

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

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 Appliquée.

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا التطبيقية.

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Contrôle Qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Contrôle Qualité de la Crème LAMIDAZ 1% ;
Etude Physico-chimique, Microbiologique et
Biopharmaceutique**

Présenté par : BOUAZIZ Aya

Le 19/06/2023

Jury d'évaluation :

Encadreur : BOUDOUKHANI Meriem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Président de jury: KACEM CHAOUICHE Noureddine (Pr -Université Frères Mentouri,Constantine 1).

Examineur : YUCEF ALI Mounia (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2022 - 2023

الملخص

من أجل الحصول على إجراء علاجي مماثل مع المنتج الصيدلاني ، يجب مراعاة خمسة متطلبات أساسية بما في ذلك الجودة والفعالية والنقاء والهوية والسلامة.

تهدف هذه الدراسة إلى مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية والصيدلانية الحيوية لـ 1 LAMIDAZ % ، التي تنتجها شركة صيدال المدية للمضادات الحيوية المعقدة ، وتتم مقارنة مطابقة جميع التحليلات المنفذة للمواد المختلفة المختبرة مع معايير دستور الأدوية الطبعة الأوروبية التاسعة. سمح لنا التحكم الفيزيائي-الكيميائي بتحديد وقياس جزيئات المكون الفعال والمواد الحافظة بواسطة HPLC والأشعة فوق البنفسجي المرئي UV-Visible . وبالمثل، تم إجراء تحليل FTIR للمكون النشط والمنتج النهائي. بالإضافة إلى ذلك ، تم إجراء التحليل الميكروبيولوجي على منتجنا من خلال ثلاث سلالات مختلفة وكانت النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة مع المعايير المنصوص عليها في الإصدار التاسع من دستور الأدوية الأوروبي. تكييف العبوة وتخزين الدواء وكذلك المتابعة حتى يستمر التسويق حسب معايير وحدة الإنتاج. لذلك ، يعتبر الكريم الصيدلاني LAMIDAZ 1% ، ذو جودة دوائية جيدة.

: الكلمات الدلالية

لاميداز 1% ، مفعول علاجي ، تحكم ميكروبيولوجي ، تحكم فيزيائي كيميائي ، كريم صيدلاني

Résumé

Dans le but d'avoir une action thérapeutique identique avec le produit pharmaceutique, cinq exigences fondamentales doit être pris en considération dont la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sûreté.

Cette étude fait l'objectif du contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et biopharmaceutique du LAMIDAZ 1%, produit par le Complex Antibiotical SAIDAL Médéa, la conformité de toutes les analyses faites pour les différentes substances testées est comparée avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le contrôle physico-chimiques nous a permet l'identification et le dosage des molécules du principe actif et des conservateurs par HPLC et par UV-Visible. De même, l'analyse FTIR à été faite pour le principe actif et pour le produit fini. Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite juste sur notre produit par trois souches différentes et les résultats obtenus sont en accord avec les normes prescrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le conditionnement de l'emballage et le stockage du médicament ainsi le suivi jusqu'à la mise en marché est poursuivi selon les critères de l'unité de production.

De Ce Fait, Le médicament générique LAMIDAZ 1%, SAIDAL est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés :

LAMIDAZ 1%, Action thérapeutique, Contrôle microbiologique, Contrôle physico-chimique, Crème pharmaceutique.

Abstract

In order to have an identical therapeutic action with the pharmaceutical product, five fundamental requirements must be taken into consideration, including quality, efficacy, purity, identity and safety.

The aim of this study is to examine the physico-chemical, microbiological and biopharmaceutical quality control of LAMIDAZ 1%, produced by Complex Antibiotical SAIDAL Médéa. The conformity of all the analyses carried out for the various substances tested is compared with the standards of the 9th edition of the European Pharmacopoeia. Physico-chemical controls enabled us to identify and assay active ingredient molecules and preservatives by HPLC and UV-Visible. Similarly, FTIR analysis was carried out for the active ingredient and the finished product. In addition, microbiological analysis was carried out on our product using three different strains, and the results obtained are in line with the standards laid down in the 9th edition of the European Pharmacopoeia. The packaging and storage of the drug, as well as the follow-up until marketing, are carried out according to the criteria of the production unit.

Generic LAMIDAZ 1%, SAIDAL is therefore considered to be of good pharmaceutical quality.

Key-Words :

LAMIDAZ 1%, Therapeutic action, microbiological control, physico-chemical control, Pharmaceutical cream.

Remerciements Personnels

A ma chère maman :


Votre affabilité, votre honneur et votre amabilité incarnent pour moi la quintessence de la bonté. Vous êtes une source de tendresse et un exemple de dévouement qui n'a jamais cessé de m'encourager et de prier pour moi. Votre prière et votre bénédiction ont été d'une grande aide pour la réussite de mes études. Aucune dédicace ne saurait suffire à exprimer pleinement ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de consentir depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Vous avez accompli bien plus que ce qu'une mère peut faire pour guider ses enfants sur le bon chemin dans la vie et dans leurs études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour profond. Que Dieu, le Tout-Puissant, vous préserve et vous accorde santé, longévité et bonheur.


A mon père :

Il est impossible de trouver les mots justes pour exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours ressentis à votre égard. Ce travail est le résultat des sacrifices inestimables que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Je vous aime, merci pour tout.

 **A mes chères sœurs :** Khadidja et Maroua

 **A mes chères frères :** Nouh et Ilyes je leurs souhaite plus de succès, Que notre amour s'épanouisse et se renforce chaque jour.

 **A ma chère amie** Kouki source d'espoir et de motivation.

Enfin, mais non des moindres, Je tiens à me remercier d'avoir cru en moi, et je tiens à me remercier d'avoir accompli ce dur travail sans jamais abandonner.

♥ *AYA* ♥

Remerciements Professionnels

Je remercie ALLAH le tout puissant, le miséricordieux, qui m'a donné la force et la volonté d'achever ce travail de recherche, nous lui rendons grâce en disant Alhamdoulilah !!!

*Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à mon Directeur de Thèse Mme **BOUDOUKHANI Meriem**, Maitre Conférence à l'Université de Constantine 1, pour le soutien que vous m'avez témoigné, pour la patience et le pilotage de ce travail. Je vous adresse mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

*Je voudrais exprimer ma gratitude à tous les membres de jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail : à M' **KACEM-CHAUCHE Noureddine**, professeur à l'université de Constantine 1, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse, Je remercie, M^{me} **YOUCEF ALI Mounia**, Maitre Conférence à l'Université de Constantine 1, qui a bien voulu expertiser le travail et, pour la pertinence de leurs remarques et commentaires.*

Mes vifs remerciements vont à tous les personnes de département de contrôle de qualité au niveau du Complexe Antibiotical SAIDAL qui m'ont accueillie lors de mes visites, spécialement M^{me} Boukara Karima, Mr Zouamibia Fouad et Mr Chaabane .

Mes sincères remerciements à tous les enseignants du département de la biologie appliqué , nous vous remercions sincèrement.

Nous n'oublions pas ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, ainsi que ceux qui ont eu l'honneur de juger ce mémoire.

TABLE DES MATIERES

RESUME

REMERCIEMENTS PERSONNELS

REMERCIEMENTS PROFESSIONNELS

LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHIQUES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

1

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

1. La pharmacologie	2
1.1. Définition	2
1.2. Branches et divisions de la pharmacologie	2
1.2.1. La pharmacologie générale	2
2. Le médicament	4
2.1. Définition	4
2.2. Origine du médicament	5
2.3. Composition de médicament	7
2.3.1. Principe actif ou princeps	7
2.3.2. Un excipient	7
2.4. Les différentes formes des médicaments	8
2.4.1. Les formes solides	8
2.4.2. La forme liquide	9
2.5 Les différentes voies d'administration des médicaments	11
2.5.1. La voie générale	11
2.5.2 La Voie locale	12
2.6 L'élimination du médicament	13
2.6.1 Elimination hépatique	13

2.6.2. Elimination rénale	13
2.6.3. Autres voies d'excrétion	14
2.7. Préparations des médicaments	14
2.7.1 Préparation magistrale (à la demande)	14
2.7.2 Préparation hospitalière (préparation en série)	14
2.8. La dénomination du médicament	15
2.8.1 Nom chimique (scientifique) d'un médicament	15
2.8.2 Nom générique d'un médicament	16
2.9. Les type des médicaments	16
2.9.1. Médicament princeps	16
2.9.2. Médicament générique	16
2.9.3. Médicament placebo	17
2.10 . La vie d'un médicament de la conception de la BPF	17
3. Les maladies dermatologique	18
3.1. L'eczéma	19
3.2. Le psoriasis	19
4. Les Antifongiques	19
4.1. Définition les antifongiques	19
4.2. Le mode d'action	19
4.3. Différents types d'antifongiques	19
4.3.1. Les antifongiques externes	19
4.3.2 Les antifongiques généraux	20
4.4. Champignons microscopiques :	20
4.4.1. Mycoses	21
5. La Terbinafine Chlorhydrate	21
5.1. Présentation et Définition	21
5.2. Structure Chimique	21
5. 3. Mécanisme d'action	22
5.4. Utilisation de la Terbinafine « Cas d'usage »	22
5.5. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	23
6. La Crème pharmaceutique «LAMIDAZ® 1%	23
6.1. Présentation du médicament	23
6.2. Identification du médicament	24

6.3. Fiche technique du produit	25
6.4. Propriétés physico-chimique de la Crème LAMIDAZ® 1%	26
6.5. Les excipients	26
6.6. Indication, Contre-indication et Effets indésirables du LAMIDAZ ® 1%	27
6.7. Posologie du médicament	28
7. Qualité médicament	29
7.1. Définition	29
7.2. La qualité pharmaceutique	29
7.3. Assurance qualité	31
8. La norme dans l'industrie pharmaceutique	31
8.1. Définition	31
8.2. Les normes ISO	32
8.2.1. La norme ISO 9000	32
8.2.3. La norme ISO 9001	32
8.2.4. La norme ISO 9004	33
9. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire	33
10. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	34
11. Les références de la qualité médicaments	35
11.1. La pharmacopée	35
11.1.1. Pharmacopée européenne	35
11.2. L'autorité de la mise en marché (AMM)	36
12. Contrôle Qualité médicaments	36
12.1. Tests physico-chimiques	36
12.2. Tests microbiologiques	37
12.3. Tests biopharmaceutiques	38
13. L'industrie Pharmaceutique	38
14. Présentation de l'entreprise « SAIDAL »	39

MATERIEL ET METHODES

1. Processus de production	42
2. Formulation de la crème LAMIDAZ ® 1%	44

3. Matériels utilisés et méthodes de caractérisation	46
3.1. Contrôle qualité physico-chimique	46
3.1.1. chromatographie liquide haute performance (HPLC)	46
3.1.2. Spectrophotomètre UV-visible	47
3.1.3. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)	48
3.1.4. pH-mètre	49
3.1.5. Conformité de la masse moyenne	49
3.1.6. Caractère organoleptique	49
3.1.7. Identification de la Terbinafine Chlorhydrate Par HPLC	49
3.1.8. Identification de la Terbinafine Chlorhydrate Par UV	50
3.2. Contrôle qualité microbiologique	51
3.2.1. Milieu de culture	51
3.2.2. Préparation Des échantillons	51
3.2.3. Dénombrement des germes aérobies totaux et levures et moisissures totales (pathogène et non pathogène).	52
3.2.4. Recherche des germes pathogènes	54
4. Stockage et Conditionnement	57
4.1. Stockage	57
4.2. Conditionnement	57

RESULTATS & DISCUSSIONS

1. Résultat contrôle physico-chimique	63
1.1. Identification de la Terbinafine Chlorhydrate et de LAMIDAZ® 1% Par HPLC	65
1.2. Identification de la Terbinafine Chlorhydrate Par UV	68
1.3. Identification de la Terbinafine Chlorhydrate et de LAMIDAZ® 1% Par FTIR	74
2. Contrôle qualité microbiologique	74
2.1. Recherches des germes pathogènes	74
2.2. Analyse de produit fini pommade dermique	76
CONCLUSION	80

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

Liste des Illustrations graphiques

Figure 01. Mise en forme d'un médicament	7
Figure 02 : Schéma représentant la vie des médicaments	18
Figure 03 : Différents types de champignons microscopiques	21
Figure 04 : Structure chimique de la Terbinafine	22
Figure 05 : Présentation commerciale de LAMIDAZ® 1%	24
Figure 06: Conditionnement de la crème LAMIDAZ ® 1%	24
Figure 07 : Notice de la crème LAMIDAZ 1% en langue française	28
Figure 08: Notice de la crème LAMIDAZ 1% en langue arabe	29
Figure 09 : Système d'Assurance Qualité Pharmaceutique basée sur les 5M	30
Figure 10 : Processus de la roue de Deming ou cycle PDCA	31
Figure 11: Logo du groupe SAIDAL	39
Figure 12 : Protocole de formulation	45
Figure 13 : Appareillage de Chromatographie Liquide Haute Performance	47
Figure 14 : Spectroscopie UV-visible	48
Figure 15 : Spectroscopie Infrarouge a Transformée de Fourier (FTIR)	48
Figure 16 : Contrôle microbiologique (Préparation Des échantillons)	52
Figure 17 : Technique d'étalement en surface	54
Figure 18: Dénombrement des germes aérobies totaux	56
Figure 19 : Contrôle microbiologie du produit fini	56
Figure 20: Processus de stockage et conditionnement	58
Figure 21 : Aspect macroscopique de la crème après 24 h	63
Figure 22 : Contrôle de pH sur une solution de la crème	63
Figure 23 : Contrôle de conformité de la masse moyenne	65
Figure 24 : Chromatogramme de principe actif Terbinafine	66
Figure 25 : Chromatogramme de crème LAMIDAZ® 1%	67
Figure 26 : Identification de la Terbinafine Chlorhydrate Par UV	69
Figure 27 : Spectrophotomètre UV-Visible de LAMIDAZ ® 1%.	70
Figure 28 : Chromatogramme de principe actif LAMIDAZ® 1%.	71
Figure 29: Spectres FTIR du principe actif de la Terbinafine	72
Figure 30 : Spectres FTIR du produit fini « LAMIDAZ® 1% »	73
Figure 31 : Contrôle qualité des germes	76

Liste des tableaux

Tableau 01 : Voies et formes d'administration des médicaments	13
Tableau 02 : Identification de LAMIDAZ ®1%	24
Tableau 03 : Rôle des composants du Crème LAMIDAZ® 1%	25
Tableau 04 : Identification de la molécule	26
Tableau 05 : Résumé des pics avec les statistiques : Terbinafine HCL	66
Tableau 06: Résumé des pics avec les statistiques : LAMIDAZ® 1%	68
Tableau 07 : Prises d'essais des échantillons	70
Tableau 08 : Résultat des paramètres physico-chimiques de la crème LAMIDAZ® 1%	73
Tableau 09 : Résultat du paramètre microbiologique de crème LAMIDAZ ® 1%	77

Liste des Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFNOR : Association Française de la Normalisation.

AMM : Autorité de la Mise en Marché.

BPF : Bonne Pratique de Fabrication.

BPL : Bonne Pratique de Laboratoire

CAB : Cétrimide Agar Base.

CEN : Comité Européen de Normalisation

DC : Dénomination commune

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totales.

FTIR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

HAS : haute autorité de santé

HCL : Chlorure d'hydrogène

IM : intramusculaire (Voie parentérale)

ISO : Organisation International de Normalisation

IUPAC : Union internationale de Chimie pure et Appliquée

IV : intraveineuse (Voie parentérale)

OASIS : Organisation de l'avancement du Structure information Standard.

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PA : Principe active

PD : pharmacodynamique

pH : Potentiel Hydrogène

PK : Pharmacocinétiques

SAB : Sabouraud dextrose.

SC : Subcutaneous (Voie parentérale)

SMQ : Système de management de la qualité

TSA : Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

UFC : Ultimate Fighting Championship

UV/Vis : Ultraviolet Visible

VIH/sida : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Un médicament est une substance qui permet de traiter une maladie en agissant sur les symptômes ou en ciblant les bactéries responsables de l'affection. Il peut être administré de différentes manières, telles que par voie orale, injection, rectale ou cutanée, sous forme de comprimés, de sirop, de pommade ou d'ampoules. Certains médicaments nécessitent une prescription médicale en raison de leur toxicité, de leur effet secondaire ou de leur propriété addictive [1].

Les médicaments sont composés de principes actifs qui agissent sur la cible, ainsi que d'excipients pour leur donner une texture et une saveur agréable. Un contrôle analytique est essentiel pour garantir la sécurité et l'efficacité du médicament pendant toute sa durée de validité.

Notre étude porte sur la fabrication et la caractérisation d'un produit fini, la crème antifongique LAMIDAZ 1®%. Les deux premiers chapitres de notre étude présentent les théories des médicaments et des pommades, ainsi que les méthodes d'analyse physicochimique. La partie expérimentale de notre étude se concentre sur le contrôle des matières premières, la fabrication du médicament, le contrôle de conformité du produit fini et son conditionnement, selon les normes de la pharmacopée européenne.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la production d'un médicament, sous forme crème qui est LAMIDAZ ®1% (médicament antifongique), et de contrôler sa qualité. Il a été réalisé au niveau du complexe Antibiotical SAIDAL- Médéa- .

En général, L'étude est détaillée et elle se compose de trois chapitres dont:

- Une introduction générale ;
- Le premier chapitre est une synthèse bibliographique comprenant les différentes notions fondamentales telles que la pharmacologie générale, la fiche technique d'un médicament et l'assurance qualité, les informations sur l'unité de production SAIDAL
- Le deuxième chapitre est consacré à l'étude expérimentale subdivisée entre la préparation des matières premières, la formulation de la crème LAMIDAZ ®1% et entre les différentes méthodes de caractérisation tel que le contrôle qualité physico-chimique, et le contrôle qualité microbiologique du médicament.
- Tandis que le troisième chapitre est relatif aux résultats obtenus ainsi la discussion.
- Ce travail est achevé par une conclusion générale et des perspectives.

**Recherches
bibliographiques**

1. La pharmacologie

1.1 Définition :

La pharmacologie est une branche de la médecine et de la biologie qui étudie l'effet des médicaments sur les fonctions des êtres vivants, principalement dans un cadre thérapeutique. Un médicament est toute substance présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives contre les maladies ou pouvant être administrée pour restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques. Contrairement à l'exploration des propriétés de l'être vivant menée dans les facultés des sciences, la pharmacologie vise à soigner les patients. Pour atteindre ce but, elle s'appuie sur les sciences de base comme la chimie, la biologie et la physiologie, ainsi que sur les sciences médicales comme la pathologie, la clinique et la toxicologie, et les sciences pharmaceutiques comme la préparation et la dispensation. La pharmacologie est donc étroitement liée à la pharmacothérapie, qui consiste en la prescription de médicaments pour le traitement des patients. Appliquée aussi à l'homme normal, elle permet de modifier ses aptitudes. Il s'agit ici d'un usage non-thérapeutique qui pose des questions d'éthique et suscite bien des débats [1] .

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin. Les médicaments sont à distinguer des aliments, des cosmétiques, des xénobiotiques et des poisons ; les sciences voisines de la pharmacologie sont donc la nutrition, la cosmétologie, l'écologie et la toxicologie. En pratique, les frontières ne sont pas toujours évidentes. La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences [2].

1.2. Branches et divisions de la pharmacologie :

1.2.1. La pharmacologie générale

Elle se concentre spécifiquement sur la manière dont le médicament est prescrit et administré et a une compréhension de cette modalité :

➤ la pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir des médicaments dans l'organisme en fonction du temps. La pharmacocinétique est une discipline qui étudie quantitativement les différents processus par lesquels un médicament est absorbé, distribué, transformé et éliminé dans l'organisme. Elle repose sur des mesures expérimentales des quantités ou concentrations de médicaments présents dans le sang, les tissus ou les excrète, à partir desquelles des modèles

mathématiques sont élaborés pour décrire la destinée du médicament. Les modèles pharmacocinétiques chez l'animal permettent de prévoir ce qui se passera chez l'homme avant les essais cliniques, mais ne permettent que des extrapolations prudentes. Chez l'homme, ces modèles sont utilisés pour déterminer les conditions d'utilisation du médicament, les précautions à prendre, les incidences des associations et pour adapter les posologies chez un patient donné. Pour être utile en clinique, la pharmacocinétique doit satisfaire le postulat que les concentrations du médicament au site d'action peuvent être représentées de manière simple par les concentrations mesurées dans un site de prélèvement aisé, comme le sang, les urines ou la salive. Il est important de vérifier que ce postulat est bien respecté pour chaque médicament. Sinon, la pharmacocinétique perd tout intérêt clinique ; il en est ainsi par exemple dans le cas d'effets retardés ou rémanents. On appelle ces relations, des relations PK/PD (en anglais, pharmacocinétiques/pharmacodynamiques). A remarquer enfin que lorsqu'on parle d'effets, il peut aussi bien s'agir de l'effet thérapeutique que d'effets nocifs et que la pharmacocinétique peut être intéressante pour assurer l'un ou pour prévenir les autres [3].

➤ **La pharmacodynamique**

La pharmacodynamie étudie les effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme, en prenant en compte la liaison du médicament à son récepteur ainsi que la sensibilité de ce dernier. Cette discipline examine les effets de cette liaison et les interactions chimiques qui en découlent. La pharmacodynamie, associée à la pharmacocinétique (qui s'intéresse à ce que le corps fait d'un médicament ou à son devenir dans l'organisme), permet d'expliquer la relation entre la dose et la réponse, c'est-à-dire, l'effet du médicament. La réponse pharmacologique dépend de la fixation du médicament à sa cible. La concentration du médicament au niveau du site de fixation du récepteur a une incidence sur son effet [2].

➤ **La pharmacovigilance :**

Selon l'OMS, la pharmacovigilance englobe la science et les activités visant à détecter, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables des médicaments ainsi que d'autres problèmes potentiels liés à leur utilisation [2].

➤ **La pharmaco-économie :**

La pharmaco-économie est une discipline qui étudie les coûts et les conséquences de l'utilisation de médicaments et d'autres interventions thérapeutiques en vue d'optimiser

l'utilisation des ressources dans le domaine de la santé. Elle vise à évaluer la rentabilité des médicaments et des traitements en comparant leur efficacité et leur coût par rapport à d'autres interventions alternatives. La pharmaco-économie est donc une discipline qui permet de prendre des décisions éclairées en matière d'utilisation des ressources dans le domaine de la santé en considérant les implications économiques des choix thérapeutiques [2].

➤ **La pharmacologie clinique :**

La pharmacologie clinique est une branche de la pharmacologie qui étudie l'utilisation des médicaments chez les patients. Elle se concentre sur l'efficacité et la sécurité des médicaments dans le traitement des maladies humaines, ainsi que sur les interactions entre les médicaments et les patients. La pharmacologie clinique implique l'observation et l'analyse de l'efficacité et de la sécurité des médicaments dans des essais cliniques et dans la pratique médicale quotidienne. Elle étudie également les facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui influencent l'efficacité et la sécurité des médicaments, tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments, ainsi que les variations génétiques et physiologiques individuelles chez les patients. La pharmacologie clinique est une discipline essentielle pour assurer l'utilisation sûre et efficace des médicaments dans la pratique médicale [2].

2. Le médicament

2.1. Définition :

Les médicaments jouent un rôle essentiel dans le domaine de la santé, car ils permettent de soigner ou prévenir diverses pathologies, ainsi que de diagnostiquer certaines affections. Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique, un médicament est défini comme toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives pour les maladies humaines ou animales, ou pouvant être utilisée pour établir un diagnostic médical ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Les médicaments sont généralement constitués de plusieurs substances ayant chacune un rôle spécifique et présentées dans des proportions variables pour obtenir les propriétés souhaitées. Le principe actif est la substance ayant l'effet thérapeutique ou diagnostique, tandis que les excipients sont les substances présentes à l'exception des principes actifs. Les excipients sont majoritaires dans le produit final et permettent la mise en forme du médicament, ainsi que la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques. Bien que considérés comme inertes, ils peuvent causer des intolérances ou des allergies [3].

Le conditionnement est un élément important du médicament, car il permet sa conservation et son identification. Il existe deux types de conditionnements : le conditionnement primaire, en contact direct avec le médicament, tel que les blisters, flacons ou tubes, et le conditionnement secondaire ou "externe", contenant le conditionnement primaire et la notice d'utilisation. Ces deux types de conditionnement permettent l'identification, le transport et la conservation du médicament. Les médicaments peuvent être identifiés soit par leur nom commercial choisi par le laboratoire, soit par leur Dénomination Commune Internationale (DCI), qui est le nom attribué par l'Organisation Mondiale de la Santé aux principes actifs du médicament. Contrairement au nom commercial, la Dénomination Commune Internationale DCI reste la même dans tous les pays de commercialisation du médicament et permet d'identifier la famille d'appartenance de la molécule grâce à l'utilisation de certains suffixes.

Il existe deux types de médicaments : les spécialités pharmaceutiques préparées à l'avance en grandes quantités par des laboratoires pharmaceutiques et les préparations magistrales hospitalières ou officinales préparées sur prescription du médecin en l'absence de spécialité thérapeutique équivalente, pour un patient ou un groupe de patients. Le développement d'un médicament nécessite une connaissance approfondie de son principe actif dans l'organisme, ainsi que des effets qu'il produit [3].

2.2. Origine du médicament :

L'histoire de l'utilisation de substances pour traiter les maladies remonte à des milliers d'années, avec des preuves d'utilisation de plantes médicinales et de minéraux dans de nombreuses cultures anciennes. Les Égyptiens, les Grecs et les Romains ont tous utilisé des substances naturelles pour traiter une variété de maladies. Au fil du temps, l'expérimentation empirique a conduit à la découverte de nouvelles substances actives. La médecine moderne a commencé à prendre forme à la fin du XIXe siècle, avec l'isolement et la synthèse de composés chimiques actifs tels que la morphine, la quinine et l'aspirine [4].

Aujourd'hui, la recherche médicale continue de découvrir de nouveaux médicaments et de développer de nouvelles techniques pour améliorer leur efficacité et leur sécurité. Les médicaments peuvent être dérivés de sources naturelles telles que les plantes, les animaux ou les minéraux, ou être synthétisés en laboratoire. Les processus de découverte et de développement de médicaments peuvent prendre de nombreuses années et impliquent souvent des essais cliniques rigoureux pour évaluer leur efficacité et leur sécurité avant d'être approuvés pour la commercialisation [4].

➤ **Origine naturel :**

De nombreux médicaments ont une origine naturelle, dérivée de plantes, d'animaux ou de micro-organismes. Certaines plantes médicinales, telles que la digitale pourpre, l'écorce de saule et la quinine de l'écorce de chinchons, ont été utilisées pendant des siècles pour traiter des affections telles que l'hypertension, la douleur et la fièvre [5].

