

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

*Ministère de l'Enseignement supérieur  
et de la Recherche Scientifique*

**Université M'hamed Bougara de Boumerdes**  
**Faculté des sciences de l'ingénieur**



# Memoire de Fin de Cycle

En vue De l'obtention Du Diplôme De Master

**Filière :** Génies Des Procédés

**Option:** Génies Des Procédés Organiques Et Macromoléculaires

## Thème

**Fabrication et caractérisation d'un  
produit pharmaceutique de forme  
pâteuse PHANAZOL® crème dermique  
1%**

**Réalisé par :**

M<sup>me</sup> AREZKI TASSADIT  
M<sup>elle</sup> SALMI KHADIDJA

Promotrice: M<sup>me</sup> AISSAT. F

**2015 - 2016**



## Remerciements

*Nous remercions DIEU qui nous a donné la force et la patience pour terminer ce travail.*

*Nous exprimons nos sincères remerciements :*

*A notre promotrice AISSAT.F pour son aide.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement le chef de département M. Akşas pour l'aide qu'il nous a apporté.*

*A l'ensemble des enseignants du département de Génies des procédés.*

*Et nous tenons aussi à remercier tous les travailleurs de laboratoire de SAIDAL.*

*Sans oublier ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et ceux qui ont fait l'honneur de juger ce mémoire.*

# MERCI



# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents, pour leurs sacrifices  
durant toutes ces années d'études.*

*A mes frères et sœurs.*

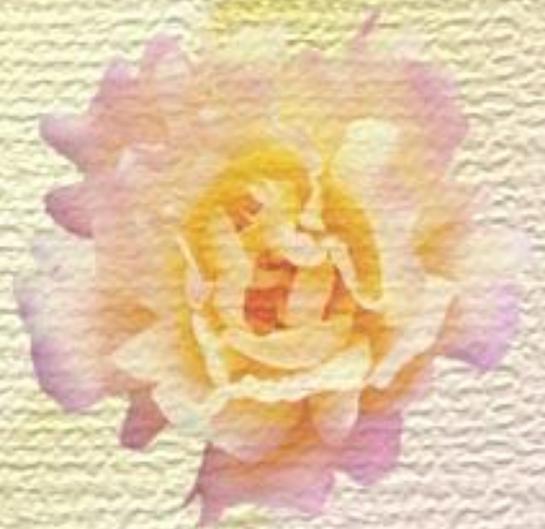
*A ma chère grande famille.*

*A tout mes collègues d'étude.*

*A tout mes amis proches ou loins.*

*A tous ceux qui sont chers, et qu'ils trouvent  
leur place dans mon cœur.*

**SALMI KHADIDJA**



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mon cher père qui a été toujours dans mon cœur (رحمه الله).*

*Ma chère mère adorée qui s'est sacrifiée pour mon éducation et ma réussite et de lui dire que tu as été pour moi ma meilleure école et mon meilleur professeur, " MERCI" pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées.*

*A mes chers frères : smail, meziane, mohamed, slimane, hassane.*

*A mes très chères sœurs : hassina, djamila.*

*À ma Sœur karima et son mari abdel Ghani.*

*A mon mari adel.*

*A belle mère, beau père et toute la famille Boukhetiaia.*

*A petites enfants : younes, said, idrisse, lina, marwa.*

*A mes tantes : louiza, djedjiga, saliha, hakima, aldjia et son enfant.*

*A mes amies : fazia, yamina, karima, farida, hakima, fatiha, imen, manal.*

*A ma binôme khadidja et sa famille.*

*Atout la promotion MGPO<sub>14</sub>*



## Résumé

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

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

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

### ملخص

تحليل الادوية على شكل (كريم) يحتاج الى تقنيات تحليلية خاصة وحساسة. الغرض من دراستنا هو توصيف و السيطرة على المواد الاولية و تصنيع و توصيف المنتج النهائي فنازول 1%.

كريم فنازول هو دواء مضاد الفطريات. رصد الانتاج و التحاليل الفيزيائية و الميكروبيولوجية التي اجريناها سمحت لنا امتثال الدواء وفقا لمعايير دستور الادوية الاوروبية.

### Sammury

Analysis of drugs paste form (cream) analytical necessities and specific and sensitive techniques.

The aim of our study is the characterization of the finished product up PHANAZOL dermal cream packaging.

The phanazol cream is an antifungal drug. Monitoring of production and the physico-chemical and microbiological analysis, allowed us to meet compliance to European standards.

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Notation**

**Introduction .....1**

**Présentation de l'unité PHARMAL du groupe SAIDAL**

|      |                                      |   |
|------|--------------------------------------|---|
| 1.   | Présentation du groupe SAIDAL .....  | 2 |
| 2.   | Filiale PHARMAL.....                 | 2 |
| 3.   | Filiale PHARMAL de Dar El-Beida..... | 2 |
| 3.1. | Présentation .....                   | 2 |
| 3.2. | Situation géographique.....          | 2 |
| 3.3. | Infrastructure de l'usine .....      | 2 |
| 3.4. | Capacité et stockage .....           | 3 |

**Chapitre I : Généralités sur les médicaments**

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | Définition d'un médicament .....  | 4  |
| 2.     | Les origines du médicament .....  | 4  |
| 3.     | Composition d'un médicament .....   | 4  |
| A.     | Principe actif .....  | 4  |
| B.     | Excipient .....   | 4  |
| 4.     | Contrôle médicament .....   | 5  |
| 5.     | Les voies d'administration des médicaments .....                                | 5  |
| 6.     | Les différentes formes d'un médicament .....                                    | 6  |
| 7.     | Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée .....                        | 6  |
| 7.1.   | Pommades .....  | 6  |
| 7.2.   | Crèmes .....  | 6  |
| 7.3.   | Gels .....  | 6  |
| 8.     | Mécanisme d'action des formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée ..... | 6  |
| 8.1.   | Histologie de la peau .....   | 6  |
| 8.2.   | Pénétration à travers la peau.....  | 7  |
| 9.     | Méthodes d'analyse physicochimique des médicaments .....                        | 8  |
| 9.1.   | Spectroscopie Ultraviolet(UV) .....   | 8  |
| A.     | Définition.....   | 8  |
| B.     | Principe d'une spectroscopie.....   | 8  |
| C.     | L'absorbance .....  | 8  |
| 9.2.   | Spectroscopie infrarouge .....  | 9  |
| A.     | Définition .....  | 9  |
| B.     | Principe de la spectroscopie infrarouge .....                                   | 10 |
| C.     | Appareillage .....  | 11 |
| 9.3.   | Chromatographie.....  | 11 |
| 9.3.1. | Principe de chromatographie.....  | 11 |
| 9.3.2. | Classification des méthodes chromatographiques .....                            | 12 |
| 9.3.3. | Chromatographie sur couche mince .....  | 13 |
| A.     | Définition .....  | 13 |

|   |    |
|---|----|
| B. Appareillage .....   | 13 |
| C. Mise en œuvre de la chromatographie sur couche mince ..... | 13 |
| D. Application .....  | 14 |

### Chapitre II : Présentation de phanazol

|  |    |
|--|----|
| 1. Généralité sur les crèmes .....                               | 15 |
| 1.1. Les crèmes hydrophobes .....                                | 15 |
| 1.2. Les crèmes lipophiles .....                                 | 15 |
| 2. Les pommades .....  | 15 |
| 2.1. Les pommades hydrophobes .....                              | 15 |
| 2.2. Les pommades hydrophiles .....                              | 15 |
| 2.3. Les avantages et les inconvénients des pommades .....       | 16 |
| A- Les avantages .....   | 16 |
| B- Les inconvénients.....  | 16 |
| 3. Présentation de médicament PHANAZOL .....                     | 16 |
| 3.1 .Le principe actif .....                                     | 17 |
| 3.1.1. Définition .....  | 17 |
| 3.1.2. La pharmacodynamique .....                                | 17 |
| 3.1.3. Pharmacocinétique .....                                   | 18 |
| 3.2. Les excipients .....  | 18 |
| 4. Indications thérapeutiques .....                              | 19 |
| 5. Contre-indications .....                                      | 19 |
| 6. Effets indésirables .....                                     | 19 |
| 7. Les Antifongiques .....                                       | 19 |
| 7.1. Définition .....  | 19 |
| 7.2. Classification des antifongiques .....                      | 19 |
| 7.3. Effets indésirables .....                                   | 20 |
| 8. Procédé de fabrication de phanazol® crème dermique à 1% ..... | 20 |
| 8.1. Procédé de Préparation du produit fini .....                | 20 |
| 8.2. Contrôle au cours de fabrication .....                      | 23 |
| 8.3. Validation du procédé .....                                 | 24 |

### Chapitre III : Partie expérimentale

|  |    |
|--|----|
| 1. Introduction .....                                | 25 |
| 2. Matériels et matériaux utilisées .....            | 26 |
| 3. Protocole expérimentale .....                     | 26 |
| 3.1. Echantillonnage de la matière première.....     | 26 |
| 3. 2. Analyse de principe actif .....                | 27 |
| A. Définition .....                                  | 27 |
| B. Caractères organoleptiques .....                  | 27 |
| C. Identification du principe actif .....            | 28 |
| D. Perte à la dessiccation (Norme $\leq$ 0.5%) ..... | 29 |
| E. Cendres sulfuriques (Norme $\leq$ 0.1%) .....     | 29 |

|   |    |
|---|----|
| F. Dosage du principe actif (Norme : 99.0% à 101.0%) .....                  | 30 |
| 3.3. Analyses physicochimique des excipients.....                           | 32 |
| 3.3.1. Nipagine .....   | 32 |
| 3.3.2. Contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée ..... | 34 |
| 3.3.2.1. Contrôle physico-chimique .....                                    | 34 |
| 3.3.2.2. Contrôle microbiologie de l'eau purifiée .....                     | 36 |
| 4. Fabrication de PHANAZOL.....   | 37 |
| 4.1. Préparation de la phase huileuse.....                                  | 37 |
| 4.2. Préparation de la phase aqueuse .....                                  | 38 |
| 4.3. Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse .....             | 38 |
| 4.4. Préparation de la solution contenant le principe actif .....           | 39 |
| 4.5. Mélange final .....  | 39 |
| 4.6. Homogénéisation de la crème .....                                      | 39 |
| 4.7. Contrôle du la crème .....   | 40 |
| 4.8. Stockage .....   | 40 |
| 5. Contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique .....           | 40 |
| 5.1. Contrôle physico-chimique .....  | 40 |
| 5.2. Contrôle microbiologie de produit fini PHANAZOL.....                   | 43 |
| 6. Conditionnement de phanazol 1% crème dermique .....                      | 45 |
| A- Conditionnement primaire .....   | 45 |
| B- Conditionnement secondaire.....  | 45 |

## **Chapitre IV : Résultats et discussion**

|  |    |
|--|----|
| Introduction .....   | 47 |
| 1. Résultats d'analyse du principe actif : Econazole nitrate .....                     | 47 |
| 2. Résultats d'analyses physicochimiques des excipients .....                          | 49 |
| 2.1. Nipagine (parahydroxy benzoate de méthyle) .....                                  | 49 |
| 2.2. Identification de l'excipient nipagine par Chromatographie sur couche mince ..... | 50 |
| 2.3. Résultats de contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée.....  | 53 |
| 3. Résultats de contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique .....         | 54 |
| 3.1. Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini PHANAZOL .....             | 54 |
| 3.2. Résultats de contrôle microbiologique du produit fini PHANAZOL.....               | 56 |
| 4. Conditionnement (résultats de rendement) .....                                      | 56 |
| <b>Conclusion</b> .....  | 58 |

