

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE M'HAMED BOUGUERA BOUMERDES  
Faculté de Technologie



**Mémoire**

**En vue de l'obtention du diplôme MASTER**

**Département : Génie des procédés**

**Filière : Science et technologie**

**Option : génie chimique**

**THEME**

---

**Techniques de contrôle qualité d'un médicament  
antifongique sous forme d'un comprimé non enrobé  
LAMIDAZ®250mg**

---

**Présenté par :**

**CHAMI FATMA ZOHRA**

**LAFER FATIHA**

**Promoteur :**

**Mr M. HACHEMI**

**2019- 2020**

## Résumé

Il s'agit d'une étude rétrospective; elle inclut tous les techniques du contrôle de qualité d'un médicament générique antifongique sous forme des comprimés non enrobés « LAMIDAZ® 250mg » à base de terbinafine chlorhydrate comme substance active.

Ce produit a subit des tests physicochimiques, microbiologiques et toxicologiques avant et après la fabrication des comprimés, et cela pour connaitre la conformité du produit fabriquer selon les normes pharmacopées européennes.

Dans notre travail, on néglige la partie pratique à cause des conditions de notre pays, et on se confine sur la partie théorique.

**Mots clés :** « LAMIDAZ 250® mg», comprimés non enrobé, Antifongique, Contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique, qualité.

## Summary

This is a retrospective study; it includes all the techniques for quality control of a generic antifungal drug in the form of uncoated tablets "LAMIDAZ® 250mg" based on terbinafine hydrochloride as the active substance.

This product has undergone physicochemical, microbiological and toxicological tests before and after the manufacture of the tablets, in order to know the conformity of the product manufactured according to the European pharmacopoeia standards.

In our work, we neglect the practical part because of the conditions in our country, and we confine ourselves to the theoretical part.

**Key words:** "LAMIDAZ 250® mg", uncoated tablets, Antifungal, Physicochemical, microbiological and toxicological control, quality.

## ملخص

هذه دراسة بأثر رجعي، تشمل جميع تقنيات مراقبة جودة الأدوية المضادة للفطريات العامة في شكل أقراص غير مغلفة على أساس تيربينافين هيدروكلوريد كمادة فعالة "لاميداز 250 مجم".

خضع هذا المنتج لاختبارات فيزيائية وكيميائية و ميكروبيولوجية وسمية قبل وبعد تصنيع الأقراص ، وذلك لمعرفة مدى مطابقة المنتج المصنوع وفقاً لمعايير دستور الأدوية الأوروبية.

في عملنا نهمل الشق العملي لظروف بلادنا ونقتصر على الجانب النظري.

**الكلمات المفتاحية :** لاميداز 250 مجم، أقراص غير مغلفة ، مضاد للفطريات ، المراقبة الفيزيائية ، الكيميائية ، الميكروبيولوجية ومراقبة السموم ، الجودة.

# Remerciements

*En premier lieu tout notre parfaite gratitude et remerciement à **Allah** le plus puissant qui nous a donné la santé, la force et la volonté nécessaires pour élaborer ce travail.*

*Nous remercions notre promoteur **Mr. M. HACHEMI** pour avoir bien voulu encadrer notre projet. Pour son aide, ses conseils et ses suggestions.*

*On tient à témoigner notre profonde reconnaissance à **Mlle. Nissa** qui nous a dirigé, on lui adresse nos sincères remerciements pour sa gentillesse, sa grande disponibilité, son écoute et pour ses encouragements constants et ces nombreuses idées.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Mme. Hdjira** employeur dans unité SAIDAL qui nous a aidés pour choisir le thème de mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont également aux **examineurs** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner ce travail.*

*Nous souhaitons aussi remercier tous mes enseignants du département de **génie des procédés**.*

# *Dédicace*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie ce travail :*

*A ma très chère mère et mon père pour leurs sacrifices.*

*Je souhaite que dieu les gardes et les protège.*

*A mes très chers frères **Khaled, Hakim et Djalil***

*A mes sœurs **Charifa, Zahra, Karima et Farida***

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement et l'amour que je porte pour vous.*

*A toute ma famille ainsi qu'à A ma binôme et sa famille*

*Je dédie ce travail à tous mais amis et mais proches amis sans exceptions*

*A tout le groupe **G.CH.18***

*Et a tout ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci ....*

*Que dieu vous protège*

*Fatiha*

# *Dédicace*

*Tout d'abord, je remercie mon **DIEU** le tout puissant, de m'avoir donné la volanté et le courage et la patience afin d'arriver à la finalité de ce modeste travail.*

*Je tiens à dédier ce mémoire :*

*A ma très chère **Mère** et à mon cher **Père**, en témoignage et en gratitude de leurs dévouements, de leur soutien permanent durant toutes mes années d'études, leurs sacrifices illimités, leurs réconforts moraux, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but.*

*A mes frères **Ahmed** et **Abd L'oudoud**, ma sœur **Amina** et ma tante **Fatima***

*A mon **grand-père** maternel qui m'a toujours aidée avec ses prières*

*A tout ma famille*

*Je dédie ce travail à tous mais amis et mais proches amis sans exceptions*

*A ma binôme et sa famille*

*A tout le groupe **G.C.H.18***

*Et a tout ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci ....*

*Que dieu vous protège*

***Fatma Zohra***

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure II.1:</b>	Les différentes variétés de comprimés.....	08
<b>Figure II.2:</b>	Différentes types de faces pour Cp non enrobés de forme ronde.....	10
<b>Figure II.3:</b>	Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp non enrobés .....	16
<b>Figure II.4:</b>	Différentes phases de la compression sur machine alternative.....	18
<b>Figure II.5:</b>	Machine à comprimé rotative .....	20
<b>Figure II.6:</b>	Principe de fonctionnement d'une machine à comprimé rotative.....	20
<b>Figure III.1:</b>	Molécule de nystatine.....	30
<b>Figure III.2:</b>	Molécule d'amphotéricine B.....	30
<b>Figure III.3:</b>	Molécule de griséofulvine.....	31
<b>Figure III.4:</b>	Formule générale des azoles.....	31
<b>Figure III.5:</b>	Structure d'imidazole.....	32
<b>Figure III.6:</b>	Structure de triazole.....	32
<b>Figure III.7:</b>	Molécule de flucytosine.....	33
<b>Figure III.8:</b>	Molécule de ciclopiroxolamine.....	33
<b>Figure III.9:</b>	Molécule de tolnaftate.....	33
<b>Figure III.10:</b>	Molécule de la caspofungine.....	34
<b>Figure III.11:</b>	Molécule d'anidulafungine.....	34
<b>Figure III.12:</b>	Molécule de la micafungine.....	35
<b>Figure III.13:</b>	Molécule d'amorolfine.....	35
<b>Figure III.14:</b>	Molécule de terbinafine.....	36
<b>Figure III.15:</b>	La cellule fongique et les cibles d'action des antifongiques.....	37
<b>Figure IV.1:</b>	Présentation commerciale de LAMIDAZ ®250mg.....	39
<b>Figure IV.2:</b>	Structure chimique de terbinafine chlorhydrate.....	40
<b>Figure IV.3:</b>	Appareil pour le test de friabilité des comprimés non enrobés.....	45
<b>Figure IV.4:</b>	Appareil du test de désagrégation des comprimés.....	46
<b>Figure IV.5:</b>	Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS.....	47
<b>Figure IV.6:</b>	Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).....	49

## **LISTE DES TABLEAUX**

---

<b>Tableau I.1:</b>	Les classes thérapeutiques médicamenteuses.....	<b>06</b>
<b>Tableau III.1:</b>	Principaux facteurs favorisant les mycoses chez l'homme.....	<b>26</b>
<b>Tableau IV.1:</b>	Composition de LAMIDAZ®.....	<b>39</b>
<b>Tableau IV.2:</b>	Les propriétés physicochimiques de terbinafine.....	<b>40</b>
<b>Tableau IV.3:</b>	Les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée Européenne (2011).....	<b>55</b>

## **LISTE DES ABRIVIATIONS**

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**C°** : Degré Celsius.

**Cp** : comprimé(s).

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

**DCI** : Dénomination Commune Internationale.

**F** : indice de fiabilité.

**g** : gramme.

**h** : heure.

**HCl** : Hydroxyde de Chlorure.

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

**ISO** : International Standard Organisation.

**Kg** : kilogramme.

**L** : Litre.

**M** : mole(s) par litre.

**mg** : milligramme.

**min**: minute.

**ml**: milliliter.

**mm**: millimètre.

**N**: Normalité.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PA**: Principe Actif.

**P<sub>e</sub>**: Prise d'essai.

**PH**: Potentiel Hydrogène.

**PKa**:

**PM**: Poids moyen.

**SCR**: Substance chimique de référence.

**V/V** : Volume sur volume.

**µl**: microlitre.



# Sommaire

Liste des figures.....	v
Liste des tableaux.....	vi
Liste des abréviations .....	vii
Introduction générale .....	01

## CHAPITRE I : Généralités sur les médicaments

I.1. Définition .....	02
I.2. Catégories des médicaments .....	02
I.3. L'origine des médicaments .....	02
I.4. Dénomination des médicaments .....	03
I.5. Composition d'un médicament .....	03
I.5.1. Principe actif .....	03
I.5.2. Excipient .....	04
I.6. Types du médicament .....	04
I.6.1. Médicament princeps .....	04
I.6.2. Médicament générique .....	04
I.6.2.1. Types de génériques .....	05
I.7. Les classes thérapeutiques d'un médicament .....	05
I.8. Les voies d'administration des médicaments .....	06
I.9. Les différentes formes d'un médicament .....	07
I.10. Contrôle de qualité d'un médicament .....	07

## CHAPITRE II : Généralités sur les comprimés

II.1. Définition .....	08
II.2. Types de Comprimés .....	08
II.3. Les comprimés non enrobés .....	09
II.3.1. Définition .....	09

II.3.2. Classification des Cp non enrobés .....	10
II.3.3. Caractères des Cp non enrobés .....	10
II.3.3.1. Présentation .....	10
II.3.3.2. Avantages et inconvénients .....	11
II.3.4. Fabrication des Cp non enrobées .....	12
II.3.4.1. Principe .....	12
II.3.4.2. Fabrication proprement dite .....	12
II.3.4.2.1. Préparation de la poudre a comprimés .....	13
II.3.4.2.2. La granulation .....	14
II.3.4.2.3. La compression .....	17
II.3.4.3. Operations annexes à la fabrication.....	17
II.3.4.4. Essais en cours de fabrication des Cp non enrobés .....	21
II.3.5. Contrôle de qualité des Cp non enrobées .....	23
II.3.5.1. Essais exigés par les pharmacopées .....	23
II.3.5.2. Essais non exigés par les pharmacopées.....	23

### **CHAPITRE III : Les fongiques et les antifongiques**

III.1. Les fongiques .....	24
III.1.1. Définition .....	24
III.1.2. les champignons .....	24
III.1.2.1. Définition .....	24
III.1.2.2. Le mécanisme d'action .....	25
III.1.3. Les mycoses .....	25
III.1.3.1. Définition .....	25
III.1.3.2. Facteurs favorisant les mycoses .....	25
III.1.3.3. Les catégories des mycoses .....	27
III.1.3.3.1. les mycoses superficielles .....	27
III.1.3.3.2. Les mycoses sous-cutanées .....	28
III.1.3.3.3. Les mycoses profondes .....	28
III.2. Les antifongiques .....	28
III.2.1. Définition .....	28

III.2.2. Les différentes familles d'antifongiques .....	29
III.2.2.1. Les polyènes .....	29
III.2.2.2. La griséofulvine .....	30
III.2.2.3. Les dérivés azolé.....	31
III.2.2.4. Les pyrimidines .....	33
III.2.2.5. Les pyridones .....	33
III.2.2.6. Les échinocandines .....	34
III.2.2.7. Morpholine .....	35
III.2.2.8. Les allylamines .....	35
III.2.3. Les différentes voies d'administration des antifongiques .....	37
III.2.4. Les critères du choisir un antifongique.....	38

## **CHAPITRE IV : Présentation et contrôle de LAMIDAZ ® 250 mg**

IV.1. Présentation de LAMIDAZ ®250 mg .....	39
IV.1.1. La forme pharmaceutique .....	39
IV.1.2. Composition de LAMIDAZ ® 250 mg .....	39
IV.1.2.1. Description de la molécule chlorhydrate de terbinafine .....	40
IV.1.2.2. Propriétés physicochimiques de terbinafine .....	40
IV.1.3. Classe pharmaco-thérapeutique .....	41
IV.1.4. Indications thérapeutiques .....	41
IV.1.5. Contre- Indications .....	41
IV.1.6. Posologie et mode d'administration .....	41
IV.1.7. Précautions d'emploi .....	42
IV.1.8. Surdosage .....	42
IV.1.9. Effets Indésirables .....	42
IV.2. Contrôle de qualité de LAMIDAZ ®250 mg .....	43
IV.2.1. Contrôle physicochimique du produit fini .....	43
IV.2.1.1. Caractère organoleptique .....	43
IV.2.1.2. Poids moyen .....	43
IV.2.1.3. Uniformité de masse .....	44

IV.2.1.4. Friabilité.....	44
IV.2.1.5. Temps de délitement .....	45
IV.2.1.6. Test de dissolution .....	46
IV.2.1.7. Dosage de principe actif par HPLC .....	48
IV.2.2. Contrôle microbiologique .....	51
IV.2.2.1. Un dénombrement des germes viables totaux .....	51
IV.2.2.2. Recherche de micro-organismes spécifiés .....	52
IV.2.2.3. Limites d'acceptation .....	55
IV.2.3. Contrôle toxicologique .....	56
Conclusion générale .....	57
Bibliographie	

# **INTRODUCTION GENERALE**

## INTRODUCTION GENERALE

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits.

