandine, des mucopolysaccharides, des kératines, des mélanines et de leurs précurseurs.

Cette activité permet le stockage des triglycérides comme une réserve énergétique. Enfin, la peau et ses diverses glandes annexes produisent de nombreuses sécrétions tels que les phéromones, le lait, le sébum, la sueur...qui remplissent des rôles importants et variés [6, 7].

- **pH cutané :**

Le pH du derme, voisin de 7, se transforme en un pH acide voisin de 5 à la surface de la peau. Cette augmentation considérable de l'activité en ions H^+ est due aux hydrolases de l'épiderme qui génèrent plusieurs acides hydrosolubles.

- L'abaissement du pH au cours de la kératinisation se manifeste très rapidement et peut être mis en évidence par la technique des strappings ou arrachage des couches successives de cellules de couche cornée [7].

- L'acidité cutanée est une caractéristique importante de la peau, et l'on observe que presque toutes les dermatoses sont accompagnées d'une alcalinisation.
- Le pH cutané est variable selon les individus et les zones corporelles. Il se situe généralement entre 4 et 7. En moyenne, il est de 5.5.

Il est influencé par divers facteurs : il augmente avec l'âge, il est plus alcalin chez les femmes, il augmente enfin avec divers facteurs extérieurs comme le lavage par les détergents.

- Le pH cutané est régulé par l'excrétion sudorale [8].

- **Flore cutanée :**

La peau humaine est colonisée par un grand nombre d'espèces bactériennes et fongiques constituant la flore commensale cutanée. Sa composition résulte d'un équilibre entre les conditions locales et les propriétés métaboliques des micro-organismes. Cette flore se répartit en deux populations distinctes : la flore résidente dont la quantité et la répartition est relativement stable et la flore transitaire qui provient de sources exogènes ou d'autres flores commensales de l'organisme [9].

La flore cutanée joue un rôle primordial dans la genèse des infections nosocomiales. En effet, dès qu'il existe une brèche cutanée (brûlure, cathéter, plaie opératoire), les micro-organismes peuvent coloniser la lésion et être à l'origine d'infections locales ou systémiques. La prévention de ces infections repose sur une asepsie rigoureuse et un respect strict des règles d'hygiène [9].

Par ailleurs, sous l'influence de l'hospitalisation et/ou de traitements antibiotiques, la flore cutanée se modifie : élimination des espèces sensibles, acquisition de facteurs de résistance, colonisation par des bactéries multi-résistantes. Ces micro-organismes peuvent transiter dans la flore cutanée digitale des personnels soignants et diffuser d'un malade à l'autre. Dépister et prévenir la colonisation par des bactéries multi-résistantes sont des actions qui doivent compléter les mesures d'hygiène afin de prévenir leur dissémination dans l'hôpital [9].

- **Devenir d'une substance au contact de la peau [10] :**

Lorsqu'une préparation médicamenteuse est appliquée sur la peau, la première étape biopharmaceutique aboutit à la libération totale ou partielle de la substance active dans un milieu de dissolution complexe qui comprend les constituants du véhicule et les constituants du site d'application (eau, sébum, électrolytes, flore

bactérienne...). Cette étape est suivie, après dissolution, d'un transfert de matière vers la couche cornée.

La cinétique du transfert est favorisée pour des molécules à faible point de fusion, de petite taille et dont le coefficient de partage est en faveur du site d'application lipophile [10].

A. Pénétration cutanée :

Le terme pénétration cutanée ou « perméation » décrit le cheminement d'une molécule à travers les différentes assises de la peau, depuis sa fixation dans les premières couches de cellules de la couche cornée jusqu'à son absorption transcutanée. L'absorption transcutanée ne devrait concerner que les molécules thérapeutiques, les ingrédients cosmétiques ne doivent pas traverser l'ensemble des couches cutanées. Cependant, certaines molécules actives utilisées en cosmétique peuvent dépasser cette limite et se retrouver dans la circulation générale d'où l'importance de connaître la réalité et les proportions du passage [8].

B. Absorption cutanée :

Pour une action thérapeutique, on cherche à augmenter l'absorption transcutanée ; pour une action cosmétique on cherche souvent à la diminuer ou à l'annuler.

Il faut savoir que l'absorption transcutanée est conditionnée par :

- L'état de la peau ;
- La nature physicochimique de la molécule appliquée ;
- Le véhicule [8].

II.1.4. Les facteurs intervenants dans la perméabilité de la peau :

• Les facteurs cutanés [11] :

La perméabilité cutanée est dépendante de plusieurs facteurs.

- La pilosité joue un rôle au niveau des pommades lipophiles (solubles dans le sébum). En effet le système pilo-sébacé facilite la pénétration des PA.
- Le corps possède des zones où le tissu cutané est plus épais (plante des pieds) et d'autres où il est plus fin (ventre).
- Les facteurs individuels liés à la couleur de la peau (la peau noire a une excellente perméabilité).

- Le pH cutané est d'environ 5. La peau peut subir des variations pathologiques (hypersudation) entraînant une évolution de l'étanchéité.
- Les états pathologiques peuvent rompre l'imperméabilité de la peau saine (les eczémas et les peaux lésées favorisent la pénétration cutanée) [11].

- **Les facteurs liés aux PA :**

- Un PA lipophile a une pénétration plus rapide qu'un PA hydrophile car la couche épidermique est lipophile.
- Un PA lipophile et volatile (telles les essences) a un facteur de pénétration plus conséquent que celui d'un PA lipophile.
- Le poids moléculaire du PA interfère : plus il est léger, plus la molécule est petite et plus la pénétration est facilitée.
- L'ionisation moléculaire liée au pH ne permet pas la pénétration de la barrière cutanée [11].

- **Les facteurs liés aux excipients :**

- La préparation est importante si le pouvoir surfactant et le HLB (balance hydrophile-lipophile) sont élevés.
- Un excipient lipophile forme à la surface de la peau une couche hydrophobe qui empêche l'évaporation de l'eau ce qui entraîne une augmentation du degré d'hydratation de la peau.
- Un excipient hydrophile n'empêche pas cette évaporation, il provoque donc une déshydratation [11].

II.1.5. Les modes d'utilisation des formes galéniques [11] :

Il existe différents modes d'utilisation des formes galéniques :

- **Un étalement simple** : pénétration quelconque
- **Un étalement plus une friction** : elle favorise un double mécanisme. La friction facilite le reflux de la pommade et l'échauffement du système pilo-sébacé qui provoque une vasodilatation périphérique, un afflux sanguin donc une meilleure pénétration.
- **Une application épaisse dite occlusive** : elle entraîne un échauffement de la peau par ralentissement de la sudation, d'où une élévation de la température engendrant une vasodilatation. Parallèlement l'eau de la sueur ne pouvant s'évacuer librement hydrate la couche cornée. Ces deux phénomènes favorisent la pénétration.

- Une application suivie d'un pansement : elle provoque un échauffement local donc une vasodilatation et une hydratation entraînant une bonne pénétration [11].

II.2. Les affections de la peau :

La dermatologie est l'étude des maladies de la peau et de leurs traitements. La peau humaine est exposée à plusieurs maladies comme l'eczéma, la gale, les brûlures et les démangeaisons [11].

II.2.1. L'eczéma :

L'eczéma est une maladie de la peau affectant des millions de personnes à travers le monde. On estime qu'entre 12 et 15% des adultes et entre 12 et 25% des enfants en souffrent. Pour la plupart des personnes qui en sont atteintes, l'eczéma est le combat de toute une vie pour calmer les démangeaisons, les rougeurs, le suintement et souvent la douleur [12].

II.2.2. La gale :

La gale est une maladie cutanée due à un ectoparasite appelé *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Cet acarien, spécifique à l'homme, peut se transmettre dans toutes les populations quels que soient l'âge, le sexe, l'ethnie, le pays ou le niveau socio-économique. Le mâle n'a pas d'activité dans l'infestation de l'hôte. Il est plus petit que la femelle et semble mourir après fécondation à la surface corporelle [13].

II.2.3. Les brûlures :

Ce sont des lésions cutanées de la peau consécutive à l'action de la chaleur (brûlures thermiques), d'un agent chimique acide ou caustique, de l'électricité, d'un rayonnement (ultraviolet solaire, radiothérapie anticancéreuse) [11].

II.2.4. Les démangeaisons (prurits) :

II.2.4.1. Définition :

Les démangeaisons correspondent à des sensations d'irritation de la peau assez particulières et généralement désagréables. Elles apparaissent couramment sur la peau ou les muqueuses et obligent la personne atteinte à se gratter, les démangeaisons sont communément associées à une maladie de la peau (psoriasis, eczéma...). Elles peuvent également survenir sur une peau sans problème particulier [14].

II.2.4.2. Les causes :

Les causes des démangeaisons sont nombreuses. Les démangeaisons sont souvent dues à des atteintes cutanées comme :

- Un dessèchement de la peau ;
- Des irritations ou une inflammation de la peau ;
- Certaines maladies encourageant ou non des éruptions cutanées (varicelle, maladie du foie, diabète, rougeole, mycoses...) ;
- Des maladies dermatologiques (dermatoses...) ;
- Des allergies (urticaire, eczéma...) ;
- Des piqûres (d'insectes, d'animaux, de végétaux...) ;
- La prise de certains médicaments (corticoïdes) ;
- Des troubles d'ordre psychologique ;
- Des parasites... [14].

II.2.4.3. Traitements :

Le traitement des démangeaisons passe en partie par celui de leur cause s'il en existe une. Dans l'attente d'un traitement efficace, il est conseillé de ne pas gratter ou frotter la peau afin de ne pas aggraver les lésions déjà présentes. Pour calmer la sensation désagréable qu'entraînent les démangeaisons, le médecin peut prescrire :

- Des laits de toilette adoucissants.
- Des crèmes hydratantes.
- Des traitements à base de corticoïdes ou d'antimycosiques en application locale ou par voie orale.
- Des antihistaminiques [14].

II.3. Pommades et crèmes :

II.3.1. Les pommades :

Les pommades sont des préparations de consistance semi-solide, destinées à être appliquées sur la peau ou sur les muqueuses. Elles se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides [5]. On distingue :

a. Les pommades hydrophobes (lipophiles) [5] : ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la

paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides [5].

b. Les pommades absorbant l'eau : Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitanne, des monoglycérides, des alcools gras [5].

c. Les pommades hydrophiles : Les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylèneglycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau [5].



Figure II.2 : Exemple de pommades [5].

II.3.2. Crèmes :

Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On distingue :

a. 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 de sorbitanne, des monoglycérides [5].

b. Les crèmes hydrophiles : Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau dans huile [5].

II.3.3. Les émulsions :

II.3.3.1. Définition :

Une émulsion est un mélange de deux liquides non miscibles et qui, en fait, dans les conditions normales, ne se mélangent pas. Une émulsion se présente comme une dispersion en très fines gouttelettes de l'un des liquides dans l'autre.

- Le liquide dispersé constitue la phase dispersée ou interne.
- Le liquide enveloppant est la phase continue ou externe [15].

Tout liquide pris séparément a tendance à réduire autant que possible sa surface de contact avec l'air ou un autre liquide non miscible ce qui a terme entraîne une déstabilisation des émulsions [16].

II.3.3.2. Les différents types d'émulsion :

Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile (L), huile végétale ou minérale par exemple, et la phase dispersante hydrophile (H), eau par exemple, sont dites de type aqueux (L/H, anciennement H/E : huile dans eau) [16].

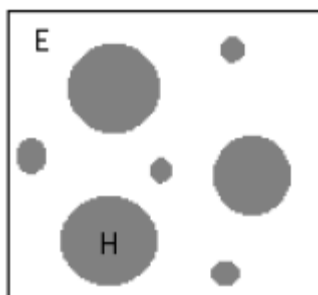


Figure II. 3 : Emulsion type L/H [16].

Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile sont dites de type huileux (H/L, anciennement E/H : eau dans huile) [16].

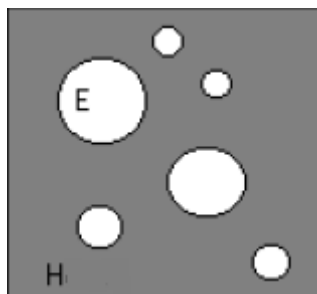


Figure II.4 : Emulsion type H/L [16].

Il existe aussi des émulsions dites multiples par exemple H/L/H (anciennement E/H/E : eau dans huile dans eau) [16].

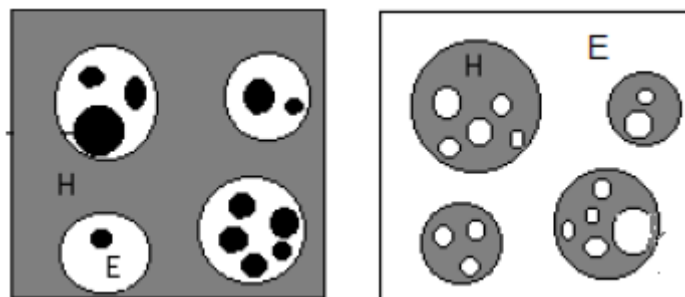


Figure II.5 : Emulsion multiples H/L/H et L/H/L [16].

Tout liquide pris séparément a tendance à réduire autant que possible sa surface de contact avec l'air ou un autre liquide non miscible ce qui a terme entraîne une déstabilisation des émulsions [17].

II.3.3.3. L'instabilité des émulsions :

L'instabilité des émulsions peut être caractérisée par les phénomènes suivants :

- Un crémage est une séparation de gouttelettes de la phase dispersante due à la différence de densité (il y a remontée ou sédimentation de l'une des phases)
- Une floculation est une association réversible des gouttelettes les unes aux autres due à la suppression des charges de surface des gouttelettes (à partir d'une certaine taille les floccs entraînent le crémage).
- Une coalescence qui est due à une fusion des gouttelettes et entraîne une augmentation du crémage et une séparation de phase.
- Le phénomène de maturation : la taille des gouttelettes augmente sous l'effet d'un transfert de phase depuis la phase continue dans la phase dispersée. L'échange de la matière grasse entre globules gras dépend de sa solubilité dans la phase continue.
- L'inversion de phase : lors d'une inversion des phases, il y a un changement brutal du sens des émulsions, par exemple une émulsion H/E devient E/H [17].

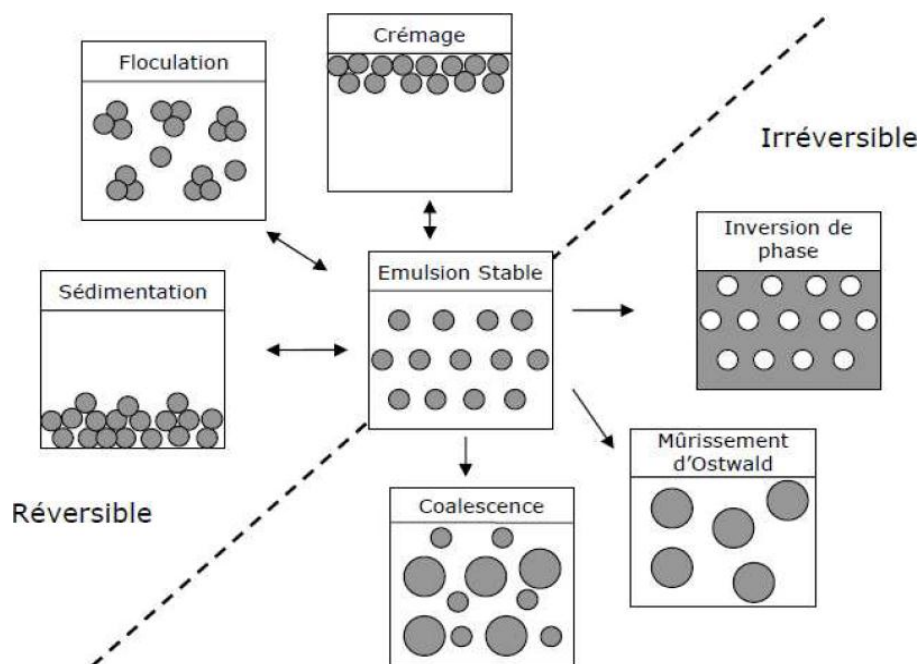


Figure II.6 : Les instabilités des émulsions [17].

II.3.3.4. Les tensioactifs :

Les composés tensioactifs ou agents de surface ou encore surf-actifs, ont la propriété de s'absorber aux interfaces, et donc de diminuer la tension inter-faciale eau/huile afin de permettre la dispersion des deux liquides non miscibles (augmentation de l'aire de l'interface). Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles : ils possèdent une partie polaire et une partie apolaire. La partie polaire, hydrophile, lipophobe, présente une affinité pour l'eau (soluble dans l'eau). La partie apolaire, hydrophobe, lipophile, présente une affinité pour les huiles (soluble dans l'huile) [16].

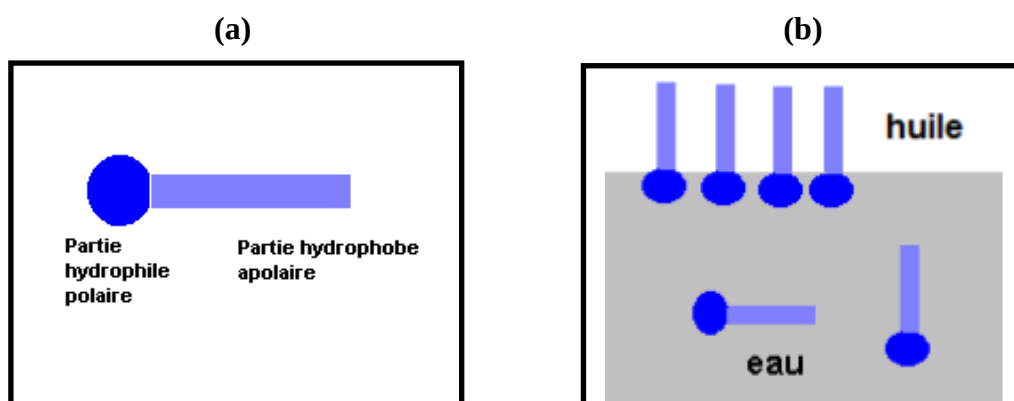


Figure II.7 : Tension actif (a) et Principe d'une molécule amphiphile (b) [16].

II.3.4. Préparation

Selon les bonnes pratiques de fabrication, au cours de leur fabrication les préparations pour application cutanée peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne s'il y a une phase aqueuse. Dans une ligne directrice particulière, l'attention est attirée sur les précautions à prendre en ce qui concerne les locaux, le matériel et le nettoyage. L'utilisation de matériel en verre est à éviter et l'acier inoxydable de qualité supérieure est recommandé pour toutes les parties en contact avec les produits. Il faut être particulièrement exigeant pour les qualités d'eau à utiliser. Le texte insiste sur la validation des procédés de nettoyage et de désinfection et sur le maintien de l'homogénéité des mélanges au cours des transferts et des stockages [5].

