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

Menniche Kaissa
Derbal Soumia

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

Procédé de fabrication de crème LAMIDAZ 1%

Soutenu le 05 /06 / 2016

Devant le jury composé de :

Mme A.CHETOUANI	MC B	UAMO, Bouira	Présidente
Mme R.GUEDOUARI	MAA	UAMO, Bouira	Promotrice
Mme M.AZZI	MAB	UAMO, Bouira	Examinatrice

Dédicaces

A mes très chers parents que j'aime beaucoup, mon père qui m'a encouragé pour finir mes études à ma belle mère qui a été prés de moi durant tous le long chemin d'étude en université.

A la mémoire de la regrettée Allouche Dalila, ma mère, que Dieu l'accueille dans son vaste paradis et que ce travail soit pour eux le témoignage a ma plus profonde reconnaissance pour leurs souffrances et leurs sacrifices.

Je dédie ce modeste travail avec tout mon profond respect :

A mon cher grand frère Mustapha pour leur soutient.

A mes chers copines : soumia, kenza, fahima a mon oncle meziane et ma tante noura et leurs deux filles Aiman et Nour El -Houda et à toutes ma famille.

kaissa

Rmerciement

Avant tout, je remercie le Bon Dieu tout puissant soit loué et honoré, pour sa sécurité, sa contribution et sa miséricorde qu'il nous a donné la force et de nous avoir permis d'arriver à ce stade-là durant la réalisation de ce modeste travail ,et pour tout ce qu'il a fait pour nous durant toute notre vie.

On exprime nos profondes gratitudes à tous les enseignants qui nous ont enseigné, durant notre cursus universitaire.

Nous tenons à remercier Mme Bouchendouka Houria pour son orientation et leur confiance au sein de la société SAIDAL (et tout le personnels de l'unité BIOTIC d'El-Harrach).

Nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Mme R. GUEDOUARI pour nous avoir guidés et encouragés durant ce travail et à Mr .Beddek pour leur l'aide apportée à notre travail.

Nous remercions vivement les membres jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'être examinatrices de notre mémoire, qu'ils trouvent ici l'expression de notre haute considération.

A nos parents qui voient aujourd'hui leurs efforts et leurs sacrifices couronnés par ce mémoire. Ils ont veillé à notre éducation avec amour et affectation.

Que Dieu nous permette de leur rendre au moins une partie, aussi infime soit elle, de tous ce que nous leurs devons.

Toutes ces personnes ont contribué, par leur disponibilité et leur humeur, à rendre notre stage enrichissant et motivant.

Et encore merci.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents

À mon cher mari Saïd BEDDEK

À mes frères : Kamel, Abed-el-moumen et saib

À Kaissa, Kenza, Sabrina, malkheir et Naima

À tous mes enseignantes et enseignants

À tous mes amis et à toute ma famille

Et à tous les gens qui nous ont aidé de prés ou de loin

Soumia

Sommaire

Sommaire ……i

Symboles et abréviations……..vi

Liste des figures…….....x

Liste des tableaux…….xii

Introduction……**01**

Partie Théorique

Chapitre I : Présentation de l'entreprise

I.1-Présentation générale de l'entreprise SAIDAL……..**03**

I.2- Présentation de l'usine BIOTIC d'EL HARRACH ……**04**

I.3- Situation géographique de l'usine ……**04**

Chapitre II : Forme pharmaceutique et voie d'administration

II.1.Description de la forme pharmaceutique ……..**05**

II.1.1.Définition générale des préparations semi- solides destinées à la voie cutanée **06**

II.1.2.Les principaux types de préparations semi- solides pour application cutanée……....**06**

II.1.2.1.Les pommade …….....**07**

II.1.2.2.Les pâtes…….....**07**

II.1.2.3.Les gels……**07**

II.1.2.4.Les crèmes ……...**08**

II.2.Exemples d'excipients mis en œuvre dans la fabrication des crèmes……**08**

II.3.Voie d'administration ……..**08**

II.3.1.Voie cutanéo-muqueuse …….....**09**

II.3.2.La peau ……**09**

Chapitre III : Présentation de médicament et de la maladie

III.1. Présentation de la maladie ……**11**

III.1.1.Définition ……..**11**

III.1.2.Les types d'infections……...**11**

III.2. Les champignons et les bactéries……...**11**

III.2.1.Le mécanisme d'action des champignons……**12**

III.3.Mycose……**12**

III.3.1.Les candidoses….....**12**

III.3.2 .Les dermatophytes ……..**12**

III.4. Le mode d'action des mycoses ……**13**

III.5.L'identification des mycoses……..**14**

III.5.1.Les symptômes des mycoses ……**14**

III.5.2.Les causes des mycoses……...**14**

III.5.3.Traitement des mycoses ……**15**

III.6 .Présentation de médicament …….....**17**

III.6.1.Terbinafine (P.A)……....**17**

III.6.2. Les différentes nomenclatures de terbinafine ……..**17**

III.6.3.Caractères ……..**18**

III.7.Lamidaz 1% crème (terbinafine) ……**18**

III.7.1. Forme et présentation ……**18**

III.7.2 .Composition ……18

III.7.3. Indications ……....19

III.7.4.Posologie / Mode administration ……..19

III.7.5. Contre -indication ……19

III.7.6. Mises en garde/précautions d'emploi ……..20

III.7.7. Effets indésirables …….....20

III.7.8. Pharmacodynamie ……....20

III.7.9. Pharmacocinétique ……20

III.7.10. Modalité de conservation……...…20

III.7.11.Prescription / délivrance/ prise en charge ……...20

Chapitre IV : Procédé de fabrication des crèmes

IV.1.Les étapes de préparation des crèmes……21

a)-Salle de réception des matières premières ……..21

b)-Salle de fusion……...21

c)-Salle de fabrication……21

IV.1.1. Matériel ……22

IV.1.2.Mode d'introduction des principes actifs……24

IV.1.3.Essais ……24

IV.1.4.Homogénéité……....24

IV.1.5.pH ……...24

IV.1.6.Stérilité ……25

IV.2.Conditionnement……25

IV.2.1.Les équipements entrants dans le conditionnement …….....26

a)-La remplisseuse……26

b)-Etayeuse……26

c)-Vignetteuse……26

d)-Encaisseuse ……..26

IV.3 Conservation ……26.27

Chapitre V : Assurance et contrôle de qualité

V.1. Principes de l'assurance qualité……28

V.1.1.Définition de la qualité de l'analyse ……28

V.1.2. Définition de la qualité……28

V.2.Exemples de référentiel : les bonnes pratiques de laboratoire ……28

V. 2.1. Exigences BPL……28

V.3 .Le contrôle physicochimique……29

V.3.1. Spectrophotométrie UV-visible……..29

V.3.2Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)……..30

V.3.3 La chromatographie sur couche mince (CCM)……...31

V.4.Contrôle microbiologique ……32

V.4.1. Essais de stérilité ……32

V.4.2. Essai de dénombrement……...32

V.5.Contrôle pharmacotoxicologie ……..32

Partie Pratique

I. Le but du travail ……34

II.LAMIDAZ® 1 % ……...34

III. Analyse des matières premières ……...35

III.1. Analyse de principe actif (Terbinafine)……**35**

IV. Etapes de préparation de la crème……**39**

V. Analyse et contrôle de qualité ……..**43**

V.1.Analyse physico-chimie :(Produit semi-fini)……....**43**

VI. Contrôle du produit fini ……..**47**

Conclusion …….**56**

Glossaire

Annexes

Bibliographie

Symboles et abréviations

A : Absorbance.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

An : Année.

BCS : Bouillon de la caséine et de soja.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire.

CLN : Chlore d'azote. [Isomère]

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse.

cm : Centimètre.

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobies Totaux.

DMLT : Dénombrement des Moisissures /Levure Totales.

DCI : Dénomination Commune International.

DL_{50} : La dose limite à 50% de population.

Dg : Dosage.

g : Gramme.

HPLC : Chromatographe Liquide à Haute Performance.

h : Heure.

LCQ : Laboratoire de Contrôle de Qualité.

M : Molaire.

ml : Millilitre.

mg : Milligramme.

mm : Millimètre.

min : Minute.

nm : Nanomètre.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.

P.Eou Pe : Prise d'essai/ prise d'échantillonnage.

P.F : Produit Fini.

P.A : Principe Actif.

PEG : polyoxyéthyléne-glycols ou macrogols.

PH : Potentiel hydrogéné.

PVC : Polychlorure de vinyle.

ppm : Partie par million.

ppb : Partie par milliard (en anglais part per billion).

Qsp : Quantité suffisante pour.

R : Réactif.

SNIC : Société National des Industries Chimiques.

S.aureus : *Staphylocuccus aureus.*

SCR : Substance Chimique de Référence.

T : Température.

UFC/ml : Unités Formants Colonies/millilitres

UV : Ultra violet-visible.

UV : Unité de vente.

V/V : Volume/volume.

µm : Micro mètre.

% : Pourcentage.

µl : Micro litre.

°C : Le dégrée Celsius.

La liste des figures

Figure 1 : Logo SAIDAL…….**03**

Figure 2 : La géographie de biotic EL-HARRACH……**04**

Figure 3 : Préparation semi solide pour la forme cutanée……**06**

Figure 4 : Les différentes couches de la peau……..**09**

Figure 5 : Les différentes formes cutanées…….……**10**

Figure 6 : Les infections qui sont fréquentes sur la peau, les cheveux et les ongles. ……..**11**

Figure 7: Candidoses des mains et de la longue…. . …… ……..**12**

Figure 8 : Dermatophytoses des mains et des ongles…….**13**

Figure 9: Dermatophytoses des plis et de la peau glabre……**13**

Figure 10 : La formule développée de terbinafine. ……**17**

Figure 11 : La crème de lamidaz 1% (tube de 15 g)……...**18**

Figure 12 : Broyeur à cylindre (lisseuse)…….**22**

Figure 13 : Schéma du processus de fabrication de crème…….**23**

Figure 14 : Spectrophotométrie UV-VISIBLE……**29**

Figure 15: Chromatographie Liquide à Haute Performance. …….…...**30**

Figure16 : Appareil de la chromatographie sur couche mince……..…….**31**

Figure 17 : La crème LAMIDAZ® 1%.....**34**

Figure 18 : Terbinafine poudre……**35**

Figure 19 : Le schéma de procédé de fabrication des crèmes…….**39**

Figure 20 : La zone de pesée des matières premières…….**49**

Figure 21 : Les cuves des phases (aqueuse (premix 113), et huileuse (premix 114)). ……**40**

Figure 22 : La cuve pré-mélangeur(Delmix VEM 250)……...**41**

Figure 23 : Les différents compartiments de l'atelier de remplissage et de conditionnement des tubes de pommade. ……...**43**

Figure 24: L'aspect de LAMIDAZ1%. ……..**43**

Figure 25 : pH mètre……...**47**

Figure 26 : La balance électrique……**47**

Figure 27 : L'aspect de produit fini……...**47**

Figure 28: Le bain marie. ……...**50**

Figure 29 : Les boites de pétri……**52**

Figure 30 : Le bouillon caso à 2 % de tween…….**52**

Figure 31 : Le développement de la couleur après l'incubation dans l'étuve. ……...**54**

Figure 32 : Le développement de la couleur après l'incubation pour les lots 009 et 010..**55**

Figure 33 : Le spectre de référence de **SCR** (terbinafine)……. …. **(voir annexe 1)**

Figure 34 : Les machines de conditionnement de LAMIDAZ 1 %.....**(voir annexe 1)**

La liste des tableaux

Tableau1 : Les principales formes pharmaceutiques utilisables selon les différentes voies d'administrations……...**05**

Tableau 2 : Principaux antifongiques utilisés par voie générale : orale ou injectable…….**15**

Tableau 3 : Le rôle de chaque excipient…….**34.35**

Tableau 4 : Résultats d'analyse des caractères de terbinafine……..**35.36**

Tableau 5 : Résultats de l'identification de terbinafine……..……**36**

Tableau 6 : Résultats d'essai sur terbinafine…….…….**37**

Tableau7 : Résultats de dosage de terbinafine……...**38**

Tableau 8: Résultats d'analyse de l'aspect de LAMIDAZ 1%.....**44**

Tableau 9 : Les résultats du pH de LAMIDAZ 1%.....**44**

Tableau 10: Résultats de dosage sur la terbinafine……..**46**

Tableau 11 : Résultats de l'aspect de produit fini……**47**

Tableau 12: Les résultats effectués sur le pH de LAMIDAZ 1% de produit fini……**48**

Tableau 13 : Résultats de dosage effectué sur le produit fini……..**49**

Tableau 14: Résultats de l'analyse microbiologique pour le lot 008……..**53**

Tableau 15: Résultats de l'analyse microbiologique pour les lots 009 et 010……..**54**

(De tableau 16 –tableau 24) ……...**(Voir annexe II)**

Introduction

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine où vétérinaire. C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies.

La production industrielle des médicaments nécessite des grandes précautions qui ont pour but d'obtenir une forme pharmaceutique correcte rigoureusement titrée et présentant une stabilité optimale.

Pour cela et pour mener à bien sa tache, l'unité de production EL HARRACH, filiale BIOTIC groupe SAIDAL ne cesse de perfectionner ses compétences et moyen humains et matériels dans ce domaine, contribuant ainsi à l'élargissement de la gamme des médicaments génériques actuellement disponibles en Algérie et donc à l'amélioration de l'économie nationale en réduisant les coûts de l'importation.

Diverses classes de médicaments font l'objet de ces recherches, parmi elles les antifongiques. La formulation de l'un d'eux était l'objectif de notre travail.

Notre thème se focalise sur le processus de fabrication de LAMIDAZ 1%, destiné aux traitements des infections fongiques de la peau et des ongles provoquées par des dermatophytes, des candidoses…etc.

Le mémoire s'étale sur deux parties :

- ✓ La partie théorique qui englobe 5 chapitres dont le premier est une présentation générale de l'entreprise. Dans le 2ème chapitre, nous introduisons, en général, les différentes formes pharmaceutiques et leurs voies d'administration et en particulier les préparations semi-solides destinées à la voie cutanée. Les maladies infectieuses causées par la transmission d'un champignon ou d'un parasite ainsi que leur traitement par LAMIDAZ 1% sont exposées dans le 3ème chapitre. Le 4éme chapitre est consacré à la description des différentes étapes de

fabrication du médicament LAMIDAZ 1%. Enfin, le dernier chapitre où nous nous sommes intéressés à l'assurance et le contrôle de qualité de ce médicament.

✓ La partie pratique est consacrée à suivre le processus de fabrication de LAMIDAZ 1%, les méthodes d'analyses effectuées sur le produit et les résultats obtenus.

Ce mémoire se termine par une conclusion générale et quelques annexes relatives à notre travail.

Partie Théorique

Chapitre I

Présentation de l’entreprise

I.1 Présentation générale de l'entreprise SAIDAL :

Figure 1 : Logo SAIDAL.

Le groupe industriel **SAIDAL** est une société au capital de 2.500.000.000 DA dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain. Il est considéré actuellement comme le leader de l industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché. **SAIDAL** a été crée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (**PCA**) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines **d'EL-HARRACH**, de **DAR EL BEIDA** et de **GUE DE CONSTANTINE.** Il lui a été également transféré en 1988, le complexe "Antibiotique " de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la **SNIC** (société nationale des industries chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, **SAIDAL** devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société **SAIDAL** a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (pharmal, antibiotical et biotic).

En 2009, **SAIDAL** a augmenté sa part dans le capital de **SOMEDIAL** la 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% à44.51%.

En 2011, **SAIDAL** à augmenté sa part dans le capital d'**IBERAL** à hauteur de 60 %.

En 2014, **SAIDAL** à adopté une nouvelle organisation par la fusion, par voie d'absorption, des filiales antibiotical, pharmal et biotic détenues à 100 %. **[1]**

I.2 Présentation de l'usine BIOTIC d'EL HARRACH :

BIOTIC est une des trios filiaux du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie **SAIDAL**. Avec un capital de 590.000.000 DA, **BIOTIC** a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments génériques. Elle s'est engagée à produire des médicaments de qualité ;répondant aux exigences des bonne pratiques de fabrication (**BPF**)et des bonnes pratiques de laboratoires (**BPL**) ,pour cela, **BIOTIC** dispose d'une équipe de 52 ingénieures,17 pharmaciens,30 biologistes,6 médecins et 16 techniciens supérieures.

a) -Cette usine a une capacité de production de 20 millions d'unité de vente, elle se compose d' un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico- chimique et de la gestion technique et documentaire et de cinq ateliers de production :

b) -L'atelier sirops avec une capacité de production de 4.4 millions UV.

c) -L'atelier comprimés et dragées avec une capacité de production de 3.3 millions UV.

d) -L'atelier solutions avec une capacité de production de 0.9 millions UV.

e) -L'atelier suppositoires avec une capacité de production de 2 millions UV.

f) -L'atelier pommades avec une capacité de production de 7.5 millions UV. **[2]**

I.3. Situation géographique de l'usine :

L'usine **BIOTIC EL HARRACH** situe au **35 YOUCEF KHRHAB EI Mohammedia** à l'est d'Alger, elle est implantée sur une surface de terrain équivalent à **6330 m²** et une surface construire de **3700 m²**, **820m²** pour le magasin produits fini et **4200m²** pour l'hangar matière premier et **3026m²** pour le stockage. **[3]**

Figure 2 : La géographie de SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH. [4]

Chapitre II

Forme pharmaceutique et voie d'administration

La forme galénique assure la présentation physique d'un médicament et sert de support à l'administration d'un principe actif (comprimés, sirop,…). **[5]**. Les formes galéniques sont adaptées à leurs voies d'administration, on peut les énumérer dans le tableau1 :

Tableau1 : Les principales formes pharmaceutiques utilisables selon les différentes voies d'administrations. **[6]**

Voie d'administration	Etat physique	Formes galénique
Orale	Liquide ou solide	Solution, suspension, sirop, émulsion, poudre, granulé, capsule, comprimé, gélule.
Rectale	Liquide, semi-solide ou solide	Solution, suspension, émulsion pour lavement, pommade, mousse, suppositoire, capsule molle, micro et mini granulés.
Oculaire	Liquide, semi-solide ou solide	Collyre, solution pour lavage, pommade.
Vaginale	Semi-solide ou solide	Mousse, gel, ovule.
Nasale et auriculaire	Liquide, semi-solide ou solide	Solution pour pulvérisation et lavage, pommade, poudre.
Percutanée	Liquide, semi-solide ou solide	Solution, suspension, pommade, émulsion, dispositif transdermique

Il existe de très nombreuses préparations, utilisées par voie cutanée, destinées à traiter les affections de la peau, mais il existe aussi des préparations utilisées dans le but d'entretenir, voire d'améliorer la qualité de la peau (préparations cosmétologiques), ainsi des préparations contenant un principe actif capable de franchir la barrière cutanée afin d'exercer une action systémique après libération, il s'agit de la voie percutanée. **[7]**

II.1.Description de la forme pharmaceutique : Les formes galéniques destinées à la voie cutanée sont extrêmement nombreuses :

- ✓ Préparations semi- solides pour l'application cutanée.
- ✓ Mousses médicamenteuses.
- ✓ Préparations liquides pour application cutanée.
- ✓ Cataplasmes.
- ✓ Formes adhésives cutanées.
- ✓ Les poudres pour application cutanée.

II.1.1.Définition générale des préparations semi- solides destinées à la voie cutanée :

Selon la Pharmacopée Européenne 6éme édition la définition des préparations semi-solides est comme suite :

« Elles sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermiques de principe actif ».

« Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice ».

« Elles sont constituées d'un excipient simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersée un ou plusieurs principes actifs ».

La préparation pouvant également contenir :

- Des agents antimicrobiens.
- Des anti-oxydants.
- Des agents stabilisants.
- Des agents émulsifiants ou des agents épaississants. **[8]**

II.1.2.Les principaux types de préparations semi- solides pour application cutanée :

Figure 3 : Préparation semi solide pour la forme cutanée. [8]

a) -les pommades.
b) -les pates.
c) -les gels.
d) -les crèmes.

II.1.2.1.Les pommade :

- **Définition :** Sont des préparations composées d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dissoutes ou dispersées des substances liquides ou solides**. [9]**

➢ **Types de pommades :**

- Pommades hydrophobes.
- Pommades absorbant l'eau.
- Pommades hydrophiles. **[10]**

II.1.2.2.Les pates :

➢ **Définition :** Sont des préparations semi -solides contenant de fortes proportions de poudres (>50%) finement dispersées dans l'excipient**.**

➢ **Les types de pates :**

a) pate lipophile où hydrophobe :

Excipients : corps gras où mélanges de corps gras**.**

b) Pate hydrophile :

Excipients à base d'eau et **excipients** miscible à l'eau. **[9]**

II.1.2.3.Les gels :

➢ **Définition :** Sont des préparations constituées par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

➢ **Les types de gels :**

a) Oléo gels : gels hydrophobes.

Excipients : paraffine liquide, huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou savons d'aluminium où de zinc.

b) Hydrogels : gels hydrophiles, le plus fréquents, lavables. **[10]**

II.1.2.4.Les crèmes :

➢ **Définition :** Les crèmes où émulsions épaissies sont des préparations multi phases. Elles sont en général constituées : d'une phase lipophile (huileuse…) et une phase hydrophile (aqueuse…). Pour stabiliser les deux phases, il est nécessaire d'additionner :

Un ou plusieurs tensio-actifs et un agent épaississant ou viscosant.

La compréhension des caractéristiques physico-chimiques et pharmaco techniques d'une crème passe par la compréhension de celle d'une émulsion. **[10]**

II.2.Exemples d'excipients mis en œuvre dans la fabrication des crèmes :

a) Exemples d'excipients de phase hydrophile :

Eau purifiée, glycérol, propylène glycol, macrogols.

b) Exemples d'excipients pour la phase lipophile :

-Huile minérale : paraffine liquide ou huile de vaseline.

-Huile végétale : arachide, olive amande douce.

c) Exemples d'excipients épaississants ou viscosant :

-Alcool gras : alcool cétylique, alcool cétostéarylique...

-Polymère hydrophiles : acide polyacrylique…

d) Exemples de tensio actifs :

En général, les tensio actifs non chargés sont préférés…

e) Exemples de conservateurs :

-Conservateurs anti oxydants : tocophérol (vitamine E), vitamine C.

-Conservateurs antimicrobiens : parahydroxy benzoate de méthyle. **[11]**

II.3.Voie d'administration : En médecine et pharmacologie, les voies d'administrations désignent l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament ou, plus généralement, d'une substance chimique. Les voies d'administrations essentiellement sont en fonctions de la forme galénique du médicament, et sont typiques divisées en trois grandes catégories :

a) Voie parentérale.
b) Voie entérale.
c) Voie cutanéo-muqueuse. **[12]**

II.3.1.Voie cutanéo-muqueuse : D'une manière général, une administration par voie cutanéo-muqueuse désigne une absorption par la peau, les muqueuses où les membranes. Cette voie peut être utilisé par des traitements à visée locale où générale (systémique).

Les médicaments administrables par cette voie sont les patchs, les gels, les crèmes, les pommades, les lotions, les collyres, les sprays, les gouttes ou encore les ovules. **[12]**

II.3.2.La peau :(provenant du latin pellis) est un organe composé de plusieurs couches de tissus .Elle est la première barrière de protection de l'organisme des animaux vertébrés.

Chez l'homme, elle est l'organe le plus étendu et le plus lourd du corps au regard de sa surface et de sa masse.

Chez l'adulte, environ 2m² pour 3kg chez la femme et 5kg chez l'homme (soit 7 % de son poids total).

Sa surface d'échange est cependant bien plus petite que l'intestin (300 à 400m², environ deux terrains de tennis) et le poumon (80m²). **[13]**

La peau est constituée de trois couches superposées.