De plus, de nombreuses substances actives dans les médicaments modernes sont dérivées d'animaux ou de micro-organismes. Par exemple, la pénicilline, l'un des premiers antibiotiques découverts, est produite par une moisissure appelée *Penicillium*. Les venins d'animaux, tels que le venin de serpent, sont également utilisés pour développer des anti venins et des médicaments contre la douleur [5].

➤ **Origine synthétique :**

Les médicaments synthétiques sont des composés chimiques produits en laboratoire qui sont conçus pour traiter des maladies spécifiques. Les scientifiques peuvent concevoir des médicaments synthétiques en identifiant des cibles moléculaires spécifiques dans le corps qui sont impliquées dans le développement de la maladie, puis en concevant des composés qui interagissent avec ces cibles de manière à traiter la maladie [6].

➤ **Origine biotechnologique :**

L'origine biotechnologique des médicaments implique l'utilisation de la technologie génétique pour produire des médicaments. Elle se base sur la production de protéines thérapeutiques à partir de cellules vivantes ou de micro-organismes génétiquement modifiés. Les médicaments d'origine biotechnologique sont également appelés médicaments bio-thérapeutiques ou bio-médicaments. Ils sont produits par des techniques telles que la recombinaison de l'ADN, le clonage cellulaire et la culture de cellules. Les médicaments bio-thérapeutiques peuvent être utilisés pour traiter des maladies telles que le cancer, les troubles auto-immuns et les maladies génétiques [6].

➤ **Origine microbiologique :**

L'origine microbiologique des médicaments se réfère à l'utilisation de micro-organismes (tels que les bactéries, les champignons et les virus) pour produire des médicaments. Cette méthode de production de médicaments a été utilisée depuis des siècles, notamment dans la production d'antibiotiques tels que la pénicilline [6].

2.3. Composition de médicament

2.3.1. Principe actif ou princeps :

Chaque composant d'un médicament est destiné à produire une action pharmacologique ou tout autre effet direct lié au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie, ou à modifier la structure ou la fonction de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut être constitué d'un ou de plusieurs principes actifs, qui sont les composants responsables de son effet thérapeutique. Il existe deux catégories principales de principes actifs: les substances synthétiques, obtenues par synthèse chimique et possédant des caractéristiques chimiques précises, La figure 01 représente la mise en forme d'un médicament telles que l'acide acétylsalicylique, la caféine et la digitaline ; et les substances naturelles, extraites de sources telles que les plantes, les minéraux et les organismes biologiques [7].

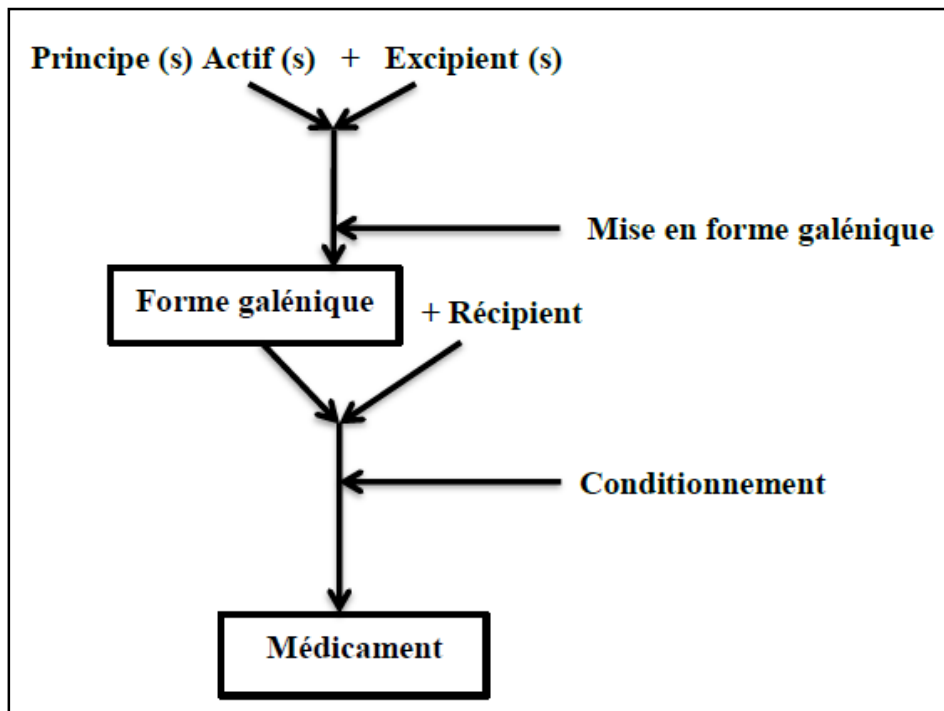


Figure 01: Mise en forme d'un médicament

2.3.2. Un excipient :

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou préventif.

2.4. Les différentes formes des médicaments :

2.4.1. Les formes solides :

La forme solide est une forme de médicament qui est solide à température ambiante, Plus de la moitié des médicaments commercialisés sont sous forme solide, ce qui présente l'avantage principal de protéger le principe actif de la dégradation en le conservant sous forme solide .

Les médicaments solides peuvent prendre plusieurs formes :

➤ Les comprimés:

Un comprimé est une forme solide de médicament ou d'aliment, généralement cylindrique et aplatie, qui contient une quantité précise de substances actives ou d'ingrédients alimentaires, pulvérisées et agglomérées par compression. Les comprimés sont couramment utilisés dans la pratique médicale pour leur facilité d'administration, leur stabilité et leur longue durée de conservation[8].

Les comprimés peuvent être fabriqués à partir d'une variété de matières premières, telles que des excipients, des liants, des diluants, des lubrifiants et des agents de désintégration, qui sont mélangés avec les principes actifs pour former une pâte. Cette pâte est ensuite compressée en comprimés de formes et de tailles variées [8].

En plus des comprimés conventionnels, il existe également d'autres formes de comprimés, tels que les comprimés effervescents, les comprimés à libération prolongée, les comprimés sublinguaux et les comprimés à mâcher. Les comprimés qui sont destinés à être ingérés par voie orale présentent des propriétés spécifiques en raison de leur composition, de leur processus de fabrication et de leur utilisation. Ainsi, il est possible de distinguer plusieurs catégories de comprimés en fonction de ces caractéristiques particulières [9].

➤ Les gélules :

Ce sont des préparations uni-doses qui permettent de délivrer une quantité précise de principe actif. Ces formes sont intéressantes pour masquer le goût ou l'odeur désagréable de certains principes actifs. Elles sont facilement réalisables à l'officine et peu coûteuses, de plus la demande des patients est importante, notamment avec les gélules de phytothérapie et d'aromathérapie.

Les gélules sont des formes pharmaceutiques solides qui se présentent sous la forme de petites capsules contenant des substances actives ou des excipients. Elles sont constituées d'un corps et d'un capuchon, qui peuvent être de couleurs différentes pour faciliter leur identification. Le corps de la gélule est généralement opaque, tandis que le capuchon peut être transparent ou

translucide. Les gélules peuvent être de tailles différentes pour répondre aux besoins de dosage [10].

➤ **Capsules molles :**

Les granulés sont des formes pharmaceutiques solides constituées de petites particules de substances actives ou d'excipients, qui ont été agglomérées pour former des granules. Les granulés peuvent être de tailles différentes, allant de quelques microns à plusieurs millimètres de diamètre. Ils peuvent être fabriqués par différents procédés tels que la granulation par voie humide, la granulation par voie sèche ou la sphérification.

Les granulés peuvent contenir des substances actives, des excipients ou un mélange de ces deux composants. Ils sont souvent utilisés dans les formulations de médicaments à libération modifiée ou prolongée, car ils offrent une meilleure stabilité et une meilleure tolérance au niveau du tractus gastro-intestinal que les comprimés [11].

➤ **Les Poudres :**

Elles sont présentées, soit en sachets dose qui permettent une bonne précision du dosage, soit en flacons multidose. Pour faciliter la prise, elles peuvent être mises en suspension dans un liquide. Dans le cas du flacon multidose, il faut toujours agiter le flacon avant utilisation et ne pas oublier la conservation limitée de la suspension reconstituée (ex : antibiotiques pédiatriques) [12].

➤ **La forme Granulés :**

Les granulés sont de petits grains de forme irrégulières sucrés ou non, aromatisés ou non. Ils sont administrés à la cuillère (granulés à croquer) ou dissous dans l'eau (granulés pour sirop) [12].

2.4.2. La forme liquide :

Les médicaments sous forme liquide, à l'exception des ampoules buvables, ont une présentation multi-dose, c'est à dire qu'il est nécessaire d'utiliser un instrument de mesure pour préparer la dose à administrer [12].

Les différentes formes galéniques liquides sont :

✓ **Les sirops :**

La forme sirop est caractérisée par sa forte concentration sucre qui lui donne sa consistance, assure sa conservation et permet de masquer la saveur désagréable des PA.

Un sirop officinal renferme, selon sa méthode de préparation, entre 1650 et 1800 g de sucre par litre [12].

✓ **Les émulsions :**

La forme émulsion correspond à un mélange de 2 liquides non miscibles (type huile/eau) dont l'un est finement divisé en gouttelettes dans l'autre. La stabilité du mélange est due à la présence d'agents émulsionnants [12].

✓ **Les gels :** sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés

- Gels hydrophobes ou oléo gels
- Gels hydrophiles ou hydrogels

✓ **Pommades :** Préparations composées d'un excipient mono-phase avec des substances liquides ou solides qui y sont dispersées :

- Pommades hydrophobes
- Pommades absorbant l'eau
- Pommades hydrophiles

✓ **Crème :** Dans le langage courant, on les appelle les crèmes, mais en réalité il s'agit d'émulsions épaissies. Ce sont des préparations multiphasiques de consistance fluide. Elles sont généralement constituées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile. Afin de stabiliser ces deux phases, on utilise un ou plusieurs tensioactifs et un agent épaississant. La composition qualitative d'une crème est :

- Principe actif - Phase lipophile - Phase hydrophile- Agents tensioactifs - Agents épaississants - Agents conservateurs (antioxydant, antimicrobien) - Agents aromatisants et agents colorant.

Préparations multi phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse

- **Crème hydrophobes :** la phase externe est la phase lipophile. Elles contiennent des émulsifiants de type « eau dans huile » tel que la lanoline, des esters de sorbitane, des monoglécérides
- **Crèmes hydrophile :** la phase externe est la phase aqueuse. Elles sont constituées de tensioactifs de type « huile dans eau » comme des savons de sodium, des alcools gras sulfatés.

2.5 Les différentes voies d'administration des médicaments

La voie d'administration indique la façon dont le médicament est administré au malade. Elle définit le mode d'acheminement du principe actif à son lieu d'action. On distingue la voie générale et la voie locale. Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments qui, toutes, ont des avantages et des inconvénients. Lorsqu'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, les pommades...

L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe :

- elle est directe quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) ;
- elle est indirecte quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) [12].

Le choix de la voie d'administration dépend :

- ◆ De la biodisponibilité du Principe actif.
- ◆ De la vitesse d'action désirée, de la durée du nombre de prises par jour.
- ◆ Du type de malade, c'est à dire de son âge (nourrisson, enfants, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile etc.) [12].

2.5.1. La voie générale

Dans la voie générale ou voie systémique, le principe actif (PA) emprunte la circulation sanguine pour atteindre son site d'action.

a) Voie orale : C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique, Le médicament va être résorbé soit :

- au niveau de la muqueuse gastrique (peu fréquent au niveau de la muqueuse gastrique (peu fréquent : aspirine), aspirine),

b) Voie injectable : C'est la voie la plus directe, car elle met directement en contact le médicament avec le sang ou les liquides interstitiels et évite le tractus digestif , Les médicaments administrés par voie parentérale sont les préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (les implants) [12].

c) Voie rectale : Le médicament, introduit par l'anus se retrouve dans le rectum et le PA est libéré de sa forme galénique par fusion ou dissolution. Il est résorbé à travers la muqueuse rectale et arrive dans la circulation sanguine par les veines hémorroïdaires. Les PA non résorbés exercent une action locale (anti-hémorroïdaire). hémorroïdaire) [13].

d) Voie cutané : Il y a plusieurs types de formulations qui peuvent être utilisées pour la peau, qui peuvent être classées en trois catégories : solides (tels que les patches), semi-solides (comme les pommades et les crèmes) et liquides (comme les lotions et les laits). D'un point de vue physicochimique, ces formulations peuvent prendre différentes formes, telles que des émulsions, des mousses, des gels, des suspensions, des poudres, ainsi que des solutions aqueuses et huileuses [12].

2.5.2 La Voie locale

a. Voie nasale : Directement déposé sur la muqueuse nasale, les médicaments agissent localement (antiseptiques, vasoconstricteurs, corticoïdes ...)[13].

b. Voie oculaire : La voie oculaire Le médicament (collyre ou pommade ophtalmique) libère le PA qui est résorbé par la cornée et/ou la conjonctive ou bien exerce un effet de surface. Le passage dans la voie générale est possible, surtout en cas d'altération de la cornée [13].

En dessous, le Tableau 01 résume les différents voies et formes d'administration des médicaments :

Tableau 01 : Voies et formes d'administration des médicaments [14].

Voie oral	Solides : – comprimés – gélules – granules – poudres
	Liquides : – sirops – ampoules – suspensions et solutions buvables – huiles
Voie parentérale (IV,IM ,SC)	Solutions et suspensions injectables : – en ampoules – en flacons Implants Préparations
Voie rectale	Suppositoires Capsules rectales Pommades rectales Lavements
Voie ophtalmique	Collyres Pommades ophtalmiques Bains oculaires Solutés d'irrigation
Voie ORL (nasale, auriculaire,)	Bains de bouche Collutoires Pommades Aérosols Gouttes nasales
Voie respiratoire	Inhalations Aérosols
Voie cutané	Pommades Crèmes Lotions Liniments
Voie vaginale	Ovules Capsules vaginales Comprimés vaginaux Solutés Crèmes et gelées vaginales
Voie transdermique	Patchs transdermiques

2.6 L'élimination du médicament :

Les médicaments et leurs métabolites s'éliminent essentiellement dans l'urine et la bile. L'élimination pulmonaire concerne les produits volatils. L'insuffisance de l'élimination d'un médicament se traduit par un allongement de sa demi-vie et un risque d'accumulation pouvant entraîner des effets toxiques. Ceci est particulièrement vrai en cas d'insuffisance rénale [15].

2.6.1. Elimination hépatique : Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique [15].

2.6.2. Elimination rénale : Le rein joue un rôle essentiel dans l'élimination des médicaments et d'autres substances de l'organisme. Il reçoit environ un quart du débit cardiaque, soit environ 1200 ml/mn de sang, et élimine la plupart des molécules dans les urines, sous forme

inchangée ou sous forme de produits de dégradation. Les molécules de médicaments ou de leurs métabolites ont généralement une masse moléculaire inférieure à 5000 et sont filtrées par le glomérule. Seule la partie non fixée est filtrée.

Le néphron, l'unité élémentaire du rein, agit par trois mécanismes différents : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. Il y a environ 1 million de néphrons par rein [15].

2.6.3. Autres voies d'excrétion : En comparaison des voies rénale et hépatique, les autres voies d'élimination des médicaments telles que les voies salivaires, pulmonaires et lacrymales sont généralement considérées comme négligeables. Toutefois, il convient de souligner que la voie lactée, par laquelle les médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel, peut présenter un risque d'intoxication pour le nourrisson lors de l'allaitement [15].

2.7. Préparations des médicaments :

Dans certains cas où il n'existe pas de médicaments appropriés disponibles sur le marché, les pharmacies des établissements de santé sont souvent sollicitées pour la préparation de médicaments adaptés aux besoins spécifiques des patients, en particulier les patients en pédiatrie et en gériatrie. La préparation pharmaceutique est donc une partie intégrante de la pratique pharmaceutique et joue un rôle essentiel dans la prestation des soins de santé. En offrant une solution thérapeutique personnalisée, elle permet d'assurer la prise en charge du patient en toute sécurité et dans des conditions optimales [15].

Les préparations réalisées à l'hôpital sont des médicaments préparés pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients dès lors qu'aucune spécialité pharmaceutique n'est disponible ou adaptée sur le territoire. Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction des critères de faisabilité.

- Deux types de préparation sont réalisés à l'hôpital :

2.7.1 Préparation magistrale (à la demande): Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé. La réalisation des préparations magistrales fait partie des activités dites obligatoires de toute pharmacie à usage intérieur.

2.7.2 Préparation hospitalière (préparation en série) : est un médicament préparé dans une pharmacie à usage intérieur selon les indications de la pharmacopée dans des conditions conformes aux bonnes pratiques. Une préparation hospitalière est réalisée à l'avance

et en petites séries. Elle est dispensée sur prescription médicale à un ou plusieurs patients de l'établissement [15].

La préparation pharmaceutique n'est pas élaborée dans un laboratoire pharmaceutique, mais à l'officine, par le pharmacien, le préparateur en pharmacie voire l'assistant. Sa formule particulière est destinée à un patient déterminé :

- elle est précisément ordonnancée par un professionnel de la santé,
- cette prescription doit impérativement indiquer le nom du patient auquel la préparation magistrale s'adresse [16].

2.8. La dénomination du médicament

L'utilisation de la dénomination commune (DC) est devenue obligatoire Depuis le début de l'année 2015 pour toutes les spécialités, tandis que l'utilisation du nom de marque est devenue facultative. Cependant, une exception a été faite pour les médicaments biologiques, immunologiques, dérivés du sang ou de thérapie innovante, qui doivent être prescrits avec le nom de marque ou le nom de fantaisie, en plus de la DC. La prescription en DC doit inclure au moins les informations suivantes : le principe actif du médicament, le dosage en principe actif, ainsi que la voie d'administration et la forme pharmaceutique. Si le médicament contient plusieurs principes actifs, la prescription doit indiquer la DC et le dosage de chacun, et les différents principes actifs doivent être reliés par le signe + ou positive [17].

Le médecin a la possibilité d'ajouter un nom de marque, que ce soit manuellement ou par le biais d'un logiciel d'aide à la prescription, et les logiciels d'aide à la prescription doivent permettre la prescription directe en DC pour être certifiés par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'obligation de prescrire en DC ne change pas les règles relatives à la substitution par le pharmacien, qui ne peut substituer que les spécialités inscrites au répertoire des médicaments génériques si le nom de marque a été mentionné par le prescripteur [17].

- Un nom chimique, un nom générique et un nom de marque... au cours de sa vie, un médicament va connaître plusieurs dénominations :

2.8.1 Nom chimique (scientifique) d'un médicament : Est le nom de la substance qui le compose. Ce nom est principalement utilisé par les chercheurs, La Dénomination Commune Internationale (DCI) est créée conformément à des règles de nomenclature rigoureuses établies

par l'IUPAC. Elle est en fait la traduction exacte de la formule chimique développée de la substance [18].

2.8.2 Nom générique d'un médicament : Est sa Dénomination commune internationale (DCI) attribuée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et non par le fabricant. Cette désignation n'est pas choisie au hasard, mais est composée de segments-clés informant notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique de la substance. Elle est conçue de manière à être prononçable dans toutes les langues et permet d'identifier une substance médicamenteuse dans tous les pays. La DCI ne peut être appropriée par personne [18].

Exemple :

- Nom de marque : Lamisil 1%
- Nom générique : lamidaz 1%
- Nom chimique : 2E)-N,6,6-triméthyl-N-(naphtalén-1-ylméthyl)hept-2-én-4-yn-1-amine

2.9. Les type des médicaments

2.9.1. Médicament princeps : Un produit est considéré comme un médicament s'il a des propriétés curatives ou préventives contre les maladies humaines ou animales ou s'il peut être utilisé pour établir un diagnostic médical. Le médicament princeps, également connu sous le nom de spécialité de référence, est le médicament d'origine qui sert de modèle pour la fabrication de médicaments génériques. Il contient une ou plusieurs substances actives, également appelées principes actifs, qui sont responsables de son effet thérapeutique, ainsi que des excipients. Les médicaments génériques ont les mêmes principes actifs que le médicament princeps, mais les excipients peuvent être différents [19].

2.9.2. Médicament générique : Un médicament générique est une copie du médicament original, également appelé médicament princeps, mais il n'est pas nécessairement identique. Pour être considéré comme un médicament générique, il doit contenir la même molécule active et la même quantité de principe actif que le médicament princeps, ainsi que la même forme pharmaceutique. Le médicament générique doit démontrer sa bioéquivalence avec le médicament princeps, ce qui signifie qu'il doit se comporter de la même manière dans l'organisme. Bien que des différences puissent exister entre un médicament générique et le médicament princeps, celles-ci ne doivent pas affecter la bioéquivalence. Les excipients, qui sont des composants sans activité, peuvent différer entre le médicament générique et le médicament princeps, mais cela ne doit pas affecter la bioéquivalence. Le choix des excipients doit être

justifié en fonction de ceux de la spécialité de référence. En fin de compte, un médicament générique peut avoir un aspect différent, comme une taille, une couleur, un goût ou une forme différente de la spécialité de référence [19].

2.9.3. Médicament placebo : Un placebo est une substance ou un traitement sans action pharmacologique, qui est présenté comme ayant une efficacité thérapeutique. Le terme "placebo pur" désigne un médicament qui est pharmaco-logiquement inerte et qui est prescrit dans un contexte thérapeutique. Il peut s'agir de substances telles que le lactose ou le sérum physiologique [20].

2.10 La vie d'un médicament de la conception de la BPF :

D'une manière schématique, la vie d'un médicament peut être divisée en deux phases distinctes : la conception et la fabrication. Tout d'abord, lors de la phase de conception, le galéniste et l'analyste travaillent ensemble pour créer une formule de médicament optimale en utilisant les connaissances scientifiques disponibles. Cette formule est ensuite utilisée pour produire un lot pilote, qui est rigoureusement testé lors d'essais cliniques pour préciser les indications thérapeutiques. Une fois que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue auprès des autorités compétentes, le fabricant peut alors passer à la phase de fabrication industrielle.

L'objectif de la phase de fabrication est de produire des quantités industrielles de médicaments conformes à la qualité du lot pilote qui a servi aux essais cliniques. Pour y parvenir, le fabricant doit appliquer les bonnes pratiques de fabrication des médicaments (BPF). Cela implique de respecter des normes strictes en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit final. En résumé, la phase de conception permet de créer la formule du médicament et de tester son efficacité et sa sécurité lors d'essais cliniques, tandis que la phase de fabrication permet de produire des quantités industrielles de médicaments conformes aux normes de qualité et de sécurité requises (figure 02) suivante représente la vie des médicaments [19].

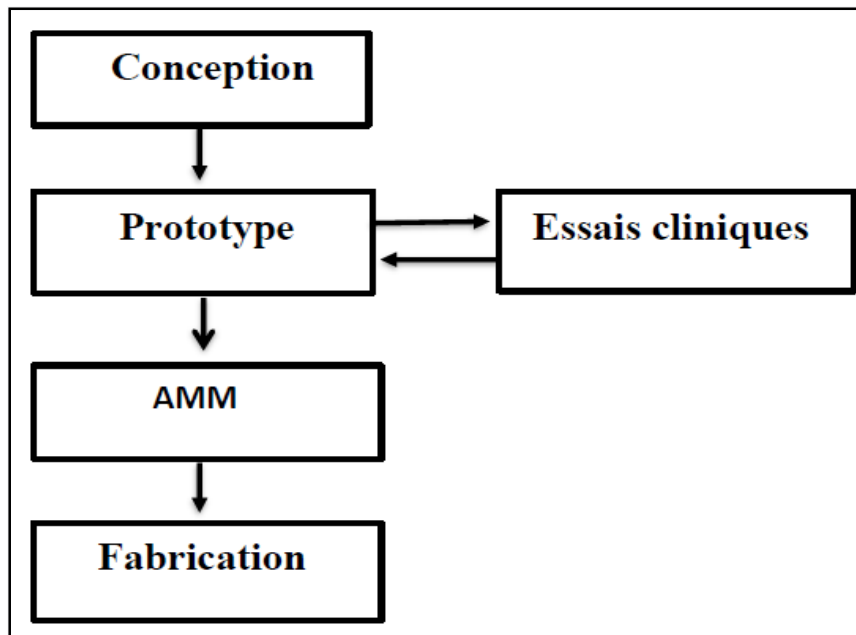


Figure 02 : schéma représentant la vie des médicaments [21].

3. Les maladies dermatologiques

Les pathologies cutanées sont très nombreuses, avec environ 3 000 types différents, et environ 70 % de la population est touchée par une pathologie dermatologique au cours de sa vie. Elles varient en termes de fréquence, de sévérité et de formes cliniques.

L'acné est l'une des pathologies cutanées les plus courantes, affectant le follicule pilo-sébacé. D'autres pathologies affectent le système pigmentaire, comme le vitiligo (dépigmentation) ou le mélasma (hyperpigmentation avec des taches brunes sur le visage). Certaines pathologies concernent la différenciation anormale de l'épiderme, telles que les ichthyoses, causées par des mutations dans les protéines des kératinocytes.

La rosacée est une autre pathologie cutanée qui affecte le système vasculaire, tandis que les dermatoses inflammatoires, telles que le psoriasis et la dermatite atopique, sont très courantes, en particulier chez les jeunes enfants.

La peau peut également être le site de proliférations cancéreuses. Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir des kératinocytes et sont plus fréquents chez les personnes âgées, généralement bien gérés par des interventions chirurgicales. En revanche, lorsque les mélanocytes sont touchés par ces proliférations cancéreuses, on parle de mélanome, une forme de cancer cutané potentiellement mortelle si le diagnostic n'est pas fait suffisamment tôt [16].

3.1. L'eczéma : L'eczéma est caractérisé par un processus inflammatoire affectant à la fois l'épiderme et le derme, se manifestant initialement par des rougeurs, des démangeaisons, des plaques érythémateuses et des vésicules, suivies de la formation de croûtes, et éventuellement de lichénification et de pigmentation. Différents types d'eczéma peuvent être distingués en fonction de leur présentation clinique, de leur étiologie et de leurs complications associées. Les principaux types d'eczéma incluent la dermatite de contact, la dermatite séborrhéique et la dermatite atopique [17].

3.2. Le psoriasis : C'est une maladie inflammatoire auto-immune chronique. Elle touche plus particulièrement la peau et les articulations. Elle est caractérisée par une différenciation et une prolifération anormale des kératinocytes. Cette maladie reste bénigne, non mortelle mais altère de façon significative la qualité de vie du malade. D'une façon générale, le psoriasis résulte d'un défaut primaire des kératinocytes, d'une activation inappropriée du système immunitaire, d'une dysrégulation de la réponse immunitaire innée et adaptative [17].