Dans ce cadre, les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Elles concernent les locaux, le matériel, le personnel, les matières et les méthodes de fabrication à tous les stades.

En Algérie, les premières tentatives de coopération industrielle se sont produites dans le domaine du produit pharmaceutique générique généralement conclu par le groupe industriel SAIDAL dont les expériences se sont souvent soldées par un plus ou moins grand succès.

Parmi l'ensemble des médicaments génériques qui sont produites par le groupe SAIDAL, nous avons choisi un médicament (LAMIDAZ ®250mg) sous forme de comprimé non enrobé utilisé par voie orale. Ce médicament est un antifongique comportant le terbinafine chlorhydrate comme principe actif destiné à traiter certaines infections provoquées par des champignons de la peau et des ongles.

Notre but est de déterminer les propriétés physicochimiques, microbiologiques et toxicologiques du médicament LAMIDAZ.

Pour cela, notre mémoire s'articule autour de quatre grands chapitres. Le premier chapitre revient sur les considérations théoriques des médicaments, les voies d'administration et le concept général de leur contrôle. Le deuxième chapitre relate quelques informations utiles sur les comprimés non enrobés, et les différents essais proposés par quelques pharmacopées de référence pour contrôler leur qualité. Dans le troisième chapitre de notre travail, Nous avons fait le point sur les infections fongiques de l'organisme humain, puis nous avons défini les antifongiques, leurs cibles et leurs classifications. Enfin, le quatrième chapitre est consacré au contrôle de conformité du produit fini LAMIDAZ ®250mg selon les normes de la pharmacopée européennes.

**CHAPITRE I :**  
**GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS**

**I.1. Définition**

Le médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par extension on le considère comme tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique [1].

**I.2. Catégories des médicaments**

Suivant l'origine de leurs formules de préparation on a :

- **Médicament magistral**

C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur base d'une formule détaillée d'une prescription médicale [1].

- **Médicament officinal**

Il s'agit d'une préparation dont la composition et le mode de préparation sont inscrits dans la pharmacopée ou dans un formulaire national [1].

- **Médicament de spécialité**

C'est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, mis au marché sous une dénomination spéciale et destiné à être dispensé dans plusieurs officines [1].

**I.3. L'origine des médicaments**

- Naturelle** : les principes actifs sont isolés dans ce cas à partir du : règne animal, règne végétal et règne minérale.
- Semi-synthétique** : substance naturelle + substance chimique.
- Synthétique** : Molécule nouvelle qu'on ne trouve pas dans la nature, qui ne dérivent pas de substance naturelle : elles sont obtenues par synthèse organique [2].



## **I.4. Dénomination des médicaments**

Le médicament est codifié selon trois critères :

**a. Dénomination commune internationale (DCI) :** Nom scientifique international attribué par l'organisation mondiale de la santé (OMS) à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament c'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde [2].

**b. Nom de marque :** Il est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. Mais à la différence du nom commercial, elle pourra différer d'un pays à l'autre [2].

**c. Nom chimique :** Correspond à la formule chimique de la molécule.

❖ **Exemple :**

✓ **Nom de marque :** XYDOL

✓ **DCI :** ibuprofène

✓ **Nom chimique :** acide (RS)-2-, propanoïque [3].

## **I.5. Composition d'un médicament**

Un médicament dans sa forme finale comporte deux éléments fondamentaux : le principe actif et l'excipient, dont la relation est d'un équilibre complexe et délicat [4].

### **I.5.1. Principe actif (PA)**

C'est la substance active du médicament, possédant par elle-même des propriétés physiques d'application et administrée sous forme de médicament.

Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs, (terme équivalent : substance active).

Un principe actif peut être issu de plantes (ex : aspirine, digitaline), de micro-organismes (ex : pénicillines), d'animaux (ex : hormones, de minéraux (iode, acide borique) qui possèdent une diversité chimique considérable [4].

### **I.5.2. Excipient**

Les excipients sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, certains facilitent la fabrication (diluants, absorbants, agglutinants) d'autres favorisent l'action dans l'organisme (mouillants, désintégrant, substances tampons), quelques-uns agrémentent la présentation (colorants, parfums) [4].

## **I.6. Types du médicament**

### **I.6.1. Médicament princeps**

Est le médicament qui va servir de référence à la création d'autres médicaments. Au bout d'un certain temps, un laboratoire peut choisir de vendre son médicament à d'autres labos. Ces derniers ont pour obligation d'utiliser le médicament princeps comme modèle pour la création de nouveaux médicaments que l'on appelle généralement : médicaments génériques [2].

### **I.6.2. Médicament générique**

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament princeps qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle. Il présente la même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution) et la même composition qualitative que sa spécialité de référence, les médicaments génériques sont soumis aux mêmes normes de sécurité et d'efficacité que le médicament de référence. Ils sont destinés à substituer au médicament original, qui a bénéficié de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

La firme productrice n'a aucun frais de recherche et de développement. De ce fait, le prix de remboursement du générique est inférieur à celui de la spécialité princeps, ce qui en fait son intérêt [2].

**I.6.2.1. Types de génériques**

On distingue trois types de génériques :

- **La copie-copie**

C'est la copie conforme du médicament original (même principe actif, même forme galénique et mêmes excipients) [2].

- **Les médicaments essentiellement similaires**

L'excipient change mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [2].

- **Les médicaments assimilables**

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple) ; ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [2].

**I.7. Les classes thérapeutiques d'un médicament**

Les classes thérapeutiques médicamenteuses d'un médicament sont caractérisées par l'action recherchée de son PA [5].

Tableau I.1 : les classes thérapeutiques médicamenteuses [5]

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

### **I.8. Les voies d'administration des médicaments**

- **La voie digestive (ou voie orale)** : Le médicament passe par la bouche ;
- **La voie respiratoire** : Le médicament passe par les narines et les poumons ;
- **La voie cutanée** : Le médicament passe à travers la peau ;
- **La voie muqueuse** : Le médicament passe à travers la muqueuse :

❖ **Exemples de muqueuses** : L'anus, l'œil, la bouche, le vagin, .... ;

- **La voie parentérale** : Une seringue est nécessaire pour administrer le médicament :

- ❖ **Exemples** : Voie IM : Intra musculaire ; Voie IV : Intra veineuse ; Voie SC : Sous cutanée [2].

### **I.9. 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 [2].

### **I.10. Contrôle de qualité d'un médicament**

Selon l'organisation internationale de normalisation (ISO), le mot « qualité » peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les bonnes pratiques de fabrication (BPF) européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à réaliser pour répondre aux besoins des malades, c'est-à-dire la qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM. D'après la 8ème édition de l'abrégé de pharmacie galénique, « le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies ». Le contrôle de qualité est donc un outil qui, associé à un référentiel apporte des éléments de vérification de certains critères de la qualité du médicament [6].

**CHAPITRE II :**  
**GENERALITES SUR LES COMPRIMES**

**II.1. Définition**

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

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

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les formes inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque, ils peuvent également être enrobés [7].



**Figure II.1 :** Les différentes variétés de comprimés [8]

**II.2. Types de Comprimés**

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

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

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

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

- Comprimés à libération modifiée,
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (ces comprimés séjournent dans la bouche : ce sont les comprimés à sucer, les tablettes, les comprimés à croquer) ;
- Lyophilisats oraux (pour fabriquer cette forme il n'y a pas de compression des particules de poudre, ils sont surtout utilisés pour la voie sublinguale) [7].

### **II.3. Les Comprimés non enrobés**

#### **II.3.1. Définition**

Les Cp non enrobés (ou nus) sont des préparations solides administrées par voie orale et contenant une unité de prise d'un ou plusieurs PA. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les Cp non enrobés sont soit à couche unique, soit à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Examinée à la loupe, la section des Cp non enrobés présente suivant les cas une texture relativement homogène (Cp à couche unique) ou stratifiée (Cp à couches multiples), sans apparence d'enrobage. Les excipients utilisés pour la préparation des Cp non enrobés ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs [6].



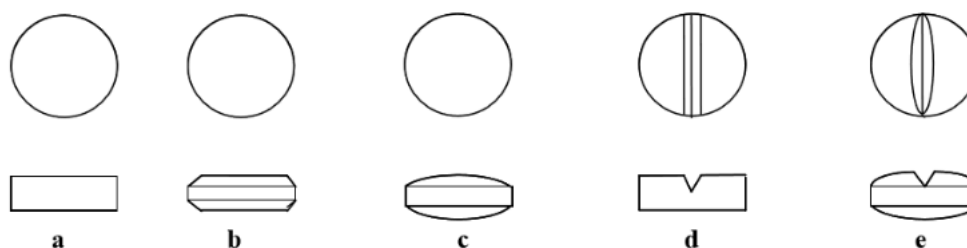
### II.3.2. Classification des Cp non enrobés en fonction du type de libération de la substance active

Les Cp non enrobés sont classés parmi les formes pharmaceutiques à libération conventionnelle ou immédiate, car ce sont des préparations où la libération du (ou des) PA n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Pour les Cp non enrobés, le profil de dissolution du PA dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques [6].

### II.3.3. Caractères des Cp non enrobés

#### II.3.3.1. Présentation

Les Cp non enrobés se présentent sous des formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds et peuvent aussi être ovales, carrés, etc. Les Cp non enrobés ayant une forme ronde ont l'aspect d'un cylindre plein dont les extrémités (faces) peuvent être plates, bombées, avec chanfrein, etc. Les Cp nus peuvent aussi porter une barre de cassure sur une de leurs faces et sont dits dans ce cas sécables ou porter un sigle (ou autre marque) sur une de leurs faces et sont dits gravés [6].



**Figure II.2:** Différents types de faces pour Cp non enrobés de forme ronde (Vue de face au-dessus et vue de côté en dessous) : Cp plat (a) avec chanfrein (b), bombé (c) et sécables (d et e) [6].

**II.3.3.2. Avantages et inconvénients**

Les Cp non enrobés ont des avantages et des inconvénients qui sont communs aux Cp.

Les avantages des Cp non enrobés sont :

- Emploi facile : les Cp sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport ;
- Dosage précis par unité de prise ;
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation ;
- Forme particulièrement intéressante pour les PA peu solubles ;
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé ;
- Fabrication industrielle plus facile par rapport à certains types de Cp (Cp enrobés par exemple) ;
- La saveur désagréable des principes actifs est moins perceptible qu'en milieu liquide ;
- Les Cp à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilité entre deux PA par exemple. (PA dans des couches différentes) [6].

Les inconvénients des Cp non enrobés sont :

- Ils constituent comme tous les autres types de Cp, une forme concentrée qui lorsque le délitement n'est rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif ;
- La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le Cp risque de ne pas se déliter dans le tube digestif ;
- Les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en Cp ;
- La saveur désagréable de certains PA n'est pas complètement masquée comme dans les Cp enrobés ;
- Forme pharmaceutique ne pouvant pas permettre de modifier la libération des PA dans les sucs digestifs ;

- Forme pharmaceutique ne pouvant être utilisée chez les personnes ayant des difficultés de déglutitions (vieillards et enfants) [6].

