

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

HAMDACHE Djamila  
LAIFAOUI Fatma zohra

Pour l'obtention du diplôme de

## MASTER

Filière: GENIE DES PROCÉDES  
Spécialité : GENIE PHARMACEUTIQUE

**Procédure de fabrication et contrôle qualité d'un  
médicament antifongique sous forme d'un comprimé  
LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg.**

Soutenu le 05/06/ 2016

Devant le jury composé de :

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

## Remerciements

*Nous tenons à remercier notre DIEU, tout puissant, pour nous avoir accordé la santé et la force et la volonté de compléter ce travail.*

*Ce travail a été réalisé grâce à la collaboration de la filiale BIOTIC de Gué de Constantine du groupe SAIDAL et L'UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ DE BOUIRA, Faculté des Sciences et Science Appliquée, Département de Génie des Procédés.*

*Nous remercions très sincèrement Dr. CHETOUANI Asma promotrice de ce projet qui nous a fait don de ses précieux conseils, fruits de son expérience, qui ont été à base de notre apprentissage et pour avoir dirigé ce travail avec beaucoup d'attention et de disponibilité. Ce fut un réel plaisir de bénéficier à la fois de ses connaissances Scientifiques et techniques mais aussi de ses qualités d'écoute et pédagogique.*

*Ainsi nous tenons à remercier les membres de jury qui ont bien voulu examiner ce travail.*

*Il nous particulièrement agréable d'adresser nos sincères remerciements aux membres du laboratoire de contrôle de qualité et de l'atelier de production pour leur accueil bienveillant, leurs conseils très précieux et leurs encouragements ainsi que pour la confiance qu'ils nous ont constamment témoigné.*

*Nos remerciements les plus sincères à tous nos enseignants qui ont assuré notre formation et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

## Dédicaces

*Avec une énorme joie, je dédie ce modeste travail à ceux que j'aime et ceux qui m'aiment et qui sont très chers à mon cœur :*

*A la plus belle bougie de ma vie qui a éclairé ma vie depuis ma naissance à ce jour, avec sa lumière douce j'ai pu parcourir ce chemin sous ses conseils et ses orientations, à ma mère.*

*A mon très cher père qui n'a jamais cessé de veiller à mon instruction et mon éducation et de m'encourager au cours du long chemin de mes études.*

*A ma grand mère maternelle qui m'a toujours aidée avec ses prières.*

*A mon très cher frère 'Kamel', et sa famille je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*A mes adorables sœurs : Farida, Djaouida, Leila, Warda, Hafidha, Sihem, qui veillent à mon bonheur et leurs époux et leurs enfants.*

*A mon très cher mari 'Hamza' qui j'ai trouvé l'homme de ma vie et la lumière de mon chemin, qui a su m'encourager dans les moments difficiles et à ma belle famille.*

*A tous mes oncles et toutes mes tantes et leurs enfants.*

*A ma binôme Djamilia et sa famille et toutes mes amies qui ont donné preuve d'une véritable amitié.*

*A tous mes collègues de promotion Génie des procédés.*

*Tout ceux qui m'aiment et que j'aime trouveront l'expression de ma plus profonde gratitude.*

*Fatma zohra*

# Dédicaces

*Avec une énorme joie, je dédie ce modeste travail à ceux que j'aime et ceux qui m'aiment et qui sont très chers à mon cœur :*

*A la plus belle bougie de ma vie qui a éclairé ma vie depuis ma naissance à ce jour, avec sa lumière douce j'ai pu parcourir ce chemin sous ses conseils et ses orientations, à ma mère.*

*A mon très cher père qui n'a jamais cessé de veiller à mon instruction et mon éducation et de m'encourager au cours du long chemin de mes études.*

*A mes grands parents paternels et maternels qui m'ont toujours aidé avec leurs prières.*

*A mon très cher frère 'Idir', je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*A mes adorables sœurs : Ghania, Samia, Aicha, Farida, Sihem qui veillent à mon bonheur.*

*A mon fiancé 'Rafik' qui a su m'encourager dans les moments difficiles et à ma belle famille.*

*A tous mes oncles et toutes mes tantes et leurs enfants.*

*A ma binôme fatma Zohra et sa famille et toutes mes amies qui ont donné preuve d'une véritable amitié.*

*A tous mes collègues de promotion Génie des procédés.*

*Tout ceux qui m'aiment et que j'aime trouveront l'expression de ma plus profonde gratitude.*

DJAMILA

# ***SOMMAIRE***

# Sommaire

Sommaire.....	i
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux .....	ix
Liste des abréviations .....	xii
Introduction générale.....	01

## PRÉSENTATION DE GROUPE SAIDAL

1. Présentation de groupe SAIDAL.....	03
1.1. Historique.....	03
2. Organisation du groupe SAIDAL.....	05
2.1. La direction générale du groupe .....	05
2.2. Les sites de production .....	05
2.2.1. Site de production de Dar El Beida.....	05
2.2.2. Site de production de Médéa.....	06
2.2.3. Site de production de Constantine.....	06
2.2.4. Site de production du Gué de Constantine.....	07
2.2.5. Site de production d'El-Harrach .....	07
2.2.6. Site de production de Cherchell .....	07
2.2.7. Site de production de Batna .....	07
2.2.8. Site de production d'Annaba.....	07
2.2.9. Site de production de Constantine- unité d'Insuline.....	07
2.3. Les centres de distribution .....	07
2.3.1. Centre de Distribution Centre (UCC) .....	06
2.3.2. Centre de Distribution Est (UCE) .....	06
2.3.3. Centre de Distribution Ouest (UCO) .....	08
2.4. Les filiales et les participations.....	08
2.4.1. Les filiales .....	08
2.4.2. Les participations .....	09

## CHAPITRE I : Généralités sur les comprimés

I.1. Généralités.....	12
-----------------------	----

I.1.1. Définition.....	12
I.1.2. Catégories des comprimés.....	12
I.1.3. Intérêt de forme galénique «Comprimé».....	13
I.1.4. Voies d'administration .....	14
I.2. Composition d'un comprimé.....	14
I.2.1. Principe actif.....	14
I.2.2. Excipient.....	14
I.3. Aspect biopharmaceutique .....	15
I.3.1. Etapes avant de passage du principe actif dans le sang.....	15
I.3.1.1. Désintégration de cp .....	15
I.3.1.2. Dissolution des substances actives .....	15
I.3.2. Profile de libération .....	15
I.4. Méthodes de fabrication des comprimés.....	16
I.4.1. Compression direct.....	17
I.4.1.1. Avantages de compression direct .....	18
I.4.1.2. Inconvénients de la compression directe .....	18
I.4.1.3. Excipients pour la compression directe .....	18
I.4.1.4. Etapes de compression direct.....	20
❖ Machine à comprimer alternative.....	20
❖ Machine à comprimer rotative.....	21
I.4.2. Procédé de fabrication par granulation humide.....	21
I.4.2.1. Humidification ou mouillage.....	21
I.4.2.2. Granulation proprement dite.....	22
I.4.2.3. Séchage de granulé .....	22
I.4.2.4. Calibrage.....	22
I.4.2.5. Lubrification .....	22
I.4.2.6. Compression .....	22
I.4.3. Procédé de fabrication par granulation sèche.....	22
I.5. Essais des comprimés.....	23
I.5.1. Matière première .....	23
I.5.2. Au cours de fabrication .....	23

I.5.3. Contrôle du produit fini .....	23
I.5.3.1. Uniformité de teneur .....	23
I.5.3.2. Uniformité de masse .....	23
I.5.3.3. Friabilité .....	23
I.5.3.4. Dureté .....	23
I.5.3.5. Désagrégation .....	23
I.5.3.6. Dissolution .....	23
I.5.3.7. Dosage du principe actif .....	24

## **CHAPITRE II : Les champignons et les antifongiques**

II.1. Les microbes .....	25
II.1.1. Les bactéries .....	25
II.1.2. Les virus .....	26
II.1.3. Les protozoaires et les champignons .....	26
II.2. Généralités sur les champignons .....	26
II.2.1. Définition .....	26
II.2.2. Classification .....	28
II.2.3. Le cycle de reproduction des champignons .....	29
II.2.4. Les différents types des champignons .....	29
II.2.4.1. Les champignons mycorhiziens .....	30
II.2.4.2. Les champignons saprophytes .....	30
II.2.4.3. Les champignons parasites .....	30
II.2.4.4. Les champignons symbiotiques .....	31
II.2.5. Aspect morphologique des champignons .....	31
II.2.6. Caractéristiques générales des champignons .....	31
II.3. Les classes thérapeutiques .....	31
II.4. Les antifongiques .....	32
II.4.1. Définition .....	32
II.4.2. Les différentes familles d'antifongiques et leur mécanisme d'action .....	32
II.4.2.1. Les antifongiques d'origine naturelle .....	34
✓ La griséofulvine .....	34
✓ Les polyènes .....	35



II.4.2.2. Les antifongiques de synthèse .....	36
A. Les dérivés azolés.....	36
B. Morpholine .....	38
C. Les allyamines.....	38
II.4.3. Différentes voies d'administration des antifongiques en fonction des formes galénique.....	39
II.4.3.1. Les antifongiques systémiques .....	39
II.4.3.2. Les antifongiques topiques.....	40
<b>CHAPITRE III : Présentation et procédé de fabrication de LAMIDAZ®</b>	
<b>250mg</b>	
III.1. Présentation de la forme pharmaceutique.....	41
III.1.1 Composition de LAMIDAZ® 250mg.....	41
III.1.1.1. Description de la molécule.....	42
1) Propriétés physicochimiques de Terbinafine.....	42
2) Classe pharmaco-thérapeutique.....	42
3) Indication thérapeutique .....	42
4) Contre- indications .....	43
5) Posologie .....	43
6) Précaution d'emploi .....	43
7) Surdosage .....	43
8) Effets indésirables .....	43
III.2. Matériels.....	44
III.2.1. Matériels utilisés lors de fabrication.....	44
III.2.2. Matériel lors de contrôle in process.....	45
III.3. Procédé de fabrication de LAMIDAZ®250 mg.....	46
III.3.1. Le nettoyage .....	46
III.3.2. Tamisage des matières premières .....	46
III.3.3. Pesée des matières premières.....	46
III.3.4. Préparation de la solution liante.....	47
III.3.5. Mélange des poudres à sec.....	47
III.3.6. Granulation par voie humide.....	47

III.3.6.1. Mouillage.....	47
III.3.6.2. Démassage.....	47
III.3.7. Séchage .....	48
III.3.8. Calibrage .....	48
III.3.9. Lubrification.....	48
III.3.19. Compression.....	49
III.3.23. Conditionnement .....	52
III.3.23.1. Conditionnement primaire.....	52
III.3.23.2. Conditionnement secondaire .....	52
III.3.23.3. Conditionnement tertiaire.....	52
<b>CHAPITRE IV: Analyses et contrôles de LAMIDAZ 250mg</b>	
IV.1. Matériels.....	54
IV.1.1. Biologique .....	54
IV.1.1.1. Produit.....	54
IV.1.1.2. Animaux.....	54
IV.1.2. Non biologique .....	55
IV.1.2.1. Verreries et autres .....	55
IV.1.2.2. Milieu de culture .....	55
IV.1.2.3. Appareillage .....	56
IV.1.2.4. Echantillonnage.....	56
IV.2. Contrôles .....	57
IV.2.1. Contrôles physicochimiques.....	57
IV.2.1.1. Contrôles physicochimiques de la matière première .....	57
1) Terbinafine chlorhydrate .....	57
A. Caractères organoleptique .....	57
B. Identification.....	58
C. Essais .....	58
2) Cellulose microcristalline .....	60
A. Caractères organoleptique .....	61
B. Identification.....	61
C. Essais .....	61

IV.2.1.2. Contrôles physicochimiques de produit fini .....	66
A. Caractères organoleptiques.....	66
B. Poids moyen.....	66
C. Uniformité de masse .....	67
D. Friabilité .....	67
E. Temps de délitement .....	68
F. Test de dissolution.....	68
G. Dosage de principe actif par HPLC.....	70
IV.2.2. Contrôle microbiologique.....	72
IV.2.2.1. Contrôle de la pureté microbienne de produit fini .....	72
A. Un dénombrement des germes viables totaux .....	72
B. Recherche de micro organismes spécifiée.....	73
C. Limites d'acceptation.....	75
IV.2.3. Contrôle toxicologique .....	76
IV.2.3.1. Contrôle toxicologique du produit fini .....	76

## **CHAPITRE V: Résultats et interprétations**

V.1. Résultats du contrôle physico-chimique.....	78
V.1.1. Résultats du contrôle physico-chimique de matière première .....	78
V.1.1.1. Terbinafine chlorhydrate .....	78
V.1.1.2. Cellulose microcristalline.....	82
V.1.2. Résultats au cours de compression des comprimés .....	84
V.1.3. Résultats du contrôle physicochimique au cours de fabrication .....	85
V.1.3.1. Sur les grains .....	85
V.1.3.2. Sur les comprimés .....	86
V.1.4. Résultats du contrôle physicochimique de produit fini.....	87
V.2. Résultats du contrôle microbiologique .....	93
V.2.1. Résultats du contrôle microbiologique de produit fini .....	93
V.3. Résultats du contrôle toxicologique.....	94
V.3.1. Résultats du contrôle toxicologique de produit fini.....	94
<b>Conclusion générale</b> .....	95
<b>Bibliographie</b> .....	96

## ***LISTE DES FIGURES***

## Liste des figures

---

<b>Figure 1 :</b>	Historique de SAIDAL (1969-2014).....	<b>04</b>
<b>Figure 2 :</b>	Les sites de production et de distribution du groupe SAIDAL.....	<b>08</b>
<b>Figure 3 :</b>	Organisation du groupe SAIDAL .....	<b>11</b>
<b>Figure I.1 :</b>	Les différentes variétés de comprimés .....	<b>12</b>
<b>Figure I.2 :</b>	Schéma récapitulatif = SCHEMA DE TOERELL.....	<b>16</b>
<b>Figure I.3 :</b>	Les différents profils de libération possibles.....	<b>16</b>
<b>Figure I.4 :</b>	Schématisation de la fabrication des comprimés non enrobés.....	<b>17</b>
<b>Figure I.5 :</b>	Différentes phases de la compression sur machine alternative.....	<b>20</b>
<b>Figure I.6 :</b>	Déplacement des poinçons dans une machine rotative.....	<b>21</b>
<b>Figure II.1 :</b>	Les différentes formes des microbes.....	<b>25</b>
<b>Figure II.2 :</b>	Les différentes parties du champignon.....	<b>27</b>
<b>Figure II.3 :</b>	Les quatre types de chapeau et en dessous des chapeaux.....	<b>28</b>
<b>Figure II.4 :</b>	Le cycle de reproduction des champignons.....	<b>29</b>
<b>Figure II.5 :</b>	Les différents types de champignons.....	<b>30</b>
<b>Figure II.6 :</b>	Cibles d'action des antifongiques.....	<b>33</b>
<b>Figure II.7 :</b>	Molécule de griséofulvine.....	<b>35</b>
<b>Figure II.8 :</b>	Molécules d'amphotéricine B et de nystatine.....	<b>35</b>
<b>Figure II.9 :</b>	Structure d'imidazole.....	<b>36</b>
<b>Figure II.10 :</b>	Molécule de clotrimazole et Molécule d'oxiconazole.....	<b>37</b>
<b>Figure II.11 :</b>	Structure triazole.....	<b>37</b>
<b>Figure II.12 :</b>	Molécule de fluconazole.....	<b>37</b>
<b>Figure II.13 :</b>	Molécule d'amorolfine.....	<b>38</b>
<b>Figure II.14 :</b>	Molécule de terbinafine.....	<b>38</b>
<b>Figure III.1 :</b>	Présentation commerciale de LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg.....	<b>41</b>
<b>Figure III.2 :</b>	Structure chimique de terbinafine.....	<b>42</b>
<b>Figure III.3 :</b>	Matériels utilisés lors de fabrication.....	<b>45</b>
<b>Figure III.4 :</b>	Matériels utilisés lors de contrôle in process.....	<b>46</b>
<b>Figure III.5 :</b>	Les étapes de fabrication de LAMIDAZ <sup>®</sup> .....	<b>51</b>

## Liste des figures

---

<b>Figure III.6 :</b>	Les mentions les plus courantes sur une boîte de médicament.....	<b>53</b>
<b>Figure IV.1 :</b>	Spectrophotométrie d'absorption Infrarouge (IR).....	<b>58</b>
<b>Figure IV.2 :</b>	Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS.....	<b>68</b>
<b>Figure IV.3 :</b>	Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).....	<b>70</b>
<b>Figure V.1 :</b>	Chromatogramme du test de dissolution du Témoin (LAMIDAZ <sup>®</sup> mg).....	<b>89</b>
<b>Figure V.2 :</b>	Chromatogrammes des tests de dissolution des 6 essais (LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg).....	<b>90</b>
<b>Figure V.3 :</b>	Chromatogramme du test de HPLC du témoin (LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg).....	<b>92</b>
<b>Figure V.4 :</b>	Chromatogramme du test de HPLC d'essai (LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg).....	<b>92</b>

## ***LISTE DES TABLEAUX***

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1 :</b>	Avantages et inconvénients de la forme comprimée.....	<b>13</b>
<b>Tableau I.2 :</b>	Différents excipients de compression directe.....	<b>19</b>
<b>Tableau II.1 :</b>	Les classes thérapeutiques médicamenteuses d'un médicament et son action.....	<b>32</b>
<b>Tableau II.2 :</b>	Classification des antifongiques selon la cible.....	<b>34</b>
<b>Tableau III.1 :</b>	Composition de LAMIDAZ <sup>®</sup> .....	<b>41</b>
<b>Tableau III.2 :</b>	Les propriétés physicochimiques de Terbinafine.....	<b>42</b>
<b>Tableau III.3 :</b>	Formules des matières premières correspondant à un lot de 114,8 Kg.....	<b>47</b>
<b>Tableau III.4 :</b>	Les paramètres contrôlés au cours de fabrication.....	<b>50</b>
<b>Tableau IV.1 :</b>	Présentation des échantillons.....	<b>57</b>
<b>Tableau IV.2 :</b>	Les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée Européenne 2011.....	<b>76</b>
<b>Tableau IV.3 :</b>	Les limites d'acceptation prescrites de contrôle toxicologique selon la pharmacopée Européenne (2011).....	<b>77</b>
<b>Tableau V.1 :</b>	Résultats du test visuel de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate).....	<b>78</b>
<b>Tableau V.2 :</b>	Résultats du test de solubilité de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate).....	<b>78</b>
<b>Tableau V.3 :</b>	Résultats du test d'identification de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate).....	<b>79</b>
<b>Tableau V.4 :</b>	Résultats du test d'identification de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) par infrarouge.....	<b>79</b>
<b>Tableau V.5 :</b>	Résultat d'identification de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) par ions de chlorures.....	<b>79</b>
<b>Tableau V.6 :</b>	Résultat du test de la perte à la dessiccation de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 1 <sup>ier</sup> essai.....	<b>80</b>
<b>Tableau V.7 :</b>	Résultat du test de la perte à la dessiccation de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 2 <sup>ème</sup> essai.....	<b>80</b>
<b>Tableau V.8 :</b>	Résultats du taux des cendres sulfurique du 1 <sup>ier</sup> essai.....	<b>80</b>
<b>Tableau V.9 :</b>	Résultats du taux des cendres sulfurique du 2 <sup>ème</sup> essai.....	<b>81</b>



## Liste des tableaux

---

<b>Tableau V.10 :</b>	Résultats du dosage de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 1 <sup>ier</sup> essai.....	<b>81</b>
<b>Tableau V.11 :</b>	Résultats du dosage de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 2 <sup>ème</sup> essai.....	<b>81</b>
<b>Tableau V.12 :</b>	Résultats du test visuel de la matière première (Cellulose microcristalline).....	<b>82</b>
<b>Tableau V.13 :</b>	Résultats du test de solubilité de la matière première (Cellulose microcristalline).....	<b>82</b>
<b>Tableau V.14 :</b>	Résultat d'identification de cellulose microcristalline par réaction chimique.....	<b>82</b>
<b>Tableau V.15 :</b>	Résultat du pH de cellulose microcristalline.....	<b>83</b>
<b>Tableau V.16 :</b>	Résultat de la conductivité de cellulose microcristalline.....	<b>83</b>
<b>Tableau V.17 :</b>	Résultat du taux de la perte à la dessiccation.....	<b>83</b>
<b>Tableau V.18 :</b>	Résultat du taux des cendres sulfuriques.....	<b>83</b>
<b>Tableau V.19 :</b>	Résultat du taux de solubilité dans l'éther.....	<b>84</b>
<b>Tableau V.20 :</b>	Résultat du taux de solubilité dans l'eau.....	<b>84</b>
<b>Tableau V.21 :</b>	Résultat du taux des métaux lourds.....	<b>84</b>
<b>Tableau V.22 :</b>	Contrôle en cours de fabrication des comprimés nus.....	<b>85</b>
<b>Tableau V.23 :</b>	Résultats du test visuel des grains.....	<b>85</b>
<b>Tableau V.24 :</b>	Résultats du dosage des grains.....	<b>86</b>
<b>Tableau V.25 :</b>	Résultats du test visuel des comprimés.....	<b>86</b>
<b>Tableau V.26 :</b>	Résultats du poids moyen des comprimés.....	<b>86</b>
<b>Tableau V.27 :</b>	Résultats d'uniformité de masse (mg) des comprimés.....	<b>86</b>
<b>Tableau V.28 :</b>	Résultats du dosage des comprimés.....	<b>87</b>
<b>Tableau V.29 :</b>	Résultat du test visuel du comprimé produit fini.....	<b>87</b>
<b>Tableau V.30 :</b>	Résultat du poids moyen du produit fini.....	<b>87</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau V.31 :</b>	Résultat d'uniformité de masse du produit fini.....	<b>88</b>
<b>Tableau V.32 :</b>	Résultat du temps de désagrégation du produit fini.....	<b>88</b>
<b>Tableau V.33 :</b>	Résultat du test de friabilité du produit fini.....	<b>88</b>
<b>Tableau V.34 :</b>	Résultat HPLC du témoin de LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg.....	<b>89</b>
<b>Tableau V.35 :</b>	Résultats HPLC sur les 6 essais.....	<b>89</b>
<b>Tableau V.36 :</b>	Résultat du test de dissolution du produit fini LAMIDAZ <sup>®</sup> 250.....	<b>91</b>
<b>Tableau V.37 :</b>	Résultat de test de HPLC du témoin.....	<b>92</b>
<b>Tableau V.38 :</b>	Résultat de test de HPLC d'essai.....	<b>92</b>
<b>Tableau V.39 :</b>	Résultats du dosage de produit fini.....	<b>93</b>
<b>Tableau V.40 :</b>	Résultats du contrôle de pureté microbienne du comprimé «LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg».....	<b>93</b>
<b>Tableau V.41 :</b>	Résultat du contrôle de toxicité anormale du produit fini « LAMIDAZ <sup>®</sup> 250mg».....	<b>94</b>

## ***LISTE DES ABRÉVIATIONS***

## Liste des abréviations

---

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique.

**Al** : Aluminium.

**ANSM** : Agence Nationale Sécurité du Médicament.

**ARN** : Acide Ribo-Nucléique.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN** : chlorhydrate de terbinafine.

**°C** : Degré Celsius.

**Cp** : comprimé.

**Cm** : Centimètre.

**DCI** : dénomination commune internationale.

**EPE** : Entreprise Publique Economique.

**F** : indice de fiabilité.

**g** : gramme.

**h** : heure(s).

**HCl** : Hydroxyde de Chlorure.

**Kg** : kilogramme.

**KP**: Kilo-Pascal.

**IR** : Infra-Rouge.

**L**: Litre.

**LCQ** : Laboratoire De Contrôle Qualité.

**M** : molaire.

**mg** : milligramme.

**min** : minute.

**ml** : millilitre.

**mm** : millimètre.

## Liste des abréviations

---

**N** : Normalité.

**N°** : Numéro.

**nm** : nanomètre.

**PA** : Principe actif.

**PCA** : Pharmacie Centrale Algérienne.

**pH** : potentiel Hydrogène.

**PPM** : partie par milieum.

**PSM**: Pfizer SAIDAL Manufacturing.

**R**: Pure.

**SNIC**: Société Nationale des Industries Chimiques.

**SNM**: SAIDAL-North Africa- Holding Manufacturing.

**UCC** : Centre de Distribution Centre.

**UCE** : Centre de Distribution Est.

**UCO** : Centre de Distribution Ouest.

**U.F.C** : Unité Formant Colonies.

**WPS**: Winthrop Pharma SAIDAL.

**µm**: micrometre.

**µl** : microlitre.

**µS.cm** : Micro-Siemence.centimetre.

## ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

# Introduction

---

La santé est notre héritage, notre droit, c'est l'union totale et profonde entre l'âme, l'esprit et le corps et on doit la protéger.

Pour cela, les médicaments ont toujours été assujettis à de nombreuses recherches afin d'améliorer les conditions de la santé et du bien-être des humains.

Un médicament peut être défini comme toute substance introduite dans un organisme vivant, animal ou humain, ou appliquée sur cet organisme, en vue de prévenir ou guérir une maladie, ou seulement d'atténuer certaines de ces manifestations, ou encore établir un diagnostic.

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

Le contrôle de la qualité des médicaments est un élément indispensable de l'assurance-qualité qui est basée sur une parfaite connaissance de bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

L'industrie pharmaceutique a mis en marche plusieurs antifongiques au cours des dernières années, et plusieurs nouveaux agents seront commercialisés prochainement.

Le but de notre travail est de suivre le procédé de fabrication et de contrôler les propriétés physico-chimiques, microbiologiques, et toxicologiques de LAMIDAZ<sup>®</sup>250mg.

Les infections fongiques se manifestent au niveau de la peau de l'être humain ayant un système immunitaire affaibli. Celles-ci sont difficiles à diagnostiquer et à traiter. Leur test d'identification sont moins rapides et moins performants que ceux destinés pour les bactéries.

LAMIDAZ<sup>®</sup>250mg est un antifongique composé d'un principe actif Terbinafine Chlorhydrate.

C'est un générique sous forme de comprimé utilisé dans le traitement de certaines infections provoquées par des champignons de la peau et des ongles.

Ce mémoire comporte donc :

Une partie théorique intitulée : Recherche bibliographique et qui renferme :

- ✓ Présentation du groupe SAIDAL.
- ✓ Chapitre I : Généralités sur les médicaments.
  - C'est une introduction définissant le médicament, sa catégorie et différentes formes galéniques, et les compositions d'un comprimé et leurs méthodes de fabrication.

# Introduction

---

- ✓ Chapitre II : Les champignons et les antifongiques.
  - Ce chapitre est dédié aux notions sur les microbes et généralités sur les champignons ainsi que les classes thérapeutiques. A la fin on a défini les antifongiques et leurs classifications.

Une partie pratique révélant :

- ✓ Chapitre III : Présentation et procédés de fabrication de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg.
  - C'est une identification de médicament et résume les différentes étapes de la chaîne de fabrication de ce médicament.
- ✓ Chapitre IV : Analyses et Contrôles de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg.
  - Ce chapitre est consacré à l'analyse réalisée aux laboratoires du groupe SAIDAL (Unité Gué De Constantine).
  - Ces contrôles sont nécessaires pour s'assurer que LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg est conforme aux normes établies par la pharmacopée européenne (2011).
- ✓ Chapitre V : Interprétations des résultats.
  - Dans ce chapitre on a détaillé les résultats obtenus lors de notre étude expérimentale.



# ***PRÉSENTATION DE GROUPE SAIDAL***



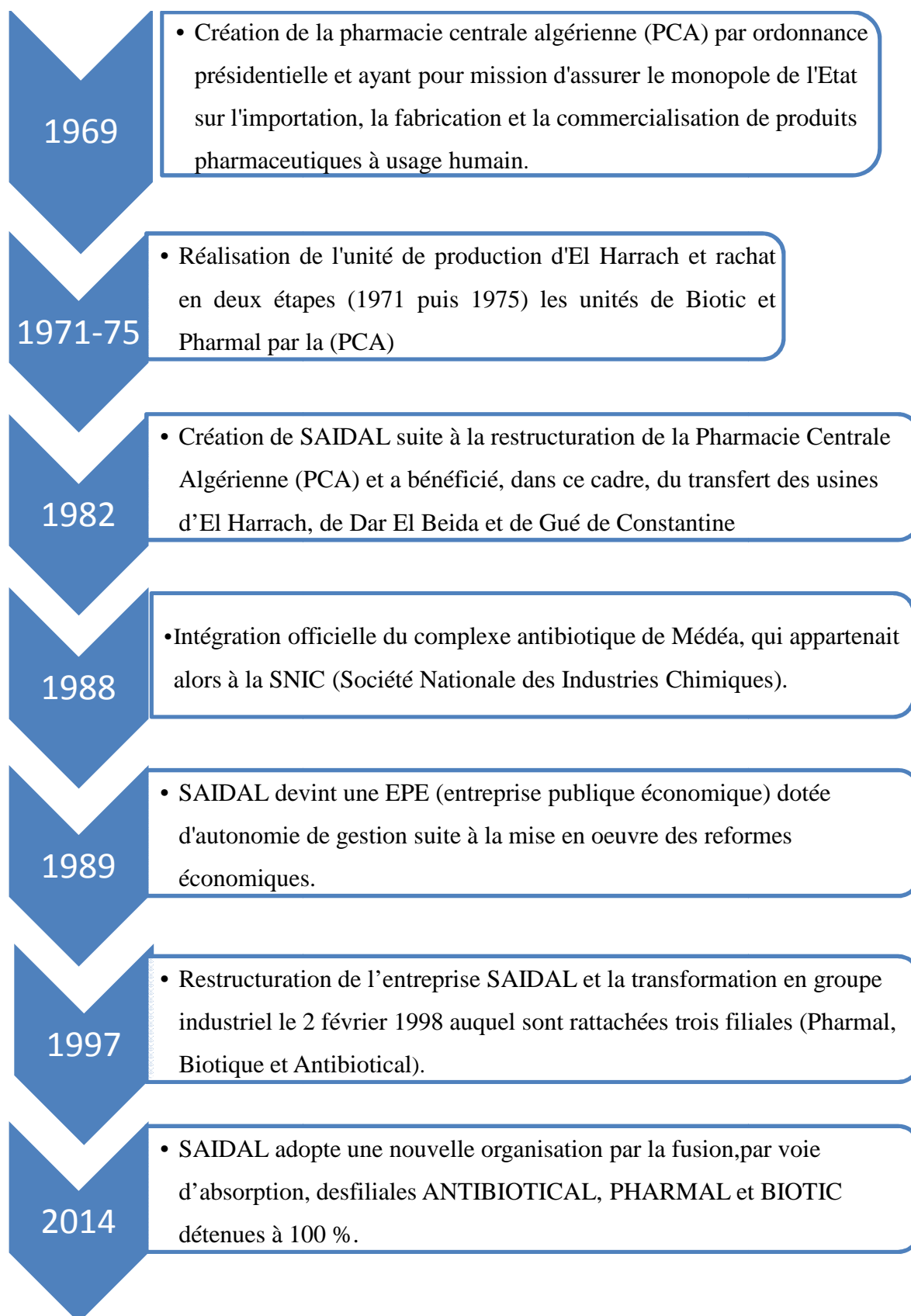
## **1. PRÉSENTATION DE GROUPE SAIDAL :**

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

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

### **1.1. Historique :**

SAIDAL a été créée 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 Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques). En 1989 et à la suite de 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 à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de Taphco est passée de 38,75% à 44,51%. En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'Iberal à hauteur de 60%. En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC [2].



