

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie appliquées

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا تطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologique

Spécialité : Bioindustrie, Analyse et Contrôle

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Contrôle qualité d'un produit pharmaceutique

Pommade « Daprosal 0,05% 3% »

Présenté par : BELKADRI Ghazlen
HAMADI Maroua

Le 22/06/2022

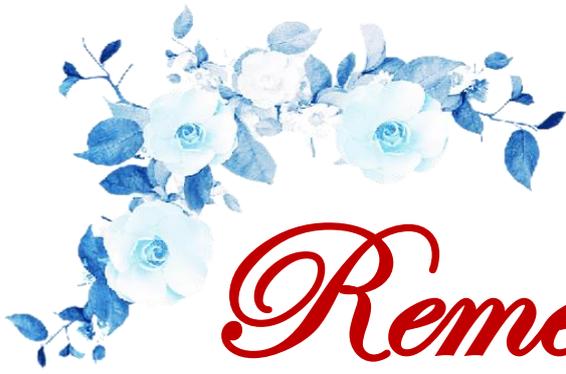
Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. GHORRI S. (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. GHERBOUDJ O. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr. MILET A. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022



Remerciement

Le Prophète (bénédiction et salut soient sur lui) a dit : "Celui qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Allah Tout-Puissant." Nous remercions beaucoup Dieu pour ce qu'il nous a donné pour mener à bien cette étude.

Nous adressons ensuite nos plus sincères remerciements et notre grande gratitude aux Pr KACEM CHAOUCHE N, directeur du département de biologie appliquée, de nous avoir donné la chance d'intégrer ce master professionnel, de nous avoir poussé à nous améliorer continuellement, en partageant avec nous ses expériences et sa passion pour la connaissance.

Aussi à toute l'équipe du laboratoire PHYSIOPHARM pour la finesse de ses attitudes sur le plan aussi bien humain que scientifique

Et nous exprimons nos profondes gratitude et respectueuses reconnaissances à notre encadrant M GHORRI S, pour son encadrement, conseils et sacrifices afin de donner le meilleur et pour son suivi durant la période de préparation de notre mémoire de fin d'étude.

Nos vifs remerciements vont également aux deux membres du jury Dr. Milet A. et Dr. Gherboudj O. pour l'intérêt Qu'elles ont porté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leur Proposition.

Nous adressons nos sincère remerciements à tous les professeurs qui par leurs conseils et leurs efforts durant tous les années passées nous sommes là, vraiment un grand remerciement.



Dédicace

Je présente mon travail

A mes très chers parents, La source de vie et d'amour

A mes chers frères « Amani et Nafaa », source de joie et de bonheur

A toute ma famille, source d'espoir et de motivation

À tous mes amis, source de force et d'encouragement

À Maroua, ma chère amie avant l'appariement

~~ Ghozlane~~

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

*A mes très chers parents pour leur patience, leur soutien
Et leur sacrifice qui m'ont poussé à aller jusqu'au bout de
Cette tâche, que dieu me les garde.*

A mon frère : Oussama, et ma sœur : Djouhaina

A toute ma famille : Abdelaziz et Hamadi

A mon binôme : Ghozlane

A mes Amies : Ikhlaz, Menal, Roufia

A mes cousines qui ont été une source de motivation

~~ Maroua~~

Table des matières

Table des matières

Remerciements et dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction générale	1

Partie 1 Synthèse bibliographique

Chapitre I Étude générale sur DAPROSAL 0,05% 3%

1.	Introduction	3
2.	Présentation des maladies	3
2.1.	Psoriasis	3
2.1.1.	Définition	3
2.1.2.	Les formes de psoriasis	4
2.1.2.1.	Les formes classiques	4
2.1.2.2.	Les formes plus rares	5
2.1.2.3.	Les formes graves	6
2.2.	Le lichen	7
2.2.1.	Définition	7
2.2.2.	Les formes de lichen	8
2.2.2.1.	Le lichen plan idiopathique cutané	8
2.2.2.2.	Le lichen plan idiopathique des muqueuse	9
2.3.	Le dermatite séborrhéique	10
3.	Présentation de médicament	11
3.1.	Définition d'une pommade	11
3.2.	Définition d'une principe active	11
3.3.	Définition d'excipient	11
3.4.	La classe dermocorticoïde	11
3.5.	Nom du médicament	11

3.5.1	Qu'est-ce que DAPROSAL	11
3.5.2.	Composition	12
3.5.2.1.	Bétaméthasone dipropionate	12
3.5.2.2.	Acide salicylique	13
3.5.2.3.	Paraffine liquide	14
3.5.2.4.	Vaseline blanche	14
3.5.3.	Dans quels cas est-il utilisé ?	14
3.5.4.	Comment prendre DAPROSAL Pommade dermique ?	15
3.5.5.	Dans quels cas ne pas l'utiliser ?	15
3.5.6.	Mises en garde et précautions d'emploi	16
3.5.7.	Autres médicaments et DAPROSAL	16
3.5.8.	Les effets indésirables éventuels	16
3.5.9.	Conservation	17

Chapitre II Contrôle de qualité dans l'industrie pharmaceutique

1.	Définition de la qualité	18
2.	Définition de l'assurance qualité	18
3.	La qualité en industrie pharmaceutique	18
4.	Les bonnes pratiques de laboratoire	19
4.1.	Les principes des BPL	19
5.	La pharmacopée européenne	21
5.1.	Définition de la pharmacopée européenne	21
5.2.	Le rôle de la pharmacopée européenne	21
6.	Définition de contrôle qualité	22
6.1	Contrôle physico-chimique	22
6.1.1.	Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)	22
6.1.2.	La chromatographie sur couche mince (CCM)	24
6.2.	Contrôle microbiologique	24

Chapitre III Présentation de l'entreprise

1.	Présentation de la société	26
1.1.	PHYSIOPHARM Laboratoire	26
1.2.	Le site de production de PHYSIOPHARM Laboratoire	26

1.3.	Informations de contact	27
------	-------------------------------	----

Partie 2 Etude expérimentale

Chapitre I Matériel et méthodes

1.	Matériel et méthodes	29
1.1.	Contrôle physico-chimique	29
1.1.1.	Caractères	29
1.1.2.	Uniformité de masse	29
1.1.3.	Dosage du principe actif	30
1.1.3.1.	Le principe actif bétaméthasone dipropinate	30
1.1.3.2.	Le principe actif acide salicylique	32
1.1.4.	Identification du principe actif Acide salicylique par CCM	34
1.1.5.	Dosage des produits de dégradation du principe actif bétaméthasone	35
1.2.	Contrôle Microbiologique	37
1.2.1.	Echantillonnage	37
1.2.2.	Mode opératoire	37
1.2.2.1.	Dénombrement des germes aérobies viables totaux (Ph, Eur,2.6.12)	37
1.2.2.1.	Levures et Moisissure	38
1.2.2.2.	Recherche de germes fongique spécifique (Ph, Eur 2.6 .13)	38

Chapitre II Résultats et discussion

1.	Résultats et discussions	40
1.1.	Contrôle physico-chimique	40
1.1.1.	Caractères	40
1.1.2.	Uniformité de masse	40
1.1.3.	Dosage du principe actif	41
1.1.3.1.	Le principe actif bétaméthasone dipropinate	41
1.1.3.2.	Le principe actif acide salicylique	43
1.1.4.	Identification du principe actif Acide salicylique par CCM	45
1.1.5.	Dosage des produits de dégradation du principe actif bétaméthasone	46
1.2.	Contrôle Microbiologique	51

Conclusion

1.	Conclusion et perspectives	53
----	----------------------------------	----

Résumés

1.	Résumé	54
----	--------------	----

2.	ملخص	55
----	------------	----

2.	Abstract	56
----	----------------	----

	Références bibliographiques	57
--	-----------------------------------	----

Annexes

Listes des abréviations

Ae : Aire Bétaméthasone dipropionate dans la solution essai.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

At : Aire Bétaméthasone dipropionate dans la solution témoin.

BPF : les Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CCM : La chromatographie sur couche mince

Ce : concentration de Bétaméthasone dipropionate dans la solution essai

Ct : concentration de Bétaméthasone dipropionate dans la solution témoin.

GMP : Good Manufacturing practices

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

ISO : International Organization for Standardization

Ph, Eur : Pharmacopée Européenne.

RSD : Relative Standard déviation

SAB : Milieu gélosé Sabouraud dextrosé gélosé

S. A.R.L : Société à Responsabilité Limitée

t : teneur en eau

T : titre en pour cent (%)

TR : temps de rétention

TSB : Milieu liquide aux pépones de caséine et de soja

TSE : Solution tampon peptonée au chlorure de sodium

TSEA : Milieu gélosé aux péptone de caséine et de soja

UFC : Unité Formant Colonie.

UV : ultra-violet

VRBG : Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose

Z.I : zone industrielle

Listes des tableaux

Tableau 1 : Les résultats d'uniformité de masse.....	41
Tableau 2 : Temps de rétention et aires de bétaméthasone dipropionate standard.	41
Tableau 3 : Temps de rétention et aires de bétaméthasone dipropionate dans l'échantillon. ...	42
Tableau 4 : Le résultat de calcul du pourcentage de bétaméthasone dipropionate.	43
Tableau 5 : Temps de rétention et aires d'acide salicylique standard.....	44
Tableau 6 : Temps de rétention et aires d'acide salicylique dans le produit fini.....	44
Tableau 7 : Le résultat de calcul du pourcentage d'acide salicylique.....	45
Tableau 8 : Temps de rétention et aires des pics de la phase mobile.....	47
Tableau 9 : Temps de rétention et aires des pics de méthanol.....	48
Tableau 10 : Temps de rétention et aires de bétaméthasone dipropionate standard.	49
Tableau 11 : Temps de rétention et aires de pommade daprosal 0,05% 3%.....	49
Tableau 12 : Les résultats de temps de rétention et l'aire des impuretés	50
Tableau 13 : Les résultats de pourcentage total des impuretés	50
Tableau 14 : résultats de contrôle qualité microbiologique	51

Listes des figures

Figure 1: Les composants de la peau.	3
Figure 2: Formes classiques de Psoriasis A. psoriasis en gouttes. B. psoriasis en plaques.	4
Figure 3: Psoriasis du cuir chevelu.	5
Figure 4: Psoriasis des ongles.	5
Figure 5: Psoriasis palmoplantaire.	6
Figure 6: Psoriasis de pustuleux.	7
Figure 7: Le lichen A. le lichen dans les lèvres. B. Le lichen dans les pieds.	7
Figure 8: Les formes de lichen A. le lichen muqueux. B. le lichen cutané.	8
Figure 9: Séborrhéique dans la peau de visage.	10
Figure 10: La pommade DAPROSAL 0,05% 3%.	12
Figure 11: Di propionate _17,21 de bétaméthasone.	12
Figure 12: Acide salicylique.	13
Figure 13: HPLC A. HPLC classique. B. HPLC moderne.	23
Figure 14: Identification par plaque CCM	24
Figure 15: PHYSIOPHAR laboratoire.	26
Figure 16: Le site de laboratoire PHYSIOPHARM.	26
Figure 17: Les gammes des produits de laboratoire PHYSIOPHARM.	27
Figure 18 : Chromatogramme de bétaméthasone dipropionate standard.	42
Figure 19 : Chromatogramme de bétaméthasone dipropionate dans l'échantillon.	42
Figure 20 : Chromatogramme d'acide salicylique standard.	44

Figure 21 : Chromatogramme d'acide salicylique dans le produit fini.....	44
Figure 22 : Chromatogramme d'acide salicylique sur plaque CCM	46
Figure 23 : Chromatogramme de la phase mobile.	47
Figure 24 : Chromatogramme de méthanol	48
Figure 25 : Chromatogramme de bétaméthasone dipropionate standard.....	48
Figure 26 : Chromatogramme de pommade daprosal 0,05% 3%	49

Introduction général



Introduction générale

A la fin du XIXe siècle, les médicaments étaient fabriqués par chaque pharmacien, depuis la découverte des maladies et l'émergence de la science médicale, car les peuples anciens comptaient sur l'utilisation de plantes dans le traitement de diverses maladies, après l'émergence de son succès dans le soulagement des symptômes associés à la maladie, et les remèdes à base de plantes sont encore utilisés jusqu'à cette époque, dont la plupart sont considérés comme des composants de traitements chimiques, qui ont été découverts après que la science médicale a atteint des stades avancés de recherche et de découverte basés sur des études scientifiques précises, ont contribué à l'extraction de composés pharmaceutiques pour traiter de nombreuses maladies difficiles à traiter dans le passé.

L'industrie pharmaceutique moderne est née avec le développement des médicaments de synthèse issus de la chimie. Les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux tirent en général leur origine du développement de la chimie. Récemment, L'industrie pharmaceutique subit l'influence de plusieurs facteurs dynamiques de nature scientifique, sociale ou économique. De nombreux groupes pharmaceutiques sont présents sur les marchés nationaux et multinationaux, de sorte que leurs activités et leurs produits sont soumis aux lois, aux règlements et aux politiques qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays (Spilker, 1994) (Keith D).

En Algérie, l'industrie pharmaceutique est considérée comme un élément important du système de santé. Cette industrie a joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité

Parmi les laboratoires pharmaceutiques en Algérie nous avons choisi la société « PHYSIOPHARM LABORATOIRE » pour effectuer notre stage de fin d'étude

Physiopharm laboratoire est l'un des industries pharmaceutiques les plus importants en Algérie parce que c'est une ancienne usine qui produit de nombreux médicaments et distribue également ses produits à tout l'état algérien

Notre travail est structuré de deux parties la première « la synthèse bibliographique » elle est aussi divisée en trois chapitres, le premier intitulé « étude générale sur la pommade daprosal 0,05% 3% », Au cours du deuxième chapitre, nous avons abordé le « contrôle qualité » le dernier s'intéresse à la présentation générale de l'industrie pharmaceutique, la deuxième partie « partie pratique » l'objectif de ce travail et de suivre le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de médicament

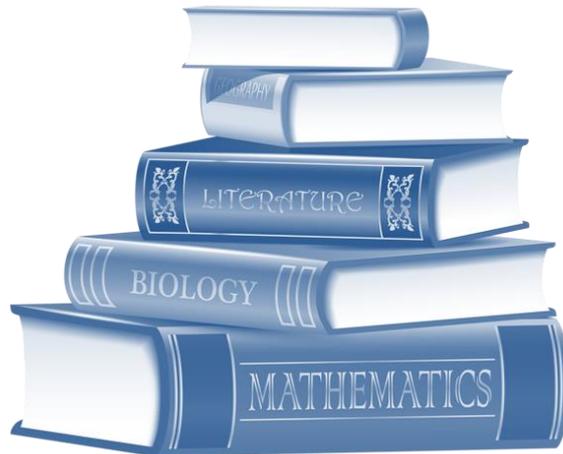
sous forme pommade qui est daprosal 0,05% 3%et d'estimer si ces procédures répondent aux normes de la 8^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne.

Partie 1

Synthèse bibliographique



Chapitre I
Étude générale sur
DAPROSAL 0,05% 3%



1. Introduction

La peau est composée de quelque 2 000 milliards de cellules et d'une épaisseur de 4 mm qui est constituée de trois couches de tissus (l'épiderme, le derme, l'hypoderme) (figure 1). Et elle constitue une frontière mécanique, physique, chimique et immunologique d'une efficacité remarquable. Elle protège notre organisme des agressions du monde extérieur comme le soleil, les microbes...etc.

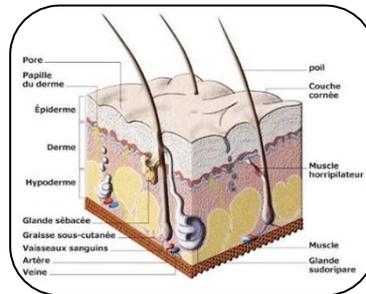


Figure 1: Les composants de la peau.

Comme toute partie de notre corps, la peau a « ses » maladies : acné, psoriasis, eczéma, lupus, vitiligo, dermatite.... Ces maladies affectent la peau humaine des adultes et des enfants et il existe des maladies cutanées infectieuses et non contagieuses.

Aujourd'hui les traitements contre ces maladies il ne vise pas à faire disparaître définitivement la maladie, mais traiter les symptômes et à prévenir les récurrences par une prise en charge au long cours. Le traitement repose sur l'utilisation de crèmes ou pommades à base de corticoïdes appelées dermocorticoïdes. Elles permettent de traiter les lésions lorsqu'elles apparaissent et sont arrêtées quand elles s'améliorent (Alexandra Bresson, 2021).

2. Présentation des maladies

2.1. Psoriasis

2.1.1 Définition

Le psoriasis est une maladie génétique à médiation immunitaire qui se manifeste dans la peau ou les articulations ou les deux.

Le psoriasis présente de nombreux défis, notamment prévalence élevée, chronicité, défiguration, handicap et comorbidité associée. Comprendre le rôle de l'immunité fonction dans le psoriasis et l'interaction entre le système immunitaire inné est adaptatif a aidé à gérer cette maladie complexe, qui affecte les patients bien au-delà de la peau (Boehnck, et al; (2015).

2.1.2. Les formes de psoriasis

2.1.2.1 Les formes classiques

- Le psoriasis en plaques

La lésion typique est une plaque érythémato-squameuse, c'est-à-dire une plaque rouge, bien limitée, arrondie ou ovalaire, recouverte de morceaux de peau blanchâtre qui se détachent. La partie de peau qui se détache peut-être très épaisse. Lorsqu'on gratte ou que l'on décape par des traitements cette partie superficielle, subsiste une rougeur de la peau. La taille des lésions est variable allant de simples lésions arrondies de petite taille - psoriasis en gouttes - à de véritables plaques étendues - psoriasis en plaques -. Le nombre de ces lésions est également variable. Elles sont habituellement nombreuses dans « le psoriasis en gouttes », alors que dans le psoriasis en plaques, il peut y avoir une plaque isolée ou au contraire de multiples lésions. Les zones les plus fréquemment atteintes sont les zones exposées aux frottements : coudes et bord externe de l'avant-bras, genoux... (Figure 2) (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

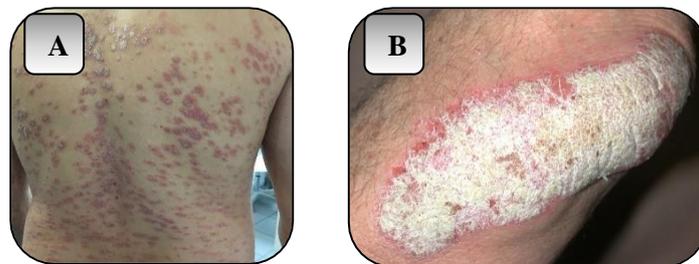


Figure 2: formes classiques de Psoriasis **A.** psoriasis en gouttes. **B.** psoriasis en plaques.