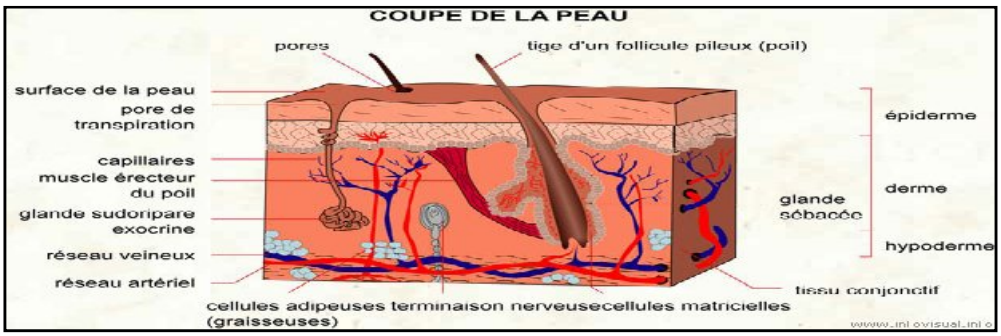


Figure 4 : Les différentes couches de la peau. [14]

-L'épiderme : assez imperméable, car la couche cornée est constituée de cellules kératinisées.

-Le derme : formé des tissus conjonctifs très vascularisés, c'est la partie à atteindre lorsqu'on recherche une action systémique.

-L'hypoderme : qui contient des cellules adipeuses. **[11]**

La voie cutanée consiste en l'application du médicament sur la peau, en vue d'une :

- action locale.
- action générale.

L'action locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau.

Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée. Seule la peau saine est une barrière efficace entre les milieux intérieurs et extérieurs. Dans le cas contraire (lésions, brûleurs, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera résorber de façon importante. **[15]**

La pénétration d'un médicament qui se fait à travers l'épiderme, au niveau de l'appareil pilosébacé, dépend de nombreux facteurs, la pénétration percutanée étant favorisée par les massages et les frictions. Les formes d'administration par voie percutanée sont les pommades,

les gels, les lotions les timbres, les patchs. Des systèmes de délivrance à travers la peau qui permettent une durée d'action régulière et prolongée (NITRIDERM, CORDIPATH) ont été développés.

L'inconvénient principal de la voie cutanée est une réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation de patchs due à l'adhésif**. [15]**

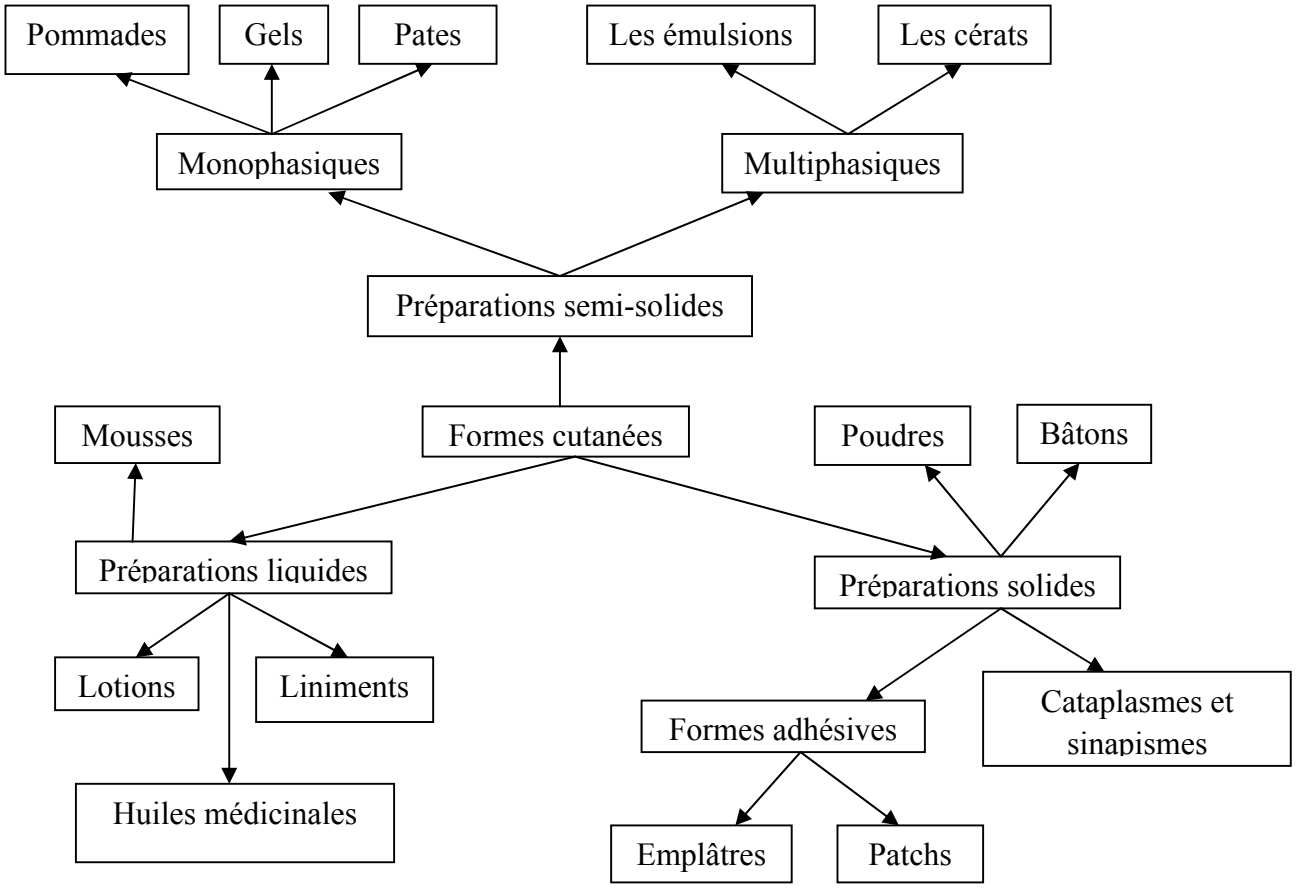


Figure 5 : Les différentes formes cutanées. [16]

Chapitre III

Présentation du médicament et de la maladie

Les **maladies infectieuses** sont causées par la transmission d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou d'un parasite. Une maladie infectieuse peut être bénigne : rhume, infection urinaire, herpès, grippe, champignons, etc... Ou plus graves. **[17].** Les maladies infectieuses dues aux champignons sont en général limitées à la peau et aux muqueuses. **[18]**

III.1. Présentation de la maladie :

III.1.1.Définition : Les maladies infectieuses résultent de la pénétration dans l'organisme d'être vivants microscopiques (parfois visibles à l'œil nu comme certains parasites), mais ce n'est qu'au XIXe siècle que le chimiste **LOUIS PASTEUR** démontre ce phénomène. **[19]**

III.1.2.Les types d'infections : L'hépatites (A, B,C,toxique),le rhume, le mal de gorge, la méningite, le paludisme(malaria),la pneumonie, la rubéole ,tuberculose, l'ulcère, l'appendicite, varicelle, sida/ VIH ,la salmonellose, la rougeole, la sinusite, le pied d'athlète(due aux champignons).**[20]**

Figure 6 : Les infections qui sont fréquentes sur la peau, les cheveux et les ongles. [21]

III.2. Les champignons et les bactéries :

Les champignons sont des êtres eucaryotes, hétérotrophes, unicellulaires ou filamenteux, sans organisation tissulaire et qui peuvent se reproduire soit sexuellement soit de façon asexuée **[22].** Le terme champignon microscopique est un terme très vaste qui regroupe des micros organismes vivants (principalement pluricellulaires) ni végétaux, ni animaux, tels que les moisissures, les rouilles, ou encore les levures. Leur taille varie de 4 à 100 microns. **[23]**

Les champignons microscopiques sont responsables également d'infection appelée mycoses**.** **[24]**

III.2.1.Le mécanisme d'action des champignons :

Les champignons transforment la matière organique afin de se développer. Ils peuvent ainsi avoir un rôle de parasite lorsqu'ils se développent au détriment de certains être vivants, comme par exemple un fruit ou certaines parties du corps humain. Mais ils permettent également la décomposition organique ou la fermentation, utilisée par exemple pour la fabrication du vin, du fromage, du pain. **[25]**

III.3. Mycose : La mycose est une infection provoquée par des champignons ou des levures parasites ou saprophytes. De très nombreuses espèces des champignons ou levures microscopiques peuvent se révéler pathogènes pour l'homme dans certaines conditions .les principaux mycoses sont : **[26]**

III.3.1.Les candidoses :

Les candidoses, dues à des champignons du genre *candida*, qui affectent la peau et les muqueuses, notamment les parties génitales, la mycose vaginale peut être très gênante, a cause des douleurs, des bruleurs et/ou des démangeaisons. **[27]**

Figure 7: Candidoses des mains et de la langue. [28]

III.3.2 .Les dermatophytes :

Une dermatophytose est une infection cutanéo-phanériénne superficielle, fréquente, due à des champignons filamenteux kératinophiles, toujours pathogènes. Elle guérit exceptionnellement spontanément, qui peuvent affecter la peau, les ongles et les cheveux.

A cette catégorie appartient notamment la teigne qui touche le cuir chevelu et provoque une alopécie. Les champignons peuvent également envahir les organes internes, en particulier les poumons, ou ils provoquent une infection apparentée à une pneumonie ou à une tuberculose pulmonaire. Dans la plupart des cas, ces infections sont localisées **:** peau, cheveux, poils, ongles, bouche et organes génitaux. On parle de dermatophytes.

Les mycoses profondes où systèmes sont relativement peu fréquentes dans les pays industrialisés. Elles touchent majoritairement des personnes ayant un système immunitaire affaibli (immunodéprimé), greffés, malades de **SIDA**, héroïnomanes, etc. **[29]**

Figure 8 : Dermatophytoses des mains et des ongles. [30]

III.3.3. la méthode de transmission : Elle se fait par contact avec des poils ou des squames contaminés, et une adhérence des éléments fongiques à la couche cornée.

L'origine de dermatophytes peut être :

a)- Interhumaine : espèces anthropophiles (*trichophyton rubrum*), avec une prédominance de la contamination en milieu sportif (piscine), douches collectives, vestiaires des écoles... etc, Favorisée par la macération.

b) – De l'animal (mammifère) à l'homme : espèces zoophiles (*microsporum canis*…).

c) – Du sol à l'homme : espèces géophiles, dont l'animal est souvent le vecteur. **[31]**

Figure 9: Dermatophytoses des plis et de la peau glabre. [32]

III.4. Le mode d'action des mycoses :

A la différence des antibiotiques qui agissent en différents points des bactéries, les antifongiques agissent principalement au niveau de la membrane cellulaire des champignons. En la perforant, les antifongiques rompent l'intégrité de la cellule et entrainent leur mort. **[33]**

III.5.L'identification des mycoses :

Ce n'est pas parce qu'on a une lésions ou une rougeur irritante sur la peau qu'il s'agit forcément d'une mycose, son identification nécessite une consultation et un prélèvement dans un service de mycologie. Pour réaliser le prélèvement, le médecin gratte la peau à l'endroit où se loge le champignon mais aussi dans les zones environnantes. Les squames sont alors recueillies dans des boites puis envoyées au laboratoire où elles seront analysées. **[34]**

III.5.1.Les symptômes des mycoses :

Les mycoses dues à candida albicans s'appellent des candidoses. Dans la bouche, cette candidose s'appelle le muguet. Il se présente sous forme d'ulcérations douloureuses avec un enduit blanc sur fond rouge.

L'intestin peut être infecté par le candida albicans en particulier lors de traitements antibiotique. L'infection provoque une diarrhée, si on le cherche, on retrouve le champignon dans les selles. **[35]**

III.5.2.Les causes des mycoses :

Les sièges de prédilection de développement d'un champignon se situent préférentiellement dans les zones de macération de la peau, dans l'humidité et la chaleur, au niveau des grands plis de l'aine des aisselles, du pli inter fessier ; au niveau des pieds, des ongles, du cuir chevelu ; et aussi des muqueuses de la bouche, de l'intestin, de vagin, de gland, des voies respiratoires**. [36]**

La cause des mycoses est l'atteinte de la peau ou des muqueuses par des champignons microscopiques qui multiplient. Quand les bactéries du tube digestif sont détruites par la prise d'antibiotiques pour traiter une bronchite, elles n'empêcheront plus les champignons de se multiplier et une mycose se manifestera.

Des traitements antibiotiques peuvent déséquilibrer la flore saprophyte (non pathogène) du tube digestif, de vagin, et favoriser ainsi des infections mycosiques, muguet, diarrhées mycosiques, infections vaginales**. [37]**

Dans le cas d'une mycose interne, le traitement par voie orale sera préféré, Parfois, il est nécessaire d'avoir à la fois un traitement oral et local.

En cas de mycose cutanée, les crèmes ou poudres antifongiques sont préférer aux lotions, plus adaptées aux mycoses des plis. Toutes renferment des molécules à large spectre c'est-à-dire actives sur différents types de champignons. Des irritations, rougeurs ou brulures sont possible à l'application, mais elles sont le plus souvent transitoires **[38].**

III.5.3.Traitement des mycoses :

Il existe plusieurs formes galéniques de traitement antifongique, des formes orales et injectables bien sur, mais aussi des formes locales : des vernis pour les ongles, des champoings pour la teigne, des lotions ou des crèmes pour la peau, des ovules pour les vulvo-vaginites.

Tableau 2 : Principaux antifongiques utilisés par voie générale : orale ou injectable. **[39]**

Antibiotiques antifongiques		**Imidazoles et triazolés**		**Autres produits**	
P.A	**Med**	**P.A**	**Med**	**P.A**	**Med**
Amphotéricine B	Fungizone	Miconazole	Daktarin	Terbinafine	Lamisil
Nystatine	Mycostatine	Kétoconazole	Nizoral	Flucytosine	Ancotil
Griséofulvine	Griséfuline	Fluconazole	Triflucan		
Caspofungine	Cancidas	Itraconazole	Sporanox		
		Voriconazole	Vfend		

Mises à part quelques préparations à usage local, les antifongiques sont tous délivrés sur ordonnance et parfois seulement en milieu hospitalier. En effet, Les antibiotiques polyènes qui représentent des principes actifs pour le traitement des champignons sont :

1) L'amphotéricine : Issue de la culture d'un champignon (*streptomyces nodosus*). Cette molécule de la famille des polymères est active sur la plupart des champignons pathogènes. Elle est utilisée en injectable ou en application local selon les cas.

2) La griséofulvine : Cette molécule n'est active que sur les champignons dermatophytes. Elle est assez bien tolérée mais est contre indiquée pendant la grossesse et l'allaitement. De plus, elle ne doit pas être associée à l'alcool car elle provoque un effet Antabuse (bouffées de chaleur,…). Elle est peu onéreuse et fongistique sur les dermatophytes. C'est le seul antifongique per os ayant une **AMM** et une présentation adaptée chez l'enfant, elle peut

être photosensibplisante ou elle présente de nombreuses interactions médicamenteuses. **[31]**

3) La flucytosine : Par voie orale ou injectable, ce médicament est utilisé pour traiter les mycoses profondes dues à des levures (candidoses, cryptococcoses, aspergilloses). Elle est le plus souvent utilisée en association avec un autre antifongique (amphotéricine B ou azolés), car les cas de résistance sont nombreux.

4) La terbinafine : Ce médicament, un des derniers apparus, est principalement utilisé pour traiter les mycoses superficielles : candidoses cutané-muqueuse, onychomycoses et dermatophytoses cutanées. Il est utilisé en application local par voie orale, voie par laquelle il serait susceptible d'entrainer des troubles hématologiques parfois graves. Il est contre indiqué en cas de troubles hépatiques ou rénaux graves**. [40]**

III.5.4.Quand traiter une mycose et combien de temps ?

Il est important de traiter au plus tôt, car plus la mycose est important, plus la durée de traitement est longue.

Compter deux à quatre semaines pour traiter une mycose de la peau, et jusqu'à plusieurs mois pour les ongles. Les applications doivent se pour suivre jusqu'à disparition complète des lésions, comme **exemple** ; les infections des ongles on utilise le vernis à base d'amorolfine. **[41]**

III.5.5 .Les conditions à prendre pour éviter la mycose :

Pour éviter d'attraper une mycose, un certain nombre de précaution sont à prendre pour limiter la macération, l'humidité : une hygiène cutanée correcte et quotidienne, mais pas excessive, un séchage sorupuleux entre les grands plis, entre les orteils, des chaussures ouvertes pendant l'été.

Des sous vêtements(en particulier les slips) en coton, pour les femmes, après allée à la salle, s'essuyer de l'avant vers l'arrière pour ne pas souiller le vagin et la vulve avec des matières fécales.

Pour éviter une mycose des pieds, on recommande d'éviter la macération : surtout en cas de chaleur, de chaussure fermés par obligation (longue marche), de transpiration.

Si des mycoses se répètent malgré les traitements, le médecin propose de réaliser une prise du sang pour rechercher un éventuel diabète, ou immunodéficience**. [40]**

III.6 .Présentation de médicament :

III.6.1.Terbinafine (P.A):

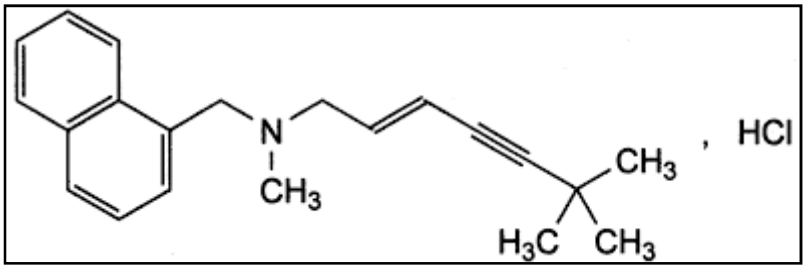


Figure10 : La formule développée de terbinafine. [42]

La terbinafine est actuellement le plus efficace (fongicide) sur les dermatophytes (à la dose de 15 g/j), et aucune surveillance biologique n'est exigée.

La terbinafine est un médicament antimycosique (ou antifongique) est indiqué dans le traitement de certains infections provoquées par des champignons où des levures parasites (mycoses).y compris les mycoses des ongles (onychomycoses) et les candidoses cutanées. Commercialisée sous plusieurs noms (dont **LAMISIL**®).

La terbinafine se présente sous forme de comprimé, de spray ou de pommade**. [43]**

Ce produit est conservé à l'abri de la lumière, il appartient à la classe des allylamines et constitué d'un fongicide actif sur les dermatophytes, candida et certains champignons filamenteux par inhibition de la squalène – époxydase, enzyme permettant la synthèse de l'ergostérol, constituant majeur de la membrane cellulaire de ces germes.
Il est indiqué chez l'adulte exclusivement en cas d'un cychomycoses des mains, et des pieds, de pied d'athlète, de candidoses cutanées, de dermatophytes des zones glabres en dehors des insuffisances hépatiques ou rénale sévères, de grossesse et l'allaitement.

III.6.2. Les différentes nomenclatures de terbinafine :

- **A.** Chlorhydrate de (2E)-N, 6,6-triméthyl-N (naphtalen-1-yhméthyl) hept-2-èn-4-yn-1-amine.
- **B.** (2E)-N, 6,6-triméthyl-N-(naphtalen-1-yhméthyl) hept-2-èn-4-yn-1-amine (cis-terbinafine).
- **C.** (2E)-N, 6,6-triméthyl-N-(naphtalèn-2-yhméthyl) hept2-èn-4-yn-1-amine (trans-isotherbinafine).
- **D.** N-méthyl-c (naphtalen-1-yl) méthanamine.

E. (2E)-N, 6 ,6-triméthyl-N-(4-méthyl naphtalen-1-yl) méthyl) hept-2en-4-yn-1-amine (4-méthyl terbinafine). **[42]**

III.6.3.Caractères :

- **Aspect :** poudre blanche où sensiblement blanche.
- **Solubilité :** très peu soluble où peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydride et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.
- **La teneur :** 99.0%à101.1% (substance desséchée). **[44]**
- **Propriétés chimiques :**

- La formule brute : $C_{21}H_{26}ClN$. -La masse molaire : 327.5g/ mol. **[44]**

- **Propriétés physiques :**

-Température de fusion 195 à 198Cº

- **Eco toxicologie** : DL50 4000mg Kg^{-1} souris oral.

393mg Kg^{-1} Souris i.v. **[44]**

III.7.Lamidaz 1% crème (terbinafine) :

Figure 11 : La crème de lamidaz 1% (tube de 15 g). [45]

III.7.1. Forme et présentation :

Crème : tube de 15 g.

III.7.2 .Composition :

Terbinafine (**DCI**) chlorhydrate…….1g.

Excipients : Hydroxyde de sodium, alcool benzylique, stéarate de sorbitant, palmitate de cétyle, alcool cétylique, alcool stéarylique polysorbate 60, myristate d'isopropyle, eau purifiée. **[44]**

III.7.3. Indications :

1. Dermatophytes.

1.1Traitements :

- Dermatophytes de la peau glabre.
- Intertrigos génitaux et cruraux.
- Intertrigos des orteils.

2. Candidoses : les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *candida albicans.*

2.1 Traitements :

- Prise en charge des facteurs favorisants (diabètes…).
- D'équilibrer le pH.
- Traiter tous les foyers simultanément**. [44]**
- Antifongique actifs sur *candida* :

- Topiques : polyènes (nystatine, ampho B), ciclopiroxolamine.
- Systémiques : kétoconazole, itraconazol*e***. [44]**

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

III.7.4.Posologie / Mode administration :

Par Voie cutanée, une application par jour, après avoir nettoyé et séché, la zone concernée, suivie d'un massage léger.

Pendant la nuit, la surface traitée peut être recouverte d'une gaze. La durée de traitement est fonction de la pathologie l'évaluation de l'effet thérapeutique se fera 4à6 semaines après la fin du traitement.

❖ Dermatophytes et candidose cutanées : une (1) application par jour pendant une (1) semaine.

❖ *Pityriasis versicolore* : une(1) application par jour pendant 2 semaines. **[44]**

III.7.5. Contre -indication : Sensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients. **[44]**

III.7.6. Mises en garde/précautions d'emploi :

III.7.6.1. Mises en garde : Du fait faible taux de résorption de la terbinafine en crème (<5%), on peut pratiquement exclure le risque d'effets systémiques, cependant, sur une

peau lésée, sur une grande surface et chez le nourrisson(en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches). Il faut être attentif à cette éventualité. **[44]**

III.7.6.2. Précautions d'emploi :

- L'utilisation est limitée à l'usage externe.
- Le Candidose est déconseillée d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du candida).
- Eviter le contact avec les yeux. **[44]**

III.7.7. Effets indésirables : Occasionnellement, un érythème ou un prurit ont été observés ; ces symptômes n'ont pas entrainé d'arrêt du traitement. **[44]**

III.7.8. Pharmacodynamie :

❖ Antifongiques topiques.

❖ La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la nouvelle classe des allylamines.la terbinafine est active sur les dermatophytes (trichophyton, microsporum, épidermophyton), sur les levures (candida, pilysporum orbiculaire ou mallassiez fur …), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.

❖ La terbinafine empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire des champignons, par inhibition spécifique de la squalène époxydase.

❖ L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.

❖ La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P450). **[44]**

III.7.9. Pharmacocinétique : Moins de 5% de la dose sont absorbés après application topique, l'exposition systémique est donc très faible. **[44]**

III.7.10. Modalité de conservation : A conserver à une température inférieure à 25°c durant 5 ans. **[44]**

III.7.11.Prescription / délivrance/ prise en charge : LAMIDAZ® est inscrit sur la liste II.AMM 3400933495947(1992, Rcp.rév06, 03,03). **[44]**

Chapitre IV

Procédé de fabrication de crème LAMIDAZ 1 %

Selon les **BPF**, 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 exigent 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**. [46]**

IV.1.Les étapes de préparation des crèmes: Il y a plusieurs précautions draconiennes et très sévères qui sont exigées pour préserver les produits de toutes contaminations ; prendront de l'importance à cause de la délicatesse et de la difficulté de la réalisation de cette forme pharmaceutique.

L'atelier de fabrication des crèmes est composé de trois salles : **[47]**

a) Salle de réception des matières premières :C' est une salle utilisée pour la réception du produit planifier soit sous forme de poudre emballée dans des sacs blancs en plastiques, semi-solide où liquide contenus dans des futs métalliques où bien des matières emballées dans des cartons. **[47]**

b) Salle de fusion : Le rôle de cette salle est de fluidiser les différentes huiles et graisses qui ont tendances à se solidifier où former un gel. Cette fluidisation est indispensable pour assurer un mélange homogène à la phase ultérieure et permettra aussi le passage à travers les différents compartiments et on trouve :

- Des chauffes futs.
- Des balances (cuve de pesage).
- Trois pompes pneumatiques pour extraire de l'huile fluidifiée.
- Une table de commande électrique (réglage de température). **[47]**

c) Salle de fabrication : C'est où se déroule l'enchainement des étapes de fabrication, elle contient :

- Une cuve pour la fabrication de la phase huileuse.