## **Bibliographique**

### **Annexe 1**

### **Annexe 2**

|  |    |
|--|----|
| Tableau I.1 : les longueurs d'onde de spectre UV .....                   | 8  |
| Tableau II.2 : Fonction des composants du PHANAZOL .....                 | 18 |
| Tableau II.3 : Schéma de fabrication de Phanazol crème .....             | 22 |
| Tableau IV.4 : Résultats d'analyse de PA .....                           | 49 |
| Tableau IV.5 : résultats d'analyse de nipagine .....                     | 51 |
| Tableau IV.6 : résultats des analyses de l'eau purifiée .....            | 52 |
| Tableau IV.7 : résultats de pH pour quatre lots .....                    | 54 |
| Tableau IV.8 : résultats des poids moyens du tube pour quatre lots ..... | 54 |
| Tableau IV.9 : résultats des analyses par spectrophotomètre .....        | 55 |
| Tableau IV.10 : résultats des calculs du dosage .....                    | 55 |
| Tableau IV.11 : Résultats d'analyses microbiologiques de Phanazol .....  | 56 |

|   |    |
|---|----|
| Figure I.1 : constitution de la peau .....                                  | 7  |
| Figure I.2 : Principe de fonctionnement de spectroscopie UV/Visible.....    | 8  |
| Figure I.3 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique .....       | 10 |
| Figure II.4 : Boite du phanazol.....  | 16 |
| Figure II .5 : Formule chimique développée d'éconazole nitrate.....         | 17 |
| Figure III.6 : Un fusiomètre .....  | 28 |
| Figure III.7 : Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R .....         | 29 |
| Figure III.8 : Dosage par titrimétrie .....                                 | 31 |
| Figure III.9 : Cuve de 400kg .....  | 38 |
| Figure III.10 : Cuve de 200kg .....   | 39 |
| Figure III.11 : Mélange finale .....  | 40 |
| Figure III.12 : cuve de stockage .....                                      | 41 |
| Figure III.13 : Appariel de PH mètre .....                                  | 41 |
| Figure III.14 : Spectrophotomètre d'absorption UV-Visible.....              | 42 |
| Figure III.15 : Chaine de conditionnement (primaire et secondaire) .....    | 46 |
| Figure III.16 : Spectre IR d'éconazol nitrate.....                          | 48 |
| Figure IV.17 : Les tâches obtenues .....                                    | 50 |
| Figure IV.18 : Spectre IR nipagine .....                                    | 51 |
| Figure IV.19 : Spectre de nipagine suivant la norme de la pharmacopée ..... | 52 |
| Figure IV.20 : Crème blanc.....   | 54 |

**C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S** : Econazole nitrate.

**DCI** : dénomination commun international.

**DC** : Dénomination chimique.

**PA** : Principe actif.

**SCR** : Substance chimique de référence.

**NaOH** : Hydroxyde de sodium.

**UV-visible** : Ultra-Violet visible.

**IR** : Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.

**CCM** : chromatographie couche mince.

**T**: Transmittance.

**A**: Absorbance.

**µm** : micromètre.

**nm** : nanomètre.

**C°** : degré celsius.

**UFC** : Unité formant une colonie.

**R2A**: La gélose R2A (Reasoner's 2A).

**DGAT** : Dénombrement de germes aérobies totaux.

**DMLT** : Dénombrement de moisissures et levures totales.

**TSA: Trypticasien** soy AGAR.

**TSB**: Trypticasien soy Broth.

**NET**: Le ériochrome de titrage.

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

**R2A**: La gélose R2A (Reasoner's 2A).

**BCS** : Clinical science biologique.

**T (°C)** : Température

**M(g)** : Masse

**λ (Nm)** : Longueur d'onde

**t (Min)** : Temps

**C (ppm)** : Partie par million

**$\lambda$  (Nm)** : Nano mètre

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

**T (%)** : Teneur

**DO (%)** : Densité optique

### Introduction générale

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

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

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

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

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

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

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

## **1. Présentation du groupe SAIDAL**

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

## **2. Filiale PHARMAL**

Infrastructure :

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

## **3. Filiale PHARMAL de Dar El-Beida**

### **3.1. Présentation**

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des unités de pharma. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation. L'activité était limitée en fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques.

Actuellement, cette usine fabrique des médicaments de différentes formes.

### **3.2. Situation géographique**

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

### **3.3. Infrastructure de l'usine**

L'usine se compose de :

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

- Salle à chaudière, soute et à bâche à eau.
- Local pour groupe électrogène.
- Bloc admiratifs.
- Deux postes de garde.
- Cantine et vestiaires.

### **3.4 . Capacité et stockage**

La surface de stockage de l'usine est de 6.6 m<sup>2</sup> (4600 palettes).

**I.1. Définition d'un médicament**

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Par extension, un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

L'ensemble de la chaîne des médicaments (recherche, production, contrôle qualité, distribution en gros, délivrance aux patients, pharmacovigilance) est sous la responsabilité de spécialistes diplômés des médicaments, les pharmaciens [1].

**I.2. Les origines du médicament**

Les médicaments peuvent provenir de l'un des trois règnes de la nature : animale, végétale et minéral, le plus souvent, les médicaments sont synthétisés au niveau de laboratoire grâce à des procédés de la synthèse organique qui se développent actuellement d'une manière fulgurante.

**I.3. Composition d'un médicament**

Le médicament est composé de deux (02) sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actives (ou principe actif) d'un ou plusieurs excipients.

**a. Principe actif**

C'est un composant actif du médicament qui lui confère son activité thérapeutique. Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques.

**b. Le excipient**

C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie qui facilite la préparation et l'emploi du médicament [2].

C'est une substance auxiliaire inerte sur le plan pharmacologie servant à la formulation de la forme galénique ou destinée à créer une absorption par le corps. Les excipients permettent de formuler la ou les substances actives.

La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients [3].

**Exemple d'excipient**

L'eau et le saccharose : sont les deux excipients constituant le sirop simple.

Les amidons et la cellulose modifiés sont des agents de délitement utilisés dans les formes

sèches (comprimés, gélules, etc.) pour accélérer la désintégration (ou encoure délitage) de celles – ci une fois arrivées dans l'estomac.

#### **I.4. Contrôle médicament**

Le consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies.

Pour les produits, il s'agit souvent d'AMM (autorisation de mise sur le marché) ou à la pharmacopée, la vérification étant généralement suivi d'un tri entre entités conformes et non conformes [4].

#### **I.5. Les voies d'administration des médicaments**

- La voie orale.
- La voie parentérale.
- La voie transmuqueuse.
- La voie cutanée.

#### **Définition**

Les médicaments sont placés sur la peau et sont destinés à exercer à une action locale (par exemple anti-inflammatoire ou de protection de la peau). Une action générale après pénétration, sans effraction, à travers les différentes couches cellulaires constituant la barrière cutanée. En effet, d'une façon générale, la peau considérée comme peu perméable.

#### **Avantage**

Les médicaments sont appliqués, directement à l'endroit où ils doivent agir d'action locale, ou dans une zone que les principes actifs peuvent traverser facile, ce qui facilite leur absorption pour exercer une action générale sans première passage hépatique (peau derrière les oreilles, par exemple). On parle alors de disponibilité cutanée ou biodisponibilité cutanée.

#### **Inconvénients**

Il faut noter que la peau saine présente une perméabilité sélective mais que si elle est malade ou lésée, sa perméabilité est fortement augmentée et certaines substances incapables de la traverser normalement sont absorbées et provoquent des réactions secondaires [5].

#### **I.6. Les différentes formes d'un médicament**

Le médicament est représenté sur trois formes différentes :

- Forme liquide : Ampoules, sirop
- Forme semi-solide : pommades, crèmes, gels, pates
- Forme solide : comprimés, gélules et capsule

## Les préparations semi –solides pour application cutanée

### Définition

Les préparations semi –solides pour application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaine muqueuse afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs. Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice. Elle présente un aspect homogène.

### I.7. Formes pharmaceutiques destinées à la vois cutanée

Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes actifs [2].

#### I.7.1. Pommades

Ce sont de préparations composées d'un excipient monophasé hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solide, leur consistance est semi solide.

#### I.7.2. Crèmes

Ce sont des préparations composées d'une phase l'lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

#### I.7.3. Gels

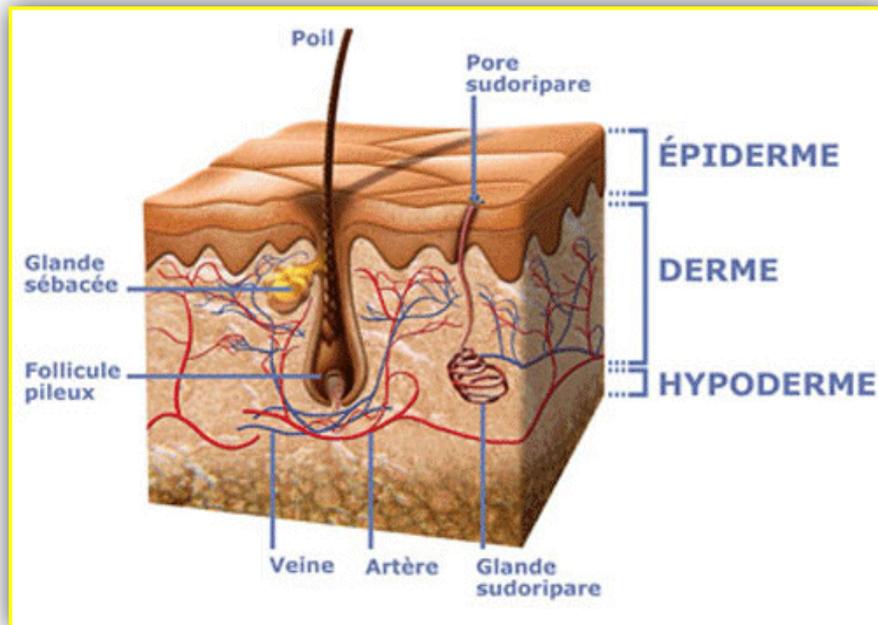
Ce sont constitués de liquide gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

### I.8. Mécanisme d'action des formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

#### I.8.1. Histologie de la peau

La peau est essentiellement constituée de trois couches superposée :

- **L'épiderme** : est limité à l'extérieur par la couche cornée et à l'intérieur par la couche basale germinative.
- **Le derme** : formé de tissu conjonctif, et une couche fibreuse dans laquelle circulent des vaisseaux capillaires et lymphatiques.
- **L'hypoderme** : sépare le derme des tissus sous-jacents. Sa constitution variée beaucoup selon la région du corps considérée.



**Figure I.1** : constitution de la peau [6].

### I.8.2. Pénétration à travers la peau

La surface extérieure de la peau présente une résistance très particulière à l'action des agents extérieurs, de plus les cellules épidermiques s'enrichissent en lipides et en cholestérol ce qui les rend peu mouillables par l'eau et les solutions aqueuses. Elles sont enfin recouvertes d'une couche de matières grasses provenant de la sécrétion sébacée. La peau constituée donc une barrière très efficace, mais elle peut cependant être traversée par de petites quantités de substances lipophiles capables de pénétrer dans les couches cornées.

Si ces substances possèdent aussi une certaine hydrophile, elles pourront avoir une diffusion plus profonde et même parfois une adsorption systémique.

En fait, le mécanisme de la pénétration des principes actifs aux différents niveaux de la peau est très complexe, et dépend de nombreux facteurs qui peuvent être énumérés de la façon suivante [7].

- La nature de principe actif.
- Les excipients constituant la base de la pommade.
- Région d'application.
- Le degré d'hydratation de la peau.

## I.9.Méthodes d'analyse physicochimique des médicaments

### I.9.1.Spectroscopie Ultraviolet (UV)

#### a- Définition

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

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

**Tableau I.1** : les longueurs d'onde de spectre UV [8].

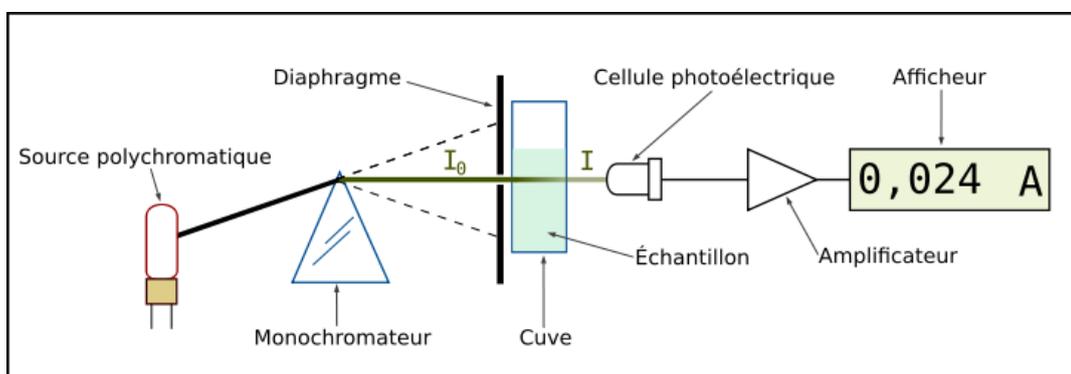
| Nom | Longueur d'onde |
|-----|-----------------|
| UVA | 320-400 nm      |
| UVB | 290-320 nm      |
| UVC | 100-280 nm      |

#### A. Principe d'une spectroscopie

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

#### B. L'absorbance

Lorsque la solution placée dans un spectroscope reçoit un rayonnement elle en diffuse une partie et absorbe l'autre. L'intensité ( $I$ ) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial ( $I_0$ ) (figure 2).