4. Les Antifongiques

4.1. Définition les antifongiques :

Les antifongiques modernes ont des structures moléculaires qui leur permettent d'agir soit sur la membrane, soit sur la paroi des champignons. Leur spectre d'activité varie selon la famille, et même à l'intérieur d'une même famille, allant d'un spectre large à plus restreint. Grâce à cette diversité de spectres et de modes d'action complémentaires, il est possible de traiter les infections fongiques en combinant différents antifongiques. Certains sont à base d'iode, d'autres à base de produits actifs spécifiquement contre les levures, dont le nom de dénomination commune internationale (DCI) se termine souvent en nazole [18].

4.2. Le mode d'action :

Contrairement aux antibiotiques qui ciblent divers sites des bactéries, les antifongiques ont pour cible principale la membrane cellulaire des champignons. En perturbant cette membrane, les antifongiques altèrent l'intégrité de la cellule fongique, ce qui entraîne sa mort [19].

4.3. Différents types d'antifongiques

4.3.1. Les antifongiques externes : Les antiseptiques à base d'iode appliqués localement sur la peau sont principalement fongistatiques. Pour leur part, les fongicides ou antifongiques

locaux se déclinent en différents types, notamment les imidazolés tels que l'éconazole, l'isoconazole, le miconazole et le tinidazole, les anticandidosiques tels que la fungizone, les antidermatophytes tels que la Sporilline et le mycodécyl, ainsi que le sulfure de sélénium [22].

4.3.2 Les antifongiques généraux : Les antifongiques systémiques sont destinés au traitement des mycoses profondes et sont disponibles sous forme de comprimés ou d'injections. Différentes familles d'antifongiques systémiques existent, telles que l'amphotéricine [21].

la flucytosine, le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et la terbinafine. Cependant, certains antifongiques systémiques, tels que l'amphotéricine, ont des effets toxiques et peuvent provoquer de la fièvre, des vomissements, des malaises et même affecter les reins lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse [23].

4.4. Champignons microscopiques :

Ces organismes sont des eucaryotes, c'est-à-dire qu'ils possèdent un noyau. Ils peuvent être unicellulaires ou pluricellulaires et se nourrissent par absorption, utilisant le carbone organique comme source de carbone. Ce sont des hétérotrophes. Leur paroi cellulaire contient généralement de la chitine et du glucan. Ils ont la capacité de se reproduire de manière sexuée et/ou asexuée [22].

Ils sont classés par 3 principaux types, la figure 03 résumé les types des champignons microscopiques :

- Dermatophytes;
- Saprophytes pathogènes (champignons dimorphes– mycoses endémiques);
- Saprophytes opportunistes (levures et champignons filamenteux) [24].

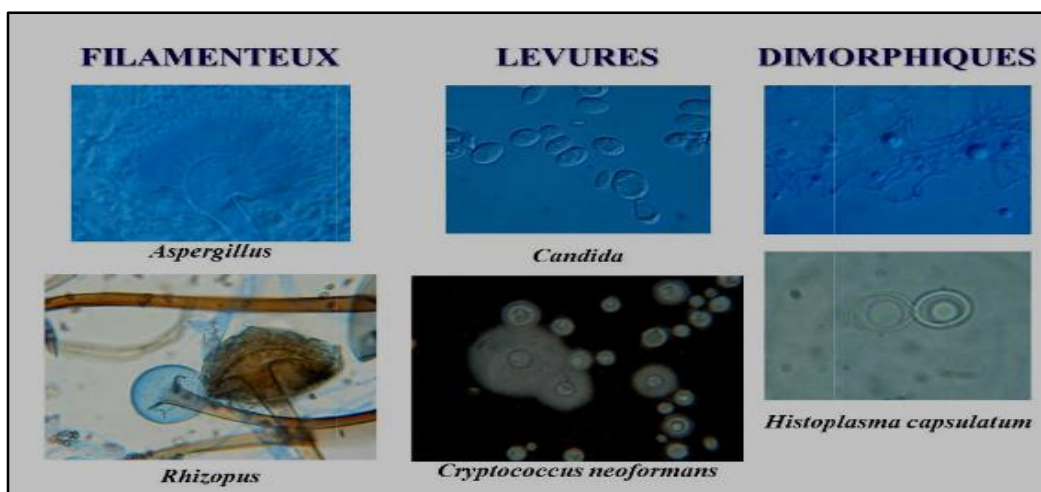


Figure 03 : Différents types de champignons microscopiques
(Diversité par le type de champignons responsable)

4.4.1. Mycoses : Les mycoses sont des infections causées par des champignons microscopiques. Certains de ces champignons, déjà présents dans l'organisme ou sur la peau, ne provoquent des infections profondes que chez les personnes immunodéprimées, telles que les patients traités par des immunodépresseurs ou atteints du VIH/sida. D'autres champignons pathogènes tels que certains dermatophytes (Epidermophyton, Microsporum et Trichophyton) ou levures (*Candida* sp) causent des mycoses cutanéomuqueuses moins graves mais beaucoup plus fréquentes [23].

5. La Terbinafine Chlorhydrate

5.1. Présentation et Définition :

La Terbinafine est un médicament antifongique qui est utilisé pour traiter les infections fongiques de la peau, des ongles et du cuir chevelu, principalement causées par des dermatophytes. En particulier, il est souvent prescrit pour les mycoses des ongles (onychomycose) [26].

5.2. Structure Chimique :

La structure chimique du chlorhydrate de Terbinafine (figure 04) est un composé organique appartenant à la classe des allylamine [25].

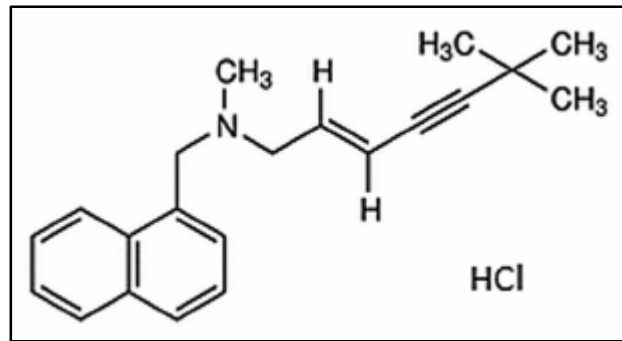


Figure 04 : Structure chimique de la Terbinafine [30].

5. 3. Mécanisme d'action :

La Terbinafine est un antifongique de la classe des allylamines qui possède un large spectre d'action. Il est efficace contre les infections fongiques cutanées causées par divers dermatophytes tels que trichophyton (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*.

À une faible concentration, la terbinafine est fongicide pour les dermatophytes et les moisissures. Cependant, son activité fongicide ou fongistatique sur certaines levures dépend de l'espèce. La terbinafine agit en perturbant spécifiquement et de manière précoce la biosynthèse de l'ergostérol, un composant vital de la membrane cellulaire des champignons [26].

Cette perturbation conduit à un déficit en ergostérol et à l'accumulation de squalène intracellulaire, ce qui entraîne une action fongicide. La Terbinafine inhibe la squalène-époxydase, une enzyme située dans la membrane cellulaire des champignons et nécessaire à la biosynthèse de l'ergostérol. Cette enzyme n'est pas liée au système cytochrome P450.

Enfin, contrairement à certains autres antifongiques, la Terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et d'autres substances [27].

5.4. Utilisation de la Terbinafine « Cas d'usage » :

La Terbinafine est utilisée dans la prise en charge de :

- candidoses cutanées,
- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos dermatophytiques,
- kératodermies palmoplantaires, pityriasis versicolor,
- onychomycoses,
- perlèches candidosiques,
- pityriasis versicolor.

5.5. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques :

✚ Antifongique topique

✚ La Terbinafine est un puissant antifongique à large spectre qui appartient à la classe des allylamines. Elle agit efficacement contre différents types de champignons, notamment les dermatophytes (trichophyton, microsporum, épidermophyton), les levures (candida, malassezia) ainsi que certains champignons filamenteux et dimorphes [39].

✚ Son mode d'action repose sur la perturbation de la biosynthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane cellulaire des champignons. Plus précisément, la Terbinafine inhibe spécifiquement l'enzyme squalène époxydase, ce qui entraîne une accumulation intracellulaire de squalène, compromettant ainsi la fonction et la stabilité de la membrane fongique. Cela conduit finalement à une action fongicide.

✚ Une caractéristique importante de la Terbinafine est sa faible absorption systémique après une application topique. Moins de 5% de la dose appliquée est absorbée par l'organisme, ce qui limite considérablement l'exposition systémique. De plus, la Terbinafine n'interfère pas avec le métabolisme des hormones et des autres médicaments, car l'enzyme squalène époxydase n'est pas associée au système du cytochrome P450.

✚ En résumé, la Terbinafine est un antifongique efficace qui agit en perturbant la biosynthèse de l'ergostérol et en altérant la membrane cellulaire des champignons. Son utilisation topique permet de limiter l'exposition systémique et de minimiser les interactions médicamenteuses [39].

6. La Crème pharmaceutique «LAMIDAZ® 1% »

6.1. Présentation du médicament:

LAMIDAZ® 1% est une crème pharmaceutique (figures 05, 06) pour application locale contenant un antifongique de la famille des allylamines. Il est préconisé dans le traitement d'appoint de certaines affections cutanées dues à des champignons (mycoses). Il peut être utilisé pour traiter diverses mycoses de la peau, telles que les infections du pied d'athlète, les infections fongiques de la peau et des ongles, ainsi que les infections fongiques des plis cutanés et des parties génitales externes [28].

Ce médicament contient un antifongique actif sur les champignons microscopiques appelés dermatophytes et sur les levures. Il fait partie des antifongiques qui sont absorbés par l'intestin. La crème antifongique est destinée à être appliquée localement sur la peau ou les ongles. Elle contient un antifongique actif contre les dermatophytes et les levures .[29].

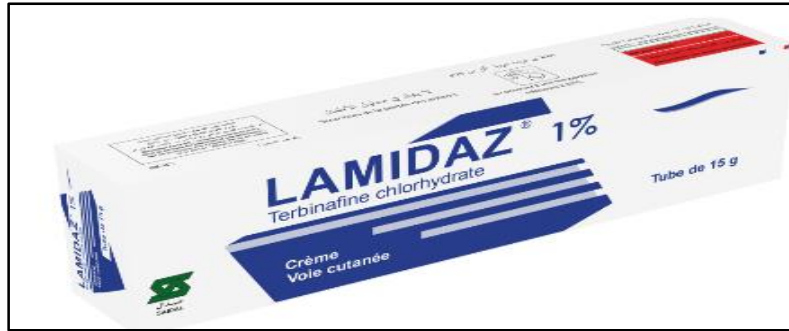


Figure 05 : Présentation commerciale de LAMIDAZ® 1%



Figure 06: Conditionnement de la crème LAMIDAZ® 1% (boîte et l'étui)

6.2. Identification du médicament :

LAMIDAZ® 1% est une crème pharmaceutique élaboré au niveau du complexe antibiote SAIDAL de Médéa, sous le nom commercial « Lamisil », avec conditionnement d'un tube de 15g. L'identification de cette crème pharmaceutique est détaillée dans le Tableau 02 .

Tableau 02: identification de LAMIDAZ® 1%

Nom UIPAC	Terbinafine
Nom Commercial	Lamisil
Dosage	1% (15mg)
Laboratoire	Groupe SAIDAL Médéa
Classe thérapeutique	Antifongiques
Classe pharmacologique	antifongiques systémiques (allylamine)

Conditionnement	Tube de 15g
Mode et voie d'administration	Voie cutané
DCI	Lamidaz 1%
Masse molaire	291,4 g/mol
Demi-vie	36h
Métabolisme	Reste au niveau de la peau
Exécration	Au niveau local
Condition de conservation	La crème Lamidaz doit être conservée dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25°C
Commercialisation	Oui
Remboursable	Oui
Prix	210,00DA

6.3. Fiche technique du produit :

La composition et le rôle de chaque composant de la crème pharmaceutique (Tableau 03) fait l'objet de cette étude.

Tableau 03 : Rôle des composants du Crème LAMIDAZ® 1%

Composants	Rôle
Chlorhydrate de Terbinafine	Principe actif
Hydroxyde de Sodium	Agent alcalinisant
Alcool Benzylique	Conservateur
Stéarate de Sorbitan	Emulsifiant
Palmytate de Cétyle	Emollient
Alcool Cétylique	Emollient et épaississant.
Alcool Stéarylique,	Emollient et épaississant.
Polysorbate 60	Emulsifiant
Myristate d'isopropyle	Emollient et solvant
Eau purifiée.	Diluant.

6.4. Propriétés physico-chimique de la Crème LAMIDAZ® 1%

L'identification de la molécule telle que les propriétés chimiques, les propriétés physiques et l'écotoxicologie sont résumé dans le Tableau 04.

Tableau 04 : Identification de la molécule [31].

Nom UIPAC	(2 ^E)-N,6,6-triméthyl-N-(naphtalén-1-Iméthyl) hept-2- én-4-yn-1-amine
Propriété chimique	
Formule brute	C ₂₁ H ₂₆ ClN
Masse molaire	291,4229 ± 0.0188g/mol C 86.55%, H 8.65%, N 4.81%
Propriété physique	
T°fusion	195 à 198°C
Ecotoxicologie	
DL₅₀	4000 mg.kg-1 souris oral 393 mg.kg-1

6.5. Les excipients :

La crème LAMIDAZ ® 1% est composée de plusieurs excipients (Voir l'annexe 04 pour le détail) :

➤ **Hydroxyde de sodium (NaOH) :** Il s'agit d'une base utilisée comme agent alcalinisant pour ajuster le pH de la crème l'aspect est sous forme des pastilles, de paillettes ou de billes blanches ou d'aspect translucide, corrosives. Il est très hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'éthanol [32].

➤ **Alcool benzylique :** Il agit comme un conservateur pour empêcher la croissance de micro-organismes indésirables dans la crème ; aspect liquide sirupeux, incolore, d'odeur douce et aromatique, soluble dans l'eau (4 % à 20 °C)[34].

➤ **Stéarate de sorbitan :** Il est utilisé comme émulsifiant, permettant de mélanger les substances huileuses et aqueuses dans la crème [36].

➤ **Palmitate de cétyle :** Il s'agit d'un ester de l'acide palmitique et du cétyle, qui agit comme émollient pour adoucir et hydrater la peau. On le trouve sous forme de poudre blanche à

légèrement jaunâtre ; soluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol, l'éther et les huiles végétales[38]

➤ **Alcool cétylique** : C'est un alcool gras utilisé comme émoullient et épaississant dans la crème. Il contribue à donner à la crème une consistance crémeuse il est sous forme de cristaux cireux blancs à légèrement jaunes ; soluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol, l'éther et les huiles [32].

➤ **Alcool stéarylique** : Il s'agit également d'un alcool gras utilisé comme émoullient et épaississant. Il aide à stabiliser la crème et à lui donner une texture agréable: alcool stéarylique sous forme de cristaux cireux blancs à légèrement jaunes, il est soluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol, l'éther et les huiles végétales [33].

➤ **Polysorbate 60** : Il s'agit d'un émulsifiant qui aide à stabiliser les mélanges huile-eau dans la crème, l'aspect de Polysorbate 60 est un liquide visqueux et clair à température ambiante, soluble dans l'eau et dans les solvants organiques [36].

➤ **Myristate d'isopropyle** : Il est utilisé comme émoullient et solvant pour aider à la dispersion des autres ingrédients dans la crème liquide incolore à jaune pâle ; soluble dans les solvants organiques courants tels que l'éthanol, l'éther, les huiles végétales et les esters [38].

➤ **Eau purifiée** : Elle constitue la base de la crème et permet de diluer les autres ingrédients pour former une préparation topique[35].

6.6. Indication, Contre-indication et Effets indésirables du LAMIDAZ ® 1%

LAMIDAZ ® 1% est recommandée pour le :

- Traitement des infections fongiques causées par les dermatophytes sur la peau glabre.
- Traitement des intertrigos génitaux et cruraux.
- Traitement des intertrigos entre les orteils [37].

Candidoses : Les infections cutanées causées par *Candida albicans* sont courantes en clinique humaine [39].

❖ De même, il est pour :

- Prise en charge des facteurs favorisants tels que le diabète.
- Rétablissement de l'équilibre du pH cutané.
- Traitement simultané de toutes les zones affectées.
- Utilisation d'antifongiques actifs contre *Candida*
- Antifongiques topiques : polyènes (nystatine, amphotéricine B), ciclopiroxolamine.
- Antifongiques systémiques : kétoconazole, itraconazole [39].

- Dans certains cas, il peut être recommandé de traiter simultanément le tube digestif en plus du traitement local pour une prise en charge plus complète de l'infection [39].

❖ Comme contre-indication ; à ne pas le prendre dans le cas de sensibilité à la Terbinafine ou à l'un des excipients[39].

❖ Comme tous les médicaments, LAMIDAZ ® 1%, de manière occasionnelle, est susceptible d'avoir des effets indésirables dans le cas d'érythème ou de démangeaisons ont été signalés, mais ces symptômes n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement [39].

6.7. Posologie du médicament :

Pour une utilisation topique, il est recommandé d'appliquer le médicament une fois par jour (figure 07, 08), après avoir soigneusement nettoyé et séché la zone affectée, suivi d'un léger massage. Pendant la nuit, il est possible de recouvrir la zone traitée d'une gaze. La durée du traitement dépend de la pathologie spécifique, et l'évaluation de l'effet thérapeutique doit être effectuée 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

Pour les infections fongiques causées par les dermatophytes et les candidoses cutanées, une application quotidienne pendant une semaine est recommandée. Pour le pityriasis versicolor, une application quotidienne pendant deux semaines est recommandée.

Il est important de respecter scrupuleusement les instructions du médecin ou les indications figurant sur l'emballage du médicament pour obtenir les meilleurs résultats et assurer une efficacité maximale du traitement [39].

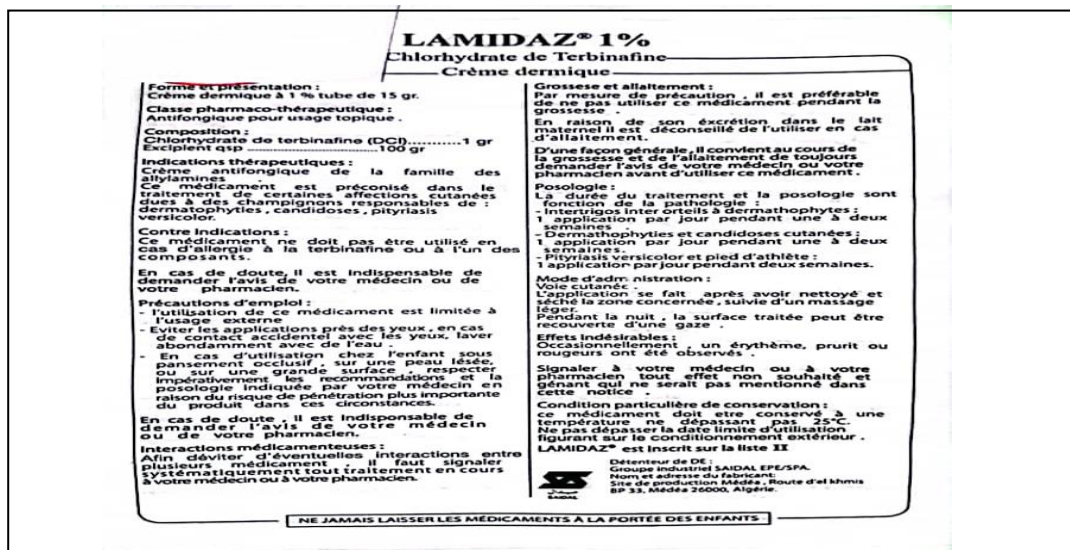


Figure 07 : Notice de la crème LAMIDAZ 1% (en langue française)

لاميداز 1%
كلور هيدرات التريبنافين
كريم جلدي

الشكل و التقديم :
كريم جلدي ، أنبوب يحتوي على 15 غ

القسم العلاجي :
يعتبر هذا الكريم مضادا للفطريات ذو استعمال موضعي .

التركيب :
كلور هيدرات التريبنافين (ت.ع.م) 1 غ
السواغات لـ 100 غ

نواعي الإستعمال :
لاميداز مضاد للفطريات من فصيلة الأليلامينات. يستعمل هذا الكريم لعلاج بعض الإصابات الجلدية الناتجة عن الفطريات المسؤولة عن :
إصابة الجلد بالدرماتوفيت، بالكانديدا، بالبكتريازيس فريستولور.

مضادات الإستعمال :
يُمنع بعدم إستعمال هذا الكريم في حالة الحساسية ضد التريبنافين أو أحد المكونات

إحتياطات الإستعمال :
- يجب أن يقتصر إستعمال هذا الكريم على البشرة الخارجية.
- يجب تجنب إستعمال هذا الكريم في منطقة قريبة من العينين.
- في حالة ملامستهما يجب غسلهما بالماء جيدا.
- في حال إستعمال هذا الكريم ضد الطفل تحت مضادة ، على مساحة كبيرة أو بشرة مجروحة، يجب التيقن بالإرشادات و المقدار الذي يحدده الطبيب، نظرا لإختراقه بكمية هامة في هذه الحالة.

في حالة شكك، من الضروري إستشارة الطبيب أو الصيدلي.

التفاعلات بين الأدوية :
لتفادي تفاعل هذا الكريم مع أدوية أخرى، يجب إخبار الطبيب أو الصيدلي بأي دواء آخر تأخذه.

العمل و الرضاة :
لتفادي أي خطر ، من الأفضل عدم إستعمال هذا الكريم أثناء الحمل، و بسبب مروره في حليب الأم يمنع أخذه أثناء الرضاة.

على الصوم يجب إستشارة الطبيب أو الصيدلي في حالة الحمل و الرضاة قبل أخذ هذا الدواء.

المقادير المستعملة :
تحدد مدة العلاج و المقدار حسب إصابة المريض :
- إصابة بين أصابع الأرجل بداء الفطر الجلدي : يستعمل الكريم مرة واحدة في اليوم لمدة أسبوع إلى أسبوعين.
- إصابة الجلد بالدرماتوفيت، و الإصابة بالكانديدا : يستعمل الكريم مرة واحدة في اليوم لمدة أسبوع إلى أسبوعين.
- البكتريازيس فريستولور : يستعمل الكريم مرة واحدة في اليوم خلال أسبوعين.

طريقة الإستعمال :
بعد تطهير المنطقة المعالجة و تجفيفها، يستعمل هذا الكريم على الجلد متبوعا بتدليك خفيف.
يمكن أن تغطي المنطقة المعالجة بستر شفاف أثناء الليل.

الأثار غير المرغوب فيها :
قد يؤدي إستعمال هذا الدواء لدى بعض الأشخاص إلى حكة أو إحمرار.

يجب إخبار الطبيب أو الصيدلي في حالة ظهور أي أثر غير متكور في هذا البيان.

الشروط الخاصة للحفظ :
يجب أن يحفظ هذا الدواء في حرارة أقل من 25 درجة مئوية.
عدم تجاوز مدة صلاحية الدواء المشار إليها في التعبئة الخارجية.

لاميداز دواء مسجل في القائمة II

صنعت مقر تسجيل :
الصنع الصناعي سيديا ج.ع. / ش.د.أ
اسم و عنوان المنتج : مقر الإنتاج السنية - طريق المنيس
ص.ب 33، سنية 26000 - الجزائر

لا تتركوا الأدوية في متناول الأطفال

Figure 08 : Notice de la crème LAMIDAZ 1% (en langue arabe)

7. Qualité médicament

7.1. Définition :

Selon l'AFNOR (Association Française de Normalisation), la qualité peut être définie comme l'ensemble des caractéristiques d'un produit, d'un service ou d'un processus qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites. La qualité se réfère à la conformité aux exigences, aux normes et aux spécifications définies, ainsi qu'à la capacité de répondre aux attentes et aux besoins des utilisateurs finaux [40].

7.2 La qualité pharmaceutique :

Le système de qualité pharmaceutique est un ensemble coordonné d'éléments qui doivent être mis en place de manière adaptée à la taille et à la complexité des activités de l'entreprise. Lors du développement ou de la modification du système, il est essentiel de prendre en compte les aspects suivants :

1. Conception et développement des médicaments : Les médicaments doivent être conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication.

2. Production et contrôle : Les opérations de production et de contrôle doivent être clairement décrites et suivre les bonnes pratiques [41].

3. Approvisionnement et utilisation des matières premières : Des dispositions doivent être prises pour garantir que les matières premières et les articles de conditionnement sont correctement sélectionnés, fournis et utilisés, en surveillant et en sélectionnant les fournisseurs.

4. Gestion des activités externalisées : Des processus doivent être en place pour assurer la gestion adéquate des activités externalisées.

5. Contrôles de qualité : Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires, ainsi que les contrôles en cours de fabrication et les validations, doivent être effectués.

6. Certification par une personne qualifiée : Avant la vente ou la distribution des médicaments, une personne qualifiée doit certifier que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

7. Stockage, distribution et manipulation des produits finis : Le stockage, la distribution et la manipulation des produits finis doivent être réalisés de manière à préserver leur qualité tout au long de leur période de validité [41].

L'objectif global du système de qualité pharmaceutique est de garantir que les médicaments produits répondent aux exigences réglementaires. Ce système d'assurance qualité pharmaceutique repose sur la gestion et la maîtrise de qualité optimale pour assurer la sécurité et l'efficacité des patients, En mettant en place une maîtrise rigoureuse des 5M (figure 09), les fabricants peuvent garantir la qualité et la sécurité du produit, tout en assurant son efficacité et sa conformité aux exigences réglementaires [42].