- Le psoriasis du cuir chevelu

A l'image de ce que l'on observe sur la peau, les lésions siègent surtout sur la bordure frontale, la nuque, derrière les oreilles, formant comme un « bandeau ». Elles peuvent aussi recouvrir la totalité du cuir chevelu et former une véritable carapace : on parle alors de casque psoriasique. Les cheveux sont englués dans les plaques et peuvent parfois tomber ou se casser avec les squames de manière transitoire, surtout en cas de grattage qui est fréquent dans cette localisation (Figure 3) (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).



Figure 3: psoriasis du cuir chevelu.

- Le psoriasis des ongles ou psoriasis unguéal

Dans les ongles peuvent présenter de légères déformations punctiformes à l'image d'un « dé à coudre », s'épaissir, se déformer ou se décoller du doigt. Sous l'ongle qui peut perdre de sa transparence, la peau peut être très épaisse (hyperkératose sous-unguéale) (Figure 4) (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).



Figure 4: psoriasis des ongles.

2.1.2.1. Les formes plus rares

- Le psoriasis inversé ou psoriasis des plis

Dans cette forme de psoriasis, la localisation des lésions ne concerne pas les zones de frottement en relief, mais prédomine dans les plis (zones inversées) comme les plis inguinaux, les creux axillaires, les plis sous-mammaires. Les lésions sont ici plus inflammatoires que squameuses. Cette forme est trompeuse, parfois prise à tort pour une mycose (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

- Le psoriasis des muqueuses

Le psoriasis peut toucher les muqueuses. Dans la bouche, il donne un aspect de langue « géographique » avec des zones un peu épaissies blanchâtres indolores. Les régions génitales peuvent être le siège de plaques rouges ne desquamant pas. Les lésions peuvent être à l'origine de démangeaisons et brûlures (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

- Le psoriasis palmo-plantaire

La localisation des lésions aux paumes et aux plantes n'est pas rare dans le psoriasis Il s'agit donc d'une forme particulière de psoriasis dite « psoriasis palmo-plantaire ». La peau épaissie perd de sa souplesse et elle se fissure. Ces fissures sont douloureuses, elles peuvent saigner et elles sont surtout très invalidantes, gênant le patient dans sa vie quotidienne et sociale et professionnelle (Figure 5) (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).



Figure 5: psoriasis palmoplantaire.

- Le psoriasis du visage

C'est une localisation plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Il se manifeste par des plaques rouges ou rosées du centre du visage et/ou de sa périphérie plus ou moins squameuses (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

2.1.2.3. Les formes graves

- Le psoriasis érythrodermique

Il s'agit d'un psoriasis généralisé atteignant plus de 90% de la peau. Il existe une desquamation abondante et la peau peut être mise à nu, donc être toute rouge (érythrodermie). Il s'agit d'une forme grave de psoriasis car elle peut se compliquer de surinfections, de dérèglement de la température corporelle et d'anomalies de l'équilibre ionique. Une hospitalisation est nécessaire pour sa prise en charge (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

- Le psoriasis pustuleux

Cette forme est caractérisée par des pustules jaunâtres localisées au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds. Il survient soit d'emblée, soit sur un psoriasis déjà connu. Dans les formes localisées aux mains et aux pieds, il existe un handicap fonctionnel souvent important, avec des

difficultés à la marche et aux travaux manuels. L'évolution est parfois grave, pouvant menacer le pronostic vital (Figure 6) (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).



Figure 6: psoriasis de pustuleux.

- Le rhumatisme psoriasique

Dans 20% des cas de psoriasis, il existe une atteinte articulaire associée. Elle peut être responsable de douleurs aussi de déformations liées à des destructions articulaires irréversibles (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

- Le psoriasis au cours de l'infection par le VIH

Le psoriasis au cours de l'infection par le VIH est souvent plus grave et réfractaire aux traitements conventionnels, mais répond bien aux traitements de l'infection virale elle-même (Pr Manuelle VIGUIER, 2019).

2.2. Le lichen

2.2.1. Définition

Le lichen plan est une dermatose inflammatoire chronique et récidivante qui survient préférentiellement chez l'adulte d'âge moyen et concerne environ 0,2 à 1% de la population, dont la cause n'est pas connue ou est multifactorielle (Figure 7) (Dr Fabie

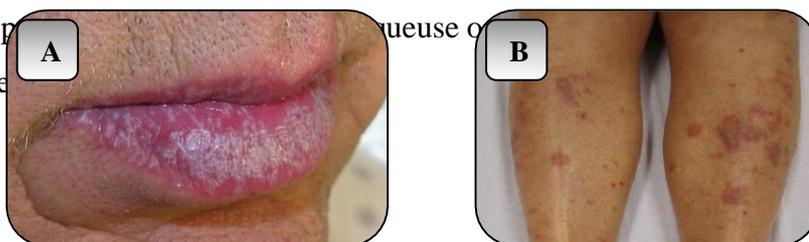


Figure 7: le lichen **A.** le lichen dans les lèvres. **B.** Le lichen dans les pieds.

2.2.2. Les formes de lichen

On distingue le lichen plan cutané et le lichen plan des muqueuses (Figure 8).



Figure 8: Les formes de lichen **A.** le lichen muqueux. **B.** le lichen cutané.

2.2.2.1. Le lichen plan idiopathique cutané

Il se présente, dans sa forme typique, comme des élevures de peau squameuses violacées qui démangent, situées sur les poignets et les chevilles notamment. Le lichen plan peut revêtir différents aspects morphologiques on distingue (Dr Fabienne TROUCHE ; 2022)

- Le lichen plan folliculaire

Le lichen plan prend l'aspect de petites croûtes centrées par le follicule pileux (spinulosisme).

- Le lichen plan verruqueux

Les plaques roses, violacées ou rouges bistre sont épaisses et recouvertes parfois de squames épaisses, habituellement localisées sur les faces antérieures des jambes.

- Le lichen plan squameux psoriasiforme

Parfois étalés avec plaques mal limitées.

- Le lichen plan érosif

Au niveau des pieds parfois des doigts, du dos. Les plaques sont à vif après un décollement de l'épiderme suite à des vésicules ou bulles surmontant les plaques roses.

- Le lichen plan pigmentaire

D'emblée surtout localisée au niveau des plis.

- **Le lichen plan linéaire**

Est constitué de lésions linéaires pouvant apparaître le long de marques de grattage ou sur des cicatrices. Il ne doit pas être confondu avec un lichen striatus, un hamartome linéaire ou un psoriasis linéaire.

- **Le lichen plan annulaire**

Se présentant sous forme de plaques en anneaux. Chez l'homme, les lésions annulaires sont surtout localisées sur le gland du pénis et peuvent être associées à des lésions buccales.

- **Le lichen plan actinique**

Apparaît exclusivement sur les zones exposées au soleil, en particulier le visage, avec trois aspects cliniques différents, plaques nummulaires bien limitées avec un centre hyperpigmenté entouré d'une zone moins pigmentée, nappes pigmentées évoquant un mélasma ou forme dyschromique plus rare atteignant le cou et la face dorsale des mains.

- **Le lichen plan atrophique**

Il peut être un stade évolué des lésions annulaires ou hypertrophiques. Surtout situé sur les membres inférieurs.

2.2.2.2. Le lichen plan idiopathique des muqueuses

- **Le lichen plan buccal**

L'atteinte est souvent isolée et est assez fréquente. Il se présente sous plusieurs formes possibles. Forme réticulée de la face interne des joues, non douloureuse ou forme hyperkératosique leucoplasique (plaques blanches), parfois verruqueuses. Forme érosive (parfois bulleuse) et forme atrophique avec dépapillotions du dos de la langue.

Les cas de lichen plan buccal représentent 50% des cas. Des lésions ressemblant à des ulcères douloureux peuvent aussi apparaître dans la bouche. Une extension à l'œsophage est possible, souvent associé à un lichen plan érosif, peut aboutir à une sténose et un risque de cancérisation.

- Le lichen plan génital

L'atteinte vulvaire se présente ou forme de taches blanches, réticulées, érosives et atrophiques, comme dans l'atteinte buccale ; Elles sont parfois difficiles à diagnostiquer. Le prurit est souvent présent. Il existe le lichen plan vulvo-vaginal-gingival ou péno-gingival associant les différentes localisations, et se manifestant par des lésions érosives douloureuses, et chroniques, répondant mal aux traitements. L'évolution est marquée par un risque d'accolements (synéchies) inter labiales ou vaginales, et vers une atrophie et une sclérose des muqueuses. Il existe un risque rare de transformation maligne en carcinome épidermoïde.

- Le lichen plan conjonctival

Il est rare, parfois sévère avec un risque cicatriciel fonctionnel majeur. Il se présente souvent sous une forme de kérato-conjonctivite chronique.

2.3. La dermatite séborrhéique

La dermatite séborrhéique est une maladie inflammatoire fréquente des régions cutanées qui comportent une forte densité de glandes sébacées (p. ex., visage, cuir chevelu, sternum). La cause en est inconnue, mais *Malassezia spp*, une levure ubiquitaire de la peau, joue un rôle important. La dermatite séborrhéique est observée avec une fréquence accrue chez les patients infectés par le VIH et chez ceux présentant certains troubles neurologiques. La dermatite séborrhéique provoque parfois un prurit, des pellicules et une desquamation jaune et grasse sur le cuir chevelu, le long de la racine des cheveux et sur le visage. Le diagnostic repose sur l'examen. Le traitement repose sur les antifongiques, les corticostéroïdes topiques, le goudron et les kératolytiques (Figure 9) (Thomas M, et al ; 2021).



Figure 9: séborrhéique dans la peau de visage.

3. Présentation de médicament

3.1 Définition d'une pommade

Les pommades sont des « préparations semi-solides composées d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dissoutes ou dispersées des substances liquides ou solides. Elles sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur les muqueuses » (M.-. BOLZINGER, S. et al., 2016, 2015).

3.2. Définition d'un principe actifs

Est une substance comprise dans un produit médicamenteux, ayant une activité thérapeutique et qui, comparée aux excipients, se trouve en petite quantité (Anonyme1).

3.3. Définition d'excipient

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament (Anonyme 2).

3.4. La classe dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes représentent une partie non négligeable de l'arsenal thérapeutique en dermatologie de par leurs effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs, avec une indication dans de nombreuses dermatoses inflammatoires. Leurs effets secondaires cutanés constituent le revers de la médaille mais sont souvent surestimés. Les effets indésirables systémiques sont par contre plus rares (Céline Zenklusen, 2014).

3.5. Nom du médicament

Pommade DAPROSL 0,05 % / 3 % 15g.

3.5.1. Qu'est-ce que DAPROSAL

Daprosal est une pommade appartient à une classe de médicaments appelés dermocorticoïdes d'activité forte associés à l'acide salicylique, destinés à être appliqués sur la peau. La substance active

(la bétaméthasone) agit sur les mécanismes de l'inflammation et l'acide salicylique dissout la kératine (protéine responsable de l'épaississement de la peau) (Figure 10) (Anonyme 3).



Figure 10: la pommade DAPROSAL 0,05% 3%.

3.5.2. Composition

Un tube de 15g de pommade contient les composés suivants : (0.05% de bétaméthasone et 3% d'acide salicylique) comme des principes active plus des excipients le paraffine liquide et vaseline blanche.

3.5.2.1. Bétaméthasone dipropionate

Le dipropionate de bétaméthasone est l'ester 17,21-dipropionate de la bétaméthasone, un glucocorticoïde synthétique aux actions métaboliques, immunosuppressives et anti-inflammatoires.

Le dipropionate de bétaméthasone se lie à des récepteurs intracellulaires spécifiques des glucocorticoïdes et se lie ensuite à l'ADN pour modifier l'expression des gènes.

La synthèse de certaines protéines anti-inflammatoires est induite tandis que la synthèse de certains médiateurs inflammatoires est inhibée. En conséquence, il y a une réduction globale de l'inflammation chronique et des réactions auto-immunes (Figure 11).

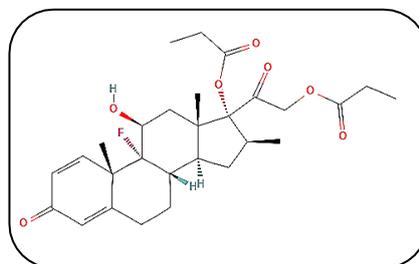


Figure 11: di propionate _17,21 de bétaméthasone.

▪ Synonymes

Dipropionate de bétaméthasone augmenté béloderm

Dipropionate de bétaméthasone

Diprolène, diprosone

- **Propriétés chimiques**

La formule moléculaire : $C_{28}H_{37}FO_7$

La masse moléculaire : 504 g/mol

Nom chimique : 9-fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate

- **Propriétés physiques**

Point de fusion $\pm 3^\circ$, entre 170° et 179° avec décomposition.

- **Description**

Poudre de couleur allant de blanc à crème, libre de substance étrangère.

3.5.2.2. Acide salicylique :

L'acide salicylique est une poudre cristalline composée de fines aiguilles, incolore ou presque blanc, au goût sucré, puis devient aigre et détesté. L'acide salicylique a des propriétés kératolytiques et fongicides, ce qui lui permet d'être si il est utilisé à l'extérieur dans le traitement des maladies de la peau, y compris les callosités et verrues et lors d'infections à dermatophytes. Des préparations contenant entre 2% et 6% d'acide salicylique seront utilisées pour le traitement du psoriasis, de l'acné et de la dermatite séborrhéique, des préparations contenant 60%. Ensuite, l'acide salicylique est utilisé contre les verrues plantaires, les cors et les callosités (Figure 12) LUPORSI Sophie. (2013).

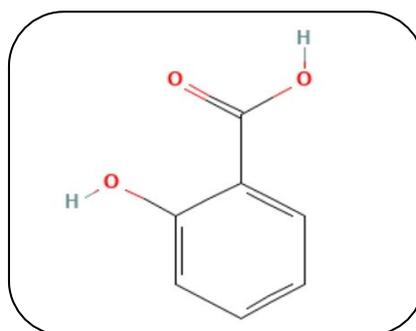


Figure 12: acide salicylique.

- **Synonyme**

Acide ortho-hydrox benzoïque

- **Propriétés chimiques**

La formule brute : $C_7H_6O_3$

La masse molaire : $138,1207 \pm 0,0069$ g/mol

Nom chimique : acide hydroxy-2 benzoïque

Pka : $pK_{a1} = 2,98$ à $20^\circ C$ (acide carboxylique) ; $pK_{a2} = 13,6$ (phénol) (Anonyme 4)

- **Propriétés physiques**

Température de fusion $159^\circ C$; point de sublimation : $76^\circ C$ (Anonyme 4)

3.5.2.3. Paraffine liquide

Il s'agit d'un mélange purifié d'hydrocarbures saturés liquides obtenu à partir du pétrole. C'est un liquide huileux, transparent, incolore, ne présentant pas de fluorescence à la lumière du jour (diffère en ce point de la vaseline blanche). En usage externe, la paraffine liquide est utilisée comme ingrédient de base des pommades LUPORSI Sophie. (2013).

3.5.2.4. Vaseline blanche

C'est un mélange purifié d'hydrocarbures semi-solides obtenus à partir du Pétrole et entièrement ou presque entièrement décoloré. La vaseline blanche n'est pas destinée à être administrée par voie orale. Masse blanche, ou sensiblement blanche, translucide, de consistance onctueuse, inodore et insipide, elle ne rancit pas, et permet une bonne Conservation ce qui explique qu'elle est souvent employée comme excipient.

Certaines peaux sensibles peuvent ne pas la supporter, ainsi des cas de réactions de Sensibilités et d'acné après utilisation par voie topique ont été rapportés. La vaseline est utilisée comme base constituante de pommades, et pour ses propriétés émoullientes LUPORSI Sophie. (2013).

3.5.3. Dans quels cas est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour traiter certaines maladies de la peau telles que :

Le psoriasis (maladie au long cours de la peau caractérisée par des plaques rouges et épaisses).

Le lichen (maladie qui provoque un épaississement de la peau et caractérisée par des boutons ou des plaques striées rouges ou violacées).

La dermite séborrhéique (maladie qui provoque une inflammation de la peau et une peau grasse) à l'exception du visage (Annexe 1).

3.5.4. Comment prendre DAPROSAL Pommade dermique ?

- **Posologie**

La posologie habituelle est en moyenne de 1 à 2 applications par jour.

- **Mode et voie d'administration**

Ce médicament doit être appliqué sur la peau, sur la zone à traiter. Puis effectuez un léger massage pour étaler la pommade avec un gant en plastique jusqu'à ce que celle-ci soit entièrement absorbée. Si vous n'avez pas utilisé de gant pour appliquer la pommade l'avez-vous les mains après l'application (Annexe 1).

3.5.5. Dans quels cas ne pas l'utiliser ?

N'utilisez jamais ce médicament dans les cas suivants

- Si vous êtes allergique aux substances actives (la bétaméthasone et/ou l'acide salicylique) ou à l'un des autres composants
- Si votre peau présente des lésions ulcérées.
- Si votre peau présente une lésion suintante.
- Si vous avez de l'acné.
- Si vous souffrez d'une maladie de la peau appelée rosacée (couperose).
- Si vous souffrez d'une infection de la peau due à un virus (herpès, zona, varicelle...), à une bactérie (impétigo...), à des champignons microscopiques ou à un parasite (Annexe 1).