**Figure 1** : Historique de SAIDAL (1969-2014) [3].

## **2. ORGANISATION DU GROUPE SAIDAL :**

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation comportant [3].

### **2.1. La direction générale du groupe [3] :**

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales

- Direction de l'Audit Interne.
- Direction de la Gestion des Programmes.
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation.
- Direction du Marketing et des Ventés.
- Direction du Centre de Recherche et Développement.
- Direction du Centre de la Bioéquivalence.
- Direction des Achats.
- Direction de l'Assurance Qualité.
- Direction des Affaires Pharmaceutiques.
- Direction des Systèmes d'Information.
- Direction des Finances et de la Comptabilité.
- Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux.
- Direction de la Communication.
- Direction des Opérations.
- Direction du Développement Industriel.
- Direction du Personnel.
- Direction de la Formation.
- Direction Juridique.

### **2.2. Les sites de production [3] :**

SAIDAL compte 09 usines de production :

#### **2.2.1. Site de production de Dar El Beida :**

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire Français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA ce qui a donné lieu aux transformations suivantes

- Agrandissement de l'unité de 3600m<sup>2</sup> à 6600 m<sup>2</sup>
- La mise au point des produits pharmaceutiques algériens
- Extension du magasin de stockage

- Modernisation des chaînes et des ateliers

L'activité de cette unité était limitée à la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques :

- Comprimés, gélules, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommades, gel, crème), suspension buvable, sels, et solution dermique.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage de 6.600 m<sup>2</sup> (4.600 palettes) [3].

### **2.2.2. Site de production de Médéa :**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Le complexe antibiotique de Médéa, qui dispose de:

- un bâtiment de production de matières premières en vrac par fermentation.
- un bâtiment de production des matières premières vrac par synthèse chimique à partir des produits de la fermentation.
- deux bâtiments de production de Spécialités Pharmaceutiques, l'un consacré aux Produits pénicilliniques et l'autre aux non pénicilliniques.
- une unité de production d'articles de conditionnement (imprimerie).
- des services généraux nécessaires au fonctionnement de ces installations.

Le Complexe Antibiotiques, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité [3].

### **2.2.3. Site de production de Constantine :**

Cette usine située dans la zone industrielle de Constantine a été auparavant transférée à PHARMAL suite à la dissolution de L'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997 et est spécialisée dans la fabrication des formes liquides.

-L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops avec une capacité de production de 20 000 UV/jour [3].

#### **2.2.4. Site de production du Gué de Constantine :**

Il se compose de deux parties distinctes :

- La première partie pour la fabrication des formes galéniques, suppositoires, ampoules buvables et comprimés.
- Une autre partie dotée d'une technologie très récente est spécialisée dans la production des solutés massifs, poches et flacons.

Avec une capacité de production de plus de 18 millions d'unités de vente, cette usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologie et de la gestion technique et documentaire [3].

#### **2.2.5. Site de production d'El-Harrach :**

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers, un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimés et dragées et un atelier pommades avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente.

#### **2.2.6. Site de production de Cherchell :**

L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production avec une capacité de production de plus de 200.700 unités de ventes. Unique producteur algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée du contrôle physico-technique, microbiologique et pharmaco-toxicologique.

#### **2.2.7. Site de production de Batna :**

Spécialisé dans la production des suppositoires avec une capacité de production de 3 millions d'unités de vente par an.

#### **2.2.8. Site de production d'Annaba :**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules), elle a été transférée auparavant à la filiale Pharmal suite à la dissolution de L'ENCOPHRAM en date du 31 Décembre 1997.

#### **2.2.9. Site de production de Constantine- unité d'Insuline :**

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

#### **2.3. Les centres de distribution [3] :**

Ces centres assurent la distribution des produits SAIDAL à travers tout le territoire national, ils sont au nombre de 03 :

### 2.3.1. Centre de Distribution Centre (UCC) :

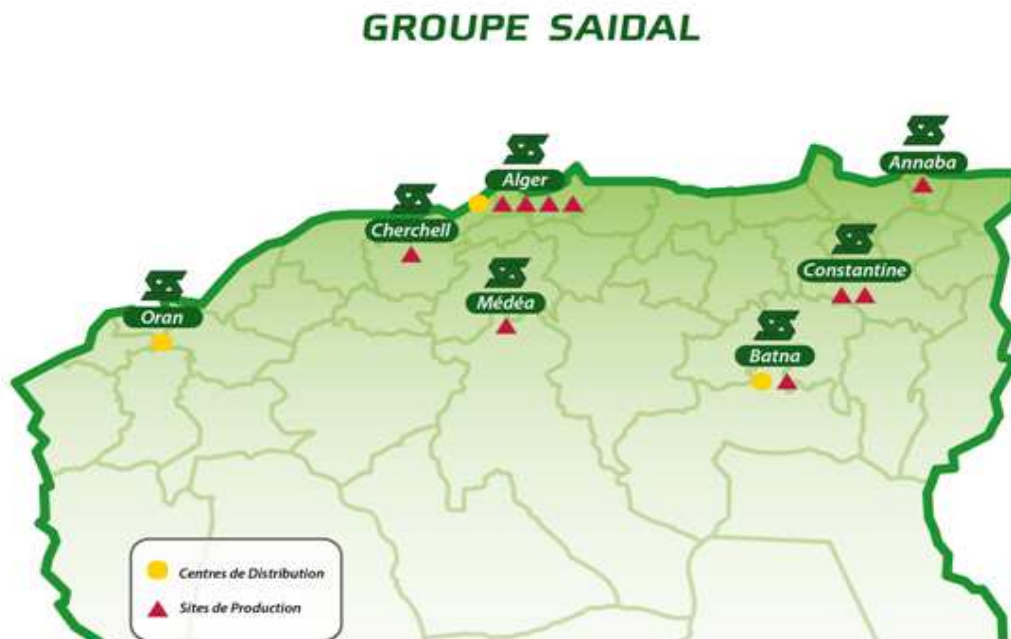
Créé en 1996, il fut le premier Centre de Distribution du Groupe. Il visait la commercialisation et la distribution de tous les produits du Groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis de créer deux autres centres de distribution à Batna et à Oran [3].

### 2.3.2. Centre de Distribution Est (UCE) :

Créé en 1999 à Batna, ce centre assure la commercialisation des produits SAIDAL dans la région de l'Est [3].

### 2.3.3. Centre de Distribution Ouest (UCO) :

Créé en 2000 afin d'assurer une meilleure distribution des produits dans la région de l'Ouest [3].



**Figure 2** : Les sites de production et de distribution du groupe SAIDAL [4].

## 2.4. Les filiales et les participations:

### 2.4.1. Les filiales :

#### 2.4.1.1. SOMEDIAL :

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL (59%), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45%) et FINALEP (4,55 %) [3].

L'unité de production SOMEDIAL dispose de trois départements:

- Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
- Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
- Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés) [3].

#### **2.4.1.2. IBERAL :**

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

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

IBERAL Spa a pour mission principale de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine. Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

- Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),
- Conditionnement de médicaments (formes solides),
- Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux [3].

#### **2.4.2. Les participations :**

##### **2.4.2.1. Sociétés pharmaceutiques en activité :**

###### **WINTHROP PHARMA SAIDAL (WPS) :**

Créée en 1999 entre le Groupe SAIDAL (30%) et SANOFI (70%) pour la fabrication, le façonnage et la commercialisation en Algérie, des spécialités pharmaceutiques à usage humain. L'unité de production W.P.S. située dans la zone industrielle d'Oued Smar est entrée en production en décembre 2000. Elle emploie actuellement un effectif de 103 agents et a réalisé en 2012, une production de 24,6 millions d'unités pour un chiffre d'affaire de 1,8 milliards de dinars [3].

###### **PFIZER SAIDAL MANUFACTURING (PSM) :**

Société conjointe créée en 1998 entre le Groupe SAIDAL et PFIZER Pharm-Algérie pour la fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits pharmaceutiques et chimiques. Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, l'unité de production P.S.M. est entrée en production en février 2003. Elle emploie actuellement un effectif de 63 agents et a réalisé en 2012, une production de 10 millions d'unités pour un chiffre d'affaires de 3,7 milliards de dinars [3].



#### **2.4.2.2. Projets pharmaceutiques en réalisation :**

##### **✚ SAIDAL-North Africa- Holding Manufacturing-FNI (SNM) :**

S.N.M. est le résultat d'un partenariat conclu, en septembre 2012, entre le Groupe SAIDAL (49%), la Société Koweïtienne North Africa Holding Company (49%) et le Fond National de l'investissement (02%), pour la création d'un centre spécialisé dans le développement, l'industrialisation et la commercialisation de médicaments anticancéreux [3].

##### **✚ TAPHCO (Tassili Pharmaceutical Company) :**

Résultat d'un partenariat conclut, en 1999, entre le Groupe SAIDAL (44,51%), ACDIMA, SPIMACO et JPM pour la Fabrication, la commercialisation et l'importation des produits pharmaceutiques : injectables, liquides et collyres. L'unité de production de TAPHCO localisée dans la zone industrielle de ROUIBA [3].

#### **2.4.2.3. Autres participations [3] :**

Le Groupe SAIDAL détient aussi des participations dans d'autres sociétés :

- ALGERIE CLEARING (Société financière) 6,67%
- NOVER (entreprise de production de verre) 4,46%
- ACDIMA (Arab Company for Drug Industries and Médical Appliance) 0,38 %.

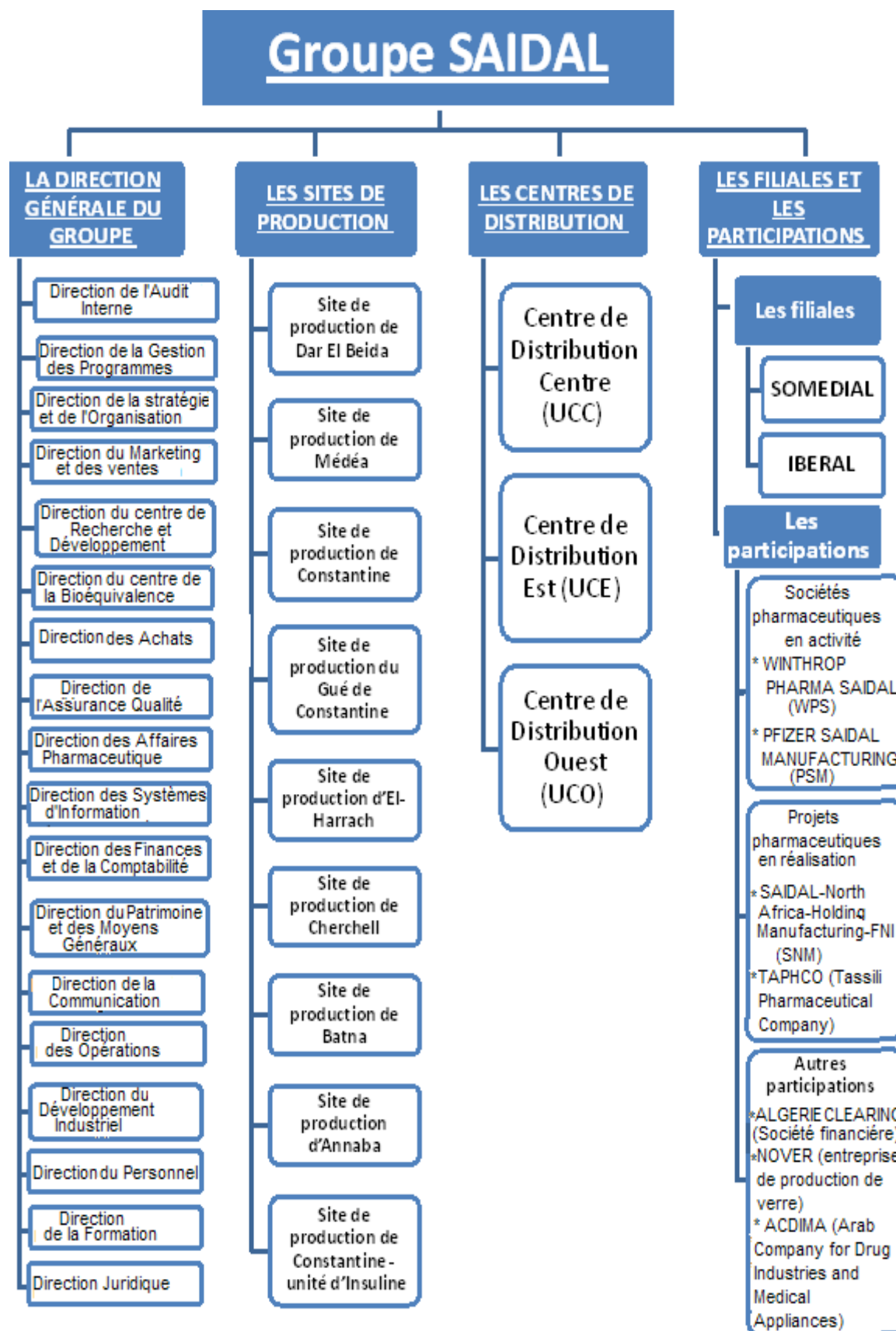


Figure 3 : Organisation du groupe SAIDAL [3].

**CHAPITRE I :**  
**GÉNÉRALITÉS SUR LES COMPRIMÉS**

## I.1. GÉNÉRALITÉS :

### I.1.1. Définition:

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules de poudre.

Les comprimés sont destinés à la voie orale; certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les formes inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque, ils peuvent également être enrobés [5].



**Figure I.1 :** Les différentes variétés de comprimés [5].

### I.1.2. Catégories de comprimés [5] :

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées:

- comprimés non enrobés
- comprimés enrobés (cela facilite la déglutition)
- comprimés effervescents (se désintègrent suite à un dégagement de CO<sub>2</sub> au contact de l'eau)
- comprimés solubles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une solution)

- comprimés dispersibles (ils sont mis dans l'eau et l'on obtient alors une suspension)
- comprimés orodispersibles (placés dans la bouche directement, ils subissent une désintégration rapide dans la bouche avant d'être avalés. Ils sont utilisés par voie orale, sublinguale ou perlinguale).
- comprimés gastro-résistants (ce sont des comprimés pelliculés: ils résistent au pH acide de l'estomac et la désintégration du comprimé se fait au niveau de l'intestin [5]).

**NB:** lors de la délivrance de cette forme, le conseil associé est de rappeler au patient qu'il ne faut pas croquer le comprimé).

- comprimés à libération modifiée.
- comprimés à utiliser dans la cavité buccale (ces comprimés séjournent dans la bouche: ce sont les comprimés à sucer, les tablettes, les comprimés à croquer).
- lyophilisats oraux (pour fabriquer cette forme il n'y a pas de compression des particules de poudre, ils sont surtout utilisés pour la voie sublinguale).

### I.1.3. Intérêts de la forme galénique « comprimé » :

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont nombreux par rapport aux inconvénients [5,6].

**Tableau I.1 :** Avantages et inconvénients de la forme comprimé [6].

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emploi facile.</li> <li>• Dosage en principes actifs précis.</li> <li>• Conservation généralement excellente.</li> <li>• Intérêts pour les principes actifs insolubles.</li> <li>• La gravure facilite l'identification.</li> <li>• Diversité des comprimés.</li> <li>• Incompatibilité pouvant être résolue.</li> <li>• Fabrication industrielle aisée.</li> <li>• Grande quantité de produits sous un volume restreint.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forme concentrée dont le délitement n'est pas assuré.</li> <li>• Les produits liquides ou déliquescents sont difficiles à incorporer.</li> <li>• La mise au point est délicate et difficile.</li> </ul>

**I.1.4. Voies d'administration [5] :****I.1.4.1. Voie orale :**

- ✓ tractus gastro-intestinal: cp à avaler (effet systémique) ex: NUROFEN<sup>®</sup> (ibuprofène).
- ✓ bouche: cp à sucer, pastilles (permettent une action locale) ex: SOLUTRICINE<sup>®</sup> (tétracaïne).

**I.1.4.2. Voie sublinguale :**

- ✓ muqueuse buccale: cp orodispersibles ex: DOLITABS<sup>®</sup> (paracétamol).

**I.1.4.3. Voie parentérale :**

- ✓ cp stériles implantables ex: OSTEOSET<sup>®</sup> (sulfate de calcium di hydraté).

**I.1.4.4. Voie vaginale :**

- ✓ cp bio adhésif ex: COLPOSEPTINE<sup>®</sup> (chloroquinaldol, promestriène).

**I.1.4.5. Voies aériennes supérieures :**

- ✓ à dissoudre: ex: PERUBORE<sup>®</sup> inhalation.

**I.1.5. Leur place sur le marché :**

Majeure : 56% des formes

**I.2. COMPOSITION D'UN COMPRIMÉ :****I.2.1. Principe actif :**

Un médicament agit par un ou plusieurs constituants qui sont appelés principes actifs. Le principe actif est une substance douée de propriétés thérapeutiques [7].

**I.2.2. Excipients :**

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, certaines facilitent la fabrication (diluants, absorbants, agglutinants) d'autres favorisent l'action dans l'organisme (mouillants, désintégrants, substances tampons), quelques unes agrémentent la présentation (colorants, parfums).

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent [7].

**I.2.2.1. Les diluants :**

Ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue [8].

**I.2.2.2. Les liants :**

Ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante [8].

**I.2.2.3. Les lubrifiants :**

Ce sont des agents d'écoulement, des agents antifriction ou anti-adhérents [8].

**I.2.2.4. Délitants ou désintégrant :**

Les délitants sont généralement appelés désintégrant (parfois même superdésintégrant) ou désagrégeants. Ce sont, le plus souvent, des produits qui absorbent l'eau et qui par leur gonflement vont favoriser la pénétration du liquide dans la structure du comprimé ainsi que l'éclatement [8].

**I.2.2.5. Edulcorants, aromatisants ou/et colorants :**

Ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés [8].

**I.3. ASPECT BIOPHARMACEUTIQUE :****I.3.1. Etapes avant passage du PA dans le sang:****I.3.1.1. Désintégration du cp:**

Dans un premier temps, le comprimé doit se désintégrer. Cela se fait par l'intermédiaire d'un excipient particulier appelé « délitant » [5].

**I.3.1.2. Dissolution des substances actives:**

Après la désintégration, elles sont à l'état particulaire, et doivent être dissoutes, à la suite de cette étape, le PA se retrouve dans le sang (**figure I.2**) [5].

Il est important de comprendre que la désintégration est une étape bien distincte de la dissolution, c'est pour cela qu'il y a deux contrôles différents:

Un essai de désintégration et un essai de dissolution [5].

**I.3.2. Profil de libération [5] :**

- Les comprimés peuvent être à libération conventionnelle.
- Les comprimés peuvent être également à libération modifiée (il y aura différents profils de libération possibles (**Figure I.3**)).

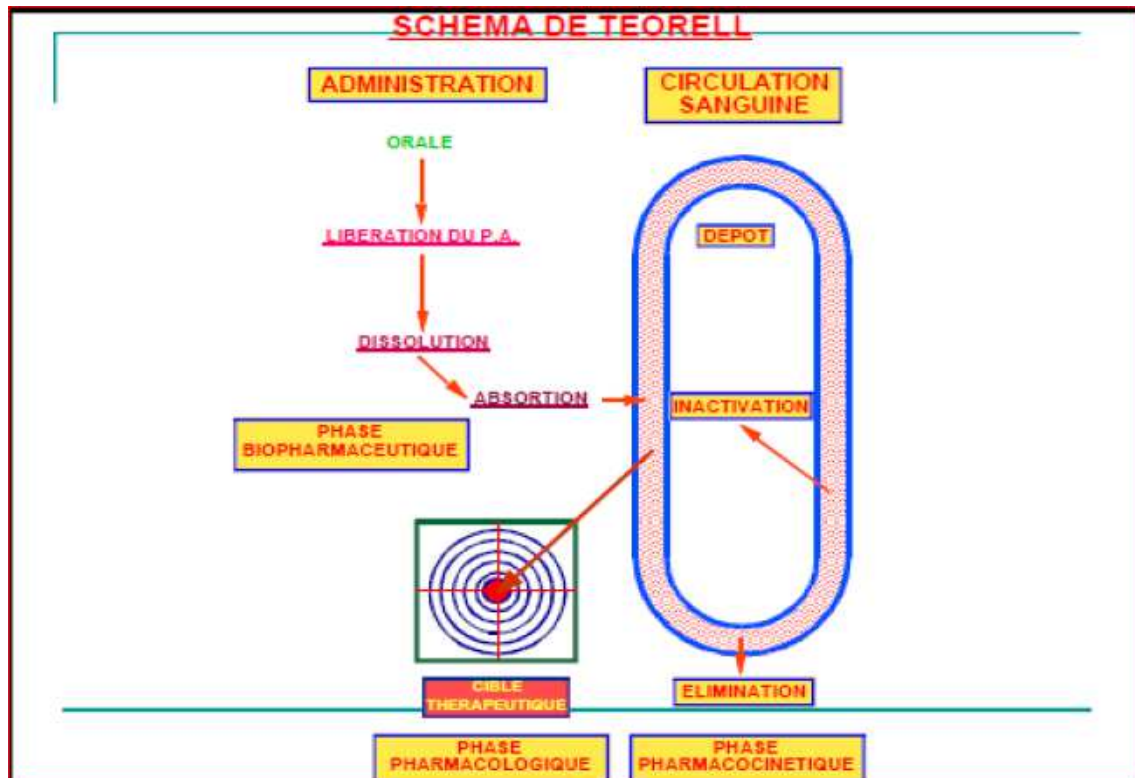


Figure I.2 : Schéma récapitulatif = SCHEMA DE TOERELL [5].

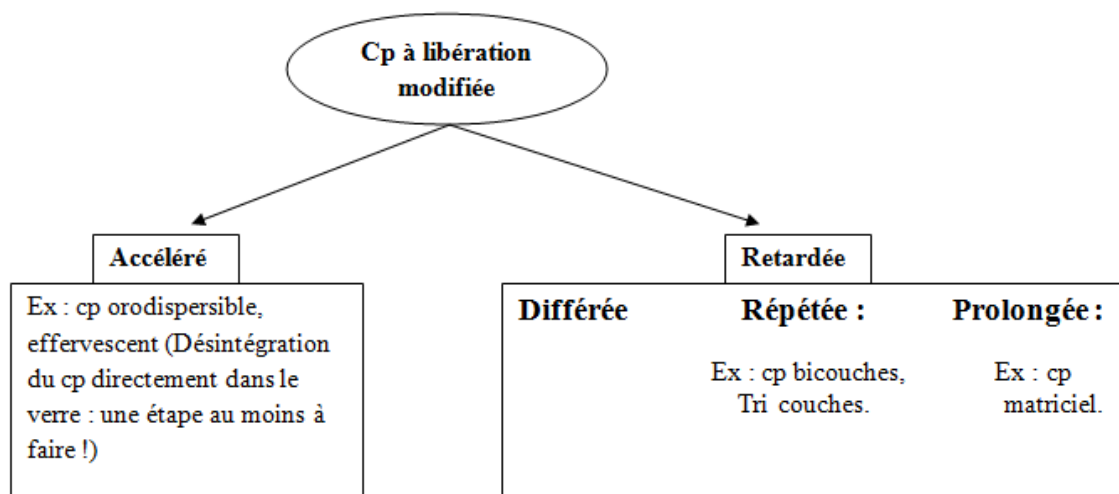


Figure I.3 : Les différents profils de libération possibles [5].

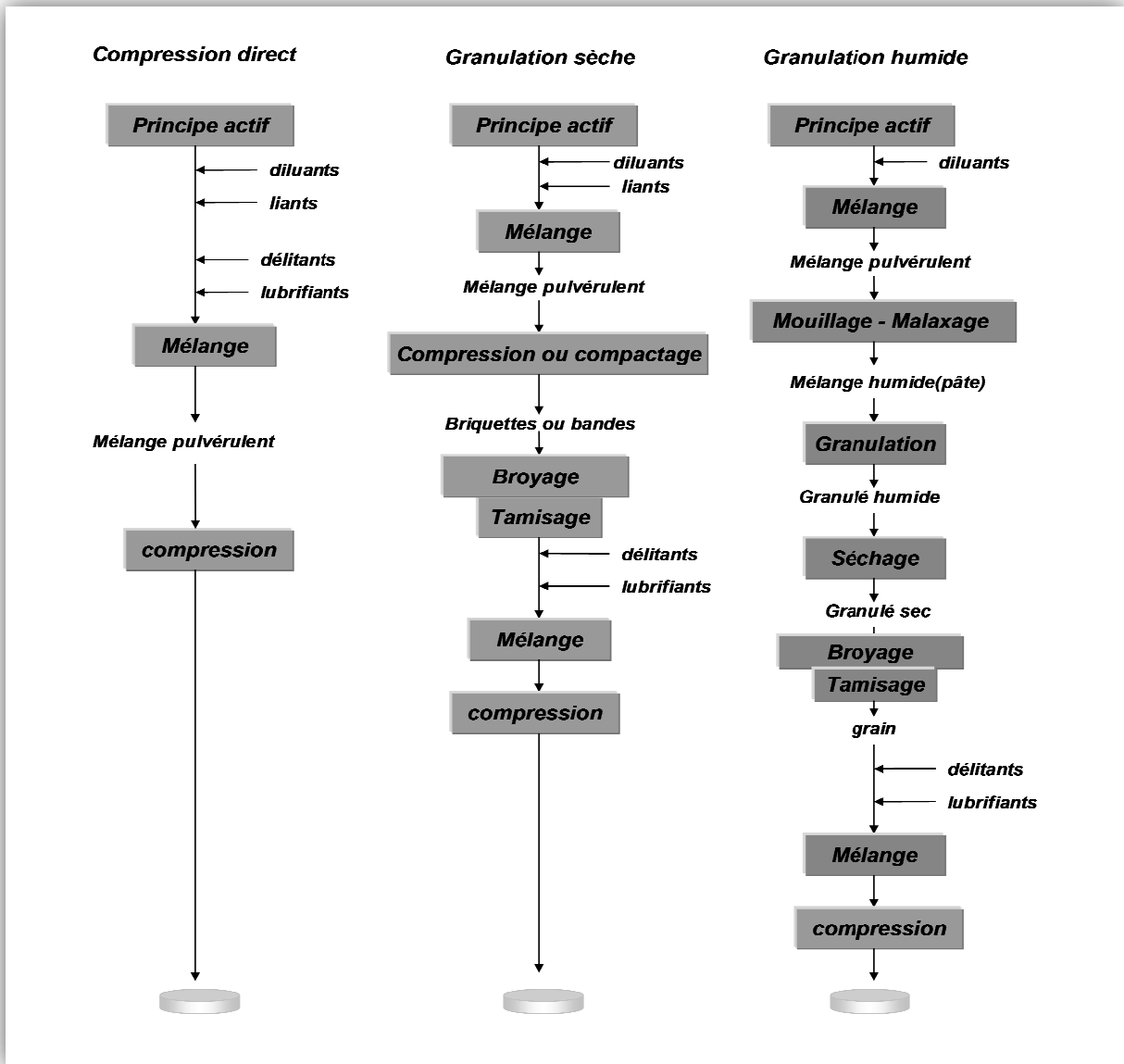
#### I.4. MÉTHODES DE FABRICATION DES COMPRIMÉS :

Il existe trois méthodes de fabrication des comprimés [9].

- Compression directe.
- Compression après granulation humide.
- Compression après granulation sèche.



Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée des mêmes adjuvants de fabrication. La différence entre ces modes provient au moment de l'introduction de ces adjuvants [9].