- Une cuve pour la fabrication de la phase aqueuse.
- Une cuve pour mélanger les deux phases.
- Une cuve pour le stockage. **[47]**

IV.1.1. Matériel :

Dans l'industrie, les appareils les plus couramment utilisés sont surtout les mélangeurs-malaxeurs à mouvement planétaire et racloir, munis d'un jeu de fouets de formes diverses qui sont choisis en fonction de la consistance de la pommade: un simple crochet pour les pommades les plus fermes et des fouets de formes plus complexes pour les autres.

Il faut dans la mesure du possible éviter l'inclusion de bulles d'air dans la masse. Pour cela, on doit plonger le fouet ou crochet à une profondeur suffisante dans la masse et régler convenablement la vitesse mais le mieux est d'effectuer le malaxage sous vide.

L'enceinte de ces mélangeurs doit être munie d'une double enveloppe dans laquelle on fait circuler un fluide chaud pendant le mélange, puis un fluide froid pour assurer un refroidissement suffisamment rapide. Il est de la plus grande importance de pouvoir régler avec précision la température pendant toute la durée de la fabrication.

En dehors des mélangeurs malaxeurs, on utilise aussi des mélangeurs à hélices ; des agitateurs à turbines. Ces différents mélangeurs suffisent dans la plupart des cas, mais il faut parfois parfaire l'homogénéité.

Pour les émulsions, on à recours soit à l'homogénéisateur à filière, soit au broyeur colloïdal. Pour les pommades contenant des poudres, on peut utiliser soit le broyeur colloïdal, soit le broyeur à trois cylindres ou lisseuse. Ce dernier a l'inconvénient d'avoir un faible rendement, tandis qu'avec le broyeur colloïdal, il y a toujours à craindre l'échauffement. **[46]**

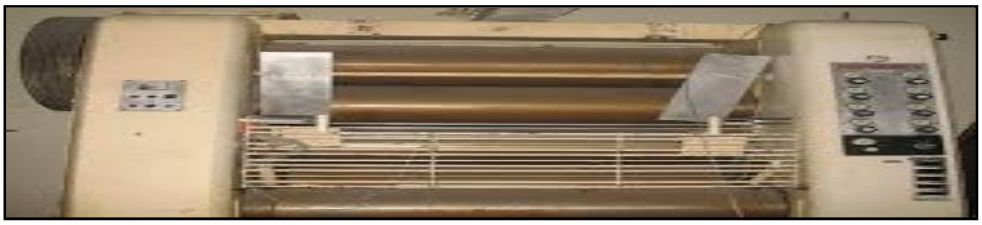


Figure 12 : Broyeur à cylindre (lisseuse). [48]

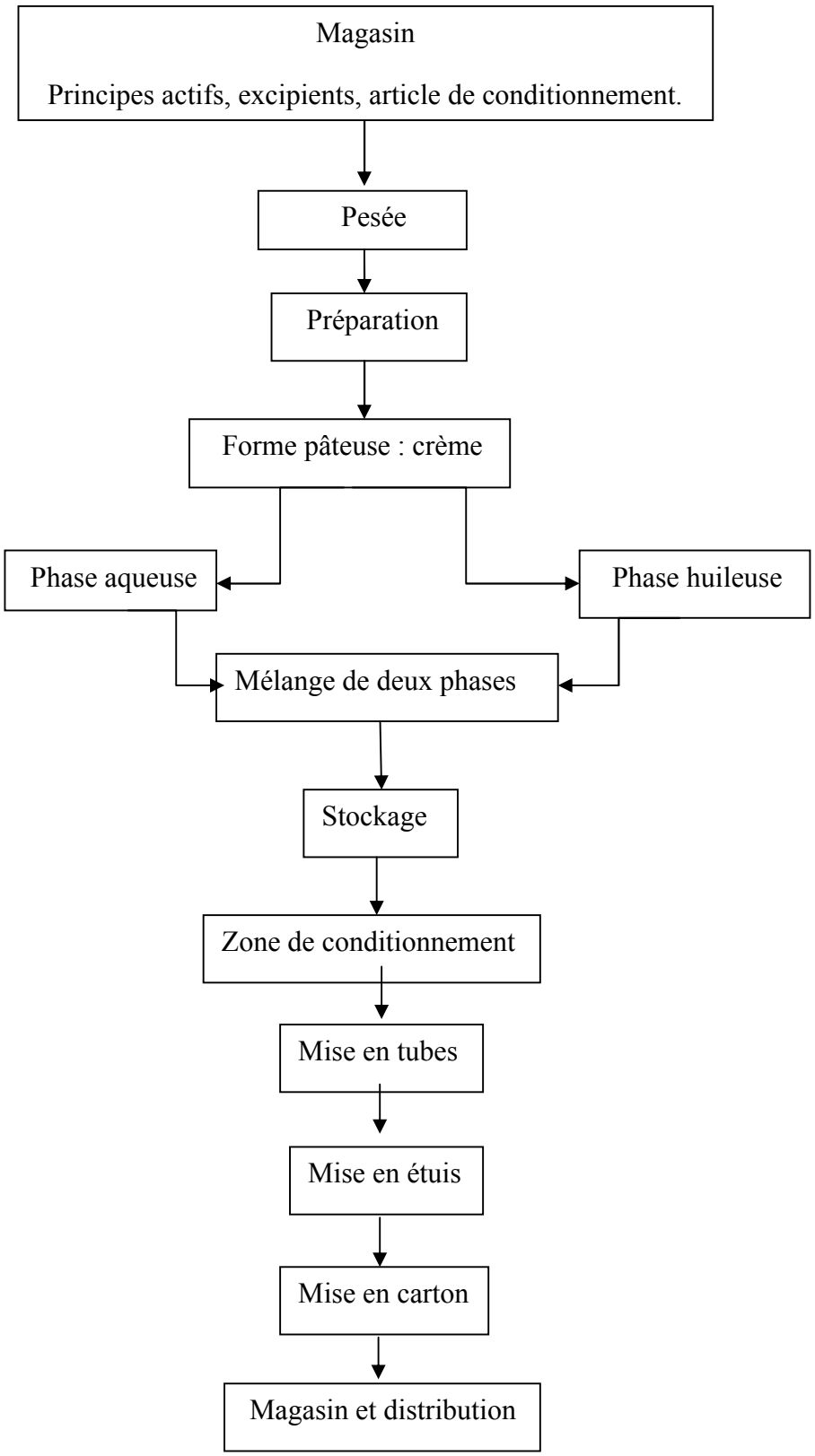


Figure 13 : Schéma du processus de fabrication de crème. [49]

IV.1.2.Mode d'introduction des principes actifs :

S'ils sont solides et insolubles dans les excipients, il est très important de les pulvériser aussi finement que possible et de les tamiser avant de les malaxer avec les excipients.

S'ils sont solubles, on les dissout dans les excipients fondus en prenant soin de n'introduire les produits volatils que juste avant le début du refroidissement. Dans le cas des émulsions, on dissout les produits liposolubles dans la phase huileuse et les produits hydrosolubles dans la phase aqueuse avant de faire l'émulsion dans des conditions bien déterminées d'agitation et de température. Pour les autres constituants: colorants, conservateurs, émulsionnants..., on opère de même. **[46]**

IV.1.3.Essais :

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

Dans la période de conception, une grande diversité de contrôles est nécessaire pour définir les caractéristiques du nouveau médicament.

En routine, les contrôles à effectuer ont pour but de s'assurer de la reproductibilité du produit; leur choix varie avec la stabilité de la forme et avec les paramètres critiques du procédé de fabrication. Ils sont en général simples et d'autant moins nombreux qu'il a été démontré en cours de validation qu'il y a des interdépendances entre eux. A la limite d'utilisation, les contrôles ont pour but de vérifier que la préparation est toujours conforme aux spécifications du dossier d'AMM. Sélectionnés en période de mise au point, ils sont plus approfondis que les essais de routine. **[46]**

IV.1.4.Homogénéité : Toute préparation résulte d'une opération de mélange dont l'efficacité doit être vérifiée. Le dosage du principe actif est un élément de ce contrôle. Macroscopiquement, on vérifie l'homogénéité d'une préparation par étalement en couche mince sur une surface plane à l'aide d'une spatule. Cet essai est complété par un examen au microscope qui permet de bien contrôler la dispersion des poudres ou des gouttelettes de liquides dans une émulsion.

Lorsque la taille des particules des composants incorporés a une influence sur l'activité thérapeutique, elle doit être contrôlée. **[46]**

IV.1.5.pH : IL s 'agit du pH de la phase aqueuse qui peut être séparée plus ou moins facilement selon les cas, par contact avec un papier filtre, par rupture de l'émulsion au bain-marie ou par centrifugation. Pour les pommades anhydres, on ne peut parler de leur pH, mais il est intéressant de voir si elles sont susceptibles de céder des acides ou des bases aux tissus

au contact desquels elles vont se trouver. Dans ce cas, la pommade est triturée avec de l'eau distillée dont on mesure ensuite le pH.

Le pH d'une préparation est intéressant à connaître car il peut avoir des influences sur la stabilité d'une émulsion ou d'un gel, sur la viscosité de certains gels, sur la stabilité des principes actifs, sur la compatibilité avec les excipients, sur l'activité des conservateurs et surtout sur le pH de la peau qu'il peut modifier.

D'une façon générale, on peut dire qu'une préparation doit maintenir autant que possible la surface de la peau à son pH normal. **[46]**

IV.1.6.Stérilité : Si la préparation est destinée à être appliquée sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte, il y a intérêt à ce qu'elle soit stérile. La Pharmacopée exige que l'essai de stérilité soit réalisé lorsque l'étiquette porte la mention «stérile». Dans le cas des préparations aqueuses non stériles, la qualité microbiologique des fabrications et l'efficacité des conservateurs antimicrobiens doit être vérifiée. **[46]**

IV.2.Conditionnement :

Les préparations pour application cutanée peuvent être conditionnées en pots, mais cela est assez exceptionnel. En tubes, les risques de souillures entre deux applications sont moins grands. II existe pour le remplissage des tubes, des machines qui travaillent à haut rendement, plusieurs milliers par heure. Ces machines réalisent ensuite la fermeture du tube par pliage et marquent le numéro de lot en relief en faisant le dernier pli. Les tubes peuvent être en aluminium nu ou verni ou en matière plastique. En pharmacie, on utilise peu les tubes en matières plastiques qui ont l'inconvénient de reprendre leur forme initiale après une pression, avec, comme conséquence, une rentrée d'air dans le tube après chaque prélèvement. Ceci nuit à la conservation du contenu et rend plus difficile les derniers prélèvements. Il peut aussi y avoir des problèmes d'incompatibilités entre la matière plastique et le contenu. Certains excipients sont capables d'extraire les plastifiants ou d'autres adjuvants des matières plastiques. Actuellement, c'est surtout l'aluminium emploie. On préfère de plus en plus l'aluminium recouvert intérieurement d'un vernis cuit qui isole bien le métal du contenu. L'intégrité du vernis doit être contrôlée à la livraison des tubes. **[46]**

IV.2.1.Les équipements entrants dans le conditionnement :

a) La remplisseuse: Dans l'atelier de remplissage et de conditionnement la machine constitué le premier compartiment a pour tache le remplissage , le pliage et l'éjection des tubes .Cette machine est composée de quatre compartiment, la magasine des tubes ,le dispositif plateau –disque et godets ;et le dispositif d'ouverture et fermeture des pinces. Ces deux derniers sont relies par une chaine cinématique entrainée par un moteur. **[50]**

b) Etayeuse: L'étayeuse a le rôle de mettre les tubes et les notices dans des étuis rectangulaire .le transport des tubes de la conditionneuse vers l'étayeuse est assuré par un tapis avec une vitesse réglable**. [51]**

c) Vignetteuse : La vignetteuse sert à poser et étiqueter différents marquage (date de production /péremption, le lot,…..). **[52]**

d) Encaisseuse : L'encaisseuse est conçue pour effectuer un cycle totalement automatique de conditionnement de produits en caisses- carton, avec fermeture correspondante au moyen de scotch **PVC** auto-adhésif.

La machine comprend trois parties principales :

- Groupe d'empilage automatique effectuant le groupage des produits selon le rangement voulu.
- Groupe de mise en forme et de dépôt du carton formé sur la trémie d'introduction carton.
- Module de fermeture des cartons effectuant la fermeture des pattes inférieures et supérieures par bonde adhésive, colle à chaud ou papier **Kraft [53].**

IV.3 Conservation :

Les préparations pour application cutanée doivent être conservées dans des récipients bien clos. Ceci est particulièrement important lorsqu'il y a une phase aqueuse qui risque soit de s'évaporer, soit d'être contaminée. Les bouchons de liège doivent être évités dans la mesure du possible, car ils contiennent toujours des germes de moisissures. De toute façon, lorsqu'il y a une phase aqueuse, il faut ajouter des conservateurs antimicrobiens, avec les glycérides, les antioxydants sont souvent nécessaires. **[46]**

Chapitre V

Assurance et contrôle de qualité

V.1. Principes de l'assurance qualité :

V.1.1.Définition de la qualité de l'analyse :

On est parfois tenté de dire que l'assurance de la qualité est une nouvelle mode qui a envahi les entreprises et leurs laboratoires. Elle s'accompagne d'une série impressionnante de sigle et de concepts, sans doute, destinés à prouver son importance. **[54]**

V.1.2. Définition de la qualité :

La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins implicites et explicites d'un client. **[54]**

V.2.Exemples de référentiel : les bonnes pratiques de laboratoire :

V. 2.1. Exigences BPL :

On a choisi l'exemple des bonnes pratiques de laboratoire (**BPL**) pour illustrer ce que peut un système d'assurance qualité adapté au laboratoire d'analyse. Le BPL subdivise en dix sections qui sont :

1. Organisation et personnel.
2. Programme sur l'assurance qualité.
3. Locaux.
4. Appareils, matériaux et réactifs.
5. Système d'essai.
6. Substances d'essai et de référence.
7. Modes opératoires normalisés.
8. Réalisation de l'étude.
9. Etablissement du rapport.
10. Archivage.

Les **BPL** ne constituent qu'un des éléments de l'assurance de qualité. Leur objet est de garantir que les résultats sont obtenus et contrôlés de façon cohérente et selon les normes adaptées à leur emploi. **[54]**

La fabrication des crèmes doit être accompagnée toujours par un contrôle de qualité et cela s'applique sur les matières premières, les produits encours de fabrication et les produits finis.

Les différents types de contrôle à exécuter, tout assurant une bonne qualité des médicaments fabriqués sont :

- Le contrôle physicochimique.
- Le contrôle microbiologique.
- Le contrôle pharmaco toxicologique.

Les contrôles sont effectués selon des protocoles bien définis pour le matériel disponible au laboratoire. **[55]**

V.3 .Le contrôle physicochimique : La chimie analytique est une science proche de la chimie physique qu'il fait partie de la chimie pure. Elle a pour objet l'application et de développement des méthodes d'analyses, elle permet aussi de déterminer la structure des composés, de manière partielle ou totale, présente dans des échantillons plus ou moins complexes. Elle a enfin pour rôle d'interpréter les résultats obtenus. **[56]**

Les méthodes analytiques applicables au domaine pharmaceutique sont extrêmement nombreuses et font appel à toutes les notions de la chimie et physique.

V.3.1. Spectrophotométrie UV-visible :

La spectrophotométrie UV/visible est une méthode qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution.

Le domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées proche UV (185-400nm), visible (400-700nm) et très infrarouge (700-1100nm). **[57]**

Les spectromètres UV /visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance, ou de l'absorbance en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses**. [58]**

Figure 14 : Spectrophotométrie UV-VISIBLE. [59]

V.3.1.1.principe : Lorsqu'une lumière d'intensité I_0 passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_0. **[60]** L'absorbance est définit comme : $= \frac{0}{}$.

On parle aussi de transmittance définie par la relation $T = \frac{}{0}$ c.-à-d. que $A = -\log T$.

Avec :

I : Intensité de la lumière monochromatique transmise.

I_0 : Intensité de la lumière monochromatique incidente.

T : La transmittance.

A : L'absorbance ou densité optique sans unité.

V.3.2.Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC):

La chromatographie en phase liquide à haute performance est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécule présentée dans un mélange elle est utilisée en biochimie, ainsi qu'en chimie analytique. **[61]**

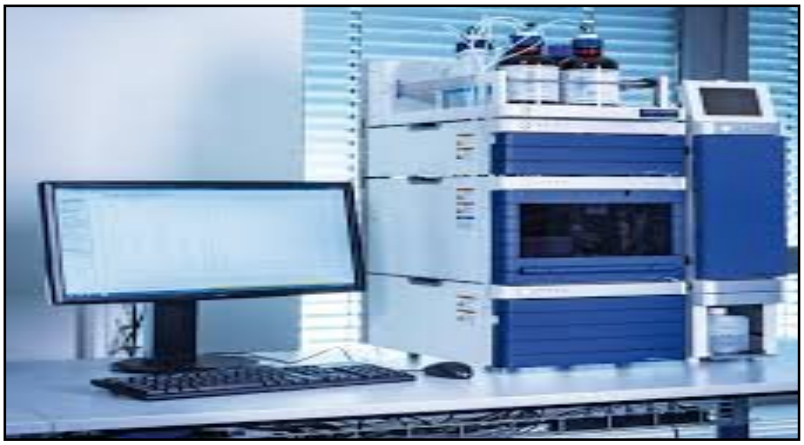


Figure 15: Chromatographie Liquide à Haute Performance. [62]

V.3.2.1.principe : Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du

système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme. **[63]**

V.3.3.La chromatographie sur couche mince (CCM) :

Est un procédé de séparation dans lequel la phase stationnaire est constituée d'un matériau adéquat, étalé en une couche mince uniforme, fixée sur un support (plaque ou feuilles) de verre, de métal ou de plastique. La séparation s'effectue par migration (développement) de soluté dans un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile) à travers la couche mince. **[64]**

V.3.3.1. Principe :

La chromatographie planaire, également connue sous le nom de chromatographie sur couche mince (**CCM**), est une technique complémentaire de la **CLHP**, ayant sa propre spécificité. Le principe de la séparation et la nature des phases restent les mêmes. Méthode sensible, de faible cout pouvant être automatisée. La séparation par chromatographie planaire des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (100-200µm) de phase stationnaire, généralement a base de gel de silice ,déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium ,de quelques centimètres de coté. Le principe de la séparation entre phases est semblable à celui de la **CLHP**, mais la conduite de l'expérience de **CCM** est différente **[64].**

Figure16 : Appareil de la chromatographie sur couche mince. [65]

Ces méthodes d'analyses sont intéressantes car elles permettent de travailler sur de faibles quantités de substance et ils sont non destructrices vis-à-vis l'échantillon.

V.4.Contrôle microbiologique :

Pour la détection de contamination microbienne, deux essais sont effectues :

- ✓ Essais de stérilité : pour la recherche des bactéries, aérobies, anaérobies et les champignons (les levures et moisissures).
- ✓ Essais de dénombrement de la charge bactérienne total. **[66]**

V.4.1. Essais de stérilité :

Mettant le produit à analyser dans des milieux de culture favorables, ces milieux sont choisis selon le type des espèces microbiennes recherchées dans le préparât. **[66]**

V.4.1.1. Milieux de culture : Les milieux de culture destinés au contrôle de la stérilité sont :

- Le milieu thioglycolate : pour la recherche des bactéries. (voir annexe 2).
- Le bouillon caso (**BCS**) : pour la recherche des levures et moisissures. **[66]** (voir annexe2).

V.4.1.2. Contrôle de fertilité : Ensemencer une espèce fongique (*candida-allicans*) et une autre bactérienne aérobie. Ces deux milieux de culture satisfait à l'essai si une précoce croissance microbienne est clairement observée, l'incubation du liquide thioglycolate se fait à : 37C° pendant 14 jours. Et celle de milieu BCS à 22C° pendant 14 jours. Si on trouve un trouble après l'incubation, on refait l'essai sinon le produit est conforme. **[66]**

V.4.2.Essai de dénombrement : C'est l'essai de la détermination de la charge bactérienne totale ; il est réalisé sur :

- ➢ L'eau de la fabrication.
- ➢ Le produit fini avant stérilisation. **[66]**

V.4.2.1.principe : Il se fait par filtration dans une rompe inoxydable de six godets, les filtres utilisés sont de 0.45µm, ce sont des filtres stériles conservés dans de bonnes conditions pour éviter leur contamination accidentelle (par le personnel où l'air).

La solution à analyser est transversée dans les godets (sous forme des entonnoirs) qui contiennent les filtres stériles.les filtres sont récupérés et mis dans des boites de pétri contenant le milieu de culture convenable, l'incubation se fait dans des conditions précises. **[66]**

V.5.Contrôle pharmaco toxicologique : En vue de détecter toute contamination toxique du produit, deux tests sont exigés au niveau de laboratoire de contrôle pharmacotoxicologie :

- Test pyrogène.
- Test « LAL ». **[66]**

V.5.1.principe : L'absence de substances pyrogènes dans des solutions aqueuses injectables se vérifie en injectant un certain volume de ces préparations à des lapins dont on suit l'évolution de température rectale. **[66]**

Partie Pratique

I. Le but du travail :

L'objectif principal de notre travail consiste à suivre le processus de fabrication et de contrôle de **LAMIDAZ®** 1% sous forme d'une crème. Le contrôle de qualité se fait sur les matières premières utilisées, le produit semi fini et le produit fini obtenu.

II. LAMIDAZ® 1 % :

Figure 17 : La crème de LAMIDAZ® 1%. [67]

LAMIDAZ® 1% est une crème dermique constituée de :

- Principe actif : Terbinafine chlorhydrate.
- Excipients : Hydroxyde de sodium, alcool benzylique, stéarate de sorbitant, palmitate de cétyle, alcool cétylique, alcool stéarylique polysorbate 60, myristate d'isopropyle, eau purifiée. **[68]**

Tableau 3 : Le rôle de chaque excipient. **[69]**

Excipients	Le rôle
Alcool stéarylique	Facteur de consistance, agent anti mousse, adoucissantes, assouplissante, émulsifiant, agent émollient, tensioactif, épaississant.
Alcool cétylique	Co-émulsifiant, facteur de consistance, émollient, opacifiant, synergiste de mousse, tensioactif, agent masquant.
Alcool benzylique	Solvant, conservateur, produit de protection, colorant /pigment, odorante.
Hydroxyde de sodium	Stabiliser le pH.
Myristate d'isopropyle	Faciliter la pénétration des produits dans la peau, émolliente, adoucissantes.

Palmitate de cétyle	Emulsifiant, facteur de consistance, lubrifiant agent épaississant.
Polysorbate 60	Emulsifiant (solide), agent de dispersion, stabilisant masquer l'odeur.
Stéarate de sorbitant	Conservateur, émulsifiant.

III. Analyse des matières premières :

Avant toute formulation de médicaments, la législation pharmaceutique impose le contrôle de qualité des matières premières utilisées. Ce contrôle est préconisé par la pharmacopée européenne effectué sur le principe actif et les excipients**. [70]**

III.1. Analyse de principe actif (Terbinafine chlorhydrate) :

III.1.1 Caractères :

a) Aspect : Poudre blanche ou sensiblement blanche.

Figure 18 : Terbinafine poudre. [71]

b) Solubilité : Peu soluble ou très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone. **[72]**

- **Résultats :**

Tableau 4 : Résultats d'analyse des caractères de terbinafine chlorhydrate. **[73]**

Analyses/tests	**spécifications / normes**	**Résultats**
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche	Conforme

Solubilité	Peu soluble ou très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.	Conforme

➢ **Interprétation des résultats :** L'étude des caractères (aspect et solubilité) de principe actif s'est révélée très satisfaisante et conforme aux normes prescrites par la pharmacopée européenne.