II.4. Autres formes galéniques destinées à l'application cutanée :

II.4.1. Les cérats :

Les cérats sont des préparations de consistance semi-molle ou molle dont l'excipient est un mélange de cire et d'huile. La cire employée est la cire blanche.

En revanche, une plus grande variété d'huiles est employée : huile d'amande douce, huile de foie de morue, huile d'olive. Cette forme est surtout utilisée en cosmétique [7].



Figure II.8 : Exemple de cérat [7]

II.4.2. Les pansements :

Le terme « pansements » désigne l'ensemble du matériel utilisé pour couvrir, protéger et favoriser la guérison d'une plaie. Actuellement, les pansements commercialisés sont définis comme étant des « dispositifs médicaux non invasifs » car ils entrent en contact avec la peau lésée. Selon leur destination ou leurs propriétés (par exemples, effet barrière mécanique ou action cicatrisante) [18, 19].



Figure II.9 : Les pansements [18].

II.4.3. Systèmes transdermiques :

Les systèmes transdermiques sont des systèmes thérapeutiques qui, maintenus sur la peau par un adhésif, permettent d'administrer un principe actif sur une surface délimitée, en continu pendant plusieurs jours, à une vitesse constante et assurant un taux plasmatique efficace stable sur la durée d'utilisation [11].



Figure II.10 : Les systèmes transdermiques (patch) [11].

CHAPITRE III :
LES SIROPS & TRAITEMENTS DE LA TOUX

III.1. La toux :

III.1.1. Définition :

La toux est due à une irritation de la muqueuse de n'importe quel segment des voies respiratoires. Elle peut être déclenchée par une infection ou par l'exposition à un agent irritant aérogène comme la fumée, la pollution atmosphérique, la poussière ou un gaz. Il s'agit du principal réflexe de protection contre l'accumulation de sécrétion dans les bronches et les bronchioles [20].

La toux peut toutefois être le signe d'une maladie pulmonaire grave. Ses caractéristiques ont beaucoup d'importance

Une toux sèche et irritante traduit une infection virale des voies respiratoires supérieures. La laryngotrachéite entraîne une toux irritante et aigue. Les lésions trachéales, provoquent une toux rauque. Une toux grave ou changeant peut être un signe de cancer broncho-pulmonaire. Une toux accompagnée de douleur thoracique de type pleurétique peut indiquer une atteinte de la paroi pleurale ou thoracique [20].

III.1.2. Les types de la toux :

On peut classer la toux selon sa durée, on a :

La toux aiguë (moins de trois semaines) : est le plus souvent due à une infection des voies respiratoires supérieures (notamment un rhume commun, une sinusite bactérienne aiguë, une coqueluche), mais peut aussi être due à des maladies plus graves comme une insuffisance cardiaque congestive.

Une toux chronique (plus de trois semaines) : Chez un fumeur, doit faire évoquer la possibilité d'une bronchopathie obstructive chronique ou d'un cancer bronchique. Chez un non-fumeur avec radiographie thoracique normale et qui ne prend pas d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, les causes fréquentes de toux chronique chez ce dernier sont l'écoulement nasal postérieur, l'asthme et le reflux gastro-œsophagien [21].

III.1.3. Les causes de la toux :

Selon le type de toux qu'elles produisent :

- 1) La rhino-pharyngite entraîne une toux grasse qui augmente en position couchée ;
- 2) La sinusite entraîne une toux sèche ou grasse ;
- 3) La laryngite oedémateuse entraîne une toux sèche rauque [22] ;
- 4) La laryngo-trachéite allergique entraîne une toux sèche quinteuse [23];

- 5) La broncho-pneumopathie infectieuse bactérienne entraîne une toux grasse ;
- 6) La pneumopathie virale entraîne une toux sèche ;
- 7) La bronchiolite (bronchite asthmatiforme) entraîne une toux sèche quinteuse avec dyspnée et tirage puis toux grasse ;
- 8) La bronchite chronique entraîne une toux grasse prédominant le matin et maximum par temps froid [23].

III.2. Les antitussifs :

Les antitussifs sont des médicaments utiles lorsque la toux est exagérée et improductive. Un traitement antitussif est indiqué dans le cas d'une toux sèche, non productive et gênante. On utilise alors des principes actifs antitussifs d'action centrale à une dose suffisante pour une activité antitussive et pendant une courte durée [4].

Les antitussifs appartiennent à deux grandes familles selon qu'ils contiennent des opiacés ou des antihistaminiques. La plupart des antitussifs opiacés n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant de moins de 30 mois. Leurs indications principales sont les phénomènes de toux spasmodiques irritatives non productives [24].

III.2.1. Les différents types d'antitussifs :

Chaque catégorie d'antitussifs emploie des composants actifs ayant plus ou moins les mêmes mécanismes d'actions.

○ Les antitussifs antihistaminiques

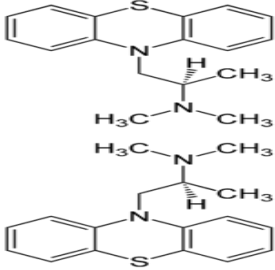
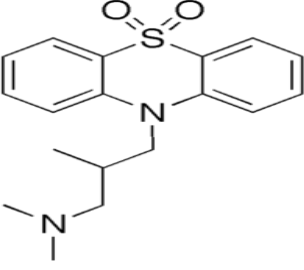
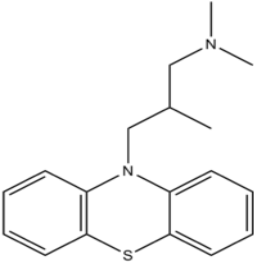
Ces médicaments antihistaminiques H₁, dotés des propriétés sédatives, sont utiles dans les toux sèches d'origine allergique.

Ils possèdent des effets anticholinergiques ce qui les contre indique en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle et de troubles prostatiques. Ils provoquent une somnolence et paradoxalement dans certains cas chez les jeunes enfants ou les personnes âgées une excitation [4].

Trois molécules phénothiaziniques sont utilisées dans les toux non productives gênantes et sont en vente libre [4]:

- Prométhazine (Flusédal®, sirop 0,05 %).
- Oxomémazine Gé (Topléxil®, sirop 0,33 mg/ml).
- Alimémazine (Théraléne ®, sirop 0,05 %).

Tableau III.1 : Structures chimiques des principes actifs liées aux antitussifs antihistaminiques [25]

Le nom de PA	Prométhazine	Oxomémazine	Alimémazine
La formule	$C_{17}H_{20}N_2S$	$C_{18}H_{22}N_2O_2S$	$C_{18}H_{22}N_2S$
La structure chimique			

○ Les antitussifs opiacés

Cinq principes actifs dérivés de l'opium sont utilisés pour leur activité antitussive : la codéine, la codéthyline, la pholcodine, le dextrométhorphan et la noscapine.

Si la codéine est le produit de référence, il lui est préféré désormais un dérivé synthétique, le dextrométhorphan, dont l'action dépressive respiratoire et les risques de pharmacodépendance sont moindres. La noscapine, dérivé non morphinique de l'opium, peut être également recommandée pour les mêmes raisons.

Tous ces produits agissent en déprimant le centre de la toux au niveau bulbaire. Ils dépriment aussi les centres respiratoires d'où leur contre-indication en cas d'insuffisance respiratoire pour traiter la toux d'un asthmatique. Ils provoquent d'autres effets indésirables : somnolence, nausées, constipation [4].

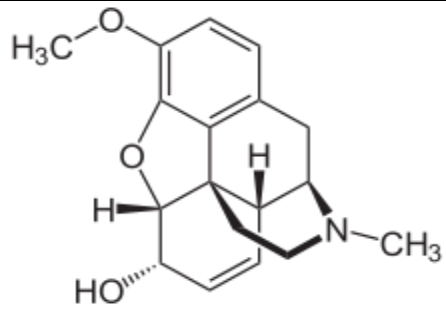
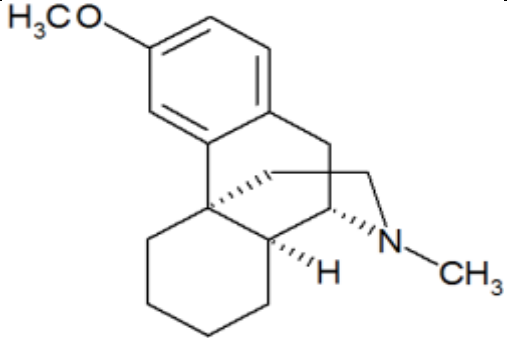
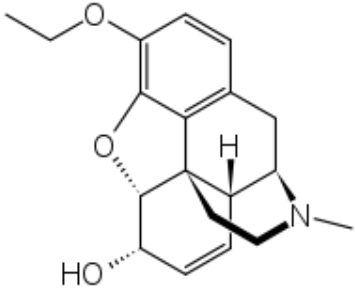
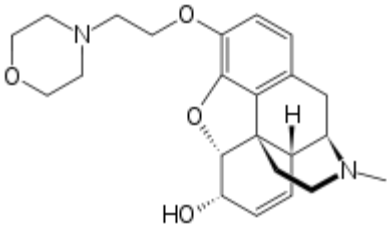
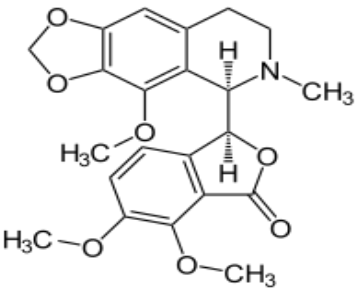
La pholcodine, le dextrométhorphan et la noscapine sont toxicomanogènes.

Certains sont réservés à l'adulte ou à l'enfant de plus de 12 ans ou plus de 15 ans. Tous sont contre indiqués chez l'enfant de moins de 30 mois.

Citons quelques noms de spécialités en vente libre qui se présentent sous forme de sirop mais également de comprimés ou pates à sucer ou à mâcher :

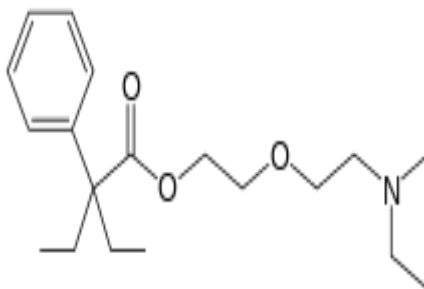
- Codéine : néocodion®, eucalyptine lebrun®
- Dextrométhorphan : atuxane®, ergix®.
- codéthyline ou ethylmorphine : peter's®, tussipax®
- Pholcodine : clarix®, boicalyptol®
- Noscapine : tussisédal®... [4].

Tableau III.2 : Structures chimiques des principes actifs liées aux antitussifs opiacés
[25, 26]

Le nom de PA	La formule brute	La structure chimique
Codéine	$C_{18}H_{21}NO_3$	
Dextrométhorphan	$C_{18}H_{25}NO$	
Codéthylène	$C_{19}H_{23}NO_3$	
Pholcodine	$C_{23}H_{30}N_2O_4$	
Noscapine	$C_{22}H_{23}NO_7$	

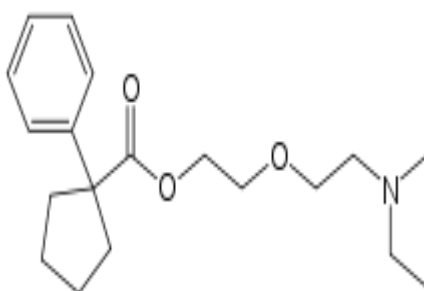
- **Antitussifs non antihistaminiques et non opiacés :**

- Oxéladine (Paxéladine®, Sirop 0,2%)



Oxéladine ($C_{20}H_{33}NO_3$) [25].

- Pentoxyverine (Codotussyl T S®, Sirop)



Pentoxyverine ($C_{20}H_{31}NO_3$) [25].

Ce sont des produits de synthèse. Actifs dans les toux non productives gênantes mais également contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire.

III.2.2. Les autres antitussifs

Dans cette catégorie figure :

- les médicaments à base des plantes traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique de la toux
 - ✓ activox lierre® sirop
- les médicaments homéopath recommandent pour traiter les toux non productives gênantes (toux sèches, toux d'irritation)
 - ✓ Droetux® sirop [4].

Tous les sirops antitussifs sont en vente libre, excepté la pholcodine qui est soumise à prescription depuis la découverte récente d'un lien entre la prise de pholcodine et la sensibilisation aux curares [27].

III.2.3. Le traitement avec les antitussifs :

Les antitussifs se présentent généralement sous la forme de sirop, mais il est possible de retrouver ces médicaments sous la forme de comprimés ou de pâte à mâcher. Un traitement antitussif est prescrit en cas de toux sèche entraînant une irritation de la gorge. Les antitussifs agissent sur le bulbe rachidien (segment inférieur de l'encéphale). Ils permettent de stopper le réflexe de la toux pour apaiser l'utilisateur. Cependant, une mauvaise utilisation des antitussifs peut provoquer certaines complications (encombrement bronchique).

Avant un traitement, il est conseillé de lire attentivement la notice du médicament et d'éviter les médicaments alliant plusieurs propriétés thérapeutiques (antitussif et fluidifiants bronchiques). Le délai du traitement ne doit pas dépasser cinq jours. Durant le traitement, il est interdit de consommer de l'alcool. Si la toux persiste, il est recommandé de contacter un médecin [4].

III.3. Les sirops :

III.3.1. Définition :

Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose, à concentration au moins égale à 45 % de saccharose qui leur donne une certaine consistance et dont le rôle : masquer la saveur désagréable des PA et assurer leur conservation (pression osmotique empêchant le développement des bactéries). La saveur sucrée peut également leur être conférée par d'autres polyols ou édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité. Chaque dose d'une préparation multi-dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite [26].



Figure III.1 : Exemple d'un sirop [26].

III.3.2. La composition du sirop :

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et des substances auxiliaires (colorant, aromatisants, agents antimicrobiens) [29].

Les conservateurs antimicrobiens : Les conservateurs sont ajoutés dans le cas des préparations qui n'ont pas elles-mêmes des propriétés antimicrobiennes suffisantes pour se protéger de la prolifération de microorganismes [29].

Les colorants : Un certain nombre de colorants utilisables font l'objet d'une monographie dans la pharmacopée [29].

Les aromatisants : Les arômes sont, dans le domaine pharmaceutique des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou améliorer la saveur ou l'odeur.

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette.

Des additifs divers entrent dans la composition des médicaments [29].

Les antioxydants : Il faut prouver que le recours aux antioxydants ne peut être évité, même en améliorant les conditions de fabrication exemple : en opérant sous gaz inerte, en conservant le produit à l'abri de la lumière.

Il est important de contrôler que l'antioxydant ajouté remplit son rôle protecteur pendant la durée de vie prévue pour le médicament [29].

III.3.3. La préparation :

a) Le matériel :

Les sirops sont fabriqués dans des récipients en acier inoxydable, en général à doubles parois pour le chauffage à la vapeur d'eau sous pression ; un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution [30].

b) Le véhicule :

On emploie des véhicules excessivement variés ; eau distillée, sucs végétaux, les émulsions les solutions [30].

c) Dissolution du sucre :

Généralement on emploie du sucre blanc du premier choix titrant au minimum 98 - 99,5 % saccharose ;

Le sucre est dissous à froid ou à chaud ; les proportions du sucre sont les suivantes :

- À froid : 180g de sucre dans 100g d'eau.
- À chaud : 165g de sucre dans 100g de véhicule [30].

d) La cuite :

Cette opération a pour but d'amener le sirop à une dégradation suffisante (ébullition à $+105^{\circ}\text{C}$ et densité à ébullition : 1,26). Après refroidissement la densité devient 1,3.

Une cuisson par ébullition très prolongée pourrait provoquer une dégradation du saccharose en glucose et lévulose ce qui favorise la fermentation ultérieure. Si l'ébullition est poursuivie, le sirop se caramélise et finira par la carbonisation.

Le PA peut être additionné en suite au sirop du sucre ; comme on peut préparer le sirop par dissolution du sucre dans une solution PA [30].

e) La clarification :

La plupart des sirops doivent être délivrés limpides ; en général une simple filtration suffit (coton, laine, fibres synthétiques, papiers filtres ou des plaques filtrantes adaptées à la viscosité et aux quantités traitées).

La clarification, lorsqu'elle est importante peut être réalisée par le charbon adsorbant à condition qu'il n'adsorbe pas les PA et les autres éléments importants des sirops [30].

III.3.4. La conservation et l'altération des sirops :**A. La conservation :**

Il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais.

La présence d'un peu d'alcool dans certains sirops facilite leur conservation mais cette addition est à éviter pour les enfants.

Pour certaines formules il est nécessaire d'ajouter des conservateurs antimicrobiens [30].

B. Altération des sirops :

L'altération d'un sirop peut être due à un trop faible ou à une trop forte concentration en sucre :

S'il est trop concentré (trop cuit), le saccharose cristallise. Il suffit d'ajouter la quantité d'eau nécessaire pour ajuster la densité.

S'il est trop dilué : la teneur en sucre est insuffisante d'où la prolifération des microorganismes, (levure, moisissures, interversion du sucre et fermentation alcoolique) [29].

Si le sirop supporte l'action de la chaleur, il pourra être ramené à la densité voulue par maintien pendant un moment à ébullition [29].

N.B

La densité 1.32 = norme de la Pharmacopée. A cette densité, la quantité de saccharose présente dans le sirop permet :

- d'avoir une bonne viscosité
- d'obtenir un sirop stable (pas de cristallisation du saccharose...)
- à cette concentration, peu de contamination microbienne

Avantages

- Formes multi-doses Homogènes.
- Concentration déterminée.
- Divisible avec une précision suffisante.
- PA mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés.
- Facilement administrables.
- Forme d'action rapide car elle ne nécessite pas de problème de délitement ou de dissolution.
- Environ 12% des médicaments [28].

Inconvénients

- Altération rapide.
- Produits de dégradation incompatibles avec les autres composants.
- Conditionnement particulier qui peut être encombrant, lourd et fragile.
- Précision et exactitude de la dose administrée dépendent du patient [28].

CHAPITRE IV :
PRÉSENTATION ET FABRICATION DE PRURAX® ET
SULFOLYPTOL®

IV.1. Introduction :

Les médicaments sont présentés sous diverses formes spécialement conçues par la voie d'administration à laquelle ils sont destinés. Dans l'industrie pharmaceutique l'application des bonnes pratiques de fabrication dans la préparation des médicaments est obligatoire et nécessaire, en suivant la tradition et l'innovation technologique afin d'optimiser la fiabilité des médicaments.