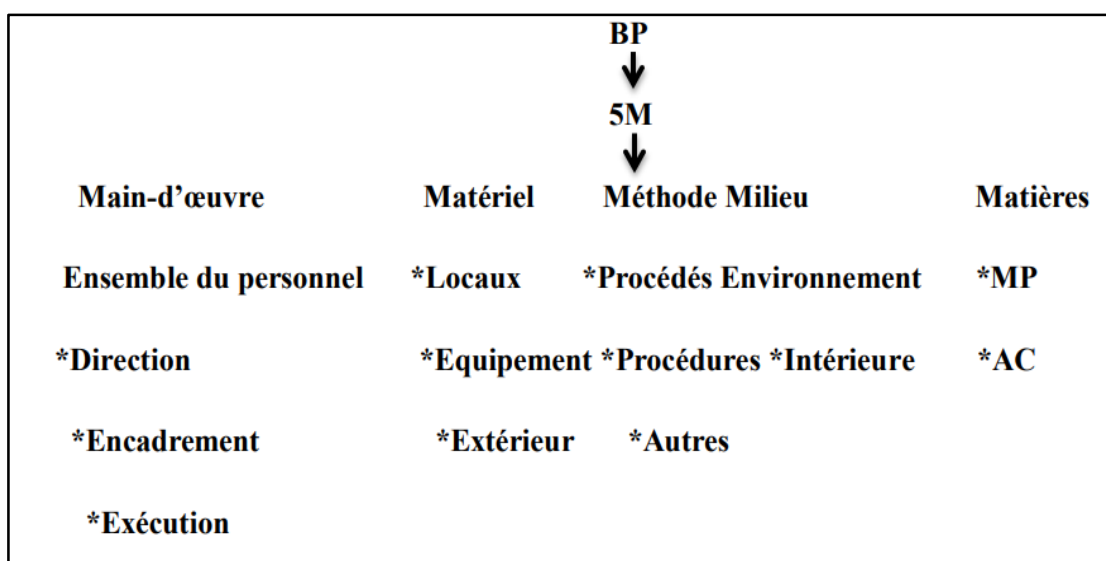


Figure 09 : Système d'Assurance Qualité Pharmaceutique basée sur les 5M.

7.3 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 »

L'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant (figure 10) un cycle, illustré par la roue de Deming ou cycle PDCA:

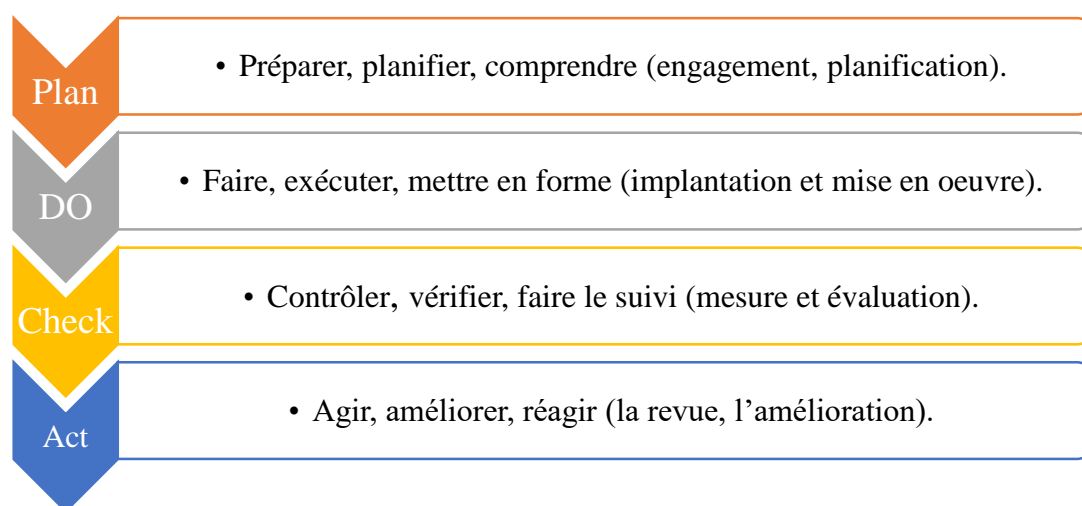


Figure 10 : Processus de la roue de Deming ou cycle PDCA [25].

8 La norme dans l'industrie pharmaceutique

8.1. Définition :

La norme est un document établi par consensus, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. Une norme est issue d'un consensus entre les différents acteurs d'un marché : producteurs, pouvoirs publics, laboratoires, utilisateurs, consommateurs, fédérations ou syndicats professionnels... Elle est, en règle générale, d'application volontaire et sert de document de référence entre les différents partenaires de la vie économique. Néanmoins, une norme peut être rendue obligatoire par un texte réglementaire (arrêté ou décret) établi par une institution habilitée. Les plus connus sont : AFNOR, CEN, OASIS, bien sûr ISO [43].

8.2. Les normes ISO :

L'ISO est l'Organisation internationale de normalisation. Les 161 membres qui la composent sont les instituts nationaux de normalisation de pays industrialisés, en développement et en transition, de toutes tailles et de toutes les régions du monde. La collection de l'ISO compte actuellement plus de 18 000 normes, qui fournissent au monde économique, aux gouvernements et à la société dans son ensemble des outils concrets pour les volets économique, environnemental et sociétal du développement durable. Les normes ISO apportent une contribution positive au monde dans lequel nous vivons. Elles facilitent le commerce, favorisent le partage des connaissances et contribuent à la diffusion du progrès technologique et des bonnes pratiques de management et d'évaluation de la conformité [44].

8.2.1. La norme ISO 9000 : La norme ISO 9000 est définie comme un ensemble de normes internationales sur le management et l'assurance de la qualité élaborées pour aider les entreprises à documenter efficacement les éléments nécessaires au maintien d'un système qualité efficace. Elles ne sont pas spécifiques à un secteur d'activité particulier et peuvent être appliquées à des organisations de toute taille.

La norme ISO 9000 peut aider une entreprise à satisfaire ses clients, à répondre aux exigences réglementaires et à s'améliorer en permanence. Elle doit être considérée comme une première étape ou le niveau de base d'un système qualité, Cette norme internationale fournit les concepts fondamentaux, les principes et le vocabulaire des systèmes de management de la qualité (SMQ) et sert de base aux autres normes relatives aux systèmes de management de la qualité [45].

8.2.3. La norme ISO 9001 : ISO 9001 est une Norme internationale qui spécifie les exigences fondamentales auxquelles doit satisfaire le système de management de la qualité («SMQ») d'une entreprise ou d'un organisme. Publiée par l'Organisation internationale de normalisation (ISO), cette norme s'inscrit dans une famille de normes, la «série ISO 9000». En indiquant être «certifiés ISO 9000» ou dotés d'un «SMQ conforme à ISO 9000 », vos fournisseurs sous-entendent en général qu'ils ont mis en place un SMQ répondant aux exigences d'ISO 9001, la seule norme de la famille ISO 9000 qui se prête à la démarche d'évaluation de la conformité. Il faut toutefois garder à l'esprit que l'ISO s'occupe d'élaborer et de publier des normes. Par conséquent, l'ISO ne délivre pas de «certifications» aux organismes, comme il sera expliqué dans une partie ultérieure. ISO 9001 a pour objectif de préciser un ensemble d'exigences qui, si elles sont dûment respectées, sont un gage de confiance que votre fournisseur est en mesure de vous livrer systématiquement des produits et services qui Répondent à vos besoins et à vos attentes sont conformes à la réglementation en vigueur [46].

8.2.4. La norme ISO 9004 : «Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances »La norme ISO 9004 se concentre principalement sur la satisfaction des exigences des clients et de toutes les autres parties intéressées. Elle vise à équilibrer les besoins de toutes les parties prenantes afin d'obtenir un succès durable[47].

9. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont un ensemble de directives essentielles qui doivent être suivies lors de la réalisation d'essais non cliniques, c'est-à-dire des études menées sur des animaux, afin de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des résultats obtenus. Ces études visent à évaluer l'efficacité et la sécurité de substances chimiques ou biologiques dans divers domaines tels que la santé humaine, la santé animale ou l'environnement.

Les bonnes pratiques de laboratoire fournissent un cadre réglementaire et des lignes directrices précises pour la conception, la réalisation, la documentation et la communication des résultats des essais non cliniques. Elles couvrent plusieurs aspects importants, notamment :

☞ L'installation et l'équipement du laboratoire : des normes strictes sont établies pour garantir que les installations, les équipements et les instruments utilisés sont adéquats, calibrés et entretenus correctement [48].

☞ Les procédures expérimentales : des protocoles détaillés doivent être établis et suivis pour chaque étape de l'expérience, afin de garantir la reproductibilité des résultats. Cela inclut des méthodes d'échantillonnage, de dosage, de traitement des données, etc.

☞ La qualification du personnel : le personnel travaillant dans le laboratoire doit être compétent et formé aux bonnes pratiques de laboratoire, afin d'assurer l'intégrité des résultats et la sécurité des animaux utilisés.

☞ L'hébergement et les soins des animaux : des directives strictes sont établies pour le logement, l'alimentation, la surveillance de la santé et le bien-être général des animaux de laboratoire.

☞ La gestion des données : des procédures rigoureuses sont mises en place pour garantir l'intégrité, la traçabilité et la confidentialité des données générées pendant les essais. Cela inclut la documentation complète de tous les détails expérimentaux, des observations et des résultats obtenus.

☞ Le respect des bonnes pratiques de laboratoire est crucial pour assurer la fiabilité des données et la confiance dans les résultats des études non cliniques. Cela permet de prendre des

décisions éclairées concernant l'efficacité et la sécurité des substances étudiées, ainsi que de minimiser les risques pour la santé humaine, animale et l'environnement [48].

Les bonnes pratiques de laboratoire englobent :

- Infrastructure et équipement : Les laboratoires doivent avoir des installations adéquates et des équipements bien entretenus.
- Personnel qualifié : Le personnel doit être compétent et formé aux BPL pour mener les essais.
- Procédures expérimentales : Des protocoles détaillés doivent être établis et suivis pour garantir la reproductibilité des essais.
- Gestion des animaux : Si des animaux sont utilisés, des normes strictes doivent être respectées pour leur hébergement, leurs soins et leur bien-être.
- Documentation : Une documentation complète et organisée doit être réalisée pour enregistrer toutes les étapes des essais.
- Contrôle de la qualité : Des procédures de contrôle de la qualité doivent être mises en place pour garantir la fiabilité des données

En respectant ces directives, les bonnes pratiques de laboratoire visent à assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des essais non cliniques, contribuant ainsi à évaluer efficacement l'efficacité et la sécurité des substances étudiées dans différents domaines[49].

10. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par la décision d'enregistrement, l'autorisation de réalisation d'études cliniques ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes [50]:

- (i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications
- (ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées;
- (iii) Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- du matériel et des services adéquats ;
- des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- un stockage et des moyens de transport appropriés.
- des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique [50].

11. Les références de qualité des médicaments

11.1. La pharmacopée :

Par définition, la Pharmacopée est un ouvrage réglementaire, sert à définir

- les **critères de pureté** pour la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) ; des matières premières ;des préparations ; des contenants et des produits finis
- Des **méthodes d'analyses** à utiliser pour en assurer le contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour. [51].

La Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée européenne, et ceux de la Pharmacopée française, y compris ceux relevant de la Pharmacopée des outre-mer qui remplissent les conditions de la réglementation en vigueur dans le domaine (Art. L 5112-1 du code de la santé publique [52].

11.1.1. Pharmacopée européenne : La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence essentiel pour garantir le contrôle qualité des médicaments, contribuant ainsi à la préservation de la santé publique. Elle joue un rôle central en élaborant des monographies générales et spécifiques, ainsi que d'autres textes réglementaires. Ces normes régissent la fabrication des produits de santé et assurent le contrôle qualité tout au long du cycle de vie des médicaments. Elles sont applicables dans les pays membres, contribuant ainsi à une harmonisation des standards de qualité pharmaceutique [53].

11.2. L'autorité de la mise en marché (AMM)

L'Autorisation de Mise sur le Marché AMM est un document officiel délivré par l'autorité compétente chargée de la réglementation pharmaceutique. Son objectif est d'autoriser la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit après avoir évalué son innocuité, son efficacité et sa qualité. Le document doit contenir diverses informations, notamment le nom du produit, sa forme galénique, les quantités par dose unitaire (en utilisant les dénominations communes internationales ou les noms génériques du pays, le cas échéant), la durée de conservation, les conditions de stockage et les caractéristiques de l'emballage [54].

12. Contrôle Qualité des médicaments

Il est crucial, du début du processus de développement d'un médicament à sa commercialisation, que les méthodes d'analyse et le contrôle qualité pharmaceutique se conforment aux normes des pharmacopées internationales. La chimie analytique et les tests microbiologiques jouent un rôle crucial dans l'assurance de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, qui vise à garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques. Il comprend un ensemble de méthodes et de procédures visant à évaluer et à vérifier la conformité des médicaments aux normes et aux spécifications établies [55].

12.1. Tests physico-chimiques :

Le contrôle qualité repose principalement sur des analyses physico-chimiques, à la fois quantitatives et qualitatives, qui ont pour but de :

- ✓ Évaluer les propriétés physiques et chimiques des produits pharmaceutiques.
- ✓ Vérifier la conformité des médicaments aux normes et aux spécifications établies.
- ✓ Quantifier les principes actifs et les impuretés présentes dans les médicaments.
- ✓ Identifier et quantifier les composés chimiques présents dans les échantillons.
- ✓ Déterminer la pureté des médicaments en éliminant les impuretés indésirables.
- ✓ Évaluer la stabilité des médicaments dans différentes conditions de stockage.
- ✓ Vérifier la dissolution des médicaments pour s'assurer de leur efficacité lorsqu'ils sont ingérés.
- ✓ Assurer la reproductibilité et la fiabilité des résultats obtenus.

Ces sont quelques-unes des principales méthodes utilisées dans le contrôle qualité physico-chimique dans l'industrie pharmaceutique. Ces tests rigoureux permettent de s'assurer que les

médicaments sont conformes aux spécifications de qualité requises avant leur mise sur le marché [55].

12.2. Tests microbiologiques :

La fabrication de médicaments stériles ou non stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contaminations microbienne et particulaire. Le contrôle et l'assurance de la qualité jouent dans ce domaine un rôle très important [56].

Les opérations de fabrication et de contrôle exigent également la mise en œuvre et le suivi de procédures et de méthodes soigneusement mises au point et validées. Les tests microbiologiques jouent un rôle essentiel dans le contrôle qualité des industries pharmaceutiques. Voici quelques points importants concernant les tests microbiologiques dans l'industrie pharmaceutique :

✓ Évaluation de la contamination microbienne : Les tests microbiologiques sont utilisés pour détecter la présence de micro-organismes tels que les bactéries, les levures, les moisissures et les virus dans les produits pharmaceutiques. Cela permet de s'assurer que les médicaments ne sont pas contaminés par des agents pathogènes ou des micro-organismes indésirables.

✓ Validation des méthodes de stérilisation : Les industries pharmaceutiques utilisent des méthodes de stérilisation pour garantir que les produits pharmaceutiques sont exempts de micro-organismes viables. Les tests microbiologiques sont utilisés pour valider l'efficacité de ces méthodes de stérilisation, telles que la stérilisation par chaleur, la stérilisation par filtration, la stérilisation par irradiation, etc.

✓ Contrôle de l'environnement de production : Les tests microbiologiques sont réalisés pour évaluer la propreté de l'environnement de production, y compris les zones de fabrication, les salles propres, les équipements et les surfaces de travail. Cela permet de prévenir la contamination croisée et de maintenir des conditions sanitaires adéquates pendant la production des médicaments.

✓ Études de stabilité microbiologique : Les tests microbiologiques sont effectués pour évaluer la stabilité microbiologique des produits pharmaceutiques. Cela implique de vérifier que les produits conservent leur efficacité antimicrobienne et restent exempts de contamination microbiologique pendant leur durée de vie.

✓ Détection d'endotoxines bactériennes : Les endotoxines bactériennes sont des composés toxiques présents dans les parois cellulaires des bactéries [57].

12.3. Tests biopharmaceutiques :

Les tests biopharmaceutiques sont utilisés pour évaluer la biodisponibilité, la pharmacocinétique, l'activité biologique, la stabilité et l'immunogénicité des médicaments biologiques. Ils jouent un rôle crucial dans le développement, l'évaluation et la surveillance de ces médicaments pour assurer leur sécurité et leur efficacité clinique [58].

13. L'industrie Pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est une industrie à part entière, mais également unique en son genre. Elle produit des biens de grande consommation ayant une utilisation thérapeutique universelle, c'est-à-dire touchant la santé, la vie et la mort de tous les êtres humains. Toutefois, cette industrie de pointe nécessite des investissements de plus en plus lourds, étalés sur le long terme, et doit faire face aux plans gouvernementaux de réduction des dépenses de santé. Par conséquent, la création de groupes de dimensions planétaires est devenue une nécessité [59]. L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche. Elle est définie comme la zone économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire [59]. De plus, l'industrie pharmaceutique traditionnelle doit faire face à la concurrence croissante du marché des médicaments génériques (moins onéreux pour les consommateurs) et l'essor de l'automédication. Ainsi, le mode de consommation des médicaments a changé.

Dans ce contexte, le rôle du marketing pharmaceutique est crucial pour développer des stratégies adaptées permettant une croissance continue, tout en prenant en compte le cadre initial du médicament ainsi que les changements technologiques, économiques et sociaux. La communication médicale est au centre du marketing pharmaceutique, permettant de réduire les risques de plagiat et d'assurer une présentation adéquate des produits pharmaceutiques.

En Algérie, l'industrie pharmaceutique a connu une évolution importante durant ces dernières années. Elle est de ce fait, considérée comme un élément important du système de santé, grâce à son rôle prépondérant dans l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie. Aujourd'hui la production pharmaceutique couvre 60% des besoins du marché national. Le groupe SAIDAL est le leader de la production des médicaments génériques en Algérie et en Afrique et dont le siège social est situé à DAR EL BEIDA [60].

14. Présentation de l'entreprise « SAIDAL »

Le groupe SAIDAL (figure 11) a été créé en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le Complexe «Antibiotique » de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la Société Nationale des Industries Chimiques.

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

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

En 1997, la société SAIDAL a mis en oeuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).

En 2009, la société SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%.

En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

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

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL, BIOTIC [59].



Figure 11 : Logo du groupe SAIDAL

SAIDAL compte 08 usines de production d'une capacité totale de 200 Millions d'Unités Ventes:

- ❖ **Le site de production d'Annaba:** Spécialisé dans la fabrication des formes sèches.
- ❖ **Le site de production de Médéa:** Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

❖ **Le site de production de Dar El Beida:** Situé dans la zone industrielle d'Alger, cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques (Sirops, Solutions, Comprimés, Pommades)[60].

❖ **Le site de production de Gué de Constantine :** Composé de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (Suppositoires, Ampoules, Comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (Poches et Flacons).

❖ **Le site de production d'El Harrach :** Dispose de quatre ateliers de production : Sirops, Solutions, Comprimés, Pommades.

❖ **Le site de production de Cherrhell :** Composé de trois ateliers de production : Sirops, Formes sèches (Comprimés, Poudres en sachets, Gélules) et concentré d'hémodialyse.

❖ **Le site de production de Batna :** Spécialisé dans la production des suppositoires.

❖ **Le site de production de Constantine :** Situé à Constantine, il dispose de deux ateliers spécialisés dans la production des sirops [60] .

Materiel
&
Méthodes

1. Processus de production

La production du crème LAMIDAZ[®] 1% est un processus qui se décompose en plusieurs étapes distinctes, toutes essentielles pour garantir la qualité optimale du produit final. Chacune de ces étapes joue un rôle crucial dans la fabrication du LAMIDAZ[®] 1% [61].

➤ Vérification de la conformité des matières premières :

La vérification de la conformité de la matière première pour une crème est une étape importante pour assurer la qualité du produit final. Cette vérification peut se faire en plusieurs étapes :

☞ Identification de la matière première: Tout d'abord, il est important d'identifier la matière première utilisée pour la crème en question. Cela peut se faire en consultant les documents de réception de la matière première [62].

☞ Vérification de la conformité: Une fois que la matière première est identifiée, il faut vérifier si elle est conforme aux spécifications du produit final. Les spécifications peuvent inclure des exigences en termes de qualité, de quantité, de pureté, de composition chimique [62].

☞ Échantillonnage et analyse : Des échantillons de la matière première peuvent être prélevés pour une analyse plus poussée. Cette analyse peut être effectuée en interne ou par un autre laboratoire [62].

➤ Vérification des Caractéristiques et contrôle

🌱 Au niveau de labo physico-chimique : Les caractéristiques physiques telles que la couleur, la texture et l'odeur [63].

🌱 Au niveau de laboratoire microbiologique : Les résultats des tests sont comparés aux spécifications définies dans les monographies pharmaceutiques pour le produit en question. Si les résultats se situent dans les limites des spécifications, cela signifie que le produit est conforme aux normes de qualité et peut être utilisé en toute sécurité [63].

🌱 Contrôle inspection : Essentiels pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Les laboratoires doivent respecter les bonnes pratiques de laboratoire et prendre des mesures correctives en cas de non-conformité. Les organismes de réglementation peuvent également prendre des mesures pour garantir la conformité et la sécurité des produits pharmaceutiques [63].

🍷 Acceptation ou rejet : Enfin, en fonction des résultats de l'analyse, la matière première peut être acceptée pour utilisation dans la crème ou rejetée si elle ne répond pas aux exigences de qualité [63].

Il est important de noter que la vérification de la conformité de la matière première est une étape cruciale pour assurer la qualité du produit final, mais elle doit être accompagnée d'autres mesures de contrôle qualité tout au long du processus de fabrication de la crème. Cependant, il convient de tenir compte d'autres vérifications de conformité, telles que, **en comparant** les numéros de lot et les numéros de série des produits reçus avec les informations de commande. **Ensuite**, la matière première doit être examinée pour détecter tout signe de contamination, de détérioration ou de dégradation doivent également être vérifiées pour s'assurer qu'elles correspondent aux spécifications requises. **Enfin**, toutes les informations et les résultats des tests doivent être soigneusement documentés pour assurer la traçabilité de la matière première et faciliter la vérification de la conformité en cas de besoin [63].

➤ **Ordonnancement :**

L'ordonnancement d'une pommade implique une planification détaillée des différentes étapes de fabrication de la pommade dans l'ordre approprié. Les principales étapes de fabrication d'une pommade comprennent la préparation de la base de la pommade, l'ajout des principes actifs et des excipients, le mélange, le chauffage et le refroidissement, la mise en boîte et l'étiquetage.

Lors de la planification de l'ordonnancement, il est important de prendre en compte différents paramètres tels que les quantités de matières premières nécessaires pour chaque étape, le temps de traitement, la capacité de production des équipements, les conditions environnementales (température, humidité, etc.), les contrôles de qualité à effectuer à chaque étape, les délais de livraison des matières premières, et les exigences réglementaires [64]. L'objectif de l'ordonnancement est de garantir une production efficace et de haute qualité en minimisant les temps d'arrêt et les coûts de production, tout en respectant les normes de sécurité et de qualité strictes imposées par les réglementations en vigueur [64].

2. Formulation de la crème LAMIDAZ[®] 1%

➤ Pesée des matières :

La pesée des matières premières pour la fabrication d'une pommade est effectuée avec précision pour garantir la qualité et l'uniformité du produit final.

Tout d'abord, les matières premières sont rassemblées et identifiées selon la formule de la pommade à fabriquer. Ensuite, la balance de précision est étalonnée et tarée pour assurer l'exactitude de la pesée. Chaque matière première est ensuite pesée individuellement et ajoutée au mélange dans l'ordre spécifié dans la formule. Après chaque ajout, le mélange est soigneusement agité pour garantir une répartition uniforme de chaque ingrédient.

Il est également important de noter chaque pesée pour la traçabilité de la production [65].

➤ Protocol de Formulation :

La formulation de la pommade LAMIDAZ[®] 1% peut varier selon les normes et les exigences de chaque pays, ainsi que selon le fabricant. Cependant, voici une formule générale pour la pommade LAMIDAZ[®] 1% en Algérie au niveau de SAIDAL Médéa [65] :

Cette préparation s'effectue en deux phases (quatre étapes), (figure 12) :

Etape 01 : Préparation de la phase huileuse : Sert à alimenter la cuve de prémélange en Polysorbate 60 préalablement liquéfier au bain marie et le Myristate d'isopropyle, On Chauffe à température 35°C sous agitation jusqu'à dissolution pendant 5 min, puis on ajoute progressivement de l'Alcool cétylique et Alcool stéarylique, et on agite pendant 15 min. Après rajouter le Monostéarate de sorbitan, Cétyle palmitate, et l'Alcool benzylique et à chaque dissolution de matière il faut chauffer à une température de 70°C sous agitation pendant 30min jusqu'à dissolution complète.

Etape 02 : Préparation de la phase aqueuse : Le processus de préparation de la solution de Terbinafine commence par le transfert de l'eau déminéralisée stockée dans la cuve de stockage vers la cuve de prémélange. Ensuite, la solution est chauffée à une température de 60°C. Une fois la température atteinte, la Terbinafine est ajoutée progressivement sous agitation continue. La température est ensuite augmentée à 70°C

et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que la Terbinafine soit complètement dissoute, ce qui prend environ 15 minutes ,la figure 12 suivante reperesente la phase aqueuse :

Etape 03 : Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse : Pour préparer la solution (mélange), il convient tout d'abord de transférer la phase aqueuse dans la cuve de préparation, puis d'y ajouter la phase huileuse. Le mélange doit être agité pendant 10 minutes tout en actionnant le sous-vide pour faciliter l'homogénéisation. Ensuite, la solution d'hydroxyde de sodium doit être ajoutée. Enfin, la quantité restante d'eau déminéralisée doit être transférée à travers le mélange,la figure 13montre le mélange des deux phases

Etape 04 : Homogénéisation de la crème : Pour préparer la crème, il faut d'abord mélanger les ingrédients en actionnant le sous-vide pendant 5 minutes. Ensuite, l'homogénéiseur doit être actionné pendant 30 secondes. Il faut poursuivre en agitant la crème pendant 60 minutes supplémentaires. Après cela, le sous-vide doit être actionné pendant 5 minutes. Enfin, il est nécessaire de refroidir la crème jusqu'à ce qu'elle atteint une température ambiante de 25°C.