3.5.6. Mises en garde et précautions d'emploi

Avant d'appliquer DAPROSAL®, les recommandations suivantes doivent être suivies

- N'appliquez pas ce médicament dans les yeux ou sur les muqueuses
- N'appliquez pas ce médicament sur le visage sauf en cas de prescription formelle de votre médecin,
- En raison de la possibilité de passage d'une partie des substances actives dans le sang, évitez les applications :
- Sur une grande surface, sous un pansement ou une couche imperméable en particulier chez les enfants.
- Cela pourrait entraîner un ralentissement de la croissance et un syndrome de cushing, reconnaissable par une prise de poids, un gonflement et une rougeur du visage
- Prolongées, sur le visage et dans les plis (Annexe 1).

3.5.7. Autres médicaments et DAPROSAL

Pommade dermique

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et Allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aptitude de conduite et utilisation de machine

La prise de ce médicament n'affectera pas votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

3.5.8. Les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas d'utilisation prolongée, les effets indésirables suivants peuvent survenir :

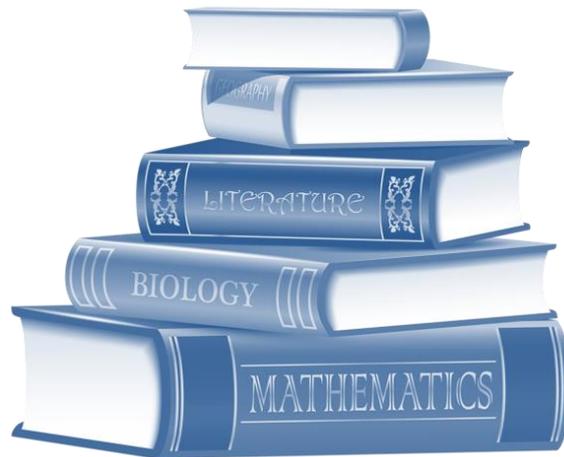
- Un amincissement et une fragilité de la peau.
- Une dilatation de petits vaisseaux sanguins (télangiectasies) à redouter particulièrement sur le visage.
- Des vergetures (surtout chez les adolescents),
- Des petites taches rouges sur la peau évoluant en bleus (purpura ecchymotique).
- Des rougeurs et des irritations autour de la bouche (dermatose péri-orale),
- L'apparition ou l'aggravation d'une rosacée (couperose),
- Une poussée d'acné,
- Des petits boutons contenant du pus (pustules),
- Un développement exagéré des poils (hypertrichose),
- Une décoloration de la peau (dépigmentation),
- Un retard de cicatrisation des plaies,
- L'apparition de croûtes noirâtres, plus ou moins épaisses (escarres),
- Des lésions cicatrisant difficilement avec un écoulement plus ou moins abondant au niveau des jambes (ulcères de jambes).
- Une vision floue (Annexe 1).

3.5.9. Conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Et ne pas laisser à la portée des enfants (Annexe 1).

Chapitre II

Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique



1. Définition de la qualité

Définition officielle de l'ISO « La Qualité c'est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confère son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » (Paula Marc).

2. Définition de l'assurance qualité

D'après la norme ISO 8402-94, l'assurance qualité c'est « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » (Anonyme 5).

3. La qualité en industrie pharmaceutique

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, en l'occurrence le médicament, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing practices (GMP). Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfique / risque suffisante pour satisfaire le patient. Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est :

- Efficace : effet thérapeutique requis et suffisant
- Sûr : la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité : qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (via les essais cliniques et précliniques), et la qualité (via les contrôles mis en place par le fabricant). Éléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système qualité efficace (Laurent BUISINE, 2016).

4. Les bonnes pratiques de laboratoire

Depuis 1978, les « Bonnes Pratiques de Laboratoire » réglementent l'assurance qualité dans la recherche et le développement de produits pharmaceutiques et visent ainsi à éviter les scandales sanitaires dans l'industrie pharmaceutique. Émises au niveau mondial, les directives qu'elles contiennent sont aujourd'hui reconnues à l'international. Bien que les mesures des BPL dépendent de la taille des entreprises et instituts, certaines normes doivent être respectées dans toutes les activités de laboratoire. L'autorisation d'opérations liées aux BPL ne peut être donnée que si tous les contrôles ont été effectués et entièrement documentés (Anonyme 6, 2015).

4.1. Les principes des BPL

- Organisation et personnel de l'installation d'essai
- Programme d'assurance qualité
- Installations
- Appareils, matériaux et réactifs
- Systèmes d'essai
- Éléments d'essai et de référence
- Modes opératoires normalisés
- Réalisation de l'étude
- Établissement du rapport sur les résultats de l'étude
- Stockage et conservation des archives et des matériaux

Chapitre 1 : Organisation et personnel de l'installation d'essai

- De la direction : doit veiller au respect des principes relatifs aux BPL dans l'installation d'essai
- Du directeur de l'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et assume la responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.

- Du responsable principal de l'essai s'assurera que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes applicables de BPL.
- Du personnel de l'étude prend connaissance du protocole d'essai le met en œuvre documente les résultats et reporte toute déviation au protocole (Anonymes 7,2021).

Chapitre 2 : Programme d'assurance qualité

- Les déviations
- Non conformités et actions correctives
- Les amendements (Anonymes 7,2021).

Chapitre 3 : Installations

- Installations et locaux
- Équipement et appareillage
- Les données électroniques et la validation des systèmes informatisés
- L'archivage (Anonymes 7,2021).

Chapitre 4 : Appareils, matériaux et réactifs

Chapitre 5 : Systèmes d'essai

- La gestion des produits étudiés : éléments d'essai et de référence
- La gestion des réactifs
- Les systèmes d'essai et spécimens (Anonymes 7,2021).

Chapitre 6 : Eléments d'essai et de référence

Chapitre 7 : Modes opératoires normalisés

- L'organisation documentaire et la traçabilité
- La gestion des données et des enregistrements

- Données brutes : enregistrement, validation (Anonymes 7,2021).

Chapitre 8 : Réalisation de l'étude

- La mise en œuvre et la conduite des études
- Les différentes phases de l'étude,
- Documentation des activités,
- Suivi de l'étude,
- Gestion des éléments imprévus et décisions en cours d'étude
- Gestion des données issues de l'étude (Anonymes 7,2021).
- Clôture de l'étude.

Chapitre 9 : Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

Chapitre 10 : Stockage et conservation des archives et des matériaux

5. La pharmacopée européenne

5.1. Définition de la pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle qualité durant toute la vie des médicaments.

Elles concernent la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les Etats signataires de la Convention (Anonyme 8).

5.2. Le rôle de la pharmacopée européenne

Le rôle de la Pharmacopée européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et

de ses composants. Ces spécifications doivent être appropriées puisqu'elles constituent, pour le patient, l'une des garanties fondamentales en matière de sécurité d'emploi des médicaments. En outre, leur existence facilite la libre circulation des médicaments au sein de l'Europe et au-delà.

Les monographies et autres textes de la Pharmacopée européenne sont élaborés de façon à répondre aux besoins :

- Des autorités réglementaires,
- Des services chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants,
- Des fabricants de médicaments et de leurs différents composants.

La Pharmacopée européenne est largement utilisée à l'échelle internationale. La mondialisation et l'expansion du commerce international dans le domaine du médicament ayant renforcé la nécessité de développer des normes de qualité de portée mondiale, la Commission travaille en collaboration étroite avec tous les utilisateurs de la Pharmacopée à travers le monde (Anonyme 9).

6. Définition de contrôle qualité

Le Contrôle qualité est une partie du système de gestion de la qualité, et est utilisé pour Le but de détecter, d'évaluer, et de corriger les erreurs dues à un défaut du système d'analyse, des conditions liées à l'environnement ou des conditions d'exécution de l'opérateur avant que les résultats ne soient rendus (Anonyme 10).

6.1 Le contrôle physicochimique

Pour analyser la conformité d'un médicament aux normes et à la validité, plusieurs procédures analytiques qualitatives et quantitatives, telles que des doses volumétriques, des dosages spectrophotométriques UV/visibles, spectrophotométrie infrarouge, Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ... et de nombreuses autres méthodes d'analyse, sont utilisées.

6.1.1 Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC)

La chromatographie est une technique d'isoler ou de purifier un ou plusieurs composés d'un mélange afin de les identifier et de les quantifier.

Initialement, la chromatographie liquide a été réalisée à l'aide de colonnes de verre. Le liquide était immobile par gravité ou sous basse pression lors de son passage dans la phase. Des manipulations

ont ensuite été effectuées à une pression plus élevée pour améliorer le débit. C'est ce qu'on appelle la chromatographie liquide à haute pression (CLHP). Lorsque nous avons perfectionné l'approche, la pression P est rapidement devenue la performance P. (diminution de la taille des particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...) (Figure 13) (Anonyme 11).

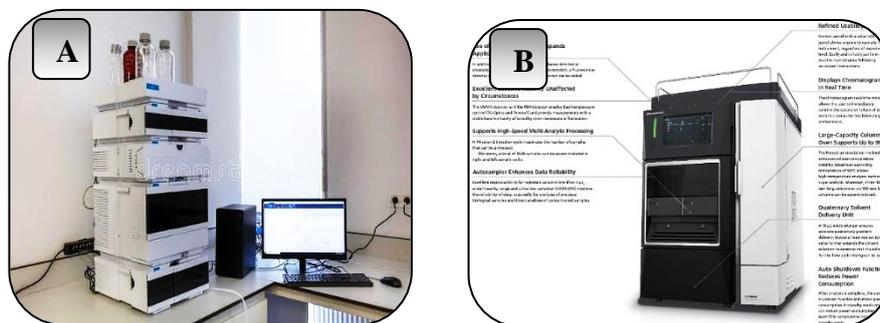


Figure 13: HPLC A. HPLC classique. B. HPLC moderne.

■ Principe

Un solvant est utilisé pour dissoudre les composés à séparer (solutés). Cette combinaison est injectée phase liquide mobile (éluant). Selon la composition des molécules, elles interagissent à des degrés avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile est pompée à travers l'appareil chromatographique par une pompe haute pression.

Le mélange à analyser est injecté puis passé à travers l'appareil chromatographique. Les produits chimiques sont ensuite dispersés en fonction de leur affinité entre les phases mobile et stationnaire.

Les différents solutés se distinguent par un pic en sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (Anonyme 11).

6.1.2 La chromatographie sur couche mince (CCM)

La CCM est principalement basée sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou une combinaison de solvants qui se déplace le long d'une phase stationnaire placée sur une plaque de verre ou une feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium.

Après la mise de l'échantillon sur la phase stationnaire, les composés migrent à un rythme déterminé par leur nature et le solvant (Figure 14) (Anonyme 12).

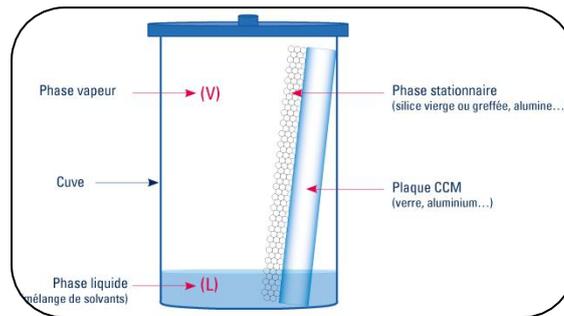


Figure 14: Identification par plaque CCM

▪ Principe

Lorsque la plaque de dépôt d'échantillon est placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire principalement par capillarité. De plus, chaque composant de l'échantillon se déplace indépendamment derrière le front de solvant.

Cette vitesse est déterminée par les forces électrostatiques qui maintiennent le composant sur la plaque fixe d'une part, et sa solubilité dans la phase mobile d'autre part. En conséquence, les composés migrent alternativement de la phase stationnaire vers la phase mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des processus d'adsorption. Les composés à faible polarité se déplacent plus rapidement que les composants polaires en chromatographie sur couche mince (Anonyme 12).

6.2. Le contrôle microbiologique

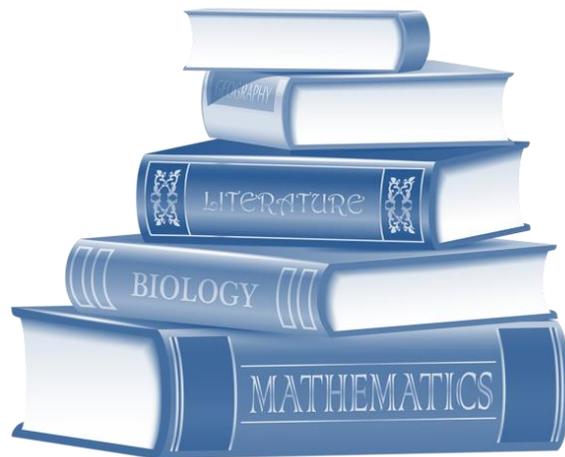
La microbiologie est la science qui étudie les bactéries, les levures, les moisissures et les virus : cette définition du dictionnaire fournit le domaine d'étude auquel le contrôle des produits non stériles devrait s'appliquer. À ce jour, il est à noter que les principales normes ou monographies utilisées visent principalement les bactéries, les levures et les moisissures, avec peu d'attention accordée aux virus.

L'eau, en revanche, est un vecteur de transport parfait pour ce type de micro-organisme car c'est une matière première dans de nombreuses formules ou procédés de fabrication, ainsi qu'un agent de nettoyage. En conséquence, nous nous limiterons à quantifier les trois premiers types de micro-organismes de cette étude, laissant le reste à la virologie.

La présence de flore mésophile doit être réglementée, ou pour des raisons économiques, recherchée et quantifiée sur un large éventail de produits liés à la santé, notamment les médicaments et leurs matières premières de départ ou de transformation, les cosmétiques et leurs matières premières de départ ou de transformation et enfin les dispositifs médicaux (ROCHE, et al ; 2006).

Chapitre III

Présentation de l'entreprise



1. Présentation de la société

1.1. PHYSIOPHARM Laboratoire

Est une unité de production de médicament à usage humaine, elle fait partie du groupe Zedpharm, leader national dans la distribution des médicaments destinés à préserver la santé, et améliorer le bien-être. Son objectif est de découvrir, développer et de commercialiser avec succès des produits innovants pour soigner les patients, et améliorer la qualité de la vie.

Présent depuis sa création en 1997, Le Groupe Zedpharm est présent sur tout le territoire national, avec un total de Cinq (05) sociétés de distributions et deux (02) unités de productions (Figure 15).



Figure 15: PHYSIOPHARM laboratoire.

1.2. Le site de production de PHYSIOPHARM Laboratoire.

Basé à Constantine, Z.I le RHUMEL, construit en 2008. Physiopharm laboratoires, a franchi l'étape de la fabrication des médicaments parmi les sociétés du groupe. Le site a une capacité de fabrication et conditionnement de plusieurs millions d'unités de médicaments sous formes sèches, liquides, pâteuses et injectables (Figure 16).

L'unité a commencé son activité avec la fabrication des formes sèches ;(comprimés, gélules et poudres). Et compte à entamer avec les formes liquides, pâteuses et injectables dans un future proche.

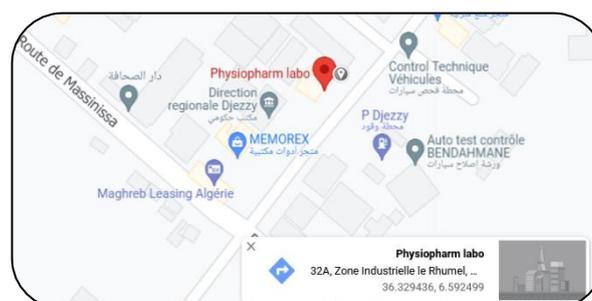


Figure 16: le site de laboratoire PHYSIOPHARM.

Physiopharm Laboratoire procède un laboratoire de contrôle qualité physicochimique et microbiologique bien équipés en matériel d'analyse moderne, permettant d'assurer une meilleure qualité de produit.

Dans un prochain avenir, Physiopharm Laboratoires compte ouvrir un Département de Recherche et Développement. Ce qui permet d'avoir ses propres formulations pour de nouveaux produits génériques.

Ce Département travaille en étroite collaboration avec le Département de contrôle de qualité selon des procédures rigoureuses.

Grace au dynamisme et au professionnalisme de sa jeune équipe dirigeante, constitué de pharmaciens, pharmacologues, biologistes et ingénieures, qui suivent régulièrement des formations en vue de l'obtention des certifications requises.

L'activité de l'entreprise a connu une croissance et une notoriété, ce qui permet de garantir la qualité et la sécurité de sa spécialité.

Physiopharm laboratoire, propose des produits variés allant de la gamme de diabétologie, pédiatrie, rhumatologie, dermatologie, gynécologie et de médecine générale (Figure 17).



Figure 17: les gammes des produits de laboratoire PHYSIOPHARM.

1.3. Informations de contact

- Raison sociale : physiopharm laboratoire
- Nature Siège
- Forme juridique : SARL
- Adresse : 32A, Zone industrielle Le Rhumel 25000 Constantine, Algérie
- Fax : 031616023 /24- 031616022

- Tél : 0770522758
- Email : relation.client@physiopharmlaboratoires.com
- Email : physiopharmproduction@gmail.com
- Contact : contact@physiopharmalgerie.com
- Web : www.physiopharm.dz

[Https ://www.physiopharmlaboratoires.com](https://www.physiopharmlaboratoires.com)

- Horaire 8 :00h – 17 :00h
- Logo :



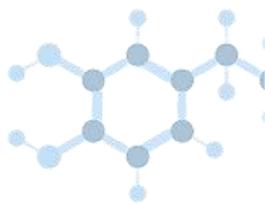
Partie 2

Etude expérimentale



Chapitre I

Matériel et méthodes



JRY



1. Matériel et méthodes

Le présent travail ayant pour objet, le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique d'un produit fini « Daprosal 0,05 % 3 % » pommade dermique, en suivant les recommandations de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition et le dossier technique fourni par le laboratoire physiopharm.

1.1. Contrôle physico-chimique

Afin d'assurer le contrôle de la qualité physico-chimique des principes actifs (Bétaméthasone et Acide salicylique) et les différentes impuretés dans le produit fini (Pommade Daprosal 0,05 % 3 % 15g), plusieurs essais sont exigés par la pharmacopée européenne 8^{ème} édition, à savoir : les essais liés à la nature et dosage du principe actif, les essais d'identification, le dosage de diverses impuretés ...etc.