**Figure I.4** : Schématisation de la fabrication des comprimés non enrobés [9].

#### I.4.1. Compression directe [10]:

Jusqu'en 1960, la fabrication des comprimés était surtout réalisée à l'aide des techniques nécessitant une granulation humide ou sèche des ingrédients avant la compression afin d'améliorer la fluidité et la comprimabilité du mélange. Ces deux techniques de granulation exigent plusieurs opérations ce qui suppose beaucoup de temps, d'espace et un équipement diversifié. Jusqu'au milieu du siècle dernier, la compression directe restait applicable uniquement à un nombre restreint de produits. Ce n'est qu'à partir de 1960 que

cette technique a connu un grand essor avec l'introduction des excipients conçus spécifiquement pour la compression directe [10].

#### **I.4.1.1. Avantages de la compression directe :**

Généralement, la compression directe ne demande que l'opération de mélange et de compression. Le gain en espace, en personnel, en appareillage et en temps sont les principaux avantages de cette technique. De plus, la stabilité physicochimique des comprimés est améliorée par rapport à la méthode de granulation humide du fait que la teneur en humidité est plus faible dans le cas de la compression directe [10].

#### **I.4.1.2. Inconvénients de la compression directe :**

Malgré tous ces avantages économiques et technologiques qu'offre la technique de compression directe, une large majorité des comprimés est encore produite par les méthodes traditionnelles. En effet, il n'est pas simple de transformer une formulation traditionnelle en formulation directement compressible où les propriétés individuelles des particules de chaque adjuvant ou de principe(s) actif(s) influencent le comportement globale du mélange. Ceci est à l'origine de certaines limitations dont souffre la technique de compression directe. La compression directe d'une matière première pharmaceutique est un phénomène très complexe et la prévision des propriétés physiques des comprimés semble quasi impossible suite à l'interférence de nombreux facteurs (la taille et la forme des particules des matières premières, le type de liaisons dominantes, le mécanisme de réduction du volume du produit, etc.).

Il est évident que seule la granulation par voie humide ou sèche répond correctement aux notions d'écoulement, de cohésion, de dissolution.

La compression directe compense leur inconvénient majeur : le coût élevé en énergie et en main-d'œuvre [10].

#### **I.4.1.3. Excipients pour compression directe :**

En général, lorsque le PA entre pour moins de 10% en poids de la formulation totale, la mise au point dépend essentiellement des qualités de l'excipient, au-delà de cette proportion il faut tenir compte aussi, dans la formulation, des propriétés du PA, surtout lorsque celui-ci n'est pas apte à la compression [7].

Le choix judicieux d'un excipient destiné à la compression directe repose sur les propriétés technologiques suivantes [10, 11]:

1. Le produit doit avoir une bonne fluidité, une grande aptitude à la compression, un grand pouvoir diluant, un bon profil pression/ dureté, une bonne sensation dans la

bouche (surtout pour les comprimés à sucer), une bonne reproductibilité des propriétés physiques des comprimés d'un lot à l'autre et une distribution de la taille des particules qui s'adaptent à la plupart des substances actives pour éviter des problèmes de ségrégation.

2. Il doit être, physiologiquement inerte, compatible avec beaucoup de substances actives, et doit être aussi peu sensible à la présence du lubrifiant.
3. Il ne doit pas, interférer avec la biodisponibilité des substances actives, subir des changements physiques au cours du temps et/ou sous certaines conditions de conservation (l'humidité et la chaleur).
4. Il doit former un mélange homogène avec des arômes et promouvoir la désintégration des comprimés et la libération de la substance active.
5. Un excipient, pour être utilisé en compression directe, doit posséder une bonne coulabilité, ne doit pas s'agglomérer de façon spontanée, doit former un comprimé de bonne tenue mécanique ou cohésif sous l'effet d'une force de compression raisonnable et doit permettre une désintégration en un temps adapté [10, 11].

Le tableau suivant montre les principaux excipients pour compression directe :

**Tableau I.2** : Différents excipients de compression directe [11].

Excipients de compression directe	Produits commercialisés
<b>Celluloses</b> <b>Dérivés cellulosiques</b>	AvicelPH <sup>®</sup> , Comprcel <sup>®</sup> , Elcema <sup>®</sup> , Solkafloc <sup>®</sup> , Emcocel <sup>®</sup> , MicrocelMC <sup>®</sup> , Pharmacel <sup>®</sup> , Vivapeur <sup>®</sup> , Prosolv <sup>®</sup> , ViscocelSC <sup>®</sup>
<b>Saccharoses</b>	Di-Pac <sup>®</sup> , Nu-Tab <sup>®</sup>
<b>Lactoses</b>	Fast-Flo <sup>®</sup> , Lactochem <sup>®</sup> , Microtose <sup>®</sup> , Tablettose <sup>®</sup> , Zeparox <sup>®</sup> , lactose anhydreDT <sup>®</sup>
<b>Amidons pour compression directe</b>	Starch1500 <sup>®</sup> , STA-RX1500 <sup>®</sup> , SepistabST200 <sup>®</sup>
<b>Phosphates dicalcique anhydre</b>	A-TAB <sup>®</sup> ; DI-CafosAN <sup>®</sup>
<b>Phosphates dicalcique dihydrate</b>	Cafos <sup>®</sup> ; Calstar <sup>®</sup> ; Calipharm <sup>®</sup> , Di-Cafos <sup>®</sup> ; DI-TAB <sup>®</sup> Emcompress <sup>®</sup>
<b>Phosphates tricalcique</b>	Tri-Cafos <sup>®</sup> ; TRI-CALWG <sup>®</sup> ; TRI-TAB <sup>®</sup>
<b>δ - sorbitols</b>	Néosorb <sup>®</sup>
<b>Mannitols</b>	Pearlitol <sup>®</sup>
<b>Dextrose/Maltose spray-cristallisé</b>	Emdex <sup>®</sup> , Celutab <sup>®</sup>
<b>Carbonate de calcium précipité</b>	Sturcal <sup>®</sup> DC
<b>Sulfate de calcium dihydraté</b>	Compactrol <sup>®</sup>
<b>Excipients obtenus par co-procédé</b>	Ludipress <sup>®</sup> , Cellactose <sup>®</sup> , Microcelac <sup>®</sup> , Pharmatose DCL40 <sup>®</sup>

#### I.4.1.4. Étapes de compression directe :

La compression directe comporte deux étapes : le mélange et la compression.

##### ❖ Le mélange :

Le mélange de poudre est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits. Cette opération est réalisée dans des mélangeurs à chute libre (Tambours mélangeurs), Ils tournent sur eux-mêmes pour assurer le mélange. Ils peuvent être de formes très diverses : cylindriques, cubiques, en V ou en Y [7].

##### ❖ La compression :

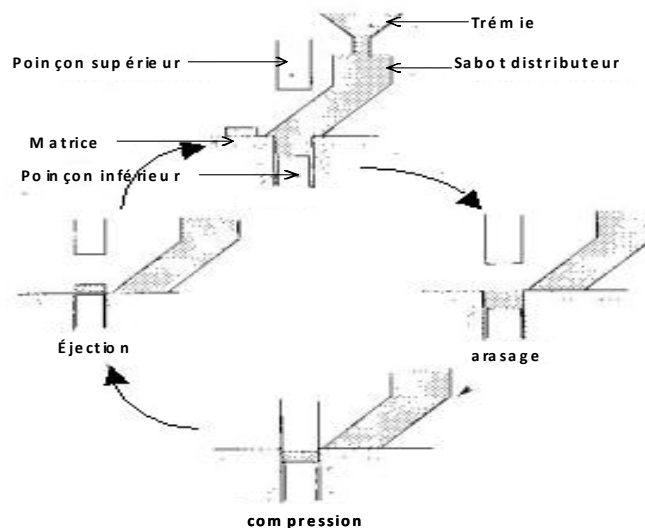
Cette opération consiste en une agglomération des grains par le biais d'une force exercée sur la poudre par la machine dans le but de former le comprimé.

Il existe plusieurs types de machines à comprimer (alternative et rotative) [10].

##### *-Machine à comprimer alternative [3] :*

La machine à comprimer alternative est constituée :

- D'une matrice qui peut changer selon la nature et la forme du comprimé ;
- De deux poinçons, l'un inférieur, l'autre supérieur dont la base légèrement concave, peut être l'emplacement d'une inscription en relief du nom, d'un motif ou du dosage.
- D'un distributeur muni d'un sabot qui remplit de poudre la cavité de la matrice.



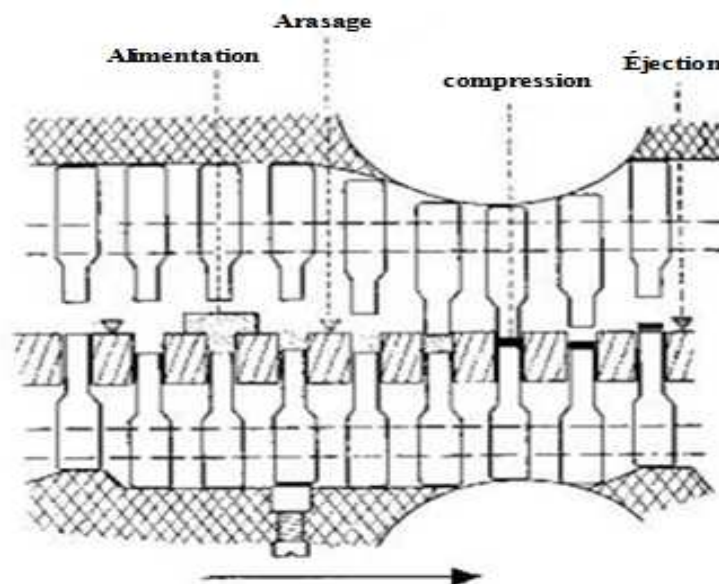
**Figure I.5 :** Différentes phases de la compression sur machine alternative [12].

**- Machine à comprimer rotative [12] :**

Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplacent horizontalement.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre. À chaque matrice correspond un jeu de poinçon supérieur et inférieur qui tourne en même temps qu'elle.

Au cours de chaque révolution chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection.



**Figure I.6 :** Déplacement des poinçons dans une machine rotative [12].

**I.4.2. Procédé de fabrication par granulation humide :**

C'est une opération longue, et consiste quatre phases successives :

**I.4.2.1. Humidification ou mouillage :**

Le mélange médicamenteux est transformé en masse apte à la granulation par apport d'un liquide de mouillage (eau, alcool éthylique dilué) ou d'un liquide liant qui permet l'agglutination des particules entre elles (solution de gommés, de dérivés celluloses, de polyvinylpyrrolidone, etc.). Ce mouillage est réalisé dans un mélangeur type pétrin, planétaire, à bras ou à socs [13].

**I.4.2.2. Granulation proprement dite :**

La masse pâteuse homogène obtenue est introduite dans un granulateur qui exerce sur elle, une pression mécanique l'obligeant à passer à travers une surface perforée (granulateur rotatif) ou une grille calibrée (granulateur oscillant) [13].

**I.4.2.3. Séchage du granulé :**

Il est réalisé dans des étuves ou des séchoirs par fluidisation, à des températures variant généralement de 30 à 60°C [13].

**I.4.2.4. Calibrage :**

Il est nécessaire pour obtenir un granulé de taille homogène. Il est réalisé par tamisage (précédé d'un broyage si au cours du séchage à l'étuve en particulier, les grains sont trop agglomérés entre eux).

La granulation humide peut être aussi effectuée directement dans des appareils de séchage comme les séchoirs par fluidisation munis d'une buse de pulvérisation qui permet la distribution du liquide de mouillage sur les particules de poudre en suspension à l'intérieur. En réglant, la température de l'air, son débit, le débit de pulvérisation, on assure simultanément en une seule opération, le mélange, la granulation, le séchage du granulé. De même, il est possible d'obtenir un granulé dans un nébuliseur à partir d'une solution ou suspension de PA correctement formulée. Enfin, il existe des dispositifs permettant l'ensemble de ces opérations successives pour éviter les transferts [13].

**I.4.2.5. Lubrification :**

Cette méthode nécessite l'ajout de lubrifiant.

**I.4.2.6. Compression :**

Ce type de compression se fait de la même manière que la méthode précédente.

**I.4.3. Procédé de fabrication par granulation sèche :**

Elle est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA qui ne supportent ni la chaleur (thermolabiles) ni l'humidité (hydrolysables). Elle peut être obtenue par briquetage ou compaction : le mélange médicamenteux (PA+excipients) est comprimé de façon à obtenir des gros comprimés grossiers, appelés briquettes (de 2 à 5 cm de diamètre) qui sont ensuite broyées et les grains obtenus, calibrés par tamisage.

On peut aussi réaliser une granulation par voie sèche par compactage. La poudre est laminée entre deux cylindres. On obtient une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée [13].

## **I.5. ESSAIS DES COMPRIMÉS :**

Les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires au cours de la fabrication et sur les produits finis.

### **I.5.1. Matières premières :**

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrications choisies et du mode d'action désiré [12].

### **I.5.2. Au cours de la fabrication :**

Les contrôles seront réalisés d'une part, sur le mélange pulvérulent pour évaluer l'homogénéité et les propriétés d'écoulement et d'autre part, sur les comprimés produits avec le suivi dans le temps de l'uniformité de masse des différentes unités, de la résistance à la rupture et de la friabilité (établissement de carte de contrôle) [8].

### **I.5.3. Contrôle du produit fini [12]:**

Les contrôles effectués sur le produit fini sont les essais pharmacotechniques, biopharmaceutiques et analytiques. Ces essais sont des tests effectués sur les comprimés afin de s'assurer que le produit répond aux normes exigées par les pharmacopées. Ils comprennent généralement les tests suivants :

#### **I.5.3.1. Uniformité de teneur :**

Essai obligatoire si les comprimés ont une teneur en substance active inférieure à 2 mg ou à 2%.

#### **I.5.3.2. Uniformité de masse :**

Essai réalisé sur un échantillon de 20 unités. L'écart limite en pourcentage de la masse moyenne est de :

10% pour les comprimés de moins de 80 mg.

7.5% pour les comprimés de 80 mg à 250 mg.

5% pour les comprimés de 250 mg ou plus.

#### **I.5.3.3. Friabilité**

#### **I.5.3.4. Dureté**

#### **I.5.3.5. Désagrégation**

#### **I.5.3.6. Dissolution :**

Cet essai peut être réalisé pour démontrer que la libération de la substance active est satisfaisante. La pharmacopée propose trois procédés : l'appareil à palette, l'appareil à panier et la méthode à cellule à flux continu [12].

#### **I.5.3.7. Dosage du principe actif**



**CHAPITRE II :**  
**LES CHAMPIGNONS & LES ANTIFONGIQUES**

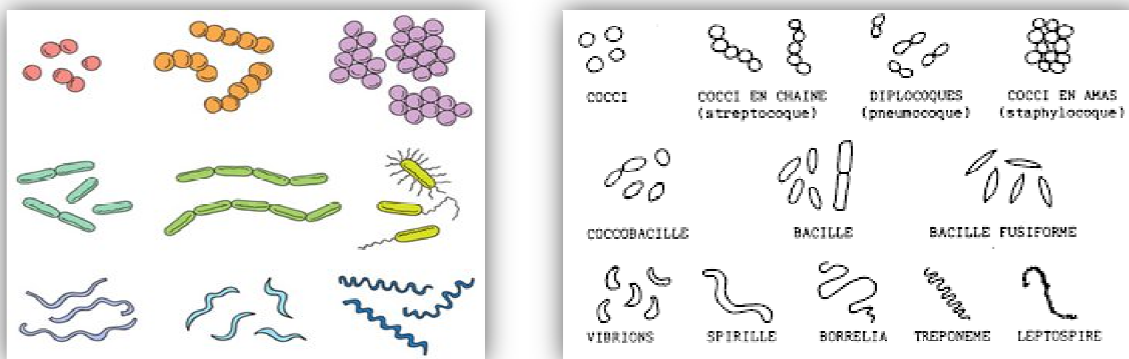
## II.1. LES MICROBES :

Le mot « microbe » (littéralement « petite vie ») est introduit par le chirurgien français Charles Sédillot en 1878 pour désigner tous ces êtres vivants infiniment petits, un mois avant que Pasteur et ses collaborateurs fassent une communication à l'académie de médecine, sur la «théorie des germes» et ses applications à la médecine et à la chirurgie, dans laquelle des êtres vivants microscopiques sont déclarés responsables de maladies [14, 15].

Un microbe est un organisme microscopique. Son activité est invisible à l'œil nu, mais on peut en détecter les effets, par exemple lors de la fabrication du pain (gonflement de la pâte), des yogourts (transformation du lait) ou dans le cas de maladies infectieuses (symptômes).

Les microbes se trouvent partout, dans l'air, l'eau, les aliments, les objets, le sol, le corps humain. Ils respirent soit l'oxygène de l'air, on dit alors qu'ils sont aérobies, soit l'oxygène des substances, on dit alors qu'ils sont anaérobies. Ils se nourrissent des composants des aliments : Azote, carbone, hydrogène.

Ils se déplacent, soit par des flagelles, soit par des cils vibratiles et se reproduisent. Les bactéries se dédoublent toutes les 12 minutes si les conditions sont favorables. Les microbes aiment la chaleur douce et l'humidité [14, 15].



**Figure II.1 :** les différentes formes des microbes [14].

### II.1.1. Les bactéries :

Les bactéries ne mesurent souvent pas plus d'un micromètre ( $\mu\text{m}$ ), un millième de millimètre. Elles ont été observées pour la première fois par un marchand de tissus, Antoine van Leuwenhoek, en 1668. Voulant mieux juger la qualité de ses tissus, il examina la fibre à travers une petite boule de verre qui lui servait de lentille et distingua des bactéries grâce à la microscopie qu'il venait de découvrir. Une bactérie est un organisme vivant qui se reproduit par fission pour créer deux bactéries à partir d'une seule, lesquelles vont ensuite en donner 4,

puis 8, 16, 32, 64, etc. C'est ce que nous appelons une croissance exponentielle. Ainsi, à partir d'une seule bactérie se forme une population d'un million de bactéries en 20 générations, soit en moins de 7 heures pour des bactéries qui se multiplient toutes les 20 minutes ! Rien d'étonnant donc à ce qu'elles soient si nombreuses. Un gramme de terre peut par exemple en contenir 1 milliard.

Elles sont aussi partout, dans l'air, l'eau, le sol, les plantes, les animaux et les hommes et d'une très grande variété. Nos intestins sont par exemple habités par plus de 600 bactéries différentes [15].

### II.1.2. Les virus :

Les virus sont infiniment plus petits que les bactéries. Même des filtres extrêmement fins (<0.2 micromètres) ne permettent pas de les retenir. Ce sont des entités à la limite du vivant. Leur matériel génétique est enveloppé dans une coque protéique et parfois dans une membrane. Contrairement aux bactéries, leur génome ne code pas pour un métabolisme cellulaire qui permet leur multiplication. Ce sont de vrais parasites qui – sans cellules hôtes– ne peuvent se multiplier. Néanmoins, les virus ont écrit l'histoire de l'homme comme personne d'autre en causant par exemple de graves épidémies (grippe espagnole, SIDA, etc.). Le plus souvent décriés, ils peuvent aussi être porteurs d'espoir comme ces virus destinés à servir d'outils aux thérapies géniques permettant de lutter contre de très graves maladies [15].

### II.1.3. Les protozoaires et les champignons :

Les protozoaires sont souvent classifiés comme parasites. Parmi les protozoaires figure par exemple l'agent de la malaria, un microbe dénommé *Plasmodium falciparum* qui utilise un moustique comme vecteur pour infecter de nouveaux individus. Mais pas tous les protozoaires sont nuisibles pour l'homme, il en existe une multitude (> 20 000 espèces) qui jouent un rôle très important dans l'environnement. Quant aux champignons, citons les levures du genre *Saccharomyces*, que nous apprécions pour la fabrication de pain ou de boissons alcoolisées (bière, vin), ou d'autres, dont nous nous passerions volontiers, tels ceux à l'origine de mycoses [15].

## II.2. GÉNÉRALITÉS SUR LES CHAMPIGNONS :

### II.2.1. Définition :

Les champignons (Mycètes) sont des organismes dépourvus de pigments chlorophylliens, ils sont incapables d'effectuer la photosynthèse et tirent leurs énergies à partir de l'oxydation des composés organiques [16].

Ils végètent le plus souvent dans les milieux extérieurs de l'homme, on les appelle alors : " Saprophytes".

Les champignons sont caractérisés avant tout par une structure " Mycélienne " et une organisation Cénocytique. Ils sont constitués en effet par des éléments filamenteux appelés : "les Hyphes" plus ou moins allongés, ramifiés dont l'ensemble connu sous le nom de "mycélium".

Ces filaments sont de véritables tubes résistants et protecteurs composés principalement de la Chitine. À l'intérieur de ces enveloppes se trouve une masse cytoplasmique mobile contenant de nombreux noyaux, cette organisation est dite "Cénocytique". Chez de nombreuses espèces les hyphes laissent apparaître des cloisons transversales qui rassemblent les fragments en une chaîne des cellules séparées les unes des autres.

Les champignons se reproduisent à partir des spores qui se trouvent à l'extrémité des hyphes spécialisés. Arrivées à leur maturité, les spores se détachent et sont disséminées par le vent, l'eau ou les insectes dans les conditions favorables.

Elles germent et émettent des hyphes simples ou ramifiés qui se développent considérablement pour constituer finalement un mycélium. Il existe une très grande diversité dont la façon et la manière, dont se forment les spores de même que dont les mécanismes de reproduction sexuel et asexuel [16].

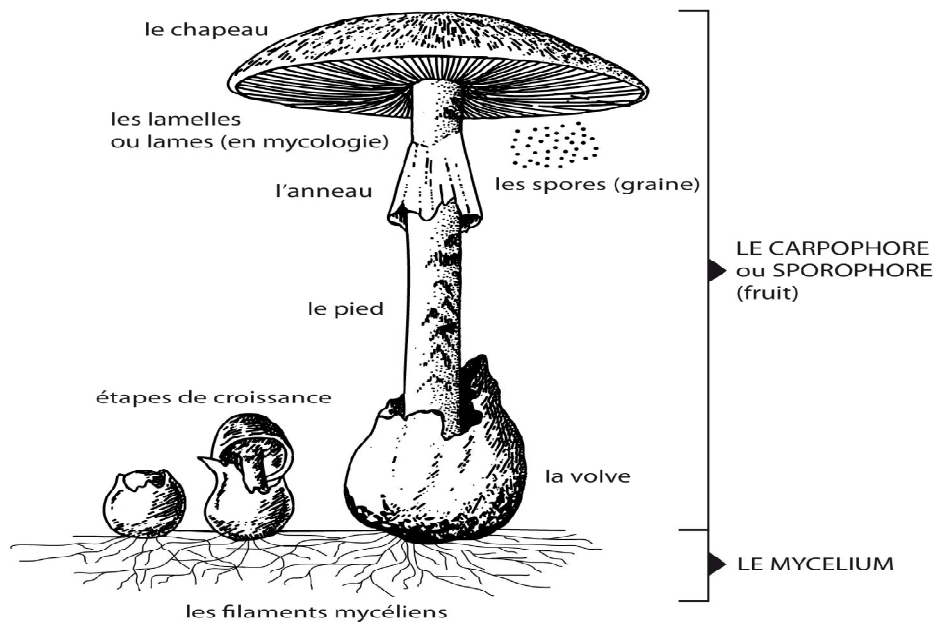


Figure II.2 : Les différentes parties du champignon [17].

**II.2.2. Classification [17] :**

Pour classifier les champignons, il nous faudra observer attentivement la partie visible de ceux-ci. Donc, observer le carpophore ou sporophore.

**1. Y a-t-il un chapeau et un pied? Oui ou non?****2. Quelle est la forme du chapeau?**

Attention, elle change de temps en temps avec l'âge du champignon.

Il peut être bombé, mamelonné, conique, déprimé, mais aussi plat, creux ou en entonnoir.

**3. Porte-t-il un anneau ou un anneau et une volve? Oui ou non ?**

Attention, pour bien voir la volve, il faut quelquefois déterrer soigneusement le champignon avec un couteau.

**4. Que trouve-t-on en dessous du chapeau?**

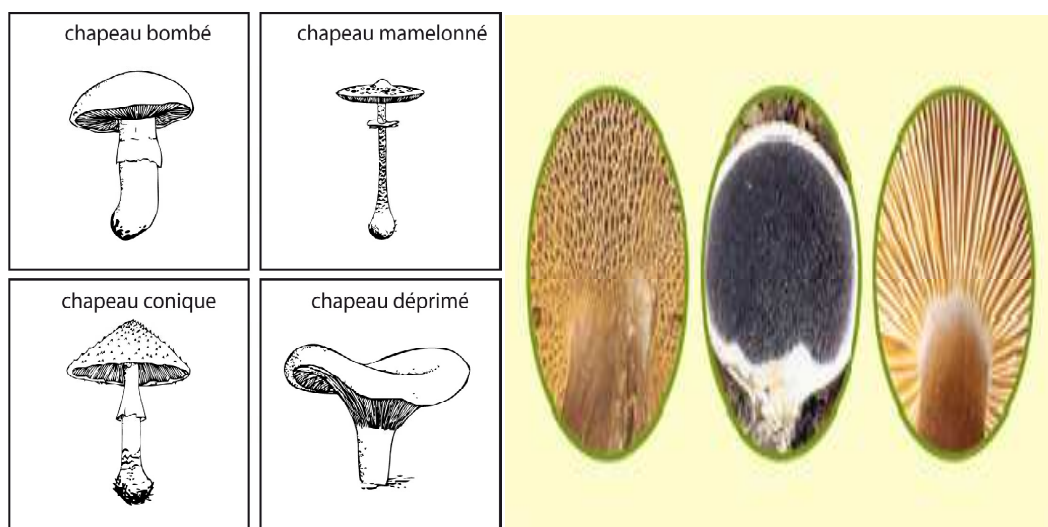
On peut y trouver des lamelles, des plis, des tubes, des pores ou encore des aiguilles.

**5. Comment est le pied?**

Il peut être long, mince, épais, charnu, cassant comme de la craie, fibreux, enflé à la base. Le pied a-t-il un anneau ou un anneau et une volve ?

Une manière encore plus simple de les classifier est la suivante:

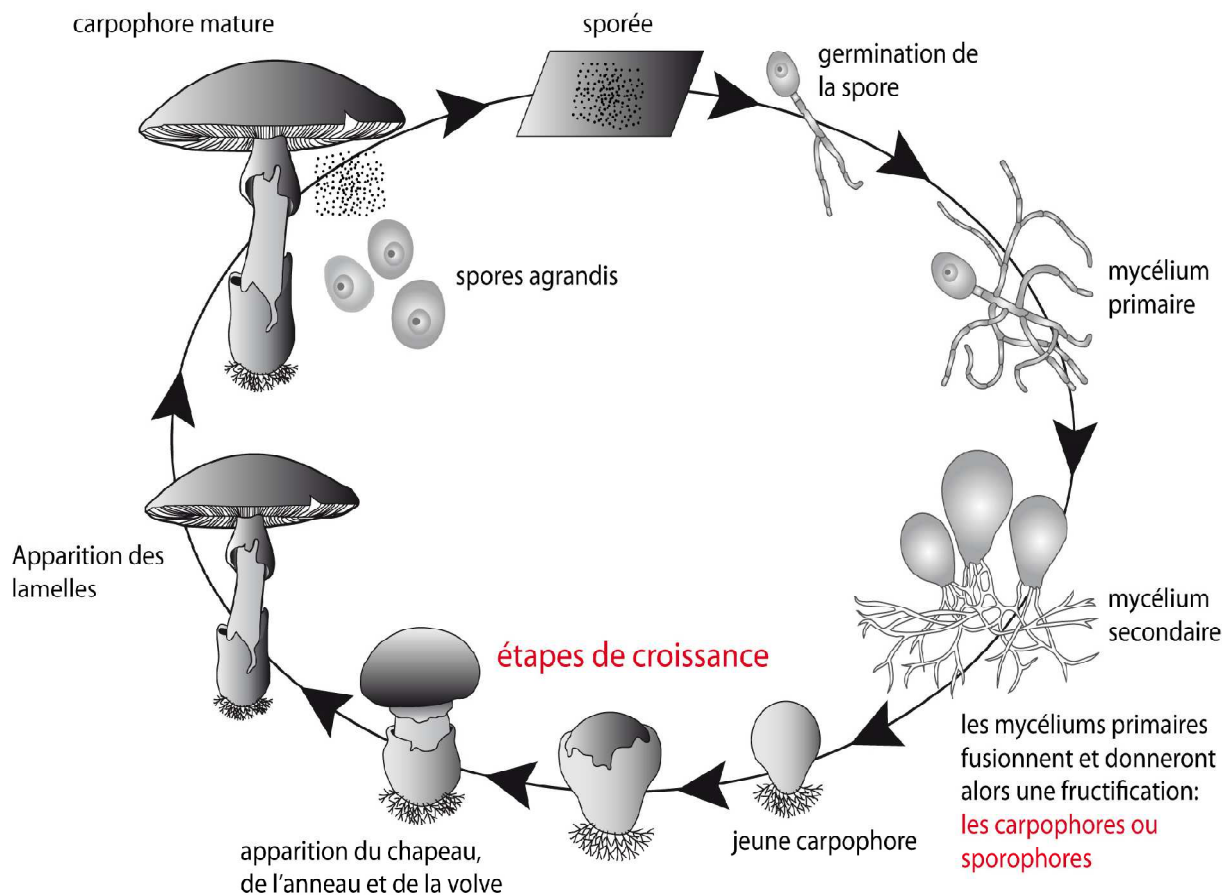
- ✓ Les champignons à lamelles
- ✓ Les champignons à tubes
- ✓ Les champignons sans lamelles et sans tubes



**Figure II.3 :** Les quatre types de chapeau et en dessous des chapeaux [17].

### II.2.3. Le cycle de reproduction des champignons :

Des carpophores matures, des millions de spores sont emportées dans la nature par le vent. Certaines, mais elles sont bien rares, tombent sur un substrat intéressant, au moment opportun, dans des conditions de température et d'humidité idéales. Elles "germent" alors et un mycélium primaire se développe. Ensuite, toujours dans des conditions idéales de température et d'humidité, les mycéliums primaires issus de spores différentes se rencontreront et il y aura fusion pour donner un mycélium secondaire qui lui seul, peut donner naissance aux fructifications. A nouveau, celles-ci prospéreront pour nous offrir de magnifiques champignons qui largueront leurs spores et le cycle continuera [17].