**Figure I.2** : Principe de fonctionnement de spectroscopie UV/Visible [9].

A partir de ces intensités on définit l'absorbance  $A$  :  $A = -\log(I_0)$

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

### La loi de B er Lambert

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

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

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

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

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

## I.9.2. Spectroscopie infrarouge

### A. Définition

L'infrarouge analytique regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosage non destructif bas e sur l'étude de l'absorption, par l'échantillon, des radiations électromagnétiques compris entre  $0,8 \mu\text{m}$  à  $1000 \mu\text{m}$ . Il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative [10].

Cette bande spectrale est elle-même divis e en :

**Proche IR** :  $0,8$  à  $2,5 \mu\text{m}$  soit  $12500$ - $4000 \text{ cm}^{-1}$

**Moyen IR** :  $2,5$  à  $25 \mu\text{m}$  soit  $4000$ - $400 \text{ cm}^{-1}$

**Lointain IR** :  $25$  à  $1000 \mu\text{m}$  soit  $4000$ - $400 \text{ cm}^{-1}$

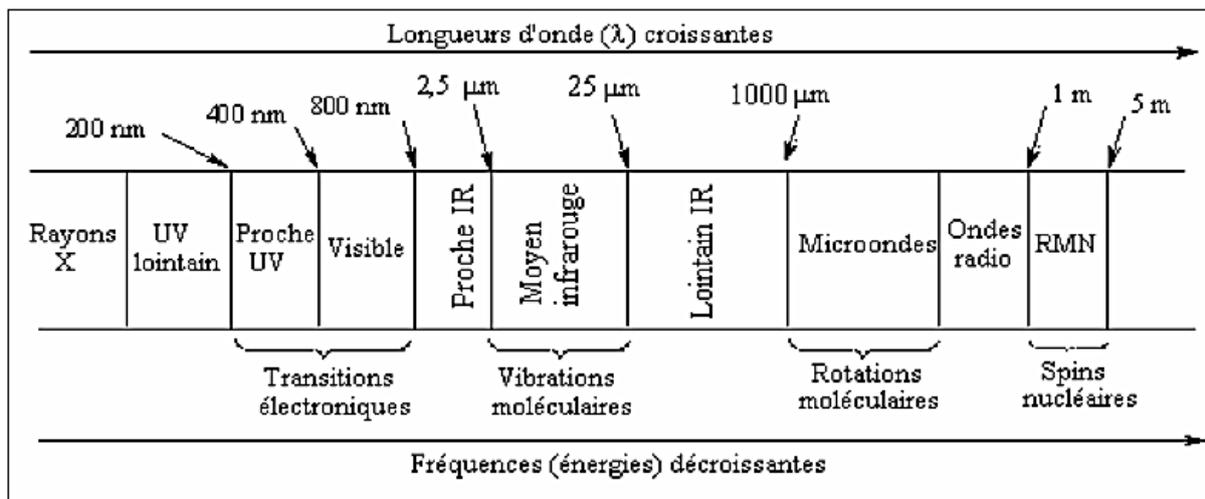


Figure I.3 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique [11].

### B. Principe de la spectroscopie infrarouge

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

### C. Appareillage

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

- Un spectromètre IR à balayage s'agit du modèle le plus classique, semblable aux spectrophotomètres utilisés en spectroscopie UV-visible.
- Un spectromètre IR à transformée de Fourier (**IRTF**) est identique à un spectromètre à balayage le système dispersif est remplacé par un interféromètre (de Michelson) dont la position est ajustée par laser [12].

Ils sont composés des éléments suivants :

- Source
- Échantillon
- Système dispersif
- Détecteur

### I.9.3. Chromatographie

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

En chromatographie, l'une, dite stationnaire, est emprisonnée dans une colonne ou fixée sur un support et l'autre, dite mobile se déplace au contact de la première [13].

#### I.9.3.1. Principe de chromatographie

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

Les phases mobiles utilisées sont des mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible (acétonitrile, méthanol) ou des combinaisons de solvants organiques (alcools, dichlorométhane...) miscible entre eux.

Souvent, la composition de la phase mobile est modifiée au cours de l'analyse, c'est le mode dit gradient ou élution graduée. Par exemple, sur une colonne apolaire, en utilisant un mélange eau/méthanol comme phase mobile, les composants plus hydrophobes sont élués avec une concentration élevée en méthanol alors que les composants hydrophiles sont élués préférentiellement avec une concentration faible en méthanol. Selon la nature de la phase stationnaire, on commencera par une concentration élevée en méthanol ou contraire [9].

### **I.9.3.2. Classification des méthodes chromatographiques**

Il existe plusieurs classifications de chromatographie :

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

##### **a) Chromatographie de partage**

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

##### **b) Chromatographie d'adsorption**

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

##### **c) Chromatographie d'échange d'ion**

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

##### **d) Chromatographie d'exclusion**

La phase stationnaire est un gel ou un réseau macromoléculaire exerçant un véritable effet de tamis vis-à-vis de grosses molécules, celles-ci migrant plus vite que les molécules de plus faible poids moléculaire qui elles peuvent diffuser librement dans la phase stationnaire alors que les premières ne le peuvent pas.

#### **2. Classification fondée sur la nature de la phase mobile**

On distingue :

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

#### **3. Classification fondée sur les modalités adoptées pour immobiliser la phase stationnaire**

- La chromatographie sur colonne
- La chromatographie sur papier
- La chromatographie sur couche mince [14].

### I.9.2.3. Chromatographie sur couche mince

#### A. Définition

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire, constituée d'un matériau approprié, est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, de métal ou de plastique. Des solutions d'analytes sont appliquées sur la plaque avant développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur des combinaisons de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solutions d'analytes) dans un solvant ou un mélange de solvant approprié (phase mobile) à travers la couche mince (phase stationnaire) [15].

#### B. Principe de la chromatographie sur couche mince

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

On distingue trois étapes de principe de la séparation :

##### 1. Dépôt de l'échantillon

On commence par déposer un petit volume (compris entre quelques nanolitres et plusieurs microlitres) de l'échantillon en solution diluée, à proximité du bord inférieur de la plaque sous forme d'une tache de 1 à 3 mm de diamètre. Ce dépôt est réalisé soit manuellement, soit de manière automatique, avec un capillaire à extrémité plane.

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

##### 2. Développement de la plaque

La phase mobile migre par capillarité à travers la phase stationnaire sèche, entraînant à des vitesses différentes les constituants à séparer. Le temps de migration (plusieurs minutes) dépend de divers paramètres. Quand le front de solvant a parcouru une distance considérée

comme suffisante (quelques centimètres), on retire la plaque de la cuve, on repère la position limite atteinte par la phase mobile et on évapore cette dernière.

### 3. Révélation post-chromatographique

La localisation des composés après migration se fait sur la plaque débarrassée de l'éluant. Les composés qui donnent des tâches invisibles doivent être « révélés ». à cette fin la phase stationnaire contient un indicateur consistant en un sel de zinc qui émet une fluorescence verte lorsqu'on éclaire la plaque au moyen d'une lampe UV à vapeur de mercure ( $\lambda=254$  nm). Tout composé qui absorbe à cette longueur d'onde apparaît sous forme d'une tache sombre (ou quelquefois colorée) sur un fond illuminé en vert [13].

### C. Application

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

Dans le domaine pharmaceutique :

- Identification des matières premières et des principes actifs
- La recherche d'impuretés ou substance apparentées aux principes actifs dans ces matières premières
- Le contrôle de préparation radiopharmaceutiques
- L'évaluation des interactions contenant- contenu (relargage des additifs des conditionnements en matériaux plastiques).
- L'évaluation des résidus après nettoyage des réacteurs [16].

## **II.1. Généralité**

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

### **Les émulsions**

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

#### **II.1.1. Les crèmes hydrophobes**

Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des esters des monoglycérides.

#### **II.1.2. Les crèmes lipophiles**

Dans les crèmes lipophiles la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile [2].

## **II.2. Les pommades**

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

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

On trouve :

#### **II.2.1. Les pommades hydrophobes**

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

#### **II.2.2. Les pommades hydrophiles**

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de mélange de macrogols (polyéthylène glycols) liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau.

### II.2.3. Les avantages et les inconvénients des pommades

#### A- Les avantages

- Application directe des médicaments sur la région affectée, c.à.d. l'endroit d'action qui est soit locale, ou alors une action générale peut être réalisé par certains médicaments, à fort degré de pénétration [17].
- Résorption constante et régularisée et action prolongée.
- Une meilleure biodisponibilité, en évitant la dégradation dans le tube digestif et la métabolisation hépatique [18].

#### B- Les inconvénients

Lorsque d'un accident (brûlure, lésion) ou infection cutanées graves, la perméabilité de la peau augmentée et certaines substances incapables de la traverser normalement sont absorbées et provoquent des réactions secondaires [2].

### II.3. Présentation de médicament PHANAZOL

Ce médicament d'action locale contient un antifongique de la famille des imidazolés. Il est utilisé dans le traitement de certaines maladies de la peau, des ongles et des muqueuses, dues à des champignons microscopiques (mycoses) : candidose, pityriasis versicolores, dermatophyties [19].



Figure II.4. : Boite du phanazol

### II.3.1 Le principe actif

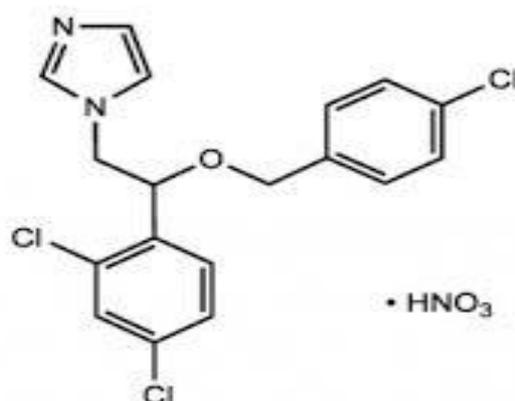
#### II.3.1.1 Définition

**Nom commercial :** Phanazol ® Econazole nitrate à 1% crème tube de 30g.

**DCI :** éconazole nitrate.

**DC :** Nitrate de 1-[2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl] imidazole.

#### Structure chimique



**Figure II .5:** Formule chimique développée d'éconazole nitrate

#### Classe pharmaco-thérapeutique

Antifongique : imidazolés.

#### II.3.1.2 La pharmacodynamique

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

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

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

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

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

(inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries).

### II.3.1.3 Pharmacocinétique

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

Le nitrate d'éconazole s'accumule en grande quantité dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir.

Le taux de résorption systématique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée [20].

Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

#### Condition de conservation

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

### II.3.2 Les excipients

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

**Tableau II.2:** Fonction des composants du PHANAZOL

| Composants              | Fonction              |
|-------------------------|-----------------------|
| Econazole (nitrate)     | Principe actif        |
| Myristateisopropylique  | Emollient             |
| Acide stéarique         | Agent de durcissement |
| Alcoolcetylique         | Emollient             |
| Polyoxy-40-Stéarate     | Agent émulsifiant     |
| Butylhydroxytoluene     | Antioxydant           |
| Methyleparaban          | Conservateur          |
| Laurylsulfate de sodium | Agent émulsifiant     |
| Propylene glycol        | Humectant             |
| Eau purifiée            | Solvant               |

## II.4 Indications thérapeutiques

PHANAZOL est indiqué dans le traitement de :

### ➤ Candidoses

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

### ➤ Dermatophyties

- Dermatophyties de la peau glabre (herpès circiné), eczéma marginé de hébra.
- Intertrigos des orteils (pied d'athlète), teignes, la gale.

### ➤ Pityriasis versicolor

- Infections bactériennes susceptibles (érythrasma) [21].