III.1.2.Identifications :

a) Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.

b) Comparaison : Chlorhydrate de terbinafine **(SCR)** utilisé l'éthanol anhydride R comme solvant.

c) Apparence : Solide. **[72]**

➢ **Résultats :**

Tableau 5 : Résultats de l'identification de terbinafine chlorhydrate. **[73]**

Analyses/tests	**spécifications / normes**	**Résultats**
A/ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	Comparable avec le spectre de référence	Conforme
B/ Réaction **(a)** des chlorures (voir annexe 2)	Le précipité se dissout facilement a l'exception d'éventuelle particules importante dissolvent lentement.	Conforme

➢ **Interprétation des résultats :** On remarque que les résultats des tests d'identification sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

III.1.3.Essai :

Substances apparentées : chromatographie liquide.

- Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.
- Mélange de solvant A : acétonitrile R.eau R (50 :50, v/v).
- Mélange de solvant B : acétonitrile R. méthanol R (40 :60, v/v). **[74]**

Solution tampon :

On prélève 2 ml de triéthyl amine R1 et compléter à 950 ml avec de l'eau R.
Ajuster à pH = 7,5 avec un mélange de 5 volumes d'acide acétique glucial R et de 95 volumes d'eau R .puis compléter à 100 ml avec de l'eau R.**[74]**

Solution à examiné :

On dissolve 25 mg de chlorhydrate de terbinafine dans le mélange de solvant A et on compléter à 50 ml avec le mélange de solvant A. **[74]**

Solution témoin :

On Prélève 1 ml de solution à examiné et complétez à 100 ml avec le mélange de solvant A. Puis on prélève 1 ml de cette solution et examiner à 10 ml avec le mélange de solvant A. **[74]**

- **Résultats :**

Tableau 6 : Résultats d'essai sur terbinafine chlorhydrate. **[73]**

Analyses/tests	**spécifications / normes**	**Résultats**
substances apparentées : (chromatographie liquide)	- Impureté B : ≤ 0.15 % - Impureté E : ≤ 0.05 % - Impureté non spécifiées : ≤ 0.10 % - Total : ≤ 0.3 % - Limite de l'exclusion : ≤ 0.05 %	Conforme Conforme Conforme Conforme Conforme
Perte a la dessiccation	≤ 0.5%	0.43 %
Cendre sulfurique	≤ 0.1%	Conforme

- **Interprétation des résultats :** L'essai par la chromatographie liquide a montré que les résultats sont conformes aux exigences de la pharmacopée européenne. Lors de la dessiccation le résultat obtenu, montre que l'échantillon a perdu presque 0.43% de leur poids massique puisque elles sont tous inférieur à 0.5%, d'où on peut déduire que ces résultats sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne .Ce qui concerne les cendres sulfuriques, d'une part, une faible teneur en substances minérales, et d'autre part une très faible contamination par la poussière ou le sable. **[75]**

III.1.4.Dosage :

On dissolve 0,250 g de chlorhydrate de terbinafine dans 50 ml d'éthanol à 96% R et d'ajouter 5 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. On le traite par hydroxyde de sodium 0,1 M.
On détermine le point de fin de titrage par potentiomètre, on mesure le volume utilisé entre 2 point d'inflexion. 1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 32,79 mg de C_{21} H_{26} CLN. **[74]**

- **Résultats :**

Tableau 7 : Résultats de dosage de terbinafine chlorhydrate. **[73]**

Analyses/tests	**Spécifications/normes**	**Résultats**
potentiomètre	99% à 101% (substance desséchée)	99.9% (conforme)

- **Interprétation des résultats :** Après le test de dosage effectué sur la terbinafine on a obtenu des résultats conformes aux normes décrites dans la pharmacopée européenne.

Puisque les résultats d'analyse des matières premières sont conformes aux exigences de la Pharmacopée européenne, on peut alors entamée la production.

IV. Etapes de préparation de la crème LAMIDAZ 1 %:

Ce schéma explique le procédé de fabrication de la crème **LAMIDAZ®** 1 %.

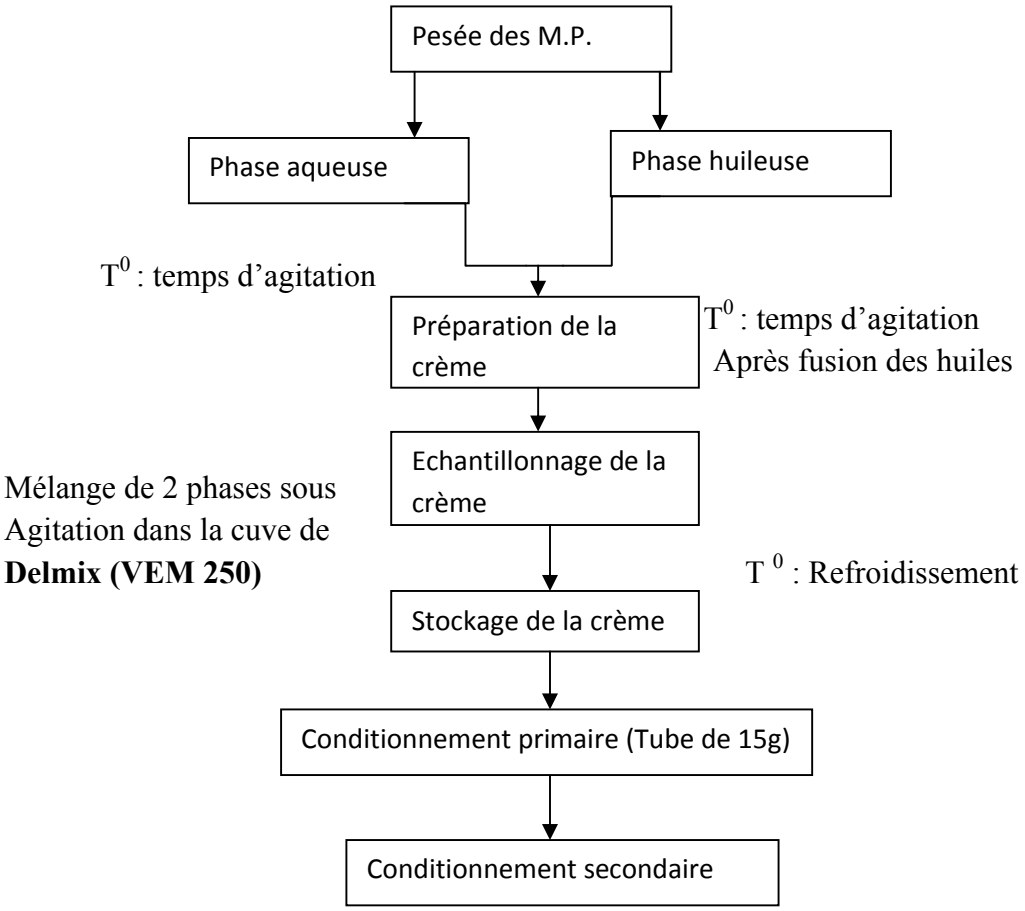


Figure 19 : Le schéma de procédé de fabrication des crèmes [76].

Avant d'entamer la production de la crème, les équipements doivent êtres nettoyés pour assurer la qualité de produit.

Figure 20 : La zone de pesée des matières premières. [77]

IV.1.Préparation de la phase aqueuse : (solubilisation)

a)- Transférer la plus grande partie de l'eau déminéralisée de la cuve de stockage vers la cuve de pré-mélange **(premix 113).**

b)- Chauffer l'eau à une température 35 °C sous agitation.

c) -Incorporer la terbinafine (PA) à l'eau chaude.

d) -Chauffer le mélange sous agitation à une T = 70° C, on agit pendant 25 min. **[78]**

IV.2.Préparation de la phase huileuse : (fusion)

a) -Alimenter la cuve de pré-mélange **(premix 114)** en myristate et polysorbate.

b)- Chauffer à une température de 70 °C.

c)-Ajouter séparément un par un les matières suivants :

- Alcool stéarylique.
- Alcool cétylique.
- Palmitate de cétyle.
- Alcool benzylique.

d)-Agiter jusqu'à obtention d'une solution limpide à une température de 70 °C. **[78]**

Figure 21 : Les cuves des phases (aqueuse (premix 113), et huileuse (premix 114)). [80]

IV.3.Préparation de la crème :

a)- Chauffer préalablement et progressivement le mélange «**Delmix VEM250** » à vide jusqu'à atteindre une température avoisinant les 58 °C.

b)- Purger la vapeur juste avant le chauffage du **Delmix** par une pompe à vide : cet outil nous permet de faire le vide, c'est-à-dire extraire l'aire ou tout autre gaz contenu dans une enceinte fermé, à fin d'en diminuer la pression.

c) -Transférer la phase huileuse dans la cuve de préparation **Delmix** puis ajouter la phase aqueuse sous agitation de **Delmix** (mélange de la phase huileuse et la phase aqueuse).

d) -Ajouter une solution (eau purifié qui reste et hydroxyde de sodium NaOH) au mélange de **Delmix**. Cette solution sert à stabiliser le pH de mélange.

e)- Ajouter tout en actionnant la pompe à vide en plusieurs cycles pendant 10 minutes pour éviter la formation de la mousse.

f) -Refroidir la crème sous agitation à une température de 55°C.

g) -Homogénéiser en maintenant l'agitation pendant 03 minutes.

h) -Actionner la pompe à vide pendant 05 cycles pour éliminer la mousse.

i) -Refroidir la crème sous agitation à une température de 25 °C.

j) -Prélever un échantillon et l'envoyer au laboratoire pour le contrôle.

Si le produit obtenu est conforme aux normes requises, on le transfère dans la cuve de stockage. Sinon on fait des corrections par vide de ligne lot par lot afin d'obtenir le résultat escompté (conforme aux normes). **[78]**

Figure 22 :La cuve pré-mélangeur (Delmix VEM 250).[79]

Après la conformité obtenue par laboratoire, le produit sera envoyé au conditionnement.

IV.4.Contrôle technico –réglementaire (contrôle visuel) :

Consulter le recueil des spécimens des articles de conditionnement de la forme pâteuse, avant de lancer la machine de conditionnement l'opérateur doit vérifier : l'état de la machine, tous les organes et accessoires, les circuits d'air comprimés, la présence du produit et si l'appareil a été nettoyé. **[80]**

IV.4.1.Conditionnement primaire (répartition en tubage) :

- ✓ Alimenter manuellement la cage en tubes.
- ✓ Une fois les tubes placés dans la cage, ils seront propulsés à l'aide de l'air comprimé à haute pression (6 bar) vers le plateau porte-godets.
- ✓ Procéder à des essais à vide sur 4 à 8 tubes.
- ✓ Vérifier si l'impression, lisibilité du numéro de lot et la date de péremption scellage et les propriétés du tube sont conformes.
- ✓ La crème arrive dans la trémie de la remplisseuse **COMADIS** par pompe, la machine comprend **l'ENTUBEUSE** chargée de remplir des tubes de 40 g, elle est conçue de plateaux rotatifs. Elle réalise la fermeture de tube par 3 pliages et est pourvue d'un système de marquage du numéro de lot par la pince de fermeture. **[81]**

IV.4.2.Conditionnement secondaire :

Les tubes fermés et pliés passent par la machine qui prend soin d'introduire la notice, qui est conforme au produit fini pâteux correspondant, de les mettre dans leurs étuis, qui avait l'impression de N^0 de lot, date de fabrication (et/ou) date d'expédition, qui passent par une vignetteuse afin de coller les vignettes et avoir l'impression de Nº de lot, date de fabrication et date d'expédition, selon la planche d'en vigueur.**[81]**

IV.4.3.Conditionnement tertiaire :

Consiste en la mise en carton par lot de 100 boites.

Une personne doit fermer les cartons avec des rubans adhésifs avant de rassembler pour la distribution et livraison. **[81]**

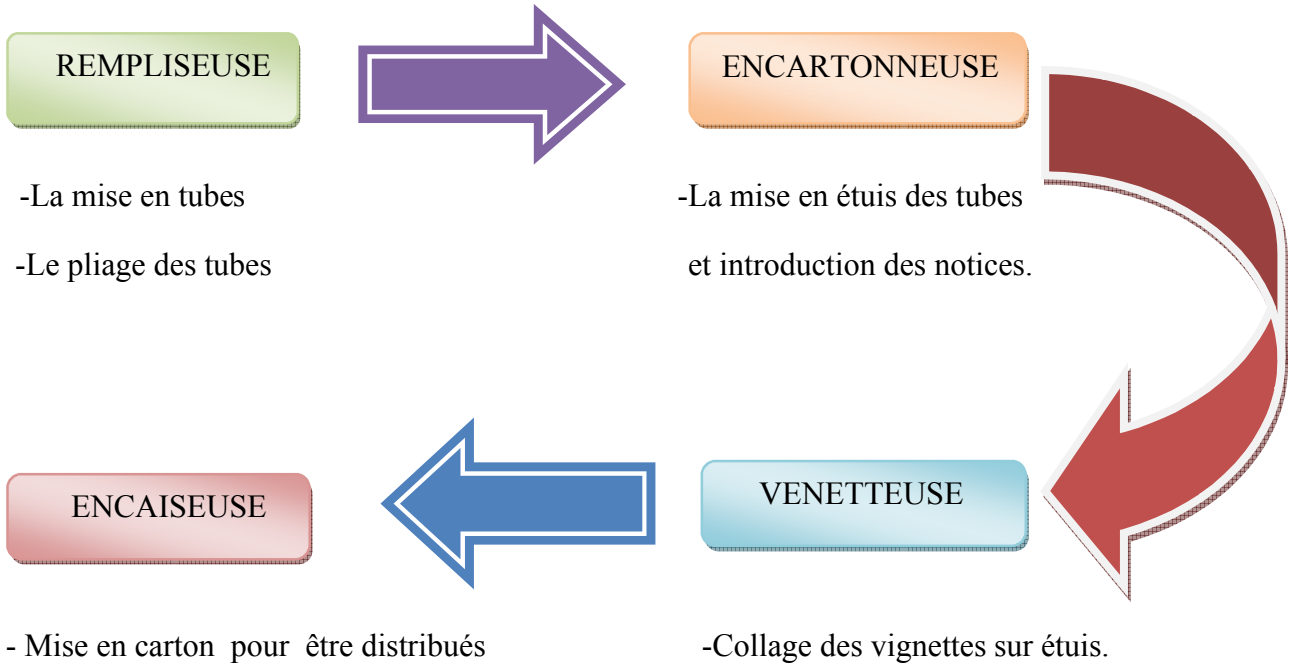


Figure 23 : Les différents compartiments de l'atelier de remplissage et de conditionnement des tubes de crème. [82]

Tous procédé de fabrication du médicament doit être accompagné d'un contrôle de qualité afin d'obtenir des produits de qualité bien définie et conformes aux exigences internationales.

V. Analyse et contrôle de qualité :

V.1.Analyse physico-chimie :(Produit semi-fini)

V.1.1.Contrôle des caractères organoleptiques :

-Caractères visuels : l'homogénéité d'aspect.

a) Aspect : crème blanche homogène, avec une texture lisse et une légère odeur caractéristique. **[73]**

Figure 24: L'aspect de LAMIDAZ® 1%. [83]

➢ **Résultats :**

Tableau 8: Résultats d'analyse de l'aspect de **LAMIDAZ®** 1%. **[74]**

Analyse/test	**spécification / norme**	**Résultat**
Aspect	Crème blanche homogène, avec une texture lisse et une légère odeur caractéristique.	Conforme

➢ **Interprétation des résultats :** D'après les résultats, on constate que l'aspect de la crème est conforme selon le décrit de la pharmacopée européenne.

-Caractères olfactifs : odeur.

-Caractères tactiles : sensation ou toucher.

b) Le pH : Solution de la pommade 10 g dans 100 ml de l'eau purifié. **[73]**

Figure 25 : pH mètre. [79]

Figure 26 : La balance électrique. **[79]**

➢ **Résultats :**

Tableau 9 : Les résultats du pH de **LAMIDAZ®** 1%. **[74]**

Analyse/test	**spécification / norme**	**Résultat**
pH	4 à 6	4.66 (conforme)

➢ **Interprétation des résultats :** D'après les résultats obtenus, on constate que le pH de la pommade est proche du pH de la peau pour éviter l'irritation donc le produit est conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

c) <u>Dosage</u> : On procède pour le dosage du chlorhydrate de terbinafine par deux méthodes UV-visible et HPLC. **[73]**

Méthode 1 <u>: Dosage par spectrophotométrie – UV visible</u> :

➢ **<u>Solution témoin :</u>** On dissout une prise d'essai de 50 mg de terbinafine chlorhydrate substance chimique de référence (**SCR**) dans du méthanol **R** et on complète à 50 ml avec le même solvant. On introduit 2ml de la solution précédente dans une fiole de 100 ml et on complète au volume jusqu'au trait de jauge avec le Méthanol **R**. **[73]**

➢ **<u>Solution d'essai</u>** : On disperse un volume du méthanol **R** et on homogénéise dans un bécher une prise d'essai du 0.2 g de **LAMIDAZ** dans quelque millilitres du méthanol **R** (agitation jusqu'à dissolution complète dans un bac d'ultrason). Puis, on transverse dans une fiole jaugée de 100 ml et on complète jusqu'au trait de jauge. **[73]**

La densité optique : λ_{max}= 283 nm.

La teneur en terbinafine chlorhydrate **:**

$$T = \frac{DOe \ xPt \ x4}{Dot \ XPc}$$

Avec :

Do_e : Densité optique de la solution d'essai.
Dot : Densité optique de la solution témoin.
Pt : Prise d'essai terbinafine chlorhydrate (**SCR**) en mg.

Avec : Critère d'acceptabilité : N_1 = 0.95% à N_2 = 1.05%.

P_E : Prise d'essai de la crème **LAMIDAZ® 1%** en mg. **[73]**

Méthode 2 : chromatographie liquide a haute performance(HPLC). (Voir annexe1)

On a opté pour la 1ère méthode car c'est la plus disponible dans l'usine.

V.2.Les résultats de dosage du terbinafine par spectrophotométrie UV - VISIBLE :

En effet, on prend deux solvants de méthanol dans des cuves de spectrophotomètre avec λ= 280 nm et une absorbance nulle A=0. **[73]**

On effectue 3 essais pour l'échantillon (LAMIDAZ et méthanol) dont les absorbances sont :

- A_1 =492 A
- A_2 = 493 A
- A_3 = 494 A

Et on considère leur moyenne qui est égale à 493A pour le calcul de la teneur dont la formule est défini par : **[73]**

$$\text{Dosage} = \frac{DOe\ x\ pet}{DOt\ xPe} x4xTx\frac{100-P_I}{100}$$

$$= \frac{0.493}{0.92} x \frac{50.D}{207.2} x4x0.997x0.9987$$

Avec :

D : La densité de l'eau. D_{eau}=1.

➢ **Résultats :**

Tableau 10: Résultats de dosage sur la terbinafine. **[74]**

Analyse /test	**Spécification /norme**	**Résultat**
Dosage de terbinafine par spectrophotométrie UV-VISIBLE	0.95% à 1.05%	0.515% conforme

➢ **Interprétation des résultats** : Les résultats de dosage de terbinafine sont conformes aux critères décrits dans la pharmacopée européenne.

➢ **Interprétation générale :** L'analyse physico-chimique du produit semi fini a permis de vérifier la conformité du produit par rapport à des paramètres bien définis : les caractères organoleptiques (aspect), détermination de pH, dosage .Donc les résultats sont conformes aux exigences de la pharmacopée européenne

VI. Contrôle du produit fini :

VI.1.Contrôle physico-chimique :

a) Aspect :

Crème blanche homogène, avec une texture lisse et une légère odeur caractéristique. **[73]**

➢ **Résultats :**

Tableau 11 : Résultats de l'aspect de produit fini. **[74]**

Analyse/test	spécification / norme	Résultat
Aspect	Crème blanche homogène, avec une texture lisse et une légère odeur caractéristique.	Conforme

Figure 27:L'aspect de produit fini. [79]

➢ **Interprétation des résultats :** Après le test de l'aspect, on constate que le produit fini est conforme selon le décrit de la pharmacopée européenne.

2) pH : Préparer une solution de 10g de crème dans 100 ml d'eau purifiée. **[73]**

Critère d'acceptabilité : $N_1=4 \leq pH \leq N_2=6$.

➢ **Résultats :**

Tableau 12: Les résultats effectués sur le pH de **LAMIDAZ ®** 1% de produit fini. **[74]**

Analyse/test	**spécification / norme**	**Résultat**
pH	4 à 6	4.66 (conforme)

➢ **Interprétation des résultats :** D'après les résultats obtenus, on peut dire que le produit est conforme répondant aux exigences de la pharmacopée européenne donc il est non irritant pour la peau.

4) Dosage du chlorhydrate de terbinafine par spectrophotométrie UV- visible :

➢ **Solution témoin :** On dissout une prise d'essai de 50 mg de terbinafine chlorhydrate substance chimique de référence (**SCR**) dans du méthanol **R** et on complète à 50 ml avec le même solvant. On introduit 2ml de la solution précédente dans une fiole de 100 ml et on complète au volume jusqu'au trait de jauge avec le Méthanol R. **[73]**

➢ **Solution d'essai** : On disperse un volume du Méthanol **R** et on homogénéise dans un bécher une prise d'essai du 0.2 g de **LAMIDAZ®** dans quelque millilitres du Méthanol **R** (agitation jusqu'à dissolution complète dans un bac d'ultrason). Puis, on transverse dans une fiole jaugée de 100 ml et on complète jusqu'au trait de jauge avec du méthanol **R**. La densité optique pour les deux solutions : λ_{max}= 283 nm. **[73]**

La teneur en terbinafine chlorhydrate **:**

$$T = \frac{\text{DOe xPt x4}}{\text{Dot XPc}}$$

Avec :

Do_e : densité optique de la solution d'essai.

Dot : densité optique de la solution témoin.

P_E : prise d'essai de la crème **LAMIDAZ® 1%** en mg.

Pt : prise d'essai terbinafine chlorhydrate (**SCR**) en mg. **[73]**

- **Résultats :**

Tableau 13 : Résultats de dosage effectué sur le produit fini. **[74]**

Analyse /test	**Spécification /norme**	**Résultat**
Dosage terbinafine par spectrophotométrie UV-VISIBLE	0.95% à 1.05%	0.515% (conforme)

- **Interprétation des résultats :** Les résultats obtenus d'après le dosage sont révéler très satisfaisante et conforme aux normes prescrites par la pharmacopée européenne.

5) Identification de terbinafine chlorhydrate :

Par UV :

Le spectre de la solution à examiner est comparable à celui obtenu avec la solution témoin. **[73]** (Voir annexe 1)

VI.2. Contrôle microbiologique des crèmes :

Ce mode opératoire décrit la technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques formes pâteuse. **[84]**

VI.2.1domaine d'application :

Cette méthode de contrôle est décrit la technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques de forme pâteuse. Elle s'applique pour l'administration par voie cutanée de forme pate. **[84]**

VI.2.2.Equipement, Matériels et systèmes :

1. Solution tampon peptone au **NaCl** pH =7.
2. Milieu liquide aux peptones de caséine de soja.
3. Milieu gélosé aux peptones de caséine de soja.
4. Milieu saburraux dextrose gélosé.
5. Gélose Cétrimide.

6. Gélose maminitol-sel.
7. Etuve réglée à 30-35^{0}C.
8. Etuve réglée à 20-25^{0}C.
9. Pipettes graduées de 10ml et 5ml stérilisées.
10. Boites de pétri 90mm de diamètre.
11. Agitateur vortex.
12. Bain marie réglé à 100^{0}C.
13. Bain marie réglé à 45^{0}C.
14. Balance. **[84]**

VI.2.3.Méthode :

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

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux **(DGAT).**
- Le dénombrement des moisissures/levures totaux **(DGLT).**
- La recherche de micro-organismes spécifiés : *Staphylocuccus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. **[84]**

Selon la technique suivante :

VI.2.3.1.Dénombrement des germes viables totaux :

VI.2.3.1.1.Préparation de l'échantillon :

A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillon , peser 10 g de **LAMIDAZ®** et les diluer dans 90 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0 de 2% à 5 % (tween 80).

Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A. Mettre au bain marie à une température l'excédant pas 40°c pendant 30 min. **[84]**

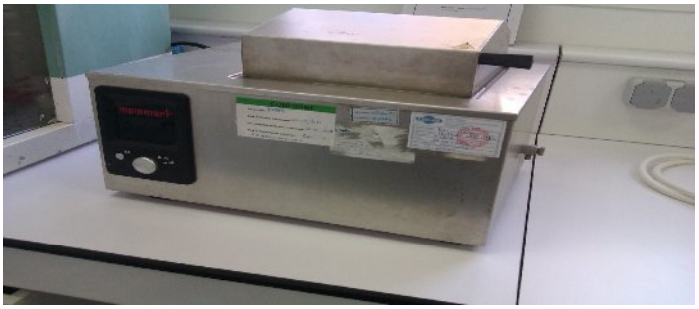


Figure 28 : Le bain marie. [85]

Effectuer deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

VI.2.3.1.2.Neutralisation / Elimination de l'activité antimicrobienne :

La neutralisation ou l'élimination de l'activité antimicrobienne dans la pommade nécessite l'utilisation d'un neutralisant polysorbate 80. **[84]**

VI.2.3.2.Dénombrement sur plaque :

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes : l'ensemencement en profondeur ou bien l'étalement en surface. **[84]**

❖ **Ensemencement en profondeur :**

Utiliser des boites de pétri d'un diamètre de 90 mm. Introduire dans chacune d'elles 1 ml de la dilution préparé de l'échantillon à contrôler.

Ajouter 15 à 20 ml (à une température ne dépasse pas 45°c) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfier pour les bactéries et 15 à 20 ml (à une température ne dépasse pas 45°c) d'un milieu sabouraud déxtrosé gélosé pour les levures et moisissures.

- Préparer ou moins 2 boites de pétrie par dilution et par milieu.
- Incuber à 30-35°c pendant 5-7 jours pour les bactéries, et à 20-25°c pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures. **[84]**

❖ **Etalement en surface :**

Utiliser des boites de pétri d'un diamètre de 90 mm. Introduire dans chacune d'elles 15 à 20 ml d'un milieu gélosé liquéfier aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu saburraux déxtrosé gélosé pour les levures et moisissures puis laisser solidifier.

Etaler à la surface de milieu un volume mesuré de 0,1 ml de la dilution prépare de l'échantillon à contrôler.

Préparer au moins 2 boites de pétri par dilution par milieu.

Incuber à 30-35°c pendant 3-5 jours pour les bactéries et à 20-25°c pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures. **[84]**

VI.2.3.2.1Lecture et interprétation des résultats :

Le nombre des germes aérobies totaux **(DGAT)** est considéré comme égale un nombre d'**UFC** obtenu avec le milieu gélose aux peptones de caséine et de soja. 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 égale au nombre d'**UFC**

obtenues avec le milieu saburraux dextrose-gélose, si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le **DMLT**. Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boites de la dilution sélectionnée. Calculer le nombre d'Unités Formant Colonie par gramme de produit en multipliant par inverse de la dilution sélectionnée. **[84]**

Figure29: Les boites de pétri. [85] **Figure 30 : Le bouillon caso à 2 % de tween. [85]**

VI.2.3.3.Recherche de micro-organismes spécifient :

VI.2.3.3.1.*Staphylocuccus aureus* :

A partir de « l'homogénéisât A » prélever 10 ml qui correspond à 1 g de produit et ensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja homogénéiser et incuber à 30-35°c pendant 18 à 24 h.

Effectuer des subcultures sur milieu gélosé mannitol-sel et incuber à 30-35°c pendant 18 à 72h. **[84]**

VI.2.3.3.1.1.Interprétation des résultats :

La croissance de colonies jaunes dorées avec virage du milieu au jaune due a la dégradation du mannitol par le germe, indique la présence probable de 5 aureus à confirmer par des tests biochimiques.

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé des colonies de types décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs. **[84]**

VI.2.3.3.2.*Pseudomonas-aeruginosa* :

A partir de « l'homogénéisât A » prélever 10 ml qui correspond à 1 g de produit et ensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja à :

-Homogénéiser et incuber à 30-35°c pendant 18à 24 h.

-Effectuer des subcultures sur milieu gélosé Cétrimide et incuber à 30-35°c pendant 18 à 72h. **[84]**

VI.2.3.3.2.1.Interprétation des résultats :

S'il apparait des colonies à bâtonnets Gram(-), ensemencer du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec une partie des colonies morphologiquement différentes soûlées et incuber à 41-43°c pendant 18 à24h.

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé des colonies de type décrits ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs. **[84]**

- **Résultats :**

Tableau 14: Résultats de l'analyse microbiologique pour le lot 008. **[72]**

Tests	Normes	Résultats (008)
-Dénombrement des germes aérobies Totaux **(DGAT)**.	≤100UFC/g	00
-Dénombrement des levures et moisissures Totales **(DMLT)**.	≤ 10UFC /g	00
-Recherche de staphylocoques aureus.	Absence	Abs
-Recherche de Pseudomonas aeruginosa.	Absence	Abs

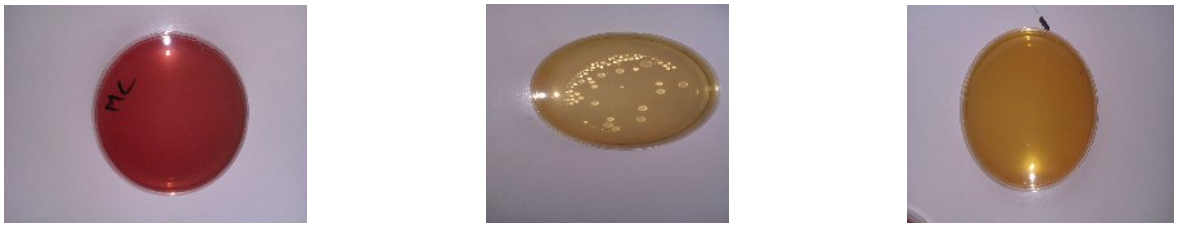


Figure31 : Le développement de la couleur après l'incubation dans l'étuve. [85]

➢ **Interprétation des résultats et de l'image :** Après les résultats obtenus, on arrive à dire que ce produit n'est pas toxique car les micro-organismes recherchés sont absents. Ces résultats pour le lot 008.

➢ **Résultats :**

Tableau 15: Résultats de l'analyse microbiologique pour les lots 009 et 010. **[72]**

Tests	**Normes**	**Résultats**	
		009	**010**
-Dénombrement des germes aérobies Totaux **(DGAT)**.	≤100UFC/g	10	00
-Dénombrement des levures et moisissures Totales **(DMLT)**.	≤ 10UFC /g	00	00
-Recherche de staphylocoques aureus.	Absence	Abs	Abs
-Recherche de Pseudomonas aeruginosa.	Absence	Abs	Abs

Figure 32 : Le développement de la couleur après l'incubation pour les lots 009 et 010. **[85]**

- **Interprétation des résultats et de l'image :** C'est pour cela, on conclure que les résultats de lots 010 sont les mêmes avec le lot 008 donc le produit n'a pas des micro-organismes par contre le lot 009 contient des bactéries alors l'analyse doit refaire car les résultats ne sont pas conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

Conclusion

Dans ce travail nous avons étudié le procédé de fabrication de LAMIDAZ 1% qui se présente sous forme d'une crème dermique et qui est nécessaire pour le traitement des maladies infectieuses dues aux bactéries, virus, champignons ou parasites.

Dans une première étape, nous avons présenté et analysé le processus de fabrication du médicament. Une attention particulière a été accordée aux précautions de production rigoureuses suivies lors des différentes étapes de fabrication.

Dans une deuxième étape et afin de tester la conformité de ce médicament avec les normes exigées par la pharmacopée européenne, un contrôle de qualité a été effectué au niveau des laboratoires de contrôle physico-chimique et microbiologique.

Les résultats de ces différents contrôles montrent que le produit fini obtenu est conforme à ces normes et il est prêt à être commercialiser.

Glossairs

1) Définition de D.C.I :

La **DCI** est un attribuée par l'**OMS**. C'est-à-dire un organisme international indépendant des formes pharmaceutiques et dont les directives générales permettent d'une part d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom et d'une part de regrouper et selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmaceutique.

2) Définition la consistance :

La consistance est la propriété de s'opposer à la déformation provoques par les forces extérieurs. Elle a une importance dans la fabrication du produit, les modalités d'utilisation et d'activités thérapeutiques suite au contrôle de la qualité.

3) Définition de conditionnement :

Le conditionnement est l'opération de la mise en forme qui consiste à maintenir la préparation dans une enveloppe de forme et de matières.

4) Définition de HPLC :

High Performance Liquide Chromatographe (**HPLC)**: Est une technique chromatographique dont la phase mobile et liquide cette méthode de pointe qui est utilisée en chimie analytique permet de séparer et d'identifier les constituants d'un mélange.

5) Définition de thermomètre :

Thermométrie en réalité, un thermomètre mesure sa propre température (celle de sa partie qui sont à faire la mesure).cette température n'est celle du milieu que s'il ya équilibré thermique entre le thermomètre et le milieu ambiant.

6) PEG : Sont des polymères de condensation de l'oxyde d'éthylène et d'eau, $HOCH_2$-$(CH_2$-O-$CH_2)_n$-CH_2OH.

7) Les cold-creams : Sont des crèmes rafraichissante composées à l'origine d'huile d'amande douce, de cire d'abeille et d'eau de rose.

8) Les cérats : Sont des pommades dont l'excipient est une cire additionnées d'huile.

9) Erythème : Est une lésion dermatologique courante qui se manifeste par une rougeur cutanée plus ou moins intense qui disparait lorsqu'une pression est effectuée dessous.

10) Candidose : Est une infection due à un champignon de type levure dont il existe deux formes « les mycoses aigués et les mycoses chroniques ».

11) *Candida albicans* : Est un champignon microscopique en retrouvant sans effet pathologique, au niveau des voies génitales de tube digestif, la bouche et sur la peau.

12) Animaux vertébrés : Sont un grand groupe d'animaux dont l'anatomie est pour vue d'une colonne vertébrale, qui sert de protection pour le système nerveux.

13*) Intertrigos* : Est une dermatose qui siège dans les plis de la peau.

14) Les orteils : Désignent les doigts de pied.

15) Varités : Matériels, équipements.

16) In vitro : Est le terme latin qualifiant un processus biologique se produisant dans un laboratoire et non pas dans l'organisme.

17) Dimorphe : Qui peuvent revêtir 2 formes différentes.

18) Gaze : Est un morceau de textile transparent et d'une grande finesse.

19) Glabre : Qui est sans poil, qui est dépourvu de poil.

20) Kératine : Est une protéine, synthétisée et utilisée par de nombreux être vivants comme éléments de structure. C'est le constituant principal des phanères (poils, plumes, cornes, ongles becs de nombreux animaux).

21) Les squames : Sont des croutes blanches adhérentes à la peau et qui se détachent quand on les grattes avec l'ongle.

22) Teigne : Est une infection des cheveux ou des poils.

23) Alopécie : Désigne l'accélération de la chute des cheveux ou des poils.

24) Antabuse : C’est un médicament dans le cas de dépendance à l’alcool car il inhibe une enzyme nécessaire à l’élimination de l’alcool.

25) AMM : L'**autorisation de mise sur le marché** (**AMM**) est l'accord donné à un titulaire des droits d’exploitation d’un médicament fabriqué industriellement pour qu’il puisse le commercialiser. Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, pour laquelle existe généralement une agence et une procédure distincte.

26) Vulnérable : Fragile, altérable, délicats

27) La pharmacopée européenne :

La **pharmacopée européenne** (*Ph. EUR.*) est un recueil de normes communes, à l’échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Son objectif est d’assurer à tous les patients, sur l’ensemble du continent européen, l’accès à des médicaments de même niveau de qualité. Les textes de la pharmacopée européenne (les « monographies ») définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques finales.

28) Papier kraft :

Le **papier kraft** est un type de papier très résistant utilisé pour différents types de sacs (sac biodégradable pour différents types de courses, emballage de matériaux lourds), d’emballages résistants, d'enveloppes de grandes tailles ainsi que comme fond coloré pour la peinture ou le dessin et pour la fabrication de stratifié.

29) Spécimens : Exemples, modèles, précédentes, amas…

Annexes

SAIDAL BIOTIC USINE EL-HARRACH	**BULLETIN D'ANALYSE** **MATIÈRE PREMIÈRE N° : MP.144**	**IMP. DL.003** **Version : C** **Date : 26/12/2012**

Désignation : TERBINAFINE CHLORHYDRATE — **N° de Réception:** 052/13 — **Date de Réception GDS :** 23/05/13

N° lot : 130 206 – 1TH

N° de Contrôle : 105/14 — **Date d'analyse:** 03/06/14 — **Date de ré analyse** 26/05/15

Fournisseur : Shan. Dong Bo yuan pharmaceutical Co.LTD — **Date de fabrication** 22/02/13 — **Date de péremption :** 21/02/2016

Quantité totale : 49,998g — **Type de récipient :** fût — **Nombre de récipient :** 2 — **Nombre de prélèvement :** 2

Référence monographique : Ph. Eur 6ème éd, 2010 — **Laboratoire :**

Analyses/ tests	Spécifications /Normes	Résultats
CARACTERES		
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
Solubilité	Peu soluble ou très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.	Conforme
IDENTIFICATION		
A/ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infra rouge	Comparable avec le spectre de référence.	Conforme
B/ réaction (a) des chlorures	Le précipité se dissout facilement a l'exception d'éventuelle particules importante dissolvent lentement.	–
ESSAI		
Substance apparentée (Chromatographie liquide) :	***-Impureté B :*** ≤ 0,15 % ***-Impureté E :*** ≤ 0,05 % ***-Impureté non spécifiées :*** ≤ 0,10 % ***-Total :*** ≤ 0,3% ***-Limite de d'exclusion :*** 0,05%	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 0,5 %	0,43 %
Cendre sulfurique	≤ 0,1%	–
DOSAGE (Par potentiométrie)	99,0 à 101,0% (Substance desséchée).	99,9 %

Observation :

CONFORME

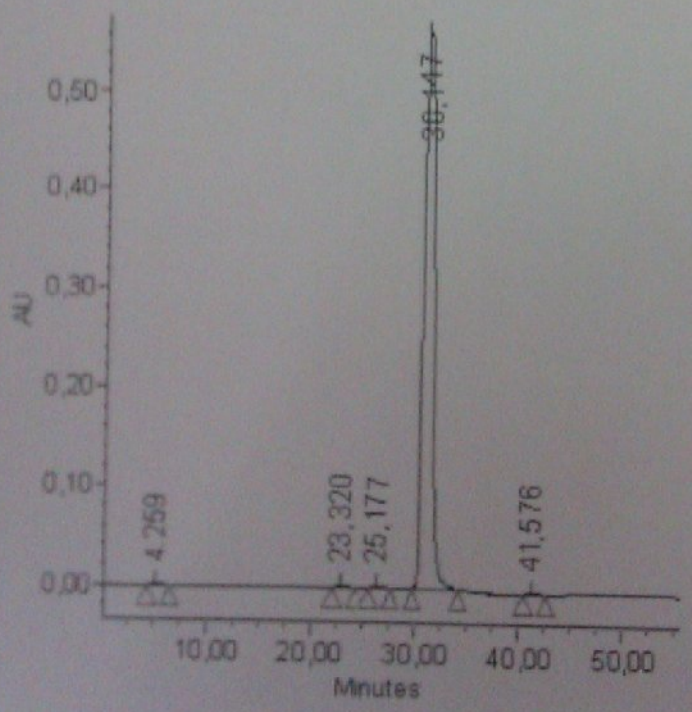
	Analyste	Responsable Département Physico-chimiques	Directeur du Laboratoire Contrôle Qualité
Nom	Ali Kac	Bahia BOUHENNI Badeza	Mme KACIMI MERABTI Souhila
Date/Visa	03/06/14	03/06/14 Chef de Département Physico-Chimie	Mme Directrice Laboratoire Contrôle Qualité

PR.BUEH.DL.012

TERBINAFINE	1302066-2TH	HPLC POTENTIOMETRIE

HPLC

Name	Retention Time	Area	% Area
	4,259	21885	0,21
	23,320	19063	0,19
	25,177	15270	0,15
	30,147	1,01086E7	99,23
	41,576	22311	0,22



POTENTIOMETRIE

SAIDAL	BULLETIN D'ANALYSE PRODUITS SEMI-FINIS FORME PATEUSE BA.P.010	IMP. DL.001 Version : D Date : 23/12/2014

Désignation du Produit : LAMIDAZ ® 1%
N° lot :
Date de prélèvement :
Heure de prélèvement :
Heure de déblocage :
Méthode : MAPSF.P. 010

N° de Contrôle :
Date de fabrication :
Date de péremption :

TESTS	NORMES	RESULTATS
Aspect :	Crème blanche homogène, avec une texture lisse et une légère odeur caractéristique	
pH	4 à 6	
Dosage du Chlorhydrate de Terbinafine par : - Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) **OU** - Spectrophotométrie UV-Visible	COPIE CONTROLEE SMQ . USINE. EL HARRACH 0,95 % à 1,05 %	

Observation :

	Analyste	Chef département physico-chimie	S / Directeur Laboratoire Contrôle Qualité
Nom			
Date/Visa			

PR.BUEH.DL.001

SAIDAL

PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD

MODE OPERATOIRE CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DES POMMADES

Code document : MO.UEH.LCQ.013
Version : 02
Page : Page 3 sur 10

1. BUT:

Ce mode opératoire décrit la technique de contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques forme pâteuse.

2. DOMAINE D'APPLICATION :

S'applique au contrôle microbiologique des préparations pharmaceutiques pour administration par voie cutanée forme pâteuse.

3. DOCUMENTS DE REFERENCE :

-Pharmacopée européenne 2014, 8eme édition.

4. DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

4.1 DEFINITIONS :

Sans objet

4.2 ABREVIATIONS :

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux
DMLT : Dénombrement des moisissures /levures totales
UFC/ml : Unités formants colonie/millilitre.

COPIE CONTRÔLÉE ASSURANCE QUALITÉ Site El Harrach

5. EQUIPEMENTS ; MATERIELS ET SYSTEME :

Solution tampon peptoné au Na Cl pH7.

Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.

Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

Milieu Sabouraud déxtrosé gélosé

Gélose Cétrimide

	Nom	Fonction	Date	Signature
Approuvée par :	Derakti	S/RCQ	01/03/15	
	Hamzaoui	R AQ	01/03/15	

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « copie contrôlée Assurance Qualité »

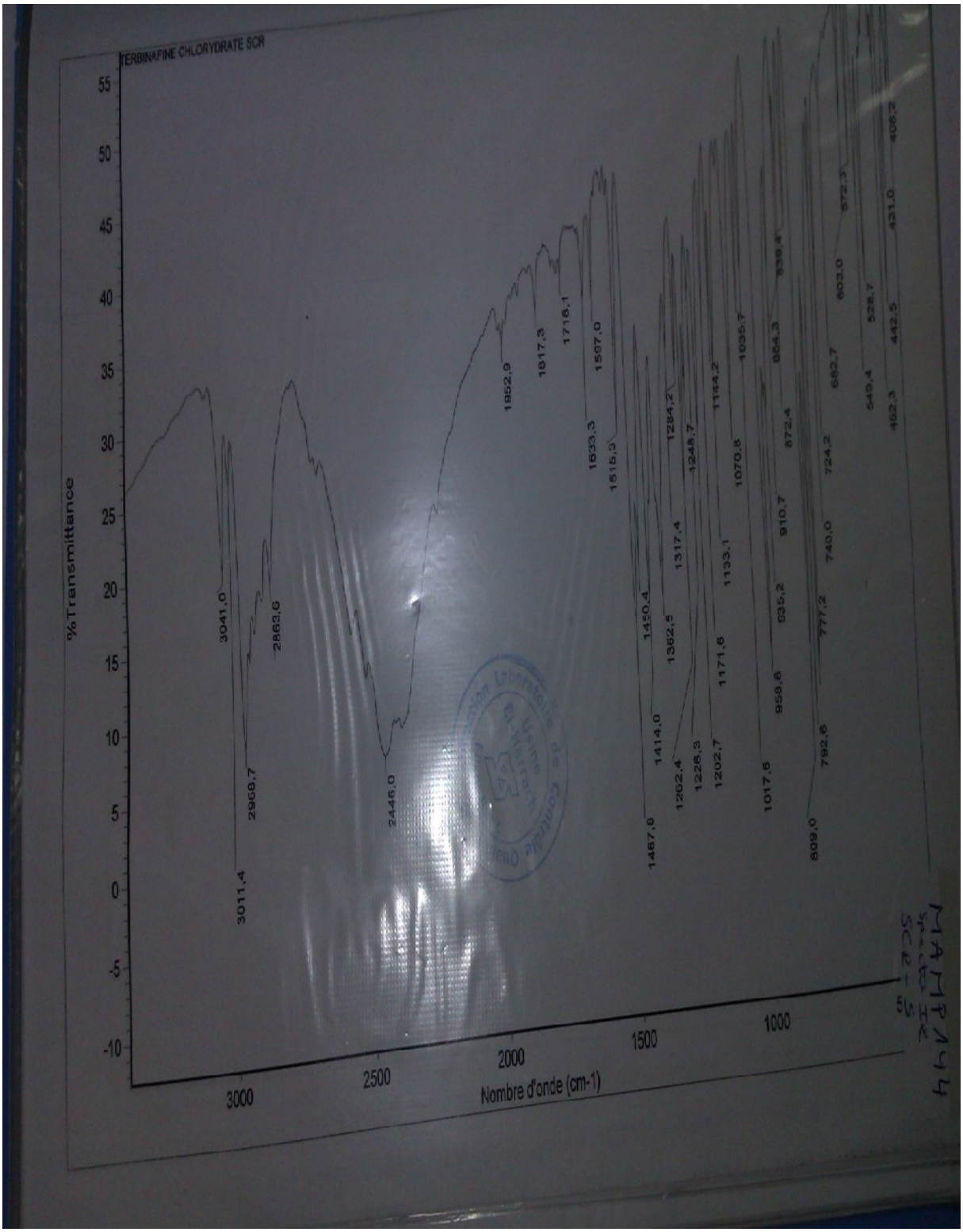


Figure 33: Le spectre de référence de **SCR** (terbinafine).

SAIDAL

PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD

MODE OPERATOIRE
CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE
DES POMMADES

Code document : MO.UEH.LCQ.013
Version : 02

Page : Page 4 sur 10

Gélose mannitol - sel

Etuve réglée à 30 - 35°C

Etuve réglée à 20 -25°C

Pipettes graduées de 10 ml et 5 ml stériles.

Boites de pétri 90mm de diamètre.

Agitateur vortex

Bain marie réglé à 100°C

Bain marie réglé à 45°C

Balance.

6. RESPONSABILITES

Le sous Directeur du laboratoire de contrôle de la qualité et le chef de département nicrobiologie sont responsables de l'approbation de Ce mode opératoire.

COPIE CONTRÔLÉE
ASSURANCE QUALITÉ
Site El Harrach

Le responsable assurance qualité est responsable de l'approbation et veille au suivi de 'application de ce mode opératoire.

L'analyste est responsable de l'application de Ce mode opératoire.

7. METHODE :

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

Le dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT)

- Le dénombrement des moisissures /levures totales (DMLT)

	Nom	Fonction	Date	Signature
Approuvée par :	Merabti	CIRCQ	02/03/15	
	Hauzouri	RAQ	01/03/15	

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « copie contrôlée Assurance Qualité »

- La recherche de micro-organismes spécifiés : *Staphylococcus aureus ; Pseudomonas aeruginosa*

Selon la technique suivante :

7.1 DENOMBREMENT DES GERMES VIABLES TOTAUX :

7.1.1 PREPARATION DE L'ECHANTILLON :

A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10 g et les diluer dans 90 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0 a 2°/° a 5 % tween 80).

Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisât A. mettre au bain marie à une température n'excédant pas 40°C pendant 30 mn.

Effectuer deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

COPIE CONTRÔLÉE
ASSURANCE
QUALITÉ
SPA El Harrach

7.1.2 NEUTRALISATION/ELIMINATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE :

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

7.1.3 DENOMBREMENT 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 boites de pétri d'un diamètre de 90 mm

	Nom	Fonction	Date	Signature
Approuvée par :	Nerakti	SMCCQ	02/03/15	
	Hamzaoui	RAQ	01/03/15	

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « copie contrôlée Assurance Qualité »

Introduire dans chacune d'elles 1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler. Ajouter 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfie pour les bactéries et 15 à 20 ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu Sabouraud déxtrosé gélosé pour les levures et moisissures.