**Figure II.4** : Le cycle de reproduction des champignons [17].

### II.2.4. Les différents types des champignons :

Les champignons font partie d'un règne à part car ils n'ont pas de chlorophylle et donc vivent toujours au dépens des matières organiques vivantes ou mortes. Nous avons quatre types de champignons [17].

### II.2.4.1. Les champignons mycorhiziens :

Les champignons mycorhiziens vivent en association avec les racines d'une plante supérieure: le bolet du mélèze [17].



Figure II.5 : Les différents types de champignons [17].

### II.2.4.2. Les champignons saprophytes :

Les champignons saprophytes se nourrissent de matières organiques mortes ou inertes. On les appelle parfois: plantes de pourriture car ils décomposent les tissus putréfiés afin de les absorber et sont donc très utiles dans la nature [17].

### II.2.4.3. Les champignons parasites [17] :

Les champignons parasites s'attaquent aux matières vivantes. Ils vivent aux dépens des plantes, des arbres et des animaux.

- Ils peuvent parasiter l'homme et les animaux: les mycoses.
- Ils peuvent aussi parasiter les végétaux et mettre en péril l'économie d'une région.
- Le mildiou de la pomme de terre et de la vigne.

- L'ergot du seigle et de l'orge.
- Différentes rouilles sur les céréales.
- La maladie des ormes [17].

#### **II.2.4.4. Les champignons symbiotiques :**

Les champignons symbiotiques vivent en relation étroite avec des algues microscopiques. Dès lors, on les considère comme des organismes à part, connus sous le nom de lichens. Le champignon semble contribuer le plus à cette symbiose, mais sa survie dépend de la présence de l'algue qui produit des nutriments au moyen de la photosynthèse [17].

#### **II.2.5. Aspect morphologique des champignons :**

Les champignons peuvent avoir une forme très différente selon leur état dans le monde vivant. Par exemple, un champignon peut être sous forme de levure à l'état parasitaire alors qu'il est filamenteux à l'état saprophyte. De plus, des espèces distinctes peuvent apparaître sous des formes quasi similaires à l'état parasitaire [18, 19].

Selon les conditions de culture utilisées, (milieu de culture, pH, température, degré d'humidité...), la morphologie aussi bien microscopique que macroscopique des colonies d'une même espèce peut changer considérablement. Ces modifications peuvent porter sur: la forme, l'aspect, la taille, la couleur ou la forme des cloisons. Ces variations sont réversibles lorsque les conditions standard de culture sont restituées. C'est pourquoi, il est indispensable de toujours conserver les mêmes méthodes de culture pour identifier les colonies [18, 19].

#### **II.2.6. Caractéristiques générales des champignons [18, 19] :**

- généralement aérobie ;
- croissance à une température comprise entre 0° et 50°C pour l'ensemble des champignons, avec une température optimale de développement variable pour chaque espèce (27 à 30°C en général pour les parasites de l'homme) ;
- l'humidité favorise leur développement ;
- la sécheresse inhibe la croissance et favorise la formation des éléments de conservation ;
- la lumière inhibe la croissance de beaucoup de champignons ;
- un pH acide inférieur ou égal à 7 est optimal pour leur développement (par exemple, l'utilisation abusive de savons à pH acides favorise les candidoses).

### **II.3. LES CLASSES THÉRAPEUTIQUES :**

Les classes thérapeutiques médicamenteuses d'un médicament sont caractérisées par l'action recherchée de son PA [20].



Voici quelques exemples :

**Tableau II.1** : Les classes thérapeutiques médicamenteuses d'un médicament et son action [20]

Classes médicamenteuses	L'action
Les antidépresseurs	Traitent la dépression
Les antidiurétiques	Diminuent la sécrétion d'urine
Les analgésiques (antalgiques)	Agissent contre la douleur
Les anti-inflammatoires	Agissent contre l'inflammation
Les antihistaminiques	Agissent contre l'allergie
Les antihypertenseurs	Luttent contre l'hypertension.
Les antipyrétiques	Agissent contre la fièvre
Les antitussifs	Luttent contre la toux
Les laxatifs	Stimulent la défécation
Les anxiolytiques	Réduisent l'anxiété
Les antibiotiques	Ayant une activité bactériostatique et/ ou bactéricide
Les antifongiques	Ayant une activité fongistatique et /ou fongicide

## II.4. LES ANTIFONGIQUES :

### II.4.1. Définition :

Ce sont des médicaments qui tuent les champignons (fongicides) ou qui du moins, en limitent le développement (fongistatiques) et de soigner les mycoses [21].

Certains sont à base d'iode, d'autres à base de produits actifs spécifiquement contre les levures, dont la dénomination commune internationale (DCI) se termine souvent en " nazole " [21].

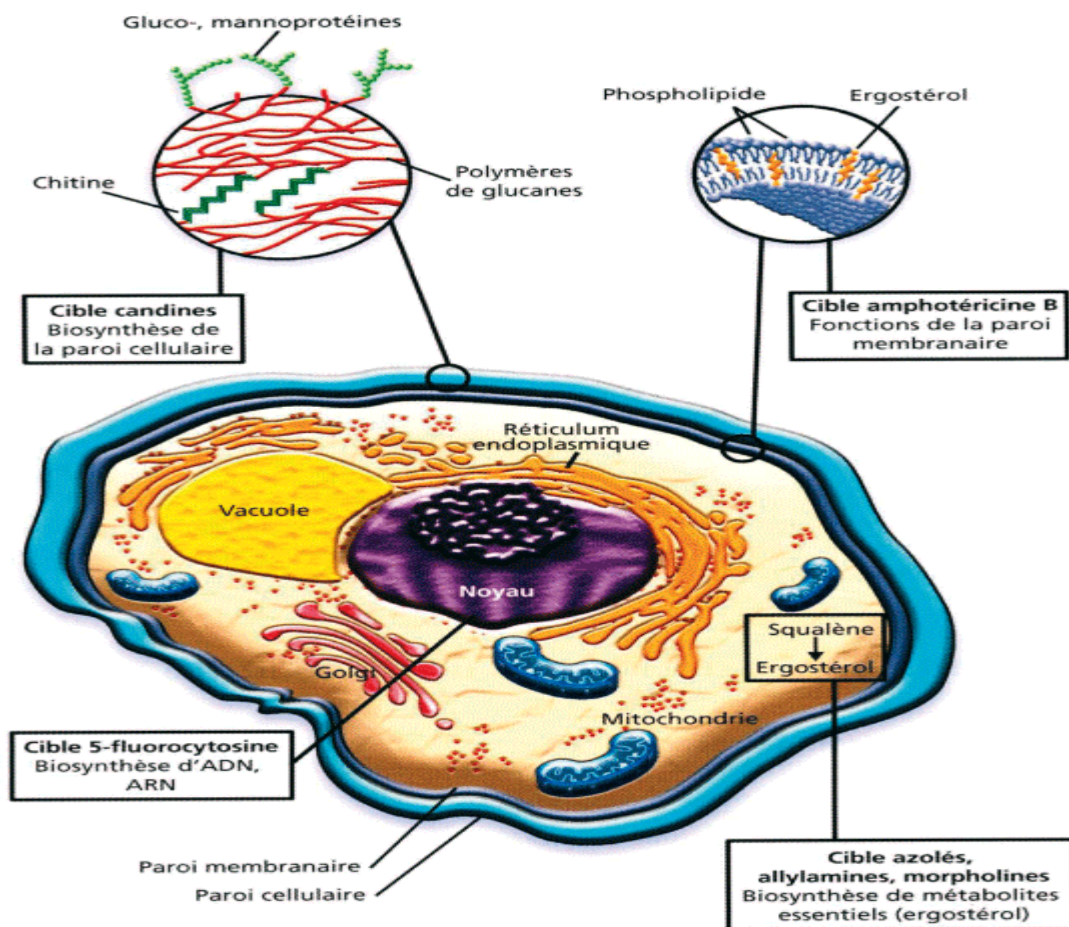
Un antifongique est un médicament capable d'inhiber spécifiquement les différents champignons isolés en mycologie médicale et responsables de mycoses. On distingue les molécules fongicides qui vont détruire le champignon pathogène et les molécules fongistatiques qui vont limiter le développement du mycète qui sera ensuite éliminé lors du renouvellement tissulaire. La majorité des antifongiques utilisés sont des fongistatiques [22].

### II.4.2. Les différentes familles d'antifongiques et leur mécanisme d'action [23] :

Pour qu'un antifongique puisse agir sur la cellule fongique, il doit traverser la paroi du champignon. La plupart des antifongiques agissent sur les stérols de la membrane cytoplasmique du champignon et principalement sur l'ergostérol, qui en est le constituant essentiel, par inhibition des enzymes participant à la synthèse de ce dernier ou par la formation avec l'ergostérol de complexes insolubles altérant ainsi la perméabilité membranaire. Le réticulum endoplasmique est le siège des inhibiteurs de la biosynthèse de

l'ergostérol. Certains antifongiques vont inhiber la croissance du champignon en agissant sur le métabolisme intracellulaire en bloquant la division cellulaire en métaphase ou en inhibant la chaîne respiratoire dans les mitochondries grâce à des propriétés chélatrices [23].

Des résistances aux antifongiques peuvent survenir. Elles proviennent souvent d'une modification du champignon: existence de biotypes différents; modification de la perméabilité membranaire par un changement de la composition en phospholipides et en stérols ce qui induit une diminution de la pénétration de l'antifongique; modification de la cible par une mutation sur une enzyme du cytochrome P 450 entraînant une diminution de son affinité pour les azolés [23].



**Figure II.6 :** Cibles d'action des antifongiques [24].

Parmi les antifongiques actuellement utilisés, on dispose de molécules soit d'origine naturelle soit de synthèse. Les antifongiques naturels sont représentés par les polyènes (amphotéricine B et nystatine) et la griséofulvine. La majorité des antimycosiques, employés en médecine, sont des molécules de synthèse. Ce groupe renferme de nombreuses molécules parmi lesquelles on trouve les dérivés azolés, la terbinafine, la ciclopiroxolamine, l'amorolfine...

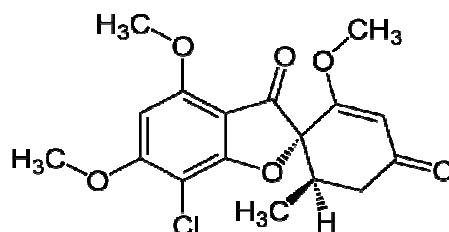
Les différents modes d'action sont résumés dans le tableau ci-après :

**Tableau II.2 :** Classification des antifongiques selon la cible [25].

Structure	Mode d'action	Exemple
<b>Polyènes</b>	Rupture de la membrane	
<b>Azolés</b>	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol.	Imadazoles, Ketonazole, Triazole, Fluconazoles, Itraconazole.
<b>Allylamines</b>	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol.	Terbinafines . butenafine .
<b>Pyradone</b>	Rupture de la membrane de la paroi.	Ciclipirox olamine.
<b>Morpholine</b>	Inhibition de la l'ergostérole.	Amorolfine.
<b>Echinocandine</b>	Inhibition de la synthèse du glucane.	Casposfingine , Anidulafungine .
<b>Autres</b>	Anti-mitotique rupture du fuseau cellulaire .	Griséofulvine.

#### II.4.2.1. Les antifongiques d'origine naturelle :

- ✓ **La griséofulvine: GRISEFULINE\* (comprimés)**



**Figure II.7 :** Molécule de griséofulvine [26].

Découverte en 1939, la griséofulvine est une molécule d'origine naturelle qui a été isolée à partir d'une culture de *Penicillium griseofulvum*. Elle a été le premier antifongique utilisé en clinique humaine (1958) par voie orale pour le traitement des teignes [23] .

#### - Mode d'action [23] :

La griséofulvine a une grande affinité pour la kératine sur laquelle elle se fixe rendant les cellules kératinisées résistantes à l'action des champignons et permettant le remplacement des cellules atteintes par des cellules saines.

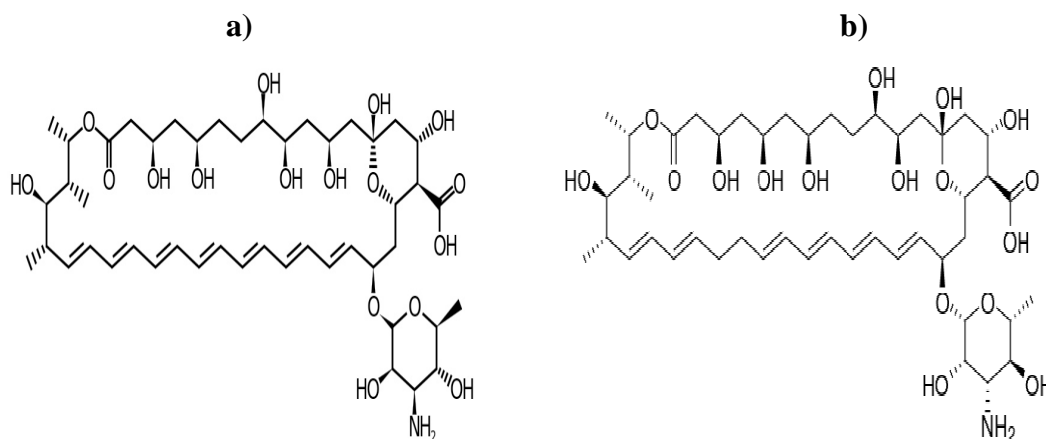
De plus, elle altère le fonctionnement des microtubules de la cellule fongique en bloquant sa mitose, ce qui inhibe la croissance du champignon.

Enfin, elle est également dotée d'une action anti-inflammatoire à forte dose [23].

✓ **Les polyènes: (formes orales et à usage local)**

Cette famille est représentée par:

- la nystatine: MYCOSTATINE\* (comprimés, suspension buvable)
- l'amphotéricine B: FUNGIZONE\* (gélules, suspension buvable, lotion à usage local)



**Figure II.8 :** Molécules d'amphotéricine B **a)** et de nystatine **b)** [26].

Ce sont des molécules d'origine naturelle extraites à partir de cultures d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. La plus ancienne est la nystatine, découverte en 1950 par Hazen et Brown pour le traitement des candidoses digestives et mucocutanées. L'amphotéricine B a été découverte en 1955 par Gold et Vandeputte et fut à l'époque le seul antibiotique polyénique actif par voie intraveineuse et le premier antifongique efficace dans le traitement des mycoses profondes. Aujourd'hui, il reste toujours l'antifongique de référence.

Les polyènes sont appelés ainsi en raison de leur structure complexe caractérisée par un nombre variable de doubles liaisons conjuguées  $\text{CH}=\text{CH}$ . Ce sont des macrolides polyéniques. C'est la chaîne polyénique lipophile qui différencie l'amphotéricine B (heptaène) et la nystatine (tétraène) [23, 27].

**- Mode d'action:**

Les polyènes agissent sur la membrane plasmique, en formant des complexes insolubles avec l'ergostérol des membranes fongiques ce qui altère la perméabilité membranaire et entraîne la fuite de métabolites essentiels à la vie de la cellule fongique [23].

### II.4.2.2. Les antifongiques de synthèse :

#### A. Les dérivés azolés [27] :

Les azolés, issus de longues années de recherche, sont apparus à la fin des années 50. Cette classe est de loin, la plus utilisée en clinique et par conséquent la plus étudiée par la communauté scientifique. Elle ne cesse d'être améliorée depuis 50 ans.

Les antifongiques azolés ont l'avantage d'avoir un large spectre d'activité et sont utilisés dans le traitement des infections locales et systémiques. Ils sont actifs sur l'ensemble des champignons impliqués dans les mycoses superficielles: dermatophytes, levures (genre *Candida* et *Malassezia*) et moisissures. De plus, cette classe pharmacologique renferme de nombreux composés utilisés soit en topique soit par voie générale. Les molécules de cette classe ont toutes le suffixe "-conazole". Les spécialités disponibles sont nombreuses et diverses à la fois par leur classe pharmacologique et par leur galénique spécifiquement adaptée à la peau, aux phanères et aux muqueuses.

Les dérivés azolés sont des antifongiques de synthèse caractérisés par un hétérocycle à 5 atomes dans leur structure. On distingue deux familles: les imidazolés qui sont les molécules les plus anciennes, mises sur le marché dès 1969, et les triazolés, molécules plus récentes apparues à partir de 1987.

#### - Les molécules :

- Les imidazoles:

Les imidazoles possèdent un hétérocycle avec 3 atomes de carbone et 2 atomes d'azote.

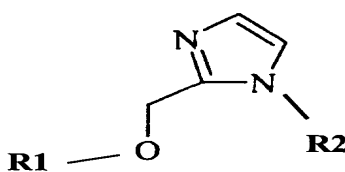


Figure II.9 : Structure d'imidazole [27].

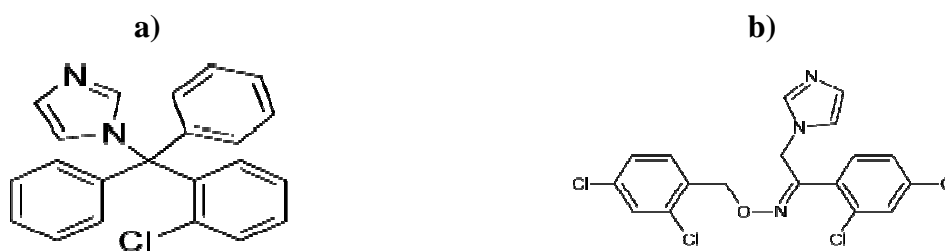
L'utilisation des imidazoles est généralement limitée à des usages externes car ils sont très faiblement résorbés par voie orale. Seul le miconazole est utilisé par voie orale mais il est très peu résorbé par le tube digestif (action locale). Le kétoconazole a également été utilisé par voie orale mais en raison de son hépatotoxicité et de ses nombreuses interactions médicamenteuses, seul son usage en topique est commercialisé aujourd'hui. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a suspendu l'autorisation de mise sur le marché du kétoconazole (NIZORAL\*) par voie orale en juin 2011

dans son indication de traitement des infections fongiques en raison de son hépatotoxicité, à la fois plus fréquente et plus sévère que les autres médicaments de la même famille [19].

Les imidazolés sont les antifongiques les plus couramment utilisés pour le traitement des mycoses cutanéomuqueuses. Ils sont généralement très efficaces et bien tolérés et sont pour la plupart bactéricides. Ils sont disponibles sous diverses formes galéniques et peuvent donc être prescrits soit en usage local soit par voie orale soit par voie vaginale.

Les imidazolés sont représentés par:

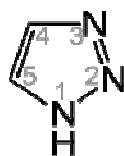
- les diphénylméthylimidazoles:



**Figure II.10 :** Molécule de clotrimazole : MYCOHYDRALIN a) et Molécule d'oxiconazole : FONX b) [26].

- **Les triazolés:**

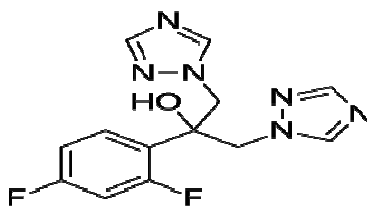
Les triazolés sont des dérivés azolés apparus plus tardivement et ils possèdent 3 atomes d'azote dans leur hétérocycle.



**Figure II.11 :** Structure triazole [26].

Ce groupe renferme des molécules plus récentes, plus efficaces et moins toxiques que les imidazolés. Elles sont administrées soit par voie orale (résorption suffisante), soit par voie injectable et sont principalement utilisées dans le traitement des mycoses profondes. Seul, deux molécules ont un intérêt dans la prise en charge des mycoses superficielles :

- le fluconazole: TRIFLUCAN\*, BEAGYNE.

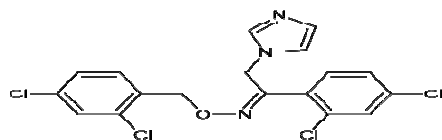


**Figure II.12 :** Molécule de fluconazole [26].

### B. Morpholine :

L'amorolfine est un antifongique de synthèse dérivé de la morpholine, utilisée depuis 1992.

- ✓ **L'amorolfine: LOCERYL\* 5%, CURANAIL\* 5% (solution filmogène)**

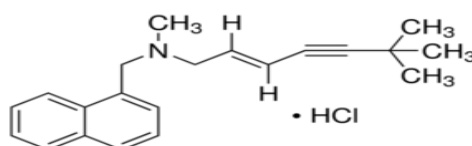


**Figure II.13:** Molécule d'amorolfine [26].

### C. Les allyamines :

La terbinafine est la seule molécule, en France, appartenant à la famille des allylamines utilisée en thérapeutique. En effet, la naftifine (crème à 1%) existe dans plusieurs pays. La terbinafine peut être administrée soit par voie orale soit en usage topique [26].

- ✓ **La terbinafine: LAMISIL\* (comprimés à 250 mg, crème et spray-solution à 1%), LAMISILATE\* 1%(crème), LAMISILATE MONODOSE\* 1% (solution) LAMISILDERMGEL\* 1% (gel), FUNGSTER\* 250 mg (comprimés):**



**Figure II.14 :** Molécule de terbinafine [23].

#### - Pharmacocinétique [23]:

Par voie orale, la terbinafine est absorbée à plus de 70% par le tube digestif. Sa biodisponibilité est augmentée, lorsqu'elle est administrée au cours d'un repas. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques. Elle diffuse très bien au niveau cutané et dans les ongles (concentration unguéale fongicide dès la troisième semaine de traitement, cependant il faut 3 mois de traitement pour obtenir une imprégnation totale de la tablette unguéale). Le caractère lipophile et kératinophile de la terbinafine justifie son affinité pour les régions riches en glandes sébacées. On la retrouve rapidement dans le derme puis l'épiderme, les ongles, les follicules pileux et les cheveux. Sa rémanence explique une amélioration prolongée des signes cliniques après l'arrêt du traitement. Elle passe dans le lait maternel. Elle est principalement

métabolisée au niveau hépatique en métabolites inactifs (70% de la dose administrée) et son élimination est essentiellement urinaire. Son temps de demi-vie est d'environ 17 heures.

En usage locale, la résorption percutanée est inférieure à 5% après application, d'où le peu d'effets systémiques [23].

#### - Mécanisme d'action:

La terbinafine agit sur la synthèse de l'ergostérol, par une action fongicide, en inhibant la squalène-époxydase ce qui induit une accumulation de squalènes dans la cellule fongique et qui entraîne sa mort [23].

### II.4.3. Les différentes voies d'administration des antifongiques en fonction des formes galéniques :

Les mycoses superficielles se traitent généralement par des médicaments à usage local. Dans certains cas, elles nécessitent l'usage d'antifongiques par voie orale à action systémique [19, 28].

#### II.4.3.1. Les antifongiques systémiques :

Les antifongiques systémiques sont principalement indiqués pour soigner les mycoses profondes et sous cutanées, mais dans certaines situations, ils peuvent être utilisés pour le traitement de mycoses superficielles. Les teignes du cuir chevelu, les onychomycoses avec atteinte de la matrice, et les dermatophyties étendues ou récidivantes nécessitent souvent l'emploi d'antifongiques per os en complément des antimycosiques topiques.

Ces molécules étant absorbées au niveau digestif, leur utilisation peut entraîner des effets indésirables plus ou moins graves et présenter des interactions médicamenteuses comme nous l'avons vu précédemment [19, 28].

La terbinafine est le représentant d'une classe d'agents synthétiques, les allylamines, qui inhibent la squalène-2,3-époxydase et par suite inhibent la biosynthèse de l'ergostérol fongique. Le médicament a une activité fongicide *in vitro* à large spectre. Sa commercialisation n'intéresse pour l'instant que son utilisation pour les mycoses cutanées et unguéales. La molécule est néanmoins largement utilisée dans des études *in vitro* et chez l'animal et apparaît dans de nombreuses publications. Malgré une bonne activité *in vitro*, aucune efficacité *in vivo* n'a pu être démontrée dans des modèles animaux d'aspergillose ou de zygomycose [19, 28].



**II.4.3.2. Les antifongiques topiques [19, 28]:**

Les antifongiques à usage local sont très nombreux et se présentent sous des formes galéniques variées (gel, crème, poudre...). Ils peuvent parfois être associés à des antibiotiques et/ou des corticoïdes ou des kératolytiques dans certaines spécialités. Ils sont indiqués pour le traitement de la plupart des mycoses superficielles ou en relais ou en complément de la voie orale. Ayant une action presque exclusivement locale, ils ont l'avantage d'être très bien tolérés et de n'avoir que des effets indésirables mineurs (prurit, sensation de brûlure...) imposant très rarement l'arrêt du traitement. Le choix de la galénique dépend de la localisation de la mycose (peau glabre, muqueuse, zone pileuse, plis ou digestive), de l'aspect clinique des lésions (sèche, suintante, inflammatoire...) ou encore de l'âge du patient. Les différentes formes galéniques existantes confèrent donc aux antifongiques topiques des indications préférentielles :

- Antifongiques per os à action locale ;
- Poudres ;
- Crèmes et pommades ;
- Vernis ou solutions filmogènes ;
- Gels et lotions ;
- Laits ou émulsions fluides ;
- Solutions en spray ;
- Gels moussants ;
- Shampoings ;
- Ovules, comprimés, capsules gynécologiques.

**CHAPITRE III :**  
**PRÉSENTATION ET PROCÉDÉS DE FABRICATION**  
**DE LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg**

### III.1. PRÉSENTATION DE LA FORME PHARMACEUTIQUE :

Le médicament « LAMIDAZ » se présente en comprimés blancs bombés sécables, d'un diamètre de 11 mm. La dose unitaire est 250 mg. La dose centésimale est de 68,61% et d'une durée de conservation de 36 mois. La forme est mise sur le marché en 2007 [29].

La présentation commerciale de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg est montrée dans la **figure III.1**.



**Figure III.1** : Présentation commerciale de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg.

#### III.1.1. Composition de LAMIDAZ<sup>®</sup> [30] :

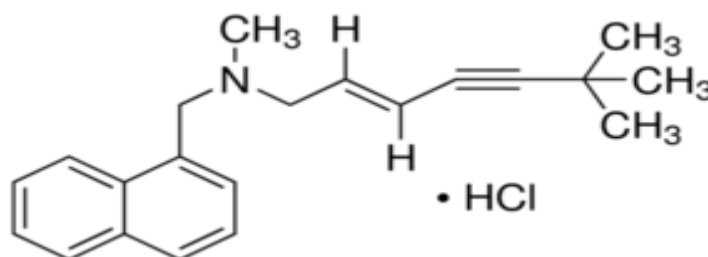
**Tableau III.1** : Composition de LAMIDAZ<sup>®</sup>.

Matières premières	Rôles
<b>Terbinafine chlorhydrate</b>	Principe actif
<b>Cellulose microcristalline (Avicel PH101)</b>	Diluant
<b>Hydroxy propy méthyle (hypromellose)</b>	Liant
<b>Carboxy méthyl amidon sodique</b>	Désintégrant
<b>Silice colloïdale anhydre (Aérosil)</b>	Agent d'écoulement
<b>Stéarate de magnésium</b>	Lubrifiant
<b>Talc</b>	Lubrifiant
<b>Eau purifiée</b>	Dissolvant

**III.1.1.1. Description de la molécule :**

La formule moléculaire du chlorhydrate de terbinafine est : C<sub>21</sub> H<sub>26</sub> NCL de masse moléculaire de 327 ,90.

La structure chimique est présentée dans la **figure III.2**.



**Figure III.2 :** Structure chimique de terbinafine [29].

La nomenclature de la terbinafine peut être commune et symbolisée par : DCI terbinafine, ou alors chimique comme suit : chlorhydrate de (E)-N-(6,6 –diméthyle -2-hepten -4-ynyl)-N-méthyl-1-naphtalène-méthanamine.

**1) Propriétés physicochimiques de Terbinafine :**

Les propriétés physicochimiques de Terbinafine sont illustrées dans le **tableau III.2**.

**Tableau III.2 :** Les propriétés physicochimiques de Terbinafine [29].

Les critères	Détermination
Aspect Visuel	Fine poudre cristalline blanche ou blanche cassée
Point de fusion	Il est d'environ 195 et 198 oc à 205C°
pKa	7.10
Le point de solution dans un mélange de méthanol et d'eau	0,5% à 4: 6(V/V) et 4:7 à 25C°
La solubilité dans l'eau	0,63%
La solubilité dans le chloroforme	>2%
La 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

**2) Classe pharmaco-thérapeutique [30]:**

Antifongique Oral

**3) Indication thérapeutique :**

Ce médicament est indiqué dans le traitement de certaines infections provoquées par des champignons de la peau et des angles tels que :

- Onychomycoses.
- Dermatophyties cutanées
- Candidoses cutanées

Lorsque ces deux dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

La Terbinafine administrée *per os* est inefficace dans le Pityriasis versicolor et les candidoses vaginales [30].

#### 4) Contre- Indications [30] :

##### Absolues :

- Hypersensibilité connue à la Terbinafine ou à l'un des excipients contenus dans le comprimé.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min).

##### Relatives :

- Allaitement.

#### 5) Posologie [30] :

Le comprimé doit être pris de préférence au cours d'un repas.