Nous allons identifier dans ce chapitre deux médicaments ayant une forme galénique différente. Comme nous allons présenter leurs procédés de fabrication et conditionnement.

IV.2. Présentation, fabrication et conditionnement de Prurax® :

IV.2.1. Présentation :

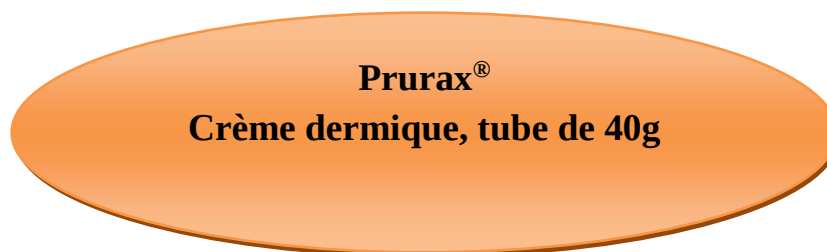


Figure IV.1 : Représentation de Prurax®.

IV.2.2. Composition de Prurax® : (principe actif et excipients) :

La crème est composée de sept excipients, un principe actif (crotamiton) qui sont présentés dans la figure suivante :

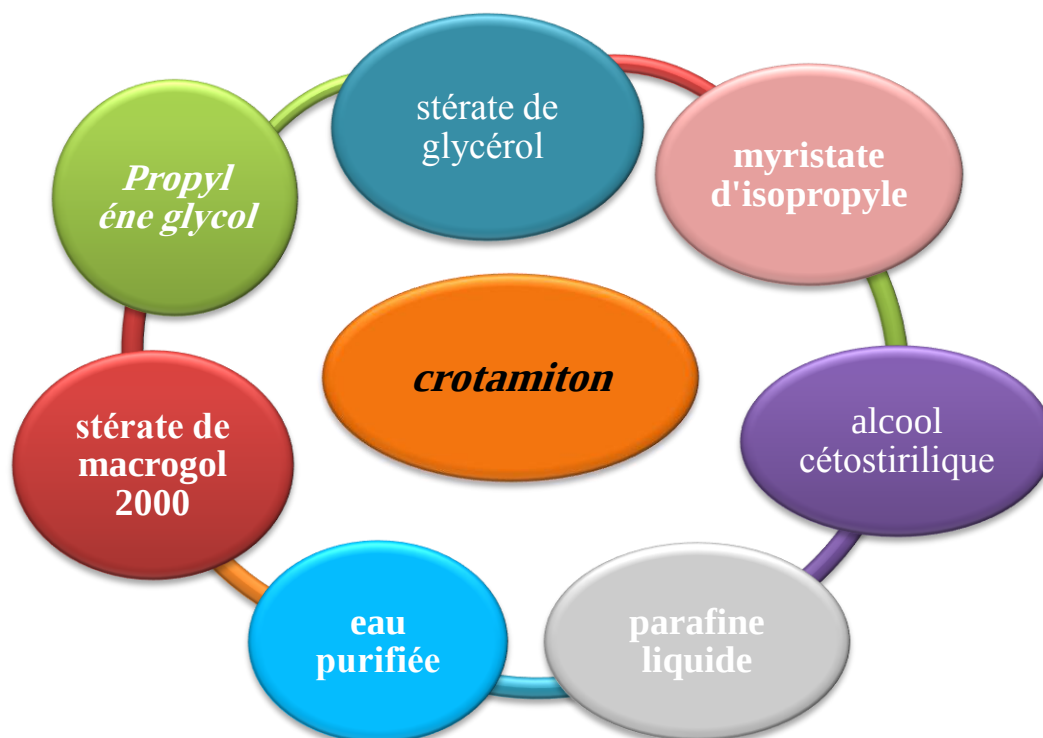
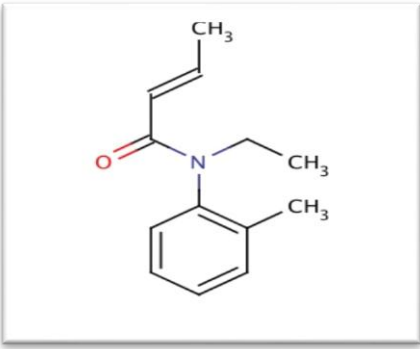


Figure IV.2 : Composition de Prurax®.

Le tableau ci-dessous représente les indications, contre-indications, posologie et mode d'administration et effets indésirables de Prurax®

Tableau IV.1 : Identification du principe actif et informations générale sur l'utilisation du Prurax® [31].

Principe actif : Crotamiton 	Nom IUPAC : (E)-N-Ethyl-N-(2-ethylphenyl)but-2-enamide Formule brute : C₁₃H₁₇NO. Caractères Organoleptiques : Il est une huile incolore à légèrement jaunâtre, ayant une odeur d'amine comme faible. Solubilité : miscible avec l'eau, l'alcool, le méthanol, l'éther et l'éthanol [25].
---	--

Indications thérapeutiques	Ce médicament est préconisé en cas de démangeaisons, en particulier en cas de piqûres d'insectes [31].
Contre-indications	Affections cutanées suintantes [31].
Posologie et Mode d'administration	Voie cutanée 1 application 2 à 3 fois par jour. Chez le jeune enfant, une application unique est généralement suffisante [31].
Effets indésirables	Risque de méthémoglobinémie : - En cas d'ingestion accidentelle. - En cas de passage cutané surtout en cas de peau lésée ou chez l'enfant de moins de 2 ans [31].

IV.2.3. Fabrication de Prurax® :

*Le nettoyage :

- Nettoyage et frottement des parties internes et externes de la cuve avec une brosse et le détergent.
- Rinçage à l'eau chaude de l'intérieur et l'extérieur du matériel jusqu'à élimination complète du détergent.
- Rinçage une dernière fois à l'eau purifiée l'intérieur et l'extérieur de la cuve.

* Contrôle visuelle et pesée des MP :

Les quantités de matières premières nécessaires sont mesurées dans la salle de pesée en tenant les précautions suivantes :

- Vérification des étiquettes et de l'état des emballages.
- Préparation du matériel : balances, instruments, récipients...
- Fermeture et étiquetage des récipients au fur et à mesure.
- Regroupement des produits pesés, des enregistrements des pesés et les documents du lot.
- Vérification des quantités restantes et du bilan.

IV.2.3.1. Procédés de fabrication du Prurax® 10% :

- Préparation des deux phases "huileuse et aqueuse" :

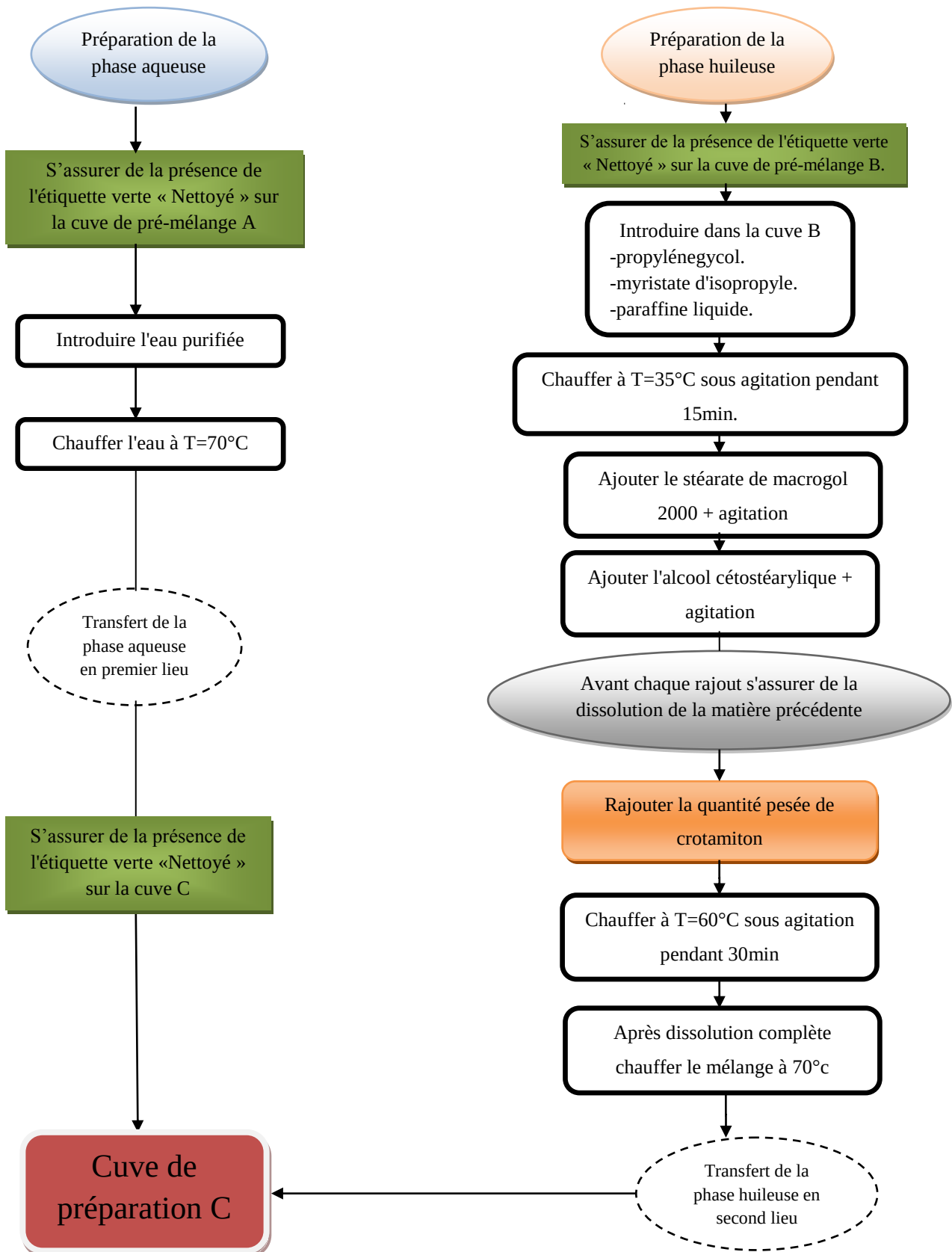


Figure IV.3 : Préparation de la phase huileuse et la phase aqueuse.

- Préparation de la crème :

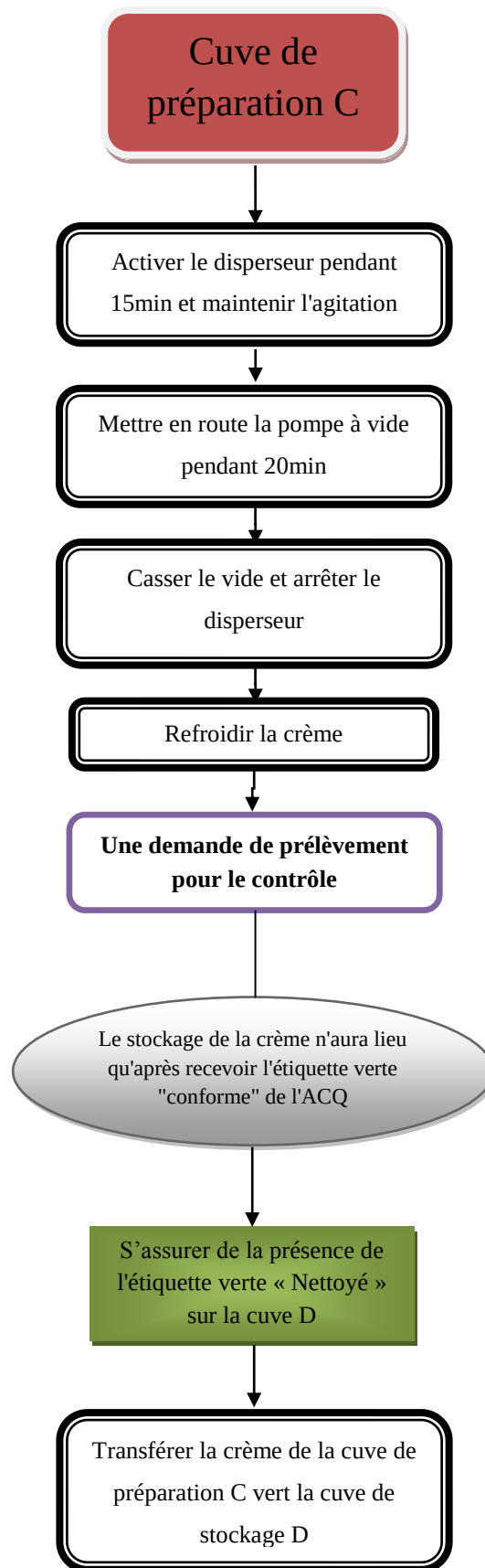


Figure IV.4 : Préparation de la crème.

La répartition :

Les produits en vrac sont placés dans des récipients adaptés, convenablement étiquetés et acheminés, avec le dossier de lot vers un lieu de stockage.

IV.2.4. Conditionnement :

L'atelier de conditionnement, est un local vide destiné à faire introduire selon des règles préétablies :

- ✓ Des articles de conditionnement.
- ✓ Des médicaments à conditionner.
- ✓ Les documents de suivi du lot.

On distingue

Des articles **primaires** (ampoules, flacons, tubes, sachets).

Des articles **secondaires** (étiquettes, étuis, notices).

IV.2.4.1. Pré-conditionnement :

Avant le commencement du conditionnement les précautions suivantes doivent être impérativement réalisées.

a. Contrôle visuel :

Sur les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité de produit.

b. Changement de format de l'équipement de conditionnement :

Changement de taille en cas de changement de produit.

c. Vérification de vide de ligne :

Au niveau de la chaîne de conditionnement en contrôlant l'absence de :

- Tubes ;
- Étuis ;
- Notices ;
- Vignettes ;
- Étiquettes de groupage ;
- Documentation (relevé, bulletins d'analyses, dossier de lots...).

IV.2.4.2. L'enchaînement de conditionnement :

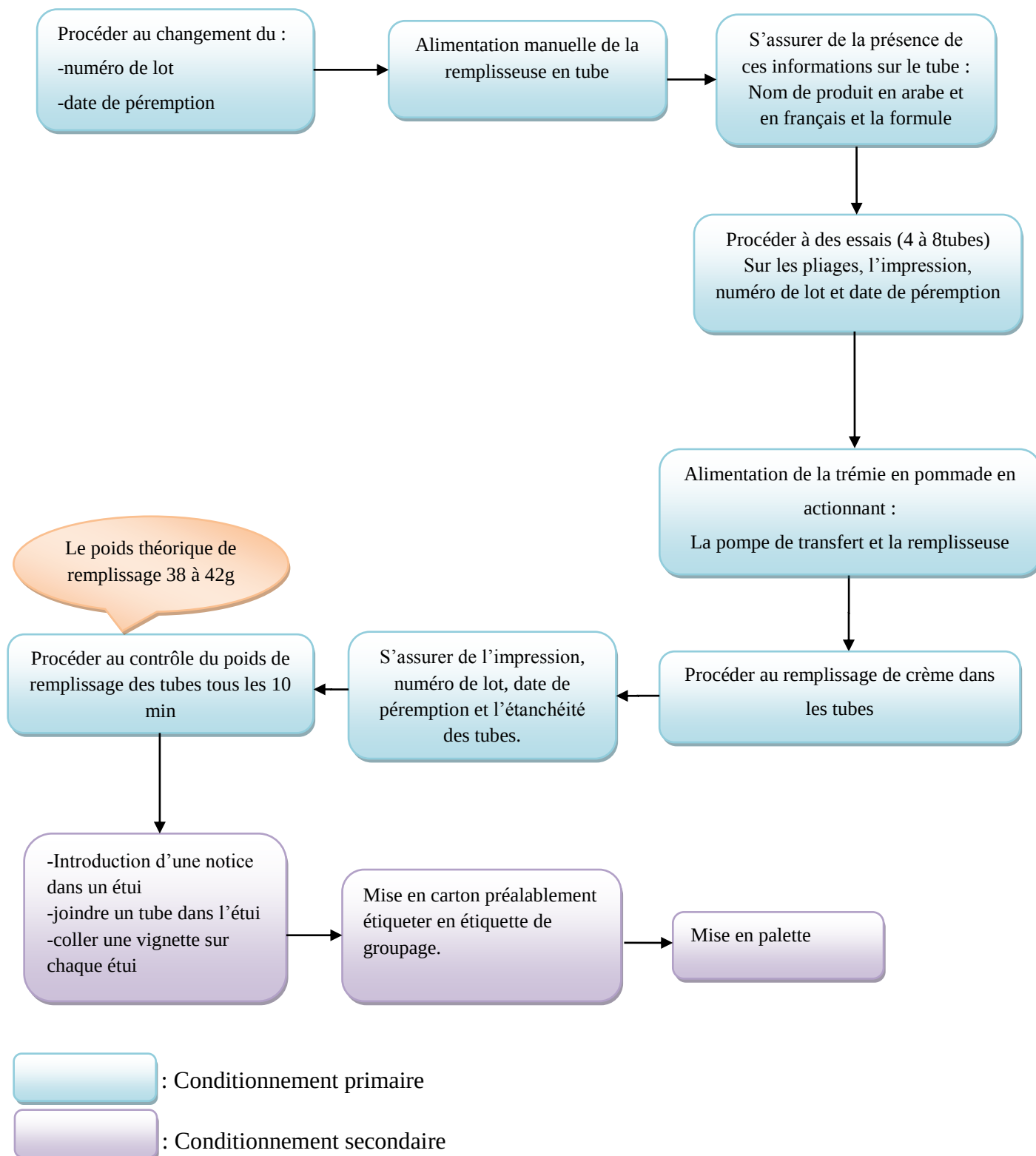


Figure IV.5 : L'enchaînement de conditionnement de la crème Prurax®.

IV.3. Présentation, fabrication et conditionnement de Sulfoliptol® :

IV.3.1. Présentation :

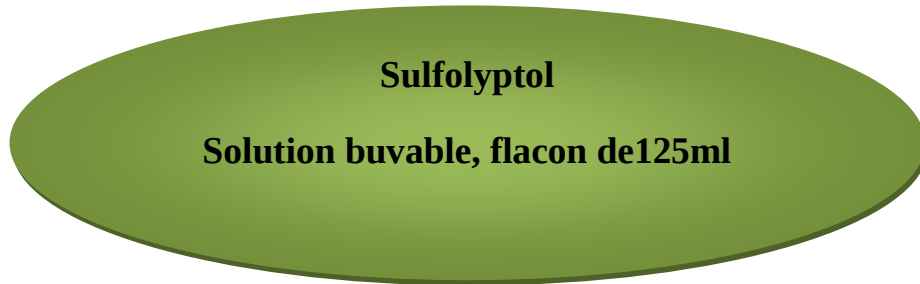


Figure IV.6 : Représentation de Sulfoliptol®.