## II.5. Contre-indications

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

## II.6. Effets indésirables

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

Cependant sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion), il faut être attentif à cette éventualité.

Rares manifestation d'intolérance : sensations de brûlure ou parfois prurit et rougeur de la peau.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse sauf avis contraire de médecin traitant [22].

## II.7. Les Antifongiques

### II.7.1. Définition :

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

### II.7.2 Classification des antifongiques

Les médicaments antifongiques appartiennent essentiellement à trois grands groupes :

#### ➤ Polyènes

- amphotéricine B

➤ **Dérivés azolés**

- Imidazolés : Kétoconazole utilisé en usage systémiques ou local.
- Nombreux autres dérivés imidazolés à usage local : Econazole.
- Triazolés à usage systémique : Floconazole, itraconazole, voriconazole.

➤ **Autres antifongiques**

- Usage systémique : flucytocine, terbinafine, capsosungine.
- Usage local : amorolfine, terbinafine.

### **II.7.3 Effets indésirables**

Les effets indésirables concernent pour les antifongiques systémiques ou locaux :

- Toxicité hématologique pour l'amphotéricine B et la flucytocine.
- Toxicité hépatique pour le kétoconazole, l'itraconazole.
- Prurit, rash cutané [23].

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

### **II.8.1. Procédé de Préparation du produit fini**

**Etape 1** : pesée des matières premières.

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

#### **Etape 2**

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

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

#### **Etape 3**

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

#### **Etape 4**

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

**Etape 5**

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

**Etape 6**

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

**Etape 7**

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

Homogénéiser pendant 30 minutes en la laissant sous agitation.

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

**Etape 8**

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

**Etape 9 et 10**

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

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

## Schéma de fabrication

**Tableau II.3** : Schéma de fabrication de Phanazol crème [24].

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

**II.8.2. Contrôle au cours de fabrication**

Contrôle de la température ambiante à chaque opération

**Etape1 : Pesée**

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

**Etape2 : Mélange1**

- Dissolution de l'éconazole

**Etape3 : Mélange2**

- Homogénéité du mélange

**Etape4 : Mélange3**

- Temps de mélange
- Dissolution

**Etape5 : Mélange4**

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

**Etape6 : Mélange final- Homogénéisation**

- Homogénéité du mélange

**Etape7 : Transfert- Stockage**

- Vitesse d'agitation
- Vide ligne

**Etape8 : Remplissage des tubes**

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

**Etape9** : Conditionnement secondaire des tubes remplis

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

### **II.8.3. Validation du procédé**

La validation du procédé de fabrication s'est faite sur huit lots de production à l'échelle industrielle [24].

Les paramètres de validation pris en considération sont :

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

### **III.1. Introduction**

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

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

Ensuite, la fabrication de phanazol.

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

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

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

**III.2. Matériels et matériaux utilisés**

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

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

Les étapes de prélèvement du principe actif et des excipients sont présentées

ci-dessous :

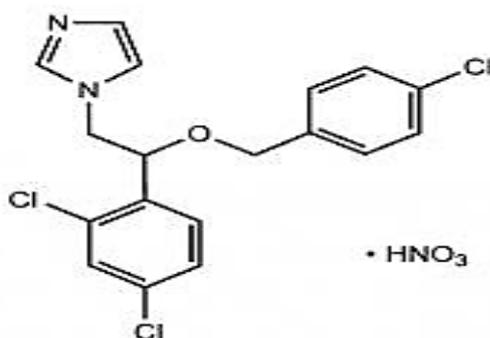
- Ouvrir l'emballage et faire un contrôle visuel préliminaire de la couleur, de l'odeur et de l'aspect de la matière première.
- Introduire la spatule horizontale dans le fut, mettre le contenu dans le récipient, le prélèvement est fait dans les différents endroits du fut, au milieu, dans la partie supérieure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

### III.3. 2. Analyse de principe actif

#### A. Définition

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

**Nom et formule chimique :** Econazole Nitrate



**Figure III.5 :** Forme développée d'éconazole nitrate

#### B. Caractères organoleptiques

##### B.1. Aspect de la solution

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

##### B.2. La solubilité

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

On la dissout dans les différents solvants suivants :

Eau..... 200 ml

Ethanol..... 20 ml

Méthanol..... 2 ml

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

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

A chaque préparât pur correspond une valeur précise de point de fusion mais la présence d'impuretés ou la complexité de ce dernier entraîne l'abaissement de cette valeur ainsi la pharmacopée fixe un intervalle de fusion du quel un préparât ne doit pas sortir. Le point de fusion d'éconazole nitrate est comprise entre 161°C et 166 °C.



**Figure III.6** : Un fusiomètre.

### **Mode opératoire**

- **Préparation de tube capillaire**

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

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

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

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

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

### **Principe de la méthode**

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



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

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

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

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

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

La perte est calculée suivant la formule :

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

$P_i$  : poids de bécher vide .  $P_i = 2.1752\text{g}$ .

$P_f$  : poids de bécher contenant l'essai.  $P_f = 3.175\text{g}$ .

$P_e$  : poids d'essai.  $P_e = 1.0013\text{g}$ .

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

#### **E. Cendres sulfuriques (Norme ≤ 0.1%)**

##### **Mode opératoire**

- Laver le creuset à l'eau R et le faire sécher à l'étuve.
- Chauffer le creuset à 600°C pendant 1 à 2 heures dans le four à mofle pour détruire toutes les résidus de cendre.
- Laisser à refroidir dans un dessiccateur pendant 30 min.

- Déterminer de poids de creuset vide.
- Introduire la prise d'essai (1g de nitrate d'éconazole).
- Mettre le creuset sur la plaque chauffante jusqu'à carbonisation de produit et humecter avec 1 ml d'acide sulfurique( $H_2SO_4$ ).
- Transférer ensuite le creuset dans le four à moufle pour la calcination à une température de  $600^\circ C$  et pendant une durée de 2 heures.
- Retire le creuset du four à mofle et laisser refroidir dans un dessiccateur pendant 30 min.
- Poser de nouveau le creuset.

Le taux des cendres sulfuriques est calculé suivant cette formule :

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

$P_i$  : poids de creuset vide.

$P_f$  : poids de creuset contenant les cendres.

$P_e$  : prise d'essai.

$P_f = 21.6672g$

$P_i = 21.6668g$ .

$P_e = 1.0053g$ .

#### Application

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

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

##### Par titrimétrie

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



**Figure III.8:** Dosage par titrimétrie.

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

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

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

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

$p_e$ : poids d'essai.

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

$V_b$ : la quantité de  $\text{HClO}_4$  0.1 M pour la solution à blanc (ml).

$V$ : volume ( $V_b - V_a$ ).

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

$P_e = 400$  mg.

$V_a = 0.15$  ml.

$V_b = 8.5$  ml.

$V = 8.35$  ml.

$F = 1.0713$ .

**Application**

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

**III.3.3. Analyses physicochimique des excipients**

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

**III.3.3.1. Nipagine**

Le Parahydroxybenzoate de méthyle contient au minimum 99,0 % et au maximum l'équivalent de 100,5% de hydroxy benzoate de méthyle, avec la formule chimique  $C_8H_8O_3$  son poids moléculaire : 152,1 g/mol.

**A. Caractère organoleptique**

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

**B. Identification****➤ Point de fusion (Norme [125-128])**

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

**➤ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

**Comparaison** : avec la nipagine SCR

**➤ Chromatographie sur couche mince**

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

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

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

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

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

**Plaque :** plaque au gel de silice octadécylsilylé F<sub>254</sub> pour CCM R.

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

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

**Développement :** sur les 2/3 de la plaque.

**Séchage:**à l'air.

**Détection :** examinez en lumière ultraviolette à 24nm.

**Conformité de système :** solution témoin (b).

## **C. Essai**

### **1. Aspect de la solution**

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

Si la solution S préparée est fortement colorée que la solution témoin JB<sub>6</sub>, on passe au procédé II (2.2.2) de la pharmacopée. (Annexe3)

#### **La solution témoin JB<sub>6</sub>**

Solution étalon JB.....5,0 ml

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

#### **La solution étalon JB**

Solution jaune .....2,4 ml

Solution rouge.....1,0 ml

Solution bleue.....0,4 ml

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

## 2. L'acidité

On prend la solution d'essai préparé précédemment, on ajoute 3ml d'alcool R, 5ml d'eau exempte de (CO<sub>2</sub>) R, 0,1ml solution de vert de bromocrésol R. Titrant avec une solution de NaOH 0,1 M.

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

## 3. Dosage

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

On chauffe doucement à reflux pendant 1h

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

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

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

#### III.3.3.2.1. Contrôle physico-chimique

##### A. Caractère organoleptique

**Aspect** : liquide, incolore, inodore et insipide.

##### B. Détermination du pH

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

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

**C. Conductivité**

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

**D. Substances oxydables**

Dans une fiole :

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

**E. Les chlorures**

Dans un bécher on mélange :

- 10 ml de l'eau purifiée.
- 1 ml de l'acide nitrique dilué à 2N.
- 0.2 ml d'une solution nitrate d'argent.

**F. Les nitrates****➤ Solution de l'essai**

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

- 5 ml d'eau purifiée.
- Ajouter 0.4 ml de chlorures de potassium à 10 g/l
- 0.1 ml de diphenylamine goutte à goutte, 5 ml d'acide sulfurique tout en agitant la solution.
- Placer le tube au bain marie à  $50^\circ\text{C}$ .

**➤ Solution témoin**

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

**G. Les sulfates**

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

**H. L'ammonium**

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

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

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

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

#### **k. Les métaux lourds**

##### **Solution d'essai**

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

##### **Solution témoin**

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

**Norme :** maximum 0.001% ou  $\leq 0.1$

### **III.3.3.2.2. Contrôle microbiologie de l'eau purifiée**

#### **A. Dénombrement des germes aérobies viables totaux**

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

##### **A.1.Filtration sur membrane**

- On prend le milieu R2A, le faire fondre au bain marie en desserrement légèrement le bouchon, répartir le milieu sur les boites de pétris, laisser refroidir et les laisser incuber à 30 – 35°C pendant 48h pour vérifier s'il y a une contamination du milieu de culture.
- Agiter l'échantillon à analyser pour faire monter les cellules bactériennes qui été au fond du biberon, filtrer 10 ml de son contenu à travers une membrane qui a des pores de 0.45µm de diamètre qui va laisser tous passer sauf les éventuel bactéries.

- Récupérer la membrane à l'aide d'une pince stérile et la déposer à la surface du milieu R2A, on incube la boîte de pétri à 30-35°C pendant 5 jours mais avec une surveillance journalière et on compte les colonies par UFC/ml.

### **A.2.Ensemencement en profondeur**

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

### **B. Recherche de *pseudomonasaéruginosa***

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

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

## **III.4.Fabrication de PHANAZOL**

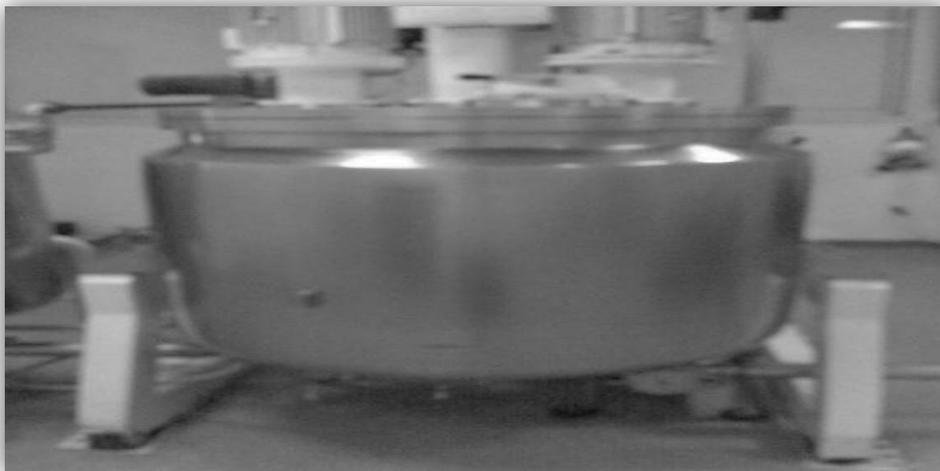
### **III.4.1. Préparation de la phase huileuse**

#### **➤ Incorporation les matières premières**

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

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

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



**Figure III.9 :** Cuve de 400 kg.

#### III.4.2. Préparation de la phase aqueuse

➤ **Dissolution de laurylsulfate de sodium**

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



**Figure III.10 :** Cuve de 200kg

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

➤ **Transfert de la solution de laurylsulfate de Na**

-En maintenant la température à 70°C introduire dans la cuve FRYMA la solution de laurylsulfate de Na.