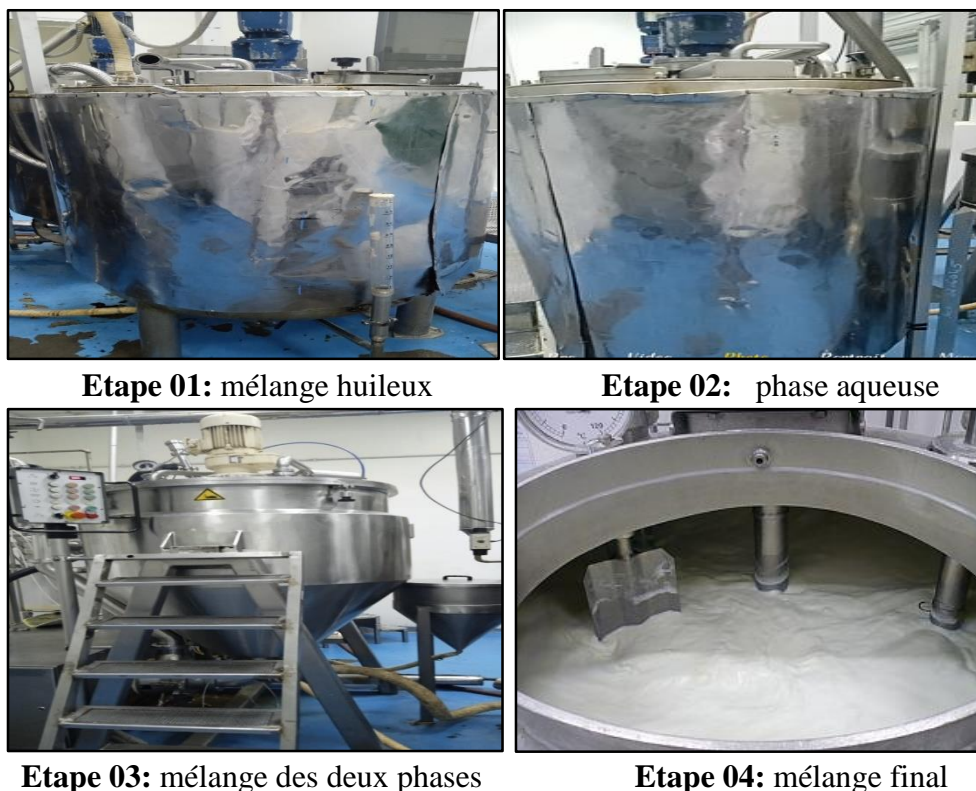


Figure 12 : Protocole de formulation

3. Matériel utilisés et méthodes de caractérisation

Une fois, la crème est préparée, un échantillon est prélevé pour être soumis à une série d'analyse physico-chimique dans plusieurs points du mélange, ainsi qu'à une analyse microbiologique, au laboratoire de contrôle de qualité.

3.1. Contrôle qualité Physico-chimique

Nous allons effectuer une analyse physico-chimique du produit fini ainsi que des échantillons de la pommade afin de vérifier la conformité physico-chimique de la crème (produit fini) et des échantillons prélevés. Les procédures d'analyse ainsi que les normes à respecter seront basées sur les pratiques de la Pharmacopée Européenne de 2017, telles qu'appliquées dans l'unité SAIDAL où notre expérience est menée.

Afin de vérifier la conformité d'un médicament avec les normes en vigueur ainsi que sa validité, différentes méthodes d'analyse qualitative et quantitative sont mises en place. Parmi ces méthodes, on peut citer l'utilisation de doses volumétriques, des dosages spectrophotométriques UV-visibles, la spectrophotométrie FTIR ou encore la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).

Cette variété de méthodes d'analyse peut être employée pour évaluer la qualité d'un médicament.

3.1.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) :

La chromatographie est une méthode utilisée pour séparer ainsi pour purifier un ou plusieurs composés présents dans un mélange, dans le but d'identifier et de les quantifier. À l'origine, la chromatographie liquide (figure 13) impliquait l'utilisation de colonnes en verre et le liquide s'écoulait par gravité ou sous faible pression à travers la phase stationnaire. Par la suite, des améliorations ont été apportées en augmentant la pression pour améliorer le débit, ce qui a donné naissance à la chromatographie liquide à haute pression (CLHP). Au fil des perfectionnements, la pression (P) est devenue un indicateur de performance (P), grâce à la diminution de la taille des particules de la phase stationnaire et à l'amélioration de sa régularité [66].

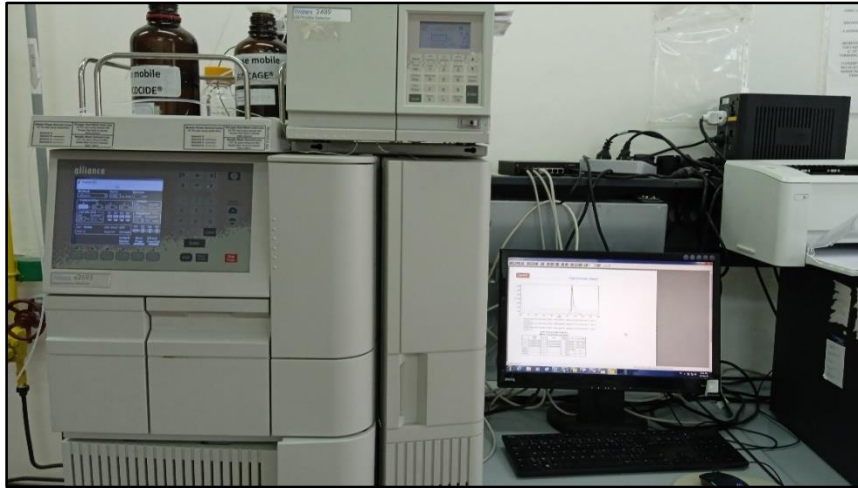


Figure 13 : Appareillage de Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

3.1.2. Spectrophotomètre UV-visible :

La technique de spectrophotométrie (figure 14) repose sur la capacité de certaines molécules à absorber des longueurs d'onde du spectre UV-visible. Cette propriété permet de réaliser des dosages en utilisant la loi de Beer-Lambert (équation 01), qui établit une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, ainsi que d'effectuer des études structurales de complexes en examinant les spectres d'absorption. Pour mettre en œuvre cette méthode, on utilise un spectrophotomètre qui permet de mesurer l'absorption d'une solution pour une longueur d'onde donnée ou pour une plage de longueurs d'ondes sélectionnée avec soin [67].

$$A = \epsilon * L * C = \log (I_0/I) = \log (1/T) \quad \text{Equation (1)}$$

Dont :

A : Absorbance, qui est une mesure de la quantité de lumière absorbée par une solution à une certaine longueur d'onde.

ϵ : Constante d'absorption molaire, Elle dépend de la nature de la substance et de la longueur d'onde utilisée.

L : Distance parcourue par la lumière dans la solution,

C : Concentration de la substance absorbante dans la solution, qui correspond à la quantité de substance présente dans un volume donné de la solution.

I_0 : Intensité de la lumière incidente, qui est la quantité de lumière qui frappe la solution avant d'être absorbée.

I : Intensité de la lumière transmise, qui est la quantité de lumière qui traverse la solution après avoir été absorbée.

T : Transmission, qui est le rapport entre l'intensité de la lumière transmise (I) et l'intensité de la lumière incidente (I_0). La transmission est souvent exprimée en pourcentage (%T) et correspond à la fraction de la lumière incidente qui est transmise par la solution.



Figure 14: Spectroscopie UV-visible

3.1.3. Spectroscopie Infrarouge a Transformée de Fourier (FTIR) :

Les spectres infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) du principe Actif de la Terbinafine et le produit fini (LAMIDAZ[®] 1%) ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR (Bruker, Germany) (figure 15), avec une résolution de 4 cm^{-1} ¹. La gamme de spectres électromagnétiques varie entre 400 et 4000 cm^{-1} [68].

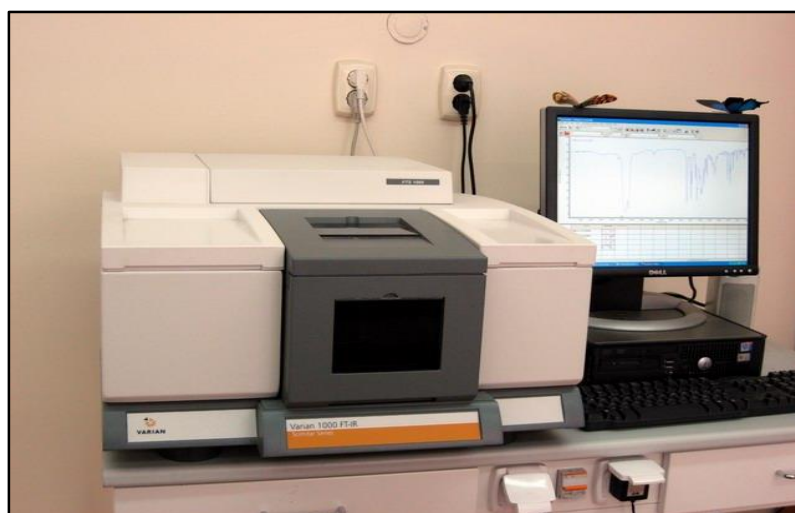


Figure 15: Spectroscopie Infrarouge a Transformée de Fourier (FTIR)

3.1.4. pH-mètre :

Le contrôle de pH se fait sur une solution contenant la crème pharmaceutique dissoute dans l'eau distillé à l'aide d'un pH-mètre. Ce contrôle se fait sur une solution contenant 10g de crème dans un 100 ml d'eau distillée et on mesure le pH.

La valeur du pH est lu directement sur l'appareil [69].

3.1.5. Conformité de la masse moyenne:

Pour la conformité de la masse moyenne du produit fini, on utilise la balance analytique de marque RADWAG, et de précision 10^{-3} g. Pour cela, on prend 10 tubes de crème avec leurs bouchons, on les numérote par ordre numérique de 1 à 10, après on pèse les tubes individuellement [69].

- ouvrir la partie inférieure du tube et les porter dans un portoir métallique
- on les chauffer dans une étuve pendant une heure pour faciliter l'écoulement de la pommade.

- Prélever les tubes et les vider complètement
- Rincer ces derniers à l'aide d'un solvant approprié
- Porter les tubes une deuxième fois dans l'étuve pendant 15 min.
- Enlever les tubes de l'étuve, laisser refroidir et repeser les.

Le calcul de la conformité de la masse moyenne se fait en utilisant l'équation 02 suivante :

$$\text{Masse Moyenne} = \sum_1^{10} \left(\frac{Pi}{10} \right) \quad \text{Equation (2)}$$

3.1.6. Caractère organoleptique : C'est un contrôle macroscopique par l'œil nu après formulation, On prend une quantité du produit fini sur un papier et on caractérisé par un contrôle macroscopique de couleur, homogénéité, texture, odeur [70].

3.1.7. Identification de la TERBINAFINE CHLORHYDRATE Par HPLC :

Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du

chromatogramme obtenu avec la solution témoin. La Quantité injectée est de 20 µl dans une Colonne de type C8 (250*4.6mm)

Les conditions opératoires de cette méthode nécessitent une Température de four : 25°C et une Longueur d'onde : 220 nm avec un Débit de 2ml/min [71].

➤ **Phase Mobile** : la Phase mobile est Acétonitrille /Tampon phosphate KH_2PO_4 0.01 M ; (50/50, V/V). Nous ajustons le pH de la phase mobile à 2.8 par H_3PO_4 puis nous filtrons par filtre de 0.45 µm et nous dégazons pendant 10 min.

➤ **Solution Standard** : Nous dissolvons une prise d'essai, de 50 mg pesée avec précision de chlorhydrate de terbinafine étalon, dans une fiole de 50 ml avec la phase mobile nous mettons dans un bain ultrason pendant 15 min, nous complétons au volume avec le même solvant. Puis nous transférons 5.0 ml de cette solution dans une fiole de 100 ml, nous diluons au volume avec le même solvant

Solution Essai : Dans un érlenmeyer, nous introduisons une prise d'essai exactement pesé de 2.5 g de crème LAMIDAZ®1%, nous dissolvons avec 150 ml de la phase mobile avec homogénéisation. Nous mettons dans un bain ultrason pendant 15 min. Puis nous transférons dans une fiole de 250 ml et nous complétons le volume avec le même solvant puis nous filtrons. nous transférons 50 ml du filtrat dans une fiole de 100 ml, nous le diluons au volume avec le même solvant [71].

3.1.8. Identification de la TERBINAFINE CHLORHYDRATE Par UV :

Le spectre de la solution à examiner est comparable à celui obtenu avec la solution témoin

➤ **Solution standard** : Dans une fiole jaugée de 50 ml, nous pesons 50 mg de Terbinafine chlorhydrate SCR. dans du méthanol, puis nous remplissons jusqu'au trait jaugé avec le même solvant, ensuite dans une fiole jaugée de 50 ml nous introduisons 2ml de la solution précédente puis nous remplissons jusqu'au trait jauge avec le même solvant.

➤ **Solution échantillon** : Pour préparer l'échantillon, nous avons pesé 0,2 gramme du mélange final LAMIDAZ1% dans un bécher, puis nous l'avons dispersé et

homogénéisé avec quelques gouttes de méthanol en utilisant un bain ultrason. Ensuite, nous avons transféré la solution dans une fiole jaugée de 100 ml et ajouté suffisamment de méthanol pour atteindre le trait jauge [71].

Pour mesurer les densités optiques de la solution finale standard et de l'échantillon à une longueur d'onde de **283 nm**, ainsi que la solution blanc avec du méthanol, nous avons utilisé un spectrophotomètre UV-Vis.

3.2. Contrôle de qualité microbiologique :

Pour garantir la qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques tout au long de leur processus de fabrication, de conditionnement, de conservation et de distribution, il est essentiel de prendre des mesures appropriées.

Cette méthode de caractérisation s'applique au contrôle microbiologique des produits à application locale, des pommades dermiques, crèmes et gels au niveau du laboratoire de microbiologie) [71].

Pour cela on est besoin de : Balance, Pompe à vide, Etuve, Bain-marie, Hotte à flux laminaire, Incubateurs, Fioles Erlen-Meyer, Tubes à essai stériles, Rampe de filtration, Dispositifs de filtration stériles, Filtres membrane de porosité 0.45 μ stériles, Pincés en inox stériles, Boîtes de Pétri stériles, Milieux de culture, Eprovette, pipettes graduées stériles.

3.2.1. Milieu de culture : Préparation et stérilisation des milieux de culture.

➤ Solution tampon peptonée au chlorure de sodium (PH=7): Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

➤ Milieu liquide aux peptones de Caséine et de soja : Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes, le pH doit être ajusté pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation [71].

3.2.2. Préparation Des échantillons :

- Désinfecter l'échantillon avec de l'alcool éthylique, puis l'exposer à la lumière UV sous une hotte à flux laminaire pendant 20 minutes (figure16).

- Pesé 10 g dans Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7 ou du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja avec polysorbate 80 à 1g/l (**Solution A**).



Figure 16 : Contrôle microbiologique (Préparation Des échantillons)

3.2.3. Dénombrement des germes aérobies totaux et levures et moisissures totales (non pathogène) :

☀ Technique d'étalement en surface :

✓ Préparation des milieux de culture :

Préparez le milieu de culture spécifique pour les germes aérobies totaux, par exemple, l'agar nutritif. Suivez les instructions du fabricant pour préparer le milieu.

Préparez un milieu de culture spécifique pour les levures et les moisissures, comme l'agar sabouraud. Préparez également selon les instructions du fabricant [71].

✓ Préparation des plaques de culture :

Stérilisez les plaques de culture dans un autoclave ou utilisez des plaques stériles prêtes à l'emploi.

Laissez les plaques refroidir à température ambiante, puis versez environ 15-20 mL de milieu de culture spécifique dans chaque plaque. Laissez le milieu de culture se solidifier complètement.

✓ Dilution de l'échantillon :

Préparez des tubes stériles contenant un milieu de dilution approprié, comme du tampon phosphate stérile (PBS).

Prélevez 1 mL de l'échantillon à tester à l'aide d'une pipette stérile et transférez-le dans le premier tube contenant 9 mL de milieu de dilution. Mélangez soigneusement pour obtenir une dilution de 1:10 (figure 17).

Prélevez 1 mL de la première dilution préparée et transférez-le dans un deuxième tube contenant 9 mL de milieu de dilution. Mélangez pour obtenir une dilution de 1:100. Vous pouvez continuer à diluer l'échantillon de cette manière si nécessaire [71].

✓ Inoculation de l'échantillon :

Utilisez une pipette stérile pour prélever 0,1 mL de chaque dilution préparée.

Déposez les 0,1 mL de chaque dilution sur la surface du milieu de culture solidifié dans une plaque de culture spécifique.

Utilisez un étaleur stérile, comme une tige en verre ou un étaleur en plastique, pour étaler l'échantillon uniformément sur toute la surface du milieu. Faites des mouvements réguliers de va-et-vient ou en forme de zigzag pour assurer une répartition homogène.

Répétez l'inoculation :

Répétez les étapes 4 pour chaque dilution de l'échantillon que vous souhaitez tester. Utilisez une nouvelle pipette stérile et un nouvel étaleur stérile à chaque fois pour éviter la contamination croisée [71].

✓ Incubation :

Incubez les plaques de culture à une température appropriée pour les germes aérobies totaux, généralement entre 30 et 37 degrés Celsius, pendant 24 à 48 heures.

Incubez les plaques de culture pour les levures et les moisissures à une température plus basse, généralement entre 25 et 30 degrés Celsius, pendant 48 à 72 heures. Les temps d'incubation peuvent varier en fonction des spécificités des microorganismes

- Calculer le nombre d'UFC par millilitre ou par gramme de produit (équation 03)

$$N = (C / V) \times D$$

Equation (03)

où :

N : représente le nombre d'UFC de germes dans l'échantillon.

C : est le nombre de colonies comptées sur une plaque de culture.

V : est le volume d'échantillon utilisé pour ensemercer la plaque de culture.

D : est le facteur de dilution, c'est-à-dire le rapport entre le volume d'échantillon prélevé et le volume total après dilution.

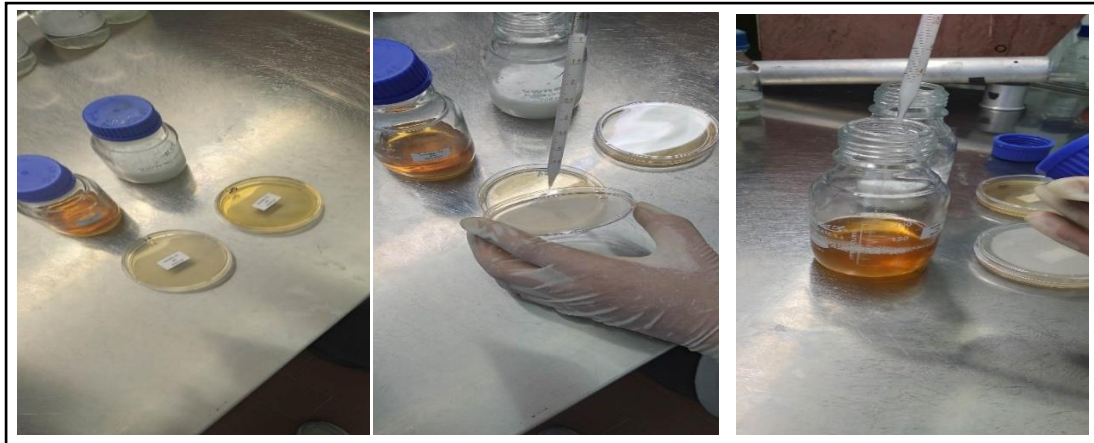


Figure 17: Technique d'étalement en surface

3.2.4. Recherche des Germes Pathogènes

✦ *Staphylococcus aureus* :

- ✓ Préparation du milieu de culture : Préparez le milieu de culture approprié pour la croissance de *Staphylococcus aureus*. Par exemple, l'agar sang peut être utilisé, qui est un milieu nutritif solide contenant du sang.
- ✓ Inoculation de l'échantillon : Prélevez l'échantillon suspecté de contenir *Staphylococcus aureus* à l'aide d'un écouvillon stérile ou d'une boucle d'inoculation. La quantité d'échantillon prélevée peut varier en fonction de l'application spécifique, mais une estimation générale peut être de 0,1 à 0,5 mL.
- ✓ Inoculation sur le milieu de culture : Étalez l'échantillon prélevé sur la surface du milieu de culture en utilisant une technique d'inoculation appropriée, telle que la technique de l'incision en zigzag ou de l'étalement en quadrillage. Assurez-vous de répartir uniformément l'échantillon sur la surface du milieu.

- ✓ Incubation : Placez les plaques contenant le milieu de culture inoculé dans une étuve ou un incubateur à une température optimale pour la croissance de *Staphylococcus aureus*, généralement autour de 37°C. Incubez pendant une période de temps spécifique, généralement de 24 à 48 heures.
- ✓ Observation des colonies : Après l'incubation, examinez les plaques de culture pour observer la croissance des colonies bactériennes. Les colonies de *Staphylococcus aureus* apparaissent généralement comme des colonies circulaires, jaunes ou dorées, avec un aspect brillant.
- ✓ Tests de confirmation : Pour confirmer l'identification de *Staphylococcus aureus*, des tests biochimiques supplémentaires peuvent être réalisés. Par exemple, le test de la coagulase peut être effectué pour détecter la présence de l'enzyme coagulase spécifique à *Staphylococcus aureus* [71].

✱ ***Pseudomonas aeruginosa* :**

- ✓ Préparation du milieu de culture : Préparez un milieu de culture approprié pour la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*, tel que l'agar Pseudomonas ou l'agar MacConkey. Assurez-vous que le milieu contienne les nutriments nécessaires à la croissance de la bactérie.
- ✓ Inoculation de l'échantillon : Prélevez l'échantillon suspecté de contenir *Pseudomonas aeruginosa* à l'aide d'un écouvillon stérile ou d'une boucle d'inoculation. La quantité d'échantillon prélevée peut varier en fonction de l'application spécifique, mais une estimation générale peut être de 0,1 à 0,5 mL (figure 18).
- ✓ Inoculation sur le milieu de culture : Étalez l'échantillon prélevé sur la surface du milieu de culture en utilisant une technique d'inoculation appropriée, telle que la technique de l'incision en zigzag ou de l'étalement en quadrillage. Veillez à répartir uniformément l'échantillon sur la surface du milieu.
- ✓ Incubation : Placez les plaques contenant le milieu de culture inoculé dans une étuve ou un incubateur à une température optimale pour la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*, généralement autour de 37°C. Incubez pendant une période de temps spécifique, généralement de 24 à 48 heures (figure 19).
- ✓ Observation des colonies : Après l'incubation, examinez les plaques de culture pour observer la croissance des colonies bactériennes. Les colonies de

Pseudomonas aeruginosa peuvent apparaître comme des colonies rondes, plates, lisses et de couleur verte ou bleu-vert.

- ✓ Tests de confirmation : Pour confirmer l'identification de *Pseudomonas aeruginosa*, des tests biochimiques supplémentaires peuvent être réalisés. Par exemple, le test de l'oxydase est souvent utilisé pour détecter la présence de l'enzyme oxydase caractéristique de *Pseudomonas aeruginosa* [71].



Figure 18: Dénombrement des germes aérobies totaux et levures et moisissures totales (pathogène et non pathogène).

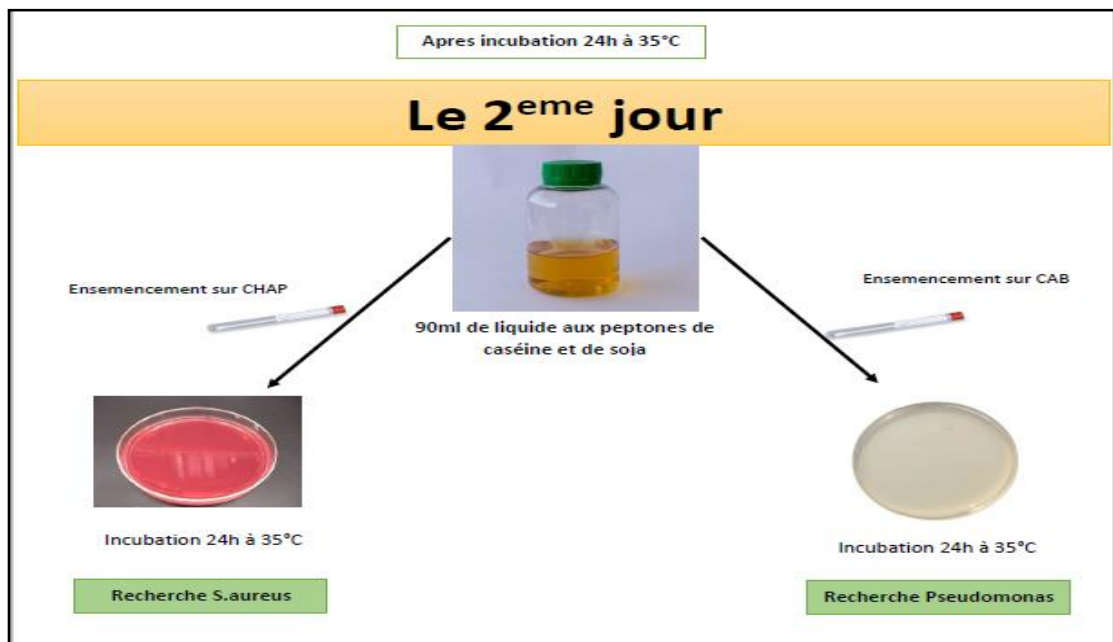


Figure 19 : Contrôle microbiologie du produit fini

4. Stockage et conditionnement

4.1. Stockage :

La crème finale est transférée à la cuve de stockage à l'aide d'une pompe. Avant cela, elle passe à travers un filtre de tissu qui est placé sur la conduite reliant les deux cuves. La crème attend d'être conditionnée après avoir reçu un bulletin d'analyse confirmant sa conformité.

4.2. Conditionnement :

✚ **Remplissage (mise en tube) :** Le processus de remplissage des tubes dans l'industrie pharmaceutique commence par le nettoyage et la stérilisation des tubes vides pour assurer l'intégrité et la qualité du produit final. Ensuite, le produit médicamenteux est rempli dans les tubes selon les quantités précises et les spécifications du produit, en commence par remplir en tube avec la pate puis fermer les tubes, par la suite compostage en mettre le numéro de lot ,la date de préparation sur la tube) en respectant la fourchette de remplissage [71].

✚ **Mise en étuis:** La mise en étuis est généralement réalisée à l'aide d'une machine spéciale appelée "étuyeuse". Cette machine permet de placer les tubes dans les étuis de manière précise et rapide. Les tubes sont d'abord chargés dans un magasin (figure 20), puis transférés vers un dispositif de guidage qui les place dans les étuis en mouvement. Une fois les tubes placés dans les étuis, ces derniers sont scellés à l'aide d'une colle spéciale. Les étuis sont ensuite découpés et empilés pour former des paquets qui seront ultérieurement conditionnés dans des cartons avec des notices ou sont préinscrite toute les informations nécessaires et toutes les précautions à prendre avant l'utilisation [71].

✚ **Vignettage :** Le vignettage est généralement effectué à l'aide d'une machine qui applique automatiquement les étiquettes sur les tubes. Les étiquettes doivent être de haute qualité pour éviter tout risque d'erreur ou de détérioration pendant la durée de vie du médicament. Les machines de vignettage (figure 20) sont souvent équipées de systèmes de contrôle de la qualité pour s'assurer que les étiquettes sont appliquées correctement et qu'il n'y a pas de problèmes de détection [71].