IV.3.2. Composition de Sulfoliptol® : (principes actifs et excipients)

Le sirop « Sulfoliptol® » est composé de dix excipients et de deux principes actifs (Sulfogaicolate de potassium et la codéine), qui sont présentés dans la **Figure IV.7**.

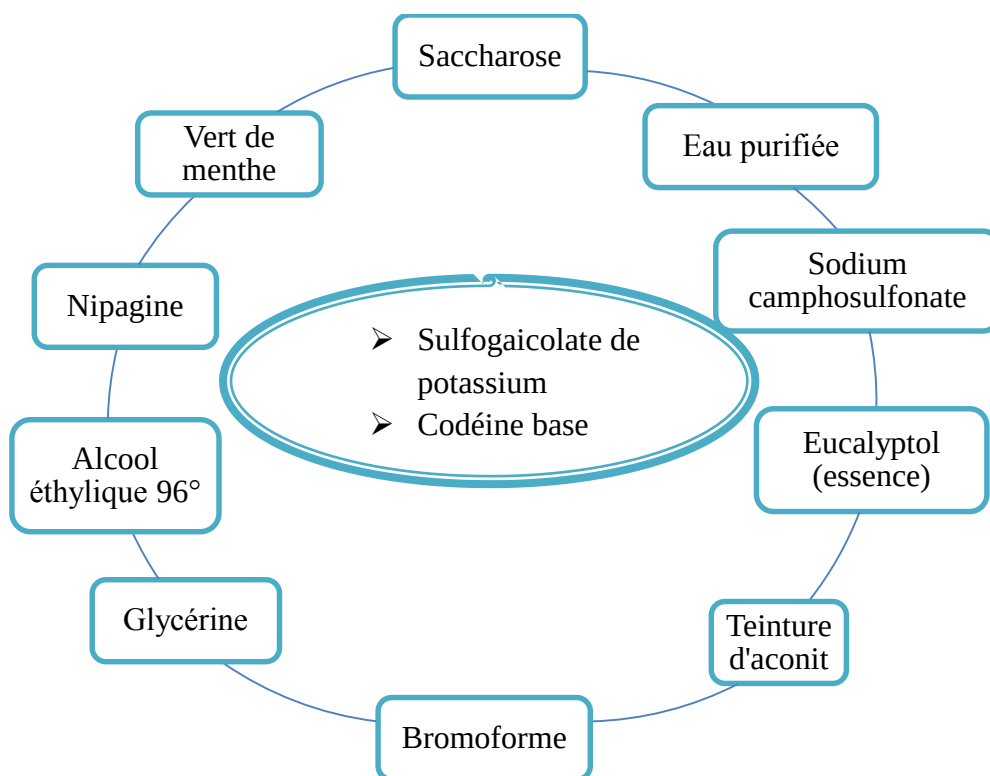
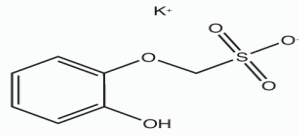
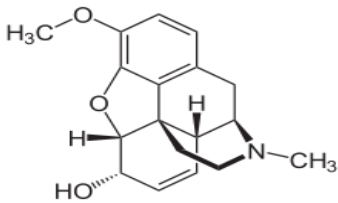


Figure IV.7 : Composition de Sulfoliptol®.

Le tableau ci-dessous représente les indications, contre-indications, posologie et mode d'administration et effets indésirables de Sulfoliptol®

Tableau IV.2: Identification des principes actifs et informations générale sur l'utilisation du Sulfoliptol® [31].

Principes actifs	Sulfogaicolate de potassium (Thiocol) 	Nom IUPAC: Potassium 2-(hydroxymethoxy) benzenesulfonate Formule brute: C ₇ H ₇ KO ₅ S
	Codéine base 	Nom IUPAC : 7,8-Didéhydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol monohydrate Formule brute : C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ H ₂ O Caractère organoleptique : Poudre blanchâtre ou blanche, ou cristaux blancs ou incolores Solubilité : Il est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther [26].

Indications thérapeutiques	Traitement symptomatique des toux non productives gênantes [31].
Contre-indications	Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : Enfants de moins de 8 ans Toux productive. Allergie à l'un des constituants Allaitement Insuffisance respiratoire Toux de l'asthmatique [31].
Posologie et Mode d'administration	Voie orale Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) Adulte : 60 mg de codéine /jour Enfants de 8 à 14 (24 à 48 kg) : 1 mg de codéine La posologie journalière est de 60mg /kg/jour. En l'absence d'autres prises médicamenteuses apportant de la codéine ou tous autres antitussifs centraux, la posologie usuelle est la suivante Adulte : 6 à 8 cuillères à soupe par jour à renouveler si besoin après un délai de 4 heures minimum. Enfant de 8 à 12 : 2 à 3 cuillères à soupe par jour à renouveler si besoin après un délai de 4 heures au minimum. Sujets âgés, en cas d'insuffisance hépatique : la posologie initiale sera diminuée de moitié et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et du besoin [31].
Effets indésirables	Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et modérés. Possibilité de : constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergique, dépression respiratoire. Aux doses supra thérapeutiques, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine [31].

IV.3.3. Fabrication de Sulfoliptol® :**➤ Le nettoyage :**

Avant d'entamer la production du médicament il faut d'abord assurer un bon nettoyage du matériel de fabrication, afin de minimiser la contamination microbienne.

➤ Contrôle visuel et pesée des MP**➤ La formulation :**

Le choix du solvant : par exemple l'eau distillée pour l'obtention du sirop simple.

La dissolution du sucre : cette dissolution s'effectue à froid ou à chaud. Le sucre utilisé est le saccharose.

La cuite : elle a pour but d'amener les sirops à posséder la densité exactement désirée après dissolution du sucre.

La clarification : cette opération s'effectue par divers procédés et elle a pour but de fournir un sirop absolument limpide.

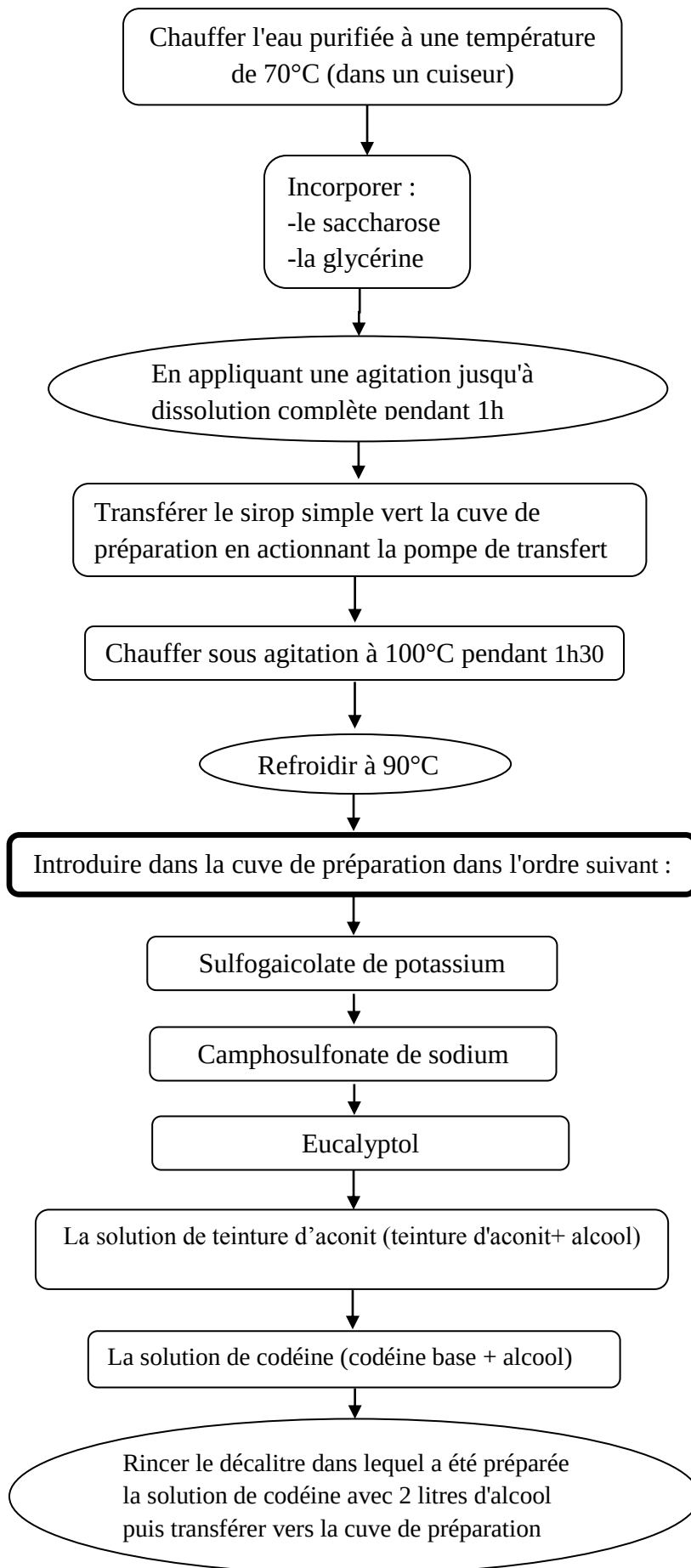
L'addition de substances médicamenteuses : ces substances sont quelquefois ajoutées au sirop simple pour que les solutions obtenues présentent l'avantage d'être conservées facilement d'une part et de réaliser l'obtention rapide du sirop désiré par un simple mélange d'autre part.

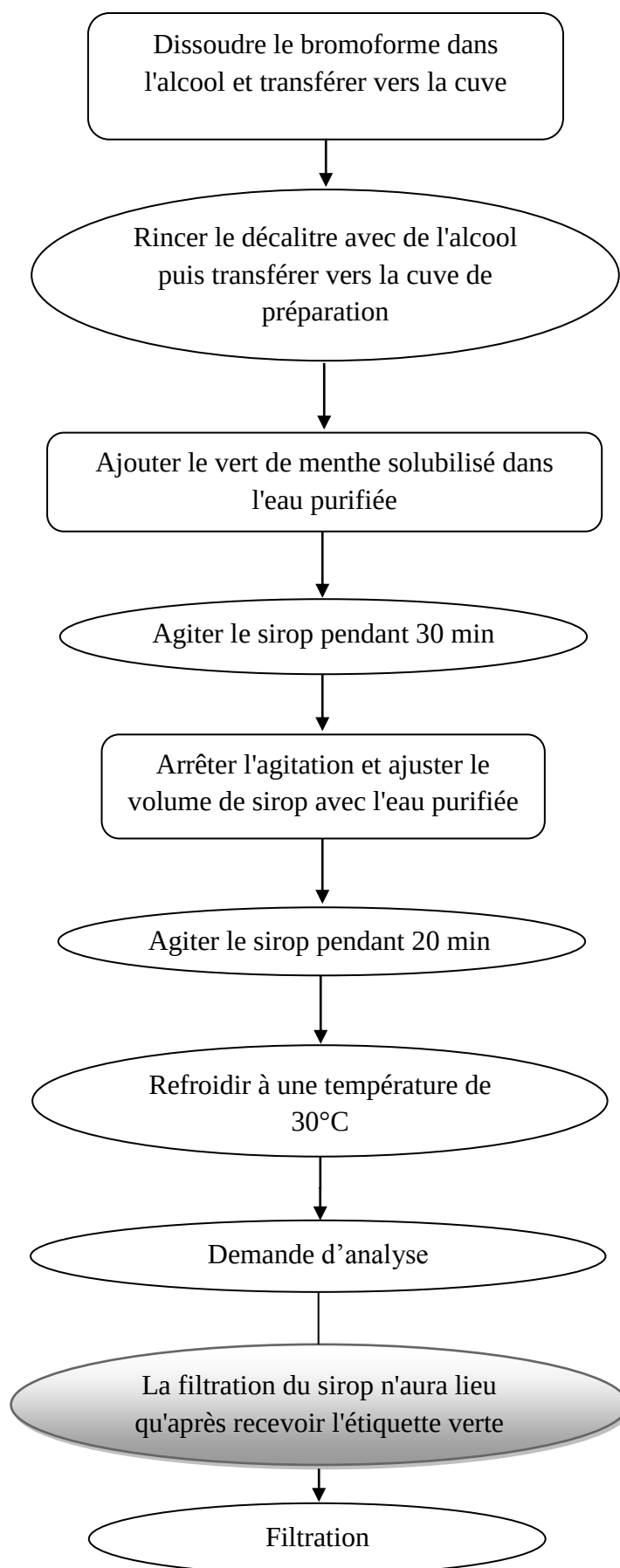
➤ La filtration :

La filtration permet de stopper les micro-organismes (bactéries, virus) et les substances en suspension, même lorsque celles-ci sont fines.

➤ La répartition.

IV.3.3.1. Procédés de fabrication du Sulfoliptol® :



**Figure IV.8 :** Procédés de fabrication de Sulfolyptol®.

IV.3.4. Conditionnement :

IV.3.4.1. Le pré-conditionnement :

IV.3.4.2. L'enchaînement de conditionnement :

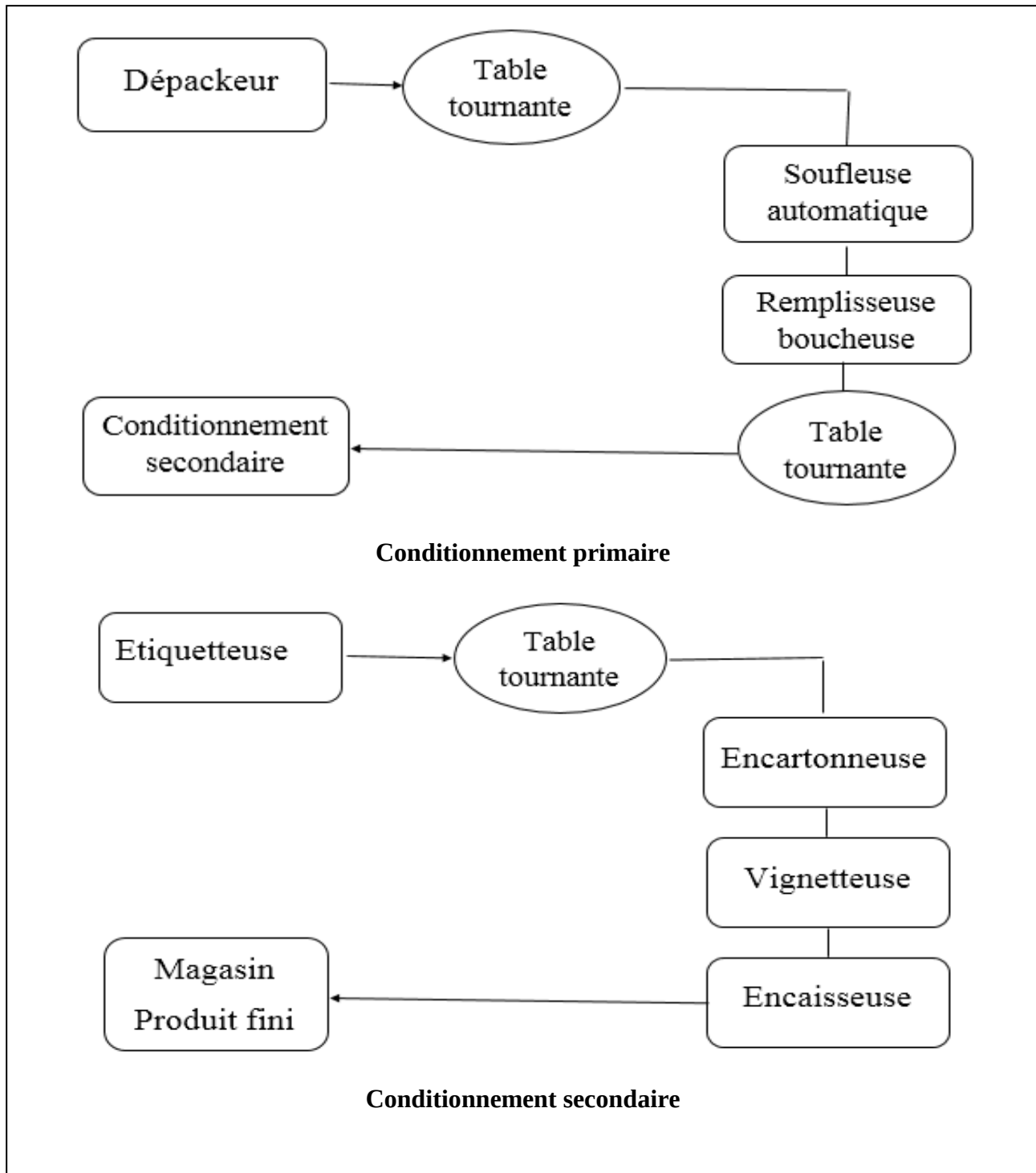
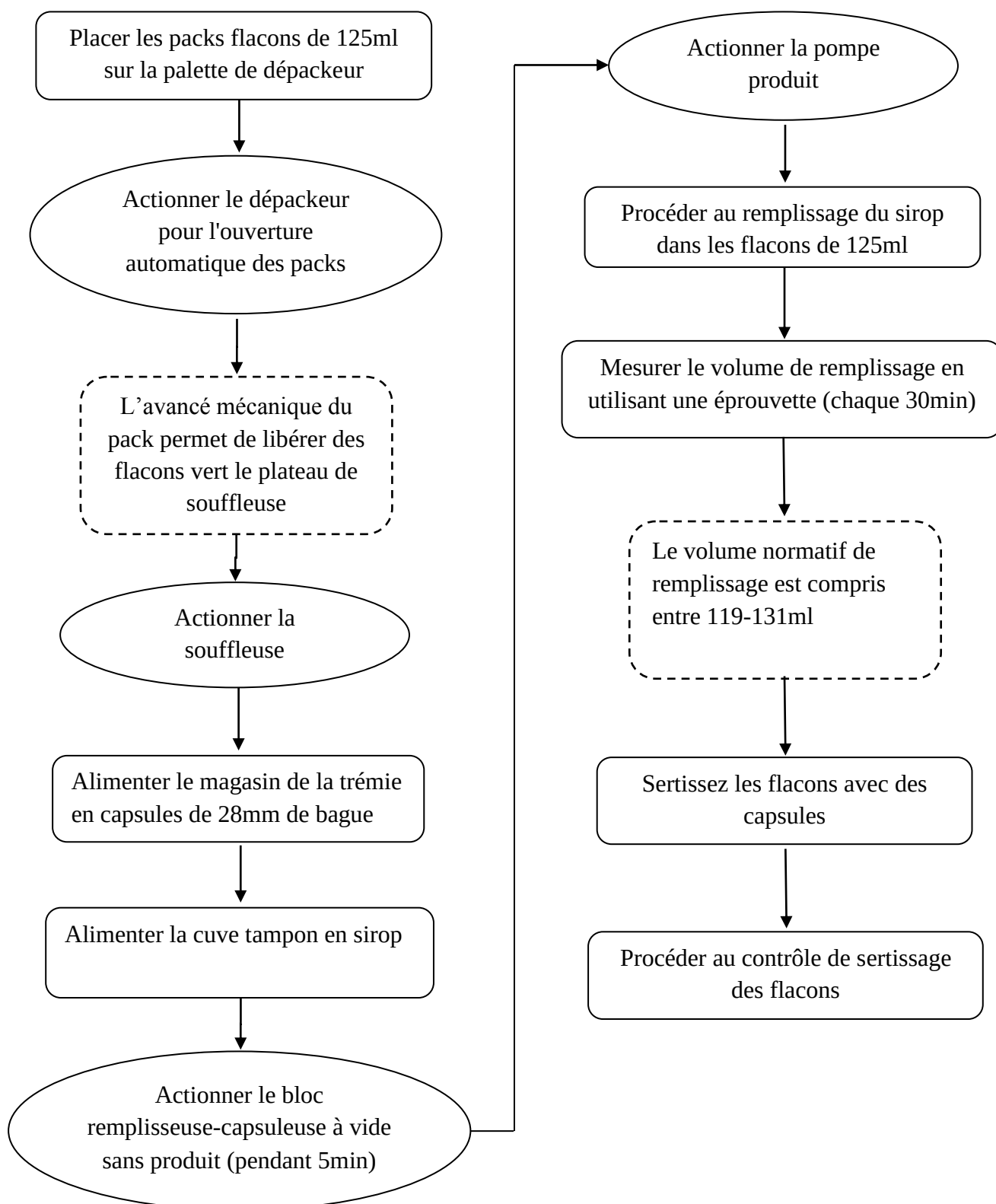


Figure IV.9 : Type de conditionnement des sirops.