- Rajouter à la fin du transfert : eau déminéralisée 20 ml et laisser agiter.
- Refroidir à température de 50°C et laisser agiter encore.

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

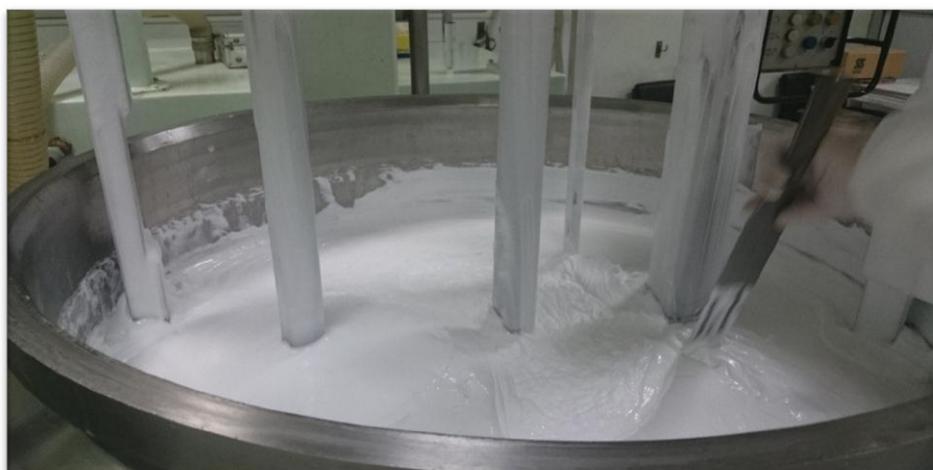
- Dans un conge (petit récipient), on dissoudre 0,300 Kg de nipagine dans le 9,00 Kg de propylène glycol.
- Ajouter l'eau déminéralisée 20 litres ; chauffée à température de 40°C.
- Puis disperser à l'aide d'un agitateur manuel 3,00 Kg d'éconazole nitrate.
- Homogénéiser et filtrer le mélange.
- Rincer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

#### **III.4.5. Mélange final**

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

#### **III.4.6. Homogénéisation de la crème**

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



**FigureIII.11 : Mélange finale**

### III.4.7. Contrôle du la crème

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

### III.4.8. Stockage

Transférer le mélange finale (la crème) à l'aide d'une pompe vers la cuve de stockage tout en faisant passer celle-ci à travers un filtre de tissu placé à la conduite entre deux cuves, en attente du conditionnement après réception du bulletin d'analyse (conformité).

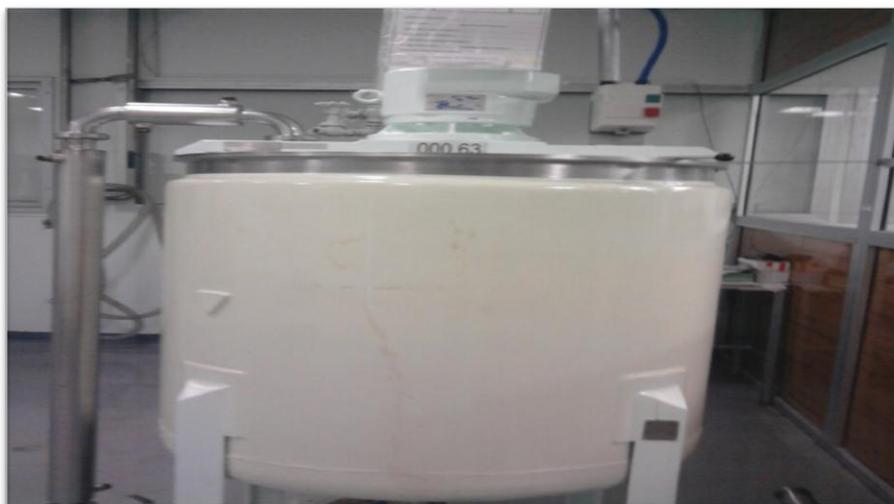


Figure III.12: cuve de stockage.

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

### III.5.1. Contrôle physico-chimique

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



Figure III.13 : Appariel de PH mètre.

➤ **Dosage**

Par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-VS



Figure III.14: Spectrophotomètre d'absorption UV-Visible.

On prépare les solutions suivantes :

➤ **Solution essai**

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

➤ **Solution témoin**

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

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

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

Le dosage est calculé par la formule suivante :

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

**DOE** = Densité optique de l'essai.

**DOT** = Densité optique du témoin.

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

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

**Exemple de Dosage pour lot (1477)**

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

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

**PT:** 100.7mg.

**PE:** 1022.5 mg.

**Application**

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

### III.5.2. Contrôle microbiologie de produit fini PHANAZOL

#### A-Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales DGAT et DMLT suivant la méthode par ensemencement en profondeur

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

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

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

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

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

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

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

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

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

croissance bactérienne, du milieu Sabouraud-déxtrosé-gélosé content les antibiotiques peuvent être utilisés.

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

#### **B-Recherche de *psuedomonasaeruginosa* et *staphylococcus aureus***

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

-Homogénéisé et incubé à 30-35 pendant 18-24h.

-Agiter le récipient puis repiquer sur gélose cetrimide 0.1ml de milieu liquide TSB et incubé à 30-35°C pendant 18-72h pour la recherche de *pseudomonas aeruginosa*.

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

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

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

#### **Témoin négatif**

Pour vérifies les conditions opératoire, l'analyse doit :

-Effectuer un contrôle sur témoins négatif préparé en substituant le diluant à la préparation à examiner.

-Exposer les boîtes ouvertes de milieu gélosé TSA et sabouraud déxtrosé1 – gélosé sous hotte à flux laminaire.

-Aucune croissance microbienne ne doit observer l'obtention d'un résultat non conforme nécessite en investigation.

### III.6. Conditionnement de phanazol 1% crème dermique

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



**Figure III.15:** Chaîne de conditionnement (primaire et secondaire)

#### A-Conditionnement primaire

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

#### B-Conditionnement secondaire

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

**Calcul du rendement**

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

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

**PARTIE**

**THEORIQUE**

### Introduction

Ce chapitre regroupe tous les résultats étudiés dans la partie expérimentale :

Analyse du principe actif, d'excipients et de l'eau purifiée, la fabrication du produit PHANAZOL jusqu'au conditionnement et enfin on termine par le contrôle de celui-ci par différents analyses physico-chimique et microbiologique.

#### IV.1. Résultats d'analyse du principe actif : Econazole nitrate

Le tableau suivant (Tableau IV.4) résumé toutes les analyses physico-chimiques étudiées du principe actif.

**Tableau IV.4 : Résultats d'analyse de PA**

| Tests   | Résultat   | Norme   |
|---|--|---|
| <p><b>Caractères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspect</li> <li>▪ Solubilité               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eau</li> <li>○ Méthanol</li> <li>○ Alcool</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Identification :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Point de fusion</li> <li>▪ Spectre d'absorption IR</li> </ul> <p><b>Essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perte à la dessiccation</li> <li>▪ Cendre sulfuriques</li> </ul> <p><b>Dosage :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Titrage</li> </ul> | <p>Conforme</p> <p>Conforme</p> <p>Conforme</p> <p>Conforme</p> <p>164,7 °C</p> <p>Conforme</p> <p>0,21 %</p> <p>0,04 %</p> <p>T = 99,96 %</p> | <p>Poudre cristalline blanche, ou sensiblement blanche.</p> <p>Très peu soluble</p> <p>Soluble</p> <p>Peu soluble</p> <p>Pf = 161 °C – 166 °C</p> <p>Identique à celui de SCR</p> <p>≤ 0,5 %</p> <p>≤ 0,1 %</p> <p>[98,5 – 105] %</p> |

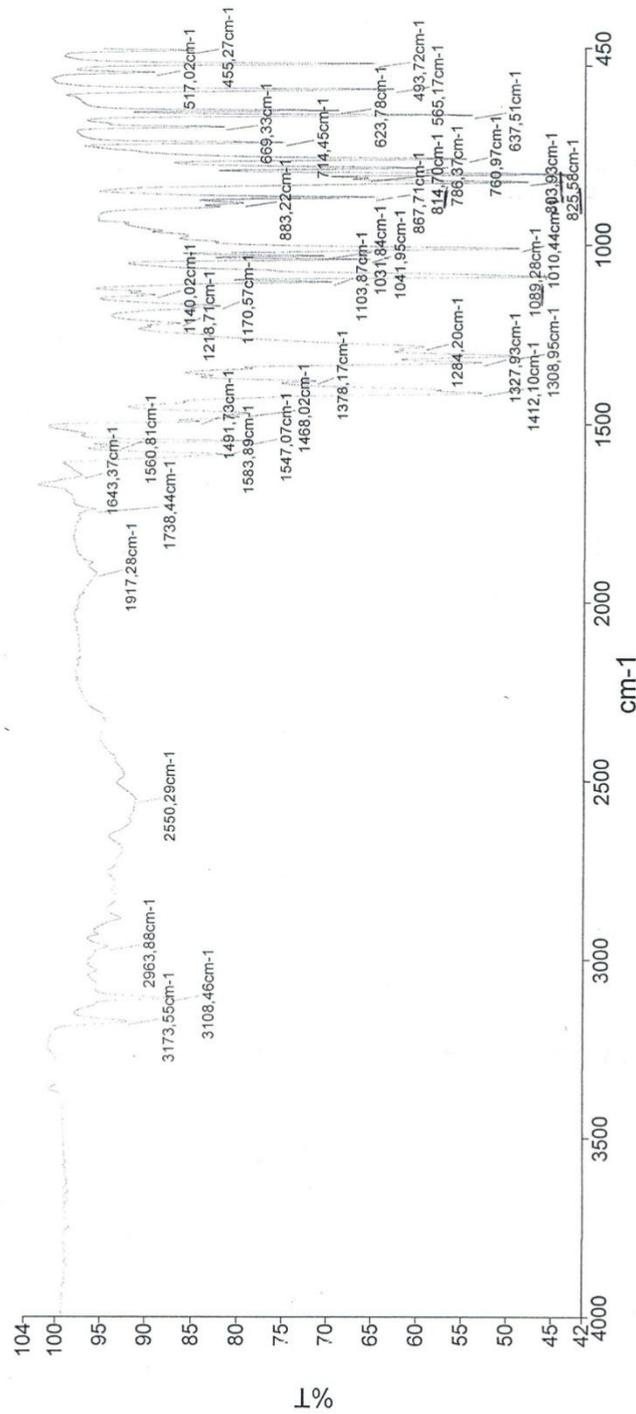


Figure IV 16 : spectre IR éconazole nitrate.

D'après ces résultats, on conclut que notre matière première (PA) est conforme à la norme de pharmacopée européenne. Donc on peut l'utiliser pour la fabrication de notre médicament.

## IV.2. Résultats d'analyses physicochimiques des excipients

### IV.2.1. Nipagine (parahydroxy benzoate de méthyle)

Le tableau suivant (Tableau IV.5) résumé toutes les analyses physico-chimique étudiées de l'excipient nipagine.