1.1.1 Caractères

Pour déterminer l'aspect du produit, trois tubes de Daprosal 0.05% 3% fini ont été utilisés et examinés à l'œil nu, pour déterminer ses qualités extérieures de couleur, d'odeur et de texture et même s'il y a des bulles d'air ou non.

1.1.2 Uniformité de masse

Contrôle du poids unitaire

Le principe de cette analyse consiste à peser, 5 tubes remplis et vides, séparément et dans l'ordre, à l'aide d'une balance analytique de précision pour déterminer leur contenu moyen par soustraction, et comparer le résultat du calcul avec les normes.

Les normes 13,87g – 16,12g (15 ±7,5%)

Contrôle du poids moyen

À partir des résultats du poids précédent, calculez uniquement la moyenne et comparez-la avec les normes.

Les normes 14,25g – 15,75g (15 ±5%)

1.1.3. Dosage du principe actif

1.1.3.1. Le principe actif Bétaméthasone dipropionate

- **Identification**

Le pic principal du principe actif Bétaméthasone dipropionate de chromatogramme obtenu avec la solution essai lors du dosage principe actif par HPLC est semblable quant à son temps de rétention, au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

- **Principe**

Le dosage du principe actif Bétaméthasone dipropionate est réalisé par Chromatographie liquide à haute performance selon la méthode générale décrite à la pharmacopée Européenne (2.2.29) sur colonne en phase inverse.

- **Conditions chromatographiques**

Colonne : ZORBAX ECLIPSE C18 (150*4.6) mm, 5 μ m ou équivalent.

Débit : 1ml/min.

Volume d'injection : 20 μ l.

Température : 25°C.

Longueur d'onde : 254nm

Phase mobile : 65% Acétonitrile, 35% eau purifiée, en mode Isocratique.

- **Préparations des solutions**

- Phase mobile

Un bécher contenant 65ml d'Acétonitrile et 35ml d'eau purifiée, est déposé dans un agitateur jusqu'à ce que le mélange soit homogène. Le bécher est ensuite mis dans un bain ultrason jusqu'à disparition des bulles d'air du mélange.

▪ Solution témoin

La solution témoin est préparée par la solubilisation de 24mg de bétaméthasone dipropionate avec de méthanol dans une fiole jaugée de 20ml, après agitation, 1ml de la solution est prélevé et transférée dans une fiole de 20ml et le volume est complété avec du méthanol jusqu'au traits de jauge.

▪ Solution essai

Une quantité de 1,87de produit fini est pesée et introduite dans un bécher de 50ml avec 10ml de méthanol, et le mélange est chauffé sur un agitateur magnétique à 65°C. Après refroidissement le méthanol est récupéré dans une fiole de 20ml.

L'extraction est répétée avec 10 ml de méthanol, ce dernier est récupéré et complétée jusqu'au traits de jauge. La solution finale est filtrée par un filtre seringue puis injectée dans des Vials.

▪ Procédure

La solution témoin est injectée 5 fois et la solution essai 3 fois.

▪ Critères d'acceptation

Le pourcentage de % RSD de l'aire du pic Bétaméthasone dipropionate pour les 5 injections de la solution témoin doit être ≤ 2.0 %.

Le facteur de symétrie de chaque pic doit être entre 0.5 et 2.

▪ Calcul

Le calcul du pourcentage de Bétaméthasone dipropionate se fait avec la forme suivante :

$$teneur = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100 - t)}{100} \times 100$$

Sachant que :

A_e : Aire Bétaméthasone dipropionate dans la solution essai.

A_t : Aire Bétaméthasone dipropionate dans la solution témoin.

C_t : concentration de Bétaméthasone dipropionate dans la solution témoin.

Ce : concentration de Bétaméthasone dipropionate dans la solution essai

T : titre en pour cent (%)

t : teneur en eau

- **Les Norme**

Bétaméthasone dipropionate : 95%-105% (soit 61,085 mg à 67.515 mg par 100g de produit fini).

1.1.3.2. Le principe actif Acide salicylique

- **Identification**

Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution essai lors du dosage de l'acide salicylique par HPLC est semblable quant à son temps de rétention, au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

- **Principe**

Le dosage du principe actif acide salicylique est réalisé par Chromatographie liquide à haute performance selon la méthode générale décrite à la pharmacopée Européenne sur colonne en phase inverse.

- **Conditions chromatographiques**

Colonne : ZORBAX ECLIPSE C18 (150*4.6) mm, 5µm ou équivalent.

Débit : 1,2 ml/min.

Volume d'injection : 10µl.

Température : 25°C.

Longueur d'onde : 270 nm

Phase mobile : 40 volumes Méthanol pour HPLC, 60 volumes d'eau purifiée et 1 volume d'acide acétique. L'analyse se fait mode Isocratique.

- **Préparations des solutions**

- Phase mobile

Matériel et méthodes

Un bécher contenant 40 ml de méthanol, 60ml de l'eau purifiée et 1ml de l'acide acétique, est mis sur un agitateur. Après agitation, la solution préparée est filtrée sur un système de filtration sous vide.

▪ Solution témoin

Une quantité de 70mg de l'acide salicylique a été pesée et introduite dans une fiole jaugée de 25ml, avec un volume de 20ml de méthanol, après solubilisation le volume est complété avec le méthanol.

▪ Solution essai

Un bécher de 50ml contenant 2,32g de produit fini et 15ml de méthanol est mis sur un agitateur magnétique et chauffé à 65°C. La chauffe est arrêtée dès que la pommade a fondu, pour éviter l'évaporation de principe actif, après refroidissement le méthanol est récupéré dans une fiole de 25ml.

L'extraction est répétée de la même façon avec 10ml de méthanol, puis le volume est complété jusqu'au traits de jauge.

▪ Procédure

La solution témoin est injecté 5 fois et la solution essai 3 fois.

▪ Critères d'acceptation

Le % RSD de l'aire du pic d'acide salicylique pour les 5 injections de la solution témoin doit être \leq 2.0%. Le facteur de symétrie de chaque pic doit être entre 0.5 et 2.

▪ Calcul

Calculer le pourcentage d'acide salicylique se fait avec la forme suivante :

$$teneur = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100-t)}{100} \times 100$$

Sachant que :

A_e : Aire de l'acide salicylique dans la solution essai.

A_t : Aire de l'acide salicylique dans la solution témoin.

C_t : concentration de l'acide salicylique dans la solution témoin.

C_e : concentration de l'acide salicylique dans la solution essai

T : titre en pour cent (%)

t : teneur en eau

- **Norme de libération**

Acide salicylique 95% - 105% (soit 2,85mg à 3,15mg par 100g de produit fini).

1.1.4. Identification du principe actif Acide salicylique par CCM

- **Principe**

L'identification du principe actif Acide salicylique se fait par Chromatographie sur couche mince selon la méthode générale décrite dans l'USP Pharmacopée des Etats Unis (201).

- **Conditions chromatographiques**

Plaque : plaque au gel de silice

Phase mobile : Chloroforme 30%, acétone 30%, alcool isopropylique 15%, méthanol 15% et hydroxyde d'ammonium 10%.

Dépôt : 5 μ l.

Développement : 15 cm

Séchage : à l'air

- **Préparations des solutions**

- **Solution témoin**

La solution témoin est préparée en dissolvant 30mg d'acide salicylique standard dans un volume de 25ml d'un mélange de volume égaux de chloroforme et de méthanol.

- **Solution essai**

La solution d'essai est préparée en dissolvant 1g de pommade dans un mélange de volumes égaux de chloroforme et de méthanol donc c'est à peu près l'équivalent de 30 mg d'Acide salicylique.

▪ Procédure

Un volume de 5 µl de chaque solution témoin et essai est appliqué à des ponts séparés à 2,5 cm du bord inférieur d'une couche mince de 20 x 20 cm revêtue d'une couche de 0,25 mm de mélange de gel de silice chromatographie, et laisser les taches sécher.

Le chromatogramme est développé dans un système de solvants constitué d'un mélange de 30% chloroforme, 30% d'acétone, 15% de l'alcool isopropylique, 15% du méthanol et de 10% l'hydroxyde d'ammonium jusqu'à ce que le front de solvant soit déplacé à environ trois quarts de la longueur de la plaque.

Après migration, la plaque est retirée de la chambre de chromatographie, et le front de solvant est marqué.

Après séchage à l'air pour que le solvant s'évapore, la plaque est examinée en lumière ultraviolette à 254 nm.

▪ Les normes

La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

1.1.5. Dosage des produits de dégradation du principe actif bétaméthasone

Ce dosage se fait dans les conditions chromatographiques décrite au-dessous :

Colonne : ZORBAX ECLIPSE C18 (150*4.6) mm, 5µm ou équivalent.

Débit : 1 ml/min.

Volume d'injection : 20 µl.

Température : 30°C.

Longueur d'onde : 254 nm

Temps d'analyse : 25 min

Phase mobile :60% Acétonitrile,40%eau purifiée, en mode Isocratique

▪ Préparations des solutions

▪ Phase mobile

Un bécher contenant un mélange de 60ml d'Acétonitrile et 40ml d'eau purifiée est mis sur un agitateur, puis après certain temps le transférée dans un bain ultrasons.

▪ Solution témoin

Dans une fiole jaugée de 50ml, 24mg de bétaméthasone dipropionate est mélangé avec un volume du méthanol. 5ml de mélange est transféré dans une fiole de 50ml, puis compléter le volume avec le méthanol pour que la concentration finale en Bétaméthasone dipropionate soit d'environ 48ug/ml).

▪ Solution essai

Un bécher de 50ml contenant 2,5g de produit fini et 10ml de méthanol est mis sur un agitateur magnétique et chauffé à 65°C. La chauffe est arrêtée dès que la pommade a fondu, pour éviter l'évaporation de principe actif, après refroidissement le méthanol est récupéré dans une fiole de 20ml.

L'extraction est répétée de la même façon avec 10ml de méthanol, puis le volume est complété jusqu'au traits de jauge.

Procédure

Injecter la solution témoin 5 fois.

▪ Calcul

Le calcul du pourcentage de chaque impureté dans la solution essai se fait avec la formule suivante

$$\frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times 100$$

Avec :

A_e : Aire de chaque impureté dans la solution essai.

A_t : Aire de Bétaméthasone dipropionate dans la solution témoin.

C_t : concentration de la Bétaméthasone dipropionate dans la solution témoin en ug/ml.

Ce : concentration de la Bétaméthasone dipropionate dans la solution essai ug/ml.

▪ Normes de libération

Toute impureté : pour chaque impureté, au maximum 3,0% de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Total : au maximum 4,0% de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Limite d'exclusion : Les pics de temps de rétention 3 min (pic de l'acide salicylique).

1.2. Contrôle qualité Microbiologique

Le but est de gérer le degré de contamination bactérienne et fongique du Daprosal 0,05 % 3 % par la méthode de dénombrement sur milieux gélosés, en recherchant des germes spécifiques.

1.2.1. Echantillonnage

10g de Daprosal 0.05%-3% est prélevé avec précautions pour éviter toute contamination

1.2.2. Mode opératoire

2.2.2.1. Dénombrement des germes aérobies viables totaux (Ph, Eur,2.6.12)

Préparer une solution mère de produit fini en dissolvant 10g de Daprosal 0.05% 3% dans une solution tamponnée peptonée au chlorure de sodium à pH 7,0 le volume est complété à 100 ml avec la même solution pour avoir un rapport de dilution de 1 /10.

L'ensemencement est réalisé en profondeur (dans la masse). A l'aide d'une pipette stérile, 1ml de chaque dilutions (SM, 10-1,10-2, 10-3, 10-4et 10-5) est transféré dans une boîte de Pétri vide et stérile.

Le milieu TSA, maintenu en surfusion dans un bain-marie à 37°C, est coulé (environ 15ml) dans chaque'une des boîtes de Pétri précédentes.

Pour s'assurer de la répartition uniforme des germes dans toute la boîte, le mélange inoculum-milieu est soigneusement homogénéisé en décrivant des cercles et des mouvements de va et vient. Une boite témoin est coulée avec 15 – 20 ml du milieu TSA pour contrôler sa stérilité.

Les boîtes solidifiées à la température de laboratoire sont mises dans l'étuve Après 72h d'incubation à 30°C, toutes les colonies qui se sont développées sont comptées à l'aide d'un compteur de colonies.

- **Les normes**

Le nombre des germes aérobies viables totaux doit être $\leq 10^2$ UFC / g

2.2.2.2. Levures et Moisissure

0,1 ml de l'échantillon préparé est étalé sur la surface d'une boîte de pétri coulée de milieu Sabouraud. Une boîte témoin est coulée avec 15 – 20 ml du milieu Sabouraud pour contrôler sa stérilité.

Après séchage, les boîtes sont incubées à 20 – 25 °C pendant 5 – 7 jours

- **Les normes**

Le nombre des germes fongique doit être $<10^1$ UFC/g.

1.2.2.4. Recherche des bactéries spécifiques (Ph, Eur 2.6 .13)

- ***Staphylococcus aureus***

La détection de *Staphylococcus aureus* est effectuée en ensemençant une quantité de 100ml de milieu TSB avec 10 ml d'échantillon (dilution 1/10). Après incubation à 30 -35 °C pendant 18-24h, 0,1 ml de l'échantillon préparé est étalé sur la surface d'une boîte de pétri coulée de milieu gélosé Mannitol-sel. Une boîte témoin est préparée en même temps avec 15ml à 20ml de milieu pour contrôler sa stérilité. Les boîtes sont incubées à 30-35°C pendant 18-72h.

- ***Pseudomonas aeruginosa***

La détection de *Pseudomonas aeruginosa* est effectuée en ensemençant une quantité de 100ml de milieu TSB avec 10 ml d'échantillon (dilution 1/10). Après incubation à 30 -35 °C pendant 18-24h, 0,1 ml de l'échantillon préparé est étalé sur la surface d'une boîte de pétri coulée de milieu gélose au cétrimide. Une boîte témoin est préparée en même temps avec 15ml à 20ml de milieu pour contrôler sa stérilité. Les boîtes sont incubées à 30-35°C pendant 18-72h.

- ***Entérobactéries et certaine autre bactérie à G⁻***

Matériel et méthodes

10 g de pommade (produit fini) sont transférés dans 100 ml milieu TSB puis le mélange est agité, et incubé à 20 – 25 °C pendant un temps suffisant pour assurer la revivification des bactéries mais insuffisant pour permettre leur multiplication (généralement 2h mais pas plus de 5h)

Le volume de 10ml de l'échantillon est préparé à partir de 1g de produit puis inoculé dans 100ml du milieu d'enrichissement pour les entérobactéries (EE-Mossel).

Après 48h d'incubation à 33°C, un ensemencement est effectué sur gélose VRBG (Bile-violet-rouge avec glucose), La lecture est réalisée après 24h d'incubation à 33°C.

Chapitre II

Résultats et discussion



1. Résultats et discussion

La présente étude a pour but de suivre le contrôle qualité physico-chimique et microbiologique, d'un médicament non obligatoirement stérile de la famille des dermocorticoïdes « Daprosal 0.05% 3% », afin de déterminer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne 8ème édition.

1.1. Contrôle physico-chimique

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur un médicament permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques (Ph. Eur, 2019). Et consiste à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...), identifier et doser le ou les principes actifs, déterminer la présence d'éventuelles impuretés et faire leur quantification, déterminer les caractères pharmaco-techniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, pH, ...) (Bouchard, 2009). La qualité d'un produit pharmaceutique est assurée par le contrôle au cours de toute la chaîne de production (Bonnet, 2007) en l'occurrence ; contrôle des matières premières (substance(s) active(s) et excipients), contrôle in-process des produits semi-finis et contrôle du produit fini (Le Hir et al., 2001 ; Ph. Eur, 2016).

1.1.1 Caractères

Les résultats obtenus par le contrôle visuel de produit fini, montrent un aspect homogène et de couleur blanche exempte de bulles d'air, ces résultats sont conformes aux normes de dossier pharmaceutique, Ce qui déduit la bonne qualité produit fini Daprosal 0,05% 3% qui provient de la bonne qualité de la matière première entrant dans sa composition.

1.1.2 Uniformité de masse

- **Contrôle du poids unitaire et moyen**

Les résultats de la pesée de cinq tubes avec le calcul de moyen de la masse nette de la pommade sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1: Les résultats d'uniformité de masse.

Numéro de tube	Tube plein (g)	Tube vide (g)	Les calculs	Les normes
1	19,3276	4,0631	15,2645	13,87g – 16,12g
2	19,2109	3,9203	15,2906	
3	19,5534	3,9639	15,2957	
4	18,3975	4,2574	14,4336	
5	18,8940	4,0023	14,9817	
La moyen	19,0766	4,0414	15,0352	14,25g – 15,75g

Le poids net de la pommade dans chaque tube est presque égal dans tous les tubes, et par rapport aux normes, il est bon et indique que le principe actif y est présent dans la même quantité.

1.1.3. Dosage du principe actif

1.1.3.1. Le principe actif Bétaméthasone dipropinate

Un principe actif d'un médicament est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique (Katzung, 2006).

La figure 18 présente le chromatogramme de dosage de principe actif Bétaméthasone dipropinate standard, et le tableau 2 illustre la moyenne des temps de rétention et les aires des 5 injections de ce dernier.

Tableau 2 : Temps de rétention et aires de bétaméthasone dipropinate standard.