A. Conditionnement primaire :**Figure IV.10:** L'enchainement de conditionnement primaire du sirop Sulfolypitol®.

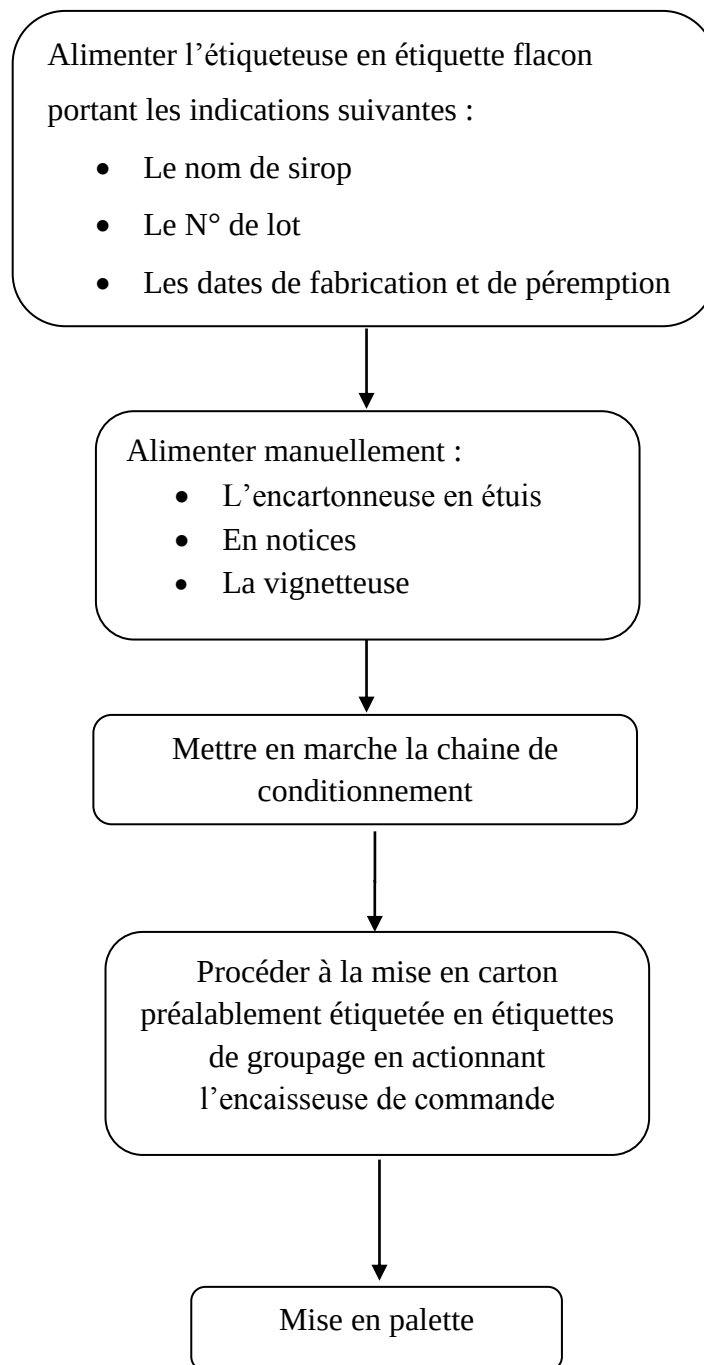
B. Conditionnement secondaire :

Figure IV.11 : L'enchainement de conditionnement secondaire du Sulfolyptol®.

IV.4. L'eau dans l'industrie :

Quel que soit le niveau de la qualité requis, la source d'eau alimentant une installation de production d'eaux pharmaceutiques est obligatoirement une eau potable (bonne pratique à la consommation humaine). Celle-ci contient des éléments indésirables, il est donc nécessaire de lui faire subir des traitements complémentaires.

IV.4.1. Prétraitement :

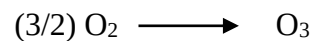
1. Lit de sable : pour éliminer des grosses particules et des impuretés de l'eau brute.
2. Adoucisseurs : ce procédé de traitement est destiné à éliminer la dureté de l'eau (carbonates, magnésium, calcium).
3. Charbon actif : ce procédé de traitement est destiné à éliminer le chlore gazeux.

IV.4.2. Traitement :

1. Osmose inverse : le traitement est l'ensemble des opérations permettant d'amener l'eau prétraitée à une qualité répondant aux spécifications requises.

Cette technologie permet d'éliminer totalement ou partiellement de l'eau à traiter des sels, des microorganismes, les matières organiques.

L'ozone est un composant de l'air, et est un désinfectant fort. Il se produit par la réaction suivante :

**IV.4.3. L'eau purifiée :**

Définition : l'eau purifiée vrac est une eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts des pyrogènes, sauf exception justifiée ou autorisée.

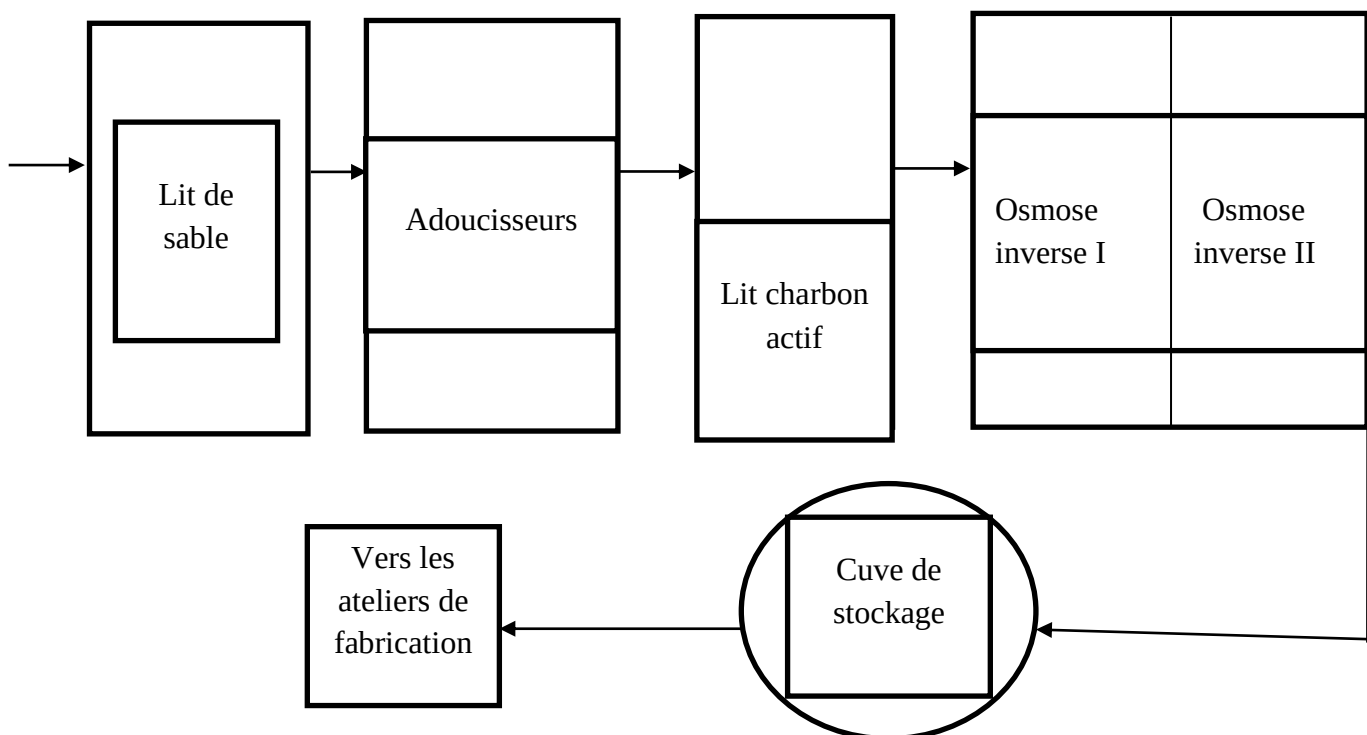


Figure IV.12 : Schéma de la station de traitement d'eau.

IV.5. Conclusion :

L'innocuité, la qualité et l'efficacité d'une forme pharmaceutique sont des conditions préalables à son homologation.

La fabrication d'un médicament est un enchainement d'étapes qui permet la transformation des matières premières en médicaments puis leurs conditionnements à leur sortie de l'usine. Ces étapes sont étroitement surveillées afin d'éviter tous dysfonctionnements et sur tous médicaments défectueux, car ils pourraient être un danger s'ils étaient commercialisés.

CHAPITRE V :
ANALYSES ET CONTRÔLES DE PRURAX® ET
SULFOLYPTOL®

V.1. Introduction :

L'objectif a été le contrôle de la qualité et l'analyse physicochimique et microbiologique des différentes formes pharmaceutiques (crème et sirop).

Pour cela, plusieurs tests sont obligatoirement réalisés selon le dossier technique de chaque médicament.

V.2. Matériels et méthodes :

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de la filiale « BIOTIC » groupe SAIDAL à EL HARRACH durant une période d'un mois, dont l'objectif d' :

- ✓ Effectuer un contrôle de la qualité physico-chimique des principes actifs, des articles de conditionnement, des produits en cours de la fabrication et des produits finis ainsi que des contrôles microbiologiques sur ces derniers.

V.2.1. Matériels :

a) Matériels utilisés pour le contrôle physico-chimique et microbiologique :

- Matières premières
- Produits en cours de fabrication
- Produits finis
- Articles de conditionnement (tubes, flacons, étuis, notices, vignettes)

➤ Verreries et consommables :

- Méthanol
- Barreau magnétique
- Bécher
- Boites pétri de 90 mm de diamètre
- Burettes 25ml, 10ml.
- Cristallisoirs
- Entonnoirs
- Eprouvettes 250ml, 500ml.
- Erlenmeyers 250ml
- Fioles jaugées 100 ml, 1L
- Papier filtre
- Papiers pH
- Pied à coulisse
- Pipettes graduées 5ml, 10ml

- Pipettes jaugées 1ml, 20ml, 50ml, 100ml
- Pipettes pasteur stériles.
- Ruban adhésif
- Spatule
- Tubes à essai stériles

➤ **Les milieux de culture :**

❖ **Sabouraud**

- Peptone 10 g
 - Glucose massé 20 g
 - Agar-agar 15 g
 - Eau distillée 1000ml
 - vitamines et facteurs de croissance
- pH = 6,0

❖ **Milieu aux peptones de caséine et de soja**

- Peptones pancréatiques de caséine 17g
- Peptones papaïniques de soja 3g
- Chlorure de sodium 5g
- Phosphate di-potassique 2.5g
- D-glucose monohydraté (C₆H₁₂O₆, H₂O) 2.5g
- Eau distillée 1000ml

❖ **Gélose cétrémide :**

- Digest paneréatique de gélatine 20g
- Sulfate dipotassique 10g
- Chlorure de magnésium 1,4g
- Cétrimide 0,3 g
- Agar 13,6 g

❖ **Gélose chapman :**

- Tryptone 5g
- Extrait de levure 3g
- Extrait de viande 3g
- NaCl 70g
- Peptone bactériologique 10g
- Mannitol 10g

○ Rouge phénol	0,05g
○ Agar	15g
❖ Gélose de Mac CONKEY :	
○ Peptone pancréatique de gélatine	17,0g
○ Tryptone	1,5g
○ Peptone pepsique de viande	1,5g
○ Lactose	10,0g
○ Sels biliaires	1,5g
○ Chlorure de sodium	5,0g
○ Rouge neutre	30,0mg
○ Cristal violet	1,0mg
○ Agar-agar bactériologique	13,5g

pH des milieux prêt à l'emploi à 25°C : $7,1 \pm 0,2$.

V.2.2. Méthodes :**V.2.2.1. Contrôle physico-chimique et microbiologique de la matière première :****Eau purifiée****a. Contrôle physico-chimique :****✓ Aspect :**

Limpide, aucune couleur, absence des particules en suspension

✓ Conductivité :

$$C \leq 4,3 \mu\text{s.cm}^{-1}$$

b. Contrôle microbiologique :

Les mêmes contrôles réalisés pour la crème Prurax® et le sirop Sulfolyptol® (voir le contrôle microbiologique de ces 2 formes galéniques ci-après).

V.2.2.2. Contrôle de la crème Prurax® 10% :**a. Echantillonnage et technique de prélèvement :**

L'échantillonnage s'applique à l'ensemble de la matière première, articles de conditionnement, produit semi-fini et fini selon le protocole de prélèvement décrit dans la monographie interne de SAIDAL.

✓ Prélèvement de la matière première :

Le prélèvement des matières premières s'effectue dans une chambre à flux laminaire, et à l'aide d'une sonde métallique stérile qui permet de prélever à trois niveaux (haut, milieu, bas) à partir des sacs en polyéthylène entreposés sur des palettes en bois dans le magasin.

Tous les prélèvements ont été réalisés par un préleveur de l'unité BIOTIC de SAIDAL.

✓ Prélèvement des articles de conditionnement :

C'est un simple prélèvement au hasard d'un tube, un étui, une notice et une vignette entreposés dans le magasin.

✓ Prélèvement de produit semi-fini et fini :

Prélever un échantillon du lot suivi. L'échantillon prélevé comporte :

*deux tubes pour le contrôle physico-chimique.

*cinq tubes pour le contrôle microbiologique.

On a mentionné les informations de prélèvement dans le **tableau V.1.**

Tableau V.1 : Lieu de prélèvement, le numéro de lot, le contrôle effectué de chaque échantillon analysé.

Echantillon prélevé	Le lieu du prélèvement	Numéro de lot	Contrôle effectué
Les matières premières	les grands fûts entreposés au magasin.	Crotamiton	Physico-chimique
Produit semi-fini et fini	La chaîne de production	Prurax® : 001	Physico-chimique et microbiologique
Articles de conditionnement	A partir du magasin	—	Visuel et physico-chimique

b. Contrôle physico-chimique :

Le contrôle a été réalisé selon un protocole officiel (Pharmacopée Européenne 2010) [32].

- **Produit en cours de fabrication :**

- **Aspect :**

Crème blanche homogène, non granuleuse à odeur caractéristique de crotamiton.

- **Dosage de principe actif par HPLC :**

- ❖ **La Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) :**

La Chromatographie Liquide à Haute Performance (CLHP) au (HPLC) en anglais), initialement chromatographie liquide haute pression, est basée sur les mêmes principes que la chromatographie classique sur colonne. Cette technique permet de séparer les composants d'un mélange afin de les identifier et de les quantifier. Elle emploie des détecteurs dont le message est enregistré puis exploité par un ordinateur relié au système. Il est souvent difficile de trouver rapidement les conditions opératoires qui mèneront à une bonne séparation en raison des interactions du soluté avec la phase stationnaire et la phase mobile [30].

La HPLC met en œuvre, selon la nature de la phase stationnaire, aussi bien des phénomènes de partage, que des phénomènes d'adsorption, d'échange d'ions ou d'exclusion. La méthode de séparation qu'elle utilise fait sensiblement appel aux mêmes éléments de base que ceux employés pour la chromatographie classique sur colonne, soit un ou plusieurs solvants et une colonne remplie avec une phase

stationnaire. La durée d'élution est en général courte et est obtenue par l'application d'une pression élevée de l'ordre de 200 bars grâce à une pompe qui maintient constant le débit du liquide [33].

Un appareil de HPLC (**figure V.1**) comporte quatre parties : système de pompage, injecteur, colonne et détecteur à travers lesquels un liquide entraîne les substances d'un mélange à séparer. Il nécessite également un dispositif de dégazage [33].