Le respect de la durée du traitement est un élément capital de son efficacité.

Adulte : 1 comprimé par jour.

La durée du traitement varie en fonction du type d'infection :

- 6 semaines pour le traitement des mycoses des ongles des mains.
- 12 semaines pour le traitement des mycoses des ongles des pieds.
- 2 à 6 semaines pour le traitement des mycoses de la peau.

#### 6) Précautions d'emploi :

Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou une perte réversible du goût ; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles [30].

#### 7) Surdosage :

Quelques cas du surdosage (jusqu'à 5g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, douleurs épigastriques et des vertiges.

Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit, une administration éventuelle de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire [30].

**8) Effets Indésirables [30] :**

Estimation de la fréquence :

Très fréquent  $\geq 10\%$ , fréquent  $\geq 1\%$  à  $<10\%$ , peu fréquent  $\geq 0,1\%$  à  $1\%$ , rare  $\geq 0,01\%$  à  $<0,01\%$ , très rare  $< 0,01\%$ .

**❖ Les plus fréquents sont :**

Troubles digestifs (perte d'appétit, nausées, diarrhée, douleurs, abdominales, dyspepsie, gênes abdominales) ;

Réactions cutanées (rash, urticaire). Altération réversible du gout.

**❖ Rarement, ont été observés :**

Des arthralgies, des myalgies, cholestase ;

**❖ Très rarement ont été rapportés :**

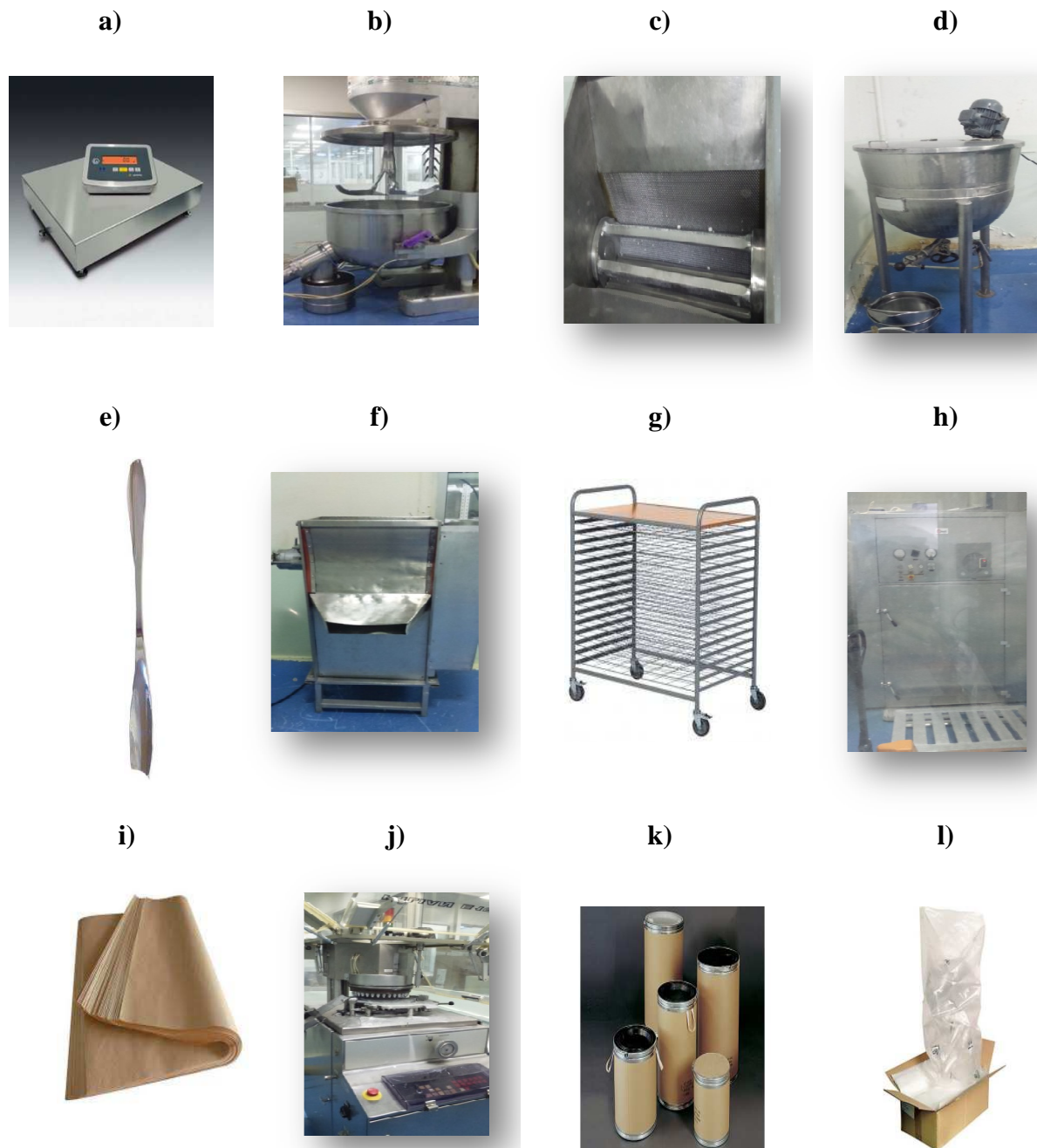
Des cas de neutropénie, d'agranulocytose et des cas isolés de thrombopénie ;

Des cas de réactions cutanées graves (urticaires étendues et angio-œdèmes, éruptions bulleuses, syndrome de stevens-johnson, syndrome de Lyell).

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée.

**III.2. MATÉRIELS [31]:****III.2.1. Matériels utilisés lors de la fabrication :**

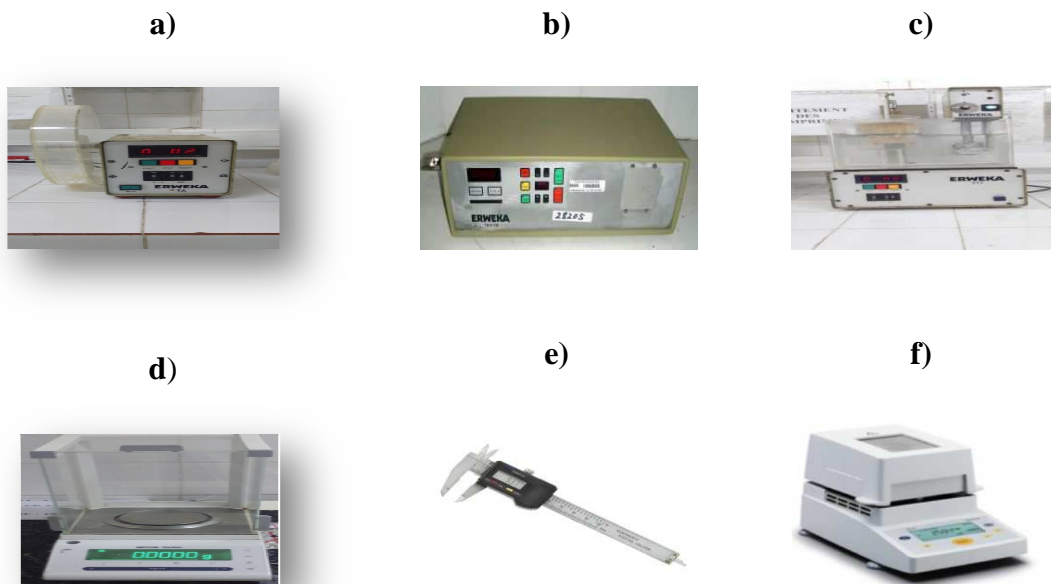
- a) Balance industrielle de précision SARTORIUS de 150 Kg  $\pm$  20 g (type MWS1-150 GFL).
- b) Mélangeur –granulateur collette de capacité 300 L (200 kg).
- c) Tamis 1,25 mm d'ouverture, 3 mm d'ouverture et 2 mm d'ouverture.
- d) Cuiseur à vapeur en inox de capacité de 100 L.
- e) Agitateur manuel en inox : de calibre spatule.
- f) Granulateur oxillant FREWITT de type MG 205.
- g) Chariot avec plateaux en inox
- h) Etuve (de séchage) Glatt type 40133 de capacité 120 Kg précision  $\pm$  0,5 °C.
- i) Papier kraft.
- j) Comprimeuse rotative KILIAN E type E150 équipée de poinçons bombés et sécables de 11mm de diamètre.
- k) Fûts.
- l) Sacs de polyéthylène.



**Figure III.3 :** Matériels utilisés lors de fabrication.

**III.2.2. Matériels utilisés lors de contrôle *in process* :**

- a) Friabilimètre de type ERWEKA TA de 25 Tours /min  $\pm$  1.
- b) Duromètre KP ERWEKA T BH28 capacité 3 N  $\pm$  1 N.
- c) Délitement ERWEKA ZT3.
- d) Balance analytique SARTORIUS type L420S de capacité 424 g  $\pm$  0,01 g.
- e) Pied à coulisse.
- f) Dessiccateur SARTORIUS type MA35 de capacité 45g  $\pm$  1 mg.



**Figure III.4 :** Matériels utilisés lors de contrôle *in process*

### III.3. PROCÉDÉ DE FABRICATION DE LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg [31] :

#### III.3.1. Le nettoyage :

Avant de commencer la préparation :

1. Il faut d'abord assurer un bon nettoyage des locaux et des équipements de fabrication afin de minimiser la contamination microbienne.
2. Tout le matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable.
3. Les ports des gants et des masques sont obligatoires lors de la manipulation du produit.

#### III.3.2. Tamisage des matières premières :

Tamiser le PA et les excipients sur une grille de 1,25 mm de maille.

#### III.3.3. Pesée des matières premières :

Cette opération est très courante et importante dans le domaine pharmaceutique. Elle fait partie à la fois du processus de fabrication (pesées des matières premières) mais elle intervient aussi tout au long de la fabrication pour contrôler d'autres opérations.

On effectue d'abord un contrôle microbiologique des salles, des machines, des matériels, enfin l'air avant le commencement du processus de fabrication.

Les formules des matières premières utilisées pour la fabrication de LAMIDAZ<sup>®</sup> d'un lot de 114,8 Kg sont montrées dans le **tableau III.3**.



**Tableau III. 3 :** Formules des matières premières correspondant à un lot de 114,8 Kg.

Matières premières	Nom	Formule pour un lot de 114,8 Kg
<b>Excipient pour la préparation de solution de mouillage</b>	Hypromellose	4,368 Kg
<b>Principe actif</b>	Terbinafine HCl	78,766 Kg
<b>Phase interne</b>	Cellulose microcristalline PH101 (Avicel)	20,824 Kg
<b>Phase externe</b>	Carboxy méthyle sodique type A	4,370 Kg
	Silice colloïdale inhydre 200 (Aérosil)	0,436 Kg
	Stéarate de Magnésium	0,436 Kg
	Talc	5,600 Kg

**III.3.4. Préparation de la solution liante (solution de mouillage) :**

Dans le cuiseur à vapeur, introduire à froid 40 L d'eau purifiée et ajouter sous agitation manuelle l'hypromellose 4,368 Kg, enclencher l'agitation électrique jusqu'à l'obtention d'une solution homogène (soit 3 heures) et laisser reposer 6 heures.

**III.3.5. Mélange des poudres à sec :**

Dans le mélangeur graduateur introduire respectivement :

- Terbinafine HCl (78,766 Kg).
- Avicel PH101 (cellule microcristalline 20,824 Kg).

Mélanger pendant 10 min à la vitesse  $v_1$  mélange (1).

**III.3.6. Granulation par voie humide :****III.3.6.1. Mouillage :**

Dans un mélangeur graduateur, incorporer la solution liante au mélange sec, mélanger pendant 3min à une vitesse  $v_1$ , continuer le mouillage avec de l'eau purifiée, jusqu'à l'obtention d'une masse granlable (mélanger 2 min à vitesse  $v_1$ ).

**III.3.6.2. Démassage :**

Passer la masse obtenue dans le granulater oxillant sur une grille de 3 mm de maille.

**III.3.7. Séchage :**

Etaler le grain obtenu sur un plateau en inox recouvert de papier kraft sans trop charger. Sécher le grain à l'étuve à une température de 50 °C jusqu'à obtention d'un taux d'humidité résiduelle du grain compris entre 2 % et 3 %, soit environ 6 heures.

**III.3.8. Calibrage :**

Passer le grain séché sur une grille de 2 mm du calibre oscillant, pour l'homogénéiser.

**III.3.9. Lubrification :**

Cette étape se devise en deux étapes, l'une complétant l'autre :

**-1<sup>ère</sup> étape :** On met le mélange séché dans la cuve principale et on ajoute les lubrifiants d'écoulements qui améliorent la fluidité du grain qui sont le carboxyle méthyle amidon et aérosol. On laisse le tout mélanger pendant 4 min.

**-2<sup>ème</sup> étape :** On ajoute le talc et le stéarate de magnésium qui sont des lubrifiants antifrictions qui évitent l'adhérence des comprimés sur les poinçons de la machine à comprimer. On laisse ces excipients disperser sur les surfaces des grains pendant 3 min.

**En général :** Ces excipients sont intégrés dans le mélange avant compression. Ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.

**III.3.10.** Contrôler au fur et à mesure les étapes 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9.

**III.3.11.** Etablir, viser et transmettre au LCQ une demande d'analyse du grain.

**III.3.12.** Le chef de ligne avise le préleveur LCQ afin de procéder au prélèvement d'échantillon du grain, selon l'instruction d'échantillonnage, en présence du préparateur.

**III.3.13.** Recevoir du LCQ le bulletin d'analyse conforme du grain (en cours de fabrication).

**NB :** En cas de résultat hors spécification informer le chef de département.

**III.3.14.** Mettre le grain dans un sac en polyéthylène et ce dernier dans un fût avec étiquette en mentionnant :

- Le nom du produit.
- Le numéro de lot.
- Le poids du grain.
- La date de fabrication /péremption.
- Visa.

**III.3.15.** Après réception du résultat d'analyse du grain, contrôler le taux d'humidité puis procéder à la compression d'un échantillon selon le mode d'utilisation de l'équipement et les paramètres de produit.

**III.3.16.** Etablir, viser et transmettre au LCQ une demande d'analyse des Cp en cours de compression.

**III.3.17.** Aviser le préleveur LCQ afin qu'il procède au prélèvement d'un échantillon des Cp, selon l'instruction d'échantillonnage.

**III.3.18.** Recevoir du LCQ le bulletin d'analyse. En cours de fabrication « conforme ».

**NB :** En cas de résultats hors spécification informer le chef de département.

### **III.3.19. Compression :**

Après réception de bulletin d'analyse en cours de fabrication « conforme » du LCQ et avant de commencer l'étape de compression, on pèse la quantité obtenue après l'étape de lubrification pour calculer le nombre de comprimés obtenus puis le rendement de ce produit.

La compression des grains de LAMIDAZ se fait à l'aide d'une machine à comprimer rotative : Sur ce type de machine, le sabot est fixe. Le système mobile, composé de l'ensemble matrice et jeux de poinçons, se déplace horizontalement et passe sous le sabot d'alimentation. Les matrices sont réparties à égale distance du centre d'un plateau circulaire horizontal tournant autour de son axe. Un jeu de poinçons inférieur et supérieur est associé à chaque matrice et tourne en même temps qu'elle.

Le grain est comprimé sur une machine rotative équipée de 32 poinçons de diamètre 11 mm de fond bombés sécables.

#### **III.3.19.1. Réglage de machine de la compression :**

Si on remarque que les comprimés sont friables ...etc. On doit régler les paramètres influençant qui sont :

- Le réglage de la masse des comprimés : Il s'agit d'un réglage volumique en augmentant ou en diminuant le volume de la chambre de compression.
- Le réglage de la dureté du comprimé : La dureté est augmentée grâce au parcours plus important du piston supérieur dans la chambre de compression.

**III.3.20.** Contrôler au cours de la compression, selon le mode d'utilisation des équipements les paramètres suivants :

**Tableau III.4 :** Les paramètres contrôlés au cours de fabrication.

Paramètres	Normes
<b>Aspect</b>	Cp rond sécable, de couleur blanche, aux bords chanfreinés (toutes les 15 min).
<b>Taux d'humidité des grains</b>	1 à 3 %
<b>Poids unitaire moyen</b>	410 mg $\pm$ 5 % (389,5 mg à 430,5 mg) : toutes les 15 min (sur 10 comprimés)
<b>Dureté</b>	4 KP à 14 KP : toutes les 15 min (sur 10 comprimés)
<b>Epaisseur</b>	4,9 mm $\pm$ 0,2 mm : toutes les 15 min
<b>Friabilité</b>	$\leq$ 1% : en début, milieu et fin de compression (sur 6,5g)
<b>Délitement</b>	$\leq$ 15min en début, milieu et fin de compression (sur 6 comprimés)

**III.3.21.** Le technicien de production met les comprimés en vrac dans des sacs en polyéthylène dans des fûts, les sceller, les peser puis les étiqueter en mentionnant :

- Le nom du produit
- Numéro de lot
- Le poids
- La date de fabrication, date de péremption
- Visa

Puis les transférer à l'aide de l'opérateur dans les fûts vers le conditionnement.

**III.3.22.** Contrôler au fur et à mesure les étapes 14, 15, 19, 20.

Les étapes de fabrication du LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg sont illustrées dans **la figure III.5**.

**Adjuvant :**

Dissoudre l'hypromellose  
dans l'eau distillée  
(24h avant) dans un  
cuisseur.

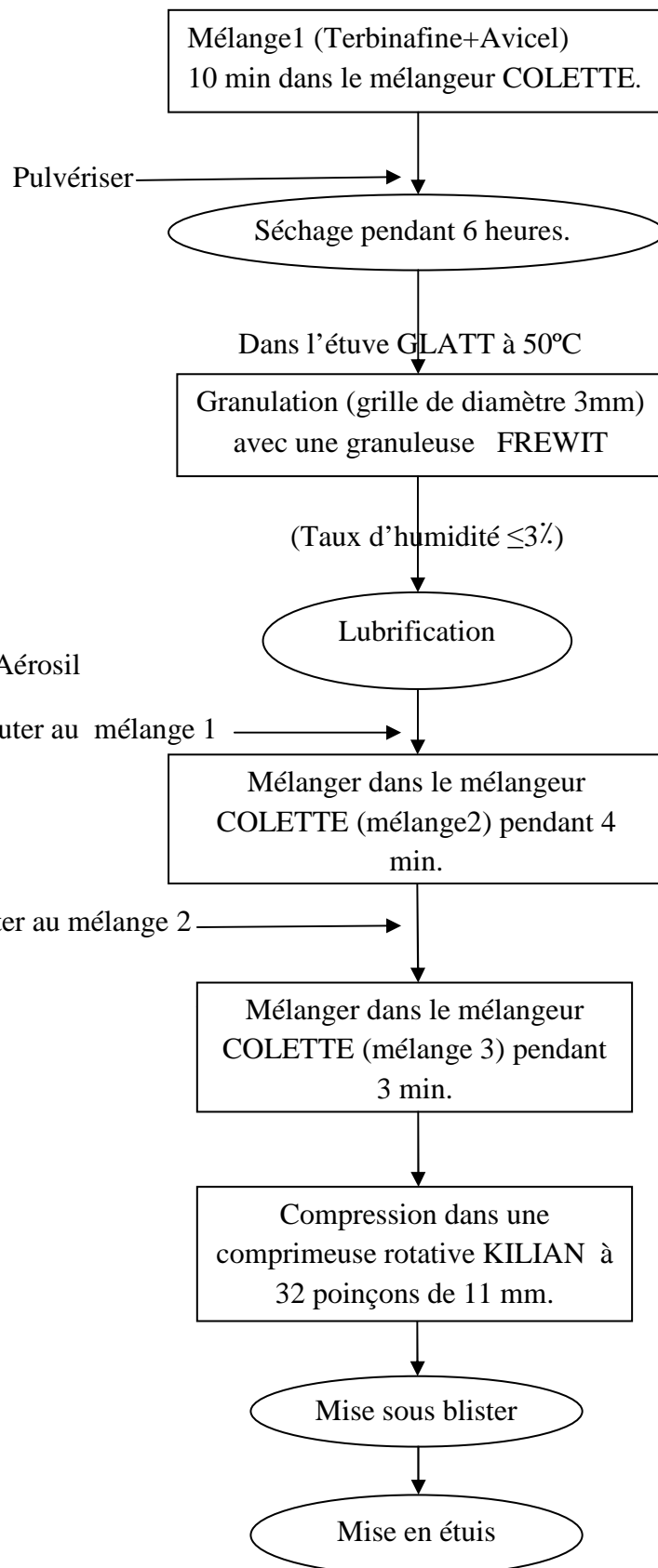
**Pré-mélange A :**

carboxy-méthyl amidon sodique + Aérosil

Après tamisage ajouter au mélange 1

**Pré-mélange B**

Tamiser le Talc  
+  
Le stéarate de magnésium



**Figure III.5 :** Les étapes de fabrication de LAMIDAZ<sup>®</sup> .

### III.4. CONDITIONNEMENT :

Le conditionnement protège le médicament dès sa mise à disposition dans le circuit pharmaceutique. Les industriels conscients de son impact sur le bon usage du médicament ont multiplié les initiatives pour améliorer les conditionnements de leurs produits et l'information qu'ils transmettent aux patients.

Le conditionnement d'un médicament n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (conditionnement primaire) : il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice. Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires, la boîte étant le premier support d'information tandis que le conditionnement primaire vise à protéger le médicament, des chocs, de la lumière ou des écarts de température.

#### III.4.1. Le conditionnement primaire :

Il se fait automatiquement par mise en pilulier, ou autre blister- aluminium, cette dernière méthode est détaillée come suit :

- ❖ Passage de film blister sur un moule à alvéole (blistérisation).
- ❖ Remplissage des comprimés dans les alvéoles.
- ❖ Passage sur mini balais, et apposition de plaque d'Al au dessus.
- ❖ Mise du N° du lot, date de fabrication et d'expération, puis scellage.
- ❖ Refroidissement, étirage, découpage et ébarbage.

Cette machine est dotée d'un programme, qui commande la température des différents compartiments et leurs vitesse de réalisation ; et agir donc sur :

- Chauffage-formage en haut.
- Chauffage formage en bas.
- Chauffage- scellage.
- Cycle de formage.

#### III.4.2. Le conditionnement secondaire :

- ❖ Addition de la notice et mise en étui (semi- automatiquement).
- ❖ Vignettage et transcription à l'aide d'une cellule photoélectrique du N° de lot, date de péremption et fabrication.

#### III.4.3. Le conditionnement tertiaire :(la mise en carton)

**NB :** En cas d'obtention d'alvéoles vides, au niveau de conditionnement primaire, ou contenant des comprimés cassés ou incomplètes, on procède au décorticage c.à.d. vider les

blisters de leur comprimés, et le refaire en les broyant, calibrant, recompressant, et les reconditionnant.

Les mentions les plus courantes sur une boîte de médicament sont figurées dans cette figure :



Figure III.6 : Les mentions les plus courantes sur une boîte de médicament

**CHAPITRE IV :**  
**ANALYSES ET CONTRÔLES DE LAMIDAZ® 250 mg**



Notre étude a été réalisée à l'unité de SAIDAL (Gué de Constantine) durant la période allant du mois de février au mois d'avril 2016.

Avant sa commercialisation, le médicament passe par une série de contrôle physico-chimique, microbiologique et toxicologique, et ce afin d'assurer sa conformité aux règles de la pharmacopée.

Pour cela, au laboratoire de l'unité de Gué de Constantine, une équipe de chimistes et de biologistes contrôle chaque jour la qualité de tout le médicament en utilisant plusieurs méthodes.

Dans le présent chapitre, nous démontrons les différentes techniques expérimentales ainsi que le mode d'emploi.

## **IV.1. MATÉRIELS :**

### **IV.1.1. Matériel biologique [32]:**

Comporte les produits à analyser et les animaux utilisés lors du contrôle de la toxicité anormale comme suit :

#### **IV.1.1.1. Produits [32]:**

- Matières premières (Chlorhydrate de terbinafine et Cellulose microcristalline)
- Échantillon : LAMIDAZ comprimé 250mg.

#### **IV.1.1.2. Animaux [32]:**

- Souris Albinos.
  - Origine : élevage Usine Gué de Constantine, SAIDAL.
  - Nombre : 5 par lot.
  - Poids : 17-22g.
  - Sexe : mâle ou femelle.
  - Alimentation : granulés de provenance de production locale Bouzereaa.
  - Boisson : eau de ville.
  - Condition d'hébergement :
    - Température 20-25 °C ;
    - Humidité : 50±10% ;
    - Eclairage : 10 heures.

**IV.1.2. Matériel non biologique :****IV.1.2.1. Verreries et autres [32]:**

- Tubes à essais.
- Pipettes graduées (1 ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 25ml, 50ml).
- Pipettes pasteurs.
- Pipeter.
- Pissette (eau distillé, alcool).
- Fioles (25ml, 50ml, 100ml, 1000ml).
- Fioles coniques.
- Entonnoirs.
- Papiers filtres.
- Béchers.
- Creusets en silice.
- Flacons en verres.
- Capsules en verre.
- Erlenmeyers.
- Tiges en verres.
- Burettes.
- Parafilms.
- Porte tubes.

**IV.1.2.2. Milieu de culture [32]:**

Les milieux de culture utilisés lors du contrôle microbiologique sont :

1. Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH=7,0.
2. Milieu liquide lactosé.
3. Bouillon aux peptones de caséine et de soja.
4. Milieu agar aux peptones de caséine et de soja.
5. Milieu gélosé sabouraud-glucosé avec chloramphénicol.
6. Milieu gélosé de mac-conkey.
7. Milieu liquide de mac-conkey.
8. Milieu agar-agar à la xylose, à la lysine et au desoxycholate (XLD).
9. Milieu agar selon vojel-johnson.
10. Milieu liquide au titra thionate au vert brillant et à la bile (TBG).

## 11. Bouillon Mosel.

**IV.1.2.3. Appareillage [32]:**

- Plaque chauffante.
- Minéralisateur.
- Four à moufle.
- Bain marie.
- Dessiccateur.
- Etuve.
- Balance.
- Balance pour animaux.
- Appareil de délitement.
- Agitateur.
- pH mètre.
- Dissolu test.
- Spectrophotomètre IR.
- Chromatographie phase liquide à haute performance (HPLC).
- Homogénéisateur.
- Sonde de Gavage.
- Seringues de 2,5ml à usage unique.
- Cages à souris transparentes en propyl.

**IV.1.2.4. Échantillonnage [32]:**

Afin de mener à l'opération et pour s'assurer de la qualité des analyses, il faut que l'échantillonnage doit être représentatif et effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse pour éviter toute source de contamination :

- Veiller à la présentation de l'échantillon à analyser plus particulièrement le produit fini. Les prélèvements sont fait après homogénéisation : en surface, en profondeur, et sur les cotés ;
- Subdiviser le prélèvement en deux conteneurs l'un à utiliser pour les analyses et l'autre à archiver en tant qu'échantillon en cas de contamination ;
- Bien fermer l'emballage à l'aide d'un ruban adhésif après avoir terminé le prélèvement des échantillons ;

- Etiquetage des échantillons prélevés qui doit comporter toutes les informations nécessaires pour avoir une bonne exploitation des résultats de l'analyse (La date de prélèvement, numéro de lot et la date de fabrication).
- ✓ Pour les grains : on prélève 20g.
- ✓ Pour le produit en cours de fabrication : on prélève 30 comprimés en vrac.
- ✓ Pour chaque lot du produit fini : on prélève 03 boîtes du produit fini pour le contrôle microbiologique, 03 boîtes pour le contrôle physicochimique et une boîte pour le contrôle toxicologique [32].

**Tableau IV.1 : Présentation des échantillons.**

<b>Matières</b>	<b>Date de prélèvement</b>	<b>N° de lot</b>
Grains	14-02-2016	050
Produit en cours	14-02-2016	050
Produit fini	15-02-2016	050

## **IV.2. CONTRÔLES :**

### **IV.2.1. Contrôles physicochimiques :**

Ils consistent à l'étude des propriétés physicochimiques du principe actif et de l'article de conditionnement.

Le but de ces contrôles est de s'assurer que la matière première et le produit fini sont conformes aux normes sur le plan physicochimique.

Les procédures utilisées et les normes à suivre, concernant cette partie de contrôle sont inspirées à partir de la pharmacopée Européenne (2011), tel que pratiqué au niveau de l'unité BIOTIC, lieu de notre expérimentation [32].

#### **IV.2.1.1. Contrôles physicochimiques de la matière première :**

##### **1) Terbinafine chlorhydrate :**

Ce contrôle comporte les analyses suivantes :

##### **A. Caractère organoleptique :**

###### **A.1. Principe :**

Tout contrôle de matière première devrait débiter par une reconnaissance du produit c.à.d. par l'observation de ses caractères organoleptiques. Il s'agit d'une première approche qui peut être très pertinente en cas d'erreur de produit ou d'anomalie grossière [32].

## A.2. Mode opératoire :

Ce test consiste à comparer la matière première (essai) par rapport à un spécimen à l'œil nu et à travers une lumière blanche naturelle à une distance de 25 cm [33].

### Norme :

- **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche.
- **Solubilité** : Très peu soluble dans l'eau, facilement dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

## B. Identification :

### B.1. Spectrophotométrie d'absorption par l'infrarouge :

#### B.1.1. Principe :

La spectrophotométrie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des molécules organiques [32].

#### B.1.2. But :

Comparaison entre le chlorhydrate de terbinafine (témoin) et le chlorhydrate de terbinafine (essai) [32].



Figure IV.1 : Spectrophotométrie d'absorption Infrarouge (IR).