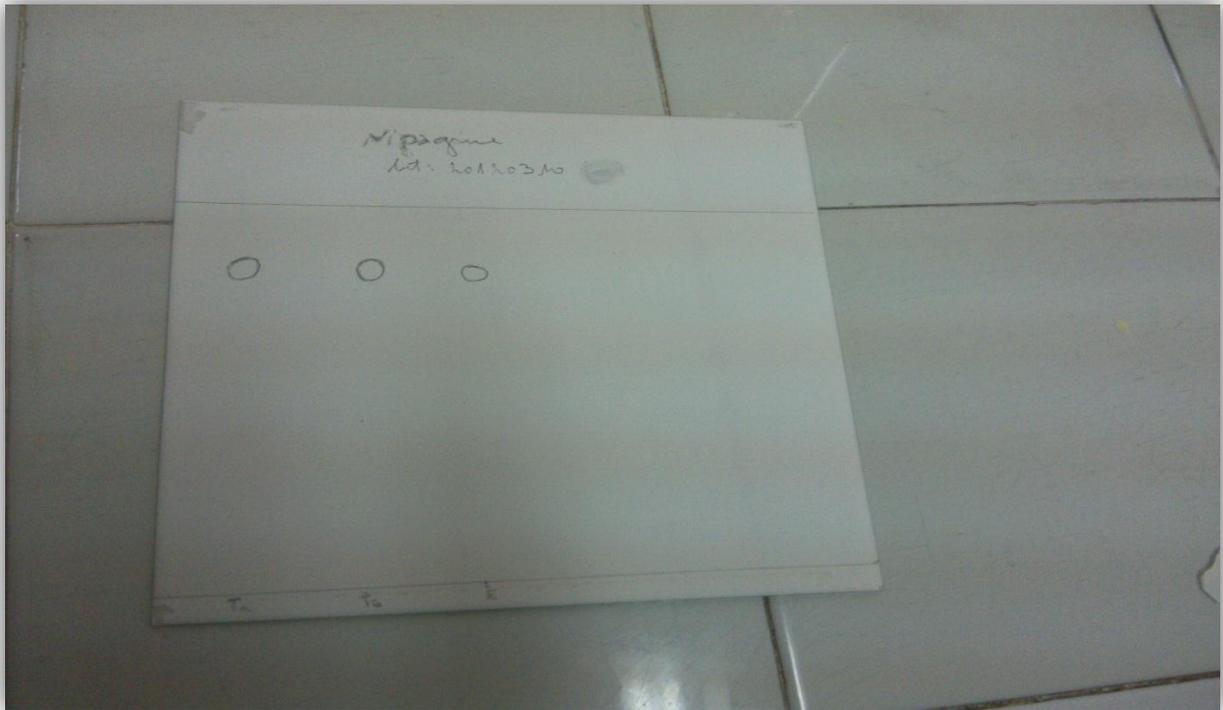
**Tableau IV.5 :** résultats d'analyse de nipagine

| Tests   | Résultats            | Norme   |
|---|----------------------|---|
| <b>Caractères :</b>   |                      |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspect</li> </ul>  | Conforme             | Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Solubilité               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eau</li> <li>○ Méthanolet éthanol</li> </ul> </li> </ul> | Conforme<br>Conforme | Très peu soluble<br>Facilement soluble  |
| <b>Identification :</b>   |                      |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Point de fusion</li> </ul>   | 126,8 °C             | 125° - 128°   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spectre IR</li> </ul>  | Conforme             | Identique au spectre de référence para hydroxy benzoate de méthyle SCR.                 |
| <b>Essai :</b>  |                      |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspect de la solution</li> </ul>   | Conforme             | Solution limpide n' pas plus fortement colorée que la solution témoin JB <sub>6</sub> . |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acidité</li> </ul>   | Conforme             | Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 ml de NaOH à 0,1 M.      |
| <b>Dosage :</b>   |                      |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Titrage</li> </ul>   | 97,86 %              |   |

**IV.2.2 Identification de l'excipient nipagine par Chromatographie sur couche mince**

La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (chapitre III) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin(a).

La chromatographie présente deux tâches principales nettement séparées sous lumière UV ( $\lambda=24\text{nm}$ ).



**Figure IV.17** : les tâches obtenues

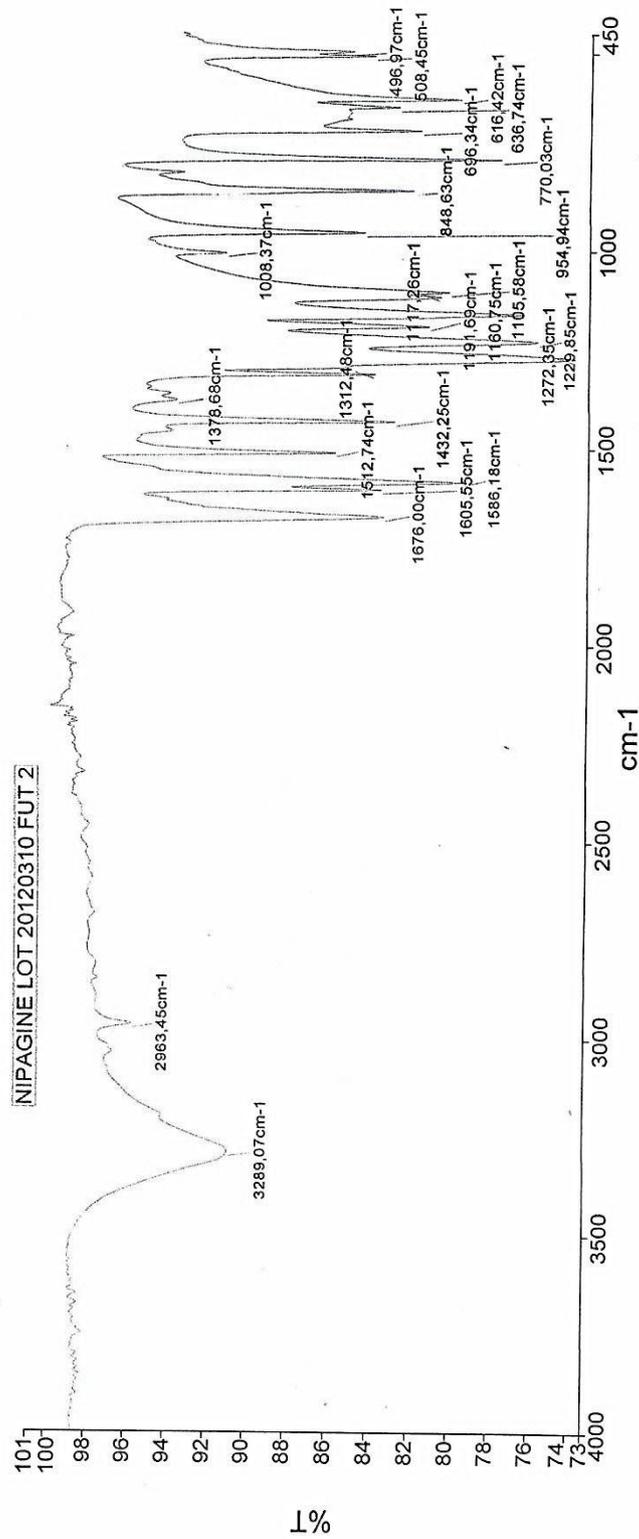


Figure IV 18 : spectre IR de nipagine

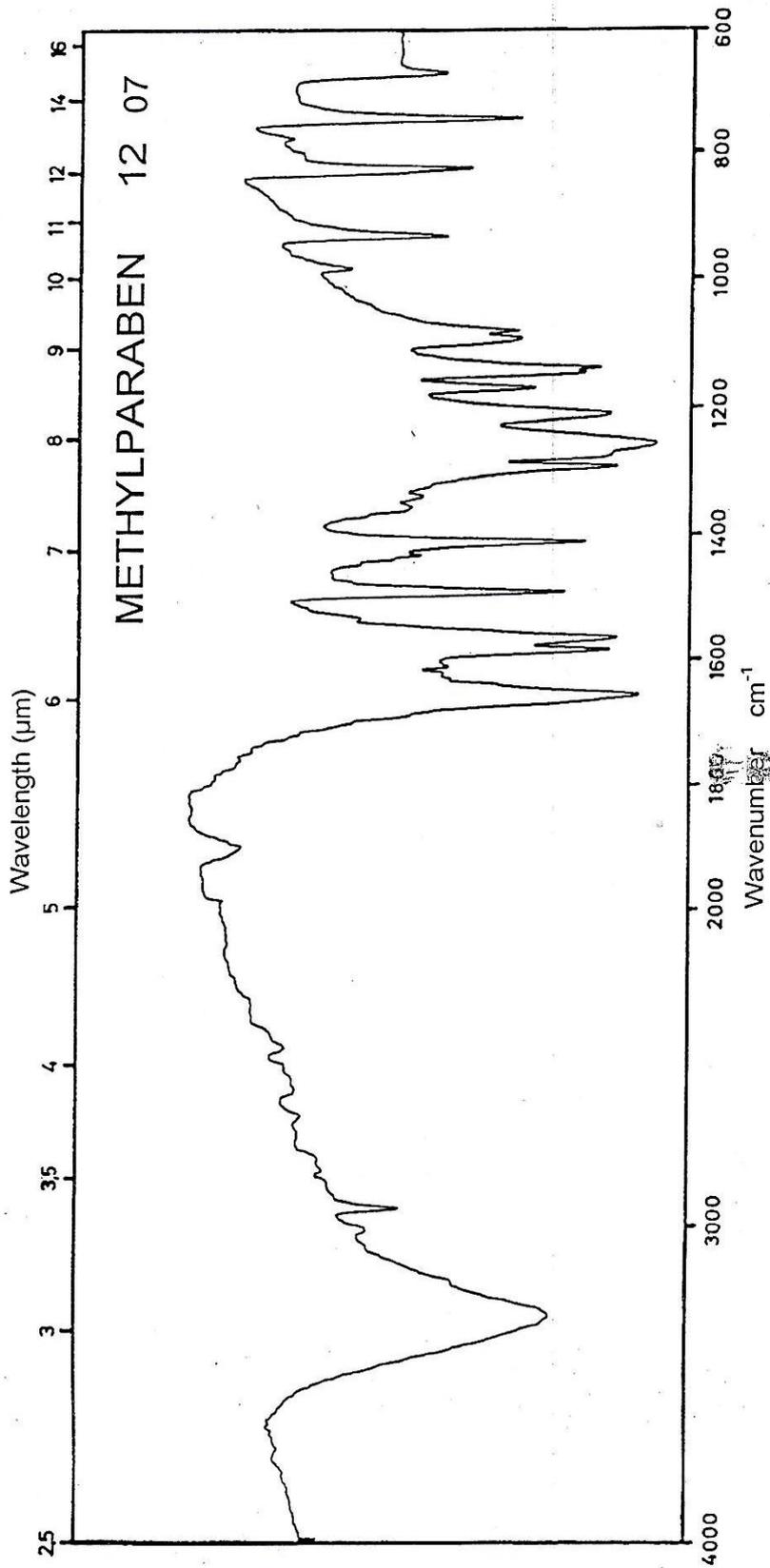


Figure IV19 : spectre de nipagine suivant la norme de la pharmacopée

On conclut que notre excipient est identique à la substance étudiée (lenipagine SCR), donc on peut l'utiliser pour la fabrication du médicament.

#### IV.2.3. Résultats de contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau purifiée

Pour contrôler la pureté de l'eau, on a effectué les analyses physicochimiques et microbiologiques qui sont résumés dans le tableau suivant (tableau IV.6)

**Tableau IV.6** : résultats des analyses de l'eau purifiée

| Tests  | Résultats   | Norme   |
|--|---|---|
| <p><b>1-Contrôle physico-chimique :</b></p> <p><b>Caractères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspect</li> </ul> <p><b>Essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Détermination du PH</li> <li>▪ Conductivité <math>\mu\text{s}/\text{cm}</math></li> <li>▪ Substance oxydable</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorures</li> <li>▪ Nitrate (ppm)</li> <li>▪ Sulfates</li> <li>▪ Ammonium (ppm)</li> <li>▪ Calcium et magnésium</li> </ul> <p><b>2- Contrôle microbiologie :</b></p> <p>A- Dénombrement des germes aérobies viables totaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Filtration sur membrane</li> <li>➤ Ensemencement en profondeur</li> </ul> <p>B- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> | <p>Conforme</p> <p>6<br/>0,948<br/>Conforme</p> <p>Conforme<br/>Conforme<br/>Conforme<br/>Conforme<br/>Conforme</p> <p>Conforme</p> <p>Conforme</p> <p>Conforme</p> | <p>Liquide limpide, incolore et insipide.</p> <p>5 – 7<br/>&lt; 4,3</p> <p>La solution reste légèrement colorée en rose</p> <p><math>\leq 0,2</math> ppm<br/><math>\leq 0,2</math> ppm<br/>Néant<br/>Néant</p> <p>Coloration brune n'est plus fortement colorée que la solution témoin.</p> <p><math>\leq 10^2</math> UFC / ml</p> <p>Absence</p> |

Tous les résultats de contrôle de l'eau purifiée sont conformes, Donc on peut l'utiliser dans la fabrication de médicament.