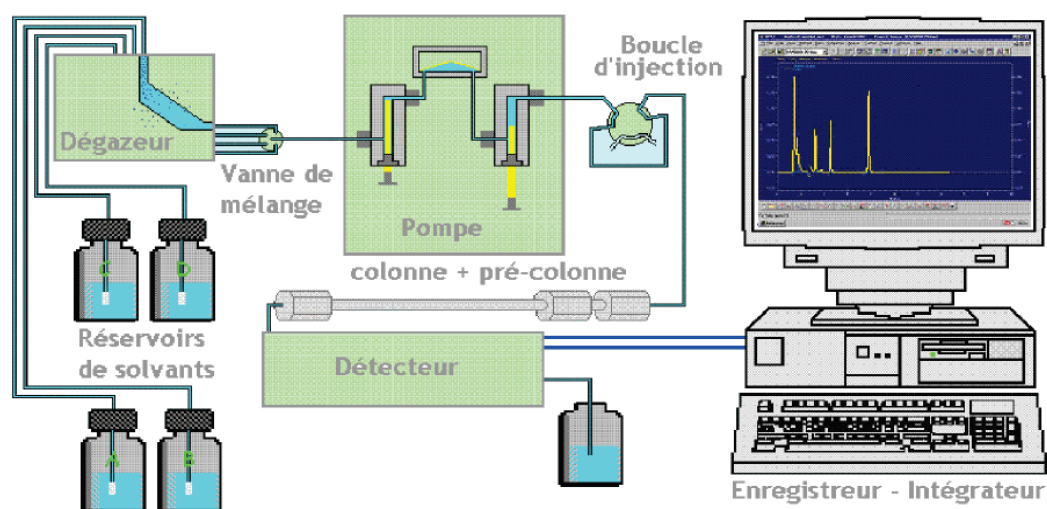


Figure V.1 : Chromatographie en phase liquide à haute performance [30].

❖ **Préparation des solutions et dosage du PA :**

➤ **Solution témoin interne :**

- Dissoudre une quantité nécessaire du butyle-benzoate dans de méthanol pour obtenir une concentration de 17,5mg/ml.

➤ **Phase mobile :**

- Préparer un mélange d'acétonitrile et d'eau purifiée (3:2). Dégazer et filtrer.

➤ **Solution témoin :**

- Dissoudre une quantité exactement pesée de crotamiton SCR dans le méthanol pour obtenir une concentration finale de 1mg/ml.
- Introduire 10ml de la solution témoin et 5ml de la solution témoin interne dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec du méthanol et homogénéiser.

➤ **Solution essai :**

- Dans une fiole jaugée de 50ml peser une portion de crème contenant l'équivalent de 50mg de Crotamiton.
- Ajouter 25ml de méthanol, homogénéiser et mettre dans l'ultrason jusqu'à dispersion de la crème puis compléter au volume avec du méthanol et homogénéiser.
- Filtrer 20ml de la solution.
- Introduire 10ml du filtrat et 5ml de la solution témoin interne dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec du méthanol et homogénéiser.

➤ **Procédure :**

- Injecter un volume de 20µl de la solution témoin et la solution essai dans une chromatographie en phase liquide

Détecteur : 254nm ; Colonne : 25 cm X 4,6mm packing L1.

➤ **Système suitability :**

La résolution, Rentre les pics pour le crotamiton et le benzoate de butyle n'est pas inférieur à 3,0.

La réponse des rapports des pics inférieure et des pics supérieures R_s des trois injections répétées de la solution témoin correspond à une limite de 2%.

Calculer la quantité en mg d' $C_{13}H_{17}NO$ dans la portion de crème prise par la formule :

$$250 C (Ru/Rs)$$

C : concentration de crotamiton SCR dans la solution témoin en mg par ml

Ru : rapport de la réponse du pic de crotamiton et le pic de butylbenzoate obtenu à partir de la solution échantillon

Rs : Rapport de la réponse du pic de crotamiton et le pic de butylbenzoate obtenue à partir de la solution

Critère d'acceptabilité : 93,0% à 107,0%

• **Produit fini :**

✚ **Contrôle visuel :**

Sur les articles de conditionnement de la forme pâteuse.

➤ **Le conditionnement primaire :**

✓ **Tubes :**

- ✓ Lisibilité de numéro de lot et la date de péremption
- ✓ Présence du nom commercial avec le symbole® suivi de la DCI (dénomination commune internationale).

- ✓ Présence du signe de SAIDAL.

➤ **Le conditionnement secondaire :**

✓ **Notices**

- ✓ Présence d'une notice relative au produit fini concerné «Prurax».

✓ **Etuais**

- ✓ Présence d'un étui relatif au produit fini concerné «Prurax».

✓ **Vignettes** : lisibilité, présence de :

- ✓ Nom commercial avec le symbole ® suivi de la DCI.
- ✓ Poids de tube.
- ✓ PPA et tarif de référence.
- ✓ SHP.
- ✓ N° de lot, date de fabrication, de péremption et le spot noir.
- ✓ Mention : vignette «SAIDAL».
- ✓ Décision d'enregistrement.

 Aspect :

Les mêmes caractères que ceux du produit en cours de fabrication.

 Dosage de principe actif par HPLC :

Le dosage est effectué de la même manière que dans le produit en cours de fabrication.

c. Contrôle microbiologique :

Le test microbiologique doit être effectué dans des conditions qui permettent d'éliminer tout risque de contamination accidentelle du produit au cours de son contrôle. Ce test doit être effectué près du bec benzène.

❖ **Contrôle microbiologique du produit fini « Prurax® » :**

Le contrôle de la pureté microbienne du produit fini est réalisé selon la Pharmacopée européenne 2014, 8^{ème} édition [32] par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT).
- Le dénombrement des moisissures/levures totaux (DMLT).
- La recherche de micro-organismes spécifiés : *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

 Préparation des dilutions :

- ✓ A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10g et diluer dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH=7 (2% à 5%) contenant du tween 80.
- ✓ Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A (c'est la dilution de 10^{-1}), mettre au bain marie à une température n'excédant pas 40°C pendant 30min.
- ✓ Effectuer deux autres dilutions au 1/10 à partir de la première dilution dans la même solution tampon.

*Neutralisation ou l'élimination de l'activité antimicrobienne dans la pommade nécessite l'utilisation d'un neutralisant polyorbate 80.

 Dénombrement des germes viables totaux :

- **Dénombrement sur plaque :**

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

A. Ensemencement en profondeur :

Utiliser des boîtes de pétri d'un diamètre de 90mm, introduire dans chacune d'elles 1ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler, ajouter 15 à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé, eau peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries et 15 à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu sabouraud d'extrosé gélosé pour les levures et moisissures.

- Préparer au moins deux boîtes de pétri par dilution et par milieu.
- Incuber à 30-35°C pendant 3-5jours pour les bactéries, et à 20-25°C pendant 5-7jours pour les levures et moisissures.

B. Etalement en surface :

Utiliser des boîtes de pétri d'un diamètre de 90mm.

- Introduire dans chaque d'elles 15 à 20ml d'un milieu gélosé liquéfié aux peptones de caséine et soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu sabouraud d'extrosé gélosé pour les levures et moisissures, puis laisser solidifier.
- Etaler à la surface du milieu un volume mesuré de 0,1ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler.
- Préparer au moins deux boîtes de pétri par milieu et par dilution.
- Incuber à 30-35°C pendant 3-5jours pour les bactéries, et à 20-25°C pendant 5-7jours pour les levures et moisissures.

 Lecture des résultats :

- Le nombre de germes aérobies totaux (DAT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja, si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu. Elles sont comptabilisées dans le (DGAT). Le nombre total de moisissures et levures (DMLT) est considéré comme égal au nombre d'UFC obtenues avec le milieu sabouraud dextrose- gélose, si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans DMLT.
- Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée.
- Calculer le nombre d'unités formant colonie par germe de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée.

 Recherche des micro-organismes spécifiques :

- **Recherche des *staphylococcus aureus* :**

A partir de l'homogénéisa A, prélever 10 ml qui correspondent à 1g de produit et ensemencer 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine de soja.

Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18 à 24 heures.

Effectuer des subcultures sur milieu gélose mannitol-sel et incuber à 30-35°C pendant 18 à 72 heures (**figure V.2**).

Lecture des résultats :

La croissance de colonies jaunes dorées avec virage du milieu au jaune dû à la dégradation du mannitol par le germe, indique la présence probable de *S. aureus* à confirmer par des tests biochimiques.

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé des colonies de types décrits ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

- **Recherche des *Pseudomonas aeruginosa* :**

- A partir de l'homogénéisa A prélever 10ml qui correspond à 1g de produit et ensemencer 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).
- Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18 à 24 h.
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé cétrimide et incuber à 30-35°C pendant 18 à 72h (**figure V.3**).

Lecture des résultats :

S'il apparaît des colonies à bâtonnets gram négatifs, ensemercer du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec une partie des colonies morphologiquement différentes, isolées et incubé à 41-43°C pendant 18 à 24h

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé des colonies de types décrits ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

Tableau V.2 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des pommades.

Tests	Normes
Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	$\leq 100\text{UFC/g}$
Le dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT)	$\leq 10\text{ UFC/g}$
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence
Recherche de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence

V.2.2.3. Contrôle du sirop Sulfolyptol ® 2,5%/0,05% :**a. Echantillonnage et technique de prélèvement :**

L'échantillonnage et le prélèvement s'appliquent de la même manière que précédemment (crème Prurax).

Prélèvement des articles de conditionnement :

C'est un simple prélèvement au hasard d'un flacon, un étui, une notice et une vignette entreposés dans le magasin.

✓ Prélèvement de produit semi-fini et fini :

Prélever un échantillon du lot suivi, l'échantillon prélevé comporte :

*deux flacons pour le contrôle physico-chimique.

*cinq flacons pour le contrôle microbiologique.

On a mentionné les informations de prélèvement dans le **tableau V.3**.

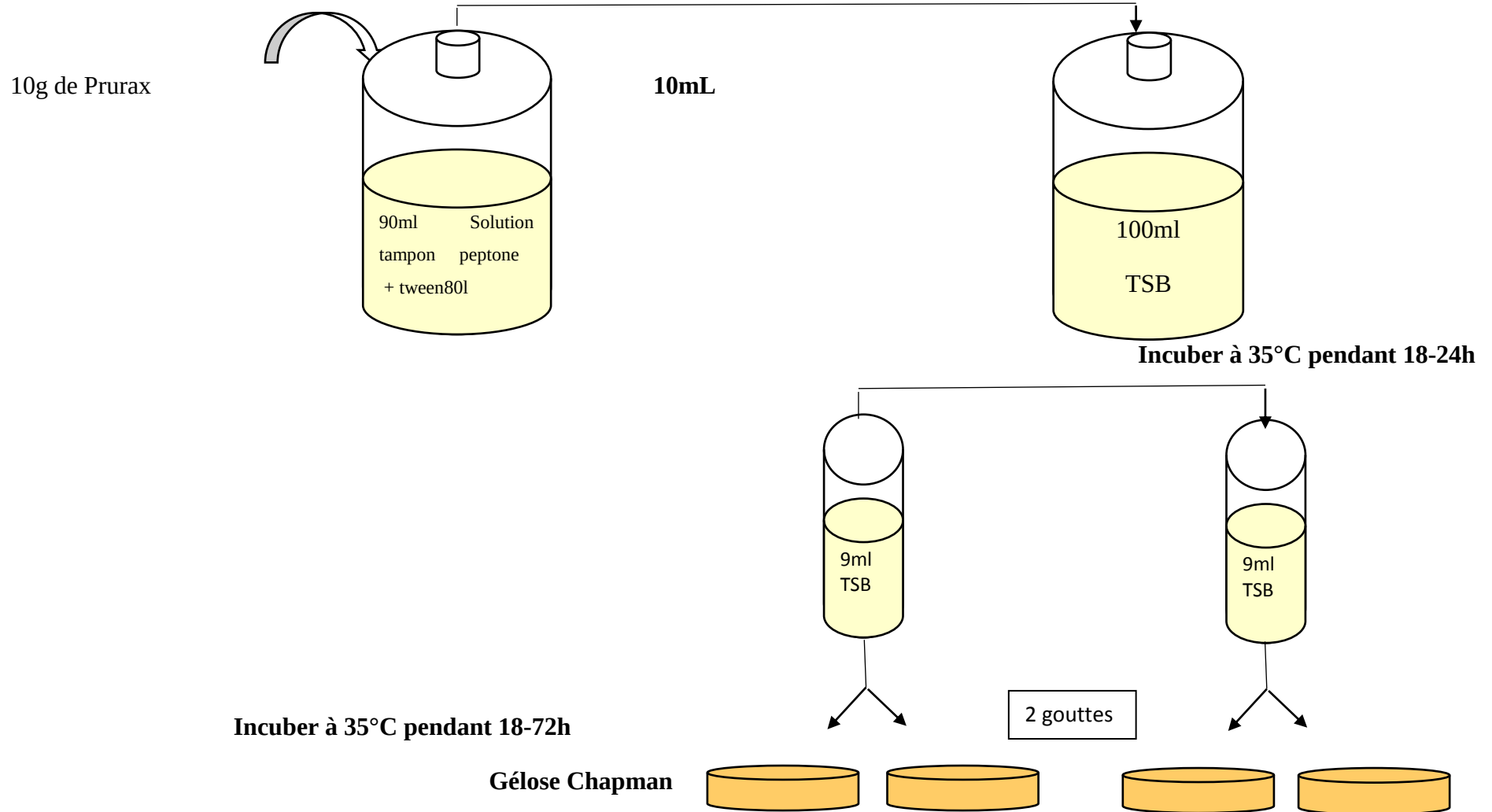


Figure V.2 : Recherche de *Staphylococcus aureus*.

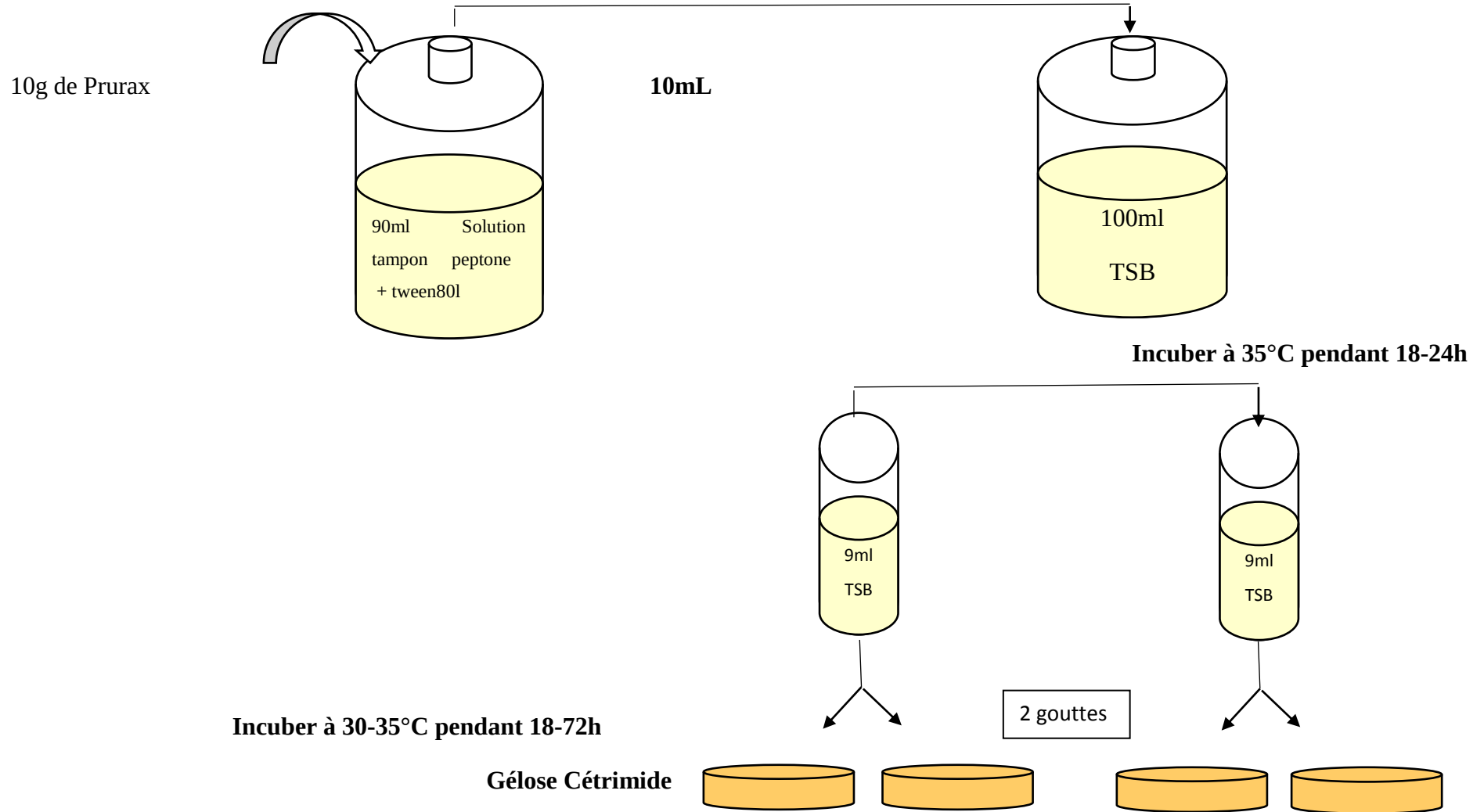


Figure V.3 : Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau V.3 : Lieu de prélèvement, le numéro de lot, le contrôle effectué de chaque échantillon analysé.

Echantillon prélevé	Le lieu du prélèvement	Numéro de lot	Contrôle effectué
Les matières premières	les grands fûts entreposés au magasin.	Sulfogaicolate de potassium (Thiocol) Codéine	Physico-chimique
Produit semi-fini et fini	La chaîne de production	Sulfolyptol® : 017	Physico-chimique et microbiologique
Articles de conditionnement	A partir du magasin	—	Visuel et physico-chimique

b. Contrôle physico-chimique :

Le contrôle a été réalisé selon un protocole officiel (Pharmacopée Européenne 2010) [32].

- **Produit en cours de fabrication :**

- **Aspect :**

Sirop limpide de couleur vert menthe, d'odeur aromatique et de saveur douce.

- **Dosage :**

1. **Dosage du Thiocol par spectrophotomètre UV :**

- ❖ **Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet-visible [34] :**

Les spectrophotométries utilisées pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constituées par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance.

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

- **Domaine spectral :**

Le domaine UV-Visible s'étend environ de 800 nm à 10 nm.

✓ Visible: 800 nm (rouge) – 400 nm (indigo).

- ✓ Proche-UV : 400 nm – 200 nm.
- ✓ UV-lointain : 200 nm – 10 nm.

- **Principe [34] :**

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-Visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 13000 à 50000 cm^{-1} soit 160 à 665 kJ mol^{-1}). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaison. Plus généralement, ils provoquent des transitions électriques entre les différents niveaux d'énergie des molécules.