### **II.3.4. Fabrication des Cp non enrobés**

#### **II.3.4.1. Principe**

Le principe de la fabrication des Cp non enrobés est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe. Pour avoir un Cp, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un Cp solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice de la machine à comprimer ou que le Cp se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif. Les phénomènes qui interviennent dans la possibilité d'une compression sont complexes. On sait que la forme cristalline a son importance. Parmi les produits qui se compriment directement sans adjuvants, beaucoup cristallisent dans le système cubique. La taille des cristaux intervient aussi : le permanganate de potassium n'est directement comprimable que pour certaines dimensions de cristaux. Dans la pratique, peu de PA peuvent être comprimés directement. La majorité des PA nécessite à la fois la présence d'adjuvants (excipients) et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des Cp non enrobés, que sont la cohésion suffisante entre les grains et le délitement facile [6].

#### **II.3.4.2. Fabrication proprement dite**

Il est nécessaire de préparer la substance à comprimer pour lui donner les caractéristiques d'écoulement et de compressibilité telles que les Cp nus obtenus soient réguliers, ce que l'on obtient par l'utilisation d'adjuvants de compression et par la granulation. La fabrication des Cp non enrobés comprend donc trois étapes essentielles à savoir :

- La préparation de la poudre à comprimer,
- La préparation du grain ou granulation,

- La compression [6].

#### **II.3.4.2.1. Préparation de la poudre à comprimer**

A l'exception de quelques cas, la poudre soumise à la compression est une poudre composée comprenant le PA et les substances auxiliaires (adjuvants ou excipients) permettant cette compression. Ces adjuvants apportent au PA les qualités qui lui manquent pour la compression.

Ils sont classés en plusieurs catégories à savoir :

- **Diluants** : Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de PA est insuffisante pour faire un Cp de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité. Comme exemples de diluants, on a l'amidon, le lactose et les sels minéraux [6].
- **Les liants ou agglutinants** : Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. Comme exemples de liants, on peut citer l'empois d'amidon, les dérivés de cellulose, les solutions aqueuses de sucres (saccharose, glucose) ou de polyvidone [6].
- **Les lubrifiants** : ils jouent un triple rôle dans la fabrication des Cp :
  - ✓ Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression, ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant),
  - ✓ Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent),
  - ✓ Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifricction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux Cp. Les lubrifiants sont

ajoutés en faible quantité au grain (0,5 à 2% du grain) car ce sont en général des substances hydrofuges qui utilisées en excès, réduisent la cohésion des Cp. Comme exemples de lubrifiants, on peut citer le talc (glissant), les poudres de silice (glissant), le stéarate de magnésium (anti adhérent et antifrictions) [6].

- **Les délitants ou désagrégeant** : Leur rôle est d'accélérer la désintégration du Cp donc la dispersion du PA dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont soit des produits de solubilité différente du PA, soit des produits gonflants dans l'eau qui favorisent la pénétration de l'eau dans le Cp puis l'écartement des grains. Comme exemples de délitants, on peut citer la poudre de cellulose ou de silice [6].

Les quatre catégories d'adjuvants déjà citées sont indispensables pour la fabrication des Cp. D'autres adjuvants non indispensables peuvent être employés comme par exemple : les mouillants, les substances tampons, les colorants et les aromatisants. Le choix du moment de la fabrication des Cp auquel doit être ajouté chaque adjuvant a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition [6].

Il est possible par le choix de certains adjuvants, de réaliser après mélange, une compression directe de la poudre à comprimer. Lorsque cette compression directe n'est pas possible techniquement, il faut passer par la deuxième étape de fabrication des Cp non enrobés qui est la granulation [9].

#### **II.3.4.2.2. La granulation**

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de PA et d'adjuvants), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des Cp. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants :

- ✓ Une densité plus élevée ;
- ✓ Un meilleur écoulement ;
- ✓ Une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution) ;
- ✓ Une compression facile (obtention de Cp de poids uniformes et de résistance mécanique correcte) [9].

La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

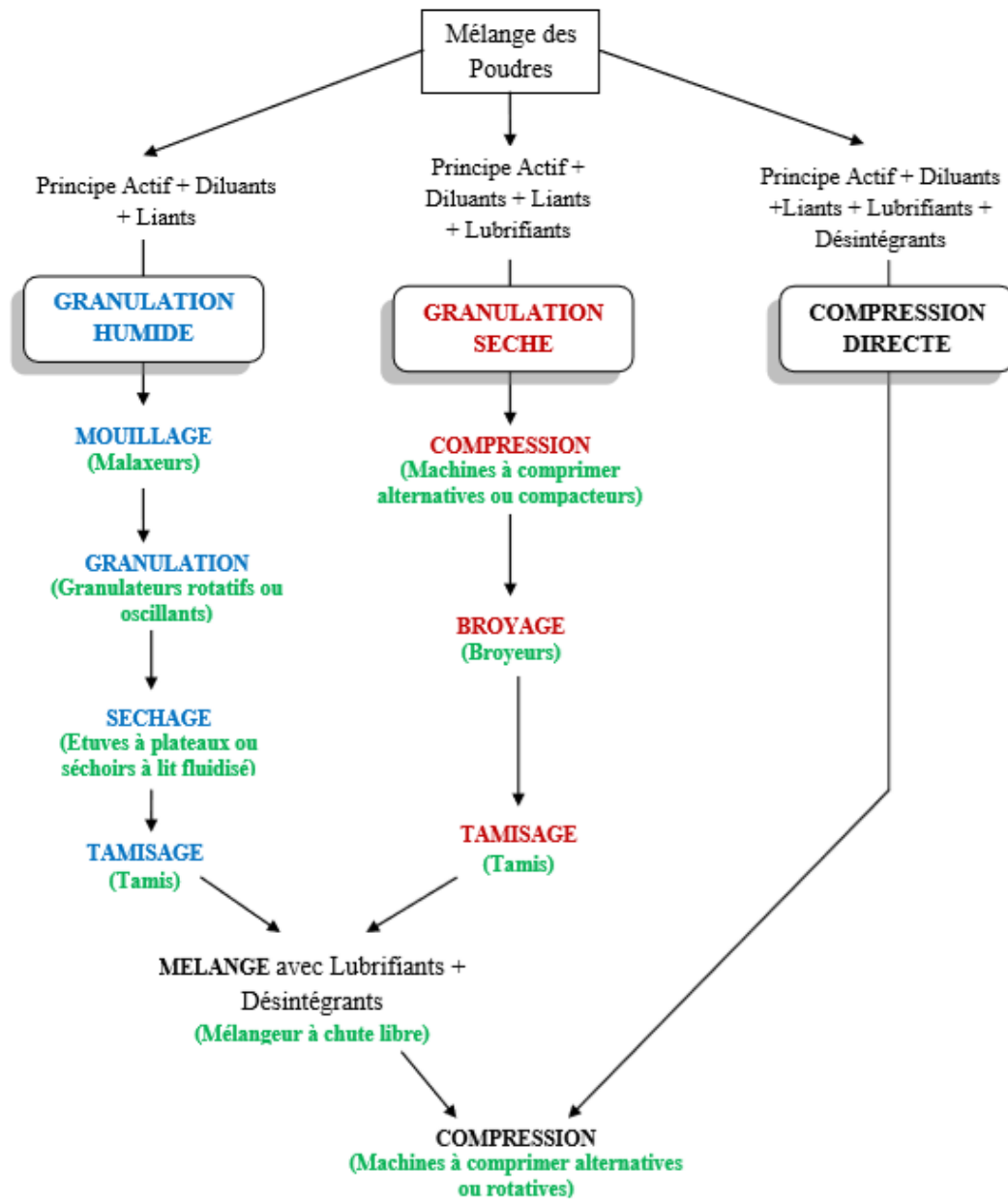
➤ **Granulation par voie sèche**

Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA thermolabiles et hydrolysables, ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros Cp grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage ; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée [9].

➤ **Granulation par voie humide**

Utilisée lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives :

- 1. Humidification ou mouillage** : qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).
- 2. Granulation proprement dite** : qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides.
- 3. Séchage** : qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.
- 4. Calibrage** : qui permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène [9].



**Figure II.3 :** Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp non enrobés (les machines utilisées à chaque étape de la fabrication sont mentionnées en vert et entre parenthèses) [6]

**II.3.4.2.3. La compression****II.3.4.2.3.1. Définition**

La compression consiste à obtenir un Cp soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide [10].

**II.3.4.2.3.2. Principe**

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à obtenir un Cp. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieur remonte et éjecte le Cp. Il existe deux types de machines à comprimer :

- Machines à comprimer alternatives ;
- Machines à comprimer rotatives [10].

**II.3.4.2.3.2.1 Compression sur machines alternatives**

Historiquement, la compression a d'abord été faite uniquement sur des machines alternatives. Ces dernières sont constituées des pièces les plus importantes que sont la matrice (fixe), les deux poinçons (inférieur et supérieur) à déplacements verticaux, la trémie et le sabot à déplacements horizontaux. Les principales phases de la compression sur machines alternatives sont la distribution du mélange ou alimentation, l'élimination de l'excès de grain par arasage, la compression proprement dite et l'éjection (figure II.4). Le réglage de la masse et de la dureté des Cp se fait de façon suivante :

- **Masse** : pour un grain donné, c'est le volume de la chambre de compression qu'on ajuste en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un Cp de poids désiré.
- **Dureté** : elle est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descendra et plus le Cp sera dur.



Les machines alternatives ont un faible rendement (1500 à 6000 Cp par heure selon les machines avec un seul jeu de poinçon) et sont donc utilisées pour les petites séries. Elles ont cependant l'avantage d'être moins chères et d'être plus faciles à nettoyer et à régler entre deux fabrications différentes [10].

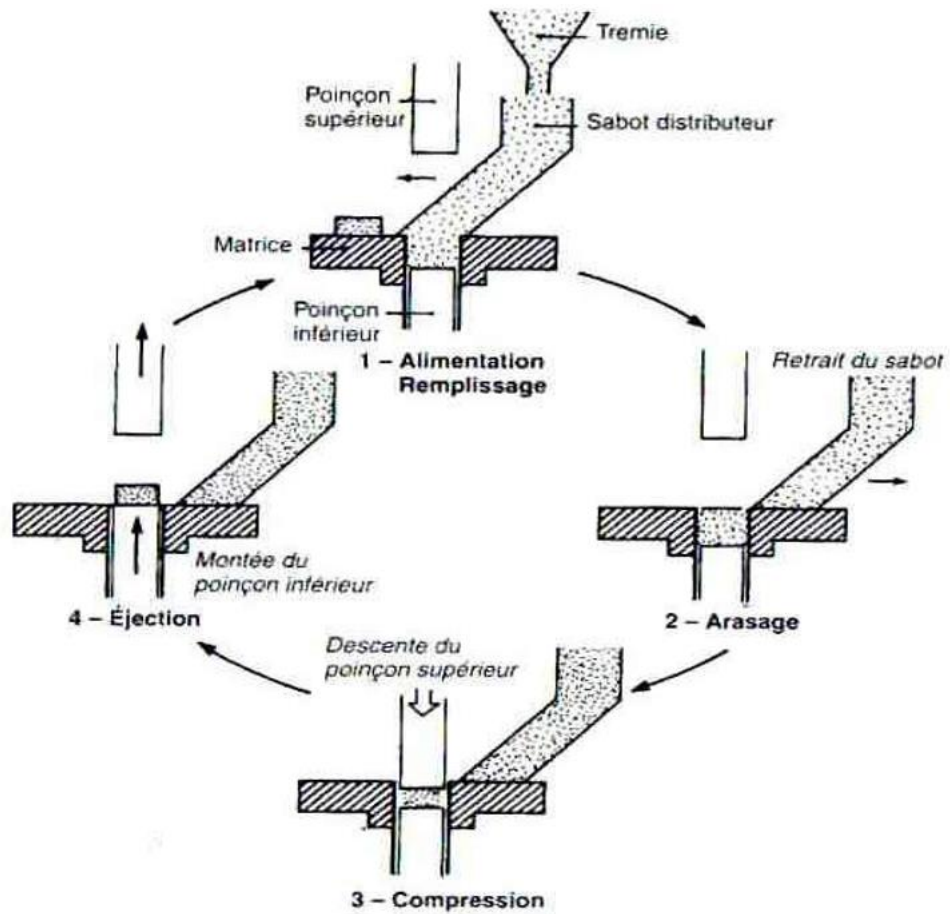


Figure II.4 : Différentes phases de la compression sur machine alternative [6]

**II.3.4.2.3.2.2. Compression sur machines rotatives**

Plus utilisées lorsque les fabrications deviennent importantes, les machines rotatives, contrairement aux alternatives, ont leur système de distribution du grain (sabot) fixe et leur ensemble matrices-poinçons qui se déplace horizontalement. Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices (figure II.5). A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle. Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection (figure II.6). La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue par passage des poinçons supérieurs et inférieurs entre deux galets d'acier qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte compression sur le grain. Le réglage de la masse et de la dureté des Cp se fait de façon suivante :

- **Masse** : pour un grain donné, on règle le volume de la chambre de compression, en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure à l'endroit où le système matrice –poinçon passe au poste de remplissage.
- **Dureté** : elle est ajustée par réglage de l'écartement des deux galets d'acier.