	Standard	Le temps de rétention	Aire
/	Inj 01	4.483	1523360
	Inj 02	4.483	1553365
	Inj 03	4.483	1552994
	Inj 04	4.482	1545795
	Inj 05	4.482	1543775
Moyenne	/	4.4826	1543857,80

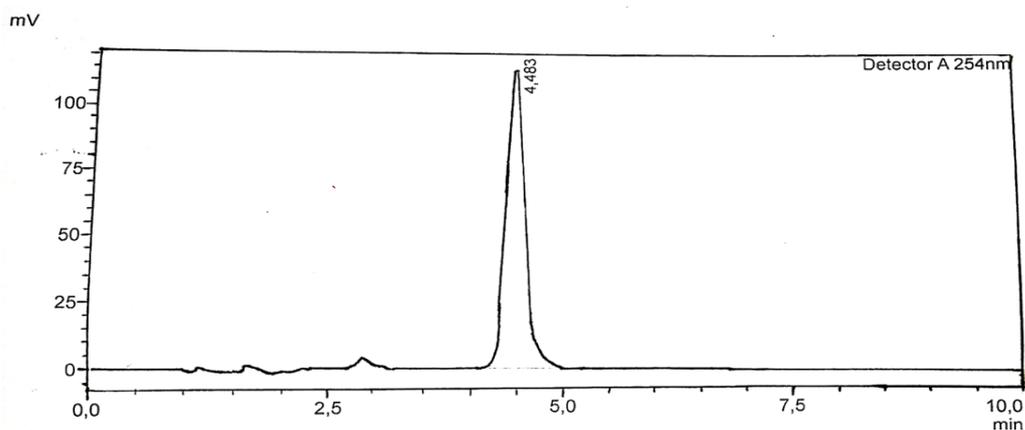


Figure 18 : Chromatogramme de bétaméthasone dipropionate standard.

Le chromatogramme de dosage de principe actif Bétaméthasone dipropionate (figure 19) a été comparé au chromatogramme du standard (figure 18)

Par la comparaison on trouve que le chromatogramme de l'échantillon contient deux pics. Le premier pic est de grande hauteur et le second est un peu court, avec une temps de rétention différents l'un de 1,33 et l'autre 4,46 contrairement au chromatogramme de standard un seul pic dans le 4,48. Donc en concluons que le deuxième pic celui qui exprime le bétaméthasone, et le premier est l'acide salicylique, son apparition est due au fait qu'il a la même onde d'absorption.

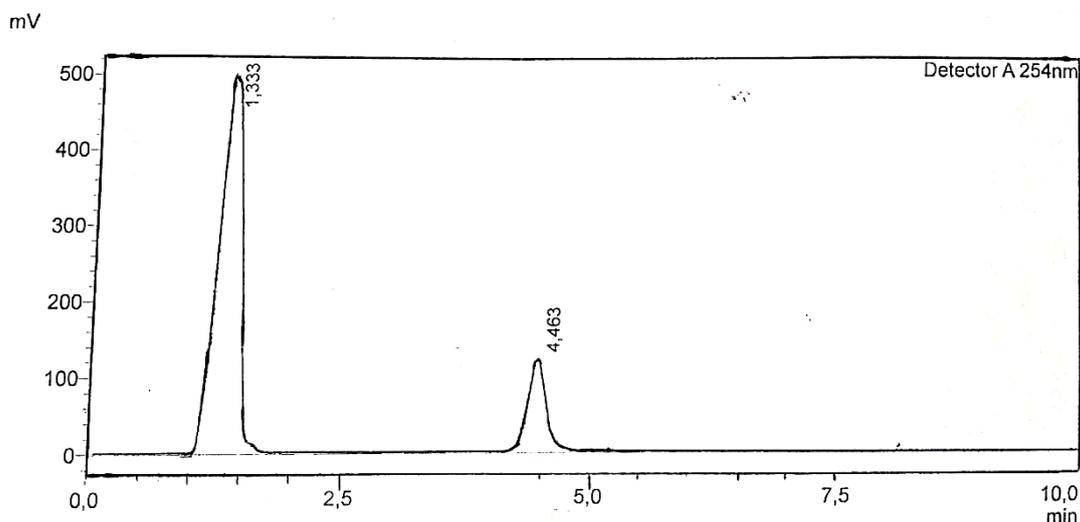


Figure 19 : Chromatogramme de bétaméthasone dipropionate dans l'échantillon.

Ceci est confirmé par les résultats tableau 3, qui représentent le temps de rétention et aires de principe actif bétaméthasone dipropionate obtenue à partir de 3 fois d'injection de l'échantillon.

Tableau 3 : Temps de rétention et aires de bétaméthasone dipropionate dans l'échantillon.

	Echantillon	T_R	Aire
/	Inj 01	4,463	1538115
/	Inj 02	4,465	1544882
/	Inj 03	4,469	1546135
Moyenne	/	4,465	1543044,00

L'interprétation de la longueur et la brièveté du pic sont dues à la concentration de principe actif.

Le résultat de calcul du pourcentage de bétaméthasone dipropionate est présenté dans le tableau 4 (Le détail de calcul est présent dans l'annexe 2).

Les normes de teneur de bétaméthasone dans la pharmacopée c'est entre 95% et 105% et les résultats qui ont obtenu c'est 98,96%, se cantonne à la norme et on peut donc dire que le bétaméthasone est conforme dans le produit fini.

Tableau 4 : Le résultat de calcul du pourcentage de bétaméthasone dipropionate.

Titre (T)	Teneur en eau (t)	Ct (mg/ml)	Ce (mg/ml)	Aire std moy (At)	Aire éch moy (Ae)	Les résultats de calcul	Les normes
99,26%	0,24 %	0,06	0,06	1543857,80	1543044,00	98,96 %	95% à 105%
$teneur = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100 - t)}{100} \times 100$						63,483 mg	(61,085 mg à 67,515 mg)

1.1.3.2. Le principe actif Acide salicylique

La comparaison des chromatogrammes de l'acide salicylique de standard (figure 20) et de l'échantillon (figure21) représente que les pics ont un temps de rétention très proche (tableau 5) et (tableau 6), Et ils ont également la même taille, cela indique que le pic appartient à l'acide salicylique

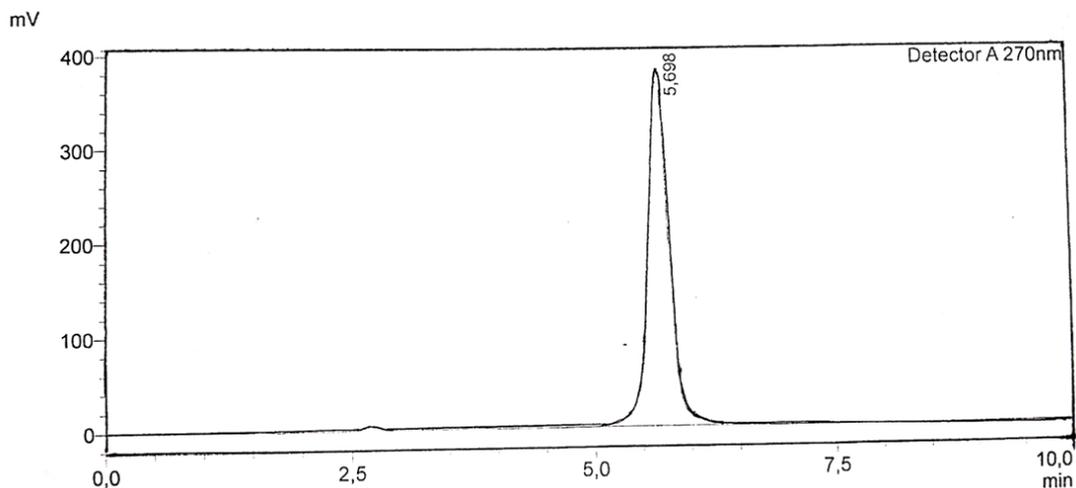


Figure 20 : Chromatogramme d'acide salicylique standard.

Tableau 5 : Temps de rétention et aires d'acide salicylique standard.

	Standard	T_R	Aire
/	Inj 01	5.696	5798496
	Inj 02	5.695	5759921
	Inj 03	5.698	5781641
	Inj 04	5.700	5777765
	Inj 05	5.698	5783326
Moyenne	/	5,697	5780229,80

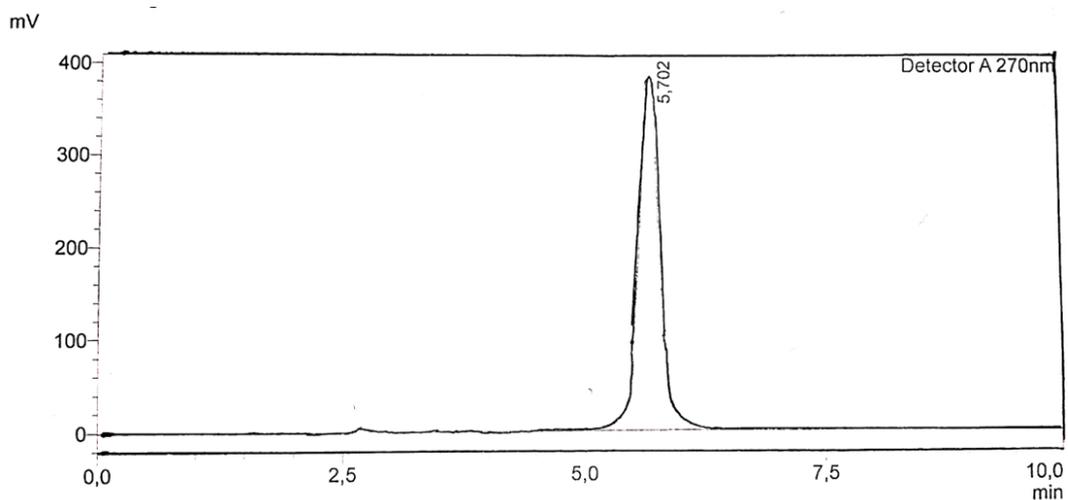


Figure 21 : Chromatogramme d'acide salicylique dans le produit fini.

Tableau 6 : Temps de rétention et aires d'acide salicylique dans le produit fini.

	Echantillon	T_R	Aire
/	Inj 01	5.698	5869119
/	Inj 02	5.702	5919354
/	Inj 03	5.702	5881088
Moyenne	/	5,700	5889853,67

Le changement de la phase mobile conduit à un décalage du temps de rétention de l'acide salicylique à 5,70 par rapport à son apparition dans le chromatogramme de bétaméthasone à 1,33 (figure 19) et on observe l'absence de pic de bétaméthasone, qui indique le temps de rétention de bétaméthasone s'est également déplacé c'est -à-dire que si nous ajoutons du temps d'analyse, cela nous aurait semblé le pic de ce dernier

Les résultats de pourcentages de l'acide salicylique et intervient dans les normes (tableau 7), cela signifie la conformité de cette principe actif dans la pommade.

(Le détail de calcul est présent dans l'annexe 2).

Tableau 7 : Le résultat de calcul du pourcentage d'acide salicylique.

Titre (T)	Teneur en eau (t)	Ct (mg/ml)	Ce (mg/ml)	Aire std moy (At)	Aire éch moy (Ae)	Les résultats de calcul	Les normes
99,76%	0,11 %	2,8	2,8	5780229,80	5889853,67	101,54%	95% à 105%
$teneur = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100 - t)}{100} \times 100$						3,063 mg	(2,85mg à 3,15mg)

1.1.4. Identification du principe actif Acide salicylique par CCM

Le résultat de la chromatographie sur couche mince pour le principe actif acide salicylique est représenté dans la figure 22.

Selon les normes de la pharmacopée les deux taches présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner doivent être identiques, en comparant la coloration, position, les dimensions et les facteurs de retardement (RF), respectifs des deux taches.

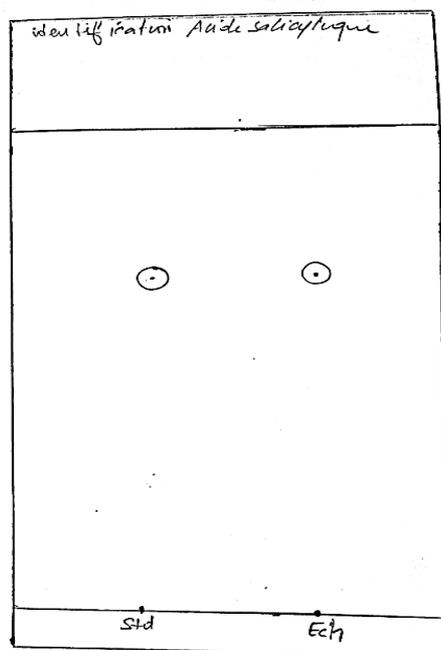


Figure 22 : Chromatogramme d'acide salicylique sur plaque CCM

Par évaluation le chromatogramme obtenu avec la solution essai (Ech) a révélé une seule tâche principale (Rf voisin de 0,70), qui est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à celle du témoin d'acide salicylique (std) (Rf voisin de 0,69).

1.1.5. Dosage des produits de dégradation du principe actif bétaméthasone

Dans le développement de produits pharmaceutiques, le profilage des impuretés joue un rôle essentiel. Les organismes de réglementation tels que l'US-FDA et l'EMA ont pour mandat d'estimer l'impureté présente au-dessus de 0,1 % de l'allégation sur l'étiquette pour la substance active.

La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a également fourni un document d'orientation pour surveiller les impuretés présentes dans les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits médicamenteux

Parfois, au cours de la durée de conservation, les facteurs de forme posologique peuvent influencer la stabilité du médicament et entraîner finalement un rappel forcé des produits commercialisés. Selon un article sur les stimuli pour les produits topiques et transdermiques publié par le forum USP

Pharmacopée, la détermination des substances apparentées devrait être la première étape de l'examen de l'innocuité et de la qualité du produit médicamenteux (A. S. Vairale et al.2012).

Pour la détection des impuretés résultat de dégradation de bétaméthasone dipropionate, nous avons utilisé la méthode HPLC dans laquelle on a injecté la phase mobile qui a donné le chromatogramme indiqué dans la figure 23 et le méthanol (figure 24) plus le standard de bétaméthasone (figure 25) ces trois chromatogrammes sont considéré comme des références pour la détection des impuretés et cela après avoir comparé le chromatogramme de la pommade (figure 26) avec celui-ci.

Six pics sont apparus dans le chromatogramme de phase mobile, ils étaient à des aires et des temps de rétention différents sont indiqués dans le tableau 8

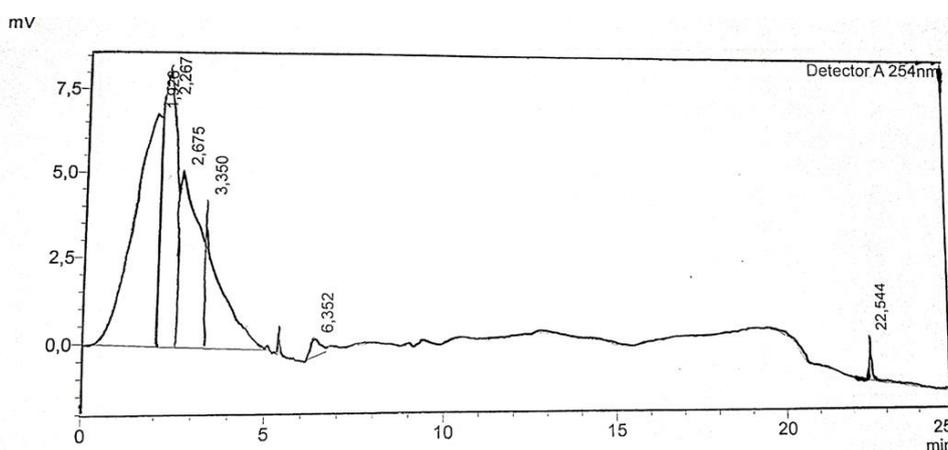


Figure 23 : Chromatogramme de la phase mobile.

Tableau 8 : Temps de rétention et aires des pics de la phase mobile

Pic	T_R	Aire
1	1,926	339858
2	2,267	198348
3	2,675	188953
4	3,350	121168
5	6,352	11065
6	22,544	4102

Le méthanol est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable quand il est pur. Il dissout les graisses et un grand nombre de matières plastiques et de sels minéraux ; c'est, à cet égard, un

meilleur solvant que l'éthanol, c'est pour ça il a été utilisé pour extraire les composants de la pommade.

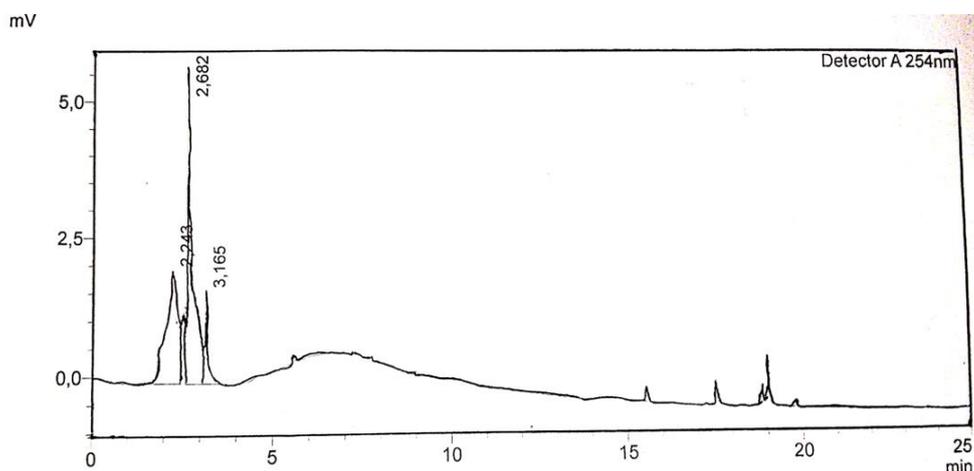


Figure 24 : Chromatogramme de méthanol

Dans HPLC le méthanol a présenté un chromatogramme par trois pics rapprochés dans le temps de rétention entre 2,2 à 3,1 min (tableau 9).

Tableau 9 : Temps de rétention et aires des pics de méthanol

Pic	T_R	Aire
1	2,243	44927
2	2,682	56601
3	3,165	10668

L'apparition de nombreux pics de bétaméthasone dipropionate standard et à des temps de rétention et aires différents (tableau 10), contrairement à ce qui a été observé lors des dosages précédents car la phase mobile est différente.