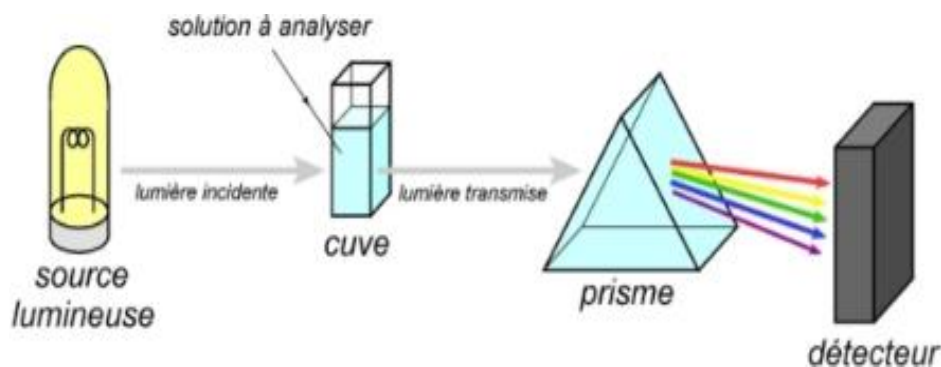


Figure V.4 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible.

➤ **Solution essai :**

Dans une fiole de 250ml, dissoudre 10ml de sirop dans de l'eau purifiée et compléter au volume avec le même solvant.

Prélever 1ml de cette solution et compléter à 100ml, avec le méthanol.

➤ **Solution témoin :**

Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai de 100mg de thiocol dans de l'eau purifiée et compléter au volume avec le même solvant.

Prélever 1ml de cette solution et compléter à 100ml avec le méthanol.

Lire les deux solutions à $\lambda=236$ nm en utilisant le méthanol comme blanc

$$Dg = \frac{Doe * 25}{Dot}$$

Doe: densité optique de la solution essai.

Dot : densité optique de la solution témoin.

Critères d'acceptabilité : $N_1=23,75\text{g/l} \leq Dt \leq N_2=26,25\text{g/l}$.

2. Dosage de la codéine base :

Dans un erlen rodé de 250ml, introduire 25ml de sirop exactement mesuré au moyen d'une pipette à écoulement total. Rincer cette dernière avec 20 ml d'eau purifiée.

1. Ajouter successivement :

- Solution tampon 2,8 5ml
- Chloroforme 75ml
- Indicateur mixte 2 ml

2. Titre à l'aide d'une solution dedioctylsulfosuccinate de sodium (DOSS) 0,01 N en agitant violemment puis laisser les deux couches se séparer, la phase chloroformique passe du vert au gris mauve.

La quantité exprimée en base totale sera DOSS

$$De = \frac{V_{DOSS} * T_{exp} * 0,00317 * 100}{25 * 0,01}$$

T_{exp} : titre expérimental du DOSS.

V_{DOSS} : volume en ml du DOSS employé pour l'essai.

Critères d'acceptabilité : $N_1 = 0,450 \text{ g/l} \leq De \leq N_2 = 0,55 \text{ g/l}$

 **pH :**

Critères d'acceptabilité : $N_1 = 6,0 \leq pH \leq N_2 = 7,0$

 **Détermination de la densité :**

Opérer à l'aide d'un pycnomètre ou un densimètre électronique à 20 °C

Critères d'acceptabilité : $N_1 = 1,28 \leq D \leq N_2 = 1,32$

 **Préparation des réactifs :**

1. Solution tampon 2,8 :

Dissoudre 4g d'acétate de sodium anhydre dans environ 800ml d'eau purifiée acidifiée avec de l'acide acétique glacial jusqu'à pH 2,8 environ 199ml puis compléter à 1 L avec de l'eau purifiée.

2. Indicateur mixte :

Dissoudre 0,003g de jaune de méthyle et de bleu aracet B dans 100ml de chloroforme.

 Détermination du titre de DOSS :

Introduire dans une fiole jaugée de 100ml, 0,376g de chlorhydrate de papavérine, ajouter de l'eau et après dissolution, compléter au trait de jauge avec de même solvant.

Introduire dans une fiole conique de 200ml environ munie d'un bouchon de verre, 10ml exactement mesurée de solution. Ajouter 5ml de solution tampon acétique pH 2,8, 5ml de solution d'indicateur mixte jaune de méthyle-bleu aracet et 40ml de chloroforme. Titrer par la solution de DOSS en agitant énergiquement après chaque affusion au point d'équivalence, opérer très lentement en laissant reposer pendant 30s à 1mn après chaque affusion de la solution titrant jusqu'à observation du virage au mauve dans la phase chloroforme.

Calculer la molarité M de la solution à l'aide de la relation

$$M = \frac{P}{3,758 \times n}$$

P : prise d'essai de la papavérine.

n : nombre de millimètres employés.

1ml de solution 0,01M de DOSS correspond à 0,003758g de chlorhydrate de papavérine.

 Solution de dioctylsulfosuccinate de sodium 0,01M :

Dissoudre 4,5g de dioctylsulfosuccinate de sodium préalablement desséché pendant deux heures à 100-105°C dans un volume suffisant d'eau purifiée pour obtenir un litre de solution.

- **Produit fini :**

 Contrôle visuel :

Sur les articles de conditionnement de la forme liquide interne.

- **Le conditionnement primaire :**

- ✓ **Flacons :**

Idem pour tubes (conditionnement primaire de la crème Prurax).

- **Le conditionnement secondaire :**

- ✓ **Notice :**

- ✓ Présence d'une notice relative au produit fini concerné «Sulfolypitol».

✓ **Etui :**

- ✓ Présence d'un étui relatif au produit fini concerné «Sulfolypitol».

✓ **Vignette :** lisibilité, présence de :

- ✓ Nom commercial avec le symbole ® suivi de la DCI.
- ✓ Volume du flacon.
- ✓ PPA et tarif de référence.
- ✓ SHP.
- ✓ N° de lot, date de fabrication, de péremption et le spot noir.
- ✓ Mention : vignette « SAIDAL »
- ✓ Décision d'enregistrement.

 Aspect :

Les mêmes caractères que ceux du produit en cours de fabrication.

 Dosage des principes actifs :

Le dosage est effectué de la même manière que dans le produit en cours de fabrication.

c. Contrôle microbiologique :❖ **Contrôle microbiologique du produit fini « Sulfolypitol® » :**

Le contrôle de la pureté microbienne du produit fini « **Sulfolypitol®** » est le même que celui de la crème Prurax. Seulement, le type de la bactérie à rechercher dans ce cas est :

- La recherche de micro-organismes spécifiés : *Escherichia coli*.

 Préparation des dilutions :

- A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, prélever 10ml et les diluer dans 90ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH=7.
- Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A.
- Effectuer deux autres dilutions au 1/10 à partir de la première dilution dans la même solution tampon.

*Neutralisation ou l'élimination de l'activité antimicrobienne dans le sirop nécessite l'utilisation d'un neutralisant polyorbate 80

 Dénombrement des germes viables totaux :

Les mêmes tests réalisés sur Prurax

Recherche de micro-organismes spécifiques :

Recherche *Escherichia coli* :

- A partir de « l'homogénéisât A » prélever 10ml qui correspond à 1g de produit et ensemer 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Homogénéiser et incubé à 30-37°C pendant 18 à 24 h.
- Agiter le récipient puis prélever 1ml et ensemer 100ml du milieu liquide de Mac Conkey.
- Incuber à 42-44°C pendant 24 à 48 h.
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé de Mac Conkey.
- Incuber à 30-35°C pendant 18 à 72 h.

Lecture des résultats :

La croissance de colonies rouges, non mucoides de bactéries en bâtonnets gram négatifs indique la présence *d'E. Coli* qui est confirmé par des tests biochimiques appropriés (exemple test de Mac Kenzie).

Ce produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé de colonies de types décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs (**Figure V.5**).

Tableau V.4 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des sirops.

Tests	Normes
Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	$\leq 100\text{UFC/g}$
Le dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT)	$\leq 10\text{ UFC/g}$
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence

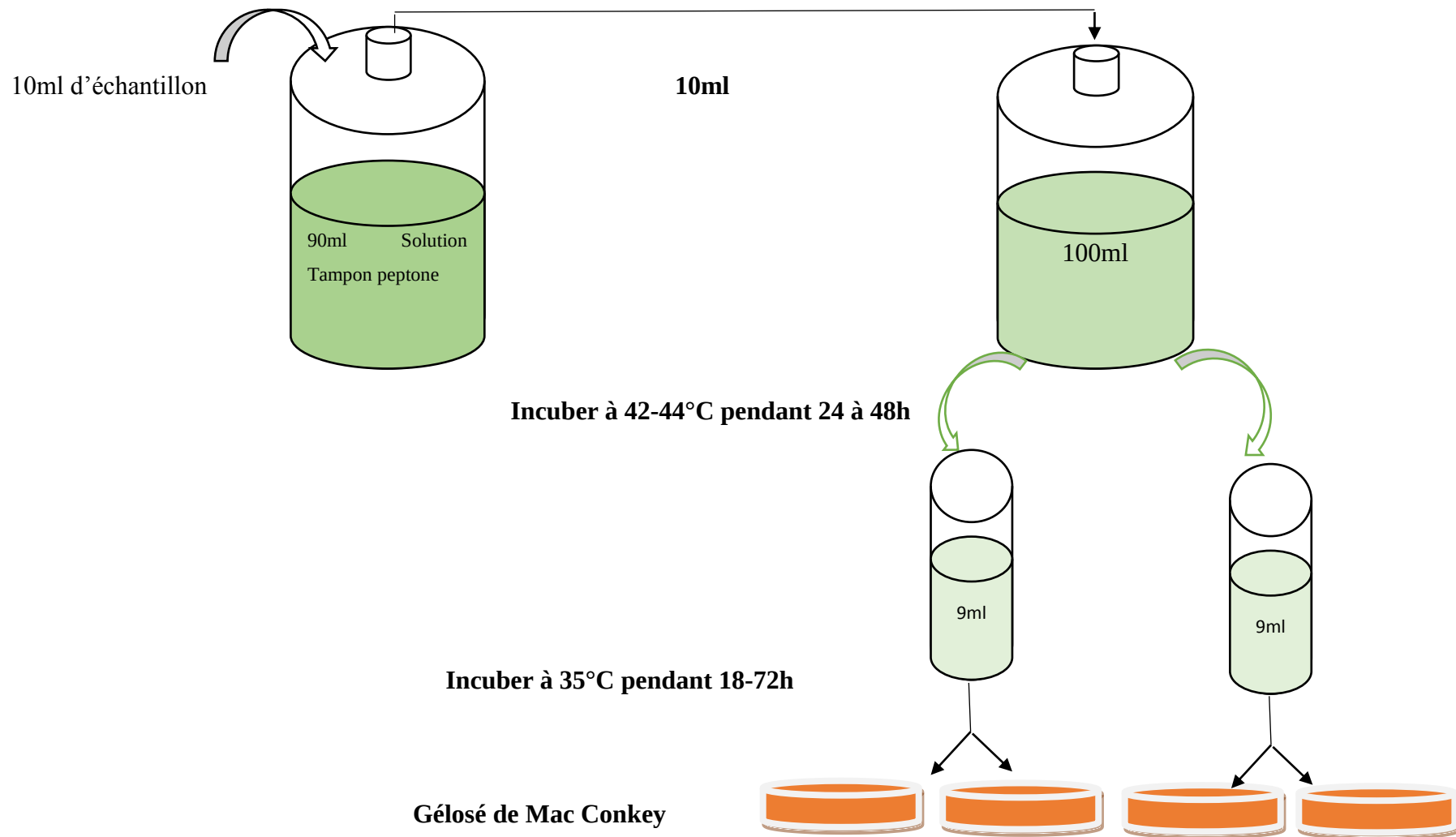


Figure V.5 : Recherche d'*Escherichia coli*.

V.3. Résultats et discussion :

V.3.1. Matière première (Eau purifiée) :

L'unité BIOTIC SAIDAL réalise le contrôle physicochimique et microbiologique de toutes les matières premières concernant les deux formes galéniques choisies dans ce travail. Mais vu la courte durée de notre stage, nous avons suivi une seule matière première (l'eau purifiée).

V.3.1.1. Résultats physico-chimiques :

- ✓ **Aspect** : conforme
- ✓ **Conductivité** : $1,4 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$

Normes : $C \leq 4,3 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1} \longrightarrow$ **Conforme**

V.3.1.2. Résultats microbiologiques :

Tableau V.5 : Les résultats microbiologiques de l'eau purifiée

Les germes recherchés	Résultats (UFC/g)	Normes (UFC/g)
Bactéries aérobies viables totaux	00	≤ 100
Levures et moisissures	00	≤ 10
<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence	Absence

V.3.2. La crème Prurax®10% :

V.3.2.1. Résultats physico-chimiques du produit en cours de fabrication et du produit fini Prurax®10% :

A. Produit en cours de fabrication :

- ✓ **Aspect** : conforme
- ✓ **Dosage du principe actif « Crotamiton » par HPLC** :

Formule de calcul :

$$Dg = 250 * C * \frac{Ru}{Rs}$$

$$C = \frac{\left(\frac{P}{V_1} * \frac{V_2}{V_3} * T\right)}{Pe}$$

$$Dg = 250 * \left[\frac{\left(\frac{P}{V_1} * \frac{V_2}{V_3} * T\right)}{Pe} \right] * \frac{Ru}{Rs}$$

Avec :

P : La pesée d'une portion de crème ;

V₁ : Volume de fiole (méthanol) ;

V₂ : La prise d'essai après filtration ;

V₃ : (10mL du filtrat + 5mL de la solution interne + le méthanol jusqu'à 50mL) ;

T : La pureté du PA (crotamiton) = 0,99 = 99% ;

Pe : La prise d'essai de crotamiton ;

Ru : rapport de la réponse du pic de crotamiton et le pic de butylbenzoate obtenu à partir de la solution échantillon ;

Rs : Rapport de la réponse du pic de crotamiton et le pic de butylbenzoate obtenue à partir de la solution.

Les pics standards :

1. Crotamiton= 6704049
2. Butylbenzoate= 8205865

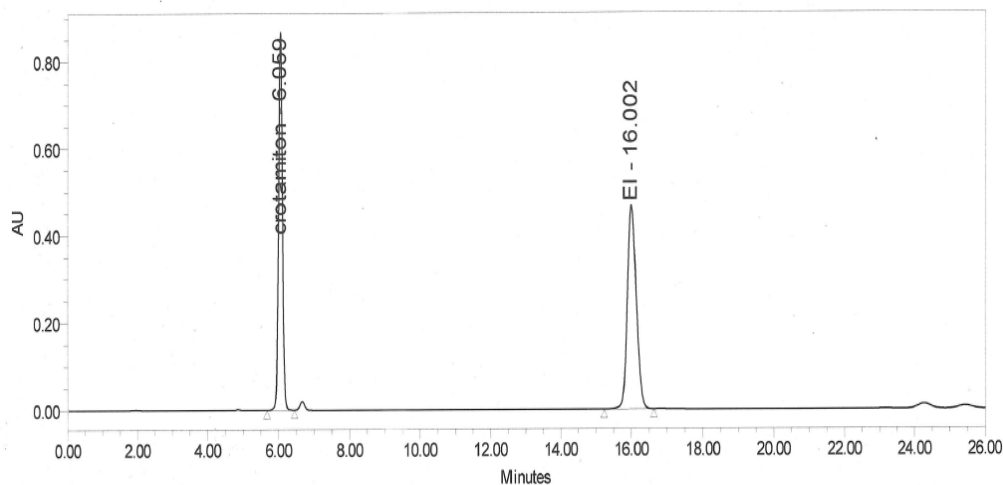


Figure V.6 : Spectre standard d'HPLC de Prurax®

Tableau V.6 : Les valeurs du surface et temps de rétention standard de Crotamiton et Butylbenzoate

	Nom du pic	TR	Surface	Surface %	Hauteur
1	Crotamiton	6,059	6704049	44,96	867137
2	EI	16,002	8205865	55,04	466113

Les pics d'essai :

1. Crotamiton= 6527534,4
2. Butylbenzoate= 7990491,1

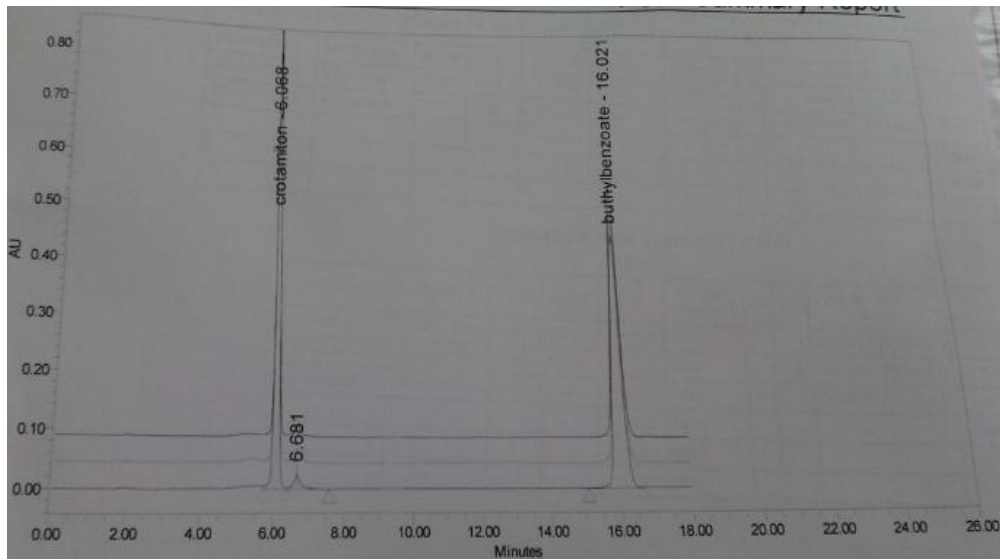


Figure V.7 : Spectre d'HPLC de Prurax produit semi-fini.

Tableau V.7 : Les valeurs du surface et temps de rétention de Crotamiton et Butylbenzoate pour le produit semi-fini

	Nom du pic	TR	Surface	Surface %	Hauteur
1	Crotamiton	6,068	6527534,4	43,77	8861236
2	EI	16,021	7990491,1	53,99	5834710

Application :

$$C = \frac{52,3}{50} * \frac{10}{50} * \frac{0,99}{505,5} = 0,004097 \text{ g/L}$$

$$Dg = 250 * 0,0004097 * \frac{6527534,4}{7990491,1} * \frac{8205865}{6704049} = 1,0241 = 102,41\%$$

Norme : Dg € [93,0% à 107,0%] —————>Conforme

B. Produit fini « Prurax ®10% » :

✓ Contrôle visuel et Aspect :

Les résultats du contrôle visuel et aspect de la crème **Prurax®10%** sont résumés dans le **tableau V.8**. Les normes du contrôle visuel « conditionnement primaire et secondaire »selon MAPSF sont données dans la partie : méthodes.

Tableau V.8 : Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.