Par rapport aux machines alternatives, les machines rotatives ont l'avantage d'avoir un rendement plus important (20000 à 50000 Cp par heure pour les machines les plus simples) et d'être plus silencieuses [9].

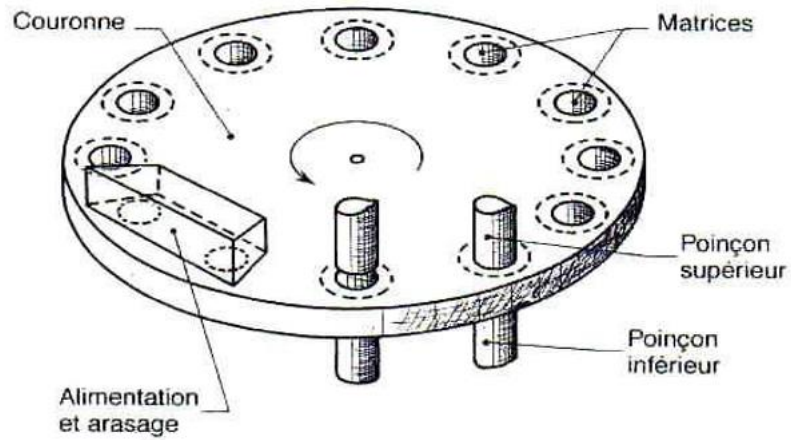


Figure II.5 : Machine à comprimer rotative [6]

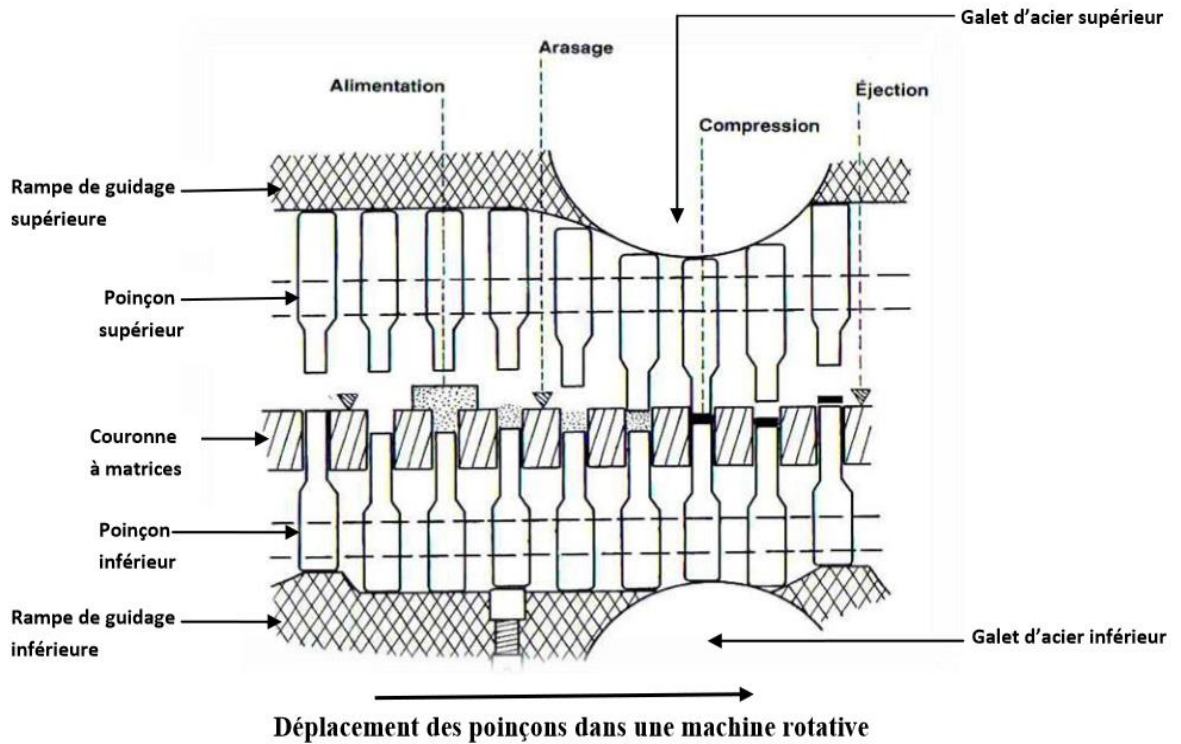


Figure II.6 : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative [6]

**II.3.4.3. Opérations annexes à la fabrication**

- **Dépoussiérage**

A la sortie des machines alternatives et rotatives, les Cp non enrobés sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par passage dans des systèmes à brosses ou sur des tamis vibrants ou encore par aspiration [11].

- **Conditionnement**

Les Cp non enrobés sont couramment conditionnés dans des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Ils y sont mobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans certains cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque).

Cependant, la tendance actuelle pour les Cp non enrobés est au conditionnement unitaire dans des emballages unitaires en plastique transparent alvéolaire appelés blisters ou dans des bandes de complexes en aluminium ou en papier plastifié. Cette présentation assure la protection individuelle de chaque Cp et permet son identification jusqu'au moment de l'administration [9].

**II.3.4.4. Essais en cours de fabrication des Cp non enrobés**

Afin d'assurer la qualité des Cp non enrobés, des essais sont réalisés sur les matières premières utilisées pour leur fabrication (contrôle de l'identité et de la pureté des PA et des adjuvants) et sur les phases intermédiaires en cours de fabrication. Ainsi, des contrôles sont effectués sur le grain à comprimer et sur les Cp au cours de la compression [6].

➤ **Sur le grain**

Les 3 principaux essais à réaliser sont les suivants :

- ✓ Vérification de l'homogénéité du mélange par dosage du PA sur une prise d'essai ;

- ✓ Dosage de l'humidité résiduelle (après granulation par voie humide) dont le taux optimum varie en général de 4 à 6% :
- ❖ Si elle est trop élevée, l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le Cp collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage) ;
- ❖ Si elle est trop faible, la cohésion des Cp sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement.
- ✓ Contrôle de la fluidité du grain. Celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression [6].

➤ **Sur les Cp**

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de Cp dont on vérifie que ni leur dureté, ni leur masse ne varient.

- ✓ Pour la dureté des Cp, on la mesure par des appareils. Si elle évolue au cours de la fabrication, il faut effectuer un réglage des poinçons.
- ✓ Pour la masse des Cp, sa variation au cours de la fabrication est appréciée, soit par comparaison périodique de la masse moyenne d'un échantillon de Cp, à des limites fixées (méthode de cartes de contrôle), soit par comparaison à des limites fixées, de l'écart de masse unitaire d'un échantillon de Cp. Une variation progressive de la masse moyenne d'un échantillon de Cp peut être due à une évolution dans l'alimentation de la chambre de compression. Ce problème peut être réglé par une modification de la texture du grain. Un écart de masse unitaire des Cp permet de détecter par exemple le dérèglement d'un poinçon dans une machine qui en possède plusieurs jeux, ce qui peut passer inaperçu avec un simple examen de la masse moyenne [6].

Enfin de production d'un lot de Cp non enrobés, des essais sont réalisés pour contrôler leur qualité.

**II.3.5. Contrôle de qualité des Cp non enrobés**

Le contrôle de qualité des Cp non enrobés est réalisé en pratiquant au laboratoire, deux types d'essais :

**II.3.5.1. Essais exigés par les pharmacopées**

Les méthodes de réalisation et les normes de ces essais se retrouvent dans les pharmacopées et dans la partie pharmaceutique du dossier d'AMM. Ils peuvent être regroupés en 4 catégories à savoir :

- Essais pharmaco techniques : (test de sécabilité, test de dureté ou de résistance à la rupture, test de friabilité, essai d'uniformité de masse, essai d'uniformité de teneur, test de désagrégation, test de dissolution in vitro) ;
- Essais liés à la nature du PA :(test d'identification du PA, dosage du PA, identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA) [6] ;
- Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés :(détermination de la teneur en eau, détermination de la teneur en solvants résiduels) ;
- Essais microbiologiques ;
- Essais toxicologiques.

**II.3.5.2. Essais non exigés par les pharmacopées**

Les normes de ces essais ne se retrouvent que dans la partie pharmaceutique du dossier d'AMM de la spécialité pharmaceutique. Ces essais sont :

- Le contrôle macroscopique (aspect visuel) ;
- La mesure des dimensions des Cp [6].

**CHAPITRE III :**  
**LES FONGIQUES ET LES ANTIFONGIQUES**

**III.1. Les fongiques****III.1.1. Définition**

Le terme fongique qualifie les éléments naturels relatifs aux champignons. Il peut s'agir de champignons visibles ou trop petits pour être vus [26].

Ces champignons pénètrent l'organisme humain et provoquent des maladies infectieuses, ce dernière est en général limitée à la peau et aux muqueuses [13].

Exemple : il semblerait que le dépôt sous son ongle soit d'origine fongique [26].

**III.1.2. les champignons****III.1.2.1. Définition**

Les champignons, mycètes ou fungi constituent un règne individualisé au sein du monde vivant et sont différenciés du règne végétal et du règne animal.

Ce sont des micro-organismes eucaryotes, donc pourvus de noyaux avec membrane nucléaire, chromosomes et nucléole. Ils se différencient ainsi des bactéries et des actinomycètes, qui sont des procaryotes. Ils ont une paroi glucidique rigide composée de chitine, et une membrane plasmique riche en stérols. Ils se développent grâce à un système de filaments mycéliens appelé thalle ou mycélium.

Ils sont hétérotrophes, décomposeurs, non photosynthétiques : et donc obligés de produire leur énergie nécessaire en oxydant des composés organiques (à partir des milieux en décomposition ou des êtres vivants). Ils vivent en tant que saprophytes du milieu extérieur ou commensaux chez l'homme, parfois en symbiose mais aussi en tant que parasites obligatoires tirant profit de l'hôte en affaiblissant ce dernier sans chercher à le tuer.

Le développement des mycètes, favorisé par l'humidité, se fait préférentiellement à 20-27°. Ils sont surtout aérobies et présentent tous des spores générées par reproduction sexuée ou asexuée.



Il existe plus de 3700 genres et 100 000 espèces de champignons microscopiques, dont environ 400 espèces pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'homme.

Les infections provoquées par le développement des champignons microscopiques sont appelées mycoses. Le nom de la maladie découle soit du nom de la partie du corps envahie (dermato mycose, onychomycose.) soit, plus souvent, du nom du champignon en cause (aspergillose, blastomycose ...). Certaines ne provoquent que des mycoses superficielles (touchant peau, phanères, et muqueuses), tandis que d'autres pénètrent plus profondément et peuvent être responsables de mycoses sous-cutanées ou de mycoses profondes viscérales [14].

#### **III.1.2.2. Le mécanisme d'action**

Les champignons transforment la matière organique afin de se développer. Ils peuvent ainsi avoir un rôle de parasite lorsqu'ils se développent au détriment de certains être vivants, comme par exemple un fruit ou certaines parties du corps humain. Mais ils permettent également la décomposition organique ou la fermentation, utilisée par exemple pour la fabrication du vin, du fromage, du pain [13].

#### **III.1.3. Les mycoses**

##### **III.1.3.1. Définition**

Une mycose est une infection provoquée par une ou plusieurs espèces de microchampignons parasites ou saprophytes. Elle concerne le plus souvent de petites zones de la peau et/ou des muqueuses [13].

##### **III.1.3.2. Facteurs favorisant les mycoses**

L'homme est confronté en permanence aux spores fongiques qui pénètrent dans son organisme par :

- ✓ Inhalation (Aspergillose) ;
- ✓ Inoculation post-traumatique (Mycétome) ;
- ✓ Passage à travers la filière génitale ou par le personnel soignant (Candida albicans) ;
- ✓ Ingestion.