## C. Essais :

### C.1. Perte à la dessiccation :

La perte à dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage.

#### C.1.1. Principe :

Placer la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner. La dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite [32].

**C.1.2. Mode opératoire [33]:**

- On met dans le dessiccateur une capsule vide en verre puis on pèse ;
- On remplit la même capsule par 1,000g de la matière (terbinafine) puis on la sèche dans l'étuve à  $105\pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures ;
- On met la capsule dans le dessiccateur pendant 15 à 20 min ;
- On fait une pesée finale.

**C.1.3. Formule de calcul :**

$$\% = \frac{(P1 + P2) - P3}{P2} * 100$$

P1 : Poids de la capsule en verre vide (g).

P2 : Prise d'essai (terbinafine) (g).

P3 : Poids final de la capsule en verre (g).

**Norme :**

Le pourcentage doit être inférieur ou égale à 0,5 ( $\leq 0,5\%$ ).

**C.2. Cendre sulfurique :**

Il s'agit de mettre en évidence la présence d'impureté minimale, les cendres peuvent être obtenus par simple calcination au four à moufle à  $600\pm 25^{\circ}\text{C}$  jusqu'à poids constant.

**C.2.1. Mode opératoire [33]:**

- On va chauffer un creuset en platine ou en silice à  $600\pm 50^{\circ}\text{C}$  pendant 30 min, on laisse refroidir dans le dessiccateur sur du gel de silice ensuite on le pèse ;
- On introduit dans ce creuset la prise d'essai qui est de 1,0g de terbinafine ;
- On les chauffe doucement jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon, on le laisse refroidir, ensuite on humecte avec 1 à 2 ml d'acide sulfurique dilué ;
- Puis on chauffe doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus dégagement de fumées blanches puis on calcinera à  $600\pm 50^{\circ}\text{C}$  jusqu'à incinération complète du résidu ;
- On refroidit dans le dessiccateur, on pèse à nouveau et on calcule la masse du résidu ;

**C.2.2. Formule de calcul :**

Le pourcentage des cendres sulfurique est calculé comme suit :

$$\% = \frac{P3 - P1}{P2} * 100$$

P1 : Poids du creuset vide (g).

P2 : Poids d'essai (g).

P3 : Poids final du creuset (g).

**Norme :**

Le pourcentage doit être inférieur ou égal à 0,1% ( $\leq 0,1$ ).

**C.3. Dosage du principe actif :****C.3.1. Mode opératoire [33]:**

- On dissout 0,250g de chlorhydrate de terbinafine dans 50 ml d'éthanol à 96 pour cent R ;
- On ajoute 5ml d'acide chlorhydrique 0,01 M, titrer par l'hydroxyde de sodium de sodium 0,1M ;
- En mesurant le volume utilisé entre les deux points d'inflexion.

**C.3.2. Formule de calcul :**

$$Dosage \% = \frac{(Ve - Vt) * 0,1 * 32,79}{Pe * (100 - La\ perte\ à\ la\ dessiccation)} * 100$$

Ve : Volume d'essai trouvé par titrimétrie (ml).

Vt : Volume du témoin (chlorhydrate de terbinafine) (ml).

Pe : Prise d'essai de matière première (chlorhydrate de terbinafine) (g).

1ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 32,79 mg de C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>CLN.

**Norme :**

Le pourcentage entre 99,0 et 101,0%.

**2) Cellulose microcristalline (Avicel pH 101) :**

Cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, préparée par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse [32]. Sa formule chimique est : C<sub>6n</sub>H<sub>10n+2</sub>O<sub>5n+1</sub>.

Ce contrôle comporte les analyses suivantes :

**A. Caractères organoleptiques :**

**A.1. Aspect :**

Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.

**A.2. Solubilité :**

Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/l [33].

**B. Identification :**

**B.1. Mode opératoire [33]:**

Sur un verre de montre, on place environ 10 mg de cellulose microcristalline et on disperse dans 2 ml de solution de chlorure de zinc iodée R.

**Norme :**

La substance se colore en bleu violet.

**C. Essais :**

**C.1. Solubilité :**

On fait dissoudre 50 mg de cellulose microcristalline dans 10 ml de solution ammoniacale de tétramminecuivre R [33].

**Norme :**

La substance se dissout complètement sans laisser de résidu.

**C.2. pH :**

On agite 5 g de cellulose microcristalline avec 40 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R pendant 20 min et on centrifuge [33].

**Norme :**

5,0 à 7,5 pour le surnageant.



**C.3. Conductivité :****C.3.1. Mode opératoire [33]:**

- On utilise comme une solution à examiner le surnageant obtenu dans l'essai de pH ;
- On mesure la conductivité du surnageant après avoir obtenu une stabilisation des valeurs ;
- On mesure la conductivité de l'eau utilisée pour préparer la solution à examiner.

**Norme :**

La conductivité de la solution à examiner n'excède pas la conductivité de l'eau de plus de 75 µS.cm.

**C.4. Substances solubles dans l'éther :****C.4.1. Mode opératoire [33]:**

Dans une colonne de chromatographie d'un diamètre intérieur d'environ 20 mm,

- On place 10,0 g de cellulose microcristalline ;
- On fait passer 50 ml d'éther exempt de peroxydes R à travers la colonne ;
- On évapore l'éluat à siccité et on fait sécher le résidu à 105°C pendant 30 min ;
- On laisse refroidir dans un dessiccateur et on pèse le résidu ;
- On effectue un essai à blanc.

Le taux de solubilité de cellulose microcristalline dans l'éther est calculé comme suit :

$$\% = \frac{P3 - P1}{P2} * 100$$

P1 : Poids de la capsule en verre vide (g).

P2 : Prise d'essai (g).

P3 : Poids final de la capsule (g).

**Norme :**

Au maximum 0,05 pour cent (5 mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

**C.5. Substances solubles dans l'eau :****C.5.1. Mode opératoire [33]:**

- On agite 5 g de cellulose microcristalline avec 80 ml d'eau R pendant 10 min ;
- On filtre sur papier filtre sous vide et recueillons le filtrat dans un vase taré ;
- On évapore au bain-marie à siccité en évitant la carbonisation. On dessèche à 105°C pendant 1 h ;
- On laisse reposer dans un dessiccateur et nous pesons le résidu ;
- On effectue un essai à blanc.

Taux de solubilité de cellulose microcristalline dans l'eau est calculé comme suit :

$$\% = \frac{P3 - P1}{P2} * 100$$

P1 : Poids du vase taré (g).

P2 : Prise d'essai (g).

P3 : Poids final du vase taré (g).

**Norme :**

Au maximum 0,25 pour cent (12,5mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

**C.6. Métaux lourds :**

On utilise dans ce test le procédé décrit par la pharmacopée Européenne.

**C.6.1. Principe :**

Les métaux lourds précipités sous forme de sulfate noir par addition d'une solution d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>S). Un essai témoin est conduit parallèlement à partir d'une solution plomb renfermant la quantité maximale tolérée dans la prise d'essai [32].

**C.6.2. Mode opératoire :****C.6.2.1. Préparation de la solution témoin [33]:**

- Dans un creuset de silice, on introduit la prise d'essai prescrite (au maximum 2 g de substance à examiner) et 4 ml de solution de sulfate de magnésium R à 250 g/l dans l'acide sulfurique dilué R et on mélange à l'aide d'une fine baguette de verre ;
- On chauffe avec précaution ;
- Si le mélange est liquide, on évapore doucement au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu sec, on chauffe ensuite progressivement jusqu'à carbonisation, puis obtention

de cendre pratiquement blanche ou au plus grisâtre. La température ne dépassant pas 800°C et on laisse refroidir ;

- On humecte le résidu avec quelques gouttes d'acide sulfurique dilué R ;
- On évapore et on calcine de nouveau, puis on laisse refroidir. La durée totale de la calcination ne doit pas dépasser 2h ;
- On reprend le résidu à 2 reprises par 5ml d'acide chlorhydrique dilué, on ajoute 0,1 ml de solution de phénolphaléine R, puis de l'ammoniac concentrée R jusqu'à coloration rose ;
- On refroidit, en ajoutant de l'acide acétique glaciale jusqu'à décoloration, puis 0,5ml en excès si nécessaire ;
- On filtre, on lave le filtre et on complète à 20 ml avec de l'eau R.

#### **C.6.2.2. Préparation de la solution de contrôle :**

- On procède comme il est décrit pour la solution à examiner, en ajoutant à la substance à examiner le volume de solution à 10 ppm de plomb(Pb) R prescrit pour la solution témoin ;
- On prélève 10 ml, en ajoutant 2ml de solution à examiner [33].

#### **C.6.2.3. Préparation de l'essai à blanc :**

- On prépare également un essai à blanc, en utilisant un mélange de 10ml d'eau R et de 2ml de solution à examiner ;
- A 12 ml de chaque solution, on ajoute 2ml de solution tampon pH 3,5 R ;
- On mélange immédiatement et on ajoute 1,2ml de réactif au théacétamide d'un réactif dilué (R) [33].

#### **Norme :**

- Le témoin comparé à l'essai à blanc, doit montrer une légère coloration brune.
- Après 2 min, la coloration brune éventuelle de la solution est obtenue. La solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

**C.7. Perte à la dessiccation :**

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage.

**C.7.1. Principe :**

Placer la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner. La dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite [32].

**C.7.2. Mode opératoire [33]:**

- On met dans le dessiccateur une capsule vide en verre puis on pèse ;
- On remplit la même capsule par 1,0 g de la matière (Cellulose microcristalline) puis on la sèche dans l'étuve à  $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures ;
- On met la capsule dans le dessiccateur pendant 15 à 20 min ;
- On fait une pesée finale.

L'expression des résultats de la perte en eau en pourcentage est comme suit:

$$\% = \frac{(P1 + P2) - P3}{P2} * 100$$

P1 : Poids de la capsule vide (g).

P2 : Prise d'essai (Cellulose microcristalline) (g).

P3 : Poids final (g).

**Norme :**

Au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à  $105^{\circ}\text{C}$  pendant 3h sur 1,0g de cellulose microcristalline.

**C.8. Cendre sulfurique :****C.8.1. Mode opératoire [33]:**

- On va chauffer un creuset en platine ou en silice à  $600 \pm 50^{\circ}\text{C}$  pendant 30 min, on laisse refroidir dans le dessiccateur sur du gel de silice en suite on le pèse ;
- On introduit dans ce creuset en platine ou en silice à  $600 \pm 50^{\circ}\text{C}$  pendant 30 min, on laisse refroidir dans le dessiccateur sur du gel de silice ensuite on le pèse ;
- On chauffe dans ce creuset la prise d'essai qui est de 1,0 g de cellulose microcristalline ;

- On le chauffe doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches puis on fait la calcination à  $600 \pm 50^\circ\text{C}$  jusqu'à incinération complète du résidu ;
- On le laisse refroidir dans le dessiccateur, on pèse à nouveau et on calcule la masse du résidu.

Le taux des cendres sulfuriques :

$$\% = \frac{P3 - P1}{P2} * 100$$

P1 : Poids du creuset vide(g).

P2 : prise d'essai (g).

P3 : Poids final du creuset (g).

**Norme :**

- Le taux des cendres sulfuriques ne devra pas être  $> 0,1\%$ .
- Si la masse du résidu ainsi obtenu dépasse la limite indiquée, poursuivre la calcination comme précédemment jusqu'à l'obtention d'une masse constante.

**IV.2.1.2. Contrôles physicochimiques du produit fini :**

**A. Caractère organoleptique :**

Comprimés ronds bombés sécables de couleur blanche.

**B. Poids moyen :**

**B.1. Principe :**

Le calcul de la masse moyenne permet de vérifier d'abord entre la valeur de la masse réelle du comprimé et sa valeur théorique. L'essai qui sert à vérifier l'uniformité de masse consiste à peser individuellement 10 comprimés prélevés au hasard [32].

**B.2. Formule de calcul :**

$$PM = \frac{PR}{N}$$

PR : Poids des 10 comprimés.

N : Nombre de comprimés pesés.

**Norme :**

- La valeur théorique est égale à 410mg±5%.
- La valeur de la masse moyenne doit être comprise entre 389,5mg et 430,5mg.

**C. Uniformité de masse :**

La masse individuelle de 2 au plus 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'en écarter de plus de 10% [33].

**D. Friabilité :**

**D.1. Mode opératoire :**

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g selon instruction référenciée ;
- On met les comprimés dans un Friabilimètre pendant 4min ;
- Peser le poids final des comprimés.

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse et calculée en pourcentage de masse initiale [33].

**D.2. Formule de calcul :**

$$F\% = \frac{Pi - Pf}{Pi} * 100$$

Pi : Poids initial de 6,5 g (comprimés).

Pf: Poids final de 6,5 g (comprimés).

**Norme :**

Le pourcentage doit être inférieur ou égal à 1% ( $\leq 1$ ).

**E. Temps de délitement (désagrégation) :****E.1. Principe :**

Le temps de désagrégation est la masse de l'aptitude du comprimé à se désagréger en milieu liquide dans un temps prescrit [32].

**E.2. Mode opératoire :**

Pour déterminer le temps de délitement on procède par un test de désagrégation qui consiste à étudier la première phase de libération du principe actif sur 06 comprimés ;

- On va remplir le b cher en verre de 800 ml d'eau distillée ;
- On règle la température à  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  et on met le système en marche ;
- On introduit dans chacun des 06 tubes de panier un comprimé à tester ;
- On vérifie au moyen du thermomètre la température du milieu de désagrégation ;

Les comprimés sont à un mouvement d'agitation régulier [33].

**Norme :**

Le temps doit être inférieur ou égal à 15 min.

**F. Test de dissolution :****F.1. Principe :**

C'est la mesure de cinétique de dissolution d'un principe actif dans un milieu donné à partir d'une forme galénique [32].

**F.2. Appareillage :**

Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS.



**Figure IV.2 :** Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS.

**F.3. Condition de dissolution [32]:**

- Milieu de dissolution : tampon citrate (0,1) pH=3,0 ;
- Vitesse d'agitation : 75±4 trs/min ;
- Volume de milieu : 900ml ;
- Temps de dissolution : 30min ;
- Température : 37±0,5°C ;
- Détection : λ=220nm ;
- Système : palette.

**F.4. Préparation du milieu de dissolution :(Tampon citrate pH =3,0)**

Dissoudre 21 g d'acide acétique monohydrate dans 200ml d'hydroxyde de sodium 1N et compléter à 1000 ml avec de l'eau distillée (solution A). Prélever de la solution A, 403 ml et compléter à 1000 ml avec de l'acide chlorhydriques 0,1N. Mesurer et ajuster le pH si c'est nécessaire [33].

**F.5. Procédure du test de dissolution :**

Peser et placer un comprimé dans chaque vase et actionner l'appareil pendant 30 minutes. Prélever 10ml de chaque vase après 30 minutes dans des tubes à essai. Injecter 20 µl de chaque solution [33].

**F.5.1. Préparation de la solution témoin :**

Peser environ 28,131 mg de terbinafine chlorhydrate SCR de titre connu et la transférer dans une fiole de 100ml, ajouter environ 50ml de tampon citrate pH=3,0. Passer la solution à l'ultrason pendant 15 minutes et compléter au volume avec le même solvant. Injecter 20µl de la solution témoin [33].

**F.5.1.1. Formule de calcul :**

$$\% \text{ de dissolution} = \frac{SE * Pet * 900 * PM}{ST * 100 * Pc * 281,31} * \text{Titre du témoin}$$

$S_E$  : Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution essai.

$S_T$  : Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution témoin.

$P_{et}$  : Prise d'essai témoin.

$P_c$  : Poids du comprimé.

$P_M$  : Poids moyen effectué sur 10 comprimés.

**Norme :**

Le pourcentage doit être supérieur à 80% (>80%) en 30 minutes.



**G. Dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :****G.1. Appareillage :**

Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).



**Figure IV.3 :** Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).

**G.2. 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.

Les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics est appelé chromatogramme [32].

**G.3. But :**

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur qualification [32].

**G.4. Condition opératoire :**

- Colonne: WATERS C 8 5 $\mu$  (250 $\times$ 46 mm)
- Température de la Colonne: 50°C
- Détection :  $\lambda=220$  nm
- Volume d'injection : 20  $\mu$ l
- Temps d'acquisition : 35 minutes
- Débit : 1 ml /min

**G.5. Préparation de phase mobile :****G.5.1. Tampon phosphate :**

Dissoudre 1,36 g de di-hydrogènes phosphate de potassium dans 1000 ml d'eau distillée. Mélanger 60 volumes d'acétonitrile avec 40 volumes de tampon phosphate, filtrer la phase mobile à travers des filtres de 0,45  $\mu$  et dégazer-la à l'ultrason pendant 10 minutes [33].

**G.6. Préparation des solutions à injecter :****G.6.1. Solution témoin :**

Peser environ 140,655 mg de terbinafine chlorhydrate SRC de titre connu et la transférer dans une fiole de 50 ml, ajouter 20 ml de phase mobile et traiter la solution à l'ultrason pendant 10 minutes et compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer, effectuer une dilution au 1/10 avec la phase mobile [33].

**G.6.2. Solution essai :**

Peser 10 comprimés de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg et déterminez le poids moyen, broyer-les finement et prendre une prise d'essai équivalente à un comprimé dans une fiole de 100 ml, ajouter 25 ml de phase mobile, passer la solution à l'ultrason pendant 15 minutes et compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer, injecter 20 $\mu$ l des solutions essai et témoin. Effectuer une dilution au 1/10 avec la phase mobile [33].

**G.7. Formule de calcul :**

$$\% = \frac{SE*Pet*2*PM}{ST*PeE*281,3} * titre\ du\ témoin$$

$S_E$  : Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution essai.

$S_T$ : Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution témoin.

$P_{eT}$ : Prise d'essai témoin.

$P_{eE}$ : Prise d'essai de l'échantillon.

$P_M$ : Poids moyen effectué sur 10 comprimés.

**Norme :**

Le pourcentage entre 95%-105%.

**IV.2.2. Contrôles microbiologiques :****IV.2.2.1. Contrôles de la pureté microbienne du produit fini (LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg) [33]:****• But :**

On veut s'assurer que le produit fini en comprimé est conforme aux normes du point de vue microbiologique.

Les procédures utilisées et les normes à suivre concernant cette partie de contrôle sont inspirées à partir de la pharmacopée Européenne (2011) telle que pratiquée au niveau de l'unité BIOTIC, lieu de notre expérimentation.

Le contrôle de pureté microbienne des comprimés consiste en :

**A) Un dénombrement des germes viables totaux :****✚ Préparation de l'échantillon [33]:**

- On pèse 10g de comprimés, à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 contenant du tween 80%.
- On effectue deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon.

**✚ Dénombrement sur plaque :**

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes :

**1. Ensemencement en surface [33]:**

- On utilise des boîtes de pétri d'un diamètre de 90 mm ;
- On introduit dans chacune d'elle 1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler, on ajoute 15ml à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries, et 15 à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé sabouraud-glucose avec antibiotique liquéfié pour les levures et moisissures ;
- On prépare au moins deux boîtes de pétri par dilution et par milieu ;
- On incube à 30-37°C pour les bactéries et à 20-25°C pour les levures et moisissures pendant 5 jours.

**2. Etalement en surface [33]:**

- On utilise des boîtes de pétri d'un diamètre de 90mm ;
- On introduit 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 gélosé sabouraud-glucosé avec antibiotiques pour les levures et moisissures, puis on laisse solidifier ;
- On étale à la surface du milieu un volume mesuré de 0,1 de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler ;
- On prépare aux moins deux boîtes de pétri par milieu et par dilution ;
- On incube à 30-37°C pour les bactéries, et à 20 à 25°C pour les levures et moisissures pendant 5 jours.

**🚧 Interprétation des résultats:**

- On sélectionne les boîtes correspondant à une dilution et présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 300 (100 pour les moisissures et les levures) ;
- On fait la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée ;
- On calcule le nombre d'unités formant colonies par gramme de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée.

**B) Recherche de micro-organismes spécifiés :****1. Recherche des entérobactéries :**

La recherche des entérobactéries se fait sur milieu d'enrichissement Mossel.

**🚧 Mode opératoire :**

- On pèse 10 g du comprimé, à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90 ml de bouillon lactose «L'homogénéisat B» contenant du tween ;
- On les met au bain marie à une température ne dépassant pas les 40°C pendant 60 minutes jusqu'à dissolution totale ;
- On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 2 à 5 h pour revivifications ;
- A partir de «L'homogénéisat B», on prélève 1 ml et on met dans un tube de 9 ml du milieu d'enrichissement Mossel ; c'est la dilution 1/10 ;
- A partir de la dilution 1/10, on réalise les dilutions 1/100 et 1/1000 dans le même milieu liquide Mossel ;
- On incube les tubes à 35-37°C pendant 18 à 48 heures [33].

### **Interprétation des résultats :**

La présence des entérobactéries se manifeste par un trouble dans le milieu liquide Mossel.

## **2. Recherche d'*Escherichia coli* [33]:**

### **Mode opératoire :**

- A partir de « l'homogénéisat A », on prélève 10 ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit et on ensemence 90 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja contenant du Tween ;
- On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 48°C ;
- On agite le récipient puis on prélève 1ml et on ensemence 90ml de milieu liquide aux peptones de Mac-Conkey ;
- On incube à 43-45°C pendant 18 à 24h ;
- On effectue des subcultures sur milieu gélosé de Mac-Conkey ;
- On incube à 35-37°C pendant 18 à 72h.

### **Interprétation des résultats :**

La présence d'*Escherichia coli* se manifeste par des colonies colorées en rouge brique entourées parfois d'une zone de précipitations rougeâtre.

## **3. Recherche des *Staphylococcus aureus* [33] :**

Le dénombrement des *Staphylococcus aureus* se fait sur gélose Chapman.

### **Mode opératoire :**

- A partir de « l'homogénéisat A » ; on prélève 10ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit et on ensemence 90 ml de milieu liquide aux peptones de caséines et de soja contenant du tween ;
- On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 48 h ;
- On effectue des subcultures sur milieu gélosé Chapman et on incube à 35-37°C pendant 18 à 72h.

### **Interprétation des résultats :**

La présence de *Staphylococcus aureus* est confirmée s'il apparaît sur le milieu Chapman des colonies jaunes avec halo jaune.

#### 4. Recherche de *Salmonelle* [33]:

Le dénombrement des *Salmonelles* se fait sur gélose (XLD) et gélose (BPLS).

##### Mode opératoire :

- On pèse 10g du produit à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja ;
- On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 24h ;
- On agite le récipient puis on prélève 1ml et on introduit dans 9 ml du milieu liquide au Tetrathionate-bile-vert brillant (TBG) ;
- On incube à 35-37 °C pendant 18 à 24h ;
- On effectue des subcultures sur au moins deux milieux géloses différents parmi les trois milieux suivants :
  - 1- Milieu «2» : gélose xylose-lysine desoxycholate (XLD).
  - 2- Milieu «3» : gélose au vert brillant-rouge de phénol-lactose-saccharose (BPLS).
- On incube à 35-37°C pendant 18 à 72h.

##### Interprétation des résultats :

La croissance de colonies présentant les caractéristiques suivantes indique la présence probable de *salmonelles*.

- Sur milieu gélosé «1» colonies bien développées incolores.
- Sur milieu gélosé «2» colonies développées, rouge ou rougeâtre avec ou sans centre noir.
- Sur milieu gélosé «3» petites colonies transparentes, incolores ou d'une coloration allant du rose au blanc opaque, souvent entourées d'une zone rose à rouge.

#### C) Limites d'acceptation :

Les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée Européenne 2011, 7<sup>ème</sup> édition sont données dans le **tableau IV.2.**

**Tableau IV.2 :** Les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée Européenne 2011 [33].

Test	Norme
Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT (U.F.C /g)	≤ 1000
Dénombrement des moisissures et levures totaux DMLT (U.F.C /g)	≤ 100
Dénombrement des entérobactéries autres qu' <i>Escherichia coli</i> et <i>Salmonelle</i> (U.F.C /g)	≤ 100
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence
Recherche de <i>Salmonelles</i>	Absence
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence

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

### V.2.3. Contrôles toxicologiques :

#### IV.2.3.1. Contrôles toxicologiques du produit fini (LAMIDAZ<sup>®</sup>250mg) [33]:

Ce test appelé aussi test de l'innocuité d'un médicament par voie orale.

- **But :**

L'objectif est révéler par méthode biologique la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée du produit (LAMIDAZ<sup>®</sup>250mg).

- **Principe :**

Le contrôle consiste en l'administration à des souris dans des conditions définies, une dose unique et adéquate de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg par voie orale.

Aucune anomalie ni mortalité ne doivent être constatées après une période d'observation de 48 heures.

- **Mode opératoire :**

- On met les souris à jeun la veille de l'essai ;
- Dans un mortier, on broie un comprimé et on ajoute 25ml d'eau distillée ;

- On administre 0,5ml/ souris par voie orale aux 3 lots de souris (5 par lot) à la dose de 250mg/kg.

L'observation d'éventuels effets toxiques, en l'occurrence le nombre de mortalité se fait tous les jours pendant 48 heures [33].

- **Interprétation des résultats [33]:**

**Tableau IV.3 :** Les limites d'acceptation prescrites de contrôle toxicologique dans la pharmacopée Européenne 2011.

Nombre d'essai	Nombre de souris	Satisfait à l'essai	Ne satisfait pas à l'essai
1 <sup>er</sup> essai	5 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
2 <sup>ème</sup> essai	10 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
3 <sup>ème</sup> essai	15 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité

**Norme :**

On ne doit remarquer aucune anomalie, ni mortalité à la dose de 250mg pendant 48 heures.



***CHAPITRE V :***  
***RÉSULTATS ET DISCUSSION***

## V. RÉSULTATS ET DISCUSSION :

Les résultats des différents contrôles effectués sur LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg sont présentés dans les tableaux suivants.

### V.1. RESULTATS DU CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE :

#### V.1.1. Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première :

##### V.1.1.1. Terbinafine Chlorhydrate :

###### A. Caractères organoleptiques :

###### ✓ Aspect :

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot (130807-1TH) de terbinafine chlorhydrate (**Tableau V.1**), sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011).

**Tableau V.1** : Résultats du test visuel de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate).

N° de lot	Résultats	Norme
130807-1TH	Poudre blanche ou sensiblement blanche	Conforme

###### ✓ Solubilité :

**Tableau V.2** : Résultats du test de solubilité de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate).

N° de lot	Résultat	Norme
130807-1TH	Dans l'eau : peu soluble ou très peu soluble. Dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol : facilement soluble. Dans l'acétone : peu soluble	Conforme

###### B. Identification :

###### ✓ Par infrarouge :

Le spectre IR de notre échantillon de Chlorhydrate de Terbinafine présente les pics des fonctions groupées dans le (**Tableau V.3**) [34].

**Tableau V.3 :** Résultats du test d'identification de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) [34].

Fonction organique	Type de liaison	Valeurs théoriques en $\text{cm}^{-1}$	Valeurs expérimentales en $\text{cm}^{-1}$
Alcènes	$=\text{C}-\text{H}$ <i>élongation</i>	3020 - 3140	3040.62
	$\text{C}=\text{C}$ <i>élongation</i>	1645	1450.10
Alcanes	$\text{C}-\text{H}$ <i>élongation</i>	2850 - 3000	2967.84
Amines Aliphatiques	$\text{C}-\text{N}$ <i>élongation</i>	1020 - 1220	2980.5
Les aromatiques	$\text{C}-\text{H}$	3020 - 3050	3040.62
	$\text{C}-\text{C}$	1450 - 1600	1515.95
Alcanes radicaux	$\text{CH}_2$ et $\text{CH}_3$ <i>déformation</i>	1370 - 1380	1262.22
Alcynes	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <i>déformation</i>	600 - 700	603.11

Cette identification des fonctions principales est soutenue par une comparaison avec chlorhydrate de terbinafine SCR pour respecter le protocole de la pharmacopée (**voir Annexe 1**).

**Tableau V.4 :** Résultats du test d'identification de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) par infrarouge.

N° de lot	Résultat	Norme
<b>130807-1TH</b>	Le spectre de l'essai est semblable au spectre de référence.	<b>Conforme</b>

✓ **Par réaction (a) des ions de chlorures :**

**Tableau V.5 :** Résultat d'identification de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) par ions de chlorures.

N° de lot	Résultat	Norme
<b>130807-1TH</b>	Le produit se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.	<b>Conforme</b>

D'après le tableau ci-dessus, le résultat de la réaction (a) des ions de chlorures confirme la présence d'un précipité blanc qui se dissout facilement à l'exception de quelques ions qui se dissolvent lentement. Ceci conforme la présence d'ions chlorures dans la substance de

terbinafine, alors que ce résultat est conforme aux normes prescrites par la pharmacopée européenne.

### C. Essais :

#### ✓ Perte à la dessiccation :

Les résultats du test de la perte à la dessiccation sur matière première (Terbinafine Chlorhydrate) du lot (130807-1TH) sont représentés dans les tableaux suivants :

#### 1<sup>er</sup> essai :

**Tableau V.6 :** Résultat du test de la perte à la dessiccation de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 1<sup>er</sup> essai.

N° de lot	P <sub>V</sub> (g)	P <sub>E</sub> (g)	P <sub>F</sub> (g)	Taux de perte(%)	Norme
<b>130807-1TH</b>	51,0833g	1,0019g	52,0809g	0,42%	<b>≤0,5 Conforme</b>

#### 2<sup>ème</sup> essai :

**Tableau V.7 :** Résultat du test de la perte à la dessiccation de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 2<sup>ème</sup> essai.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de perte(%)	Norme
<b>130807-1TH</b>	66,5613g	1,0024g	67,5600g	0,36%	<b>≤0,5 Conforme</b>

D'après les tableaux ci-dessus, le pourcentage de la perte à la dessiccation sont de 0,42% et 0,36% pour le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> essai, respectivement. Ces résultats coïncident avec les normes exigées par la pharmacopée européenne (2011).