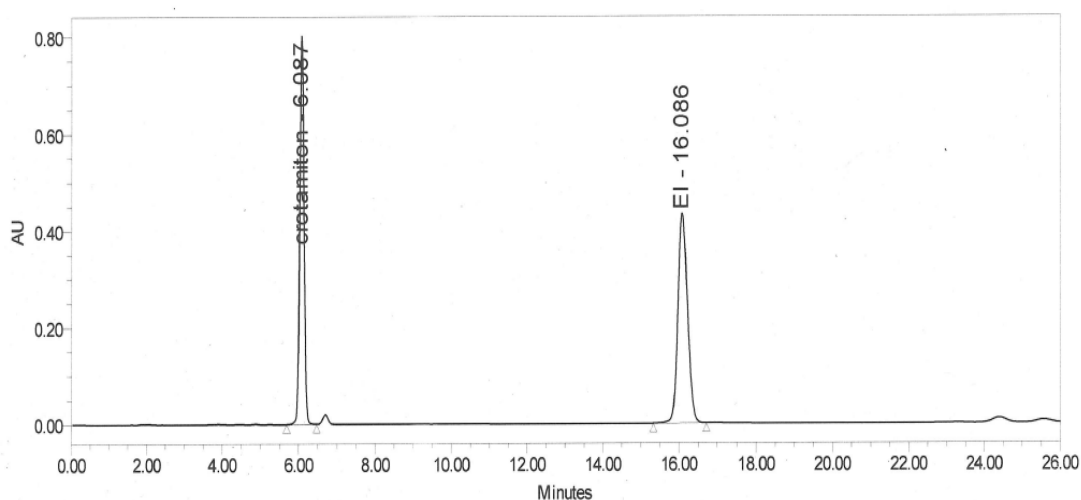
	Tests	Normes	Lot N° 001
Caractère	Conditionnement primaire et secondaire	Selon MAPSF	Conforme
	Aspect	Selon MAPSF	Conforme

✓ **Dosage du principe actif « Crotamiton » par HPLC :**

Les pics standards :

1. Crotamiton= 6704049
2. Butylbenzoate= 8205865

Pour le spectre le même avec le produit semi-fini

**Figure V.8 :** Spectre d'HPLC de produit fini Prurax**Tableau V.9 :** Les valeurs du surface et temps de rétention de Crotamiton et Butylbenzoate pour le produit fini

	Nom du pic	TR	Surface	Surface%	Hauteur
1	Crotamiton	6,087	6034259	40,46	802109
2	EI	16,086	8091381	54,27	432922

Les pics d'essai :

1. Crotamiton= 6034258
2. Butylbenzoate= 8091381

Application :

$$C = \frac{58,6}{50} * \frac{10}{50} * \frac{0,99}{505,5} = 0,0046 \text{ g/L}$$

$$Dg = 250 * 0,0046 * \frac{6034258}{8091381} * \frac{8205865}{6704049} = 1,0497 = 104,97\%$$

Norme : Dg € [93,0% à 107,0%] —————> **Conforme**

V.3.2.2. Les résultats microbiologiques du produit fini Prurax®10% :

Tableau V.10 : Les résultats microbiologiques de produit fini « Prurax ».

Les germes recherchés	Résultats (UFC/g)	Normes (UFC/g)
Bactéries aérobies viables totaux	01	≤ 100
Levures et moisissures	00	≤ 10
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence	Absence

V.3.3. Le sirop Sulfolyptol ®2,5%/0,05% :

V.3.3.1. Les résultats physico-chimiques du produit en cours de fabrication et du produit fini Sulfolyptol ®2,5%/0,05% :

A. Produit en cours de fabrication :

✓ **Contrôle des caractères : Aspect, pH et densité :**

Tableau V.11 : Les résultats du contrôle physico-chimique du produit en cours de fabrication.

Tests	Normes	Lot N° 015
Aspect	Selon MAPSF	Conforme
Ph	(6-7)	7,67 ⇨ 6,62 (après l'ajout de 1,5kg d'acide acétique)
Densité	(1,28-1,32)	1,31

D'après le tableau ci-dessus, les résultats de **l'aspect, le pH et la densité** coïncident avec les normes exigées par la pharmacopée européenne 2010.

✓ Dosage du 1^{er} principe actif « Thiocol » par UV-VIS :

$$\left. \begin{array}{l} \text{Do}_1 = 0,394 \\ \text{Do}_2 = 0,397 \\ \text{Do}_3 = 0,397 \end{array} \right\} \text{Doe}_{\text{moyenne}} = 0,396 \quad \left. \begin{array}{l} \text{Dot}_1 = 0,383 \\ \text{Dot}_2 = 0,390 \\ \text{Dot}_3 = 0,390 \end{array} \right\} \text{Dot}_{\text{moyenne}} = 0,389$$

$$\text{Dg} = \frac{\text{Doe} * 25}{\text{Dot}} = \frac{0,396 * 25}{0,389} = 24,93 \text{ g/L}$$

Norme : Dg € [23,75g/L à 26,25g/L] —————> Le dosage de thiocol est conforme

✓ Dosage du 2^{ème} principe actif « La codéine » :

$$\text{Dg} = V * T_{\text{DOSS}} * 0,00317 * \frac{1000}{25 * 0,01} = 4 * 0,0096 * 0,00317 * \frac{1000}{25 * 0,01} = 0,487 \text{ g/L}$$

Norme : Dg € [0,450g/L à 0,55 g/L] —————> Le dosage de codéine conforme

B. Produit fini Sulfolyptol @2,5%/0,05% :

✓ Contrôle visuel et Aspect :

Les résultats du contrôle visuel et aspect du sirop **Sulfolyptol** @2,5%/0,05% sont résumés dans le **tableau V.12**. Les normes du contrôle visuel « conditionnement primaire et secondaire » selon MAPSF sont données dans la partie : méthodes.

Tableau V.12 : Les résultats du contrôle physico-chimique du produit fini

	Tests	Normes	Lot N° 015
Caractère	Conditionnement primaire et secondaire	Selon MAPSF	Conforme
	Aspect	Selon MAPSF	Conforme

✓ Dosage du 1^{er} principe actif « Thiocol » par UV-VIS :

Doe_{moyenne} = 0,401 ; Dot_{moyenne} = 0,389

$$\text{Dg} = \frac{\text{Doe} * 25}{\text{Dot}} = \frac{0,401 * 25}{0,389} = 25,77 \text{ g/L}$$

Norme : Dg € [23,75g/L à 26,25g/L] —————> Le dosage de Thiocol est conforme.

Dosage du 2^{ème} principe actif « La codéine » :

$$Dg = V \cdot T_{\text{DOSS}} \cdot 0,00317 \cdot \frac{1000}{25 \cdot 0,01} = 4,2 \cdot 0,0096 \cdot 0,00317 \cdot \frac{1000}{25 \cdot 0,01} = \mathbf{0,512 \text{ g/L}}$$

Norme : Dg € [0,450g/L à 0,55 g/L] —————> Le dosage de codéine est conforme.

V.3.3.2. Résultats microbiologiques du produit fini «Sulfolyptol ®2,5%/0,05% » :

Tableau V.13 : Les résultats microbiologiques du produit fini « Sulfolyptol ».

Les germes recherchés	Résultats (UFC/g)	Normes (UFC/g)
Bactéries aérobies viables totaux	00	≤ 100
Levures et moisissures	00	$\leq 10^1$
<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

D'après les résultats des tests effectués sur les matières premières, les produits en cours de fabrication et les produits finis sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne 2010 et par la monographie interne de SAIDAL.

V.4. Conclusion :

Le contrôle physico-chimique des produits finis et des produits en cours de fabrication et matières premières, basé sur les caractères (aspect, pH, densité et conductivité) et le dosage était conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne et la monographie interne de SAIDAL, ce qui indique la bonne maîtrise de toutes les étapes de fabrication de la crème « Prurax® » et du sirop « Sulfolyptol® ».

Les analyses microbiologiques des matières premières et produits finis étaient conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne et la monographie interne de SAIDAL, ce qui indique la bonne qualité microbiologique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

Toutes les entreprises pharmaceutiques doivent se doter d'un système de contrôle de la qualité afin de garantir ce facteur important dont dépendent le bien-être des humains et leur santé.

Le Contrôle de la Qualité des Médicaments est un élément indispensable de l'Assurance-Qualité qui est basée sur une parfaite connaissance de bonnes pratiques de fabrication des médicaments et un contrôle dans le bon sens de vérification, c'est-à-dire la qualité se fabrique avant d'être contrôlée.

Nous pouvons conclure que l'étude théorique menée et le stage pratique que nous avons effectué au sein de laboratoire **Biotic SAIDAL El Harrach**, nous ont permis :

- d'acquérir une solide formation dans le domaine de la connaissance du médicament et des méthodes diversifiées d'analyse dans le monde de l'industrie pharmaceutique.
- d'assurer une démarche qualité et maîtriser des problèmes multifactoriels, de mise aux normes et de validation d'analyses microbiologiques et physico-chimiques qualitatives et quantitatives des médicaments.

La qualité est un facteur primordial pour les médicaments, car la conformité de ces derniers est nécessaire avant leur commercialisation. Ainsi, un laboratoire de contrôle de qualité des médicaments doit être bien équipé en appareils indispensables et doté d'un personnel qualifié, maîtrisant toutes les techniques d'analyses, afin de se prononcer par des résultats précis et fiables, sur la qualité de ces produits.

C'est le cas des produits médicamenteux de notre étude : Sulfoliptol® (solution buvable 125 ml), Prurax® (crème dermique tube de 40g). La fabrication de ces produits que nous avons poursuivis durant notre stage a subi différentes opérations pour en arriver à l'étape finale. Cela nous a permis de s'assurer que ces médicaments semblent donc conformes aux spécifications décrites dans le dossier technique qui les accompagne, et répondent aux exigences pharmaceutiques internationales. Également, tous les tests effectués sur ces produits sont en parfait accord avec les normes requises ce qui confirme leurs bonnes qualités.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques

- [1] **Boughrara S.** ; « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments». 2009, Mémoire de magister en génie de l'environnement, Université de Boumerdes, Algérie
- [2] **Peyrefitte G.** ; «Biologie de la peau».1995, 2^{ème} édition, édition SIMEP, pp. 2.
- [3] **Wherle P.** ; «Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique».2007, 1^{ère} édition,édition Maloine, pp. 191-195.
- [4] **Gazengel J-M. et Orecchioni A-M.** ; «Le préparateur en pharmacie, guide théorique et pratique». 1999,1^{ère} édition, éditions médicales internationales, pp. (882, 884, 1222, 1243).
- [5] **Le Hir A.** ; « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments». 2001,8^{ème} éditions, édition Masson, pp.(369, 372, 379).
- [6] **Travekine M.** ; «L'intérêt des produits hydro-alcooliques en milieu hospitalier, collectivité et milieu individuel et familial ». 2012, Thèse deDoctorat en Pharmacie, Université de l'Orraine, France.
- [7] **HeD.** ; « Bilan des connaissances actuelles sur la cicatrisation des plaies cutanées chez le chien et le chat». 2006, Thèse deDoctorat en vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, France.
- [8] **Martini M-C.** ; « Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie ». 2006, 2^{ème} édition, édition Lavoisier,pp. 23-33.
- [9] **TeyssouR., Koeck J-L., BuissonY.** ; «La flore cutanée». 1997,*Revue Française des Laboratoires*, 291, pp. 49-55.
- [10] **Falson-RiegF., Faivre V., Pirot F.** ;« Nouvelles formes médicamenteuses ». 2004,1^{ère}édition, édition lavoisier,pp.260-267.
- [11] **Charpentier B., Hamon-Lorleach F., Harlay A., Huard A.,Chanselle S.** ; «Guide du préparateur en pharmacie ». 2004, 2^{ème} édition, édition Masson, pp. 83, 591, 593.
- [12] **Arsenault C.** ; «L'eczéma a la fleur de peau, guide de prévention et de soins naturels pour les enfants, les adultes et les gens âges». 2011, 1^{ère} édition, édition le dauphin blanc, pp. 8
- [13] **Clere N., Munier CH., Puech B.** ; «Prise en charge officinale de la gale». 2014, *Conseil pratique*, 1, pp. 41.
- [14] **Silly Y.** ; «Démangeaisons cutanées».2012, santé magazine, disponible sur<http://www.santémagazine>, consulté le 10/03/2016.
- [15] **DesprezR.** ; «Etude de la diffusion d'ions traceurs 5 alpha dans les émulsions».1956, 1^{ère} édition, édition Masson, pp. 33.
- [16] **Pierat N.** ; «Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation». 2010, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1, France.

Les références bibliographiques

- [17] **Hamidi M.** ; «Etudes des propriétés fonctionnelles et des aptitudes à la coagulation du lait de dromadaire par la couche de kaolin du gésier des poules».2015, Thèse de Doctorat en Sciences Agronomiques, Université Biskra, Algérie.
- [18] **Branger B., Estzscheid M-A., Senechal H.** ; « Hygiène des plaies et pansements ». 2004, 1^{ère} édition Rennes, Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales, pp. 104.
- [19] **HAS** ; « Les pansements Indications et utilisations recommandées, haute autorité de santé », disponible sur www.has-sante.fr, consulté le 13/03/2016.
- [20] **Smeltzer S., Bare B.** ; «Soins infirmiers en médecine et chirurgie».1992, 3^{ème} édition française, pp. 64.
- [21] **Chandra A., Moazzez R., Rartlett D., Anggiansah A., Owen W-J.**; « A review of the atypical manifestation of gastroesophageal reflex disease ».2004,*Int J Clin Pract*, 58 (1), pp. 41- 8.
- [22] **Marchina J-C.** ; «Les infections ORL». 1994, 1^{ère} édition, édition Albin Michel S. A., pp.25
- [23] **Portmann M.,Portmann D.** ; « Oto-Rhino-Laryngologie».1991, 1^{ère} édition, Edition Masson, pp. 87.
- [24] **Labbe A.** ; «Mucolytiques, antitussifs et autres médicaments».2001, éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- [25] **Fabre M.** ; «Détournement de médicaments A propos de la codéine et du neo-codion®, Données des Centres d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance». 2012, Thèse de doctorat en pharmacie, Université Henri Poincaré – Nancy 1, France.
- [26] «Guide sur la représentation graphique et la dénomination des formules chimiques dans la Pharmacopée Européenne». 2011, 2^{ème} Edition.
- [27] **Benard O.** ; «La pratique antitussive chez les parents et les médecins et le ressenti des médecins face à la prescription non medicamenteuse».2013, Thèse de doctorat en médecine, Université de Nantes, France.
- [28] **Djilali KH., Lekehel A.** ; « Technologie et contrôle des forme pharmaceutique, les liquides, les sirops" ROVADAL" ». 2014, Mémoire de license en pharmacie industrielle, Université Saad Dahleb –Blida, Algérie.
- [29] **Tchenar N.** ; «Qualification & validation d'une unité forme liquide».2012, Mémoire de master en pharmacie industrielle, Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen, Algérie.

Les références bibliographiques

[30] Terrai N., Ferhaoui A. ; « Validation, identification et contrôle d'un procédé de fabrication de sirop». 2014, Mémoire de master en génie pharmaceutique, Université Constantine 3, Algérie.

[31] Dictionnaire Vidal 2016, 92^{ème} édition

[32] Dossier technique de l'usine Biotic Saidal el Harrach

[33] Holler F-J. ; « Principe d'analyse instrumentale ».disponible sur <http://www.rh> consulter le 04/04/2016.

[34] Rauessac F. ; « Méthode et technique instrumentales ».2009, 7^{ème} édition, édition Dunod, pp. 76.

Résumé

Les médicaments doivent avoir la qualité définie par le dossier technique, qui est lui même régi par les différentes pharmacopées. Dans ce mémoire, nous avons réalisé le contrôle qualité de deux médicaments : un antiprurigineux sous forme d'une crème dermique : (**Prurax®**), et un antitussif sous forme de sirop : (**Sulfoliptol®**), pour cela et afin d'identifier le principe actif, nous avons utilisé la méthode de chromatographie à haute performance (HPLC) ainsi que la spectroscopie : (UV-Visible). Enfin, nous avons complété ce travail par des tests microbiologiques. Les résultats obtenus sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne et le dossier Pharmaceutique.

Mots clés : Antitussif, Antiprurigineux, Codéine, Sulfogaicalate de potassium, Crotamiton, Analyse et contrôle de qualité.

Summary

The drugs must undergo quality defined by the technical file, which is itself governed by the various pharmacopoeias. In this brief, we realized the quality control of two drugs: an antipruritics, form of a dermal cream (Prurax®) and a cough suppressant syrup form (Sulfoliptol®) for this and to identify the active, we used the high performance chromatographic methods (HPLC) and spectroscopic (UV-Vis). Finally, we completed this work by pharmacological tests. The results are consistent with standards set by the European Pharmacopoeia and Pharmaceutical folder.

Keywords: Cough suppressant, Anti-pruritic, Codeine, Potassium Sulfogaicalate, Crotamiton, Analysis and quality control.

ملخص

يجب ان يخضع الدواء لجودة محددة في ملفه التقني الذي هو في حد ذاته تحكمه دساتير الادوية المختلفة. في هذا العمل قمنا بإجراء مراقبة الجودة لدواءين كريم جلدي مضاد للحكة وشراب السعال. قصد التعرف على المادة الاساسية وتحديد نشاطها تم استخدام الطرق الكروماتوغرافية عالية الأداء (HPLC) والطرق الطيفية UV (اشعة فوق البنفسجية المرئية) هذا من اجل التحقق من مطابقتها للمعايير المطلوبة من قبل الشركة المصنعة واخيرا نكمل عملنا هذا بالاختبارات الميكروبيولوجية، النتائج المتحصل عليها تتوافق مع معايير دستور الادوية وكذلك ملف الدواء

كلمات البحث : مضاد للسعال، مضاد الحكة، الكوديين، سولفوكايكالات البوتاسيوم، كروتاميتون، تحليل مراقبة الجودة

ANNEXES

Équipement utilisés



Appareil de l'HPLC



Spectrophotométrie UV-visible



Balance de précision



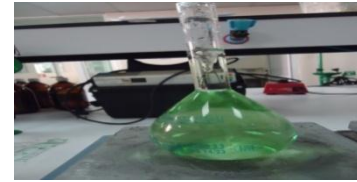
pH mètre



Ultrason



Erlenmeyer



Fiole de 100ml



Salle de pesée



Laboratoire de qualité in pross



Cuve de 3000l



Pompe



Matériel de Conditionnement



***Laboratoire du contrôle
microbiologique***

Autoclave





Incubateur