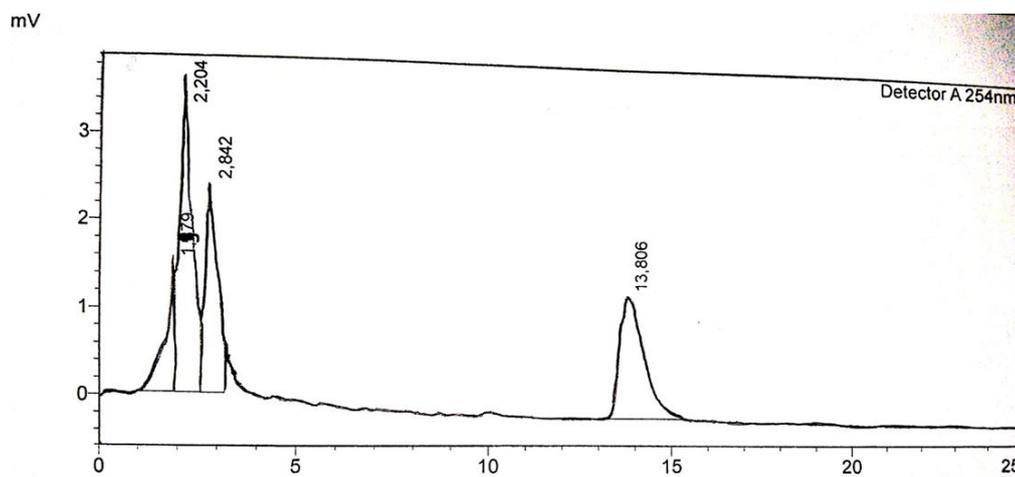


Figure 25 : Chromatogramme de bétaméthasone dipropionate standard.

Tableau 10 : Temps de rétention et aires de bétaméthasone dipropionate standard.

Pic	T_R	Aire
1	1,979	23196
2	2,204	80367
3	2,842	54013
4	13,806	68083

Le chromatogramme du produit final affiche un grand nombre de pics dans un temps de 25 minutes pour savoir ce que chaque pic représente. Comparer les temps de rétention (tableau 11) avec ceux des trois tableaux précédents.

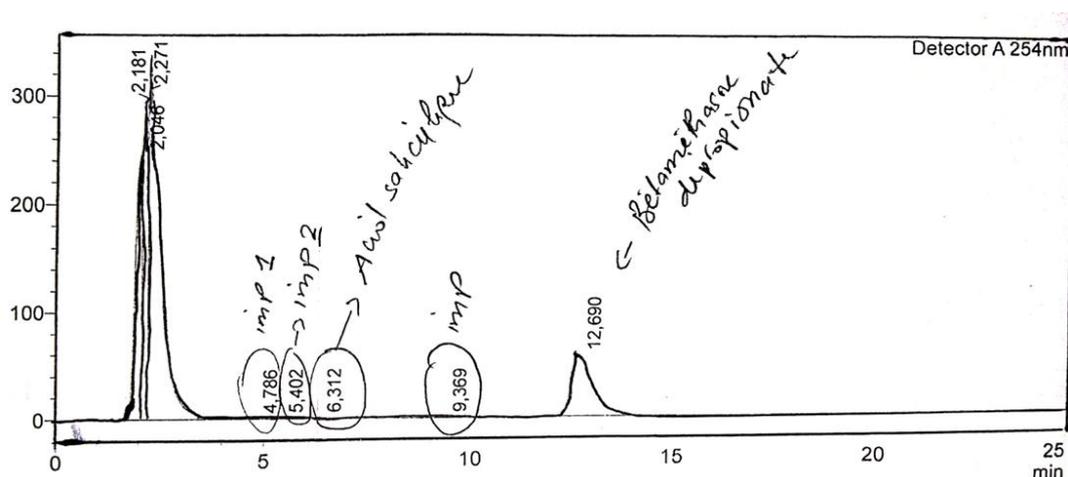


Figure 26 : Chromatogramme de pommade daprosal 0,05% 3%

Tableau 11 : Temps de rétention et aires de pommade daprosal 0,05% 3%

Pic	T_R	Aire
1	2,046	2650089
2	2,181	2350738
3	2,271	6889997
4	4,786	2110
5	5,402	1562
6	6,312	17084
7	9,369	750
8	12,690	2203558

Par comparaison, on note que les trois premiers pics ont un temps très proche des pics précédents constatés dans la phase mobile et le méthanol.

Quant au pic à la 6ème minute, il s'agit d'acide salicylique, en raison d'une précédente étude de celui-ci qui a confirmé sa sortie à ce moment.

Et à 12,6 c'est la bétaméthasone, ce qui est confirmé par le chromatogramme du témoin.

Nous en concluons qu'il existe trois impuretés qui résumant leurs résultats dans le tableau 12

Tableau 12 : Les résultats de temps de rétention et l'aire des impuretés

Imp	T_R	Aire	Les résultats	Les normes
1	4,786	2110	0,09	$\leq 3,0\%$
2	5,402	1562	0,07	$\leq 3,0\%$
3	9,369	750	0,03	$\leq 3,0\%$

Après avoir identifié les trois impuretés et leur aires et temps de rétention, le pourcentage de présence de chacune a été calculé et comparé aux normes, on constate que les pourcentages n'ont pas dépassé 3%, et c'est tant mieux.

Quant aux résultats du calcul du pourcentage total d'impuretés, ils sont présentés dans le tableau 13.

Les normes disent que le pourcentage total d'impuretés ne doit pas dépasser 4%, et c'est ce que nous avons vérifié, car nous voyons que le résultat n'était que de 0,19%.

Ainsi, on peut dire que le produit final est de bonne qualité en termes d'impuretés.

Tableau 13 : Les résultats de pourcentage total des impuretés

Ct (ug/ml)	Ce (ug/ml)	Aire std (At)	Aire éch (Ae)	Les résultats de calculé	Les normes
2,4	80ul	68083	2203558	0,19%	$\leq 4,0\%$
$\text{teneur} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times 100$					

1.2. Contrôle Microbiologique

L'analyse microbiologique de substances pharmaceutiques pour la fabrication de produits finaux sont prescrites par les pharmacopées des différents marchés. Elles doivent être effectuées par un laboratoire accrédité BPF. Dans ce cas le contrôle microbiologique est l'un des tests de stabilité qui a pour but d'assurer la régularité et la stabilité des produits, Ces tests doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (Scriban, 1999).

L'analyse microbiologique de produit fini reflète sa pureté microbiologique affirmée par l'absence totale des bactéries totaux ainsi que l'absence de *Escherichia coli* et levure et moisissures, ceci témoigne le respect des conditions de conservation au niveau du magasin de stockage.

Pour un patient souffrant d'une maladie de la peau, il sera dangereux pour lui d'appliquer une pommade contenant des microbes, car des infections peuvent lui survenir et son état s'aggrave, un contrôle microbiologique de la pommade Daprosal doit donc être effectué.

Les résultats des analyses microbiologiques sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : résultats de contrôle qualité microbiologique

Spécifications	Normes	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • DGAT • DMLT 	$\leq 10^2$ UFC / g $\leq 10^1$ UFC / g	00 UFC / g 00 UFC / g
Microorganismes spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. Aureus</i> • <i>P. Aeruginosa</i> • Entérobactéries 	Absence / 1g Absence / 1g 10^1 UFC / g	Absence / 1g Absence / 1g 10^1 UFC / g

On remarque l'absence totale de colonies rouges et des colonies blanches jaunâtres entourées d'un halo doré sur milieu Chapman, ainsi que des colonies rouges bien développées sur gélose XLD, indique l'absence totale d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Salmonella* respectivement. Tandis que de l'absence de colonies verdâtres et fluorescentes sur la gélose cétrimide signifie l'absence de *Pseudomonas aëroginosa* dans le produit fini.

Cette qualité microbiologique s'explique par l'efficacité de la désinfection du matériel et des locaux, le contrôle des règles d'hygiène, les bonnes conditions qui assurent la conservation des produits finis, et le respect total de Bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Conclusion

Conclusion et perspectives

Avant de mettre le médicament sur le marché, une étape importante et nécessaire est franchie, à savoir le contrôle physico-chimique et microbiologique, afin de s'assurer de la qualité du produit qui sera délivré aux patients. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques doivent prouver que les méthodes utilisées lors de ce contrôle sont valides et que leur produit est exempt de tout dommage.

Au cours de notre étude, une série de tests physico-chimique et microbiologique, ont été effectués au niveau du laboratoire de contrôle qualité de la société physiopharm, dans le but de contrôler et d'analyser le produit fini « Daprosal 0.05% 3% » pommade qui est utilisée pour le traitement des maladies dermique telle que la psoriasis ...

Les résultats obtenus, de ces tests, permettant de conclure que toutes les substances testées sont conformes par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne 8 -ème édition.

Le contrôle final est une obligation et la façon de s'assurer que le produit obtenu est conforme aux besoins du client ; C'est une sorte de filtre destiné à piéger les produits non conformes, ceux qui ne satisfont pas à une exigence spécifiée ; Donc Cette étroite surveillance permet de protéger le patient, lui assure que son médicament est produit avec une qualité biochimique et microbiologique régulière, répondant à des critères précis, dans le cadre d'une procédure validée, reproductible.

Ce qu'il faut retenir à partir de notre étude que toute installation de production des médicaments ne peut fonctionner qu'avec l'aval des autorités de santé, elle doit mettre en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que les médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation sur le marché.

Ce travail a permis d'explorer et de réunir les principaux procédés de contrôle qualité d'un produit pharmaceutique, à chaque étape de sa fabrication, de développer une vision propre nécessaire sur la vie professionnelle et d'acquérir une expérience dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Cependant, quelques perspectives découlent de cette recherche qui représente une porte entrouverte sur ce qui peut être fait dans le domaine du contrôle qualité, à savoir :

- Evaluation de la stabilité de ce médicament,
- Études des effets secondaires éventuels de ce médicament

Résumé

Résumé

Le médicament est caractérisé par des normes spécifiques trouvées dans la pharmacopée ou des documents fournis par les fabricants et reconnus par les autorités compétentes de chaque pays.

Ces normes portent sur l'aspect extérieur (couleur, odeur...), les propriétés physico-chimiques et microbiologiques, les méthodes d'analyse... Ces normes garantissent la qualité et l'efficacité du médicament en traitement.

Et en cela, notre objectif de cette étude était le contrôle qualité de la pommade Daprosal 0,05% 3% produite par le laboratoire Physiopharm, où nous avons effectué sur le produit fini des analyses physico-chimique par des différentes méthodes (HPLC, CCM ...) Et microbiologique par la méthode de dénombrement sur milieux gélosés, en recherchant des germes spécifiques.

Les résultats ont montré que la pommade est de bonne qualité par rapport aux normes mentionnées dans la Pharmacopée Européenne, huitième édition, Cela indique également que les matières premières utilisées dans sa fabrication (principes actifs et excipients...) sont de bonne qualité.

Ainsi, on peut dire que la pommade peut être utilisée sur la peau sans craindre aucun danger.

Mots clés : DAPROSAL 0,05% 3%, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique, pharmacopée européenne 8ème édition, principe actif, excipients.

Abstract

The drug is characterized by specific standards found in the pharmacopoeia or documents provided by the manufacturers and recognized by the competent authorities of each country.

These standards relate to the external appearance (colour, smell, etc.), physico-chemical and microbiological properties, analysis methods, etc. These standards guarantee the quality and efficacy of the drug being treated.

And in this, our objective of this study was the quality control of the Daprosal 0.05% 3% ointment produced by the Physiopharm laboratory, where we carried out physico-chemical analyzes on the finished product by different methods (HPLC, TLC ...) And microbiological by the method of enumeration on agar media, looking for specific germs.

The results showed that the ointment is of good quality compared to the standards mentioned in the European Pharmacopoeia, eighth edition. This also indicates that the raw materials used in its manufacture (active ingredients and excipients, etc.) are of good quality.

Thus, it can be said that the ointment can be used on the skin without fear of any danger.

Keyword: DAPROSAL 0.05% 3%, physical-chemical control, microbiological control, European pharmacopoeia 8th edition, active ingredient, excipients.

ملخص

يتميز الدواء بمعايير محددة موجودة في دستور الأدوية أو المستندات المقدمة من قبل الشركات المصنعة والمُعترف بها من قبل السلطات المختصة في كل بلد.

تتعلق هذه المعايير بالمظهر الخارجي (اللون ، الرائحة ، إلخ) ، الخصائص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية ، طرق التحليل ، إلخ. تضمن هذه المعايير جودة وفعالية الدواء المعالج.

وفي هذا ، كان هدفنا من هذه الدراسة هو مراقبة جودة مرهم دابروسال 0.05 % 3 % المنتج من مختبر فيزوفارم ، حيث أجرينا التحليلات الفيزيائية والكيميائية على المنتج النهائي بطرق مختلفة (HPLC , CCM) وعلم الأحياء الدقيقة. عن طريق طريقة العد على وسائط أجار ، بحثاً عن جراثيم معينة.

أظهرت النتائج أن المرهم ذو جودة جيدة مقارنة بالمعايير المذكورة في دستور الأدوية الأوروبي الإصدار الثامن ، كما يشير هذا إلى أن المواد الخام المستخدمة في تصنيعه (المكونات الفعالة والسواغات ، إلخ) ذات نوعية جيدة.

وبالتالي يمكن القول أنه يمكن استخدام المرهم على الجلد دون خوف من أي خطر.

الكلمات المفتاحية: 3 % 0.05 % Daprosal ، التحليل الفيزيائي و الكيميائي ، التحليل الميكروبيولوجي ، الطبعة الثامنة الأدوية الأوروبية ، المكون النشط ، السواغ.

Références bibliographiques

- [1] **Alexandra Bresson**, Santé magazine près de la moitié des Européens ont un problème ou une maladie de peau, Santé magazine, 04/10/2021
- [2] **A. S. Vairale***, **P. Sivaswaroop1** and **S. Bandana**, Development and validation of stability-indicating HPLC method for betamethasone dipropionate and related substances in topical formulation, Indian journal pharmaceutical sciences, Indian J Pharm Sci, 2012, 74 (2): 107-115
- [3] **Boehncke, Wolf-Henning, and Michael P Schon**. "Psoriasis." Lancet (London, England) vol.386,9997(2015) :983-94
- [4] **Céline Zenklusen**, Dermocorticoïdes: incontournables et redoutés, MEMOIRE DE MAITRISE EN MEDECINE, Université de Lausanne, mémoire. 2014 ;
- [5] **Dr Fabienne TROUCHE**, lichen plan, société française dermatologie, article info, dermatologie consultée le 07/04/2022
- [6] **Keith D. Tait**, chapitre 79 - L'industrie pharmaceutique, partie XII industrie chimiques et para chimique, encyclopédie de sécurité et de santé au travail, article, française, 3ème édition
- [7] **LUPORSI Sophie. (2013)**. LE FORMULAIRE NATIONAL, D'HIER À AUJOURD'HUI. Thèse de doctorat. Université de LORRAINE. 2013
- [8] **M.-. BOLZINGER, S. BRIANÇON, Y. CHEVALIER, and F. PUEL**, "Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides," Techniques de l'ingénieur Médicaments et produits pharmaceutiques, vol. base documentaire : TIP598WEB., no. ref. article : pha2016, 2015. 7 juin, à 23:19
- [9] **Paula Marc – Bitumar Inc**, Qualité – les différents concepts de la qualité, DÉFINITION OFFICIELLE DE L'ISO, cour. Pdf
- [10] **Pr Manuelle VIGUIER, Pr Marie BEYLOT-BARRY, Dr Sandra LY**, le psoriasis, info dermatologie Maison de la Dermatologie, article10, Cité Malesherbes 75009 Paris – France.02 /12/2019
- [11] **ROCHE, Yves et NIEL, Philippe**. Analyses en microbiologie : Produits non stériles. Technique de l'ingénieur. Analyse et caractérisation, 2006, no P3352.
- [12] **Thomas M. Ruenger, MD, PhD, Georg-August**, La dermite séborrhéique, University of Göttingen, Germany, article. Févr. 2021,

Anonyme 1 : Principe actif, dictionnaire français. 01/01/21

[Principe actif : Définition simple et facile du dictionnaire \(linternaute.fr\)](#) (Consulté 2022)

Anonyme 2 : Les excipients à effet notoire, qu'appelle-t-on excipient à effet notoire ? l'intelligence médicale au service du soin mardi 21/09/2021 <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html?fbclid=IwAR0n-dI48DuVTiCnyqbyWDDAYGC-Irrbo0rf02WYyAvMx5aCFoYptKbBaF8#:~:text=L'excipient%20a%20pour%20fonction,excipient%20devrait%20%C3%AAtre%20bien%20tol%C3%A9r%C3%A9> (Consulté 2022)

Anonyme 3 : base de données publique des médicaments diprosalic, pommade – Notice Qu'est-ce que DIPROSALIC ? 09/01/2019.

[Fiche info - DIPROSALIC, pommade - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](#) (Consulté 2022)

Anonyme 4: article, acide salicylique, NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, national library of médecine. PubChem 16/04/2004

[Salicylic acid | HOC6H4COOH - PubChem \(nih.gov\)](#) . (Consulté 2022)

Anonyme 5 : l'article. Assurance qualité, définitions de l'assurance qualité et norme ISO, Définition de l'assurance qualité, Entreprise Ooreka.

[Assurance qualité : tout savoir sur l'assurance qualité \(ooreka.fr\)](#)

Anonyme 6 : Qu'entend-on par Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), GmbH 2015 [Qu'entend-on par Bonnes Pratiques de Laboratoire \(BPL\) ? \(binder-world.com\)](#) (Consulté en 2022)

Anonyme 7 : L'article, Formations qualité et normes Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) 24-07-2021. Estim Formation, organisme de formation professionnelle continue. Formations et dans la France entière dans votre entreprise ou en centre de formation

[Formation Les Bonnes Pratiques de Laboratoire \(BPL\) \(estim-formation.com\)](#) (Consulté en 2022)

Anonyme 8 : La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition, direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé

<https://www.edqm.eu/fr/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition-> (consulté en 2022)

Anonyme 9 : direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.)