En dépit de leur grande capacité adaptative, les champignons, à quelques exceptions près, ne montrent que peu de prédispositions à s'engager dans la voie du parasitisme chez l'homme.

De nombreux facteurs favorisent les mycoses. Ils dépendent à la fois de l'hôte, de son environnement, de la maladie sous-jacente, mais aussi de facteurs extrinsèques, essentiellement iatrogènes [14].

**Tableau III.1:** Principaux facteurs favorisant les mycoses chez l'homme [14]

<b>Facteurs iatrogènes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abus de neuroleptiques</li> <li>• Antibiothérapie à large spectre et prolongée</li> <li>• Chimiothérapie anticancéreuse et cytolytique</li> <li>• Traitement par un chélateur de fer (ex la déféroxamine)</li> <li>• Manœuvres chirurgicales (chirurgie digestive)</li> </ul>
<b>Terrain</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vieillard avec troubles circulatoires, prothèse dentaire</li> <li>• Ethylique, tabagique</li> <li>• insuffisance d'hygiène élémentaire</li> </ul>
<b>Facteurs mécaniques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésion ou rupture de la barrière cutané-muqueuse (blessure, abrasion, ulcération) liées à des traumatismes (brûlures, irradiations, médicaments cytotoxiques)</li> <li>• Tarissement des sécrétions des muqueuses, désorganisation ou altération fonctionnelle du tapis mucociliaire</li> <li>• Occlusion, macération, hypersudation, au niveau du revêtement cutané</li> </ul>
<b>Maladies sous-jacentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatose septique familiale</li> <li>• Diabète déséquilibré ou acido-cétosique</li> <li>• Maladies de système et certaines endocrinopathies (insuffisance surrénalienne)</li> </ul>

**III.1.3.3. Les catégories des mycoses**

D'après leur localisation, les principales mycoses peuvent se grouper en trois catégories :

**III.1.3.3.1. Les mycoses superficielles**

Les mycoses superficielles, qui comprennent les atteintes de la peau, des ongles et des cheveux, font partie des infections dermatologiques les plus fréquentes. Elles sont d'évolution bénigne chez la majorité des sujets.

Les champignons responsables sont classés en trois groupes : dermatophytes, levures et moisissures [14].

- **Les dermatophytes** : sont des champignons filamenteux kératinophiles, c'est à-dire ayant un tropisme préférentiel pour les phanères (poils et ongles) et la couche cornée de la peau.

Elles sont à l'origine, chez l'homme et l'animal, de lésions superficielles touchant :

- La peau glabre (dermatophyties ou épidermophytoses circinées, anciennement appelées herpes circiné) ;
- Les ongles (onyxis) ;
- Les poils (folliculites) ;
- Les cheveux (teignes) ;
- Des manifestations allergiques (dermatophytides ou trichophytides).

- **Les levures** : sont représentées essentiellement par le genre *Candida* et par *Malassezia furfur* (anciennement appelé *Pityrosporum*). Le *Candida* affecte la peau, les phanères et les muqueuses. *Malassezia furfur*, saprophyte fréquent de la peau surtout séborrhéique, est l'agent du pityriasis versicolore.

- **Les moisissures** : elles sont rarement impliquées dans les affections de la couche cornée. Elles sont surtout responsables de certaines onychomycoses et des mycoses invasives [14].

**III.1.3.3.2. Les mycoses sous-cutanées**

Les mycoses sous-cutanées sont dues à des champignons présents dans le milieu extérieur, sol ou végétaux, leur transmission se fait suite à l'inoculation transcutanée des pathogènes telluriques chez des sujets le plus souvent immunocompétents.

Majoritairement tropicales, elles frappent des populations rurales. Elles comprennent les mycétomes fongiques ou eumycétomes, les Chromo blastomycoses, et aussi de nombreux phaeohyphomycètes faisant partie des champignons noirs ou dématiés, ainsi que la sporotrichose appartenant aux champignons dimorphiques.

Il existe d'autres mycoses sous-cutanées spécifiquement tropicales beaucoup plus exceptionnelles à épidémiologie mal connue, comme la lobomycose due à *Lacazia loboi* et les entomophptomycoses dont les principaux agents sont *Conidiobolus coronatus* et *Basidiobolus ranarum* [14].

**III.1.3.3.3. Les mycoses profondes**

Les mycoses profondes ou systémiques présentent une symptomatologie clinique variée et non spécifique, leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histologiques et biologiques qui placent le laboratoire de mycologie en première ligne dans la prise en charge du patient.

Elles occupent une place de plus en plus importante dans la pathologie infectieuse, on distingue deux grandes catégories :

- Les mycoses cosmopolites opportunistes (Levures, Champignons filamenteux, Champignons Noirs, Pneumocystose) ;
- Les mycoses exotiques rares (Dimorphiques) [14].

**III.2. Les Antifongiques****III.2.1. Définition**

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

Certains sont à base d'iode, d'autres à base de produits actifs spécifiquement contre les levures, dont la DCI se termine souvent en " nazole " [15].

Un antifongique est un médicament capable d'inhiber spécifiquement les différents champignons isolés en mycologie médicale et responsables de mycoses. On distingue les molécules fongicides qui vont détruire le champignon pathogène et les molécules fongistatiques qui vont limiter le développement du mycète qui sera ensuite éliminé lors du renouvellement tissulaire. La majorité des antifongiques utilisés sont des fongistatiques [16].

### **III.2.2. Les différentes familles d'antifongiques**

#### **III.2.2.1. Les polyènes**

Les polyènes sont des antibiotiques d'origine naturelle produits par des actinomycètes du genre Streptomyces. Cette classe comprend deux molécules principales : la nystatine produite par Streptomyces noursei et l'amphotéricine B produite par Streptomyces nodosus [17].

- **Mécanisme d'action**

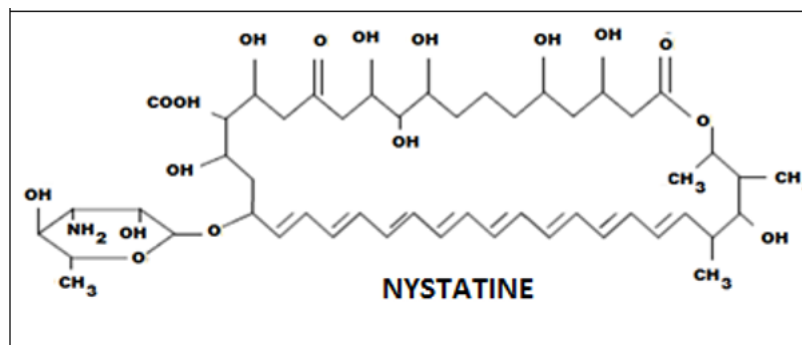
Les polyènes ont pour cible l'ergostérol. Ils forment avec ce dernier des complexes insolubles, ce qui perturbe la structure de la membrane plasmique du champignon. Selon la concentration utilisée, les polyènes seront fongistatiques ou fongicides (à dose élevée) [17].

- **Pharmacocinétique et spectre d'action**

Les polyènes ne sont pas résorbés ni dans le tube digestif ni à travers la peau ou les muqueuses, d'où leur intérêt dans la prise en charge des mycoses cutanées et muqueuses. Ils agissent peu sur les dermatophytes et sont utilisés principalement dans le traitement des candidoses, rarement dans les malassezioses [17].

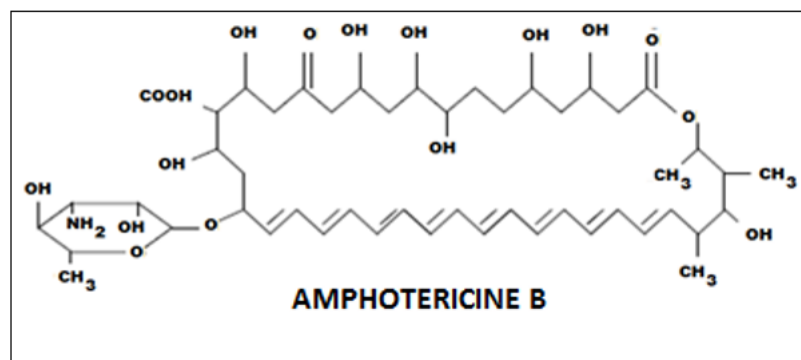
Cette famille est représentée par :

- ❖ **La nystatine** : Commercialisée sous le nom de MYCOSTATINE®, la nystatine existe sous forme de comprimé, suspension buvable et en crème pour application locale [17].



**Figure III.1** : Molécule de nystatine [14]

- ❖ **L'amphotéricine B** : Commercialisée sous différentes formes galéniques dont :
  - ✓ L'amphotéricine B conventionnelle sous le nom de FUNGIZONE®, disponible en injectable, en gélules, en suspension buvable et de lotion.
  - ✓ Les formes lipidiques de l'amphotéricine B (AMBISONE® et ABELCET® [17].



**Figure III.2** : Molécule d'amphotéricine B [14]

### III.2.2.2. La griséofulvine

Commercialisée sous le nom de GRISEFULINE® : comprimés, GRISEOPHARM® : comprimés, GRISEO® : pommade [17]. La griséofulvine est un antibiotique antifongique n'appartenant à aucune famille. Isolée de *Penicillium Griseofilum* en 1939 [12].

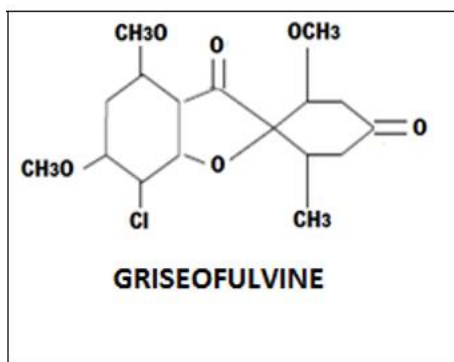


Figure III.3 : Molécule de griséofulvine [14]

- **Mécanisme d'action**

Le mécanisme de l'action antifongique de la griséofulvine est, aujourd'hui encore, imparfaitement connu. En cours de traitement, la griséofulvine se fixe dans le bulbe puis accompagne le poil au cours de sa pousse. L'imprégnation pileaire par l'antibiotique inhibe l'action kératolytique du champignon et permet une résistance à l'invasion. La griséofulvine va ainsi protéger la kératine jeune mais ne détruit pas les champignons infectants : elle est fongistatique et doit être administrée pendant tout le temps nécessaire au renouvellement complet de la kératine [17].

### III.2.2.3. Les dérivés azolés

Les dérivés azolés ont été découverts à la fin des années soixante. Totalement synthétiques, ils ont connu une rapide évolution. Ils sont classés en imidazolés ou triazolés selon qu'ils comportent deux ou trois atomes d'azote au sein du cycle azolé [17].

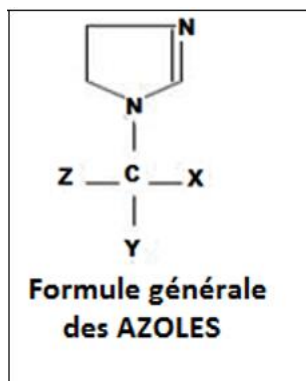
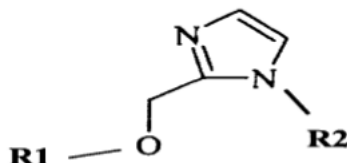


Figure III.4 : Formule générale des azoles [12]

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

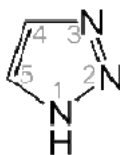


**Figure III.5 :** Structure d'imidazole [12]

Les imidazoles sont les antifongiques les plus couramment utilisés pour le traitement des mycoses cutanéomuqueuses. Ils sont généralement très efficaces et bien tolérés et sont pour la plupart bactéricides. Ils sont disponibles sous diverses formes galéniques et peuvent donc être prescrits soit en usage local soit par voie orale soit par voie vaginale [12].

Parmi les imidazoles on trouve : molécule de clotrimazol, oxiconazole, ketoconazole,.....etc.

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



**Figure III.6 :** Structure de triazole [12]

Les antifongiques triazolés sont au nombre de quatre (4), dont : le Fluconazole, le Voriconazole, l'Itraconazole, le Posaconazole.

Ce groupe renferme des molécules plus récentes, plus efficaces et moins toxiques que les imidazolés. Elles sont administrées soit par voie orale (résorption suffisante), soit par voie injectable et sont principalement utilisées dans le traitement des mycoses profondes (Posaconazole et Voriconazole). Seul, deux molécules ont un intérêt dans la prise en charge des mycoses superficielle (Fluconazole et Itraconazole) [12].