Préparer au moins deux boites de pétri par dilution et par milieu.

Incuber à 30-35°C pendant 3-5 jours pour les bactéries, et à 20-25°C pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures,

B/ ETALEMENT EN SURFACE :

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

Introduire dans chacune d'elles 15 à 20 ml d'un milieu gélosé liquéfié aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu Sabouraud déxtrosé gélosé pour les levures et moisissures, puis laisser solidifier.

COPIE CONTRÔLÉE
ASSURANCE
QUALITÉ
Site El Harrach

Etaler à la surface du milieu un volume mesuré de 0.1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler.

Préparer au moins deux boites de pétri par milieu et par dilution

Incuber à 30-35° C pendant 3-5 jours pour les bactéries, et à 20-25°C pendant 5-7 jours pour les levures et moisissures

LECTURE ET INTERPRETATION DES RESULTATS :

-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

Approuvée par :			
Nom	Fonction	Date	Signature
Merabti	SMCQ	01/03/15	
Hamzaoui	RAQ	01/03/15	

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « copie contrôlée Assurance Qualité »

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-gélosé ; si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu ,elles sont comptabilisées dans le DMLT.

- Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boites de la dilution sélectionnée

Calculer le nombre d'unités formant colonie par gramme de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée

7.2 RECHERCHE DE MICRO-ORGANISMES SPECIFIES :

7.2.1 STAPHYLOCOCCUS aureus :

COPIE CONTRÔLÉE
ASSURANCE
QUALITÉ
Site El Harrach

- A partir de «l'homogénéisât A» prélever 10 ml qui correspond à 1 g de produit et ensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Homogénéiser et incuber à 30-35 °C pendant 18 à 24 h.
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé mannitol - sel et incuber à 30-35 °C pendant 18 à 72 h

INTERPRETATION DES RESULTATS :

La croissance de colonies jaunes dorées avec virage du milieu au jaune dû a 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.

Approuvée par :	Nom	Fonction	Date	Signature
	Merabti	Sirecl	01/03/15	
	Hamzaoui	RAQ	01/03/15	

La photocopie de ce document est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « copie contrôlée Assurance Qualité »

7.2.2 PSEUDOMONAS aeruginosa :

- A partir de «l'homogénéisât A» prélever 10 ml qui correspond à 1 g de produit et ensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Homogénéiser et incuber à 30-35°C pendant 18 à 24 h.
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé Cétrimid et incuber à 30-35°C pendant 18 à 72 h.

INTERPRETATION DES RESULTATS :

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

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.

COPIE CONTRÔLÉE
ASSURANCE
QUALITÉ
Site El Harrach

	Nom	Fonction	Date	Signature
Approuvée par :	Merabti	SIRCQ	01/03/15	
	Hamzaoui	RAQ	01/03/16	

... est interdite, document non valable en l'absence du tampon rouge « copie contrôlée Assurance Qualité »

SAIDAL

PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD

MODE OPERATOIRE CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DES POMMADES

Code document : MO.UEH.LCQ.013
Version : 02
Page : Page 9 sur 10

Tableau I : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des pommades

TESTS	NORMES
-Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)	≤ 100 UFC/g
-Dénombrement des levures et moisissures totales (DMLT)	≤ 10 UFC/g
-Recherche de *Staphylococcus aureus*	Absence
-Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*	Absence

COPIE CONTROLÉE
ASSURANCE
QUALITÉ
Site El Harrach

NB : les résultats obtenus sont enregistrés sur le bulletin d'analyse correspondant.

Approuvée par : Nerabti (Nom) — S IDRCQ (Fonction) — 01/03/15 (Date) — Signat

SAIDAL صيدال

PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD

MODE OPERATOIRE CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DES POMMADES

Code document : MO.UEH.LCQ.013
Version : 02
Page : Page 10 sur 10

3-HISTORIQUE DES VERSIONS :

N° de version	Date d'application	N° du changement	Raisons de la création /Modification
A	10/10/2013	—	Création Document sous référence méthode d'analyse: MAPF.P.016 / V: A
02	01/03/2015	01	Les modifications relatives à : Passage d'une méthode d'analyse au mode opératoire Une mise à jour des normes microbiologiques selon la référence de la pharmacopée européenne 8ème édition, 2014

COPIE CONTROLEE ASSURANCE QUALITÉ Site El Harrach

9-ANNEXES :

Nom de la fiche	Réf	Endroit de classement	Durée de conservation	Indexage
Registre de contrôle de la pureté microbienne Produits finis « orme pommade »	LB.02.PR.BUEH.DL.002	Bureau DLCQ département microbiologique	02 ans	Par année

Approuvée par : Nerakti (Nom) — S/DLCQ (Fonction) — 01/03/15 (Date) — Signatu

Hamzaoui (Nom) — RAQ (Fonction) — 01/03/15 (Date) — Signat

... cachet rouge « copie contrôlée Assurance Qua

Liste des équipements de la microbiologie

Equipement	Référence	Date d'étalonnage
Four poupinel	Y1306	28/01/2016
Bain marie 07L	Y1304	25/01/2016
Bain marie 22L	Y1320	26/01/2016
Balance analytique	Ba 1302	~~08/02/2016~~ 01/08/2016
Balance de précision	Ba1303	04/04/2016
Etuve 35°C	Y1312	26/01/2016
Etuve 23°C	Y1311	26/01/2016
Etuve 42°C	Y1305	26/01/2016
PH-mètre	Y1336	25/04/2016
Autoclave BICASA	Y1307	29/07/2016
Hotte FL HAIR	Y1315	01/11/2016
Hotte FL TELSTAR	Y1314	05/12/2016

SAIDAL Filiale Biotic Usine El- Harrach Magasin Matière Première	Ticket de Pesée	IMP.GDS.020 Version : B Date : 02.10.2011

Matière Première (MP)

Désignation : .....

N° lot : ..... N° Contrôle : .....

Fournisseur : ..... Code : .....

Déstination MP

Atelier : ..... N° Lôt PF : .....

Produit FINI (PF): .....

Tare Kg :	Date : .....
Poids Net Kg :	Visa : .....
Poids Brut Kg :	

PR.BUEH.GDS.011

SAIDAL	Registre de contrôle de la pureté microbienne Produits finis « forme pommade »	LB.02.PR.BUEH.DL.002 Version : 02 Page 1

ate d'analyse :..... Date de lecture des résultats :.....

ésignation du roduit	N° de lot	N° de contrôle	Date du prélèvement	Date de fabrication	Date de péremption

lieux utilisés	N° de lot	Date de péremption
npon pH 7	.....	.....
uillon caso	.....	.....
lose Sabouraud dextrosé	.....	.....
lose Caso	.....	.....
lose Cétrimide	.....	.....
lose Mannitol-sel	.....	.....

Équipements utilisés	Référence (code métrologie)
Four poupinel	Y1306
Étuve 23°C	Y1311
Étuve 35°C	Y1312
Bain Marie 7 L	Y1304
Bain Marie 22 L	Y1320
Agitateur vortex	/

COPIE CONTRÔLÉE
ASSURANCE QUALITÉ
Site El Harrach

Tests	Normes (UFC/gr)	Résultats (UFC/gr)		
• Dénombrement des bactéries aérobies viables	.....	.....	.....	.....
• Dénombrement des levures et moisissures	.....	.....	.....	.....
• *Recherche de S.aureus* • *Recherche de P.aeruginosa*	....	....	....	....
e de lecture résultats :				
n/Visa lyste :				
Statut :		Conforme Non conforme	Conforme Non conforme	Conf Non c

Visa chef de département

...G BOYUAN PHARMACEUTICAL CO., LTD
... Qingjia Road, Jibei Economic Development Zone, Jiyang County, Jinan City, ...China TEL:0531-88964879 FAX:0531-88964879

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of product: Terbinafine Chlorydrate
Batch No.: 130206-1TH — Mfg. date: Feb. 22, 2013
Net weight: 150KG — Exp. Date: Feb. 21, 2016

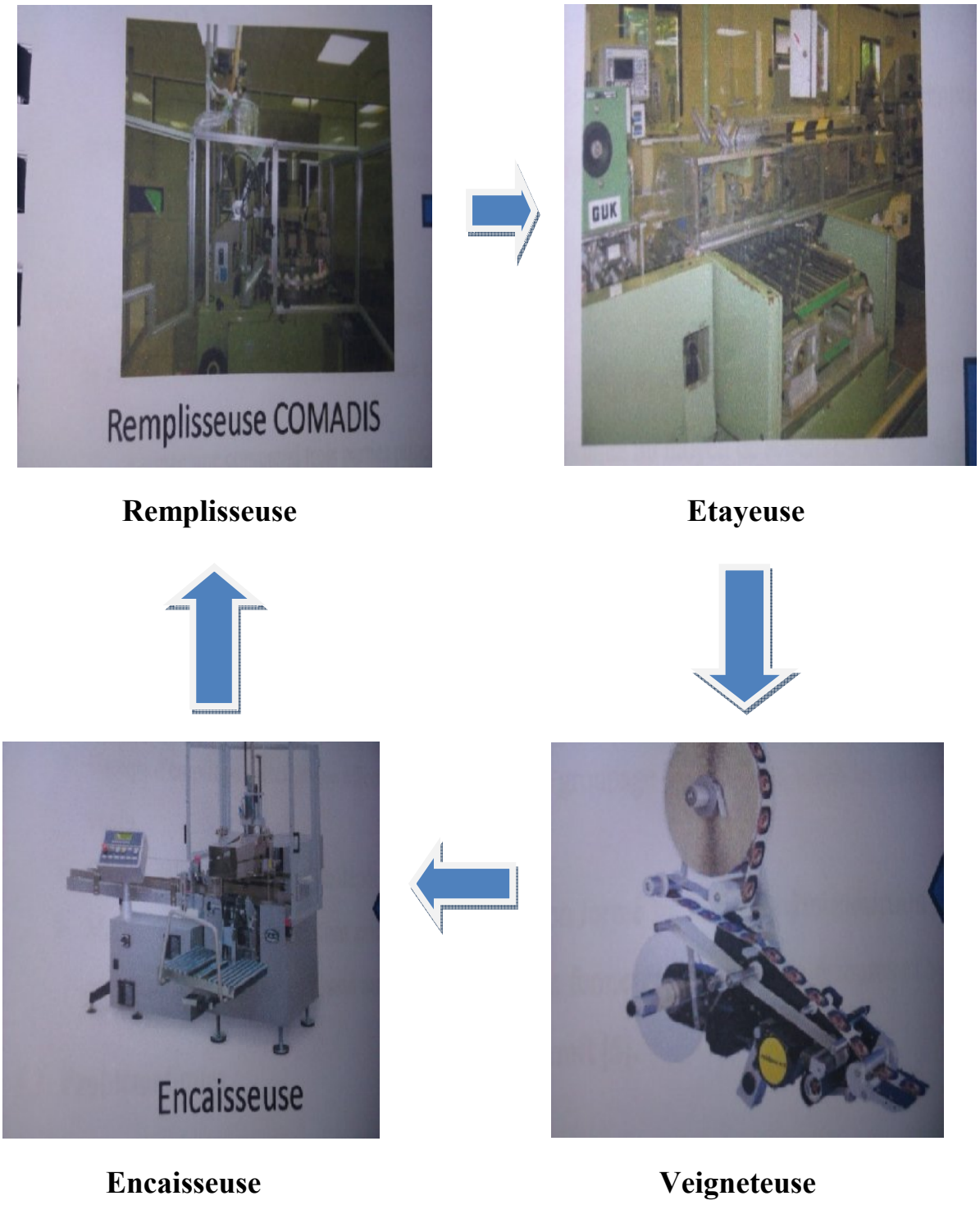
Test items	Standard	Test results
Characters		
Appearance:	White or almost white powder	Complies
Solubility:	Very slightly or slightly soluble in water ,freely soluble in anhydrous ethanol and in methanol , slightly soluble in acetone	Complies
Identification		
A: IR:	The infrared absorption spectrum exhibits maximum only at the same wavelengths as that of the standard sample	Complies
B:	It gives reaction of chlorides	Complies
Related substances:		
	ImpurityA NMT0.1%	0.01%
	ImpurityB NMT0.1%	0.01%
	ImpurityC NMT0.1%	0.01%
	ImpurityD NMT0.1%	0.01%
	Any other impurity NMT0.1%	0.04%
	Total of impurity NMT0.3%	0.16%
Loss on drying:	NMT0.5%	0.20%
Sulphated ash:	NMT0.1%	0.02%
Assay:	99~101%(dried substance)	99.84%

Conclusion: complies with EP6.0

QC Manager: Checker: Reporter:
QA Manager:

L/C NO.:101-3411CD326003

For and on behalf of
Mefarm Lab Chin...



Remplisseuse **Etayeuse**

Encaisseuse **Veigneteuse**

Figure 34 : Les machines de conditionnement de **LAMIDAZ ®1 %.**

SAIDAL BIOTIC USINE EL-HARRACH	CÉTYLIQUE « ALCOOL »	Page : 2

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'alcool cétylique dans de l'éthanol à 96 % R et complétez à 10,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'alcool cétylique SCR dans de l'éthanol à 96 % R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'alcool stéarylique R dans de l'éthanol à 96 % R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1 ml de solution témoin (a) et 1 ml de solution témoin (b) puis complétez à 10 ml avec de l'éthanol à 96 % R.

Colonne :

dimensions : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,

phase stationnaire : poly(diméthyl)siloxane R (1 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 1 ml/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	

COPIE CONF

CETYLIQUE (ALCOOL)

Alcohol cetylicus

DÉFINITION

Mélange d'alcools solides, principalement d'hexadécan-1-ol ($C_{16}H_{34}O$; M_r 242,4), d'origine animale ou végétale.

Teneur : au minimum 95,0 % de $C_{16}H_{34}O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre, masse, paillettes ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96 %. L'alcool cétylique fondu est miscible aux huiles végétales et animales, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

COPIE CONTROLEE
SMQ. USINE EL HARRACH

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (2.2.2, Procédé II).

Dissolvez 0,50 g d'alcool cétylique dans 20 ml d'éthanol à 96 % R chauffé à ébullition. Laissez refroidir.

Point de fusion (2.2.14) : 46 à 52 °C.

Indice d'acide (2.5.1) : Au maximum [illegible]

Indice d'hydroxyle (2.5.3, Procédé [illegible]

Indice d'iode (2.5.4, Procédé A) : Au maximum [illegible]

Dissolvez 2,00 g d'alcool cétylique dans [illegible] de méthylène R et complétez à 25 ml

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau purifiée en vrac et ajoutez 0,4 ml d'une solution de chlorure de potassium R à 100 g/l, 0,1 ml de solution de diphénylamine R puis, goutte à goutte et en agitant, 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote R.

Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C.
Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'eau exempte de nitrate R et de 0,5 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R.

Aluminium (2.4.17) : au maximum 10 ppb, si l'eau purifiée en vrac est destinée à la préparation de solutions pour dialyse.
Solution prescrite. A 400 ml d'eau purifiée en vrac, ajoutez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 100 ml d'eau distillée R.

COPIE CONTROLE.

Solution témoin. Mélangez 2 ml de solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R, 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 98 ml d'eau distillée R.
Solution à blanc. Mélangez 10 ml de solution tampon acétate pH 6,0 R et 100 ml d'eau distillée R.

Métaux lourds (2.4.8) : Au maximum 0,1 ppm.

A 200 ml d'eau purifiée en vrac, ajoutez 0,15 ml d'acide nitrique 0,1 M et chauffez au bain-marie dans une capsule de verre jusqu'à réduction du volume à 20 ml. 12 ml de la solution concentrée satisfont à l'essai A.

Préparez le témoin avec 10 ml de solution à 1 ppm de plomb (Pb) R et 0,075 ml d'acide nitrique 0,1 M.

Préparez la solution à blanc en ajoutant 0,075ml d'acide nitrique 0,1 M.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) :
[illegible] 0,25 UI/ml si l'eau purifiée en vrac est destinée à la préparation de solutions pour dialyse

Contrôle de la charge bactérienne:

Dénombrement de la Charge bactérienne totale :

- filtrer 200 ml d'eau à analyser à travers une membrane filtrante stérile de porosité égale à 0.45 µm.
- Déposer la membrane sur le milieu R2A coulé sur des boîte de pétri stériles de 45 mm de diamètre.
- Incuber à 30-35 °C pendant 05 jours.
- Faire la numération des colonies développées, et diviser ce nombre par 200 pour avoir le résultat en UFC/ml.

Limites d'acceptabilité :

Les limites d'acceptabilité pour l'eau purifiée sont de :

TEST	NORMES
Dénombrement de la Charge bactérienne totale	100 UFC/ml

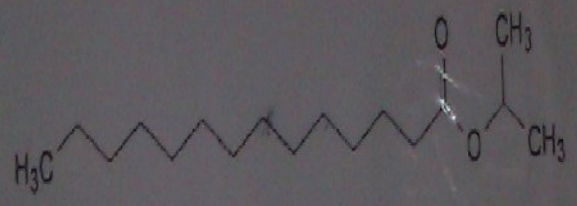
COPIE CONTROLE
SARAL BIOTIC EL-HARRACH

Carbone organique total ou substances oxydables.

Effectuez l'essai du carbone organique total (2.2.44) est effectué, avec une [illegible] l'essai suivant [illegible] substances oxydables : chauf[illegible] ébullition pendant [illegible] eau purifiée, de 10 ml d'acide sulfurique dilué R et de [illegible] ml de permanganate de potas[illegible] solution reste légèrement rose.

ISOPROPYLE (MYRISTATE D')

Isopropylis myristas



$C_{17}H_{34}O_2$ M_r 270,5

DÉFINITION

Tétradécanoate de 1-méthyléthyle et quantités variables d'autres esters isopropyliques d'acides gras.

Teneur : au minimum 90,0 pour cent de $C_{17}H_{34}O_2$.

CARACTÈRES

COPIE CONTROLEE
S.M.P. CONST. EL BARRACH

Aspect : liquide limpide, huileux, incolore.

Solubilité : non miscible à l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène, aux huiles grasses et à la paraffine liquide.

Densité : environ 0,853.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Le myristate d'isopropyle satisfait à l'essai de saponification (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J7 (2.2.2. Procédé II)

Dissolvez 2,0 g de myristate d'isopropyle dans du méthanol R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,434 à 1,437.

Viscosité (2.2.9) : 5 mPa·s à 6 mPa·s.

Indice d'acide (2.5.1) : au maximum 1,0.

Indice d'iode (2.5.4) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (2.5.6) : 202 à 212.

Eau (2.5.12) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 5,0 g de myristate d'isopropyle.

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de myristate d'isopropyle.

COPIE CONTROLEE
S.M.Q. USINE EL HARRACH

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 50,0 mg de tricosane R dans de l'heptane R et complétez à 250,0 ml avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de myristate d'isopropyle dans la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 ml avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de tétr[illegible] SCR dans la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 ml avec la même solution.

C_7H_8O

M_r 108,1

[100-51-6]

DÉFINITION

Phénylméthanol.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, aux huiles grasses et aux huiles essentielles.

Densité : 1,043 à 1,049.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : alcool benzylique SCR.

ESSAI

Aspect de la solution. Agitez 2,0 ml d'alcool benzylique avec 60 ml d' eau R. L'alcool benzylique se dissout complètement. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).

Acidité. A 10 ml d'alcool benzylique, ajoutez 10 ml d' éthanol à 96 pour cent R et 1 ml de solution de phénolphtaléine R. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M.

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,538 à 1,541.

Indice de peroxyde (2.5.5) : au maximum 5.

CONTROLE
SMQ. USINE FLAVIA

20/04/2011

Cetylis palmitas

DÉFINITION

Mélange d'esters C_{14}-C_{18} des acides laurique (dodécanoïque), myristique (tétradécanoïque), palmitique (hexadécanoïque) et stéarique (octadécanoïque) (« Cire d'esters cétyliques »)

Teneur (exprimée en hexadécanoate d'hexadécyle) **:** 10,0 pour cent à 20,0 pour cent pour le palmitate de cétyle 15, 60,0 pour cent à 70,0 pour cent pour le palmitate de cétyle 65 et au minimum 90,0 pour cent pour le palmitate de cétyle 95.

CARACTÈRES

Aspect **:** paillettes, plaques ou poudre cireuses et blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité **:** pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre bouillant et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éther de pétrole, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 45 °C pour le palmitate de cétyle 15 et le palmitate de cétyle 65 et environ 52 °C pour le palmitate de cétyle 95.

IDENTIFICATION

A. Le palmitate de cétyle satisfait aux limites du dosage et le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente le(s) pic(s) principal(aux) typique(s) du produit.

B. Indice de saponification (voir Essai).

COPIE CONTROLEE
SMO. USINE. EL HAÏA

ESSAI

Aspect de la solution.

La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (2.2.2. Procédé II).

Dissolvez 4,0 g de palmitate de cétyle dans du chlorure de méthylène R et complétez à 20 ml avec le

de méthylène, peu soluble dans l'éther de pétrole, p...
F : environ 45 °C pour le palmitate de cétyle 15 et le palmitate de cétyle 65 et environ 52 °C pour le palmitate de cétyle 95.

IDENTIFICATION

A. Le palmitate de cétyle satisfait aux limites du dosage et le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente le(s) pic(s) principal (aux) typique(s) du produit.

B. Indice de saponification (voir Essai).

COPIE CONTROLEE
SMQ. USINE. EL HARRA

ESSAI

Aspect de la solution.
La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (2.2.2, Procédé II).
Dissolvez 4,0 g de palmitate de cétyle dans du chlorure de méthylène R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

Indice d'acide (2.5.1) : Au maximum 4,0.
Dissolvez 10,0 g de palmitate de cétyle dans 50 ml du mélange de solvants prescrit, en chauffant à reflux au bain-marie pendant 5 min.

Indice d'hydroxyle (2.5.3, Procédé A) : Au maximum 20,0.

Approuvé par : Nom — Fonction — Date 26/06/2011 — Visa

Indice d'iode (2.5.4, Procédé A) : Au maximum 2,0.

Indice de saponification (2.5.6) : 105 à 120.
Chauffez à reflux pendant 2 h.

Impuretés à réaction alcaline.
Dissolvez en chauffant doucement 2,0 g de palmitate de cétyle dans un mélange de 1,5 ml d'éthanol à 96 pour cent R et de 3 ml de toluène R. Ajoutez 0,05 ml d'une solution de bleu de bromophénol R à 0,4 g/l dans l'éthanol à 96 pour cent R.
Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M.

Nickel (2.4.31) : au maximum 1 ppm.

Eau (2.5.12) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de palmitate de cétyle en utilisant un mélange à volumes égaux de méthanol anhydre R et de chlorure de méthylène R comme solvant.

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de palmitate de cétyle.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle dans de l' hexane R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle 95 SCR dans de l'hexane R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle 15 SCR dans de l'hexane R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

COMM CONTROLEE
ASINE EL HARRACH

Colonne :

— *matériau :* acier inoxydable,
— *dimensions :* l = 10 m, Ø = 0,53 mm,

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle dans de l' hexane R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle 95 SCR dans de l'hexane R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle 15 SCR dans de l'hexane R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

COPIE CONTROLEE
USINE EL HARRACH

Colonne :

- *matériau :* acier inoxydable,
- *dimensions :* l = 10 m, Ø = 0,53 mm,
- *phase stationnaire :* poly(diméthyl)siloxane R (épaisseur du film 2,65 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.
Débit : 6,5 ml/min.
Rapport de division : 1:10.

Approuvé par :

SAIDAL BIOTIC USINE EL-HARRACH	CETYLE (PALMITATE DE)	Page 3/3

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	100 → 300
	10 - 15	300
Chambre à injection		350
Détecteur		350

Détection : ionisation de flamme

Injection : 1 µl

Rétention relative par rapport au palmitate de cétyle (temps de rétention = environ 9 min) : alcool cétylique = environ 0,3 ; acide palmitique = environ 0,4 ; ester laurique = environ 0,8 ; ester myristique = environ 0,9 ; ester stéarique = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b)

– *résolution :* au minimum 1.5 entre les pics du palmitate de cétyle et au stéarate de cétyle.

CONSERVATION

A une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de palmitate de cétyle.