[Contexte & mission - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé \(edqm.eu\)](http://edqm.eu) (Consulté en 2022)

Anonyme 10 : LE CONTTOLE QUALITE, Contrôle des processus -introduction au contrôle qualité, Système de Gestion de la Qualité au Laboratoire page 76-108,

[LQMS 6 7 8 Quality Control_1.pdf \(who.int\)](http://www.who.int)

Anonyme 11 : **HPLC Principe et appareillage**, Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire -*Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen Page 1/11* Mercredi 20 /01/ 2010

[HPLC Principe et appareillage - Les séries SMS, BSE et BGB \(ac-normandie.fr\)](http://ac-normandie.fr)

Anonyme 12 : La Chromatographie sur Couche Mince, Méthode d'analyses chimiques, cours, département physico-chimique

[cours sur le chapitre 2: La Chromatographie sur Couche Mince \(uadb.edu.sn\)](http://uadb.edu.sn). (Consulté en 2022)

Annexes

Annexe 1. Notice de la pommade DAPROSAL 0,05% 3%

DAPROSAL® Pommade dermatique
 Dispositif de Béta-méthasone / Acide Salicylique
 0,05% 3%

Composition Une DAPROSAL® Pommade dermatique contient par dose unitaire (gramme) :
 Béta-méthasone doposonate micronés an 0,05g
 Acide salicylique 3g
 Excipients : Paraffine blanche, vaseline blanche 96,95g

Classe pharmaco-thérapeutique
 Dermocorticoïde associé
Données pharmaco-cliniques
 Ce médicament est utilisé pour traiter certaines maladies de la peau telles que :

- La psoriasis (maladie au long cours de la peau caractérisée par des plaques rouges et épaisses).
- La lichen (maladie qui provoque un épaississement de la peau et caractérisée par des taches ou des plaques striées rouges ou violettes).
- La dermatite séborrhéique (maladie qui provoque une éruption de la peau et une peau grasse) à l'exception du visage.

Comment prendre DAPROSAL® Pommade dermatique ?
Précautions
 La posologie habituelle est en moyenne de 1 à 2 applications par jour.

Modes et voie d'administration
 Ce médicament doit être appliqué sur la peau, sur la zone à traiter. Puis effectué un léger massage pour étaler la pommade avec un geste en douceur jusqu'à ce que celle-ci soit entièrement absorbée. Si vous n'avez pas utilisé de gel pour appliquer la pommade, lavez-vous les mains après l'application.

Si vous avez utilisé plus de DAPROSAL®, que vous n'auriez dû : consultez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser DAPROSAL® : N'appliquez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'appliquer.

Dans quels cas ne pas l'utiliser ?
 N'utilisez jamais ce médicament dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique aux substances actives (la béta-méthasone et/ou l'acide salicylique) ou à l'un des autres composants.
- Si votre peau présente des lésions ulcérées.
- Si votre peau présente une lésion fongique.
- Si vous avez de l'acné.
- Si vous souffrez d'une maladie de la peau appelée rosacée (rosacéose).
- Si vous souffrez d'une infection de la peau due à un virus (herpès, zona, varicelle ...) à une bactérie (impétigo ...) à des champignons microscopiques (mycoses) ou à un parasite.

Mises en garde et précautions d'emploi :
 Avant d'appliquer DAPROSAL®, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- N'appliquez pas ce médicament sur le visage sauf en cas de prescription formelle de votre médecin.
- En raison de la possibilité de passage d'une partie des substances actives dans le sang, évitez les applications :

- Sur une grande surface.
- Sous un pansement ou une couche imperméable, en particulier chez les enfants. Cela pourrait entraîner un ralentissement de la croissance et un engorgement de l'œdème, caractérisé par une augmentation du visage.

Autres médicaments et DAPROSAL® Pommade dermatique :
 Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pouvez prendre tous autres médicaments y compris les médicaments prescrits sans ordonnance.

Grossesse et allaitement :
 Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Appareil de conduite et utilisation de machines :
 La prise de ce médicament n'influe pas votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Précautions pour les enfants :
 Ne donner aucun médicament à un enfant sans l'avis de son médecin.

Quels sont les effets indésirables éventuels ?
 Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le malade.

- En cas d'utilisation prolongée, les effets indésirables suivants peuvent survenir :
- Une amincissement et/ou une fragilité de la peau.
- Une inhibition de la fonction surrénales (hormones) à l'usage prolongé.
- Des vertiges (peuvent être les adolescents).
- Des petites tâches rouges sur la peau évoluant en légers (papules acnéiformes).
- Les effets indésirables suivants peuvent également survenir :
- des rougeurs et des irritations autour de la bouche (periorale péri-orale).
- l'apparition ou l'aggravation d'une rosacée (rosacéose).
- une poussée d'acné.
- des petits boutons contenant du pus (pustules).
- un développement exagéré des poils (hypertrichose).
- une décoloration de la peau (hypopigmentation).
- un retard de cicatrisation des plaies.
- l'apparition de croûtes noires, plus ou moins épaisses (croûtes).
- des lésions érythémateuses avec un écoulement pur ou moins abondant au niveau des jambes (ulcères de jambes).
- une vision floue.

Conservation :
 A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
 Ne pas laisser à la portée des enfants.

Liste I

Fabricant/Conditionneur/Détenteur de la D.E. : PHYSIOPHARM Laboratoires
 32 A, Zone Industrielle le Rhumel-Constantine - Algérie.

D.E n° : 21/07 H041/462
 Dernière mise à jour : Octobre 2021.

دابروزال®
 مبرهم جلدي
 ديزوكورتون ايتيمازينون / حمض الساليسيليك
 0,05% 3%

التعليمات
 1- 4- 5- 6- 7- 8- 9- 10- 11- 12- 13- 14- 15- 16- 17- 18- 19- 20- 21- 22- 23- 24- 25- 26- 27- 28- 29- 30- 31- 32- 33- 34- 35- 36- 37- 38- 39- 40- 41- 42- 43- 44- 45- 46- 47- 48- 49- 50- 51- 52- 53- 54- 55- 56- 57- 58- 59- 60- 61- 62- 63- 64- 65- 66- 67- 68- 69- 70- 71- 72- 73- 74- 75- 76- 77- 78- 79- 80- 81- 82- 83- 84- 85- 86- 87- 88- 89- 90- 91- 92- 93- 94- 95- 96- 97- 98- 99- 100- 101- 102- 103- 104- 105- 106- 107- 108- 109- 110- 111- 112- 113- 114- 115- 116- 117- 118- 119- 120- 121- 122- 123- 124- 125- 126- 127- 128- 129- 130- 131- 132- 133- 134- 135- 136- 137- 138- 139- 140- 141- 142- 143- 144- 145- 146- 147- 148- 149- 150- 151- 152- 153- 154- 155- 156- 157- 158- 159- 160- 161- 162- 163- 164- 165- 166- 167- 168- 169- 170- 171- 172- 173- 174- 175- 176- 177- 178- 179- 180- 181- 182- 183- 184- 185- 186- 187- 188- 189- 190- 191- 192- 193- 194- 195- 196- 197- 198- 199- 200- 201- 202- 203- 204- 205- 206- 207- 208- 209- 210- 211- 212- 213- 214- 215- 216- 217- 218- 219- 220- 221- 222- 223- 224- 225- 226- 227- 228- 229- 230- 231- 232- 233- 234- 235- 236- 237- 238- 239- 240- 241- 242- 243- 244- 245- 246- 247- 248- 249- 250- 251- 252- 253- 254- 255- 256- 257- 258- 259- 260- 261- 262- 263- 264- 265- 266- 267- 268- 269- 270- 271- 272- 273- 274- 275- 276- 277- 278- 279- 280- 281- 282- 283- 284- 285- 286- 287- 288- 289- 290- 291- 292- 293- 294- 295- 296- 297- 298- 299- 300- 301- 302- 303- 304- 305- 306- 307- 308- 309- 310- 311- 312- 313- 314- 315- 316- 317- 318- 319- 320- 321- 322- 323- 324- 325- 326- 327- 328- 329- 330- 331- 332- 333- 334- 335- 336- 337- 338- 339- 340- 341- 342- 343- 344- 345- 346- 347- 348- 349- 350- 351- 352- 353- 354- 355- 356- 357- 358- 359- 360- 361- 362- 363- 364- 365- 366- 367- 368- 369- 370- 371- 372- 373- 374- 375- 376- 377- 378- 379- 380- 381- 382- 383- 384- 385- 386- 387- 388- 389- 390- 391- 392- 393- 394- 395- 396- 397- 398- 399- 400- 401- 402- 403- 404- 405- 406- 407- 408- 409- 410- 411- 412- 413- 414- 415- 416- 417- 418- 419- 420- 421- 422- 423- 424- 425- 426- 427- 428- 429- 430- 431- 432- 433- 434- 435- 436- 437- 438- 439- 440- 441- 442- 443- 444- 445- 446- 447- 448- 449- 450- 451- 452- 453- 454- 455- 456- 457- 458- 459- 460- 461- 462- 463- 464- 465- 466- 467- 468- 469- 470- 471- 472- 473- 474- 475- 476- 477- 478- 479- 480- 481- 482- 483- 484- 485- 486- 487- 488- 489- 490- 491- 492- 493- 494- 495- 496- 497- 498- 499- 500- 501- 502- 503- 504- 505- 506- 507- 508- 509- 510- 511- 512- 513- 514- 515- 516- 517- 518- 519- 520- 521- 522- 523- 524- 525- 526- 527- 528- 529- 530- 531- 532- 533- 534- 535- 536- 537- 538- 539- 540- 541- 542- 543- 544- 545- 546- 547- 548- 549- 550- 551- 552- 553- 554- 555- 556- 557- 558- 559- 560- 561- 562- 563- 564- 565- 566- 567- 568- 569- 570- 571- 572- 573- 574- 575- 576- 577- 578- 579- 580- 581- 582- 583- 584- 585- 586- 587- 588- 589- 590- 591- 592- 593- 594- 595- 596- 597- 598- 599- 600- 601- 602- 603- 604- 605- 606- 607- 608- 609- 610- 611- 612- 613- 614- 615- 616- 617- 618- 619- 620- 621- 622- 623- 624- 625- 626- 627- 628- 629- 630- 631- 632- 633- 634- 635- 636- 637- 638- 639- 640- 641- 642- 643- 644- 645- 646- 647- 648- 649- 650- 651- 652- 653- 654- 655- 656- 657- 658- 659- 660- 661- 662- 663- 664- 665- 666- 667- 668- 669- 670- 671- 672- 673- 674- 675- 676- 677- 678- 679- 680- 681- 682- 683- 684- 685- 686- 687- 688- 689- 690- 691- 692- 693- 694- 695- 696- 697- 698- 699- 700- 701- 702- 703- 704- 705- 706- 707- 708- 709- 710- 711- 712- 713- 714- 715- 716- 717- 718- 719- 720- 721- 722- 723- 724- 725- 726- 727- 728- 729- 730- 731- 732- 733- 734- 735- 736- 737- 738- 739- 740- 741- 742- 743- 744- 745- 746- 747- 748- 749- 750- 751- 752- 753- 754- 755- 756- 757- 758- 759- 760- 761- 762- 763- 764- 765- 766- 767- 768- 769- 770- 771- 772- 773- 774- 775- 776- 777- 778- 779- 780- 781- 782- 783- 784- 785- 786- 787- 788- 789- 790- 791- 792- 793- 794- 795- 796- 797- 798- 799- 800- 801- 802- 803- 804- 805- 806- 807- 808- 809- 810- 811- 812- 813- 814- 815- 816- 817- 818- 819- 820- 821- 822- 823- 824- 825- 826- 827- 828- 829- 830- 831- 832- 833- 834- 835- 836- 837- 838- 839- 840- 841- 842- 843- 844- 845- 846- 847- 848- 849- 850- 851- 852- 853- 854- 855- 856- 857- 858- 859- 860- 861- 862- 863- 864- 865- 866- 867- 868- 869- 870- 871- 872- 873- 874- 875- 876- 877- 878- 879- 880- 881- 882- 883- 884- 885- 886- 887- 888- 889- 890- 891- 892- 893- 894- 895- 896- 897- 898- 899- 900- 901- 902- 903- 904- 905- 906- 907- 908- 909- 910- 911- 912- 913- 914- 915- 916- 917- 918- 919- 920- 921- 922- 923- 924- 925- 926- 927- 928- 929- 930- 931- 932- 933- 934- 935- 936- 937- 938- 939- 940- 941- 942- 943- 944- 945- 946- 947- 948- 949- 950- 951- 952- 953- 954- 955- 956- 957- 958- 959- 960- 961- 962- 963- 964- 965- 966- 967- 968- 969- 970- 971- 972- 973- 974- 975- 976- 977- 978- 979- 980- 981- 982- 983- 984- 985- 986- 987- 988- 989- 990- 991- 992- 993- 994- 995- 996- 997- 998- 999- 1000- 1001- 1002- 1003- 1004- 1005- 1006- 1007- 1008- 1009- 1010- 1011- 1012- 1013- 1014- 1015- 1016- 1017- 1018- 1019- 1020- 1021- 1022- 1023- 1024- 1025- 1026- 1027- 1028- 1029- 1030- 1031- 1032- 1033- 1034- 1035- 1036- 1037- 1038- 1039- 1040- 1041- 1042- 1043- 1044- 1045- 1046- 1047- 1048- 1049- 1050- 1051- 1052- 1053- 1054- 1055- 1056- 1057- 1058- 1059- 1060- 1061- 1062- 1063- 1064- 1065- 1066- 1067- 1068- 1069- 1070- 1071- 1072- 1073- 1074- 1075- 1076- 1077- 1078- 1079- 1080- 1081- 1082- 1083- 1084- 1085- 1086- 1087- 1088- 1089- 1090- 1091- 1092- 1093- 1094- 1095- 1096- 1097- 1098- 1099- 1100- 1101- 1102- 1103- 1104- 1105- 1106- 1107- 1108- 1109- 1110- 1111- 1112- 1113- 1114- 1115- 1116- 1117- 1118- 1119- 1120- 1121- 1122- 1123- 1124- 1125- 1126- 1127- 1128- 1129- 1130- 1131- 1132- 1133- 1134- 1135- 1136- 1137- 1138- 1139- 1140- 1141- 1142- 1143- 1144- 1145- 1146- 1147- 1148- 1149- 1150- 1151- 1152- 1153- 1154- 1155- 1156- 1157- 1158- 1159- 1160- 1161- 1162- 1163- 1164- 1165- 1166- 1167- 1168- 1169- 1170- 1171- 1172- 1173- 1174- 1175- 1176- 1177- 1178- 1179- 1180- 1181- 1182- 1183- 1184- 1185- 1186- 1187- 1188- 1189- 1190- 1191- 1192- 1193- 1194- 1195- 1196- 1197- 1198- 1199- 1200- 1201- 1202- 1203- 1204- 1205- 1206- 1207- 1208- 1209- 1210- 1211- 1212- 1213- 1214- 1215- 1216- 1217- 1218- 1219- 1220- 1221- 1222- 1223- 1224- 1225- 1226- 1227- 1228- 1229- 1230- 1231- 1232- 1233- 1234- 1235- 1236- 1237- 1238- 1239- 1240- 1241- 1242- 1243- 1244- 1245- 1246- 1247- 1248- 1249- 1250- 1251- 1252- 1253- 1254- 1255- 1256- 1257- 1258- 1259- 1260- 1261- 1262- 1263- 1264- 1265- 1266- 1267- 1268- 1269- 1270- 1271- 1272- 1273- 1274- 1275- 1276- 1277- 1278- 1279- 1280- 1281- 1282- 1283- 1284- 1285- 1286- 1287- 1288- 1289- 1290- 1291- 1292- 1293- 1294- 1295- 1296- 1297- 1298- 1299- 1300- 1301- 1302- 1303- 1304- 1305- 1306- 1307- 1308- 1309- 1310- 1311- 1312- 1313- 1314- 1315- 1316- 1317- 1318- 1319- 1320- 1321- 1322- 1323- 1324- 1325- 1326- 1327- 1328- 1329- 1330- 1331- 1332- 1333- 1334- 1335- 1336- 1337- 1338- 1339- 1340- 1341- 1342- 1343- 1344- 1345- 1346- 1347- 1348- 1349- 1350- 1351- 1352- 1353- 1354- 1355- 1356- 1357- 1358- 1359- 1360- 1361- 1362- 1363- 1364- 1365- 1366- 1367- 1368- 1369- 1370- 1371- 1372- 1373- 1374- 1375- 1376- 1377- 1378- 1379- 1380- 1381- 1382- 1383- 1384- 1385- 1386- 1387- 1388- 1389- 1390- 1391- 1392- 1393- 1394- 1395- 1396- 1397- 1398- 1399- 1400- 1401- 1402- 1403- 1404- 1405- 1406- 1407- 1408- 1409- 1410- 1411- 1412- 1413- 1414- 1415- 1416- 1417- 1418- 1419- 1420- 1421- 1422- 1423- 1424- 1425- 1426- 1427- 1428- 1429- 1430- 1431- 1432- 1433- 1434- 1435- 1436- 1437- 1438- 1439- 1440- 1441- 1442- 1443- 1444- 1445- 1446- 1447- 1448- 1449- 1450- 1451- 1452- 1453- 1454- 1455- 1456- 1457- 1458- 1459- 1460- 1461- 1462- 1463- 1464- 1465- 1466- 1467- 1468- 1469- 1470- 1471- 1472- 1473- 1474- 1475- 1476- 1477- 1478- 1479- 1480- 1481- 1482- 1483- 1484- 1485- 1486- 1487- 1488- 1489- 1490- 1491- 1492- 1493- 1494- 1495- 1496- 1497- 1498- 1499- 1500- 1501- 1502- 1503- 1504- 1505- 1506- 1507- 1508- 1509- 1510- 1511- 1512- 1513- 1514- 1515- 1516- 1517- 1518- 1519- 1520- 1521- 1522- 1523- 1524- 1525- 1526- 1527- 1528- 1529- 1530- 1531- 1532- 1533- 1534- 1535- 1536- 1537- 1538- 1539- 1540- 1541- 1542- 1543- 1544- 1545- 1546- 1547- 1548- 1549- 1550- 1551- 1552- 1553- 1554- 1555- 1556- 1557- 1558- 1559- 1560- 1561- 1562- 1563- 1564- 1565- 1566- 1567- 1568- 1569- 1570- 1571- 1572- 1573- 1574- 1575- 1576- 1577- 1578- 1579- 1580- 1581- 1582- 1583- 1584- 1585- 1586- 1587- 1588- 1589- 1590- 1591- 1592- 1593- 1594- 1595- 1596- 1597- 1598- 1599- 1600- 1601- 1602- 1603- 1604- 1605- 1606- 1607- 1608- 1609- 1610- 1611- 1612- 1613- 1614- 1615- 1616- 1617- 1618- 1619- 1620- 1621- 1622- 1623- 1624- 1625- 1626- 1627- 1628- 1629- 1630- 1631- 1632- 1633- 1634- 1635- 1636- 1637- 1638- 1639- 1640- 1641- 1642- 1643- 1644- 1645- 1646- 1647- 1648- 1649- 1650- 1651- 1652- 1653- 1654- 1655- 1656- 1657- 1658- 1659- 1660- 1661- 1662- 1663- 1664- 1665- 1666- 1667- 1668- 1669- 1670- 1671- 1672- 1673- 1674- 1675- 1676- 1677- 1678- 1679- 1680- 1681- 1682- 1683- 1684- 1685- 1686- 1687- 1688- 1689- 1690- 1691- 1692- 1693- 1694- 1695- 1696- 1697- 1698- 1699- 1700- 1701- 1702- 1703- 1704- 1705- 1706- 1707- 1708- 1709- 1710- 1711- 1712- 1713- 1714- 1715- 1716- 1717- 1718- 1719- 1720- 1721- 1722- 1723- 1724- 1725- 1726- 1727- 1728- 1729- 1730- 1731- 1732- 1733- 1734- 1735- 1736- 1737- 1738- 1739- 1740- 1741- 1742- 1743- 1744- 1745- 1746- 1747- 1748- 1749- 1750- 1751- 1752- 1753- 1754- 1755- 1756- 1757- 1758- 1759- 1760- 1761- 1762- 1763- 1764- 1765- 1766- 1767- 1768- 1769- 1770- 1771- 1772- 1773- 1774- 1775- 1776- 1777- 1778- 1779- 1780- 1781- 1782- 1783- 1784- 1785- 1786- 1787- 1788- 1789- 1790- 1791- 1792- 1793- 1794- 1795- 1796- 1797- 1798- 1799- 1800- 1801- 1802- 1803- 1804- 1805- 1806- 1807- 1808- 1809- 1810- 1811- 1812- 1813- 1814- 1815- 1816- 1817- 1818- 1819- 1820- 1821- 1822- 1823- 1824- 1825- 1826- 1827- 1828- 1829- 1830- 1831- 1832- 1833- 1834- 1835- 1836- 1837- 1838- 1839- 1840- 1841- 1842- 1843- 1844- 1845- 1846- 1847- 1848- 1849- 1850- 1851- 1852- 1853- 1854- 1855- 1856- 1857- 1858- 1859- 1860- 1861- 1862- 1863- 1864- 1865- 1866- 1867- 1868- 1869- 1870- 1871- 1872- 1873- 1874- 1875- 1876- 1877- 1878- 1879- 1880- 1881- 1882- 1883- 1884- 1885- 1886- 1887- 1888- 1889- 1890- 1891- 1892- 1893- 1894- 1895- 1896- 1897- 1898- 1899- 1900- 1901- 1902- 1903- 1904- 1905- 1906- 1907- 1908- 1909- 1910- 1911- 1912- 1913- 1914- 1915- 1916- 1917- 1918- 1919- 1920- 1921- 1922- 1923- 1924- 1925- 1926- 1927- 1928- 1929- 1930- 1