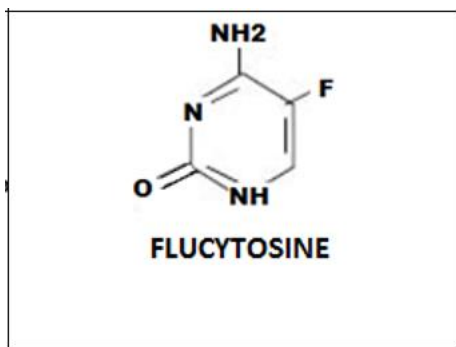


- **Mécanisme d'action commun aux dérivés azolés**

Le mécanisme d'action des azolés consiste à inhiber la synthèse de l'ergostérol membranaire par une action compétitive vis-à-vis du système enzymatique oxydatif de 14-déméthylase dépendant du cytochrome P450. Cette enzyme est nécessaire à la transformation du lanostérol en ergostérol. Cette inhibition de l'ergostérol et l'accumulation de ses précurseurs altèrent la perméabilité membranaire [17].

### III.2.2.4. Les pyrimidines

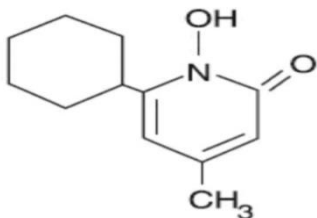
- ❖ **La 5-flucytosine** : Commercialisée en France sous le nom d'ANCOTIL® : comprimés à 500 mg et en flacon de 250 ml dosé à 2500 mg pour perfusion en IV lente. Il s'agit d'un antifongique fongistatique de synthèse, qui dérive de la pyrimidine par fluoration [17].



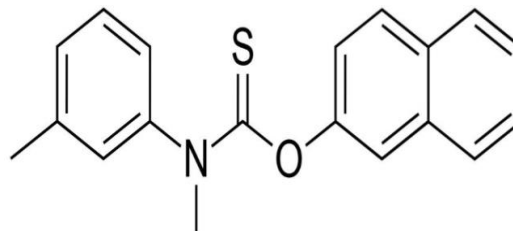
**Figure III.7** : Molécule de flucytosine [14]

### III.2.2.5. Les pyridones

La famille des hydroxypyridones est représentée par deux molécules : la ciclopiroxolamine et le tolnaftate [17].



**Figure III.8** : Molécule de ciclopiroxolamine



**figure III.9** : Molécule de tolnaftate

## III.4.2.6. Les échinocandines

Cette famille d'antifongiques comportant trois molécules dont, la caspofungine, l'anidulafungine, et la micafungine est une nouvelle famille. Ils sont administrés uniquement par voie intraveineuse à cause de leur faible biodisponibilité par voie orale [17].

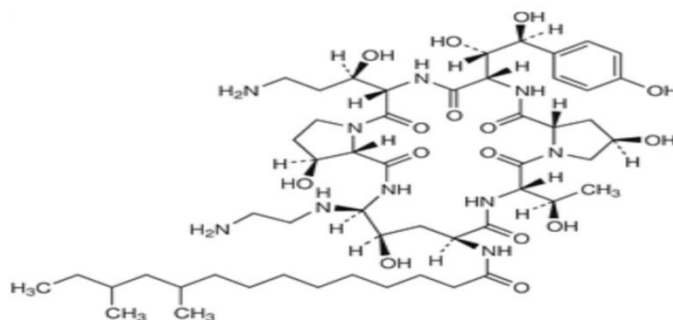


Figure III.10 : Molécule de la caspofungine [17]

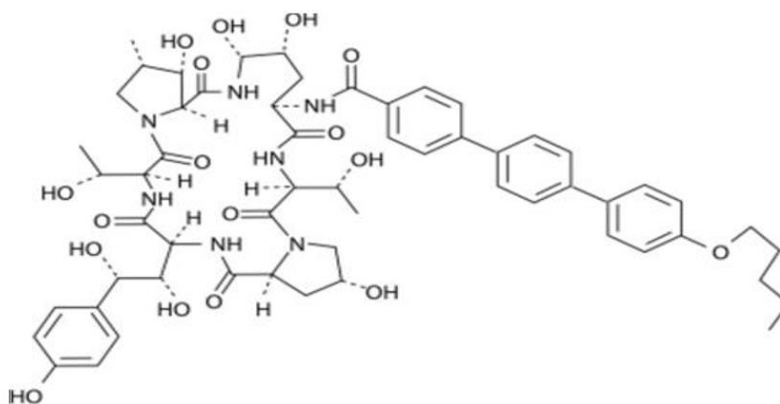


Figure III.11 : Molécule d'anidulafungine [17]

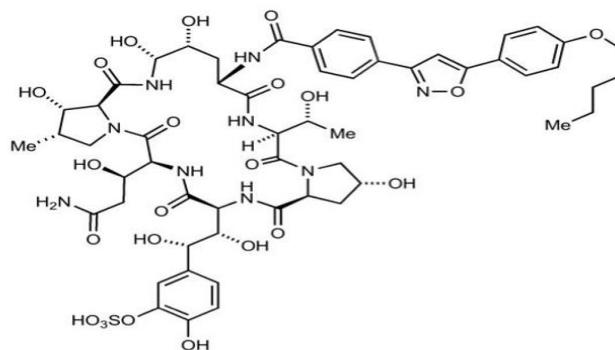


Figure III.12 : Molécule de la micafungine [17]

### III.4.2.7. Morpholine

- ❖ **L'amorolfine** : est un antifongique de synthèse dérivé de la morpholine, utilisée depuis 1992 [12]. Il est commercialisée sous LOCERYL\* 5%, CURANAIL\* 5% (solution filmogène) [14].

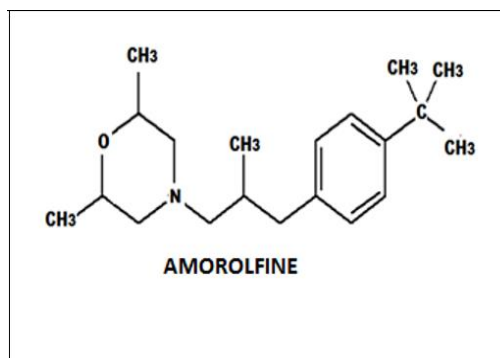


Figure III.13 : Molécule d'amorolfine [14]

### III.4.2.8. Les allylamines

- ❖ **Terbinafine** : Commercialisé sous les noms de LAMISIL®, TERBINOL®, TEGUMA® : comprimés à 250 mg et en crème à 1% [17].

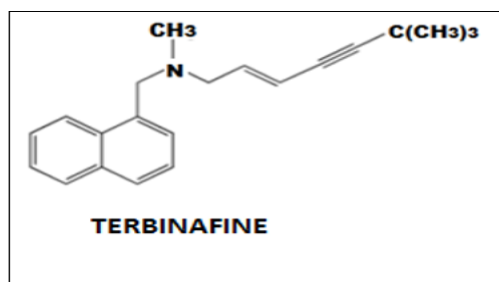


Figure III.14 : Molécule de terbinafine [14]

- **Mécanisme d'action**

La terbinafine possède une action fongistatique en inhibant la synthèse de l'ergostérol fongique, constituant majeur de la membrane cellulaire, au stade de l'époxydation du squalène du champignon par la squalène époxydase [17].

- **Pharmacocinétique**

La terbinafine est une molécule lipophile administrée par voie orale. Elle est rapidement absorbée dans le tube digestif mais sa biodisponibilité est meilleure lors d'une prise au cours d'un repas. La majeure partie est éliminée par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs. Son élimination est plus lente en cas de dysfonctionnement hépatique ou rénal, ce qui nécessite d'adapter les doses en fonction de l'insuffisance hépatique. Au niveau de la peau, le médicament diffuse rapidement vers le stratum corneum à travers le derme puis l'épiderme. Il diffuse également via le sébum vers les cheveux et les régions cutanées riches en glandes sébacées. Au niveau de l'appareil unguéal ou il pénètre à la fois par voie matricielle et par le lit de l'ongle, le produit est décelé dès la première semaine de traitement [17].

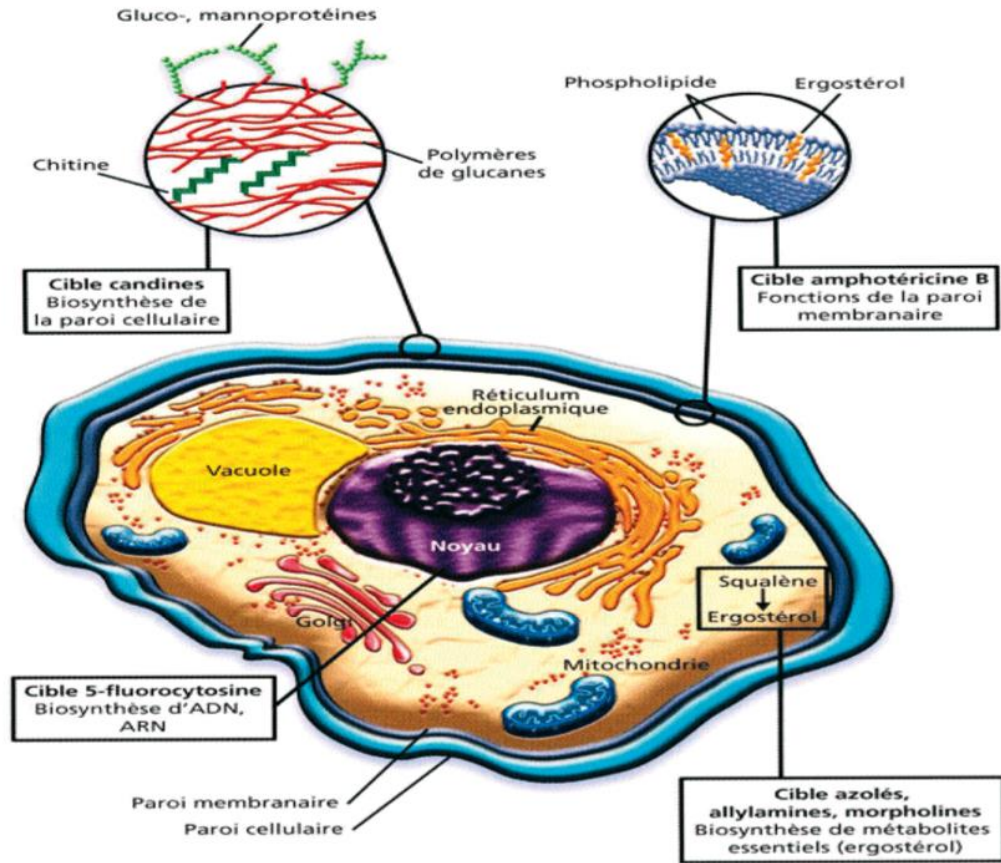


Figure III.15 : La cellule fongique et les cibles d'action des antifongiques

[18]

### III.2.3. Les différentes voies d'administration des antifongiques en fonction des formes galéniques

- **Les antifongiques topiques**

Ce sont des antifongiques à usage local, ils sont très nombreux et se présentent sous des formes galéniques variées (gel, crème, pommade, lotion, gels moussants, émulsion fluide, shampoings,.....) [19,20].

- **Les antifongiques systémiques**

Ces molécules étant absorbées au niveau digestif. Ils sont principalement indiqués pour soigner les mycoses profondes et sous cutanées, mais dans certaines situations, ils peuvent être utilisés pour le traitement de mycoses superficielles (les teignes du cuir chevelu, les

onychomycoses et les dermatophyties) comme notre médicament LAMIDAZ (250 mg) [19,20].

#### **III.2.4. Les critères de choisir une antifongique**

Le choix de l'antifongique doit être guidé par quatre critères :

1. l'agent pathogène causal et ses résistances éventuelles ;
2. la localisation du foyer infectieux ;
3. la nature du terrain sur lequel survient l'infection ;
4. la pharmacocinétique de l'antifongique, ses effets secondaires et interactions médicamenteuses [14].

**CHAPITRE IV :**  
**PRESENTATION ET CONTROLE DE**  
**LAMIDAZ 250 MG**

## IV.1. Présentation de LAMIDAZ® 250mg

### IV.1.1. La forme pharmaceutique

Le médicament « LAMIDAZ » se présente en comprimés blancs bombés sécables, d'un diamètre de 11 mm. La dose unitaire est 250 mg. La dose centésimale est de 68,61% et d'une durée de conservation de 36 mois. La forme est mise sur le marché en 2007. La présentation commerciale de LAMIDAZ® 250mg est montrée dans la figure IV.1 [12].