#### ✓ Cendre sulfurique :

Les résultats du test sont représentés dans le **tableau V.8**.

#### 1<sup>er</sup> essai :

**Tableau V.8 :** Résultats du taux des cendres sulfurique du 1<sup>er</sup> essai.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de cendre sulfurique(%)	Norme
<b>130807-1TH</b>	21,1383g	1,0049g	21,1384g	0,009%	<b>≤0,1 Conforme</b>

**2<sup>ème</sup> essai :****Tableau V.9 :** Résultats du taux des cendres sulfuriques du 2<sup>ème</sup> essai.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de cendre sulfurique(%)	Norme
<b>130807-1TH</b>	19,8735g	1,0046g	19,8738g	0,029%	<b>≤0,1 Conforme</b>

D'après les tableaux ci-dessus, on a obtenu des taux de cendres sulfuriques qui sont égaux à (0,009 ; 0,029%), ces résultats sont inférieurs à 0,1% donc ils sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée européenne (2011).

**✓ Dosage :**

Les résultats de dosage de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) sont représentés dans le **Tableau V. 10-11**.

**1<sup>er</sup> essai :****Tableau V.10 :** Résultats du dosage de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 1<sup>er</sup> essai.

N° de lot	V <sub>E</sub> (ml)	V <sub>B</sub> (ml)	Pe (mg)	Correspondante (mg)	La perte (%)	Dosage (%)	Norme
<b>130807-1TH</b>	8,05	0,4	250,0	32,79	0,42	100,31	<b>99,0-101,0</b>

**2<sup>ème</sup> essai :****Tableau V.11 :** Résultats du dosage de la matière première (Terbinafine Chlorhydrate) 2<sup>ème</sup> essai.

N° de lot	V <sub>E</sub> (ml)	V <sub>B</sub> (ml)	Pe (mg)	Correspondante (mg)	La perte (%)	Dosage (%)	Norme
<b>130807-1TH</b>	8,1	0,4	250,0	32,79	0,36	100,67	<b>99,0-101,0</b>

Les résultats du dosage de Terbinafine Chlorhydrate par chromatographie liquide sont : 100,31% et 100, 67%, comme les tableaux (**Tableau V.10-11**) les montrent. Ces résultats sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée européenne (2011).

**V.1.1.2. Cellulose microcristalline :****A. Caractères organoleptiques :**✓ **Aspect :**

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot (155000161) de la matière première (Cellulose microcristalline) (**Tableau V.12**), sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011).

**Tableau V.12 :** Résultats du test visuel de la matière première (Cellulose microcristalline).

N° de lot	Résultats	Norme
<b>155000161</b>	Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.	<b>Conforme</b>

✓ **Solubilité :****Tableau V.13 :** Résultats du test de solubilité de la matière première (Cellulose microcristalline).

N° de lot	Résultat	Norme
<b>155000161</b>	Dans l'eau, l'acétone, l'éthanol anhydre, le toluène, les acides dilués et dans une solution NaOH 50g/l : Pratiquement insoluble	<b>Conforme</b>

**B. Identification :**✓ **Réaction chimique :****Tableau V.14 :** Résultat d'identification de la cellulose microcristalline par réaction chimique.

N° de lot	Résultat	Norme
<b>155000161</b>	La substance se colore en bleu-violet	<b>Conforme</b>

**C. Essais :**✓ **pH****Tableau V.15 :** Résultat du pH de cellulose microcristalline.

N° de lot	Résultat	Norme
155000161	6,87	5,0 à 7,5

Le résultat de pH de la matière première de la cellulose microcristalline qui est égal à 6,87 est conforme aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011) (**Tableau V.15**).

✓ **Conductivité :****Tableau V.16 :** Résultat de la conductivité de cellulose microcristalline.

N° de lot	Résultat	Norme
155000161	27,7	≤ 75

✓ **Perte à la dessiccation :****Tableau V.17 :** Résultat du taux de la perte à la dessiccation.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de perte (%)	Norme
155000161	51,3848	1,0222	52,3812	2,52	≤ 7,0

D'après le tableau ci-dessus, le pourcentage de la perte à la dessiccation est de 2,52%. Ce résultat coïncide avec les normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011).

✓ **Cendre sulfurique :**

Les résultats du test sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau V.18 :** Résultat du taux des cendres sulfuriques.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de perte (%)	Norme
155000161	19,2489	1,0427	19,2498	0,086	≤ 1,0

D'après le **Tableau V.18**, on a obtenu un taux de cendres sulfuriques qui est égal à 0,086%, ce résultat est inférieur à 0,1%, donc il est conforme aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011).

✓ **Substances solubles dans l'éther :****Tableau V.19 :** Résultat du taux de solubilité dans l'éther.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de solubilité dans l'éther (%)	Norme
<b>155000161</b>	105,8381	10,0066	105,8399	0,017	≤ 0,05/≤ 5,0

D'après le tableau ci-dessus, le pourcentage de solubilité dans l'éther est de 0,017%. Ce résultat est conforme aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011).

✓ **Substances solubles dans l'eau :****Tableau V.20 :** Résultat du taux de solubilité dans l'eau.

N° de lot	P <sub>1</sub> (g)	P <sub>2</sub> (g)	P <sub>3</sub> (g)	Taux de solubilité dans l'eau (%)	Norme
<b>155000161</b>	51,7953	5,0054	51,8046	0,185	≤ 0,25/≤ 12,5

D'après le tableau ci-dessus le résultat du taux de solubilité dans l'eau est de 0,185%. Ce résultat est inférieur à 0,25%/12,5, donc il est conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011).

✓ **Métaux lourds :**

Les résultats du test des métaux lourds réalisé sur la matière première (Cellulose microcristalline) de lot (155000161) représenté dans le **Tableau V.21**, sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011).

**Tableau V.21 :** Résultat du taux des métaux lourds.

N° de lot	Résultat	Norme
<b>155000161</b>	La coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas intense que celle du témoin.	<b>Conforme</b>

**V.1.2. Résultats au cours de compression des comprimés :**

Au cours de la compression, l'opérateur doit contrôler certains paramètres avant de compresser tout le mélange. Les résultats du contrôle sont mentionnés dans le **Tableau V.22**.



**Tableau V.22** : Contrôle en cours de fabrication des comprimés nus.

Echelle horaire	Dureté (Kp)	Epaisseur (mm)	Poids moyen (mg)	Poids unitaire (mg)	Friabilité (%)	Délitement (min)
9h45	7,74	4,89	411	413	-	-
10h00	8,46	4,78	410	410	-	-
10h15	7,77	4,84	412	413	0,21	2
10h30	8,15	4,87	409	408	-	-
10h45	8,35	4,88	408	410	-	-
11h00	7,95	4,81	407	411	0,30	2
11h15	7,13	4,72	408	406	-	-
11h30	7,24	4,83	409	408	-	-
11h45	7,33	4,82	410	411	-	-
12h00	8,07	4,86	409	409	0,28	2
Norme	[4-14] Kp	[4,9±0,2] mm	[389,5-430,5] mg	[389,5-430,5] mg	≤1%	≤15 min

**V.1.3. Résultats du contrôle physico-chimique au cours de fabrication :****V.1.3.1. Sur les grains :****A. Caractère organoleptique :**✓ **Aspect :**

Le résultat de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot 050 du grain (**Tableau V.23**), est conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011).

**Tableau V.23** : Résultats du test visuel des grains.

N° de lot	Résultat	Norme
050	Grain de couleur blanche sans particules étrangères.	Conforme

**B. Essai :**✓ **Dosage (%) par HPLC :****Tableau V.24 :** Résultats du dosage des grains.

N° de lot	Résultat	Norme
050	100,35%	95,0 à 105,0

**Application :**

$$\frac{20620364}{20502476} * \frac{140,7}{410,5} * \frac{2}{281,3} * 410 * 99,87 = 100,35\%$$

**V.1.3.2. Sur les comprimés :****A. Caractère organoleptique :**✓ **Aspect :****Tableau V.25 :** Résultats du test visuel des comprimés.

N° de lot	Résultat	Norme
050	Comprimés ronds bombés sécables de couleur blanche	Conforme

✓ **Poids moyen :**

Le résultat du poids moyen de 10 comprimés pour le lot 050 représenté dans le **Tableau V.26** :

**Tableau V.26 :** Résultats du poids moyen des comprimés.

N° de lot	Résultat	Norme
050	406,45 mg	389,5 à 430,5

✓ **Uniformité de masse :****Tableau V.27 :** Uniformité de masse (mg).

N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)
1	409,9	6	407,0	11	412,6	16	400,4
2	405,1	7	410,6	12	406,2	17	404,2
3	405,5	8	407,6	13	404,1	18	403,0
4	409,9	9	406,6	14	401,2	19	403,8
5	405,6	10	407,6	15	409,0	20	403,4

Les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés pour le lot 050 (**Tableau V. 27**), sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011). En effet, pas plus de (02) comprimés à  $\pm 5\%$  et aucun comprimé à  $\pm 10\%$ .

✓ **Dosage (%) HPLC :**

**Tableau V.28 :** Résultats du dosage des comprimés.

N° de lot	Résultat	Norme
050	98,16 %	95 ,0 à 105,0

**Application :**

$$\frac{20491249}{20822139} * \frac{140,7}{407,1} * \frac{2}{281,3} * 406,45 * 99,87 = 98,16\%$$

**V.1.4. Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg :**

**A. Caractères organoleptiques :**

✓ **Aspect :**

**Tableau V.29 :** Résultat du test visuel du produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
050	Comprimés ronds bombés, sécables de couleur blanche	Conforme

**B. Essais:**

✓ **Poids moyen :**

Le résultat du poids moyen de 10 comprimés pour le lot 050 du produit fini «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg» est représenté dans le **Tableau V. 30** :

**Tableau V.30 :** Résultat du poids moyen du produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
050	409,16	389,50 à 430,50

D'après le tableau, la moyenne des valeurs du poids moyen de 10 comprimés est 409,16 mg, ce résultat est conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011), qui doit être compris entre 389,5 à 430,5 mg.

✓ **Uniformité de masse :**

Les résultats d'uniformité de masse de 20 comprimés pour le lot 050 du produit fini LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 mg (**Tableau V.31**), sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011). En effet, pas plus de (02) comprimés à  $\pm 5\%$  et aucun comprimé à  $\pm 10\%$ .

**Tableau V.31 :** Résultat d'uniformité de masse (mg) du produit fini.

N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)	N°	Poids (mg)
1	<b>412,3</b>	6	<b>417,1</b>	11	<b>403,5</b>	16	<b>410,1</b>
2	<b>408,1</b>	7	<b>403,6</b>	12	<b>420,6</b>	17	<b>413,5</b>
3	<b>411,6</b>	8	<b>409,0</b>	13	<b>408,2</b>	18	<b>419,8</b>
4	<b>404,5</b>	9	<b>412,2</b>	14	<b>414,2</b>	19	<b>405,7</b>
5	<b>416,9</b>	10	<b>412,4</b>	15	<b>411,3</b>	20	<b>414,5</b>

✓ **Temps de désagrégation :**

Le résultat du test de la désagrégation des comprimés du lot 050 est représenté dans le **Tableau V. 32 :**

**Tableau V.32 :** Résultat du temps de désagrégation de produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
<b>050</b>	1 min 37 s	<b><math>\leq 15</math> min</b>

D'après le **Tableau V.32**, le temps de désagrégation est de 1min 37 sec, c'est un temps bref et conforme aux normes prescrites par la pharmacopée Européenne (2011).

✓ **Taux de friabilité :**

**Tableau V.33 :** Résultat du test de friabilité.

N° de lot	P1	P2	Taux de friabilité (%)	Norme
<b>050</b>	P <sub>1</sub> = 6,5784	P <sub>2</sub> = 6,5704	0,12	<b><math>\leq 1\%</math></b>

D'après le tableau ci-dessus, le résultat de friabilité est de 0,12 (%) qui est inférieur à 1% ce qui montre une concordance parfaite avec la norme exigée par la pharmacopée Européenne (2011).

✓ Taux de dissolution (%) par HPLC :

➤ Chromatogramme du témoin de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg

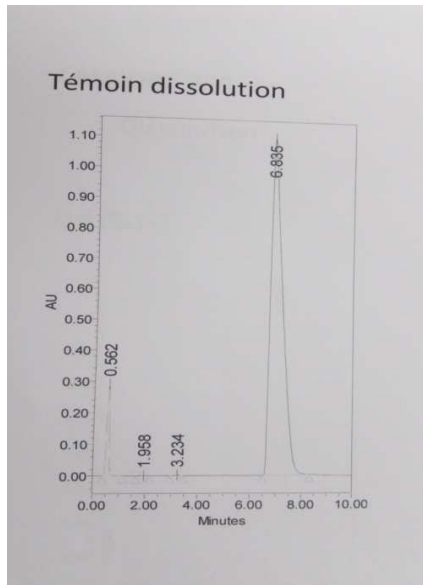


Tableau V.34 : Résultats HPLC du témoin de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg.

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,562	1885039	5,05
2	1,958	11631	0,03
3	3,234	29592	0,08
4	6,835	35388561	94,84

Figure V.1 : Chromatogramme du test de dissolution du Témoin (LAMIDAZ<sup>®</sup> mg).

➤ Chromatogramme des 6 essais de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg :

Tableau V.35 : Résultats HPLC sur les 6 essais

(a)

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,559	1724514	4,48
2	1,956	16755	0,04
3	3,229	27682	0,07
4	6,808	36737095	95,41

(b)

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,560	1748774	4,55
2	1,956	12716	0,03
3	3,229	27504	0,07
4	6,808	36663257	95,35

(c)

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,561	1796448	4,68
2	1,958	10443	0,03
3	3,229	27546	0,07
4	6,808	36552735	95,22

(d)

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,560	1761092	4,38
2	1,958	7454	0,02
3	3,228	28809	0,07
4	6,787	38441829	95,53

(e)

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,560	1754555	4,62
2	1,961	9398	0,02
3	3,230	27191	0,07
4	6,811	36199389	95,29

(f)

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,561	1782698	4,59
2	1,957	11498	0,03
3	3,229	28090	0,07
4	6,801	37020613	95,31

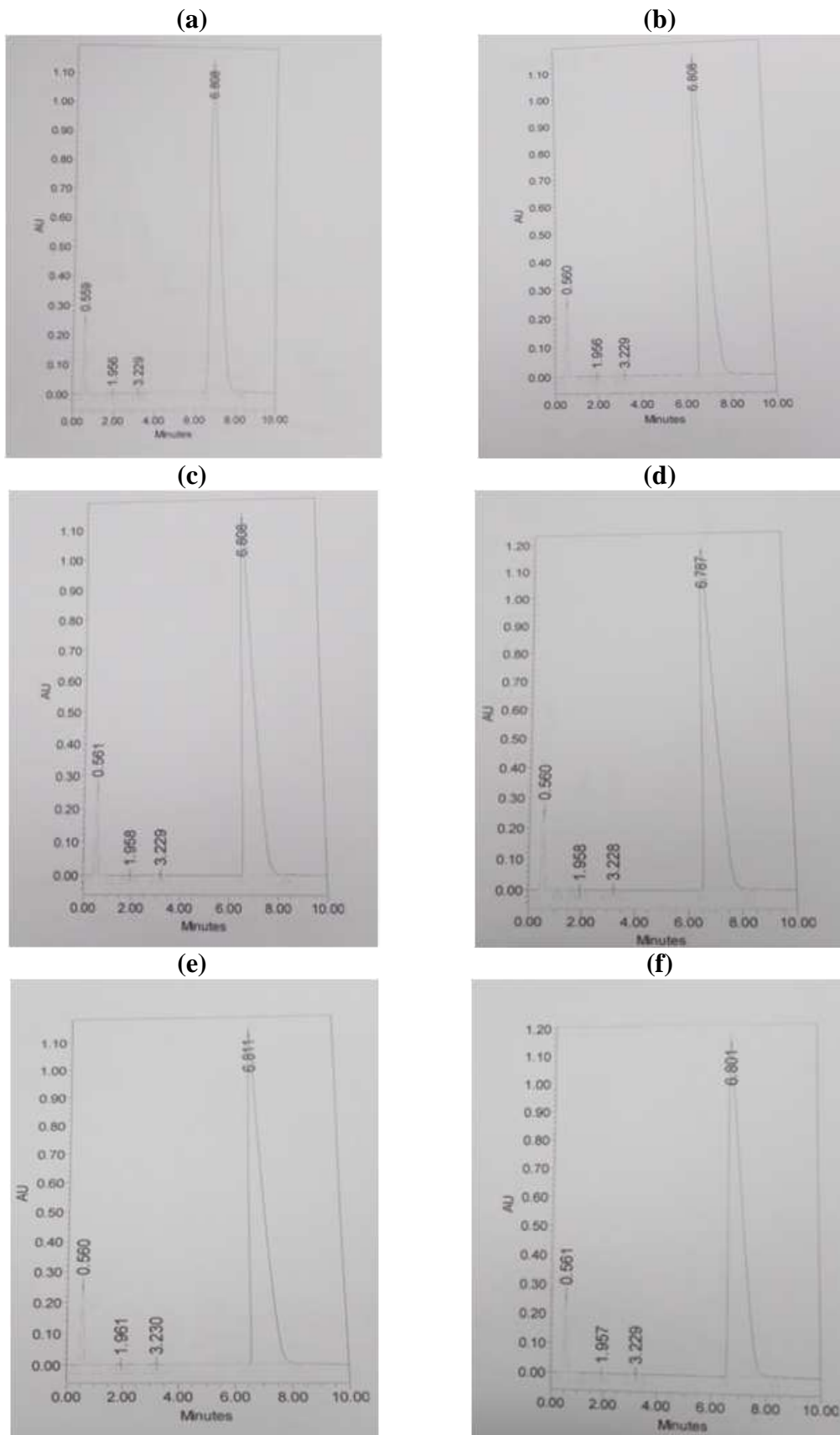


Figure V.2 : Chromatogrammes des tests de dissolution des 6 essais (LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg).

**Tableau V.36** : Résultat du test de dissolution du produit fini LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg.

N° de lot	SE (mm <sup>2</sup> )	Pc (mg)	Taux de dissolution (%)	Norme (%)
1 <sup>er</sup> essai	36737095	414,62	93,16	> 80 en 30min
2 <sup>ème</sup> essai	36663257	412,29	93,45	> 80 en 30min
3 <sup>ème</sup> essai	36552735	410,56	93,56	> 80 en 30min
4 <sup>ème</sup> essai	38441829	420,23	96,13	> 80 en 30min
5 <sup>ème</sup> essai	36199389	410,89	92,58	> 80 en 30min
6 <sup>ème</sup> essai	37020613	420,17	92,59	> 80 en 30min

$P_M = 409,16\text{mg}$ .

$\text{Moy} = \sum_1^6 \% \text{ diss} = 93,58\%$

**Titre** : Dosage de la matière première (Chlorhydrate de Terbinafine)=100,99%.

$P_{eT} = 28,131\text{mg}$ .

**Application** :

$$\% \text{ diss1} = \frac{36737095}{35388561} * \frac{28,131}{100} * \frac{900}{414,62} * \frac{409,16}{281,31} * 100,99 = 93,16\%$$

$$\% \text{ diss2} = \frac{36663257}{35388561} * \frac{28,131}{100} * \frac{900}{412,29} * \frac{409,16}{281,31} * 100,99 = 93,45\%$$

$$\% \text{ diss3} = \frac{36552735}{35388561} * \frac{28,131}{100} * \frac{900}{410,56} * \frac{409,16}{281,31} * 100,99 = 93,56\%$$

$$\% \text{ diss4} = \frac{38441829}{35388561} * \frac{28,131}{100} * \frac{900}{420,23} * \frac{409,16}{281,31} * 100,99 = 96,13\%$$

$$\% \text{ diss5} = \frac{36199389}{35388561} * \frac{28,131}{100} * \frac{900}{410,89} * \frac{409,16}{281,31} * 100,99 = 92,58\%$$

$$\% \text{ diss6} = \frac{37020613}{35388561} * \frac{28,131}{100} * \frac{900}{420,17} * \frac{409,16}{281,31} * 100,99 = 92,59\%$$

D'après le **tableau V.36**, la moyenne des valeurs du test de dissolution égale à 93,58% est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2011).

## ✓ Dosage par HPLC :

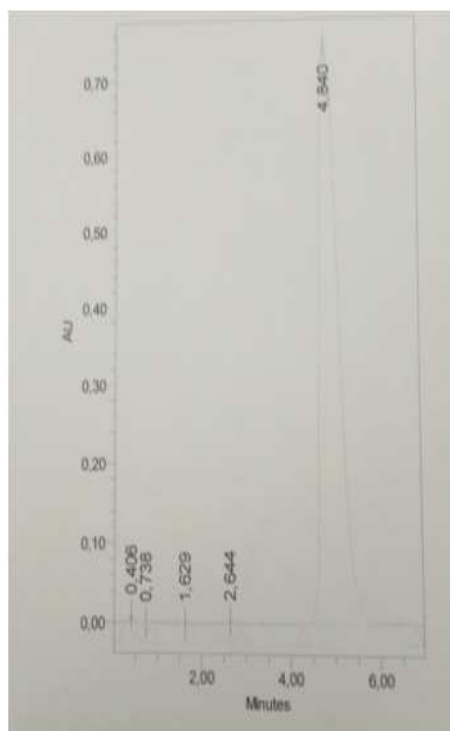
➤ Chromatogramme du témoin de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg :

Tableau V.37 : Résultat de test de HPLC du témoin

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,406	50230	0,23
2	0,738	1252	0,01
3	1,629	2662	0,01
4	2,644	24079	0,11
5	4,840	22136468	99,65

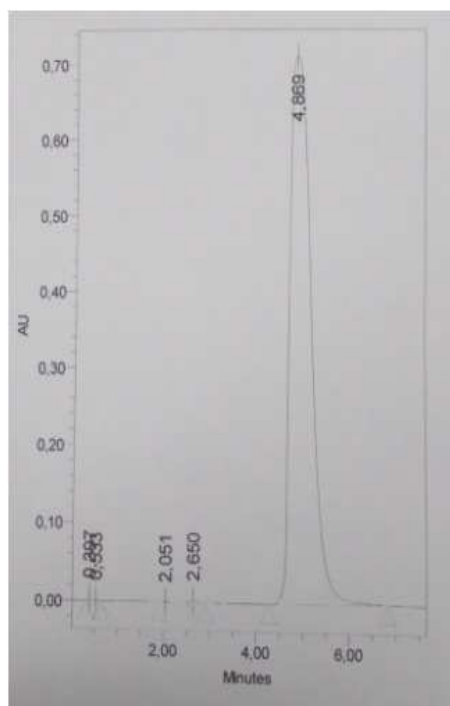
Figure V.3 : Chromatogramme du test de HPLC du témoin (LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg).➤ Chromatogramme du essai de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg :

Tableau V.38 : Résultat de test de HPLC d'essai

	Temps de rétention	Surface	Surface %
1	0,397	20545	0,09
2	0,533	1368	0,01
3	2,051	2887	0,01
4	2,650	22033	0,10
5	4,869	22549439	99,79

Figure V.4 : Chromatogramme du test de HPLC d'essai (LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg).



**Tableau V.39:** Résultats du dosage de produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
050	101,509 %	95,0 à 105,0

$P_M = 409,16$  mg.

**Titre :** Dosage de produit fini (LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg) = 101,509 %.

$P_{eT} = 140,8$  mg.

$P_{eE} = 410,5$  mg.

**Application:**

$$\frac{22549439}{22136468} * \frac{140,8}{410,5} * \frac{2}{281,3} * 409,16 * 99,87 = 101,509\%$$

D'après le **tableau V.39**, le dosage par HPLC de produit fini (lot 050) égal à 100,509% est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2011).

## V.2. RESULTATS DU CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE :

### V.2.1. Résultats du contrôle microbiologique de produit fini (Lot N°050) :

**Tableau V.40 :** Résultats du contrôle de pureté microbienne du comprimé «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg»

Test	Résultats	Normes
Dénombrement des germes aérobies viables totaux DGAT (U.F.C /g).	00	≤1000
Dénombrement des moisissures et levures totaux DMLT (U.F.C /g).	00	≤100
Dénombrement des entérobactéries autres qu' <i>Escherichia coli</i> et <i>Salmonelle</i> (U.F.C /g).	<10	≤100
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence
Recherche de <i>Salmonelles</i>	Absence	Absence
Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Absence	Absence

D'après le **tableau V.40**, les résultats de contrôle de pureté microbienne du produit fini (lot 050) présentent une absence totale des germes viables totaux et des germes spécifiés ce qui coïncide avec les normes sur le plan microbiologique, exigées par la pharmacopée Européenne (2011).

### V.3. RESULTATS DU CONTRÔLE TOXICOLOGIQUE :

#### V.3.1. Résultats du contrôle toxicologique de produit fini LAMIDAZ 250mg:

**Tableau V.41** : Résultats du contrôle de la toxicité anormale du produit fini «LAMIDAZ 250mg».

N° de lot	Nombre de souris qui ont subies une injection	Sexe	Quantité d'échantillon injectée	Norme	Résultat
<b>050</b>	5 souris pour 1 lot	male	0,5ml pour chaque souris	Aucune anomalie ni mortalité ne doit être remarquée	<b>Conforme</b>

D'après le **tableau V.41**, le médicament LAMIDAZ<sup>®</sup>250mg n'a montré aucune mortalité des souris traitées après une période de 48 heures d'observation, confirmant ainsi, une absence totale de toxicité et une parfaite innocuité de ce médicament. Ces observations concordent parfaitement avec les normes exigées par la pharmacopée européenne (2011).

## ***CONCLUSION GÉNÉRALE***

## Conclusion

---

Le stage de fin d'étude que nous avons effectué au niveau du laboratoire de contrôle qualité et de ligne de production de la filiale BIOTIC de l'entreprise nationale de la production pharmaceutique SAIDAL, nous a permis d'acquérir de bonnes connaissances dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Dans le cadre de ce travail, nous avons pu suivre les procédés de fabrication et de contrôle qualité de comprimé nu de LAMIDAZ<sup>®</sup>250mg, dès le contrôle de la matière première jusqu'au produit fini.

Le contrôle physico-chimique a montré que les matières premières (PA, cellulose microcristalline (Avicel pH 101), stéarate de magnésium, talc, Hypromellose, Aérosil 200) étaient conformes aux normes de la pharmacopée Européenne.

- ✓ L'homogénéité du mélange lors de la préparation est parfaite. Elle est au voisinage de la valeur de référence demandée.
- ✓ Les résultats obtenus au contrôle qualité du produit fini (tests pharmaco techniques, pH, test de dissolution, dosage du principe actif, test de toxicité) sont conformes selon la pharmacopée Européenne.

A la lumière de ce travail nous pouvons déduire que les résultats obtenus, les comprimés fabriqués se sont avérés prêts à être mis sur le marché, vu leur conformité à une échelle internationale.

D'une manière générale, on peut dire que les produits pharmaceutiques fabriqués au sein de l'industrie pharmaceutique nationale SAIDAL répondent aux normes de la pharmacopée Européenne et aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché.

## ***RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

## Références bibliographiques

---

- [1] : BOUGHRARA S. ; « Analyse de cycle de vie environnemental des médicaments ». (2009), Mémoire de magister. Université mohamed bouhrara. Boumerdes, Algérie.
- [2] : Historique de groupe SAIDAL, <http://Fr.Wikipedia.org/Wiki/Group-SAIDAL>. Consulté le: 25-03-2016.
- [3] : OUNISSI A. ; « Etude de l'évolution des ventes previsionnelles des medicaments de l'entreprise SAIDAL ». (2014), Mémoire de master. Université Abou bakr belkaid. Tlemcen, Algérie.
- [4] : Les sites de production et de distribution du group SAIDAL, <http://www.saidalgroup.dz/Notre-group/Organisation>. Consulté le: 25-03-2016.
- [5]: THIBAUT C., EMMANUEL J.; « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». *Pharmacologie et thérapeutiques*, (2015), 1, pp. 22-28.
- [6] : PASQUIER M.; « Les opérations et les formes pharmaceutiques: étude galénique générale ». 4<sup>ème</sup> édition, 1, (1946).
- [7] : DENINE R.; « Pharmacie galénique ». 1<sup>ère</sup> édition, Masson, (2002).
- [8] : RIEG F.; « Nouvelles formes médicamenteuse ». 2<sup>ème</sup> édition, Lavoisier, (2004).
- [9] : CHARPENTIER B.; « Guide de préparation en pharmacie ». 2<sup>ème</sup> édition, Masson, (1998).
- [10] : NDINDAYINO F.; « ISOMALT comme excipient dans la fabrication des comprimés ». (2002), Thèse de doctorat. Université de Gand, France.
- [11] : Dictionnaire Vidal, 2002, 78<sup>ème</sup> édition
- [12] : LE HIR A.; « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments ». 8<sup>ème</sup> édition, Masson, (2001).
- [13] : AIACHE J.M., AIACHE S.; RENOUX R.; « Initiation à la connaissance du médicament ». 4<sup>ème</sup> édition, Masson, (2001).
- [14] : Généralités sur les micro-organismes, <https://Fr.Wikipedia.Org/Wiki/Micro-organisme>. Consulté le : 31-03-2016.
- [15] : FOUCAUD C., SCHEUNEMANN C., HELINCK S. ; (2009) ; « Les micro-organismes au cœur des biotechnologies- caractéristiques générales des micro- organismes », *technique de l'ingénieur*, [BIO550].
- [16] : NESPIAK A. ; « Observation sur les champignons à chapeau dans les associations forestières en Pologne ». *Vegetatio*, (1962), 11, pp.71-74.
- [17] : JACQUES C-S. ; « Microbiologie générale ». 3<sup>ème</sup> édition, Doin, (1968).