Annexe 2. Le contrôle physico-chimique

➤ Matériel consommable physico-chimique

Eprouvette en verre graduée ; Spatule en inox ; Fioles jaugées en verre (50ml, 100ml et 150ml) ; Bêchers ; Vials ; Seringues ; Plaque CCM ; Cuve ;

➤ Appareillage physico-chimique

Balance à précision ; Agitateur magnétique ; Bain ultrason ; HPLC.

➤ Résultats et calculs

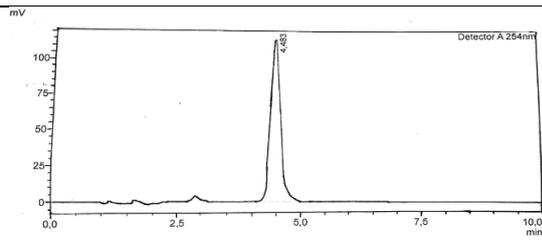
Uniformité de masse

Le poids unitaire = le poids de tube plan – le poids de tube vide

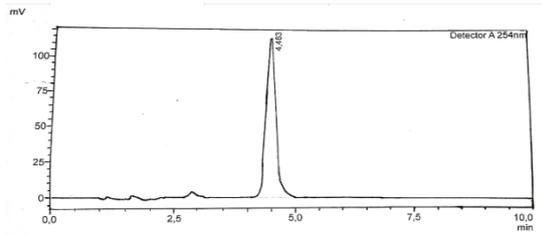
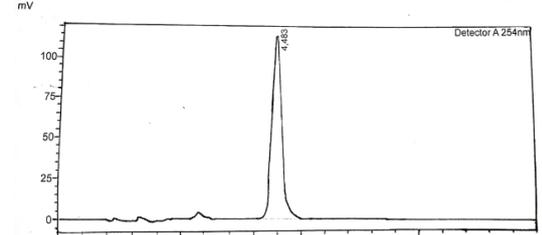
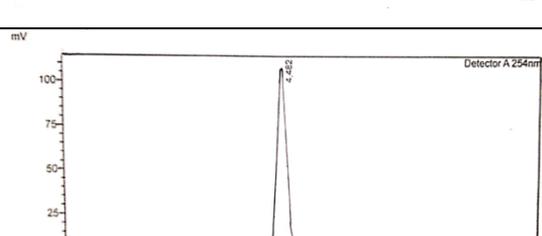
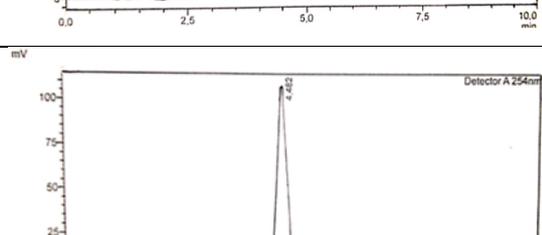
Le poids moyen = \sum des poids unitaire / nombre des tubes

Tube 1 => 19,3276 - 4,0631 = 15,2645 g
Tube 2 => 19,2109 - 3,9203 = 15,2906 g
Tube 3 => 19,5534 - 3,9639 = 15,2957 g
Tube 4 => 18,3975 - 4,2574 = 14,4336 g
Tube 5 => 18,8940 - 4,0023 = 14,9817 g
Le moyen => (15,2645+15,2906+15,2957+14,4336+14,9817) / 5 = 15,0352 g

✓ Dosage du principe actif bétaméthasone dipropionate par HPLC

Solution	Inj	TR	Aire	Chromatogramme
	1	4.483	1523360	

Annexes

Std	2	4.483	1553365	
	3	4.483	1552994	
	4	4.482	1545795	
	5	4.482	1543775	
	Ech	1	1,333	7734727
4,463			1538775	
2		1,329	7763478	
		4,465	1544882	
3		1,327	7773077	

		4,469	1546135	
--	--	-------	---------	--

Les calculs :

$$\text{teneur} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100 - t)}{100} \times 100$$

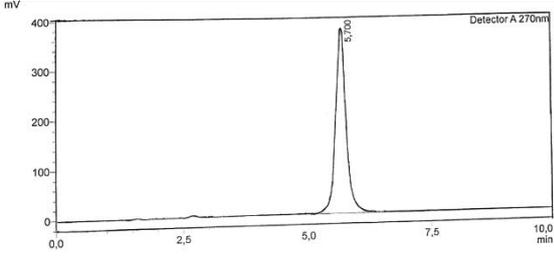
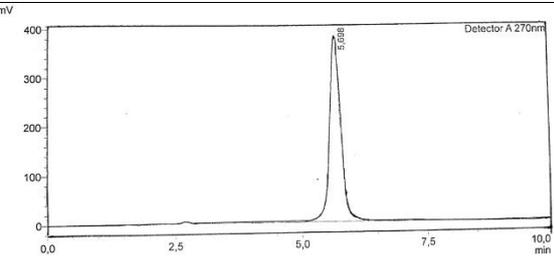
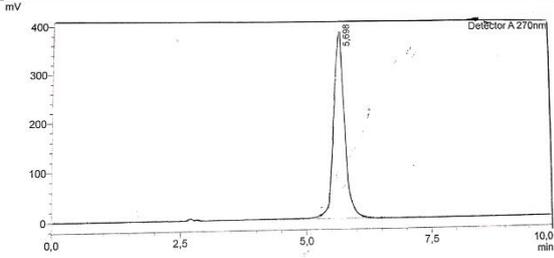
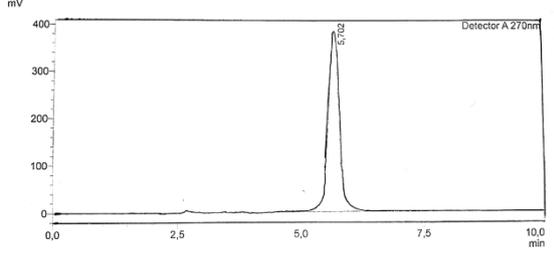
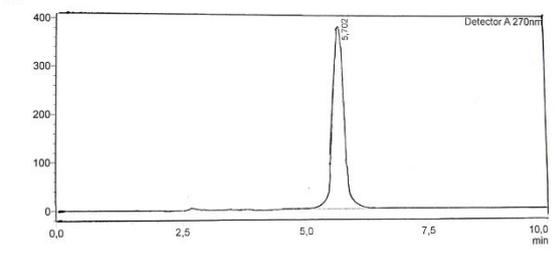
$$\text{teneur} = \frac{1543044}{1543857,8} \times \frac{0,06}{0,06} \times \frac{99,26}{100} \times \frac{(100 - 0,24)}{100} \times 100$$

$$\text{teneur} = 98,96\%$$

✓ Dosage du principe actif acide salicylique par HPLC

Solution	Inj	TR	Aire	Chromatogramme
Std	1	5.696	5798496	
	2	5.695	5759921	
	3	5.698	5781641	

Annexes

	4	5.700	5777765	
	5	5.698	5783326	
Ech	1	5.698	5869119	
	2	5.702	5919354	
	3	5.702	5881088	

$$\text{teneur} = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{C_t}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{(100 - t)}{100} \times 100$$

$$\text{teneur} = \frac{5889853,67}{57802298,8} \times \frac{2,8}{2,8} \times \frac{99,76}{100} \times \frac{(100 - 0,11)}{100} \times 100$$

$$\text{teneur} = 101,54\%$$

✓ Dosage du des impuretés par HPLC

Solution	Pic	TR	Aire	Chromatogramme
Phase mobile	1	1,926	339858	
	2	2,267	198348	
	3	2,675	188953	
	4	3,350	121168	
	5	6,352	11065	
	6	22,544	4102	
Méthanol	1	2,243	44927	
	2	2,682	56601	
	3	3,165	10668	
Std	1	1,979	23196	
	2	2,204	80367	
	3	2,842	54013	
	4	13,806	68083	
daprosal	1	2,046	2650089	
	2	2,181	2350738	
	3	2,271	6889997	
	4	4,786	2110	
	5	5,402	1562	
	6	6,312	17084	
	7	9,369	750	
	8	12,690	2203558	

✓ Identification du principe actif Acide salicylique par CCM

Le facteur de retardement (Rf) : diclofénac diéthylamide

$$R_f = \frac{D}{D_s}$$

D : distance de migration de la substance à examiner (mesuré au centre de la bande) en cm ; Ds : distance de migration du font de solvant en cm, Ds = 15 cm

$$R_{f_{std}} = \frac{10,4}{15} = 0,69$$

$$R_{f_{Ech}} = \frac{10,5}{15} = 0,70$$

Annexe 3. Le contrôle microbiologique

➤ Matériel consommable microbiologique

Boîte de pétrie ; Pipettes graduées de 1ml et 10ml ; Flacons stériles ; Micropipette ; Parafilm ; Compresse stériles ; Bêchers ; Pipettes pasteur ; Tubes à essais ; Etiquette ; Portoirs.

➤ Appareillage microbiologique

Bain marie ; Bec benzène ; Agitateurs vortex ; Balance analytique ; Incubateurs à 30 – 35°C ; 20 – 25 °C ; 42 – 44 °C ; Autoclave.

➤ Préparation des milieux de culture

✓ Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7.0 « TSE »

Est un diluant destiné à la préparation des solutions ou des suspensions-mères de produits pharmaceutiques hydrosolubles ou de nature non lipidique insolubles dans l'eau. Le milieu est également employé pour le rinçage des membranes lorsqu'est utilisée la technique de filtration pour réaliser les dénombrements des bactéries, des levures et des moisissures à la surface de milieux gélosés appropriés.

Phosphate monopotassique	3,6 g
Phosphate disodique dihydraté	7,2 g équivalent à 0,067 M de phosphate
Chlorure de sodium	4,39 g
Peptone de viande ou de caséine	10g
Eau purifiée	1000 ml
Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.	

✓ Milieu gélosé aux péptone de caséine et de soja « TSEA »

Est un milieu d'isolement non sélectif, convenant seulement aux bactéries non exigeantes et peu exigeantes.

Peptone pancréatique de caséine	15,0 g
Peptone papaique de soja	5,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Gélose	15,0 g

Eau purifiée	1000 ml
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 +0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé	

✓ **Milieu gélosé Sabouraud dextrosé gélosé « SAB »**

Est une gélose non sélective utilisée pour cultiver les champignons et plus précisément en microbiologie médicale, les levures, les moisissures et les dermatophytes.

C'est une gélose glucosée présentant un pH légèrement acide pour favoriser la culture des champignons.

Dextrose	40,0 g
Mélange de peptone peptique de tissu animal et de peptone pancréatique de caséine	10g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	1000 ml
PH 5,6	

✓ **Milieu liquide aux pépones de caséine et de soja « TSB »**

Est un milieu pour chercher la flore totale (les germes exigeants)

Peptone pancréatique de caséine	17,0 g
Peptone papaique de soja	3,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Phosphate dipotassique Glucose monohydraté	2,5 g
Eau purifiée	1000 ml
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,3 +0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.	

✓ **Milieu gélosé-cétrimide**

Est un milieu sélectif utilisé pour l'isolement et l'identification présomptive de *Pseudomonas aeruginosa* et leur pouvoir sélectif repose sur le cétrimide.

Hydrolysât pancréatique de gélatine	20,0 g
Chlorure de magnésium	1,4 g
Sulfate dipotassique	10,0 g
Cétrimide	0,3 g
Gélose	13,6 g
Eau purifiée	1000 ml
Glycérol	10,0 ml
<p>Chauffez à ébullition pendant 1 min en agitant. Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 – 0,2 à 25 °C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.</p>	

✓ **Milieu gélosé Mannitol-sel**

Est un milieu d'isolement sélectif utilisé pour la recherche des *Staphylococcus*.

Peptone pancréatique de caséine	5,0 g
Peptone peptique de tissu animal	5,0 g
Extrait de viande de bœuf	1,0 g
D-Mannitol	10,0 g
Chlorure de sodium	75,0 g
Gélose	15,0 g
Rouge de phénol	0,025 g
Eau purifiée	1000 ml
<p>Chauffez à ébullition pendant 1 min en agitant. Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,4 +0,2 à 25°C après stérilisation. Stérilisez à l'autoclave selon un cycle validé.</p>	

✓ **Milieu liquides Mossel**

Milieu pour l'enrichissement sélectif des entérobactéries, particulièrement les salmonelles et les coliformes.

Peptone de gélatine	10 g
Glucose	5 g
Bile de bœuf	20 g
Phosphate monopotassique	2 g

Phosphate disodique, 2H ₂ O	8 g
Vert brillant	0,015 g
Eau purifiée	1000 ml

✓ **Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose (VRBG)**

Milieu utilisé pour la recherche et le dénombrement des entérobactéries.

Extrait de levure	30g
Hydrolysat pancréatique de gélatine	7,0 g
Sels biliaires	1,5 g
Chlorure de sodium	50g
Glucose monohydraté	10,0 g
Gélose	15,0 g
Rouge neutre	30 mg
Violet cristallisé	2 mg
Eau purifiée	1000 ml
Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,4 +0,2 à 25 °C après chauffage. Chauffez à ébullition ; ne chauffez pas en autoclave.	

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : BELKADRI Ghozlen

HAMADI Maroua

**Contrôle qualité d'un produit pharmaceutique
Pommade « Daprosal 0.05% 3% »**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Résumé :

Le médicament est caractérisé par des normes spécifiques trouvées dans la pharmacopée ou des documents fournis par les fabricants et reconnus par les autorités compétentes de chaque pays.

Ces normes portent sur l'aspect extérieur (couleur, odeur...), les propriétés physico-chimiques et microbiologiques, les méthodes d'analyse... Ces normes garantissent la qualité et l'efficacité du médicament en traitement.

Et en cela, notre objectif de cette étude était le contrôle qualité de la pommade Daprosal 0,05% 3% produite par le laboratoire Physiopharm, où nous avons effectué sur le produit fini des analyses physico-chimique par des différentes méthodes (HPLC, CCM ...) Et microbiologique par la méthode de dénombrement sur milieux gélosés, en recherchant des germes spécifiques.

Les résultats ont montré que la pommade est de bonne qualité par rapport aux normes mentionnées dans la Pharmacopée Européenne, huitième édition, Cela indique également que les matières premières utilisées dans sa fabrication (principes actifs et excipients...) sont de bonne qualité. Ainsi, on peut dire que la pommade peut être utilisée sur la peau sans craindre aucun danger.

Mots-clefs : DAPROSAL 0,05% 3%, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique pharmacopée européenne 8ème édition, principe actif, excipients.

Laboratoires de recherche : PHYSIOPHARM Laboratoire

Encadreur : Dr. GHORRI S. M.C.B Univ. Constantine 1.

Examineur 1 : Dr. GHERBOUDJ O. M.C.B Univ. Constantine 1.

Examineur 2 : Dr. MILET A. M.C.B Univ. Constantine 1.