**Figure IV.1:** Présentation commerciale de LAMIDAZ®250 mg [25]

### IV.1.2. Composition de LAMIDAZ®

**Tableau IV.1 :** Composition de LAMIDAZ® [12]

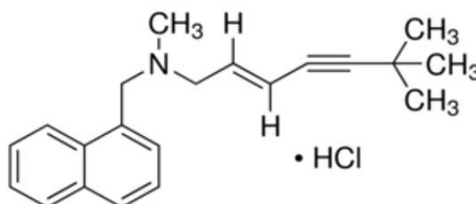
<b>Matières premières</b>	<b>Rôle</b>
<b>Terbinafine chlorhydrate</b>	Principe actif
<b>Cellulose microcristalline (Avicel PH101)</b>	Diluant
<b>Hydroxy propy méthyle (hypromellose)</b>	Liant
<b>Carboxy méthyl amidon sodique</b>	Désintégrant
<b>Silice colloïdale anhydre (Aérosil)</b>	Agent d'écoulement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



#### IV.1.2.1. Description de la molécule chlorhydrate de terbinafine

La formule moléculaire du chlorhydrate de terbinafine est  $C_{21}H_{26}NCl$  de masse moléculaire de 327,90 g/mol.

La structure chimique est présentée dans la figure IV.2.



**Figure IV.2 :** Structure chimique de terbinafine chlorhydrate [15]

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

#### IV.1.2.2. Propriétés physicochimiques de Terbinafine

**Tableau IV.2 :** Les propriétés physicochimiques de terbinafine [15]

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

**IV.1.3. Classe pharmaco-thérapeutique**

Infectiologie : antifongique oral [24].

**IV 1.4. Indications thérapeutiques**

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

- Onychomycose ;
- Dermatophyties cutanées ;
- Candidoses cutanées.

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

La terbinafine administrée per os est inefficace dans le Pityriasis versicolore et les candidoses vaginales [24].

**IV 1.5. Contre- Indications**

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

**IV.1.6. Posologie et mode d'administration [30]**

- ✓ Le comprimé doit être pris de préférence au cours d'un repas.
- ✓ Le respect de la durée du traitement est un élément capital de son efficacité.
- ✓ Adulte : 1 comprimé par jour.
- ✓ La durée du traitement varie en fonction du type d'infection :
  - 6 semaines pour le traitement des mycoses des ongles des mains ;
  - 12 semaines pour le traitement des mycoses des ongles des pieds ;
  - 2 à 6 semaines pour le traitement des mycoses de la peau [24].

**IV.1.7. Précautions d'emploi**

Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou une perte réversible du goût ; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles [21].

**IV.1.8. Surdosage**

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

Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit, une administration éventuelle de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire [21].

**IV.1.9. Effets Indésirables**

Estimation de la fréquence :

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

**a. Les plus fréquents sont :**

- ✓ Troubles digestifs (perte d'appétit, nausées, diarrhée, douleurs, abdominales, dyspepsie, gênes abdominales) ;
- ✓ Réactions cutanées (rash, urticaire) ;
- ✓ Altération réversible du gout.

**b. Rarement, ont été observés :**

- ✓ Des arthralgies, des myalgies, cholestase.

**c. Très rarement ont été rapportés :**

- ✓ Des cas de neutropénie, d'agranulocytose et des cas isolés de thrombopénie ;
- ✓ Des cas de réactions cutanées graves (urticaires étendues et angio-œdèmes, éruptions bulleuses, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).
- ✓ Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée [21].

## **IV.2. Contrôle de qualité de LAMIDAZ ®250 mg**

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

Pour cela, au laboratoire de l'unité SAIDAL une équipe de chimistes et de biologistes contrôle chaque jour la qualité de tout le médicament en utilisant plusieurs méthodes. Ces contrôles doivent effectuer sur :

- Les matières premières qui comportent le médicament ;
- Les produits encours de fabrication ;
- Les produits finis.

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

Notre travaille se confine sur le contrôle de qualité de produit fini LAMIDAZ 250 mg.

### **IV.2.1. Contrôle physicochimique du produit fini**

Le but de ces contrôles est de s'assurer que le produit fini est conforme aux normes sur le plan physicochimique.

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

#### **IV.2.1.1. Caractère organoleptique (Aspect visuel)**

Comprimés ronds bombés sécables de couleur blanche [22].

#### **IV.2.1.2. Poids moyen**

##### **A. Principe**

Le calcul de la masse moyenne permet de vérifier d'abord entre la valeur de la masse réelle du comprimé et sa valeur théorique. L'essai qui sert à vérifier l'uniformité de masse consiste à peser individuellement 10 comprimés prélevés au hasard [22].

**B. Formule de calcul**

$$P_M = \frac{P_R}{N}$$

$P_R$  : Poids des 10 comprimés.

$N$  : Nombre de comprimés pesés.

**Norme :**

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

**IV.2.1.3. Uniformité de masse**

La masse individuelle de 2 au plus 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de 5% mais la masse d'aucune unité ne peut s'en écarter de plus de 10% [12].

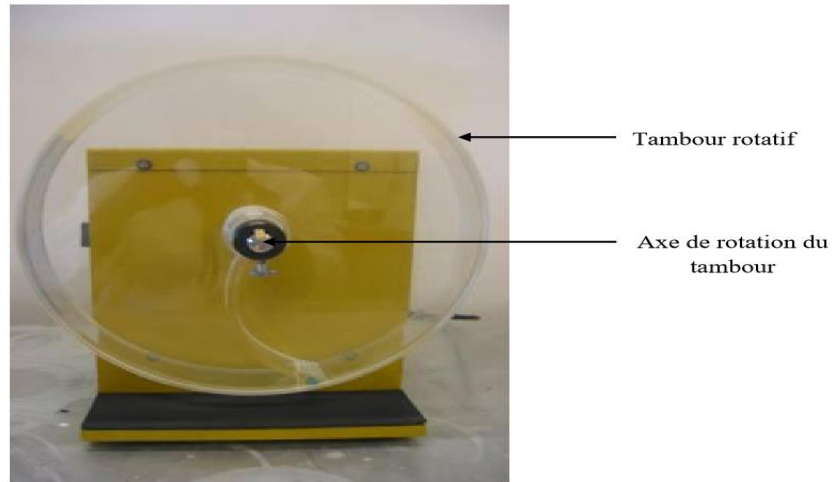
**IV.2.1.4 Friabilité****A. Mode opératoire**

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

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse et calculée en pourcentage de masse initiale [23].

**B. Appareillage**

Appareil pour le test de friabilité des comprimés non enrobés - Type PHARMATEST PTF (Vue de face photographiée) [6].



**Figure IV.3 :** Appareil pour le test de friabilité des comprimés non enrobés

### C. Formule de calcul

$$F\% = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$$

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

$P_f$ : Poids final de 6,5 g (comprimés).

**Norme :**  
 **$F\% \leq 1\%$**

### IV.2.1.5. Temps de délitement (désagrégation)

#### A. Principe

Le temps de désagrégation est la masse de l'aptitude du comprimé à se désagréger en milieu liquide dans un temps prescrit [22].

#### B. Appareillage

Appareil du test de désagrégation des comprimés-Type SOTAX DT3 (Vue de face photographiée) [6].



**Figure IV.4 :** Appareil du test de désagrégation des comprimés

### C. Mode opératoire

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

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

Les comprimés sont à un mouvement d'agitation régulier [23].

#### Norme :

Le temps doit être inférieur ou égal à 15 min.

### IV.2.1.6. Test de dissolution

#### A. Principe

C'est la mesure de cinétique de dissolution d'un principe actif dans un milieu donné à partir d'une forme galénique [22].

## B. Appareillage



Figure IV.5 : Dissolu test ERWEKA DT 70/PHILIPS [12]

## C. Condition de dissolution

- ✓ Milieu de dissolution : tampon citrate (0,1) pH=3,0 ;
- ✓ Vitesse d'agitation :  $75 \pm 4$  trs/min ;
- ✓ Volume de milieu : 900ml ;
- ✓ Temps de dissolution : 30min ;
- ✓ Température :  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  ;
- ✓ Détection :  $\lambda=220\text{nm}$  ;
- ✓ Système : palette [22].

## D. Préparation du milieu de dissolution :(Tampon citrate pH =3,0)

Dissoudre 21 g d'acide acétique monohydrate dans 200ml d'hydroxyde de sodium 1N et compléter à 1000 ml avec de l'eau distillée (solution A). Prélever de la solution A, 403ml et compléter à 1000 ml avec de l'acide chlorhydriques 0,1N. Mesurer et ajuster le pH si c'est nécessaire [23].

## E. Procédure du test de dissolution

Peser et placer un comprimé dans chaque vase et actionner l'appareil pendant 30 minutes. Prélever 10ml de chaque vase après 30 minutes dans des tubes à essai. Injecter 20  $\mu\text{l}$  de chaque solution [23].



**E.1. Préparation de la solution témoin**

Peser environ 28,131 mg de terbinafine chlorhydrate SCR de titre connu et la transférer dans une fiole de 100ml, ajouter environ 50ml de tampon citrate pH=3,0. Passer la solution à l'ultrason pendant 15 minutes et compléter au volume avec le même solvant. Injecter 20µl de la solution témoin [23].

**F. Formule de calcul**

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

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

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

$P_{et}$ : Prise d'essai témoin.

$P_C$ : Poids du comprimé.

$P_M$ : Poids moyen effectué sur 10 comprimés.

**Norme :**

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

**IV.2.1.7. Dosage du principe actif par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)****A. But**

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur qualification [22].

**B. Principe**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles

interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique.

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

Les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics est appelé chromatogramme [22].

### **C. Appareillage**



**Figure IV.6 : Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) [12]**

### **D. Condition opératoire**

- ✓ Colonne : WATERS C 8 5 $\mu$  (250×46 mm) ;
- ✓ Température de la Colonne : 50°C ;
- ✓ Détection :  $\lambda=220$  nm ;
- ✓ Volume d'injection : 20  $\mu$ l ;

- ✓ Temps d'acquisition : 35 minutes ;
- ✓ Débit : 1 ml /min [22].

## E. Préparation de phase mobile

### E.1. Tampon phosphate

Dissoudre 1,36 g de di-hydrogénons phosphate de potassium dans 1000 ml d'eau distillée. Mélanger 60 volumes d'acétonitrile avec 40 volumes de tampon phosphate, filtrer la phase mobile à travers des filtres de 0,45 µ et dégazer-la à l'ultrason pendant 10 minutes [23].

### E.2. Préparation des solutions à injecter

#### E.2.1. Solution témoin

Peser environ 140,655 mg de terbinafine chlorhydrate SRC de titre connu et la transférer dans une fiole de 50 ml, ajouter 20 ml de phase mobile et traiter la solution à l'ultrason pendant 10 minutes et compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer, effectuer une dilution au 1/10 avec la phase mobile [23].

#### E.2.2. Solution essai

Peser 10 comprimés de LAMIDAZ ® 250 mg et déterminez le poids moyen, broyer-les finement et prendre une prise d'essai équivalente à un comprimé dans une fiole de 100 ml, ajouter 25 ml de phase mobile, passer la solution à l'ultrason pendant 15 minutes et compléter au volume avec la phase mobile. Filtrer, injecter 20µl des solutions essai et témoin. Effectuer une dilution au 1/10 avec la phase mobile [23].

## F. Formule de calcul

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

S<sub>E</sub> : Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution essai.

S<sub>T</sub> : Surface du pic de terbinafine obtenu avec la solution témoin.

P<sub>et</sub> : Prise d'essai témoin.

P<sub>eE</sub> : Prise d'essai de l'échantillon.

PM : Poids moyen effectué sur 10 comprimés.

**Norme :**

Le pourcentage entre 95% et 105%.

### **IV.2.2. Contrôle microbiologique**

Ces essais permettent de contrôler la qualité microbiologique d'un lot de Cp non enrobés, en vérifiant que les limites de contaminations microbiennes, par lot contrôlé ne sont pas dépassées. Pour contrôler la qualité microbiologique d'un lot de Cp non enrobés (sans matières premières d'origine naturelle), les pharmacopées préconisent [6] :

#### **IV.2.2.1. Un dénombrement des germes viables totaux**

##### **A. Préparation de l'échantillon**

- ✓ On pèse 10g de comprimés, à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90ml de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 contenant du tween 80%.
- ✓ On effectue deux autres dilutions au 1/10, à partir de la première dilution, dans la même solution tampon [23].