### Conclusion

Les résultats d'analyse physico-chimique d'éconazole nitrate, des excipients et d'eau purifiée ainsi que l'analyse microbiologique, indiquent que tous les matières premières sont conformes selon la norme pharmacopée, donc on peut les utiliser pour la fabrication de phanazol crème 1%.

### IV.3. Résultats de contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique

#### IV.3.1. Résultats de contrôle physico-chimique du produit fini PHANAZOL

- **Aspect :** crème onctueuse blanc



**FigureIV.20 :** Crème blanc

- **Détermination de pH :** (Norme = 2,8 – 4,2)

Le tableau suivant (Tableau IV.7) résumé le pH trouvée.

**Tableau IV.7 :** résultats de pH pour quatre lots

| Lots | pH   |
|------|------|
| 1477 | 2.9  |
| 1478 | 3.02 |
| 1493 | 3.01 |
| 1494 | 3.00 |

Le pH est appartient à la norme, donc conforme.

➤ **Poids moyen du tube (Norme : 27 g à 33 g)**

Les résultats de poids moyen du tube sont représentés dans le tableau suivant (Tableau IV.8)

**Tableau IV.8 :** résultats des poids moyens du tube pour quatre lots

| <b>Lots</b> | <b>Poids moyen (g)</b> |
|-------------|------------------------|
| 1477        | 30.01                  |
| 1478        | 29.02                  |
| 1493        | 28.81                  |
| 1494        | 29.03                  |

Les poids moyens sont conformes à la norme (27 g à 33 g).

➤ **Dosage par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-VS**

Le tableau suivant (Tableau IV.9) résume l'analyse par spectrophotomètre.

**Tableau IV.9:** résultats d'analyse par spectrophotomètre.

| <b>Simple ID</b> | 1477   | 1478   | 1493   | 1494   |
|------------------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Lots</b>      |        |        |        |        |
| DOT <sub>1</sub> | 0.4448 | 0.4448 | 0.4476 | 0.4476 |
| DOT <sub>2</sub> | 0.4451 | 0.4451 | 0.4474 |        |
| DOT <sub>3</sub> | 0.4476 | 0.4476 | 0.4476 | 0.4476 |
| DOE1             | 0.4438 | 0.4453 | 0.4349 | 0.4824 |
| DOE2             | 0.4501 | 0.4500 | 0.4342 | 0.4795 |

Le tableau suivant (Tableau IV.10) résume les résultats des calculs du dosage.

**Tableau IV.10** : résultats des calculs du dosage

| Lots | DOT moyo | DOE moy | PT (mg) | PE (mg) | Dosage (%) |
|------|----------|---------|---------|---------|------------|
| 1477 | 0.4458   | 0.4469  | 100.7   | 1022.5  | 0.99       |
| 1478 | 0.4458   | 0.4469  | 100.7   | 1024.9  | 0.98       |
| 1493 | 0.4475   | 0.4345  | 100.4   | 1008.5  | 0.96       |
| 1494 | 0.4475   | 0.4809  | 100.4   | 1001.6  | 1.05       |

Le dosage est appartient à la norme (0,9 % à 1,1 %), donc conforme.

#### IV.3.2. Résultats de contrôle microbiologique du produit fini PHANAZOL

Les résultats de contrôle microbiologique sont résumés dans le tableau suivant

(Tableau IV.11)

**Tableau IV.11** : Résultats d'analyses microbiologiques de Phanazol

| Paramètres   | Normes             | Périodicité d'analyse (jour) |
|--|--------------------|------------------------------|
|  |                    | T (24h-7j)                   |
| <b>Germes aérobies viables totaux</b>  | $\leq 5.102$ UFC/g | 10 UFC/g conforme            |
| <b>Bactéries, Levures et moisissures</b>   |                    |                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entérobactéries et certaines</li> </ul> | $\leq 10$ UFC/g    | 10 UFC/g conforme            |
| <b>Autres bactéries Gram-négatifs :</b>  |                    |                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Staphylococcus aureus</li> </ul>        | Absence            | conforme                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pseudomonas aeruginosa</li> </ul>       | Absence            | conforme                     |

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

#### IV.4. Conditionnement (résultats du rendement)

$$95\% \leq 99.36\% \leq 105\%$$

On conclut que le rendement de conditionnement de phanazol 1% est de 99.36%, donc il appartient à la norme de pharmacopée, ce qui montre que le LOT à bien été suivi au cours du conditionnement.

Le contrôle physico-chimique de la matière première (principe actif et excipients) du produit fini et de l'article de conditionnement a été réalisé selon un protocole exigé par la pharmacopée européenne et le dossier pharmaceutique.

Le contrôle physico- chimique du principe actif et les excipients est basé sur :

Le contrôle des caractères organoleptiques a permis de vérifier l'homogénéité de l'aspect, la couleur, la solubilité de la matière première. Ceux-ci étaient conformes aux normes pharmacopée européenne.

Des identifications ont été réalisées par IR et CCM, détermination de point de fusion, détermination de pH dans le but confirmé l'identité de groupement fonctionnelles, de montrer la pureté ainsi que la présence ou l'absence des substances chimiques qui entrant dans la composition de ces matières.

Les résultats obtenus pour le contrôle qualité de produit fini Phanazol crème dermique, contrôle physico-chimique et sont conformes aux normes recommandés par la pharmacopée.

Le contrôle microbiologie à donner de bonne résultats, absences des germes pathogènes, des moisissures et des levures, des germes viables totaux démontre aussi la qualité de produit.

D'une manière générale l'ensemble des résultats obtenu après les différents contrôles sont conformes à normes exigées par la pharmacopée européenne et le dossier de fabricant.

L'ensemble de ces résultats confirme la très bonne qualité finale du médicament PHANAZOL crème 1%.

## Coclusion générale

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

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

Par notre étude nous pouvons conclure que :

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

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

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

En conséquence, le produit fini fabriqué peut être commercialisé et consommé sans risque sur la santé humaine, car toutes ses caractéristiques obtenues après analyse physicochimique et microbiologique sont dans les normes.

### Références bibliographiques

- [1] A. Helali, pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage, 2<sup>ème</sup> édition, Alger, (1989).
- [2] J.M.Ajache, S. Ajache et R. Renoux. Initiation à la connaissance du médicament p17, 18. Masson 4<sup>ème</sup> édition. (2000).
- [3] Technique de L'ingénieure, Formulation et dispersion, (2003).
- [4] Debré, Le Moniteur des pharmacies, N<sup>o</sup> 2875, p 10, (2001).
- [5] Olivier. A, Pascale. B, Marie-Ange. D. Pharmacie Galénique B.P, p71, 2<sup>ème</sup> édition, (2005).
- [6] G. Goodman, les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, 9<sup>ème</sup> édition, (1996).
- [7] A. Le Hir, J.C. Chaumeil, D. Brossard. Bonne pratiques de fabrication des médicaments p361, 362 Masson 9<sup>ème</sup> édition, (2009).
- [8] J. Andrew, R. Vitha, F. Mark, chromatographie selectivity triangles, journal of chromatography A, vol. 1218, n.4, p.559-560, (2011).
- [9] F. Rouessac, D. Cruché analyse chimique, méthode et technique instrumentales moderne 6<sup>ème</sup> édition Dunod, paris, (2001).
- [10] USP 30- NF25, (2007)
- [11] F. Rouessac, A. Rouessac « Analyse Chimique. Méthodes et Techniques
- [12] <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/spectroscopie/gbdocs/pedagogiques.html> Instrumentales Modernes. Cours et Exercices Résolus » 4<sup>ème</sup> édition, Paris, (1998)
- [13] F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché analyse chimique, méthode et technique instrumentales moderne 6<sup>ème</sup> édition Dunod, paris, (2004).
- [14] G. Burgot et J-L .Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications, p7, 8, 9, 10, 2<sup>ème</sup> édition, (2006).
- [15] Pharmacopée européenne. 6<sup>ème</sup> édition, (2006).
- [16] G. Burgot et J-L .Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications, p 167, 3<sup>ème</sup> édition, (2006).
- [17] Pierre Allain. pharmacologie, les médicaments. cmd, p 410, 3<sup>ème</sup> édition, ( 2000).
- [18] M. Moulin, A. Coquerel. pharmacologie, connaissances et pratique p 261. Masson 2<sup>ème</sup> édition, ( 2002).
- [19] dossier pharmaceutique de PHANAZOLE.
- [20] Dictionnaire Vidal 2000 CD – ROM.

## Références bibliographiques

---

- [21] La notice de produit PHANAZOLE<sup>®</sup> crème à 1% pour application locale.
- [22] Dictionnaire des médicaments Sidal, édition, (2005).
- [23] J. Nichlin, k. Graeme- Cook, T. Paget, R. Killing. L'essentiel en microbiologie Berti, p 167, 177, édition, (2000).
- [24] Pharmacopée européenne.6<sup>ème</sup> édition, (2008).

## Annexe 1 :

## Excipients non décrits dans notre partie expérimentale :

## Excipient 1 : butylehydroxytoluène

| Paramètres   | Normes   |
|--|--|
| <p><b>Caractères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Aspect</b></li> <li>➤ <b>Solubilité :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eau</b></li> <li>▪ <b>Acétone</b></li> <li>▪ <b>Alcool, huiles végétales</b></li> </ul> </li> </ul> | <p>Poudre cristalline, blanche ou blanc jaunâtre</p> <p>Pratiquement insoluble</p> <p>Très soluble</p> <p>Facilement soluble</p>   |
| <p><b>Identification :</b></p> <p><b>Première identification (A.C)</b></p> <p><b>Seconde identification (A.B.D)</b></p> <p>A- Point de solidification (°C)</p> <p>B- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge</p>                                       | <p>69 à 70 C°</p> <p>Identique au spectre de référence du butylhydroxytoluène SCR</p>  |
| <p><b>Essais :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect de la solution</li> <li>➤ Point de solidification (°C)</li> <li>➤ Substance apparentées : par chromatographie sur couche mince</li> </ul>   | <p>Limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J5 ou JB5</p> <p>69 à 70</p> <p>S'il apparait d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %)</p> |

**Excipient 2 : Acide stéarique**

| paramètre  | Norme   |
|--|---|
| <p><b>Caractère :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect</li> <li>➤ Solubilité <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eau</li> <li>▪ Ethanol à 96 %</li> <li>▪ Ether de pétrole (50 °C – 70°C)</li> </ul> </li> </ul>             | <p>Cristaux blancs floconneux et cireux</p> <p>Pratiquement insoluble</p> <p>Soluble</p> <p>Soluble</p>   |
| <p><b>Identification :</b></p> <p>A- Point de solidification (°C)</p> <p>B- Indice d'acide</p> <p>C- Examen par chromatographie en phase gazeuse</p>   | <p>53 à 59</p> <p>194 à 212</p> <p>Les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leurs temps de rétention à ceux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.</p> |
| <p><b>Essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect de la substance</li> <li>➤ Acidité</li> <li>➤ Indice d'iode</li> <li>➤ Point de solidification (°C)</li> <li>➤ Nickel par spectrométrie d'absorption atomique (ppm)</li> </ul> | <p>Le liquide obtenu n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J7 ou JB7</p> <p>Il ne se développe pas de coloration rouge</p> <p>≤ 4</p> <p>53 à 59</p> <p>≤ 1</p>  |
| <p><b>Dosage :</b> par chromatographie en phase gazeuse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Teneur en acide stéarique (%)</li> <li>➤ Somme des teneurs en acides stéarique et palmitique (%)</li> </ul>                                     | <p>40,0 à 60,0</p> <p>≥ 90,0</p>  |

**Excipients 3 : propylène glycol**

| <b>paramètres</b>   | <b>Norme</b>  |
|---|---|
| <b>Caractères :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect</li> <li>➤ Solubilité : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eau, éthanol à 96 %</li> </ul> </li> </ul>   | Liquide visqueux, limpide, incolore,<br>hygroscopique<br><br>miscible   |
| <b>Identification :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A- Densité</li> <li>B- Indice de réfraction</li> <li>C- Point d'ébullition (°C)</li> <li>D- Réaction chimique</li> </ul>   | 1,035 à 1,040<br>1,431 à 1,433<br>184 à 189<br>Il se forme des cristaux qui, après dessiccation à 100-105 °C, présentent un point de fusion de 121 °C à 128 °C.   |
| <b>Essai :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect de la substance</li> <li>➤ Densité</li> <li>➤ Indice de réfraction acidité</li> <li>➤ Acidité</li> <li>➤ Substance oxydantes</li> <li>➤ Substances réductrices</li> <li>➤ Métaux lourds (ppm)</li> <li>➤ Eau (%)</li> <li>➤ Cendres sulfurique(%)</li> </ul> | Limpide et incolore<br>1,035 à 1,040<br>1,431 à 1,433<br>Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M<br>Le volume de thiosulfate de sodium 0,05 M utilisé n'est pas supérieur à 0,2 ml<br>La solution ne présente aucune modification<br>≤ 05<br>≤ 0,2<br>≤ 0,01 |