✚ **Mise en carton :** La mise en carton des tubes dans l'industrie pharmaceutique est une étape cruciale du conditionnement des produits. Cette opération consiste à regrouper plusieurs tubes dans une même boîte en carton, afin de les protéger pendant

le transport et de faciliter leur distribution. La première étape de la mise en carton consiste à vérifier la conformité des tubes par rapport aux normes en vigueur, notamment en ce qui concerne les dimensions, la forme, l'étiquetage et la qualité du produit. Ensuite, les tubes sont placés dans des alvéoles prévues à cet effet dans le carton. Les tubes sont souvent disposés en rangées et en couches, en fonction de leur taille et de leur forme. Une fois que tous les tubes sont en place, la boîte est refermée et scellée à l'aide d'une machine spéciale qui applique une colle ou un adhésif sur les rabats du carton. Des informations sur le produit, telles que le nom du médicament, le dosage et la date de péremption, sont également imprimées sur l'emballage (figure 20). Après avoir été mis en carton, les tubes sont soumis à des contrôles qualité afin de s'assurer que leur conditionnement est conforme aux normes en vigueur. Une fois les contrôles effectués, les boîtes sont entreposées dans des entrepôts sécurisés en attendant leur distribution vers les pharmacies, les hôpitaux et les autres établissements de santé [71].

✚ **Magasin:** Le magasin des médicaments dans l'industrie pharmaceutique est un endroit où les médicaments finis sont stockés en vue de leur distribution ultérieure. Les médicaments sont généralement stockés dans des conditions strictes de température, d'humidité et de sécurité pour garantir leur qualité et leur efficacité jusqu'à leur date d'expiration [71].

Les médicaments sont stockés dans des armoires, des étagères ou des rayonnages spécifiques en fonction de leur type et de leur taille. Les médicaments sont également étiquetés avec leur nom, leur numéro de lot, leur date de fabrication et leur date d'expiration pour faciliter leur traçabilité.



Remplissage (mise en tube)



Vignettage



Encaisseuse (mise en carton)

Figure 20: Processus de stockage et conditionnement

Résultats
&
Discussions

1. Résultat de 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 et consiste à déterminer les caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (odeur, couleur, viscosité,.....).

★ Caractère organoleptique :

La crème LAMIDAZ® 1% est contrôlée pour leurs caractéristiques macroscopiques ou organoleptiques après 24h de leur formulation (figure 21) dont, la crème est de couleur blanche, sans odeur, de viscosité moyenne et de texture légère avec un facile étalement sur la peau.



Figure 21 : Aspect macroscopique de la crème après 24 h

En comparant avec les normes de la pharmacopée suivie, la crème LAMIDAZ® 1% doit être crème blanche homogène, avec une texture et une légère odeur. Ce qui confirme le résultat trouvé pour le produit fini. Donc on dit que l'aspect macroscopique est **conforme**

★ Mesure du pH :

10g de la crème est diluée dans un 100 ml d'eau distillée et on mesure le pH de la solution obtenue et on mesure le pH. La valeur du pH est lue directement sur l'appareil (figure 22)



Figure 22: Contrôle de pH sur une solution de la crème

Le résultat du pH mesuré dans la solution de crème est de 5,94. Cette mesure est la moyenne de l'expérience répétée trois (03) fois (triplicate). Cette mesure de pH est conforme avec la norme demandée de la pharmacopée suivi qu'il fallait que le pH varie sur un interval de 4.00 à 6.00.

De plus, le pH est une échelle de mesure qui indique l'acidité ou la basicité d'une solution, Dans le cas de la crème, un pH de 5,94 indique que la solution est légèrement acide. Les facteurs qui contribuent à l'acidité de la crème peuvent inclure la présence d'acides gras ou d'autres composés acides naturellement présents dans les produits pharmaceutique de la crème , Il est important de noter que le pH de la crème peut varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que le type de crème, les procédés de fabrication, ainsi que les conditions de stockage. Des variations de pH peuvent également survenir en raison de l'activité bactérienne ou de la présence d'autres composés dans la crème [71] .

★ La masse moyenne :

Pour calculer la conformité de la masse moyenne des 10 tubes de crème avec leurs bouchons, vous pouvez utiliser la formule suivante :

$$\text{la masse moyenne (\%)} = [(\text{Masse moyenne mesurée} - \text{Masse cible}) / \text{Masse cible}] \times 100$$

Voici un exemple détaillé du calcul (figure 23):

- 1- Mesure des masses individuelles : Pesez chaque tube de crème avec son bouchon à l'aide d'une balance précise. Notez la masse de chaque tube.
- 2- Calcul de la masse moyenne : Additionnez toutes les masses mesurées et divisez le total par le nombre de tubes pour obtenir la masse moyenne. Par exemple, si les masses individuelles des 5 tubes sont : 10 g, 11 g, 10.5 g, 9.8 g et 10.2 g, la masse moyenne serait $(10 + 11 + 10.5 + 9.8 + 10.2) / 5 = 10.5$ g.
- 3- Détermination de la masse cible : La masse cible est la valeur souhaitée ou spécifiée pour la crème avec son bouchon.
- 4- Calcul de la conformité de la masse moyenne : Utilisez la formule mentionnée précédemment pour calculer la conformité de la masse moyenne. En utilisant les valeurs de l'exemple, le calcul serait = 1%, La concentration de 1% signifie que chaque gramme de crème contient 10 milligrammes (ou 0,01 gramme) de terbinafine. Cela indique la quantité du principe actif présent dans la crème par rapport à la quantité totale de crème.



Figure 23: Contrôle de conformité de la masse moyenne

Le résultat de la masse moyenne est de 14,94g, ce qui est vérifiée avec la norme de la pharmacopée qui est entre 13 et 17 g [71].

1.1 Identification de la Terbinafine Chlorhydrate et de LAMIDAZ® 1% Par HPLC

La comparaison entre les deux chromatogrammes (figure 24 et 25) de principe actif et la crème LAMIDAZ® 1% montre que les pics obtenus sont les même temps de rétention (4 min pour le Terbinafine HCL et 4 min pour LAMIDAZ® 1%). Cela indique la conformité de notre produit.

Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en Terbinafine chlorhydrate en utilisant l'équation 04 :

$$T = \frac{A_{éch} * C_{std} * \text{puiss}(std)}{A_{std} * C_{éch}} \quad \text{Equation (04)}$$

T : Teneur en Terbinafine chlorhydrate en %.

$A_{éch}$: Aire de la Terbinafine chlorhydrate dans la solution essai.

A_{std} : Aire de la Terbinafine chlorhydrate dans la solution standard.

C_{std} : Concentration de la Terbinafine chlorhydrate SCR dans la solution standard en mg/ml.

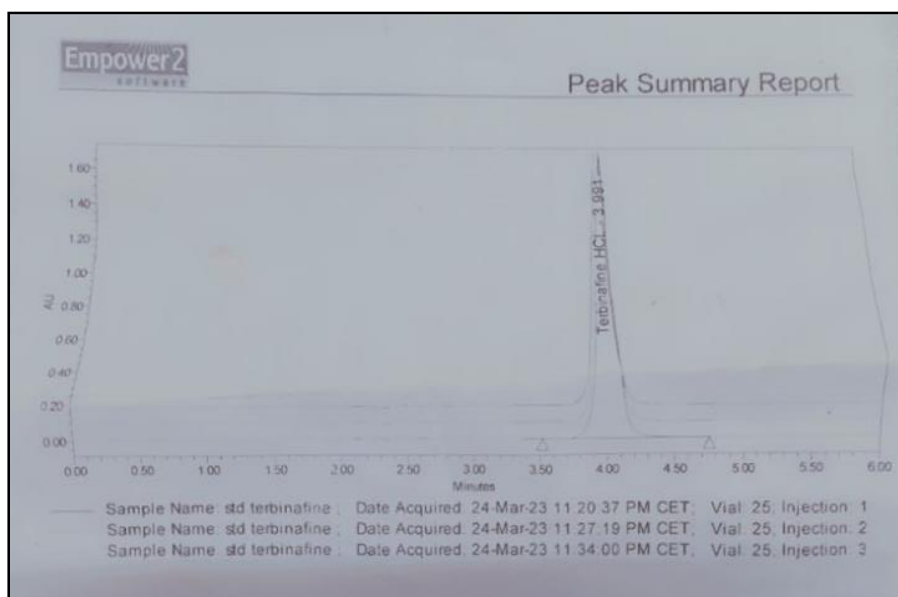


Figure 24: chromatogramme de principe actif Terbinafine

En utilisant cette formule, on compare l'aire du pic de l'échantillon ($A_{\text{éch}}$) avec l'aire du pic de la solution étalon (A_{std}), tout en prenant en compte les concentrations (C_{std} et $C_{\text{éch}}$) et les facteurs de dilution ($\text{puiss}(\text{std})$). Cela permet de calculer la teneur réelle en Terbinafine chlorhydrate dans la crème LAMIDAZ® 1%. Il est important de noter que cette formule spécifique est adaptée à mon méthode analytique particulière et aux paramètres spécifiques que j'ai utilisés lors de l'analyse HPLC.

Le tableau 05 relate sur les résultats de l'analyse des chromatogrammes HPLC du principe actif Terbinafine

Tableau 05 : Résumé des pics avec les statistiques : Terbinafine HCL

	Nom de l'échantillon	Fliale	inj	Nom	Temps de rétention (min)	Zone	%Zone	Hauteur
1	Std terbinafine	50g	1	Terbinafine HCL	3.991	14018043	100.00	1644061
2	Std terbinafine	50g	2	Terbinafine HCL	3.965	14036223	100.00	1651853
3	Std terbinafine	50g	3	Terbinafine HCL	3.980	14024735	100.00	1645391

Et on a :

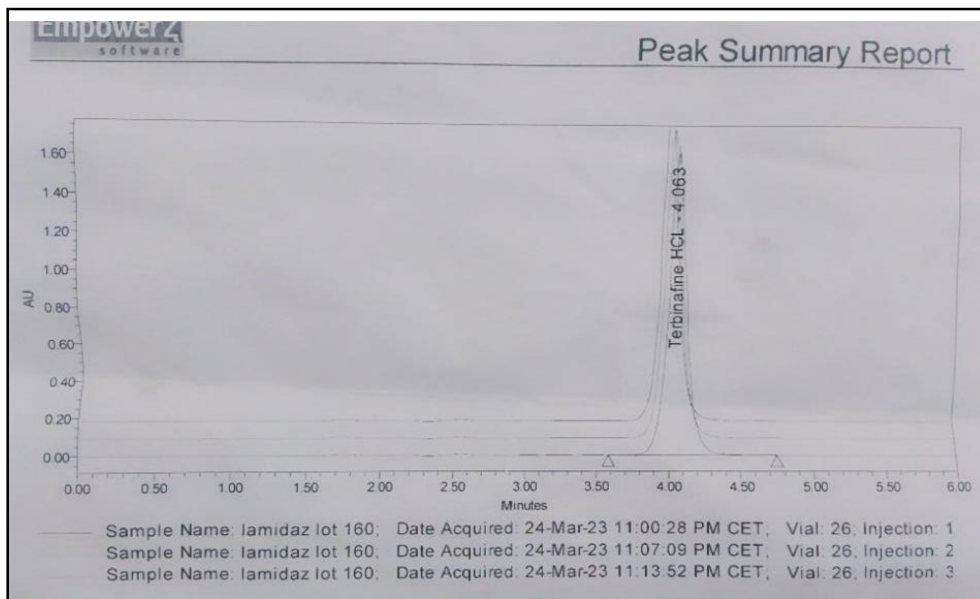


Figure 25 : Chromatogramme de crème LAMIDAZ® 1%

De meme, le tableau 06 relate sur les résultats de l’analyse des chromatogrammes HPLC du produit LAMIDAZ® 1%

Tableau 06 : Résumé des pics avec les statistiques : LAMIDAZ® 1%

	Nom de l'échantillon	Fiole	inj	Nom	Temps de rétention (min)	Zone	%Zone	Hauteur
1	Lamidaz lot 160	26	2	Terbinafine HCL	4.032	14694529	100.00	165636
2	Lamidaz lot 160	26	3	Terbinafine HCL	4.005	14709111	100.00	1692206
3	Lamidaz lot 160	26	1	Terbinafine HCL	4.063	14679391	100.00	1633087

Donc on calcul la teneur

$$T = \frac{14694343.6}{14024735.3} \times \frac{25.1}{25} \times \frac{1}{20} \times \frac{100}{1010} \times \frac{20}{10} \times 99.72 = 103.85\%$$

La formule fournie est une formule de calcul de teneur en pourcentage. Voici une explication détaillée des différents termes de la formule et de la façon dont le calcul est effectué :

T : Représente la teneur en Terbinafine chlorhydrate que vous souhaitez calculer. Dans notre

exemple, la teneur calculée est de 103.85%.

14694343.6 : Correspond à la valeur numérique d'aire de la terbinafine en tant que principe actif calculé d'après le tableau 05.

14024735.3 : Correspond à la valeur numérique d'aire de LAMIDAZ ®1% en tant que produit fini calculé d'après le tableau 06.

25.1 : Représente un facteur de correction ou de conversion spécifique utilisé dans le calcul.

25 : Représente un autre facteur de correction ou de conversion spécifique utilisé dans le calcul.

1/20 : Indique une division par 20, ce qui représente un facteur de dilution ou d'ajustement.

100/1010 : Représente un facteur de correction ou de conversion spécifique utilisé dans le calcul.

20/10 : Indique une division par 10, ce qui représente un facteur de dilution ou d'ajustement.

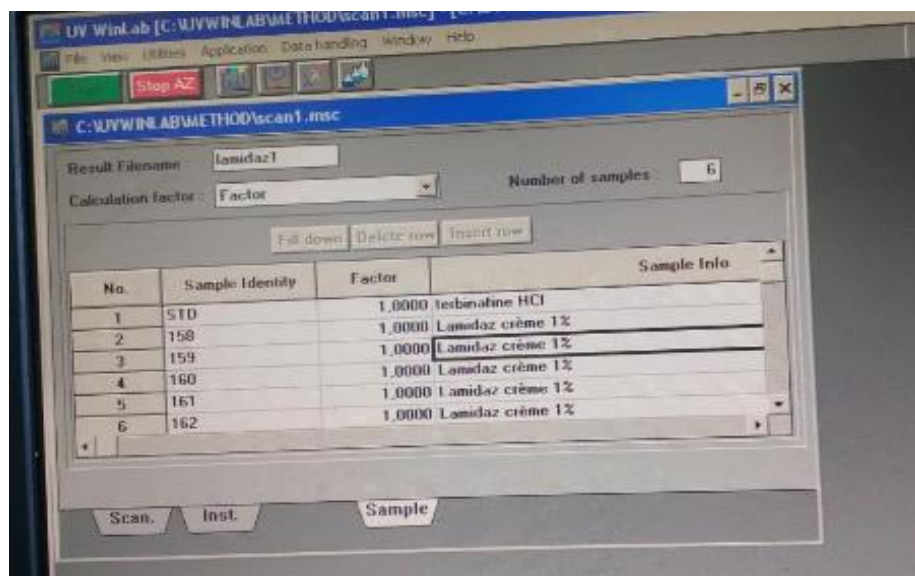
99.72 : Correspond à un autre facteur numérique utilisé dans le calcul.

Pour effectuer le calcul, chaque terme de la formule est évalué dans l'ordre de gauche à droite, en respectant les règles de priorité mathématique. Dans votre exemple, les différentes opérations incluent des multiplications, des divisions et des corrections de facteurs.

Lorsque toutes les opérations sont effectuées selon la formule donnée, vous obtenez le résultat final de 103.85%, qui représente la teneur calculée.

1.2 Identification de la TERBINAFINE CHLORHYDRATE Par UV

L'identification du principe actif dans le produit fini LAMIDAZ ® 1% est présentée dans le chromatogramme suivant obtenu après l'injection de l'échantillon standard et du crème (figure 26)



The screenshot shows the UV WinLab software interface. At the top, there is a menu bar with 'File', 'View', 'Utilities', 'Application', 'Data handling', 'Window', and 'Help'. Below the menu bar, there is a toolbar with buttons for 'Stop AZ', 'Scan', 'Inst.', and 'Sample'. The main window displays the following information:

- Result Filename: lamidaz1
- Calculation factor: Factor
- Number of samples: 6

Below this information, there are buttons for 'Full down', 'Delete row', and 'Insert row'. The main data table is as follows:

No.	Sample Identity	Factor	Sample Info
1	STD	1.0000	terbinafine HCl
2	158	1.0000	Lamidaz crème 1%
3	159	1.0000	Lamidaz crème 1%
4	160	1.0000	Lamidaz crème 1%
5	161	1.0000	Lamidaz crème 1%
6	162	1.0000	Lamidaz crème 1%

At the bottom of the window, there are buttons for 'Scan', 'Inst.', and 'Sample'.

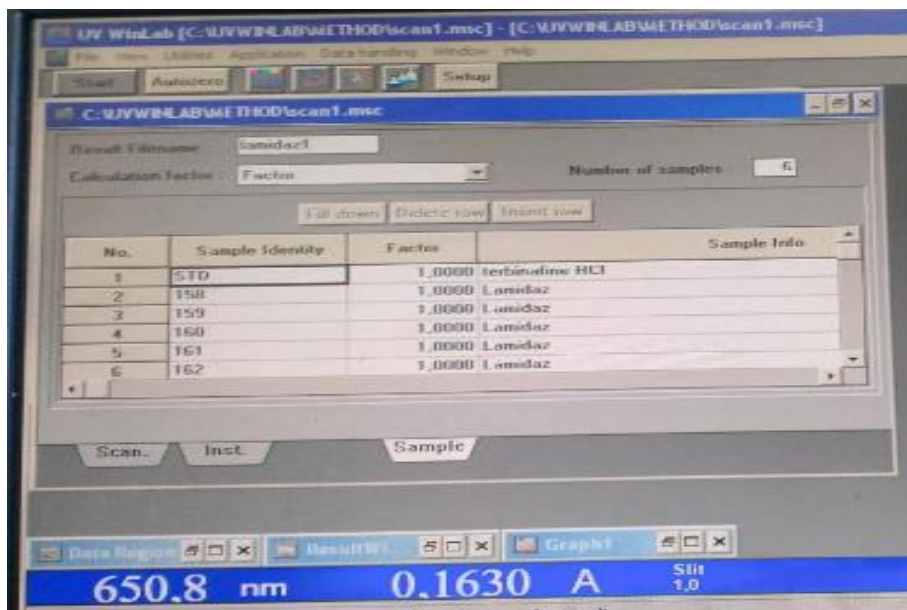


Figure 26 : Identification de la Terbinafine Chlorhydrate Par UV

Lors de l'identification du principe actif dans un chromatogramme, certains éléments clés sont généralement pris en compte :

Temps de rétention : Le temps de rétention est la durée nécessaire pour qu'une substance spécifique passe à travers la colonne

Forme du pic : L'examen de la forme du pic est important pour évaluer la pureté du principe actif. Un pic bien défini, symétrique et sans effets indésirables tels que des queues ou des fronts, indique une bonne pureté de la substance.

Intensité du pic : L'intensité du pic peut fournir des informations sur la concentration relative du principe actif dans la crème. Une intensité plus élevée du pic correspondant au principe actif suggère une plus grande quantité de celui-ci dans la crème.

Comparaison avec l'échantillon standard : La comparaison des caractéristiques du pic dans l'échantillon de crème avec celui de l'échantillon standard est essentielle. Les aires des pics, les ratios d'intensité ou d'autres paramètres peuvent être utilisés pour évaluer la similitude entre les deux chromatogrammes.

Les résultats sont résumés dans le tableau **07**.

Tableau 07: prises d'essais des échantillons

N° de formule	Prise d'essai d'échantillon
01	0.7335
02	0.5773
03	0.5528
04	0.5820
05	0.6077
06	0.5858
Standard 01	0.4961
Standard 02	0.4960

Le spectrophotomètre UV-Visible a révélé que l'échantillon présente une absorption maximale à une longueur d'onde de 283 nm (Figure 27, 28), ce qui confirme que les valeurs des échantillons et les standards (Terbinafine HCL) approchés à des valeurs des échantillons de LAMIDAZ ® 1%. Par conséquent, le résultat obtenu confirme l'identification de la substance recherchée entre la crème et le principe actif dans l'échantillon.



Figure 27: spectrophotomètre UV-Visible de LAMIDAZ ® 1%.

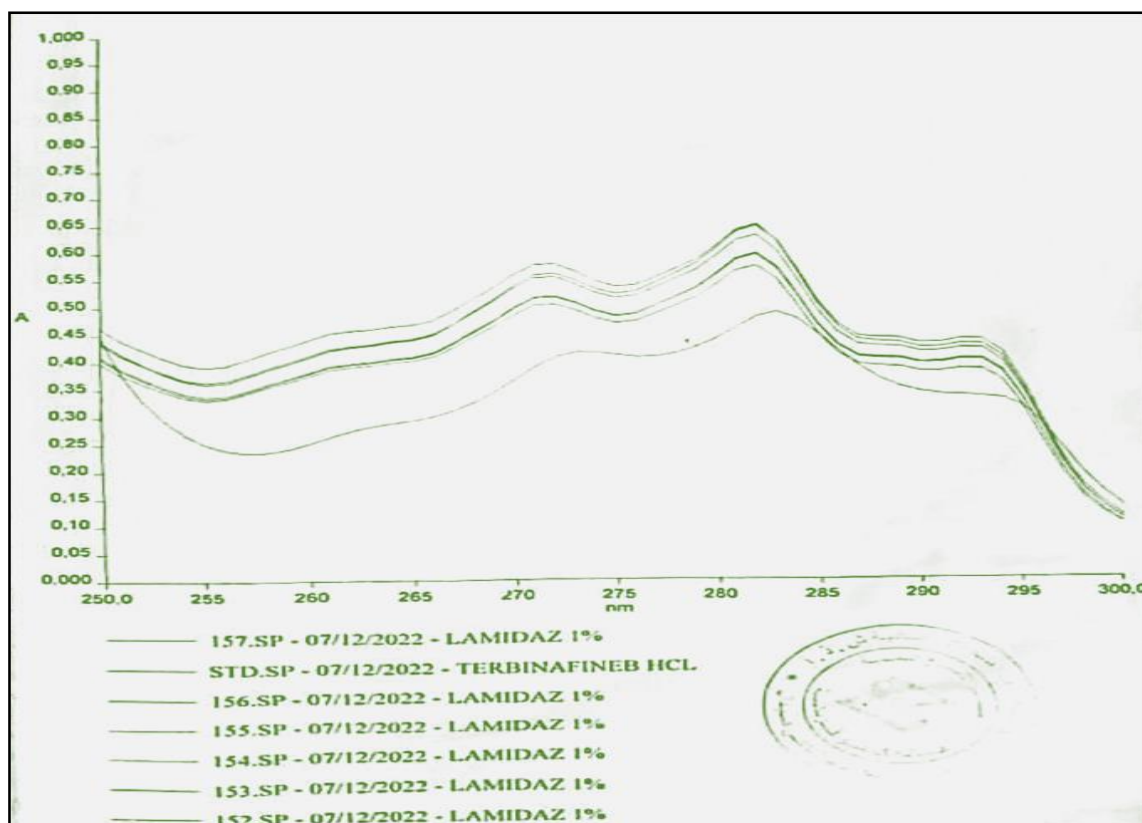


Figure 28 : Chromatogramme de principe actif Lamidaz® 1%.

Pour plus de confirmation, on a calculé la teneur en principe actif en mg/100 ml. Selon la relation suivante :

$$T \% = \frac{0,6077}{0,497} \times \frac{2}{100} \times \frac{20}{242,8} \times \frac{10}{2} \times 99,72 \times 100$$

Le résultat de la teneur Terbinafine du crème LAMIDAZ® 1% est égale à T=101,44 %
Et elle est entre 95 et 105,5 % . Donc le produit analysé est conforme.

1.3 Identification de la Terbinafine Chlorhydrate et de LAMIDAZ® 1% Par FTIR

Les résultats montrent une différence remarquable entre les spectres FT-IR pour l'échantillon principe actif de la « Terbinafine Chlorhydrate » et le produit fini « LAMIDAZ® 1% ». Ceci est expliqué par la diminution et l'augmentation de l'intensité ou l'élimination de certains pics, indiquant l'insertion du principe actif dans le produit fini a été bien effectuée (figure29 et 30)

Diminution de l'intensité de certains pics : La diminution de l'intensité de certains pics peut indiquer une réaction chimique ou une interaction entre le principe actif et les excipients présents dans la crème LAMIDAZ® 1%. Des modifications chimiques ou des interactions peuvent

entraîner des changements dans les vibrations moléculaires spécifiques qui se manifestent par une diminution d'intensité des pics correspondants.

Augmentation de l'intensité de certains pics : L'augmentation de l'intensité de certains pics peut également indiquer des interactions chimiques entre le principe actif et les excipients présents dans la crème. Ces interactions peuvent modifier les vibrations moléculaires spécifiques, entraînant une augmentation d'intensité des pics correspondants.

L'élimination de certains pics : Si certains pics observés dans le spectre FT-IR du principe actif pur ne sont plus présents dans le spectre du produit fini, cela suggère que des changements significatifs ont eu lieu dans la composition chimique du principe actif. Cela peut être dû à des réactions chimiques, à des modifications de la structure moléculaire ou à des interactions avec les excipients [71].

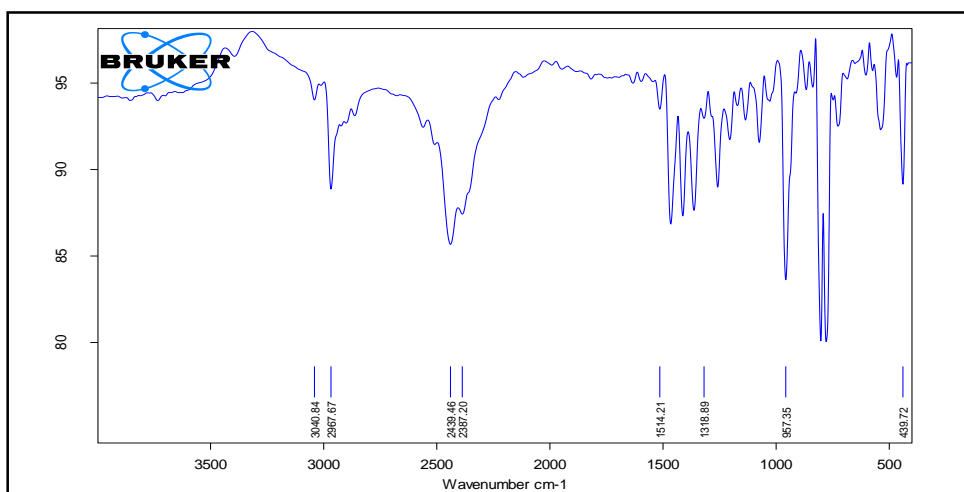


Figure 29 : Spectres FTIR du principe actif de la « Terbinafine Chlorohydrate »

Selon la figure 29 représentant le spectre FT-IR du principe actif de la Terbinafine Chlorohydrate a montré également des pics essentiels et communs à environ de 3000 cm⁻¹ correspondant à des groupes OH, des pics à 1300 cm⁻¹, 1500 cm⁻¹ [71].