##### **B. Dénombrement sur plaque**

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes :

###### **B.1. Ensemencement en surface**

- ✓ On utilise des boîtes de pétri d'un diamètre de 90 mm ;
- ✓ On introduit dans chacune d'elle 1 ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler, on ajoute 15ml à 20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja liquéfié pour les bactéries, et 15 à

20ml (à une température ne dépassant pas 45°C) d'un milieu gélosé sabouraud-glucose avec antibiotique liquéfié pour les levures et moisissures ;

- ✓ On prépare au moins deux boîtes de pétri par dilution et par milieu ;
- ✓ On incube à 30-37°C pour les bactéries et à 20-25°C pour les levures et moisissures pendant 5 jours [23].

### **B.2. Etalement en surface**

- ✓ On utilise des boîtes de pétri d'un diamètre de 90mm ;
- ✓ On introduit dans chacune d'elles 15 à 20 ml d'un milieu gélosé liquéfié aux peptones de caséine et de soja pour le dénombrement des bactéries et d'un milieu gélosé sabouraud-glucosé avec antibiotiques pour les levures et moisissures, puis on laisse solidifier ;
- ✓ On étale à la surface du milieu un volume mesuré de 0,1 de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler ;
- ✓ On prépare aux moins deux boîtes de pétri par milieu et par dilution ;
- ✓ On incube à 30-37°C pour les bactéries, et à 20 à 25°C pour les levures et moisissures pendant 5 jours [23].

- **Remarque**

- On sélectionne les boîtes correspondant à une dilution et présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 300 (100 pour les moisissures et les levures) ;

- On fait la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée ;

- On calcule le nombre d'unités formant colonies par gramme de produit en multipliant par l'inverse de la dilution sélectionnée [12].

### **IV.2.2.2. Recherche de micro-organismes spécifiés**

#### **A. Recherche des entérobactéries**

La recherche des entérobactéries se fait sur milieu d'enrichissement Mossel [23].

- **Mode opératoire**

- ✓ On pèse 10 g du comprimé, à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90 ml de bouillon lactose « L'homogénéisât B » contenant du tween ;
- ✓ On les met au bain marie à une température ne dépassant pas les 40°C pendant 60 minutes jusqu'à dissolution totale ;
- ✓ On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 2 à 5 h pour revivifications ;
- ✓ A partir de « L'homogénéisât B », on prélève 1 ml et on met dans un tube de 9 ml du milieu d'enrichissement Mossel ; c'est la dilution 1/10 ;
- ✓ A partir de la dilution 1/10, on réalise les dilutions 1/100 et 1/1000 dans le même milieu liquide Mossel ;
- ✓ On incube les tubes à 35-37°C pendant 18 à 48 heures [23].

- **Remarque**

La présence des entérobactéries se manifeste par un trouble dans le milieu liquide Mossel [12].

### **B. Recherche d'Escherichia coli**

- **Mode opératoire**

- ✓ A partir de « l'homogénéisât A », on prélève 10 ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit et on ensemence 90 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja contenant du Tween ;
- ✓ On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 48°C ;
- ✓ On agite le récipient puis on prélève 1ml et on ensemence 90ml de milieu liquide aux peptones de Mac-Conkey ;
- ✓ On incube à 43-45°C pendant 18 à 24h ;
- ✓ On effectue des subcultures sur milieu gélosé de Mac-Conkey ;
- ✓ On incube à 35-37°C pendant 18 à 72h [23].

- **Remarque**

La présence d'Escherichia coli se manifeste par des colonies colorées en rouge brique entourées parfois d'une zone de précipitations rougeâtre [12].

**C. Recherche des Staphylococcus aureus**

Le dénombrement des Staphylococcus aureus se fait sur gélose Chapman.

- **Mode opératoire**

- ✓ A partir de « l'homogénéisât A » ; on prélève 10ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit et on ensemence 90 ml de milieu liquide aux peptones de caséines et de soja contenant du tween ;
- ✓ On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 48 h ;
- ✓ On effectue des subcultures sur milieu gélosé Chapman et on incube à 35-37°C pendant 18 à 72h [23].

- **Remarque**

La présence de Staphylococcus aureus est confirmée s'il apparaît sur le milieu Chapman des colonies jaunes avec halo jaune [12].

**D. Recherche de Salmonelle**

Le dénombrement des Salmonelles se fait sur gélose (XLD) et gélose (BPLS) [23].

- **Mode opératoire**

- ✓ On pèse 10g du produit à partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, et on les dilue dans 90ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja ;
- ✓ On homogénéise et on incube à 35-37°C pendant 18 à 24h ;
- ✓ On agite le récipient puis on prélève 1ml et on introduit dans 9 ml du milieu liquide au Tetrathionate-bile-vert brillant (TBG) ;
- ✓ On incube à 35-37 °C pendant 18 à 24h ;
- ✓ On effectue des subcultures sur au moins deux milieux géloses différents parmi les trois milieux suivants :
  - 1- Milieu «2» : gélose xylose-lysine desoxycholate (XLD).
  - 2- Milieu «3 » : gélose au vert brillant-rouge de phénol-lactose-saccharose (BPLS).
- ✓ On incube à 35-37°C pendant 18 à 72h [23].

- **Remarque**

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

- Sur milieu gélosé «1 » colonies bien développées incolores.
- Sur milieu gélosé «2 » colonies développées, rouge ou rougeâtre avec ou sans centre noir.
- Sur milieu gélosé «3» petites colonies transparentes, incolores ou d'une coloration allant du rose au blanc opaque, souvent entourées d'une zone rose à rouge [12].

#### IV.2.2.3. Limites d'acceptation

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

**Tableau IV.3 :** Les limites d'acceptation prescrites dans la pharmacopée Européenne 2011 [23]

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



**IV.2.3. Contrôle toxicologique****A. But**

Ce test appelé aussi test de l'innocuité d'un médicament par voie orale. L'objectif est révélé par méthode biologique la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée du produit (LAMIDAZ®250mg) [12].

**B. Principe**

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

Aucune anomalie ni mortalité ne doivent être constatées après une période d'observation de 48 heures [12].

**C. Mode opératoire**

- ✓ On met les souris à jeun la veille de l'essai ;
- ✓ Dans un mortier, on broie un comprimé et on ajoute 25ml d'eau distillée ;
- ✓ On administre 0,5ml/ souris par voie orale aux 3 lots de souris (5 par lot) à la dose de 250mg/kg.

L'observation d'éventuels effets toxiques, en l'occurrence le nombre de mortalité se fait tous les jours pendant 48 heures [23].

**Norme :**

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

# **CONCLUSION GENERALE**

Malgré l'absence de la partie expérimentale à cause des conditions de notre pays, notre travail sur la partie théorique nous donne une idée assez claire, sur les médicaments, les comprimés non enrobés et les méthodes de contrôler leurs qualité.

Dans ce travail nous avons choisi LAMIDAZ 250 mg sous forme des comprimés non enrobés comme un médicament antifongique utilise dans le traitement des maladies infectieuses dues aux champignons ou parasites. On résume les modes opératoires pour contrôler ce médicament et on prescrite les normes qui indiquent que LAMIDAZ est conforme en se référant principalement à la pharmacopée européenne 2011.

Ainsi, nous avons remarqué, que le test de dissolution in vitro se présente comme le test le plus complet, pour contrôler la qualité des Cp non enrobés. En effet, il semble inclure les différents essais que sont le dosage du PA, l'uniformité de teneur (dissolution du PA dans chaque Cp) et le test de désagrégation du Cp (dissolution du PA se fait après la désagrégation du Cp).

Enfin, on dit que les tests pharmaco techniques sont des tests obligatoires pour la mise sur le marché des produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques, ils sont nécessaires pour la validation du produit avant, pendant et à la fin de la fabrication de ce dernier, mais il faudra s'intéresser aux études de contrôle car il y'a des fausses sécurités et des rejets irrationnels de médicaments en raison de l'utilisation de méthodes d'analyse non appropriées. Rappelons à cet effet que la santé du patient qui doit être le principal souci du pharmacien, passe non seulement par la qualité du médicament, mais aussi par sa sécurité et son efficacité.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] : SIDIBE.O.I. ; « Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du Mali et le district de Bamako : opérationnalisation des kits minilabs ». (2011), thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

[2] : MOHDEB.F. ; « Etude de validation du processus de fabrication d'une forme sèche (comprime) ». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état. Université de Sciences et Technologie Houari Boumediene, Algérie.

[3] : <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/iboprofène>.

[4] : DENINE R.; « Pharmacie galénique ». 1ère édition, Masson, (2002).

[5] : KHOULEGUE S., KIMOUCHE CH. ; « Contrôle de qualité, analyse physicochimique et microbiologique des différentes formes médicamenteuses de Sulpuren et Amoximex ». (2013), Mémoire de master. Université de Constantine1, Algérie.

[6] : KOISSI JOEL.F. ; « Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de Doxycycline ». (2008), thèse de doctorat. Université Mohammed V. Rabat. Maroc.

[7]: THIBAUT.C., EMMANUEL.J.; « Formes pharmaceutiques solides et liquides ». Pharmacologie et thérapeutiques, (2015), 1, pp. 22-28.

[8]: [https://deposi\\_photos.com/nl/163665540.stock-photo-variety-of-medecin-pharmacy-drugs.html](https://deposi_photos.com/nl/163665540.stock-photo-variety-of-medecin-pharmacy-drugs.html).

[9] : J.M.Aiache, S. Aiache, R. Renoux. Les comprimés. In : Initiation à la connaissance du médicament, 4ème édition. Masson, 2001. p : 155-67.

[10] : E.Levacher et collaborateurs. Mise en forme galénique des formes solides. In : Pharmacotechnie industrielle, 2ème édition. IMT Editions, 2006. p : 345-417.

[11] : <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/terbinafine>.

[12]: HAMDACHE.D, LAIFAOU.F.Z ; « Procédure de fabrication et contrôle qualité d'un médicament antifongique sous forme d'un comprimé LAMIDAZ® 250mg ». (2016). Mémoire de master. Université A.M.OULHADJ. Bouira, Algérie.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[13]: MENNICHE.K, DERBAL.S ; « Procédé de fabrication de crème LAMIDAZ 1% ». (2016). Mémoire de master. Université A.M.OULHADJ. Bouira, Algérie.

[14] : N. El Hassani. ; « Les mycoses : étude d'une série répertoriée au service de parasitologie-mycologie médicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période de 5 ans (2007-2011) ». (2013), Thèse de doctorat. Universités Mohammed V. Rabat. Maroc.

[15] : HADDAD Y., AYOUAZ L. ; « Contrôle de qualité et validation d'une méthode de dosage de LAMIDAZ® 250mg ». (2008), Mémoire d'ingénieur d'état. Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie.

[16] : CHABASSE D., GUIGUEN C., CONTET-AUDONNEAU N., « Mycologie médicale. Les abrégés ». 2ème édition, Masson, (1999).

[17] : M.SAMADIA DEMBELE. ; « Evaluation de la prescription et de la dispensation des antifongiques dans des officines pilotes du district de Bamako ». (2018). Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ; Mali.

[18] : MARTINI M-C. ; « Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie ».3ème édition, Lavoisier, (2011).

[19]: DANNAOUI E., MOUTON J., MEIS F.; « Efficacy of antifungal therapy in a nonneutropenic murine model of zygomycosis». Antimicrob. Agents Chemother., (2002), 46, pp. 1953-1990.

[20] : BRANS A. ; « Les mycoses superficielles : Pharmacologie des antifongiques ». (2015), Thèse de doctorat. Université de Lille2, France.

[21] : Dictionnaire Vidal, 2016, 92ème édition

[22] : BELLEATRACHE Y., KETFI M.; « Contrôle qualité d'un médicament non obligatoirement stérile sous forme de comprimé LAMIDAZ ® 250mg, DCI Terbinafine chlorhydrate ». (2013), Mémoire d'ingénieur d'état. Université de Sciences et Technologie Boumediene, Algérie.

[23] : La pharmacopée Européenne, 2011, 7ème édition.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

[24] : <https://www.saidalgroup.dz/fr/component/k2/item/293-lamidaz>.

[25]: <https://images.app.goo.gl/GL7bjNtRUxSwjFWb7>.

[26] : [www.lintenaute.fr](http://www.lintenaute.fr)> Dictionnaire.