**Excipient 4 : stéarate 40 polyoxyl**

| <b>Paramètres</b>   | <b>Normes</b>  |
|---|--|
| <p><b>Caractères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect</li> <li>➤ Solubilité <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Huile, minérale, huile végétale</li> <li>▪ Eau, alcool, éther acétone</li> </ul> </li> </ul>  | <p>Solide blanc ayant l'aspect de la cire</p> <p>Insoluble</p> <p>Soluble</p>  |
| <p><b>Identification :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge</li> </ul> <p><b>Essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Température de congélation (°C)</li> <li>➤ Indice d'acide</li> <li>➤ Indice d'hydroxyle</li> <li>➤ Indice de saponification</li> <li>➤ Teneur en eau (%)</li> <li>➤ Métaux lourds (%)</li> <li>➤ Polyéthylène glycols(%)</li> </ul> | <p>Identique au spectre de référence stéarate 40 polyxyl SCR</p> <p>37 à 47</p> <p>≤ 2</p> <p>25 à 40</p> <p>25 à 35</p> <p>≤ 3</p> <p>≤0.001</p> <p>17 à 27</p> |

## Excipient 5 : alcool cetylique

| Paramètres  | Normes  |
|---|---|
| <p><b>Caractères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Aspect</b></li> <li>➤ <b>Solubilité :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eau froide</li> <li>▪ Ethanol à 96 %</li> <li>▪ Huiles végétale et paraffine liquide</li> <li>▪ Huiles animales et graisse de laine fondue</li> </ul> </li> </ul>   | <p>Granules blancs, ou sensiblement blancs onctueux</p> <p>Pratiquement insoluble</p> <p>Facilement soluble ou assez soluble</p> <p>Fondu et miscible</p> <p>Fondu est miscible</p>   |
| <p><b>Identification :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chromatogramme en phase gazeuse</li> </ul> <p><b>Essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect de la solution</li> <li>➤ Point de fusion (°C)</li> <li>➤ Indice d'acide</li> <li>➤ Indice d'hydroxyle</li> <li>➤ Indice d'iode</li> <li>➤ Indice de saponification</li> </ul> <p><b>Dosage : par chromatographie en phase gazeuse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Teneur en C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O (%)</li> </ul> | <p>Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)</p> <p>Limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B6</p> <p>46 à 52</p> <p>≤ 1,0</p> <p>218 à 238</p> <p>≤ 2,0</p> <p>≤ 2,0</p> <p>≥ 95,0</p> |

**Excipient 6 : myréstate isopropyle**

| Paramètres   | Normes   |
|--|--|
| <p><b>Caractères :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Aspect</b></li> <li>➤ <b>Solubilité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eau</li> <li>▪ Ethanol à 96 % chlorure de méthylène, huile grasses, paraffine, liquide</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Densité</b></li> </ul>              | <p>Liquide limpide, huileux, incolore</p> <p>Non miscible</p> <p>Miscible</p> <p>Environ 0,853</p>   |
| <p><b>Identification :</b></p> <p>Première identification : B</p> <p>Seconde identification : A, C</p> <p>A- Indice de saponification :</p> <p><b>B-</b> Réaction chimique</p>   | <p>202 à 212</p> <p>Une coloration rouge- jaune apparait à la fonction des deux liquides, puis vire progressivement au rouge</p>   |
| <p><b>Essais :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspect de la solution</li> <li>➤ Indice de réfraction</li> <li>➤ Viscosité (mpa.s)</li> <li>➤ Indice d'acide</li> <li>➤ Indice d'iode</li> <li>➤ Indice de saponification</li> <li>➤ Teneur en eau (%)</li> <li>➤ Cendres totales</li> </ul> | <p>Limpide et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J7</p> <p>1,434 à 1,437</p> <p>5 à 6</p> <p>≤ 1,0</p> <p>≤ 1,0</p> <p>202 à 212</p> <p>≤ 1,0</p> <p>≤ 1,0</p> |
| <p><b>Dosage :</b></p> <p>Par chromatographie en phase gazeux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Teneur en C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (%)</li> </ul>  | <p>≥90,0</p>   |

## Annexe 2

### ▪ La solubilité

La pharmacopée considère la solubilité comme une propriété physique qui permet de donner une orientation quant à la qualité du préparât.

La solubilité se détermine comme un étant intervalle bien défini de volumes de solvant (ml) dans les limites du quel doit avoir lieu la dissolution totale de 0,1g de préparât pesée avec 0,01g de précision.

### ▪ Point de fusion (Déterminer à l'aide d'un fusiomètre).

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

A chaque préparât pur correspond une valeur précise de point de fusion mais la présence d'impuretés ou la complexité de ce dernier entraîne l'abaissement de cette valeur ainsi la pharmacopée fixe un intervalle de fusion du quel un préparât ne doit pas sortir. Le point de fusion d'éconazole nitrate est comprise entre 161°C et 166 °C.

### ▪ Perte à la dessiccation

La teneur en eau est déterminée par perte à l'étuve.

La présence de l'eau dans le principe actif réduit sa qualité car est un bon milieu de prolifération bactérienne, pour cela il faut contrôler cette quantité, par la méthode de la perte en eau lors de la dessiccation.

Le préparât est maintenu à la température de 100-105°C puis on procède à la dessiccation ion ou séchage jusqu'à l'obtention d'une masse constante de préparât, on réalise les différentes pesées avant et après séchage puis on calcule la perte en humidité.

Selon la pharmacopée la première pesée du préparât se fait après séchage pendant 1 à 1,5 h.

### ▪ Cendres sulfuriques

Elle est déterminée par la pesée de la cendre obtenue lors de la calcination de substances organiques ou de résidu se formant lors de la calcination de substances inorganiques.

Cette méthode consiste en ce que 1-3 g de préparât auparavant peser dans un creuset lui-même calciné, refroidi et pesé jusqu'à masse constante est calciné.

Lors de la détermination de la cendre, le préparât est brûlé jusqu'à formation de charbon et combustion quasi-totale du carbone.

### ▪ Acidité, basicité d'un préparât médicamenteux

La plupart des solutions aqueuses de préparâtes médicaments ont un caractère acide ou basique, ce qui est une propriété importante utilisée lors de l'identification ou des tests d'authentications.

A cet effet est utilisé des indicateurs acides qui sont des électrolytes qui existent en deux formes tautomères, la prédominance de tel ou tel forme est fonction de la concentration en ions hydrogènes, ce qui est déterminé par la coloration de milieu.

- **La conductivité**

La conductivité d'une solution ( $k$ ) est, par définition, l'inverse de la résistivité ( $r$ ). Celle-ci est définie comme étant le quotient du champ électrique par la densité de courant. La résistance  $R(W)$  d'un conducteur de section  $S$  ( $cm^2$ ) et de longueur  $L$  ( $cm$ ) est donnée par l'expression :  $K = (1/R) \cdot L/S$  ( $c.m^{-1}$ ).

- **Les réactifs**

Ils constituent l'utile le plus important qui assure la bonne marche des analyses effectués dans les laboratoires des analyses.

Leurs préparation s'effectué selon les procédures écrits (monographie de la pharmacopée) et en enregistré dans le cahier des réactifs tous les détails (pesées, titrage, dilution).

- **Chloroforme R**

Trichlorométhane, liquide limpide et incolore, peu soluble dans l'eau, miscible à l'alcool, Téb 60°C.

- **Eau R**

Liquide limpide et incolore, inodore, insipide, Téb 100°C.

- **Essai et dosage**

Portée les normes ne sont pas conçues pour garantir contre toutes les importés possible.

Calcule. Lorsque le résultat d'un essai ou d'un dosage doit être calculé.

La détermination à la perte de dessiccation, la teneur en eau ou autre propriété désigné ou effectuée par la méthode prescrite dans l'essai concerné de la monographie.

- **Solution témoin**

Procédée comme décrit pour la solution à examiner, en utiliser le volume précise de la solution à 10ppm de plombe (Pb) R au lieu de la substance à examiner, prélever 10ml et 20ml obtenue.

- **Procédé II (2.2.2)**

Dans des tubes à essai identique, de verre neutre incolore et transparent, d'un diamètre inférieure de 15mm et 25mm et à fond plat, comparer le liquide à examiner de l'eau R, ou solvant ou à la solution témoin (les tableaux des solutions témoins) prescrite dans la monographie, l'épaisseur de la couche est étant de 40mm, appréciez les nuances à lumière.

## Les réactifs

### ▪ Solution jaune

dissolvez 46g de chlorure ferrique R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis compléter à 1000,0 ml avec le même mélange. Titrez et ajoutez la solution à 45,0 mg de  $\text{FeCl}_3, 6\text{H}_2\text{O}$  par millilitre, par addition du même mélange acide. Conservez à l'abri de la lumière.

### ▪ Titrage

Dans fiole conique de 250 ml à bouchon rodé, introduisez 10.0 ml de la solution, 15 ml d'eau R, 5ml d'acide chlorhydrique R et 4g d'iodure de potassium R.

Fermer la fiole, laissez reposer à l'obscurité pendant 15min, puis ajoutez 100ml d'eau R.

Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1 M en présence de 0,5ml de solution d'amidon R ajoute en fin de titrage.

1ml de thiosulfate de sodium 0,1 M correspond à 27,03mg de  $\text{FeCl}_3, 6\text{H}_2\text{O}$ .

### ▪ Solution rouge

Dissolvez 60g de chlorure de cobalt R dans 900ml environ d'un mélange de 25ml de l'acide chlorhydrique R et de 975ml d'eau R, puis complétez à 1000,0ml avec le même mélange.

Titrez et ajoutez la solution à 59,5mg de  $\text{CoCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$  par millilitre, par addition de même mélange acide.

### ▪ Titrage

Dans fiole conique de 250 ml à bouchon rodé, introduisez 5,0 ml de la solution, 5ml de la solution diluée de peroxyde d'hydrogène R et 10ml de solution d'hydroxyde de sodium R à 300 g/l. Faites bouillir doucement pendant 10min, laissez refroidir, puis ajoutez 60ml d'acide sulfurique dilué R et 2g d'iodure de potassium R. Fermer la fiole et dissolvez le précipité en agitant doucement.

Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1M jusqu'à coloration rose, en présence de 0,5ml de solution d'amidon R ajouté en fin de titrage.

1ml de thiosulfate de sodium 0,1ml correspond à 23,79mg de  $\text{CoCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ .

### ▪ Solution bleu

Dissolvez 63g de sulfate de cuivre R dans 900ml environ d'un mélange de 25ml d'acide chlorhydrique R et de 975ml d'eau R, puis compétez à 1000,0ml avec la mémé mélange.

Titrez et ajustez la solution à 62,4mg de  $\text{CuSO}_4, 5\text{H}_2\text{O}$  par millilitre, par addition de même mélange acide.

### ▪ Titrage

Dans fiole conique de 250ml de bouchon rodé, introduisez 10,0ml de la solution, 50ml de

l'eau R, 12ml d'acide acétique dilué R et 3g d'iodure de potassium R. Titrez l'iode libéré par le thiosulfate de sodium 0,1M jusqu'à faible coloration brun clair en présence de 0,5ml de solution d'amidon R ajouté en fin de titrage.

1ml de thiosulfate de sodium 0,1M correspond à 24,97mg de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

▪ **Solution à blanc**

Mélange de 10ml de l'eau R et de 2ml de la solution à examiner (12 ml de chaque solution après ajouter 10 ml de chaque solution tampon Ph 3,5R mélangé et ajouter de 0, 12 ml du réactif thioacetamine puis mélangé immédiatement,) examiner les solutions après 10 min

**PARTIE**  
**EXPERIMENTAL**

# BIBLIOGRAFIES

**ANNEXE**