SODIUM (HYDROXYDE DE)

Natrii hydroxidum

NaOH M, 40.00

[1310-73-2]

DÉFINITION

Teneur : 97,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masses blanches ou sensiblement blanches à structure cristalline, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. pH (2.2.3) : au minimum 11,0.
Dissolvez 0,1 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau R. Prélevez 1 ml de solution et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

B. 2 ml de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) du sodium (2.3.1).

ESSAI

COPIE CONTROLEE
SMO ESNL LL LINBACH

Solution S. Effectuez l'opération décrite ci-dessous avec précaution. Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 12 ml d'eau distillée R. Ajoutez 17 ml d'acide chlorhydrique R1, neutralisez à pH 7 avec de l'acide chlorhydrique 1 M et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée R.

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).
Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau R.

Carbonates : au maximum 2,0 pour cent, calculé en Na_2CO_3 comme déterminé dans le dosage.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 50 ppm.
Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 5 ml d'eau R et acidifiez la solution avec environ 4 ml [illegible] sans addition ultérieure d'acide

Dissolvez 0,1 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau R. Prélevez 1 ml de solution ...
à 100 ml avec de l'eau R.

3. 2 ml de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) du sodium (2.3.1).

ESSAI

COPIE CONTROLEE
SMO ,ESIM, EL HARRACH

Solution S. Effectuez l'opération décrite ci-dessous avec précaution. Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 12 ml d'eau distillée R. Ajoutez 17 ml d'acide chlorhydrique R1, neutralisez à pH 7 avec de l'acide chlorhydrique 1 M et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée R.

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et incolore (2.2.2, Procédé II).
Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau R.

Carbonates : au maximum 2,0 pour cent, calculé en Na_2CO_3 comme déterminé dans le dosage.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 50 ppm.
Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 5 ml d'eau R et acidifiez la solution avec environ 4 ml d'acide nitrique R. Complétez à 15 ml avec de l'eau R. La solution, sans addition ultérieure d'acide nitrique dilué R, satisfait à l'essai.

Approuvé par :

Nom	Fonction	Date	Visa
Mlle ISSAAD	DL/14	20/06/2011	

Sulfates (2.4.13) : Au maximum 50 ppm.
Dissolvez 3,0 g d'hydroxyde de sodium dans 6 ml d'eau distillée R et neutralisez à pH 7 avec de l'acide chlorhydrique R (environ 7,5 ml). Complétez à 15 ml avec de l'eau distillée R.

Fer (2.4.9) : Au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (2.4.8) : Au maximum 20 ppm.

12 ml de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la solution à 2 ppm de plomb (Pb) R.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g d'hydroxyde de sodium dans environ 80 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R. Titrez par l'acide chlorhydrique 1 M en présence de 0,3 ml de solution de phénolphtaléine R.

Ajoutez ensuite 0,3 ml de solution de méthylorange R et continuez le dosage par l'acide chlorhydrique 1 M.
1 ml de l'acide chlorhydrique 1 M utilisé dans la 2e partie du titrage correspond à 0,1060 g de Na_2CO_3.

1 ml de l'acide chlorhydrique 1 M utilisé dans les 2 titrages [illegible] 50,00 mg d'alcali total, calculé en NaOH.

COPIE CONTROLEE
SMQ. USINE. EL HARRACH

CONSERVATION

En récipient étanche, en matière non métallique.

POLYSORBATE 80

Polysorbatum 80

DÉFINITION

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement d'Acide oléique (0799), et de sorbitol et de ses anhydrides, éthoxylés par environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, incolore ou jaune-brun.
Solubilité : dispersible dans l'eau, l'éthanol anhydre, l'acétate d'éthyle et le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

Densité : environ 1,10.
Viscosité : environ 400 mPa·s à 25 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.
Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
Comparaison : spectre de référence du polysorbate 80 de la Ph. Eur.

COPIE CONTROLEE
SMQ, USINE, EL BARRACH

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

E. Dissolvez 0,1 g de polysorbate 80 dans 5 ml de chlorure de méthylène R. Ajoutez 0,1 g de thiocyanate de potassium R et 0,1 g de nitrate de cobalt R. Agitez à l'aide d'une baguette de verre.
La solution devient bleue.

ESSAI

Indice d'acide (2.5.1) : au maximum 2,0.

Indice d'hydroxyle (2.5.3, Procédé A) : 65 à 80.

Indice de peroxyde : Au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de polysorbate 80 dans un vase à précipiter de 100 ml et dissolvez dans 20 ml d'acide acétique glacial R. Ajoutez 1 ml de solution saturée d'iodure de potassium R et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R et un agitateur magnétique.

Titrez par le thiosulfate de sodium 0,01 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de thiosulfate de sodium 0,01 M nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de thiosulfate de sodium 0,01 M nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (2.5.6) : 45 à 55, déterminé sur 4 g.
Utilisez 30,0 ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M, chauffez à reflux pendant 60 min et ajoutez 50 ml d'éthanol anhydre R avant le titrage.

CONTROLE
SMQ SAIDAL EL HARRACH

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (2.4.22, Procédé C)

en millilitres,

n_2 = volume de thiosulfate de sodium 0,01 M nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

COPIE CONTROLEE
SMQ . USINE. EL HARRACH

Indice de saponification (2.5.6) : 45 à 55, déterminé sur 4,0 g de poly sorbate 80.
Utilisez 30,0 ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M, chauffez à reflux pendant 60 min et ajoutez 50 ml d'éthanol anhydre R avant le titrage.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (2.4.22. Procédé C).
Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Colonne :

— *matériau :* silice fondue,

— *dimensions :* l = 30 m, Ø = 0,32 mm,

— *phase stationnaire :* macrogol 20 000 R (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Vitesse linéaire : 50 cm/s.

Approuvé par :

Nom

Fonction

20/06/2011
Date

Visa

Calculez la teneur en oxyde d'éthylène à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2 C_{EO} \times A_a}{A_b - A_a}$$

C_{EO} = concentration de l'oxyde d'éthylène dans la solution à examiner (a), en microgrammes par millilitre,

A_a = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_b = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Calculez la teneur en dioxane à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2 \times 1,03 \times C_D \times A_{a'}}{A_{b'} - A_{a'}}$$

C_D = concentration du dioxane dans la solution à examiner (a), en microlitres par millilitre,

1,03 = masse volumique du dioxane, en grammes par millilitre,

$A_{a'}$ = surface du pic dû au dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

$A_{b'}$ = surface du pic dû au dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

COPIE CONTROLE
SMO

SAIDAL BIOTIC USINE EL-HARRACH	Méthode d'Analyse Matière Première SORBITAN (STEARATE DE)	Référence : MA Version : C Date d'applicati

Code : 05910104B

SORBITAN (STEARATE DE)
Sorbitani stearas

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification partielle du sorbitol et de ses mono- et di par l'Acide stéarique 50 (1474) ou l'Acide stéarique 70 (1474).

CARACTÈRES

Aspect : solide jaune pâle, cireux.
Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

COPIE CONTROLE
SMQ . USINE EL HARRACH

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (2.2.15) : 50 °C à 60 °C.
Introduisez la substance à examiner fondue dans les tubes capillaires et laissez reposer à u inférieure à 10 °C pendant 24 h.

B. Le stéarate de sorbitan satisfait à l'essai de l'indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Le stéarate de sorbitan satisfait à l'essai de composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (2.5.1) : au maximum 10,0, déterminé sur 5,0 g de stéarate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (2.5.3, Procédé A) : 235 à 260.

Indice de peroxyde (2.5.5) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (2.5.6) : 147 à 157.
Effectuez la saponification pendant 1 h.

Approuvé par :

SAIDAL BIOTIC USINE EL-HARRACH	Méthode d'Analyse Matière Première SORBITAN (STEARATE DE)	Référence : MAMP 141 Version : C Date d'application : 20/ Pa

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (2.4.22, Procédé C).
Composition en acides gras constitutifs du stéarate de sorbitan :

	Type d'acide gras utilisé	Composition en acides gras
Stéarate de sorbitan (type I)	Acide stéarique 50	*Acide stéarique :* 40,0 à 60,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéariqu* au minimum 90,0 pour cent.
Stéarate de sorbitan (type II)	Acide stéarique 70	*Acide stéarique :* 60,0 à 80,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéariqu* au minimum 90,0 pour cent.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de stéarate de sorbitan satisfont à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Eau (2.5.12) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de stéarate de sorbitan.

COPIE CONTRO
SMQ . USINE. EL HARR

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 0,5 pour cent.

CONSERVATION
A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE
L'étiquette indique le type de stéarate de sorbitan.

SAIDAL BIOTIC USINE EL HARRACH	Méthode d'Analyse Matière Première STÉARYLIQUE « ALCOOL »	Référence : MAMP. 94 Version : D Date d'application : 20/06/2011 Page : 1/2

Code: 05910014 D

STEARYLIQUE (ALCOOL)
Alcohol stearylicus

DÉFINITION
Mélange d'alcools solides, principalement d'octadécan-1-ol ($C_{18}H_{38}O$; M_r 270,5), d'origine animale ou végétale.
Teneur : au minimum 95,0 pour cent de $C_{18}H_{38}O$.

CARACTÈRES
Aspect : paillettes blanches ou sensiblement blanches, onctueuses, granules ou masses.
Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.
L'alcool stéarylique fondu est miscible aux huiles grasses, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est [illegible] plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (2.2.2, Procédé II).
Dissolvez 0,50 g d'alcool stéarylique dans [illegible] R bouillant. Laissez refroidir.

Point de fusion (2.2.14) : 57 °C à 60 °C.

Indice d'acide (2.5.1) : Au maximum 1,0.

Indice d'hydroxyle (2.5.3, Procédé A) : 197 à 217.

Indice d'iode (2.5.4, Procédé A) : Au maximum 2,0.

Dissolvez 2,00 g d'alcool stéarylique dans du chlorure de méthylène R, en chauffant si nécessaire, et complétez à 25 ml avec le même solvant.

Indice de saponification (2.5.6) : au maximum 2,0.

CONTROLEE
USINE EL HARRACH

Approuvé par :

Nom	Fonction	Date	Visa
Mr ISSAAD	DLCQ	20/06/2011	

SAIDAL ANTIBIOTICS UNITE EL-HARRACH	Méthode d'Analyse Matière Première STÉARYLIQUE « ALCOOL »	Référence : MAMP. 94 Version : D Date d'application : 20/06/2011 Page : 2/2

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) : Utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'alcool stéarylique dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'alcool cétylique R dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'alcool stéarylique SCR dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 5 ml avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1 ml de solution témoin (a) et 1 ml de solution témoin (b) puis complétez à 10 ml avec de l'éthanol à 96 pour cent R.

Colonne :
- ***dimensions :*** l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- ***phase stationnaire :*** poly(diméthyl)siloxane R (1 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.
Débit : 1 ml/min.
Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 - 250
	20 - 40	250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.
Injection : 1 µl de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :
- ***résolution :*** au minimum 5,0 entre les pics dus à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique.

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{38}O$.

CHEF CONTROLE
SAIDAL UNITE EL HARRACH

Approuvé par : Mr ISSMAD (Nom) — DLCQ (Fonction) — 20/06/2011 (Date) — Visa

Les milieux de culture :

➢ Milieu thioglycolate :

Il permet la détection des bactéries aérobies anaérobies. Ce milieu de culture est caractérisé par la présence d'un indicateur de réduction : la rézasurine, il permet d'abaisser le potentiel redox du milieu. Une pénétration de l'oxygène de l'air est reconnaissable par un virage de la couleur de cet indicateur au rouge. Il est rose quand il est oxydé et jaune quand il est réduit.

➢ Le bouillon caso (caséine et soja) :

C'est un bouillon à la peptone et caséine et de farine de soja et un milieu nutritif universel exempt d'inhibiteur et d'indicateur, il permet la détection des levures et moisissures, et même des bactéries aérobies.

Dosage de terbinafine par la Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) : produit semi-fini : (2^{éme}méthode)

➢ **Phase mobile** : On mélange 50 V d'une solution de Potassium d'acide d'ortho phosphate **(KH_2 Po_4)** ,0.01 M avec 50 V d'acétonitrile, puis on ajuste le pH à 2.8 avec l'acide phosphorique dilué, ensuite filtrer et dégazer.

➢ **Solution standard** : On dissout une prise d'essai de 50 mg pesée avec précision de terbinafine étalon dans une fiole de 50 ml avec la phase mobile; on la met dans un bain ultrasons pendant 15 minutes, puis on complète au volume avec le même solvant transférer dans une fiole de 100 ml dilué au volume avec le même solvant.

➢ **Solution d'essai** : Dans un erlenmeyer, on introduit une prise d'essai de 2.5 g de crème (cette quantité de crème contient théoriquement 25 mg de terbinafine HCL) qu'on dissout avec 150 ml de la phase mobile et on la met dans un bain ultrason pendant 15 minutes. Après, on la transfère dans une fiole de 250 ml et on complète le volume pour atteindre le trait de jauge avec le même solvant. Puis on filtre. Enfin, 50 ml du filtrat est transféré dans une fiole de 100 ml dilué au volume avec le même solvant.

- **Système chromatographique** :

-Colonne : discovry R C18 (5 µm) d'une longueur 25 cm et d'un diamètre intérieur 4.6 mm.

-Température : température de la chambre.
-Débit : 2 ml/mm
-Volume injecté : 20 µl
-Détecteur UV : 220 µm

- Teneur chlorhydrate de terbinafine :

Formule de calcule : =

Avec :

Fp : la surface du pic du principe actif dans la solution d'essai.

Pr : prise d'essai de la substance de référence.

Fr : surface du pic de la solution de référence.

Pp : prise d'essai de la crème avec critères d'acceptabilité :

N_1 =0.95% à N_2=1.05%.

Dosage de terbinafine par HPLC (produit fini) :(2éme méthode)

a) **Mode opératoire** :

a).1.Phase mobile : On mélange 50 v d'une solution de potassium diacide d'ortho phosphate(KH_2PO_4) 0,01 M avec 50 v d'acétonitrile .puis ajuster le pH à 2.8 avec l'acide phosphorique dilué. Ensuite filtrer et dégazer.

a).2. Solution standard : On dissout une prise d'essai de 50 mg, pesée avec précision, de terbinafine étalon dans une fiole de 50 ml avec la phase mobile mettre dans un bain ultrason pendant 15 min, compléter au volume avec le même solvant. Transférer 5.0 ml de cette solution dans une fiole de 100ml dilué au volume avec le même solvant.

a).3. Solution d'essai : Dans un erlenmeyer on introduit une prise d'essai, exactement pesée, de 2.5g de crème (cette quantité de crème contient théoriquement 2.5 mg de terbinafine HCL).

Puis on dissout avec 150 ml de la phase mobile .Ensuite on met dans un bain ultrason pendant 15 min .puis on la transfère dans une fiole de 250 ml et la complété au volume avec le même solvant puis on filtre, enfin on transfère 50.0 ml du filtrat dans une fiole de 100 ml, puis on dilué au volume avec le même solvant.

- **Système chromatographique** :

-Colonne : discovry ® C18 (5 µm) d'une longueur 25 cm et d'un diamètre intérieur 4.6 mm.

-Température : température de la chambre.
-Débit : 2 ml/mm
-Volume injecté : 20 µl
-Détecteur UV : 220 µm

Teneur chlorhydrate de terbinafine :

Formule de calcule : =

Avec :

Fp : la surface du pic du principe actif dans la solution d'essai.

Pr : prise d'essai de la substance de référence.

Fr : surface du pic de la solution de référence.

Pp : prise d'essai de la crème avec critères d'acceptabilité :

N_1 =0.95% à N_2=1.05%.

•Réaction (a) des chlorures (matière première terbinafine) :

Dissolvez une quantité de la substance à examiner correspondant à 2 mg environ de chlorure (Cl^-) dans 2 ml d'eau R, ou utiliser 2 ml de la solution prescrite. Acidifier par l'acide nitrique dilué R .Ajouter 0.4 ml de solution de nitrate d'argentR1.Agiter et laisser reposer .Il se forme un précipite blanc caillebotté .Centrifuger et laver 3 fois avec 1 ml d'eau R .Effectuer cette opération rapidement, à l'abri d'une lumière vive, sans tenir compte du faire que le liquide surnageant ne devient pas parfaitement limpide. Mettez-le facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.

Les tests d'essai quand on a effectuées sur le principe actif terbinafine sont :

I). Perte a la dessiccation :

I).1. Principe : C'est la détermination de la perte de poids par dessiccation à l'étuve. [**86]**

I).2. Mode opératoire :

Peser rapidement 1g de la matière dans une capsule à fond plat de diamètre 50 mm et de 30 mm de hauteur .Dessécher dans l'étuve à 100-105°C durant 02 h .Placer dans un dessiccateur contenant du gel de silice anhydre. Laisser refroidir puis peser. **[86]**

La perte en masse a été calculée suivant la formule suivante :

$$\mathbf{P_D = (P_1 - P_2)/P_1 * 100}$$

Avec :

P_D : Perte a la dessiccation (%).

P_1 : Poids initial de l'échantillon (g).

P_2 : Poids de l'échantillon après séchage (g)

II).Dosage des cendres :

II).1.Dosage des cendres sulfuriques :

II).1.1.Principe : Ce sont des substances résiduelles non volatilisées recueillies lorsque l'échantillon est calciner avec de l'acide sulfurique concentré, ces cendres déterminent la quantité de substances inorganiques contenues dans la drogue. **[86]**

II).1.2Mode opératoire :

Chauffer un creuset de porcelaine à 600 ±50°C pendant 30 min. Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice et peser. Placer ensuite 1g de l'échantillon. Humecter l'échantillon avec une quantité suffisante de H_2SO_4 dilué (environ 1M) et chauffer lentement jusqu'à carbonisation complète de la matière. Après refroidissement, humecter le résidu avec un peu de H_2SO_4 dilué au demi, chauffer de la même manière jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches. Calciner ensuite à 600 ±50°C jusqu'à

incinération complète du résidu. Laisser refroidir le creuset dans un dessiccateur, puis peser. **[86]**

II).2.Dosage des cendres totales *:*

II).2.1Principe : Elle caractérise la quantité de substances résiduelles non volatilisées lorsque l'échantillon est complètement calciné. **[86]**

II).2.2.Mode opératoire :

Chauffer au rouge un creuset de porcelaine pendant 30 min. Laisser refroidir dans un dessiccateur contenant du gel de silice anhydre, puis peser. Introduire dans le creuset 1g de l'échantillon. Dessécher pendant 1 h à 100-105°C, puis incinérer dans un four à moufle à une température de 600 ± 25°C jusqu'à masse constante. **[86]**

La masse résiduelle a été déterminée comme suit :

$$\boxed{CT = (PF-PV)/PE * 100}$$

Avec :

CT : cendres totales (%).

PV : poids vide du creuset (g).

PE : poids de la prise d'essai (g).

PF : poids final du creuset (g).

II).3.Dosage des cendres chlorhydriques (cendres non solubles dans l'acide chlorhydrique) :

II).3.1.Principe : Les cendres chlorhydriques ou cendres insoluble dans l'acide chlorhydrique consistent en un résidu obtenu en faisant bouillir les cendres totales dans l'acide chlorhydrique à 10%. Leur détermination permet de mesurer la quantité de matières siliceuses, spécialement de sable qui peut souiller l'échantillon. **[86]**

II).3.2.Mode opératoire :

Dans le creuset, ajouter au résidu obtenu, lors de la détermination des cendres sulfuriques ou totales, 15 ml d'eau et 10 ml d'HCl à 10%. Recouvrir d'un verre de montre et faire bouillir doucement pendant 10 min. Filtrer le résidu et laver à l'eau très chaude. Dessécher et incinérer jusqu'au rouge sombre. Laissez refroidir au dessiccateur et peser dans le même creuset. **[86]**

✓ Analyse des excipients :

Tableau16 : Analyse de la matière première d'alcool stéarylique. **[73]**

Analyses/tests	Spécifications/normes	Résultats
Caractères Aspect Solubilité	 -Paillètes blanches ou sensiblement blanche, onctueuses, granules ou masses. -Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à96%. Il est miscible aux huiles grasses, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondu.	 Conforme Conforme
Identification Par chromatographie (HPLC)	Examiner les chromatogrammes obtenus dans le dosage.	Conforme
Essai -Aspect de la solution -point de fusion -Indice d'acide -Indice d'hydroxyle -Indice d'iode -Indice de saponification	 La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin $B_{6.}$ 57ºC à 60 ºC au maximum 1.0 197 à 217 au maximum 2.0 2.0	 Conforme 59.1ºC 0.1 205 1.1 1
Dosage Chromatographie en phase gazeuse	Utiliser le procédé de normalisation	Conforme

Tableau 17 : Analyse de la matière première d'alcool cétylique. **[73]**

Caractères		
Aspect	-Poudre, masse, paillètes ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.	Conforme
Solubilité	-pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96 %.Il est miscible aux huiles végétales ou animales, à la paraffine liquide et a la graisse de laine fondue.	Conforme
Identification		
Par chromatographie (HPLC)	Examiner les chromatogrammes obtenus dans le dosage.	Conforme
Essai		
-Aspect de la solution	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6.	Conforme
-point de fusion	46ºC à 52 ºC	49ºC
-Indice d'acide	au maximum 1.0	0.056
-Indice d'hydroxyle	218 à 238	221
-Indice d'iode	au maximum 2.0	0.50
-Indice de saponification	au maximum 2.0	1.67
Dosage	Utiliser le procédé de normalisation	Conforme
Chromatographie phase gazeuse		

Tableau 18 : Analyse de la matière première d'alcool benzylique. **[73]**

Analyse/tests	**Spécifications/normes**	**Résultats**
Caractères Aspect Solubilité	 -Liquide huileux, limpide, incolore. -Soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96%, aux huiles grasses et huiles essentielles.	 Conforme Conforme
Identification A/Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge B / comparaison	 -Comparable avec le spectre de référence. -Alcool benzylique **SCR**.	 Conforme Conforme
Essai -Aspect de la solution -Acidité -Indice de réfraction -Indice de peroxyde	 La solution est limpide et incolore Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M. 1.538 à 1.541 Au maximum 5.0	 Conforme Conforme Conforme

Tableau 19 : Analyse de la matière première de myristate d'isopropyle. **[73]**

Analyses/tests	**Spécifications / normes**	**Résultats**
Identification Teneur de l'eau B	 55.2986 **CPG** envoyer à rousement gouvuche	 Environ 0.853 Conforme
Essai -Aspect de la solution	 La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J.	 Conforme

-Indice de réfraction	1.434 à 1.437	1.435
-Viscosité	5mPa.s à 6mPa.s	5.5mPa.s
-Indice d'acide	Au maximum 1.0	0
-Indice d'iode	Au maximum 1.0	0.37
-Indice de saponification	202 à 212	203.58 ~204
-Eau	Au maximum 0.1%	0.09
-Cendre totale	Au maximum 0.1%	0%

Tableau 20 : Analyse de la matière première d'hydroxyde de sodium. **[73]**

Analyses/tests	**Spécifications/normes**	**Résultats**
Caractères		
Aspect	-Masses blanches ou sensiblement blanches à structure cristalline, présentées sous forme des pastilles, des cylindres ou de plaques, déliquescents, absorbant facilement le dioxyde de carbone.	Conforme
Solubilité	-Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme
Identification		
A / pH	Au minimum 11.0	11.68
B / réaction **(a)** de sodium	2ml de solution S (voir essai) donnent la réaction(a) du sodium.	Réaction de sodium(a) conforme
Essai		
Aspect de la solution	La solution est limpide et incolore	Conforme

Carbonates Chlorure Sulfates Métaux lourds Fer	Au maximum 2.0% Au maximum 50ppm Au maximum 50ppm Au maximum 20ppm Au maximum 10ppm	0.79% Conforme Conforme Conforme Conforme
Dosage P_e V_1 de NaOH V_2 de Na_2CO_3 Dg de NaOH Dg de Na_2CO_3	 2.0017g 48.65ml 0.15ml 97.0 à 100.5 97.0 à 100.5	 2.0017g 48.65ml 0.15ml 97.21% 0.79%

Tableau 21 : Analyse de la matière première de polysorbate 60. **[73]**

Analyses /tests	**Spécifications /normes**	**Résultats**
Caractères Aspect Solubilité Densité	 -Liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, incolore ou jaune-brun. -Dispersible dans l'eau, l'éthanol anhydre, l'acétate d'éthyle et le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et la paraffine liquide. Environ 1.10	 Présence des taches moves Conforme 1.0679

Viscosité	Environ 400mPa.s à25ºC	435mPa.s
Identification -Première identification : A, D -Seconde identification : B, C, D, E	 A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. B. Indice d'hydroxyle (voir essai) C. Indice de saponification (voir essai) D. Composition en acides gras (voir essai) E. La solution devient bleue	 Conforme Conforme Conforme 91.8% Conforme
Essai -Indice d'acide -Indice d'hydroxyle -Indice de peroxyde -Indice de saponification -composition en acides gras	 Au maximum 2.0 81 à 96 Au maximum 10.0 45 à 55 Chromatographie en phase gazeuse	 0.55 83.05% 0% 54.93 Conforme

<u>Tableau 22</u>: Analyse de la matière première de palmitate de cétyle. **[73]**

Analyses/tests	**Spécifications /normes**	**Résultats**
Caractères Aspect	 -Paillettes, plaque ou poudre cireuses et blanches ou sensiblement blanches.	 Conforme

Solubilité	-pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre bouillant et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éther de pétrole, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.	Conforme 52.6ºC~53ºC (palmitate de cétyle 95).
Identification	A-Le palmitate de cétyle satisfait aux limites du dosage et le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente le (s) pic(s) principe (aux) typique(s) du produit. (CPG) B-Indice de saponification (voir essai)	Conforme 114
Dosage Chromatographie en phase gazeuse	-Utiliser le procédé de normalisation (≥90.0%)	99.3% (conforme)

Tableau 23 : Analyse de la matière première de stéarate de sorbitan. **[73]**

Analyses /tests	**Spécifications /normes**	**Résultats**
Caractères Aspect Solubilité	-Solide jaune pâle, cireux. -Pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, peu soluble dans l'alcool	Conforme Conforme
Identification	A-Point de fusion 50ºC à60ºC B- Le stéarate de sorbitan satisfait à l'essai de l'indice d'hydroxyle (voir l'essai). C- Le stéarate de sorbitan satisfait à	51ºC Conforme

	l'essai de composition en acide gras (voir essai)	Conforme
Essai -Indice d'acide -Indice d'hydroxyle -Indice de peroxyde -Indice de saponification -Composition en acide gras -Métaux lourds -Eau -cendres totales	 -Au maximum 10.0, déterminé sur 5.0g de stéarate de sorbitan. 235 à 260 -Au maximum 5.0 147 à157 effectuer la saponification pendant 1h. -Chromatographie en phase gazeuse. -Au maximum 10ppm -Au maximum 1.5%, déterminé sur 1.00g de stéarate de sorbitan. -Au maximum 0.5%	 4.4 242 0.58~0.6 136.9 Conforme Conforme Conforme 0.4%

Tableau24 : Analyse de la matière première d'eau purifiée. **[73]**

Analyses/tests	**Spécifications /normes**	**Résultats**
Caractère Aspect	 Liquide limpide et incolore.	 Conforme
Essai Nitrate Aluminium Métaux lourds Conductivité	 Au maximum 0.2ppm Au maximum 10ppb Au maximum 0.1ppm ≤4.3µm	 Conforme Conforme Conforme 1.95

Substances oxydables		Conforme

Bibliographie

[1] : H .BOUCHENDOUKA . Rapport de stage de l'usine BIOTIC El-Harrach. Alger .2005.