## Références bibliographiques

---

- [18] : DELATTRE C. ; « Les mycoses superficielles, conseils à l'officine et traitements ». (2000), Thèse de doctorat. Université Lille2, France.
- [19] : BRANS A. ; « Les mycoses superficielles : Pharmacologie des antifongiques ». (2015), Thèse de doctorat. Université de Lille2, France.
- [20] : KHOULEGUE S., KIMOUCHE CH. ; « Contrôle de qualité, analyse physicochimique et microbiologique des différentes formes médicamenteuses de Sulpuren et Amoximex ». (2013), Mémoire de master. Université de Constantine1, Algérie.
- [21] : HADDAD Y., AYOUAZ L. ; « Contrôle de qualité et validation d'une méthode de dosage de LAMIDAZ<sup>®</sup> (250 mg) ». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état. Université Abderrahmane Mira. Bejaia, Algérie.
- [22] : CHABASSE D., GUIGUEN C., CONTET-AUDONNEAU N., « Mycologie médicale. Les abrégés ». 2<sup>ème</sup> édition, Masson, (1999).
- [23] : VIGUIE-VALLANET C. ; « Traitements antifongiques en dermatologie ». *Dermatologie*, (2001), 16, pp. 98-906.
- [24] : MARTINI M-C. ; « Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie ». 3<sup>ème</sup> édition, Lavoisier, (2011).
- [25] : TIGHIDET S. ; « Caractérisation d'antifongiques non polyéniques produits par des souches d'actinomycètes et essai d'optimisation de leurs milieux de production ». (2011), Mémoire de magister. Université Abderrahmane Mira. Bejaia, Algérie.
- [26] : CHAVATTE P., « Les Antifongiques». (2009), Thèse de doctorat. Université de Lille, France.
- [27] : SIBRAC-PELAYO C., « Les antifongiques azolés: utiles et efficaces mais non dénués de danger ». (2013), Thèse de doctorat. Université Toulouse III Paul Sabatier, France.
- [28] : DANNAOUI E., MOUTON J., MEIS F. ; « Efficacy of antifungal therapy in a nonneutropenic murine model of zygomycosis». *Antimicrob. Agents Chemother.*, (2002), 46, pp. 1953-1990.
- [29] : HADDAD Y., AYOUAZ L. ; « Contrôle de qualité et validation d'une méthode de dosage de LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg ». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état. Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie.
- [30] : Dictionnaire Vidal, 2016, 92<sup>ème</sup> édition
- [31] : Bulletin officiel N°2014/1 bis fascicule spéciale, décision de 04/12/2013 relative BPF, issue de journal officiel de république française de 07/01/2014 (partie 1, chapitre 4), dossier pharmaceutique.

## Références bibliographiques

---

[32] : BELLEATRACHE Y., KETFI M.; « Contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile sous forme de comprimé LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg, DCI Terbinafine chlorhydrate ». (2013), Mémoire d'ingénieur d'état. Université de Houari Boumediene, Algérie.

[33] : La pharmacopée Européenne, 2011, 7<sup>ème</sup> édition.

[34] : SILVERSTEIN R.M., BASLER G.C., MORILL T.C. ; « Identification spectrométrique de composés organiques». 2<sup>ème</sup> édition, De Boeck, (1998).



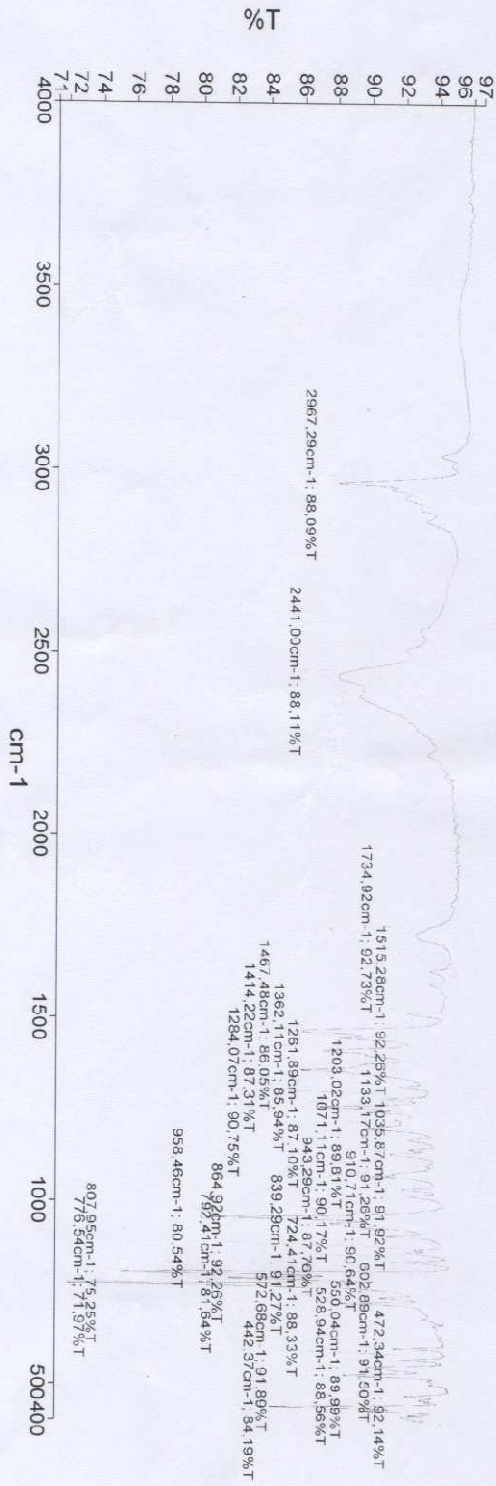
***ANNEXE1***

***COPIE DE RESULTATS DE L'INFRA-ROUGE***

Analyse  
Date

analyse  
lundi 7 mars 2016 13:37

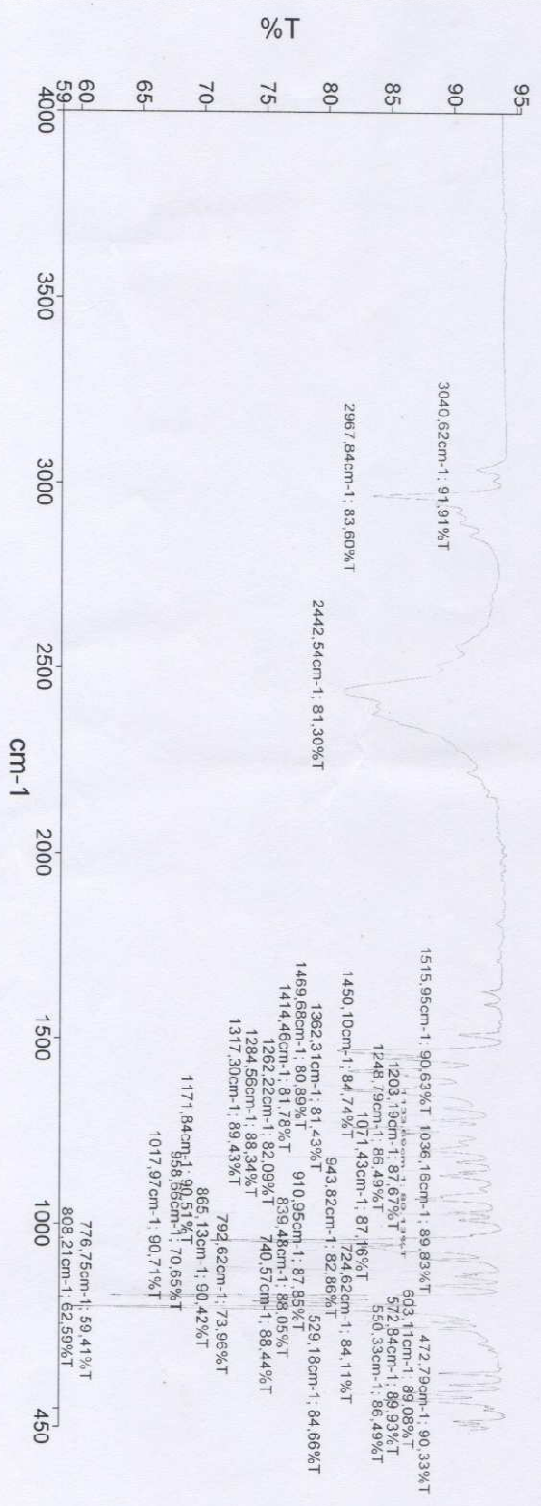
PerkinElmer Spectrum Version 10.03.06  
lundi 7 mars 2016 13:37



Nom de l'échantillon	Description
TRBINAFINE_002	LOT151102TH-3

Analyse  
Date  
analyse  
lundi 7 mars 2016 13:36

PerkinElmer Spectrum Version 10.03.06  
lundi 7 mars 2016 13:36



Nom de l'échantillon	Description
Terbinaïne Chlorh	130807 11H

***ANNEXE2***  
***RELEVÉ DE CONTRÔLE IN PROCESS***



IMPRIMERIE  
FICHE DE CONTROLE EN COURS DE COMPRESSION DES COMPRIMES

Référence : IMP 021 (FR 501C PR 257) 027  
Version : 05  
Page : 1 sur 1

Taux d'humidité : 2,46%

SOUS DIRECTION DE PRODUCTION SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Produit et dosage : AMICAR 210mg Poids théorique : 389,17 mg Forme (diamètre du poinçon) : 16mm (Denté)  
 N° de lot : 090 Limites de poids : 440 mg ± 4% Date de compression : 16/02/2013  
 Compriméuse : Micral 210 Normes d'épaisseur : 4,30 mm Date de péremption : 02/2013  
 Balance : Sartorius Normes de dureté : 7kp Nom et visa de l'opérateur : M. A. B. J.

Heure	Contrôle du poids										Aspect	Dureté (KP)	Epaisseur (mm)	Désagrégation (min)	Friabilité (%)	
	Poids unitaire															
08h	413	410	405	410	412	412	411	410	412	408	411		7,24	4,59		
09h	410	409	406	408	407	410	409	411	410	409	410		8,46	4,73		
10h	413	411	411	409	406	405	410	416	405	413	411		9,28	4,54	2 mm	0,21%
10h15	408	411	413	415	410	408	412	410	411	410	409		10,85	4,77		
10h30	410	413	414	405	410	405	412	411	411	411	408		10,16	4,75		
10h45	411	408	405	407	406	411	406	412	410	409	407		8,75	4,72		
11h	406	410	404	400	411	408	411	413	405	406	408		8,15	4,78	2 mm	0,30%
11h15	407	404	406	407	413	410	412	414	407	404	405		7,56	4,82		
11h30	411	413	411	410	409	411	409	406	407	411	410		7,13	4,86		
11h45	405	411	406	412	403	411	410	410	420	418	409		7,24	4,84		
12h	410	415	412	406	405	408	410	408	407	413	411		7,24	4,84	2 mm	0,28%

Remarque :

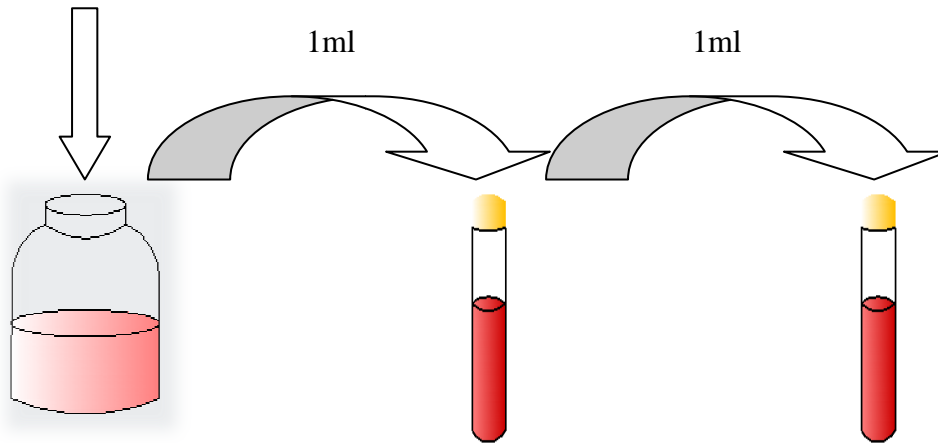
Visa chef de ligne

Visa chef de département

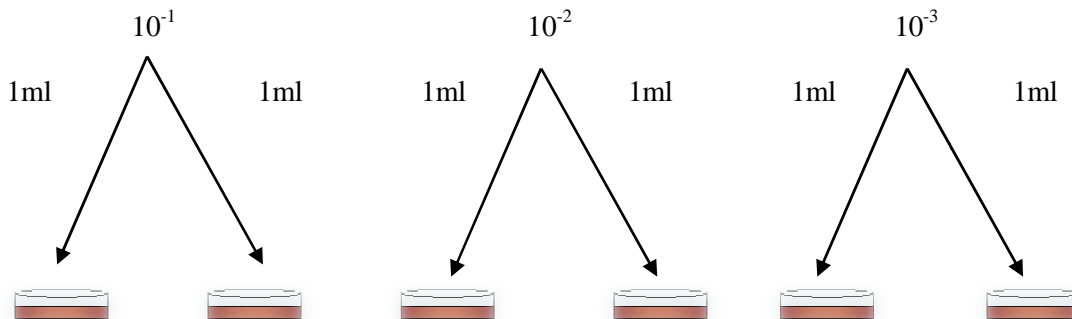
Visa chef de service

***ANNEXE 3***  
***CONTRÔLE DE LA PURETÉ MICROBIENNE***

10g de comprimé

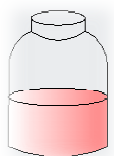


Homogénéisât A (90ml)



Incubation 30-35°C pendant 5 jours

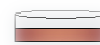
Légende :



Flacon de la solution tampon  
Peptone au chlorure de sodium  
pH 7,0 contenant du tween



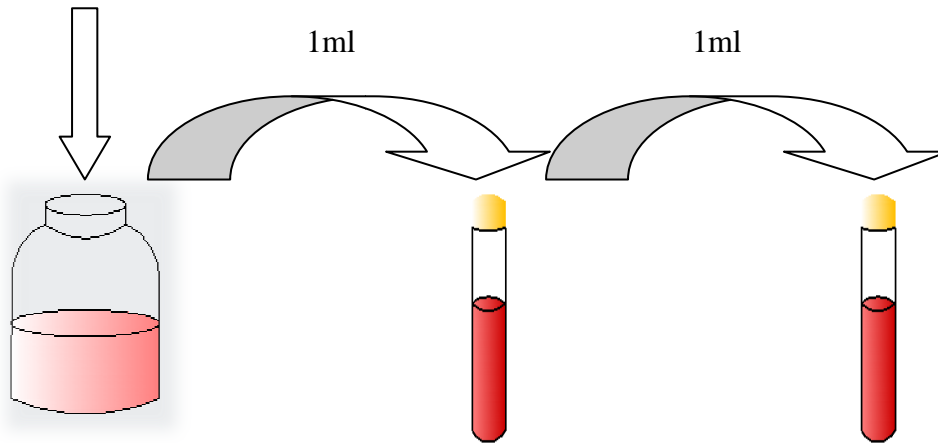
9 ml de même solution  
tampon



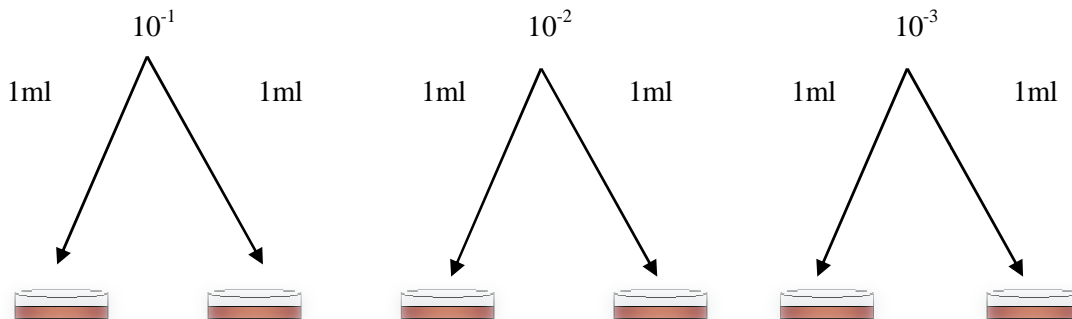
Boite de pétrie  
contenant la gélose  
caséine et de soja

**Schéma du dénombrement des bactéries aérobies viables tataux.**

10g de comprimé

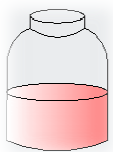


Homogénéisât A (90 ml)



Incubation 20-25°C pendant 5 jours

Légende :



Flacon de la solution tampon  
Peptone au chlorure de sodium  
pH 7,0 contenant du tween



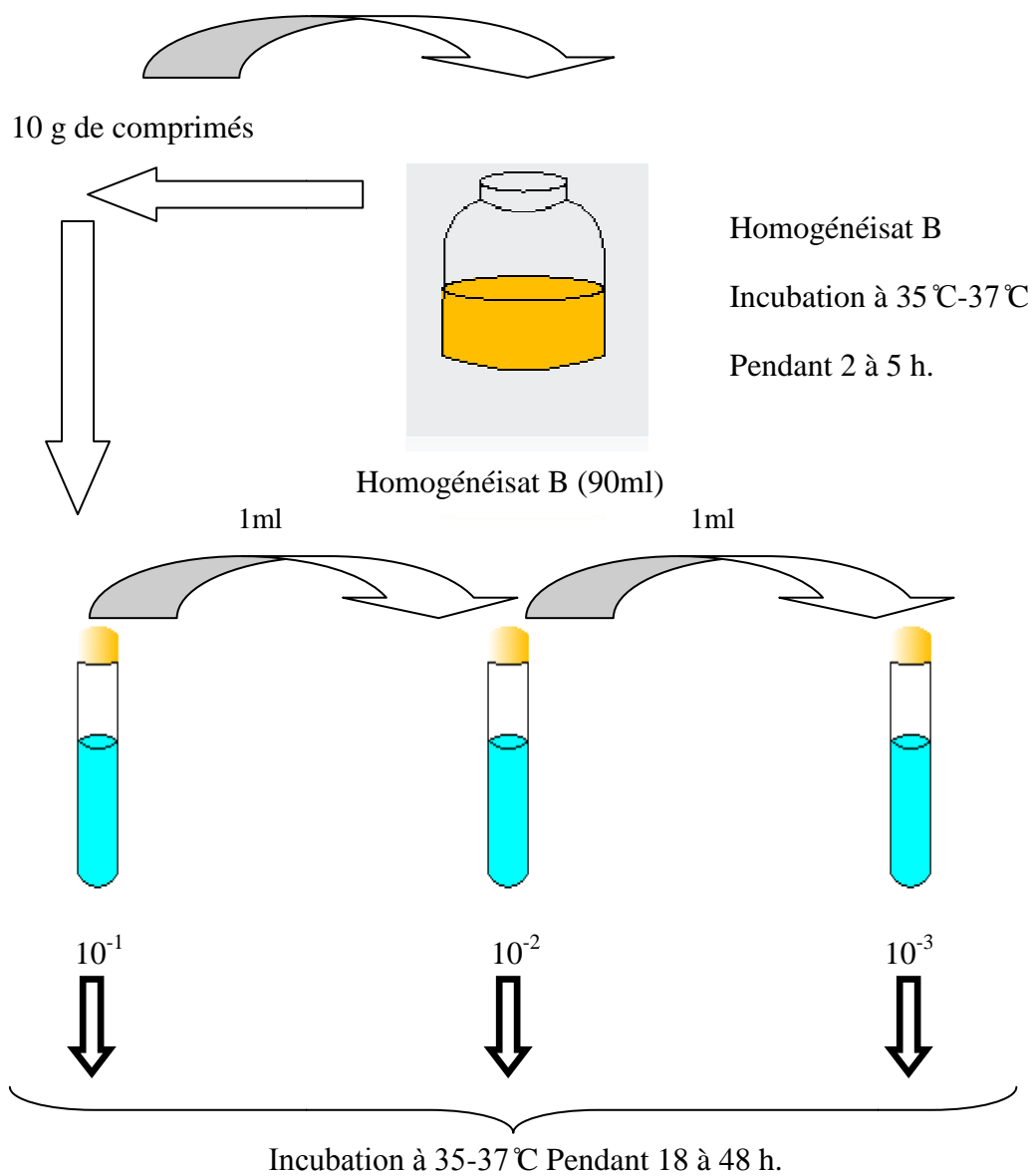
9 ml de même solution  
tampon



Boite de pétrie  
contenant la gélose  
sabouraud-glucose

**Schéma du dénombrement des levures et moisissures.**





Légende :

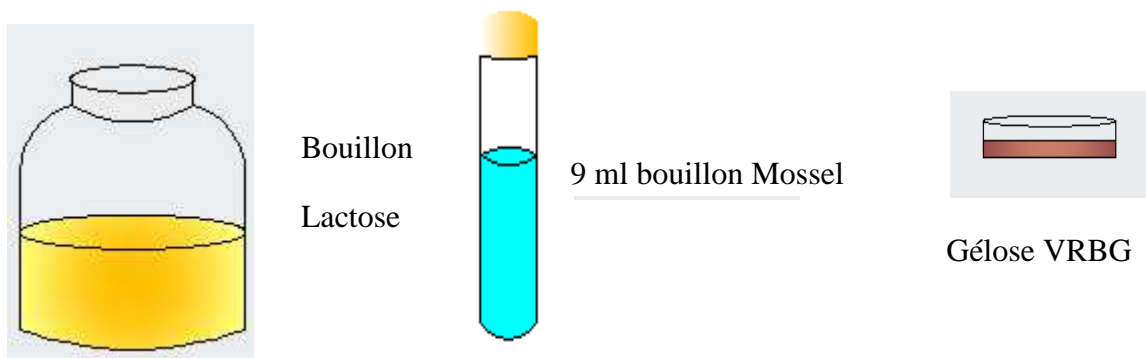
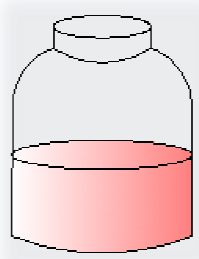


Schéma du dénombrement des *entérobactéries*.



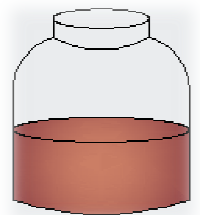
Homogénéisat A (90 ml)

Incubation à 35-37°C pendant 18 à 48 h.

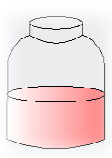
Recherche de *Staphylococcus aureus*

Recherche  
D'*Escherichia coli*

Ensemencement  
en surface



Incubation à 40°C pendant 48 h



Bouillon  
Tampon  
pH 7



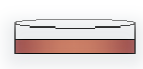
(BCS)



Bouillon  
Mac-conkey

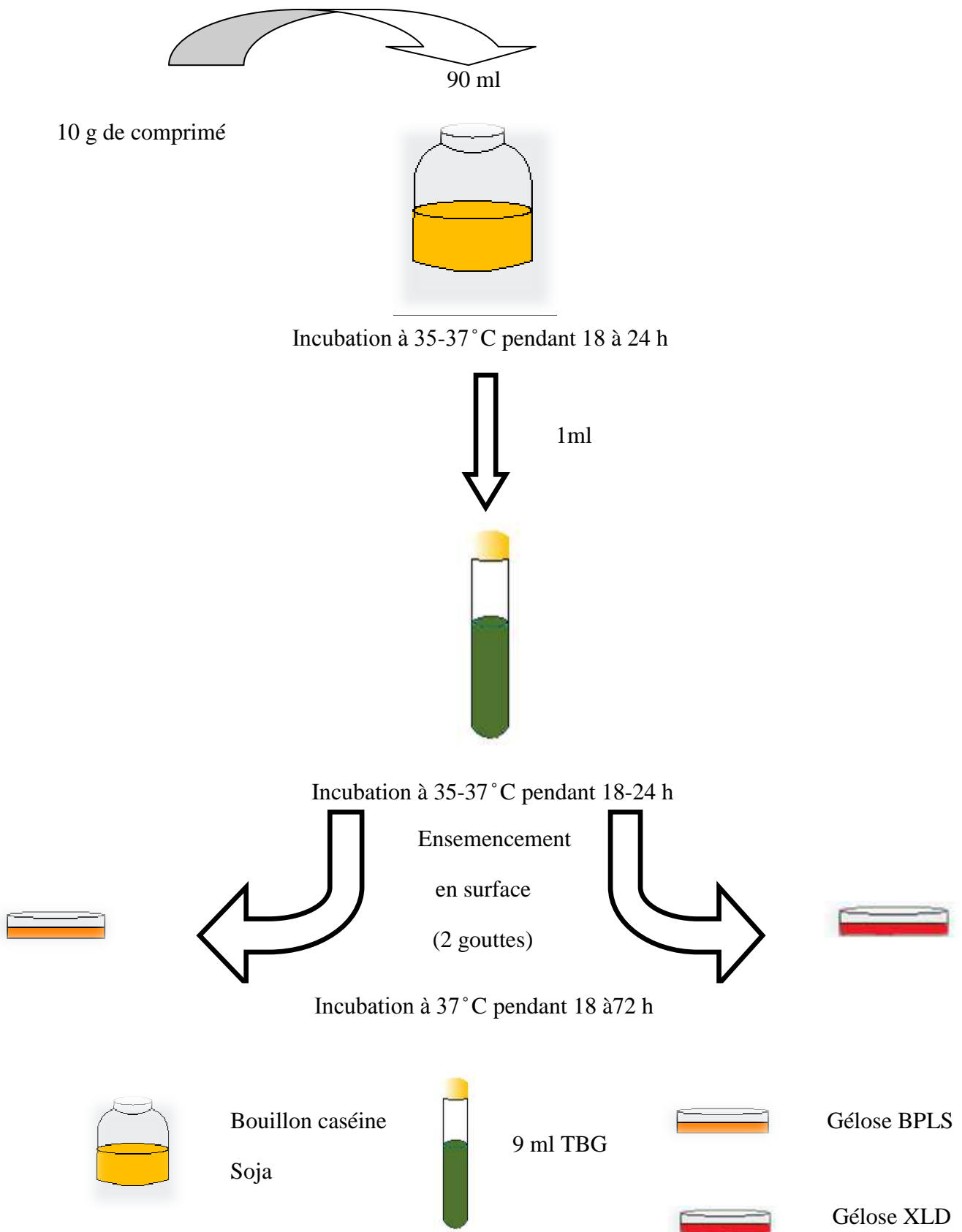


Gélase  
Chapman.



Gélase  
Mac-  
Conkey.

Schéma de recherche de *Staphylococcus aureus* et d'*Escherichia coli*.



**Schéma de recherche des *Salmonelles*.**

## Résumé :

Le but de cette étude est le contrôle de qualité d'un antifongique générique « LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg » sous forme de comprimé, produit par l'unité de BIOTIC-SAIDAL (Gué de Constantine).

Les analyses effectuées ont porté sur des contrôles physicochimiques des matières premières et du produit fini, des contrôles microbiologiques et toxicologiques du produit fini.

Les résultats obtenus sont totalement conformes aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2011) et traduisent :

- Une bonne qualité physicochimique de la matière première et du produit fini «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg».
- Une qualité microbiologique remarquable du produit fini «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg».
- Une excellente qualité toxicologique du produit fini «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg».

Ces résultats confirment la très bonne qualité du médicament générique «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg».

**Mots clés :** « LAMIDAZ 250<sup>®</sup> mg », Antifongique, Contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique, qualité.

## Summary:

The propose of this study is the quality control of a generic antifungal «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250mg» tablet form, produced by the unit-BIOTIC SAIDAL (Gué de Constantine).

The analyses focused on the physicochemical controls of raw materials and finished product, microbiological and toxicological checks the finished product.

The results are fully consistent with the standards required by the European Pharmacopocia (2011) and reflect:

- A good physicochemical quality of the raw material and finished product «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 ».
- A remarkable microbiological quality of the finished product «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 ».
- An excellent toxicological quality of the finished Product «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250».

These results confirm the high quality of generic «LAMIDAZ<sup>®</sup> 250 ».

**Key words:** « LAMIDAZ 250<sup>®</sup> mg », Antifungal, Physicochemical, microbiological and toxicological controls, Quality

## ملخص:

إن الهدف من هذه الدراسة هو مراقبة نوعية الجنبس المضاد للفطريات «لاميداز 250 مغ» على شكل أقراص التي تنتجها وحدة صيدال بيوتيك (جسر قسنطينة).

ركزت التحاليل على الضوابط الفيزيوكيميائية للمواد الخام و المنتج النهائي و الجانب الميكروبيولوجي و التسمي للمنتج النهائي.

أظهرت النتائج توافقا تاما مع المعايير المطلوبة من قبل دستور الأدوية الأوروبية(2011) و تعكس ما يلي:

نوعية فيزيوكيميائية جيدة للمواد الخام و المنتج النهائي «لاميداز 250مغ»

السلامة الميكروبيولوجية الجيدة للمنتج النهائي «لاميداز 250مغ».

السلامة التوكسيكولوجية للمنتج النهائي «لاميداز 250مغ».

هذه النتائج تؤكد على الجودة العالية للتجنيس «لاميداز 250مغ».

**كلمات البحث :** «لاميداز 250مغ»، مضاد للفطريات، المراقبة الفيزيوكيميائية، الميكروبيولوجية و التسمية، النوعية.