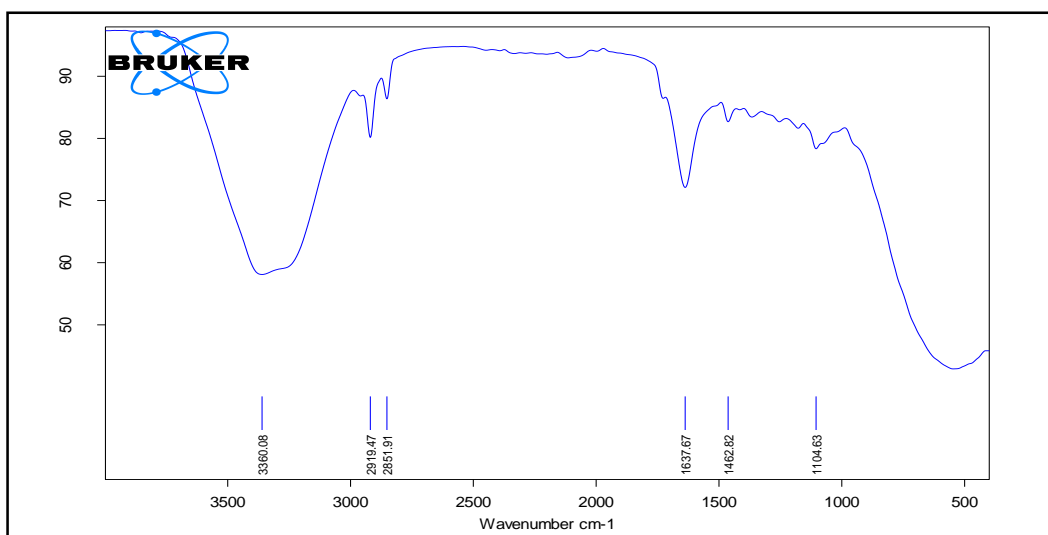


Figure 30: Spectres FTIR du produit fini « LAMIDAZ® 1% »

Le tableau 08 résume tous les Résultats des paramètres physico-chimiques de la crème LAMIDAZ® 1%, faites précédemment et leur comparaison avec la norme de la pharmacopée ainsi précise si le contrôle est conforme ou non

Tableau 08 : Résultat des paramètres physico-chimiques de la crème LAMIDAZ® 1%

Paramètres physico-chimiques	La norme	Résultat	Interprétation
Caractère organoleptique	Crème blanche homogène, avec une texture et une légère odeur caractéristique.	Crème blanche homogène, avec une texture et une légère odeur caractéristique.	Conforme
Le pH	4.00 à 6.00	5.94	Conforme
HPLC	Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu	Injection 1 : 1.644061 AU Injection 2 : 1.651853AU Injection 3 : 1.645391AU (tableau n°02)	Conforme

	avec la solution témoin		
UV-Visible	Le spectre de la solution à examiner est comparable à celui obtenu avec la solution témoin	T=101,44 %	Conforme
Poids moyen	13 g à 17 g	14.94g	Conforme

2. Contrôle qualité microbiologique

2.1. Recherches des germes pathogènes :

➤ *Pseudomonas aeruginosa* :

- Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée.
- S'il y'a présence de colonies, confirmer par des essais d'identification.

✓ Essai de détection : L'objectif principal est de déterminer si le produit est exempt de colonies de *Pseudomonas aeruginosa*. Pour cela, on réalise un essai de culture microbiologique en utilisant une méthode appropriée. Le produit estensemencé sur un milieu de culture sélectif spécifique à *Pseudomonas aeruginosa* et incubé à une température optimale pendant une durée définie. Après l'incubation, on observe le milieu pour détecter la présence ou l'absence de colonies de *Pseudomonas aeruginosa*.

✓ Résultats de l'essai : Si aucune colonie de *Pseudomonas aeruginosa* n'est observée sur le milieu de culture après l'incubation, cela indique que le produit satisfait à l'essai et est considéré comme exempt de *Pseudomonas aeruginosa*. Cela suggère que les mesures de contrôle de la contamination bactérienne ont été efficaces.

Présence de colonies : Si des colonies de *Pseudomonas aeruginosa* sont observées sur le milieu de culture (figure 31), cela indique une contamination bactérienne et nécessite une confirmation par des essais d'identification supplémentaires.

✓ Essais d'identification : Pour confirmer la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, des essais d'identification spécifiques sont réalisés. Ces essais peuvent inclure des méthodes biochimiques, sérologiques ou moléculaires pour identifier les caractéristiques distinctives de *Pseudomonas aeruginosa*. Les résultats de ces essais permettent de confirmer l'identification de

la bactérie et de prendre les mesures appropriées en termes de contrôle de la contamination et de gestion de la qualité.

➤ *Staphylococcus aureus* :

- Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée (figure 31).
- Si des colonies de couleur jaune/blanche se développent avec une zone jaune autour, cela suggère la présence éventuelle de *Staphylococcus aureus*, qui nécessite une confirmation par des tests d'identification, les figures suivantes Résultats de l'essai : Si aucune colonie de *Staphylococcus aureus* n'est observée sur le milieu de culture après l'incubation, cela indique que le produit satisfait à l'essai et est considéré comme exempt de *Staphylococcus aureus*. Cela suggère que les mesures de contrôle de la contamination bactérienne ont été efficaces [71].

Présence de colonies caractéristiques : Si des colonies de couleur jaune/blanche se développent sur le milieu de culture, avec une zone jaune autour des colonies, cela suggère la présence éventuelle de *Staphylococcus aureus*. Ces colonies peuvent présenter des caractéristiques distinctives, telles qu'une texture crémeuse et une apparence caractéristique en forme de grappe.

- ✓ Confirmation par des tests d'identification : Pour confirmer la présence de *Staphylococcus aureus*, des tests d'identification spécifiques sont réalisés. Ces tests peuvent inclure des méthodes biochimiques, sérologiques ou moléculaires pour identifier les caractéristiques distinctives de *Staphylococcus aureus*. Les résultats de ces tests permettent de confirmer l'identification de la bactérie et de prendre les mesures appropriées en termes de contrôle de la contamination et de gestion de la qualité [71].

- ✓ Le milieu Chapman (CHAP), quant à lui, est un milieu de culture utilisé en microbiologie pour la détection et l'isolement des staphylocoques, en particulier *Staphylococcus aureus*. Ce milieu est sélectif et favorise la croissance des staphylocoques, tout en inhibant la croissance d'autres micro-organismes indésirables.

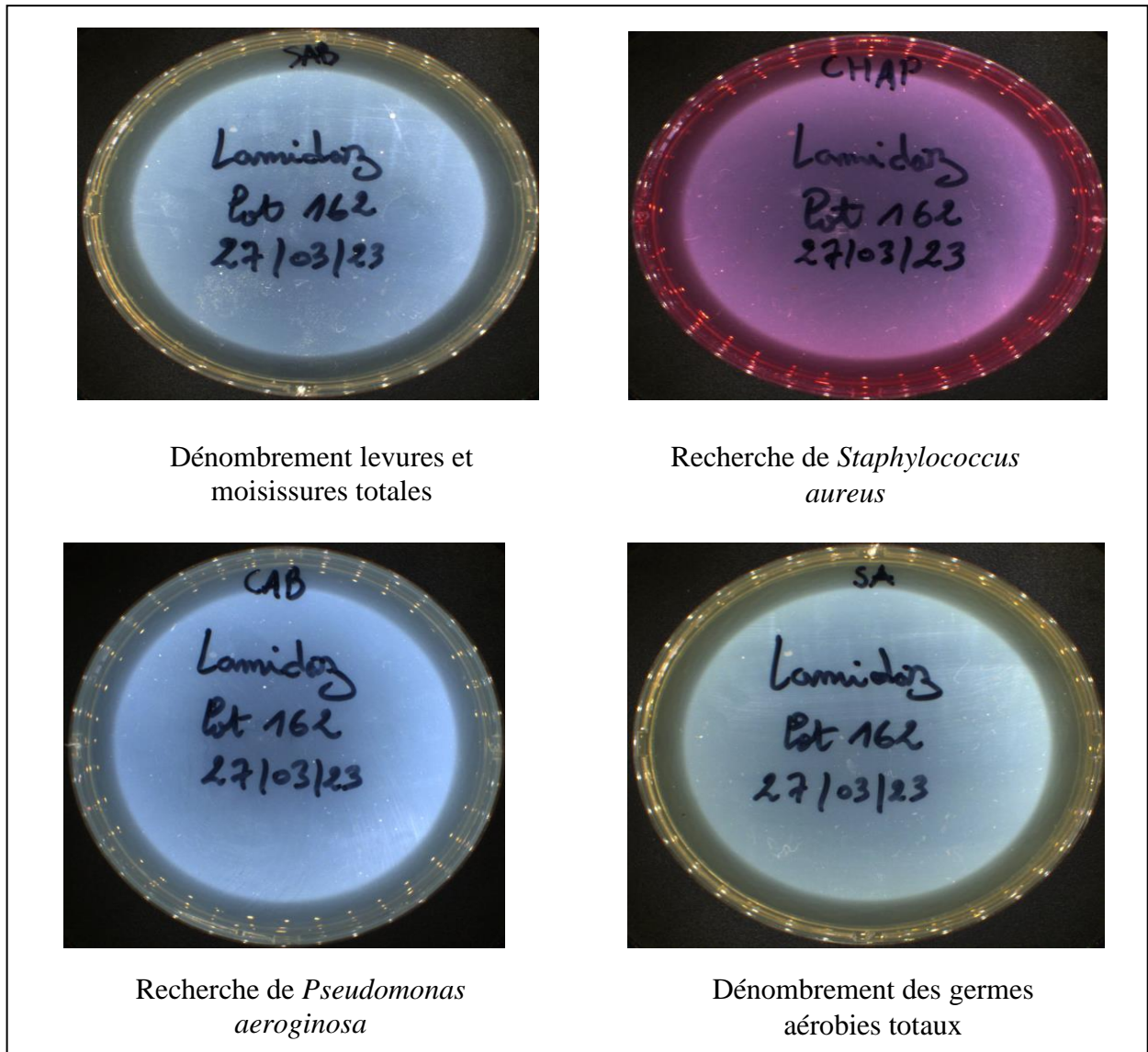


Figure 31: Contrôle qualité microbiologique (recherches des germes)

2.2. Analyse de produit fini pommade dermique : Selon la spécification recherche les germes suivants :

- ✱ Germes aérobies totaux
- ✱ levures et moisissures totales
- ✱ *Staphylococcus aureus*
- ✱ *Pseudomonas aeruginosa*

Staphylococcus aureus : La crème est testée pour détecter la présence de *Staphylococcus aureus*, une bactérie pathogène courante. Des échantillons de la crème sont prélevés et ensemencés sur un milieu de culture sélectif spécifique à *Staphylococcus aureus*. Après incubation, les colonies suspectes sont identifiées et confirmées comme étant *Staphylococcus aureus* par des tests supplémentaires, tels que des tests biochimiques ou des tests moléculaires.

Pseudomonas aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa* est un autre germe pathogène qui peut être recherché dans la crème Lamisaz . Des échantillons sont prélevés et ensemencés sur un milieu de culture sélectif spécifique à *Pseudomonas aeruginosa*. Après incubation, la présence de colonies suspectes est vérifiée, puis confirmée par des tests d'identification, tels que des tests biochimiques ou des tests moléculaires , les résultats suivant présenter dans le tableau 09 suivant :

Tableau 09 : Résultat du paramètre microbiologique de crème LAMIDAZ ® 1%

Produit	Test	Spécification	Résultat
pommade	DGAT	< 100 UFC/g	0
	DMLT	< 10 UFC/g	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	00 UFC/g	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	00 UFC/g	0

Selon la pharmacopée suivi dans l'interprétation des résultats microbiologiques, les critères d'acceptation sont interprétés comme suit :

- 10^1 UFC : nombre maximal acceptable = 20
- 10^2 UFC : nombre maximal acceptable = 200
- 10^3 UFC : nombre maximal acceptable =2000, et ainsi de suite.

Staphylococcus aureus : Selon la spécification, aucune colonie de *Staphylococcus aureus* ne devrait être présente dans la crème LAMIDAZ ® 1%. Si les résultats de l'analyse montrent l'absence de colonies de *Staphylococcus aureus*, cela indique que le produit est conforme à la spécification pour ce paramètre microbiologique.

Pseudomonas aeruginosa : De même, selon la spécification, aucune colonie de *Pseudomonas aeruginosa* ne devrait être détectée dans la crème LAMIDAZ ® 1%. Si les résultats de l'analyse

confirment l'absence de colonies de *Pseudomonas aeruginosa*, cela indique que le produit est conforme à la spécification pour ce paramètre microbiologique

DGAT : selon la spécification , aucune colonie ne devrait être présente dans la crème , indique que le produit est conforme

DMLT : selon la spécification , aucune colonie ne devrait être présente dans la crème, indique que le produit est conforme .

La raison pour laquelle les germes sur le milieu Chapman ne poussent pas dans la crème LAMIDAZ®1%, est liée à l'action antifongique spécifique de la terbinafine. La terbinafine agit en inhibant une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane cellulaire des champignons. En bloquant cette étape clé, la terbinafine perturbe la structure et la fonction des membranes fongiques, ce qui entraîne la mort du champignon.

Les staphylocoques, en revanche, sont des bactéries et non des champignons. (tableau 09) Par conséquent, ils ne sont pas directement affectés par l'action antifongique de la terbinafine présente dans la crème LAMIDAZ®1% . Les staphylocoques peuvent encore se développer sur le milieu Chapman car ce dernier contient des nutriments et des facteurs de croissance spécifiques qui leur permettent de se multiplier mais notre crème est conforme donc le résultat néant « 0 » [71].

Ces étapes spécifiques aux crèmes pharmaceutiques, on peut utiliser l'équation suivantes :

$$\text{UFC/mL (ou UFC/g)} = (\text{Nombre de colonies comptées} / \text{Volume de l'échantillon inoculé}) \times \text{Dilution de l'échantillon}$$

pour calculer le dénombrement en UFC dans la crème pharmaceutique.

$$\begin{aligned} \text{Ça donne : } \text{UFC/mL} &= (25 \text{ colonies} / 0,1 \text{ mL}) \times 10 \text{ (dilution 1:10)} \\ \text{UFC/mL} &= 2500 \text{ UFC/mL} \end{aligned}$$

La présence de microorganismes dans un échantillon est considérée comme normale ou acceptable jusqu'à un certain seuil, qui est généralement défini par les spécifications réglementaires ou les normes de l'industrie pharmaceutique.

En conclusion, tous les résultats qui font appel à la conformité d'un médicament ont été réalisés, calculés et discutés.

L'objectif initial était de confirmer en terme phisico-chimique et en terme microbiologique que le produit fin qui est la crème pharmaceutique mis en objet et fait le but de cette étude qu'elle est conforme et appelle à tous les conditions de la mise en marché et quelle est stable de point de vue macroscopique et microscopique.

CONCLUSION

CONCLUSION

Avant de commercialiser un médicament selon les conditions de la AMM (Autorisation de la Mise en Marche), il est impératif de procéder à une étape de contrôle physico-chimique et microbiologique pour s'assurer de la qualité du produit destiné aux patients. Les entreprises pharmaceutiques doivent démontrer 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 sur la crème Lamidaz® 1%, au niveau du laboratoire de contrôle qualité du Complexe Antibiotical SAIDAL, dans le but de contrôler et d'analyser le produit fini utilisé pour le traitement des maladies dermatologiques (antifongique) telles que les infections fongiques.

Les résultats obtenus de ces tests nous a permis de conclure que toutes les substances testées sont conformes par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne 17ème édition. Le contrôle final est une obligation et permet de s'assurer que le produit fini est conforme aux besoins du client. Cela permet de filtrer les produits non conformes et de garantir la qualité biochimique et microbiologique du médicament, répondant à des critères précis dans le cadre d'une procédure validée et reproductible.

Il est important de souligner que toute installation de production de médicaments doit fonctionner avec l'aval des autorités de santé et mettre en place une politique de qualité pour 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.

Comme perspectives de ce travail, on peut exploiter un plan d'expérience doté par une modélisation de différentes conditions avec d'autres formes pharmaceutiques et d'autres agents actifs.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- [1] Pauline B. (2012). Contribution à l'étude de la place des médicaments dans la littérature romanesque et théâtrale [Doctoral dissertation, Université de Rouen].
- [2] Anne S., Pharm. Hosp. Paul M., Pharm. (2014). (n.d.). Pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de pharmacie clinique [Affiliation, Louvain Drug Research Institut, Secteur des Sciences de la Santé, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique].
- [3] Cécile P. (2018). Les médicaments génériques et biosimilaires [Doctoral dissertation, Université de Picardie Jules Verne, UFR de Pharmacie].
- [4] Jacques D., Nicholas M., Mathieu M., Annie F., Karin L., Françoise H., Ghada M., Karine T. (2006). Pharmacologie générale.
- [5] Pascal C., J.-M. Aiache, A.-P. Carnat, J.-C. Teulade. (2011). Sources actuelles et futures du médicament: Chimie du médicament.
- [6] Bezzaz A., Slimani Y. (2022). Étude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide sirop antiasthmatique, bronco-dilateur « Salbutamol 2mg/5ml » [Master's thesis, Biotechnologie Contrôle et Qualité, Université de Constantine].
- [7] Torche S., Beroual K. (2021). Chapitre 2: La pharmacie galénique. Dans Pharmacologie générale, Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub Université des Frères Mentouri Constantine1. PP 1-23
- [8] André F. (2020). Les comprimés effervescents. [Email: andrefro47@yahoo.fr]
- [9] Thomas B. (2014). Les formes pharmaceutiques et les voies d'administration: Pharmacie galénique.
- [10] Pharmacopée française. (2017).
- [11] Pharmacopée United States. (2018).
- [12] Pascal W. (2012). Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique (2nd ed.).
- [13] Marti-Mestres G., Nielloud F. (2002). Emulsions in health care applications: An overview.
- [14] Elsevier M. (2013). Cour voies d'administration des médicaments. Furet du Nord.
- [15] Guergouri F. Z. (2015). Cours élimination des médicaments. Faculté, spécialité pharmacie, Université Ferhat Abbes Setif.
- [16] Isabelle P. (2017). La peau: Exemples de pathologies et solutions thérapeutiques. Chimie, dermo-cosmétique et beauté, ISBN 9782759820788.
- [17] Prescription et délivrance des médicaments : prescription en dénomination commune (DC) (2019) , code de la Santé publique , Vidal. Article L.5121-1-2, Article R.5125-55, Article L.161-38,

II et R.161-76-2, 8° du code de la Sécurité sociale..

- [18] Gilles C. Principes de chimie pertinents à la pharmacologie, <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/2%20Medicamentprincipesdechimiepertinentsla%20pharmacologie%208GC12092016MrCORNAIRE.pdf>.
- [19] Christelle Ratignier-Carbonneil, Médicaments génériques ; (décembre 2012), agence national de securité des médicaments et des produit de santé (ANSM) .
- [20] Christine B. (2003). Effet placebo: Pharmacologie et imagerie. Service de Pharmacologie et Service de Neurologie, Inserm U 825, CHU Toulouse.
- [21] Mathieu G. (1997) Le cycle de vie du médicament. Maitre de conférence en droit pharmaceutique, pharmacovigilance et iatrogénie, Université de Bourgogne, France.
- [22] Jack P. (2007). Les traitements antifongiques. Service d'infectiologie, CHU Grenoble ccl pharma-production ckc-net.com les antifongiques.
- [23] Philippe D., Guy St-G. (2021). Identification des champignons d'importance médicale: Stage de laboratoire. Institut National de Santé Publique Québec.
- [24] Nekkache S., Achouri S., Reguig F. (2019). Les Mycoses [Master's thesis, Sciences Biologiques, Université de Constantine.
- [25] Grepic, Agence du médicament. SNIP. (1998) Les ateliers nationaux de la qualité. Paris: John Libbey Eurotext,.
- [26] Lupi O., et al. (2005). Tropical dermatology: Fungal tropical disease. Journal of the American Academy of Dermatology, 53(6), 931-951. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.042
- [27] Guo J., Ping Q., Jiang G., Huang L. (2018). Development and evaluation of a novel topical drug delivery system for psoriasis treatment. Drug Delivery, 25(1), 148-157. doi: 10.1080/10717544.2017.1403923
- [28] Mura P., Maestrelli F., González-Rodríguez M.L., Cirri M., Ballerini R., Ghelardini C. (2018). Design and evaluation of a new topical formulation containing terbinafine-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of onychomycosis. International Journal of Pharmaceutics, 547(1-2), 329-339. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.052
- [29] Madaan K., Kaushik D., Verma R. (2014). Development and characterization of novel lipid-based nanocarrier for effective topical delivery of terbinafine hydrochloride. Drug Development and Industrial Pharmacy, 40(6), 789-795. doi: 10.3109/03639045.2013.788797.
- [30] Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. (2017). Onychomycosis in the 21st century: An update on diagnosis, epidemiology, and treatment. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 21(6), 525-539. doi: 10.1177/1203475417716362.

- [31] National Center for Biotechnology Information. (2023). PubChem Compound Summary for CID 5282481, Terbinafine hydrochloride. Retrieved 2023.
- [32] National Cancer Institute at the National Institutes of Health, (2023). (U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institut). NCIinfo@nih.gov.
- [33] Ordonnance sur la protection contre les substances et préparations dangereuses ; Journal officiel de l'Union européenne 29.5.2007. Préparé selon les règlements techniques du Parlement européen et du Conseil.
- [34] Base de données fiches toxicologiques Sodium hydroxide (1978).- NIOSH/OSHA/DOE Health guideline.
- [35] Agence européenne des produits chimiques, Benzyl alcohol. (2020).ECHA. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.002.600>
- [36] Audrey, M. (2020). Les substances controversées dans les cosmétiques en pharmacie, thèse pour diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie, Université Bretagne Loire 1.
- [37] Nguyen, B.(2005).Cour technical data sheet Sorbitan Stearate (span60).
- [38] Carl, B. (2022). Fiche de Données de Sécurité: Myristate d'isopropyle. Article n°5527, version 1.
- [39] Vidal, Le dictionnaire. (2013). 89ème édition.
- [40] Froman, B. (2006). Certification - i-158: Les concepts de la qualité et du management.
- [41] Christian, V. (2015). Formation ISO 9001. Systèmes de management de la qualité – Exigences.
- [42] Chaumeil, J-C., & Brossard, D. (2001). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8ème édition. Paris: Elsevier-Masson.
- [43] Ressource-sur-la-normalisation.(2015).Sagaweb-education-nationale. <https://www.afnor.org>
- [44] Rapport annuel sur les normes ISO. (2005). CH-1211Genève 20. ISBN 978-92-67-20445-1.
- [45] Laghouati Mohamed El Amine. (2022). Guide : La Série De La Norme ISO9000, Les normes ISO 9001 45001 14001 50001 22000. <https://qualitexpert-dz.com/iso/norme-iso-9000-guide/> Source; qualitexpert-dz.com.
- [46] Organisation internationale de normalisation Secrétariat central de l'ISO. (2019). ISBN 978-92-67-20640-0.
- [47] Systèmes de management de la qualité (2000). Principes essentiels et vocabulaire. ISO 9000:2000.

- [48] Boucenane, K. (2018). Etude de processus de fabrication et de contrôle qualité d'une forme liquide, sirop antitussif « Eupnex ». Mémoire de Master Professionnel Filière: Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle. Université constantine.
- [49] Pharmacopée européenne. (2004). 4ème édition.
- [50] DPDIPER@miph.gov.dz. (2022). Guide des bonnes pratiques de fabrication.
- [51] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2017). Pharmacopée.
- [52] Jacques, C. (1985). Thèse « pharmacopée ». Université scientifique et médicale de grenoble.
- [53] Pharmacopée Européenne. (2014). Université de Paris SUD.
- [54] Organisation Mondiale de la Santé. (2000). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève.
- [55] Atoui, S., & Midouna, I. (2017). Contrôle microbiologique et physico-chimique d'une formule sèche d'un antibiotique. Mémoire de Fin de Cycle du diplôme Master, Université A. Mira–Bejaia.
- [56] lavoisier (2017), Contrôles microbiologiques. FP 46-3a. https://complements.lavoisier.net/Oenologie_Chap46.pdf
- [57] Bonnet, P.A. (2007). Contrôle de qualité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Saint-Denis.
- [58] Ali, B. (2020). Application de la classification biopharmaceutique des médicaments au développement de compléments nutritionnels et évaluation de l'impact de la qualité des ingrédients sur la biodisponibilité. Thèse de doctorat, Université Clermont Auvergne, France.
- [59] Adrar, A., & Azib, S. (2019). L'industrie pharmaceutique en Algérie : Le rôle du protectionnisme réglementaire dans la promotion de la production locale et d'interdiction à l'importation. Mémoire de master, Université Abderrahmane Mira de Béjaïa.
- [60] Service de la santé africaine (2021), Copyright Sidal Group
- [61] Menniche.K , Derbal .S , (2016), Procédé De Fabrication De Crème Lamidaz 1%, université Mohand Akli Oulhadj de Bouira
- [62] D'Hertefelt, H., Bentein, K. et Willocx (1996): «Emballage dans une industrie pharmaceutique», dans *Le corps au travail. Pratiques ergonomiques dans l'entreprise* (Bruxelles, Institut national de recherche sur les conditions de travail).
- [63] Système de Gestion de la Qualité au Laboratoire ,(2004) ; Contrôle des processus : introduction au contrôle qualité.

- [64] Matthieu .D, (2005) : Contributions à l'analyse des systèmes industriels et aux problèmes d'ordonnement à machines parallèles flexibles ,these de doctorat ,institut polytechnique de Toulouse .
- [65] Académie nationale de pharmacie : Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique ».Compte rendu séance du (20.04.2011) VF SG
- [66] Petrova, O. E., & Sauer, K. (2017). High-performance liquid chromatography (HPLC)-based detection and quantitation of cellular c-di-GMP. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1657, 33-43. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_4. PMID: 28889284; PMCID: PMC5702474; NIHMSID: NIHMS919318.
- [67] Tom, J. (2021). UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications. Article published on June 30, 2021. Last updated on May 17, 2023.
- [68] Fadlemoula, A., Pinho, D., Carvalho, V. H., Catarino, S. O., & Minas, G. (2022). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy to Analyse Human Blood over the Last 20 Years: A Review towards Lab-on-a-Chip Devices. *Micromachines (Basel)*, 13(2), 187. doi: 10.3390/mi13020187. PMID: 35208311; PMCID: PMC8879834.
- [69] Lesech, J. (1996). Masses molaires moyennes et pH metre . Publié le 10 février 1996.
- [70] Di Costanzo, G. (s. d.). Organoleptiques propriétés. *Encyclopædia Universalis*. Consulté le 2 juillet 2023, à l'adresse <https://www.universalis.fr/encyclopedie/proprietes-organoleptiques/>
- [71] Pharmacopée Européenne (Ph. Eur) 2017 ; Direction européenne de qualité médicament & soins de santé. (s.d.)