[2] : Document apporté de la direction des utilités (BIOTIC).2007.

[3]: http: // www. SAIDALgroup.dz/geography/BIOTIC EL-HARRACH/SAIDAL.htm.

[4]: www.google maps.dz.

[5] : N.SELMANE , L.BAAZIZ, mémoire de fin d'étude : étude de la validation d'une méthode de dosage par UV/visible de principe actif d'acide fusidique dans la pommade ACIFUDAL 2% , université des sciences et de la technologie HOUARI BOUMEDIENE , Alger BAB EL-ZOUAR , 2007.

[6]: Anonyme mémoire de fin d'étude ; option analyse, (U.S.T.H.B) ,2006-2007.

[7]:M. HEINZLULL, M. KLAUS, A. CHITZIEGLER .Médecine-Sciences, Atlas de poche de pharmacologie, 2ème édition, 1990.

[8]: D. WOUESSI DJEWE, formes galéniques administrées par voie cutanée.2010/2011.

[9] : D. KASSA, N. BENOUNICHE, A. OUALI, R. DENINE, Tome II, Collection le cours de pharmacie galénique ; Place centrale de Ben AKNOUN ; 1992.

[10] : A. Le Hir, J.C.Chaumeil, D.Brossard. ELSEVIER MASSON ; Pharmacie galénique (Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments) ,9e édition, 2009

[11] : KASSA Djelloul, BENOUNICHE Nachida, OUALI Aomar, DENINE Rachid « cours pharmacie galénique Tome II, INESSM-Alger, Département de pharmacie, 1992.

[12] : M. GARNIER, J. DELAMARE, Dictionnaire illustré des termes de médecine,30e éd. ED. Maloine, Paris, P 1088, 2002. (ISBN 978-2-224-03092-6).

[13]: K. LEAN MOORE, F. ARTHUR. DALLEY, Antomie médical, de Boech superieur.P. 2001.

[14] : http:// www.google.dz/la coupe de la peau.html.

[15]: Voies d'administration des médicaments.9782294738265.Pdf.

[16]: O. ALLO, P. BLANC, M. A. DALMASSO, pharmacie galénique B .P.2ème édition 2005.

[17]: www.la liste des maladies infectieuses.html.

[18] : O. ALLO, P. BLANC, M.A. DALMASSO ; Pharmacie galénique B.P.2eme édition ; 2005.

[19] : Dr F. PEBRET, livre maladies infectieuses, toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales, édition heures de France.2003.

[20] : http://www.passeportsante.net/problemes-et-maladies-p69/maladies-infectieuses-92.

[21] : Les images sur les dermatophytes et les candidoses-Recherche google.html.

[22]: R. CLEMENCE, M. DONGMO, Evaluation de l'activité antidermatophytique des extraits au méthanol et fractions d'acalyphamanniane (euphorbiacées et tristemma hirtum), 2009.

[23] : Mr. Mathieu, les champignons, html, 2002.

[24] :http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/mst/sa_4258_antifongiques.htm.

[25] :File:///D:/M%C3%A9moire/d%C3%A9finition%20du%20terme%20champignon,%20m%C3%A9canisme%20d'action%20des%20champignons,%20ou%20trouve%20t%20on%20les%20champignons,%20comment%20se%20d%C3%A9veloppent%20les%20champignons,%20les%20pathologies%20les%20plus%20courantes%20dues%20aux%20champignons,%20comment%20se%20prot%C3%A9ger%20des%20champignons.html.

[26] : AL-SHORBAJI FN,GOZLAN RE,ROCHEB,BRITTON JR,ANDREAU D, The alternate role of direct and environmental transmission in fungal infections disease in wildlife ;threats for biodiversity conservation ; 5:10368,20.mai.2015.

[27]: www. Mycoses — Wikipédia.htm.

[28] :File:///D:/M%C3%A9moire/les%20images%20sur%20les%20candidoses%20-%20Recherche%20Google.html.

[29]: J.M.ITEM 87-Infections cutanéo-muqueuses bactériennes et mycosiques : infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères CEDCF 1, 2,2012.

[30]:File:///D:/M%C3%A9moire/les%20image%20sur%20les%20dermatophytes%20-%20Recherche%20Google.html.

[31] :J.M.Bonnet blanc. Infections cutanéo-muqueuses bactériennes et mycosiques ; infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères .Annales de dermatologie et de vénéréologie-(139) :A47-A51.2012.France.

[32] :File:///D:/M%C3%A9moire/Comment%20soigner%20une%20mycose%20des%20pieds%C2%A0%20%20_%20Sant%C3%A9%20Magazine.htm.

[33] :File:///D:/M%C3%A9moire/Mycoses%20champignons%20traitements%20-%20Les%20antifongiques%20-%20Doctissimo.html.

[34] :File:///D:/M%C3%A9moire/Mycoses%20%20%20la%20chasse%20aux%20champignons.htm.

[35] :M.DEVELOUX, S.BRETAGNE, Candidoses et levinoses diverses, Maladies Infectieuses ; Encycl. Méd. Chir. (Elsevier SAS, Paris, 8-602-A-10,1-15, 2005).

[36] : File:///D:/M%C3%A9moire/Les%20mycoses%20-%20Onmeda.fr.htm.

[37] : M.ANDRE. Mycoses Vaginale, premier responsable : candida albicans. Impact Médicine Hebdo n° 453- ; 367; 1999.

[38] :File:///D:/M%C3%A9moire/Comment%20soigner%20une%20mycose%20des%20pieds%C2%A0%20%20_%20Sant%C3%A9 %20Magazine.htm.

[39] : Dr F. PEBRET, livre maladies infectieuses, toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales, édition heures de France.2003.

[40] : M. GEVREY. Infections à chlamydia tranchomatis : priorité au dépistage. Impact Médecin Hebdo ; n° 453 :38-40 ; 1999.

[41]:File:///D:/M%C3%A9moire/Comment%20soigner%20une%20mycose%20des%20pieds%C2%A0%20%20_%20Sant%C3%A9%20Magazine.htm.

[42]: Pharmacopée européenne,8ème édition, 2014.

[43] : Santé-médecine .journal des femmes.com

[44] : Le dictionnaire Vidal®, 89èmeédition, 2013.

[45] : EPE /SPA. GROUPE INDUSTRIAL SAIDAL [DZ] https://www.Saidal group.dz/nos-produits/dermatologie/item /204-LAMIDAZ®.

[46] : A. Le Hir, J.C.Chaumeil ; D. Brossard, MASSON « pharmacie galénique (Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments) »,9e édition ,2009.

[47] : Rapport de stage de l'industrie SAIDAL EL-HARRACH, Alger.2006.

[48] :File:///D:/memoire%20/image%20sur%20les%20broyeur%20%C3%A0%20cylindres%20-%20Recherche%20Google.html.

[49] : Document apporté de la direction de production, SAIDAL, EL-HARRACH ,2007.

[50] :www.Remplisseuse COMADIS .html.

[51]:www.Etuyeuse CAM type. JACQUART et FILS. html.

[52] : www.Vignettes,Etiqueteuses,France.html.

[53]:www.Encaisseuses SM80.html.

[54]: M. FEINBERG. Une approche chimio-métrique de l'assurance qualité au laboratoire. Masson.1996.

[55] : Melle K. MOULAY OMAR, Mémoire de fin d'étude << Procédé de Fabrication des Solutés massifs Flacons à solution Réhydratation>>, Université M'hamed Boguarra-Boumerdes, 2005.

[56] : L. PARIENTE. Méthodes Physico-chimiques d'analyse.

[57]: J. HENKEL. Essentials of Drug Product Quality, The Mosby Company (pp. 130-133).

[58]: C. FRANCIS ROUESSA, C.ANNICK ROUESSA, D. GUCHE, Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales modernes .6e édition.2004.

[59] : Image apportée de laboratoire de contrôle de qualité.2016.

[60]: Light-Scattering and Molecular Spectrophotometer [Archive].

[61]: L.R .SNYDER, J.J KIRLKLAND. Introduction to the modern chromatography, 2 nd.ed, John Wiley and sons, 1979.

[62]:https://www.google.dz/search?q=appareil+de%27+HPLC+phase+liquide&espv=2&biw=1366&bih=667&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwi94sKG1e3MAhUIahoKHYIsCCcQsAQILw#imgdii=3dnMKCmQ4pXb9M%3A%3B3dnMKCmQ4pXb9M%3A%3BDTUD58T4g8pI4M%3A&imgrc=3dnMKCmQ4pXb9M%3A**.**

[63] : HPLC Principe et appareillage Extrait du Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen, janvier 2010.

[64] : C. FRANCIS ROUESSA, C.ANNICK ROUESSA, D. GUCHE, Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales modernes .6e édition.2004.

[65] :https://www.google.dz/search?q=l%27image+sur+la+chromatographie+sur+couche+mince&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjzq_ih_-3MAhULuhoKHQjyBUIQsAQIGg&biw=1366&bih=667.

[66] : Melle K .MOULAY OMAR, Mémoire de fin d'étude << Procédé de Fabrication des Solutés massifs Flacons à solution Réhydratation>>, Université M'hamed Boguarra-Boumerdes, 2005.

[67] : Image de LAMIDAZ 1% apportée de l'industrie SAIDAL ELHARRACH, Alger, 2016.

[68] : http : //www.edqm.en/store.Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé.

[69]: Le Handbook of pharmaceutical excipients, 6th, edition, pof.

[70] : Anonyme mémoire de fin d'étude : Etude de la validation d'une méthode de dosage par UV/visible du PA acide fusidique dans la pommade ACIFUDAL 2%, 2006-2007.

[71]:https://www.google.dz/search?q=l%27image+sur+terbinafine+poudre&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjmh4qx-e3MAhXC2xoKHVQwAP4Q_AUIBygB&biw=1366&bih=667#imgrc=mp8ocNxoiBTnkM%3A.

[72]: Pharmacopée européenne 8 ème édition, 2014.

[73]: Document apporté de laboratoire de contrôle de qualité de SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH, Alger ,2016.

[74]: Bulletin d'analyse de terbinafine. (Voir annexe1)

[75]: Pharmacopée européenne 01/2008 : 0518

[76] : Schéma apporté de la production de SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH, Alger, mars 2016.

[77] : L'image apportée de l'industrie pharmaceutique SAIDAL, ELHARRACH, BIOTIC, Alger, 2016.

[78] : Document apporté de l production de l'industrie SAIDAL, BIOTIC, EL HARRACH, Alger, avril 2016.

[79] : Les photos des matérielles de la production et de contrôle de LAMIDAZ1%, SAIDAL, BIOTIC, EL HARRACH, mars 2016.

[80] : http: // www.uv-icsn,cnrs-gif.fr.

[81] : Rapport de stage de la production de SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH, Alger, 1992.

[82] : H. Bouchendouka. Rapport de stage de l'usine BIOTIC El-Harrach. Alger2005.

[83] : L'image de l'aspect de LAMIDAZ de produit semi fini apportée de laboratoire de contrôle de qualité, SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH, Alger, avril 2016.

[84] : Document apportée de laboratoire microbiologie SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH, Alger ,2014.

[85] : Les images apportées de laboratoire microbiologie de l'industrie SAIDAL, BIOTIC, EL-HARRACH, Alger ,2016.

[86] : R.R paris, Moyes H-Précis de matière médicale-Tome 1, édition MASSON, Paris. 1976.

RESUME

Dans ce travail qui est effectué à l'usine SAIDAL-BIOTIC d'EL-HARRACH (Algérie) ,nous avons mené une étude générale sur le procédé de fabrication d'une crème antifongique LAMIDAZ®1 % (terbinafine) , une forme médicamenteuse qui exige durant tous les stades de son élaboration une rigueur toute particulière dans l'application des règles de BPF et/ou BPL.D'après les analyses effectuées sur la matière première entrant dans la composition de ce médicament, sur le produit en cour de fabrication et le produit fini, on constate que les résultats obtenus sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne. Donc ce médicament est prêt pour la commercialisation.

✓ ***Les mots clés:*** SAIDAL, LAMIDAZ ®1 %, terbinafine, crème, antifongique.

ABSTRACT

In this work which is considered at SAIDAL-BIOTIC factory in EL-HARRACH (Algiers), we conducted a general study on the manufacturing process of the cream antifungal LAMIDAZ® 1% (terbinafine), a drug form that demands during all steps of its production a very particular rigor in the application of the rules of BPF or BPL. According to the analyzes realized on the raw material for the product, on the product during manufacture and finished product, we can affirm that the results obtained conform with standard norms required by the European Pharmacopoeia. So this drug is ready for commercialization.

✓ ***Keys words*:** SAIDAL, LAMIDAZ ®1 %, terbinafine, cream, antifungal.

ملخص

في هذا العمل العلمي التطبيقي الذي أنجز في مصنع صيدال بيوتيك الحراش-الجزائر يدور حول الدراسة العامة لكيفية إتباع مسلك لصناعة مرهم مضاد للفطريات لاميداز1٪(تيربينافين), الذي هو نمط صالحة للمداواة . يتطلب أثناء كل مرحلة بإعداده من شدة الحرص على أن يكون مطبق حسب القواعد (BPF) أو (BPL) الموضوعة في دستور.

و من جراء التحاليل و الدراسات المطبقة على المواد الأولية الداخلة في تركيب المنتج, و على المنتج في مرحلة التصنيع و المنتوج النهائي, نستنتج من أن النتائج المتحصل عليها مطابقة للمعايير و المقاييس المرسومة من طرف**"دستور الأدوية الأوروبية"**
من هنا عبر كل هذه المراحل المدروسة يستطيع المنتوج (لاميداز 1٪) أن يصبح جاهزا للتسويق ...

✓ ***الكلمات المفتاحية*:** صيدال, لاميداز 1 ٪ , تيربينافين ,مرهم , مضاد للفطريات.

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

Menniche Kaissa
Derbal Soumia

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

Procédé de fabrication de crème LAMIDAZ 1%

Soutenu le 05 /06 / 2016

Devant le jury composé de :

Mme A.CHETOUANI	MC B	UAMO, Bouira	Présidente
Mme R.GUEDOUARI	MAA	UAMO, Bouira	Promotrice
Mme M.AZZI	MAB	UAMO, Bouira	Examinatrice

Dédicaces

A mes très chers parents que j'aime beaucoup, mon père qui m'a encouragé pour finir mes études à ma belle mère qui a été prés de moi durant tous le long chemin d'étude en université.

A la mémoire de la regrettée Allouche Dalila, ma mère, que Dieu l'accueille dans son vaste paradis et que ce travail soit pour eux le témoignage a ma plus profonde reconnaissance pour leurs souffrances et leurs sacrifices.

Je dédie ce modeste travail avec tout mon profond respect :

A mon cher grand frère Mustapha pour leur soutient.

A mes chers copines : soumia, kenza, fahima a mon oncle meziane et ma tante noura et leurs deux filles Aiman et Nour El -Houda et à toutes ma famille.

kaissa

Rmerciement

Avant tout, je remercie le Bon Dieu tout puissant soit loué et honoré, pour sa sécurité, sa contribution et sa miséricorde qu'il nous a donné la force et de nous avoir permis d'arriver à ce stade-là durant la réalisation de ce modeste travail ,et pour tout ce qu'il a fait pour nous durant toute notre vie.

On exprime nos profondes gratitudes à tous les enseignants qui nous ont enseigné, durant notre cursus universitaire.

Nous tenons à remercier Mme Bouchendouka Houria pour son orientation et leur confiance au sein de la société SAIDAL (et tout le personnels de l'unité BIOTIC d'El-Harrach).

Nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Mme R. GUEDOUARI pour nous avoir guidés et encouragés durant ce travail et à Mr .Beddek pour leur l'aide apportée à notre travail.

Nous remercions vivement les membres jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'être examinatrices de notre mémoire, qu'ils trouvent ici l'expression de notre haute considération.

A nos parents qui voient aujourd'hui leurs efforts et leurs sacrifices couronnés par ce mémoire. Ils ont veillé à notre éducation avec amour et affectation.

Que Dieu nous permette de leur rendre au moins une partie, aussi infime soit elle, de tous ce que nous leurs devons.

Toutes ces personnes ont contribué, par leur disponibilité et leur humeur, à rendre notre stage enrichissant et motivant.

Et encore merci.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents

À mon cher mari Saïd BEDDEK

À mes frères : Kamel, Abed-el-moumen et saib

À Kaissa, Kenza, Sabrina, malkheir et Naima

À tous mes enseignantes et enseignants

À tous mes amis et à toute ma famille

Et à tous les gens qui nous ont aidé de prés ou de loin

Soumia

Sommaire

Sommaire ……i

Symboles et abréviations……..vi

Liste des figures…….....x

Liste des tableaux…….xii

Introduction……**01**

Partie Théorique

Chapitre I : Présentation de l'entreprise

I.1-Présentation générale de l'entreprise SAIDAL……..**03**

I.2- Présentation de l'usine BIOTIC d'EL HARRACH ……**04**

I.3- Situation géographique de l'usine ……**04**

Chapitre II : Forme pharmaceutique et voie d'administration

II.1.Description de la forme pharmaceutique ……..**05**

II.1.1.Définition générale des préparations semi- solides destinées à la voie cutanée **06**

II.1.2.Les principaux types de préparations semi- solides pour application cutanée……....**06**

II.1.2.1.Les pommade …….....**07**

II.1.2.2.Les pâtes…….....**07**

II.1.2.3.Les gels……**07**

II.1.2.4.Les crèmes ……...**08**

II.2.Exemples d'excipients mis en œuvre dans la fabrication des crèmes……**08**

II.3.Voie d'administration ……..**08**

II.3.1.Voie cutanéo-muqueuse …….....**09**

II.3.2.La peau ……**09**

Chapitre III : Présentation de médicament et de la maladie

III.1. Présentation de la maladie ……**11**

III.1.1.Définition ……..**11**

III.1.2.Les types d'infections……...**11**

III.2. Les champignons et les bactéries……...**11**

III.2.1.Le mécanisme d'action des champignons……**12**

III.3.Mycose……**12**

III.3.1.Les candidoses….....**12**

III.3.2 .Les dermatophytes ……..**12**

III.4. Le mode d'action des mycoses ……**13**

III.5.L'identification des mycoses……..**14**

III.5.1.Les symptômes des mycoses ……**14**

III.5.2.Les causes des mycoses……...**14**

III.5.3.Traitement des mycoses ……**15**

III.6 .Présentation de médicament …….....**17**

III.6.1.Terbinafine (P.A)……....**17**

III.6.2. Les différentes nomenclatures de terbinafine ……..**17**

III.6.3.Caractères ……..**18**

III.7.Lamidaz 1% crème (terbinafine) ……**18**

III.7.1. Forme et présentation ……**18**

III.7.2 .Composition ……18

III.7.3. Indications ……....19

III.7.4.Posologie / Mode administration ……..19

III.7.5. Contre -indication ……19

III.7.6. Mises en garde/précautions d'emploi ……..20

III.7.7. Effets indésirables …….....20

III.7.8. Pharmacodynamie ……....20

III.7.9. Pharmacocinétique ……20

III.7.10. Modalité de conservation……...…20

III.7.11.Prescription / délivrance/ prise en charge ……...20

Chapitre IV : Procédé de fabrication des crèmes

IV.1.Les étapes de préparation des crèmes……21

a)-Salle de réception des matières premières ……..21

b)-Salle de fusion……...21

c)-Salle de fabrication……21

IV.1.1. Matériel ……22

IV.1.2.Mode d'introduction des principes actifs……24

IV.1.3.Essais ……24

IV.1.4.Homogénéité……....24

IV.1.5.pH ……...24

IV.1.6.Stérilité ……25

IV.2.Conditionnement……25

IV.2.1.Les équipements entrants dans le conditionnement …….....26

a)-La remplisseuse……26

b)-Etayeuse……26

c)-Vignetteuse……26

d)-Encaisseuse ……..26

IV.3 Conservation ……26.27

Chapitre V : Assurance et contrôle de qualité

V.1. Principes de l'assurance qualité……28

V.1.1.Définition de la qualité de l'analyse ……28

V.1.2. Définition de la qualité……28

V.2.Exemples de référentiel : les bonnes pratiques de laboratoire ……28

V. 2.1. Exigences BPL……28

V.3 .Le contrôle physicochimique……29

V.3.1. Spectrophotométrie UV-visible……..29

V.3.2Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)……..30

V.3.3 La chromatographie sur couche mince (CCM)……...31

V.4.Contrôle microbiologique ……32

V.4.1. Essais de stérilité ……32

V.4.2. Essai de dénombrement……...32

V.5.Contrôle pharmacotoxicologie ……..32

Partie Pratique

I. Le but du travail ……34

II.LAMIDAZ® 1 % ……...34

III. Analyse des matières premières ……...35

III.1. Analyse de principe actif (Terbinafine)……**35**

IV. Etapes de préparation de la crème……**39**

V. Analyse et contrôle de qualité ……..**43**

V.1.Analyse physico-chimie :(Produit semi-fini)……....**43**

VI. Contrôle du produit fini ……..**47**

Conclusion …….**56**

Glossaire

Annexes

Bibliographie