ANNEXE

Annexe 01 :

CONTROLE MICROBIOLOGIQUE DES PRODUITS A APPLICATION LOCALE (POMMADE, CREME ET GEL)

PREPARATION DE L'ECHANTILLON :

- Désinfecter l'échantillon avec de l'alcool éthylique, puis l'exposer à la lumière UV sous une hotte à flux laminaire pendant 20 minutes.

Nature du produit	Pesée/Dilution	Diluant	Traitement	Observation
Produit de nature lipidique (pommade, crème, gel)	10g/100ml	Myristate d'isopropyle stérilisé par filtration additionné à 1g/l de polysorbate 80	Chauffez si nécessaire à une température ne dépassait pas 40C° ou dans certains cas exceptionnels 45C°	Solution A

DENOMBREMENT DES GERMES AEROBIES TOTAUX ET LEVURES ET MOISSURES TOTALES :

1.1.1 TECHNIQUE DE FILTRATION SUR MEMBRAN :

- Filtrer 10ml de la solution A en deux fois à travers deux filtres membranes de porosité 0.45µ stériles.
- Rincer chaque filtre avec 100ml de solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH7.
- Mettre un filtre dans une boîte de Pétri contenant du milieu TSA (DGAT).
- Mettre le deuxième filtre dans une boîte contenant du milieu SAB Gélosé (DMLT).
- Incuber la première boîte à une température entre (30-35C°) pendant 5 jours et la deuxième à (20-25°C) pendant (5-7) jours.
- Calculer le nombre d'UFC par millilitre ou par gramme de produit.

1.1.2 TECHNIQUE D'ENSEMENCEMENT EN PROFONDEUR :

- Déposer 1ml de la solution A dans une boîte de pétri (essai effectué en double).
- Couler 15-20ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja à une température ne dépassant pas 45°C (DGAT).

- Faire la même démarche en utilisant le milieu sabouraud dextrosé-gélosé (DMLT).
- Incuber les premières boîtes à (30-35°C).
- Incuber les deuxièmes boîtes à (20-25°C).
- Calculer le nombre d'UFC par millilitre ou par gramme de produit.

1.1.3 TECHNIQUE D'ETALEMENT EN SURFACE :

- Introduisez dans la boîte 15-20 ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja à une température ne dépassant pas 45°C (DGAT).
- Faire la même démarche en utilisant le milieu sabouraud dextrosé-gélosé (DMLT).
- Etalez à la surface du milieu un volume mesuré, d'au moins 0,1 ml de la solution A. (Essai effectué en double).
- Incuber les premières boîtes à (30-35°C).
- Incuber les deuxièmes boîtes à (20-25°C).
- Calculer le nombre d'UFC par millilitre ou par gramme de produit

1.2 PSEUDOMONAS AERUGENOSA:

- Prélever 10ml de la solution A etensemencer 90ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Agiter le récipient et incuber à (30-35°C) pendant (18-24) heures.
- Repiquer sur du milieu CAB et incuber à (30-35°C) pendant (18-72) heures.

INTERPRETATION:

- Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée.
- S'il y'a présence de colonies, confirmer par des essais d'identification.

1.3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS:

- Prélever 10ml de la solution A etensemencer 90ml aux peptones de caséine et de soja.
- Agiter le récipient et incuber à (30-35°C) pendant (18 à 24) heures.
- Repiquer sur du milieu mannitol-sel et incuber à (30-35°C) pendant (18-72) heures.

INTERPRETATION:

- Le produit satisfait à l'essai si aucune colonie n'est observée.
- La croissance de colonies jaunes /blanches entourées d'une zone jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus* qui doit être confirmé par des tests d'identification.

ANNEXE 02

BACTERIES GRAM *NEGATIVES* RESISTANTES AUX SELS BILIAIRES:

- Prélever 10ml de la solution A et ensemercer dans 90 ml de liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Mélanger et incuber à (20-25C°) pendant 2 à 5 heures.
- Ensemencer du milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel avec 10ml de liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Incuber à (30-35C°) pendant (24 à 48) heures.
- Repiquer sur le milieu gélosé BVRG
- Incuber à (30-35C°) pendant (18-24) heures.

INTERPRETATION :

- Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé de croissance de colonie.

ESSAI QUANTITATIF :

- Ensemencer du milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel avec de liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Contenant respectivement 0.1g ,0.01g, 0.001g (ou 0.1ml, 0.01ml, 0.001ml) du produit à examiner.
- Incuber à (30-35C°) pendant (24-48) heures.
- Repiquer chacune des cultures sur milieu BVRG.
- Incuber à (30-35C°) pendant (18-24) heures.

INTERPRETATION:

- Noter la plus petite quantité de produit qui donne un résultat positif et la plus grande quantité de produit qui donne un résultat négatif.
- Déterminer le nombre probable de bactérie à l'aide du tableau.

Résultats obtenus avec une quantité de produit de			Nombre probable de bactéries par gramme ou millilitre
0.1g ou 0.1ml	0.01g ou 0.01ml	0.001g ou 0.001ml	

			de produit
+	+	+	>10 ³
+	+	-	<10 ³ et>10 ²
+	-	-	<10 ² et >10
-	-	-	<10

7.6 TABLEAU DES CRITERES D'ACCEPTATION DE LA QUALITE MICROBIOLOGIQUE DES FORMES PHARMACEUTIQUES NON STERILES:

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/ml)	DMLT (UFC/g ou UFC/ml)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparation non aqueuse	10 ³	10 ²	Absence d' <i>E coli</i> (1g ou ml)
Voie orale : préparation aqueuse	10 ²	10 ¹	Absence d' <i>E coli</i> (1g ou ml)
Voie rectale	10 ³	10 ²	
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 ²	10 ¹	-Absence de <i>staphylococcus aureus</i> (1g ou 1ml) -Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1g ou 1ml)
Préparation pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, Végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à 10 ³ UFC/g ou UFC/ml.	10 ⁴	10 ²	Au maximum 10 ² UFC des bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1g ou 1ml). Absence de salmonelles (10g ou 10ml). Absence d' <i>E coli</i> (1g ou 1ml). Absence de <i>staphylococcus aureus</i> (1g ou 1 ml).

Les critères d'acceptation sont interprétés comme suit :

- 10¹ UFC : nombre maximal acceptable = 20
- 10² UFC : nombre maximal acceptable = 200

- 10³ UFC : nombre maximal acceptable =2000, et ainsi de suite.

2. ENREGISTREMENTS RELATIFS A LA QUALITE :

Nom de l'enregistrement	Référence	Endroit de classement	Durée de conservation	Indexage
1 log book : contrôle de la qualité microbiologique des produits non stérile et flacons vides pour préparation pharmaceutique par voie orale.	LB.LCQ.01	Département microbiologie	05 ans	Par ordre

3. HISTORIQUE DES VERSIONS :

version	Date d'approbation	Motif de la création, modification /révision
A	21/03/2001	Création du document
B	30/09/2001	Introduction de l'analyse quantitative des entérobactéries Gram (-) et l'ajout de la composition des milieux
C	23/10/2001	Correction de l'objet et domaine d'application et autres explications dans le chapitre méthode.
D	07/10/2002	Ajout de l'annexe 1 (IMP.CQ.007).
E	04/01/2003	Changement des limites.
F	06/11/2002	Actualisation
01	08/12/2016	Amélioration du MO.A.CQ.112 dans la liste des modes opératoires généraux et remplacé par MO.SPM.LCQ.MIC.039. Mise à jour de ce dernier selon le nouveau canevas et actualisation selon la pharmacopée européenne 8.0.
02	25/12/2019	Révision du mode opératoire et actualisation selon la procédure MGD version 06, modification du document de référence et l'ajout du canevas du log book de contrôle de la qualité microbiologique.
03		Ajout de la technique d'étalement en surface « 7.2.3 » Ajout des explications dans les points « 7.5 - 7.5.2 »

Référence	Désignation
ANNEXE I	2 Canevas du log book : contrôle de la qualité microbiologique des produits non stérile et flacons vides pour préparation pharmaceutique par voie orale.

ANNEXE II

Préparation et stérilisation des milieux de culture.

Canevas du log book : contrôle de la qualité microbiologique des produits non stérile et flacons

Vides pour préparation pharmaceutique par voie orale.

N° d'ordre	Produit	N° de lot	Date d'arrivée	Date d'analyse	Analyste	Soja bouillon (35±2)C°	Dénombrement		Cétrimide (30-35)c°	Chapman (30-35)C°	Mac conckey bouillon 42C°	Mac conckey Agar à 35C°	Rappaport (30-35)c°	XLD (30-35)C°
							Soja agar (30-35)c°	Sabourroud (20-25)c°						

ANNEXE 03

Préparation et stérilisation des milieux de culture.

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium (PH7):

Phosphate monopotassique	3.6 g
Phosphate disodique dihydraté	7.2 g
Chlorure de sodium	4.3 g
Peptone de viande ou de caséine	1.0g
Eau purifiée	1000 ml

Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

- **Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja :**

Peptone pancréatique de caséine	17.0 g
Peptone papaique de soja	3.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Phosphate dipotassique	2.5 g
Glucose monohydraté	2.5 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

- **Milieu gélosé aux peptones de caseine et de soja :**

Peptone pancréatique de caseine	15.0 g
Peptone papaique de soja	5.0 g
Chlorure de sodium	15.0 g
Gélose	15.0 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

- **Milieu sabouraud dextrosé-gélosé :**

Dextrose	40.0 g
Peptone pancréatique et peptique (1 :1)	10.0 g
Gélose	15.0 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 5.6 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu liquide Sabouraud dextrosé :**

Dextrose	20.0 g
Peptone pancréatique et peptique (1 :1)	10.0 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 5.6 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries-Mossel :**

Hydrolysats pancréatique de gélatine	10.0g
Glucose monohydraté	5.0 g
Bile de bœuf déshydratée	5.0 g
Phosphate monopotassique	2.0 g
Phosphate disodique dihydraté	8.0 g
Vert brillant	15 mg
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH à 7.2 ± 0.2 à 25°C après chauffage.

Chauffez à 100 °C pendant 30 minutes et refroidissez immédiatement.

➤ **Milieu gélosé à la bile –Violet-Rouge avec glucose :**

Extrait de levure	3.0 g
Hydrolysats pancréatique de gélatine	7.0 g
Sels biliaires	1.5 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Glucose monohydraté	10.0 g
Gélose	15.0 g
Rouge neutre	30 mg
Violet cristallisé	2 mg
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH à 7.4 ± 0.2 à 25°C après chauffage.

Chauffez à ébullition(ne pas autoclaver).

➤ **Milieu liquide de MacConkey :**

Hydrolysats pancréatique de gélatine	20.0 g
Lactose monohydraté	10.0 g
Bile de bœuf déshydratée	5.0 g
Pourpre de bromocrésol	10 mg
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.3 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minute

➤ **Milieu gélosé de MacConkey :**

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17.0 g
Peptones de viande et de caseine	3.0 g
Lactose monohydraté	10.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Sels biliaires	1.5 g
Gélose	13.5 g
Rouge neutre	30.0 mg
Violet cristallisé	1 mg
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH pour qu'il soit de 7.1 ± 0.2 à 25°C après stérilisation.

Portez à ébullition pendant 1 min en agitant constamment.

Stérilisez à l'autoclave à 121 °C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu liquide 'enrichissement pour les salmonelles, Rappaport –Vassiliadis :**

Peptone de soja	4.5 g
Chlorure de sodium	8.0 g
Chlorure de magnésium hexahydraté	29.0 g
Phosphate dipotassique	0.4 g
Phosphate monopotassique	0.6 g
Vert malachite	0.036 g
Eau purifiée	1000 ml

Dissoudre la quantité en chauffant doucement.

Autoclaver à une température ne dépassant pas 115°C.

Ajuster le pH à 5.2 ± 0.2 à 25°C après autoclavage.

➤ **Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate :**

Xylose	3.5 g
L-lysine	5.0 g
Lactose monohydraté	7.5 g
Saccharose	7.5 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Extrait de levure	3.0 g

Rouge de phénol	80 mg
Gélose	13.5 g
Désoxycholate sodique	2.5 g
Thiosulfate de sodium	6.8 g
Citrate ferrique et d'ammonium	0.8 g
Eau purifiée	1000 ml

Ajuster le pH à 7.4 ± 0.2 à 25 °C après chauffage.

Chauffer à ébullition puis refroidir à 50°C et répartir en boites de pétri.

Ne pas autoclaver.

➤ **Milieu gélosé mannitol-sel :**

Peptone pancréatique de caseine	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

Chauffer à ébullition pendant 1 minute sous agitation, puis ajuster le pH entre 7.4 ± 0.2 (à 25) °C après stérilisation, stériliser à 121°C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu gélosé cétrimide :**

Hydrolysate 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

Chauffer à ébullition pendant 1 minute sous agitation, puis ajuster le pH entre 7.2 ± 0.2 (à 25) °C après stérilisation, stériliser à 121°C pendant 20 minutes

➤ **Milieu renforcé pour clostridies :**

Extrait de viande de bœuf	10.0 g
Peptone	10.0 g
Extrait de levure	3.0 g
Amidon soluble	1.0 g
Glucose monohydraté	5.0 g

Chlorure de cysteine	0.5 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Acétate de sodium	3.0 g
Gélose	0.5 g
Eau purifiée	1000 ml

Dissoudre en chauffant jusqu'à ébullition sous agitation constante, ajuster le pH entre 6.8 ± 0.2 à 25°C

Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

➤ **Milieu gélose Columbia :**

Peptone pancréatique de caseine	10.0 g
Peptone peptique de viande	5.0 g
Peptone pancréatique de cœur	3.0 g
Extrait de levure	5.0 g
Amidon de maïs	1.0
Chlorure de sodium	5.0 g
Gélose, selon pouvoir gélifiant	10.0-15.0 g
Eau purifiée	1000ml

Dissoudre en chauffant jusqu'à ébullition sous agitation constante, ajuster le pH entre 7.3 ± 0.2 à 25°C

Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

Laisser refroidir à $45-50^{\circ}\text{C}$ ajouter si nécessaire une quantité de sulfate de gentamicine correspondant à 20 mg de gentamicine base et répartir en boîtes de Pétris.

ANNEXE 04

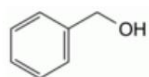
Vous consultez le BP 2020 (intégrant Ph.Eur. Supplément 10.0, en vigueur le 01/01/2020)

Ce texte a été mis à jour dans la Ph. Eur. 10.0 (en vigueur le 01/01/2020)

Alcool benzylique¹

[Avis généraux](#)

(Ph. Eur. monographie 0256)



C₇H₈O 108.1 100-51-6

Action et utilisation

Anesthésie locale; désinfectant.

Ph Eur

DÉFINITION

Phénylméthanol.

Contenu

98,0 % à 100,5 %.

◆ PERSONNAGES

Apparence

Liquide clair, incolore, huileux.

Solubilité

Soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol (96 %) et aux huiles grasses et essentielles.

[Densité relative](#)

1.043 à 1.049.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption infrarouge [\(2.2.24\)](#).

Comparaison [alcool benzylique CRS](#) ◆

ESSAIS

◆ Apparition de la solution

Agiter 2,0 ml avec 60 ml d' [eau R](#). Il se dissout complètement. La solution est claire [\(2.2.1\)](#) et incolore [\(2.2.2, Méthode II\)](#) ◆

Acidité

À 10 ml, ajoutez 10 ml d' [éthanol à 96 pour cent R](#) et 1 ml de [solution de phénolphtaléine R](#). Pas plus de 1 mL d' [hydroxyde de sodium 0,1 M](#) est nécessaire pour changer la couleur de l'indicateur en rose.

[Indice de réfraction \(2.2.6\)](#)

1,538 à 1,541.

[Indice de peroxyde \(2.5.5. Méthode UN\)](#)

Maximum 5.

Substances apparentées

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution d'essai La substance à examiner.

Solution étalon (a) Dissoudre 0,100 g d' [éthylbenzène R](#) dans la solution à tester et diluer à 10,0 ml avec la même solution. Diluer 2,0 ml de cette solution pour 20,0 mL avec la solution d'essai.

Solution étalon (b) Dissoudre 2,000 g de [dicyclohexyl R](#) dans la solution à tester et diluer à 10,0 ml avec la même solution. Diluer 2,0 ml de cette solution pour 20,0 mL avec la solution d'essai.

Solution témoin (a) Dissoudre 0,750 g de [benzaldéhyde R](#) et 0,500 g de [cyclohexylméthanol R](#) dans la solution à tester et diluer à 25,0 mL avec le test solution. Ajouter 1,0 mL de cette solution à un mélange de 2,0 mL de solution étalon (a) et 3,0 mL de solution étalon (b) et diluer à 20,0 mL avec le test solution.

Solution témoin (b) Dissoudre 0,250 g de [benzaldéhyde R](#) et 0,500 g de [cyclohexylméthanol R](#) dans la solution à tester et diluer à 25,0 mL avec le test solution. Ajouter 1,0 mL de cette solution à un mélange de 2,0 mL de solution étalon (a) et 2,0 mL de solution étalon (b) et diluer à 20,0 mL avec le test solution.

Colonne:

matériau : silice fondue ;

— taille : l = 30 m, Ø = 0,32 mm ;

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

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#) — —

Vitesse linéaire 25 cm/s à 50 °C.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 34	50 → 220
	34 - 69	220
Le port d'injection		200
Détecteur		310

Détection Ionisation de la flamme.

Alcool benzylique non destiné à l'administration parentérale

Injection Sans prise d'air, 0,1 µL de la solution à tester et de la solution témoin (a).

Rétention relative Par rapport à l'alcool benzylique (temps de rétention = environ 26 min) : éthylbenzène = environ 0,28 ; dicyclohexyle = environ 0,59;

impureté A = environ 0,68 ; impureté B = environ 0,71.

Adéquation du système Solution de référence (a) :

— [résolution](#) : minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Si des pics du chromatogramme obtenus avec la solution à examiner ont le même temps de rétention que les pics dus à l'éthylbenzène ou au dicyclohexyle, soustraire les aires de ces pics à partir des aires des pics à ces temps de rétention dans les chromatogrammes obtenus avec les solutions de référence (a) ou (b) (pic corrigé domaines de l'éthylbenzène et du dicyclohexyle). Tout pic de ce type dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner doit être inclus dans les évaluations pour la somme des autres pics.

Limites:

- impureté A: pas plus que la différence entre l'aire du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et l'aire du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (0,15 %) ;
- impureté B: pas plus que la différence entre l'aire du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et l'aire du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (0,10 %) ;
- somme des autres pics avec une rétention relative inférieure à celle de l'alcool benzylique: pas plus de 4 fois la surface du pic dû à l'éthylbenzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,04 pour cent);
- somme des pics avec une rétention relative supérieure à celle de l'alcool benzylique: pas plus que la surface du pic dû au dicyclohexyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) corrigé si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,3 pour cent);
- limite d'indifférence : 0,01 fois l'aire du pic dû à l'éthylbenzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,0001 pour cent).

Alcool benzylique destiné à l'administration parentérale

Injection Sans prise d'air, 0,1 µL de la solution à tester et de la solution témoin (b).

Rétention relative Par rapport à l'alcool benzylique (temps de rétention = environ 26 min) : éthylbenzène = environ 0,28 ; dicyclohexyle = environ 0,59 ; impureté A = environ 0,68 ; impureté B = environ 0,71.

Adéquation du système Solution de référence (b) :

- [résolution](#) : minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Si des pics du chromatogramme obtenus avec la solution à examiner ont les mêmes temps de rétention que les pics dus à l'éthylbenzène ou au dicyclohexyle, soustraire les aires de ces pics à partir des aires des pics à ces temps de rétention dans les chromatogrammes obtenus avec les solutions de référence (a) ou (b) (pic corrigé domaines de l'éthylbenzène et du dicyclohexyle). Tout pic de ce type dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner doit être inclus dans les évaluations pour la somme des autres pics.

Limites:

- impureté A: pas plus que la différence entre l'aire du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et l'aire du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (0,05 %) ;
- impureté B: pas plus que la différence entre l'aire du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et l'aire du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (0,10 %) ;
- somme des autres pics avec une rétention relative inférieure à celle de l'alcool benzylique: pas plus de deux fois la surface du pic dû à l'éthylbenzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) corrigé si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,02 pour cent);
- somme des pics avec une rétention relative supérieure à celle de l'alcool benzylique: pas plus que la surface du pic dû au dicyclohexyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) corrigé si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,2 pour cent);
- limite d'indifférence : 0,01 fois l'aire du pic dû à l'éthylbenzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,0001 pour cent).

[Résidu à l'évaporation](#)

Maximum 0,05 %.

Après s'être assuré que la substance à examiner satisfait à l'essai d'indice de peroxyde, évaporer 10,0 g à sec dans un quartz ou une porcelaine tarée. creuset ou plat en platine sur une plaque chauffante à une température ne dépassant pas 200 °C. Assurez-vous que la substance à examiner ne bout pas pendant évaporation. Sécher le résidu sur la plaque chauffante pendant 1 h et laisser refroidir dans un dessiccateur. Le résidu pèse au maximum 5 mg.

ESSAI

A 0,900 g (m g) ajouter 15,0 mL d'un mélange fraîchement préparé de 1 volume d' [anhydride acétique R](#) et 7 volumes de [pyridine anhydre R](#) et [chauffer sous un condenseur à reflux](#) sur un bain-marie pendant 30 min. Refroidir et ajouter 25 mL d' [eau R](#). Avec 0,25 mL de [solution de phénolphthaléine R](#) comme indicateur, titrer avec 1 M [hydroxyde de sodium](#) (n1mL). Effectuer un titrage à blanc (n2 mL).

Calculez la teneur en pourcentage de C₇H₈O à l'aide de l'expression suivante :

$$10.81(2 - 1)m$$

◆ STOCKAGE

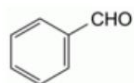
Dans un récipient hermétique, sous azote, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

ÉTIQUETAGE

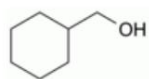
L'étiquette indique, le cas échéant, que la substance peut être utilisée dans la fabrication de préparations parentérales.◆

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées A, B.



A. benzaldéhyde,



B. cyclohexylméthanol.

Ph Eur

1 Cette monographie a fait l'objet d'une harmonisation pharmacopée. Voir chapitre 5.8. Harmonisation pharmacopée.

© Couronne Copyright 2019



Vous consultez le BP 2020 (intégrant Ph.Eur. Supplément 10.0, en vigueur le 01/01/2020)

Ce texte a été mis à jour dans la Ph. Eur. 10.0 (en vigueur le 01/01/2020)

Alcool cétylique

[Avis généraux](#)

(Ph. Eur. monographie 0540)

Action et utilisation

Excipient.

Ph Eur

DÉFINITION

Mélange d'alcools solides, principalement hexadécane-1-ol (C₁₆H₃₄O ; Mr 242,4), d'origine animale ou végétale.

Contenu

Minimum 95,0 % de C₁₆H₃₄O.

PERSONNAGES

Apparence

Masse blanche ou presque blanche, onctueuse, poudre, flocons ou granulés.

Solubilité

Pratiquement insoluble dans l'eau, librement soluble ou peu soluble dans l'éthanol (96 %). En fusion, il est miscible avec les huiles végétales et animales, avec paraffine liquide et avec de la graisse de laine fondue.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le test.

Résultats Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est similaire en temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAIS

apparence de la solution

La solution est claire [\(2.2.1\)](#) et pas plus intensément colorée que la solution témoin B6 [\(2.2.2, Méthode II\)](#). _____

Dissoudre 0,50 g dans 20 mL d' [éthanol bouillant \(96 pour cent\)](#) R. Laisser refroidir.

Point de fusion [\(2.2.14\)](#) _____

46 °C à 52 °C.

[Indice d'acide \(2.5.1\)](#)

Maximum 1,0.

[Indice d'hydroxyle \(2.5.3, Méthode UN\)](#)

218 à 238.

[Indice d'iode \(2.5.4, Méthode UN\)](#) _____

Maximum 2,0.

Dissolvez 2,00 g dans du [chlorure de méthylène R](#) et diluer à 25 mL avec le même solvant.

[Indice de saponification \(2.5.6\)](#) _____

Maximum 2,0.

ESSAI

Chromatographie en phase gazeuse ([2.2.28](#)): utiliser la procédure de normalisation.

Solution d'essai Dissolvez 0,100 g de la substance à examiner dans de [l'éthanol à 96 pour cent R](#) et diluer à [10,0 mL](#) avec le même solvant.

Solution témoin (a) Dissoudre 50 mg d' [alcool cétylique SCR](#) dans [l'éthanol \(96 pour cent\) R](#) et diluer à [5 mL](#) avec le même solvant.

Solution témoin (b) Dissoudre 50 mg d' [alcool stéarylique R](#) dans [l'éthanol \(96 pour cent\) R](#) et diluer à [10 mL](#) avec le même solvant.

Solution témoin (c) Mélanger 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (b) et diluer à 10 mL avec de [l'éthanol \(96 %\) R](#)

Colonne:

— dimension : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,

— phase stationnaire : [méthylpolysiloxane R \(1 µm\)](#).

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#) _____

Débit 1 mL/min.

Rapport de division 1:100.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Le port d'injection		250
Détecteur		250

Détection Ionisation de la flamme.

Injection 1 µL de la solution à tester et des solutions témoins (a) et (c).

Adéquation du système Solution de référence (c) :

— [résolution](#) : minimum 5,0 entre les pics dus à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique.

Calculer la teneur en pourcentage de C16H34O.

Ph Eur

© Couronne Copyright 2019

Vous consultez le BP 2020 (intégrant Ph.Eur. Supplément 10.0, en vigueur le 01/01/2020)

Ce texte a été mis à jour dans la Ph. Eur. 10.0 (en vigueur le 01/01/2020)

Palmitate de cétyle

[Avis généraux](#)

(Ph. Eur. monographie 1906)

Action et utilisation

Excipient.

Ph Eur

DÉFINITION

Mélange d'esters d'alcools C14-C18 avec les acides laurique (dodécanoïque), myristique (tétradécanoïque), palmitique (hexadécanoïque) et stéarique (octadécanoïque) ('Cetyl cire d'esters').

Contenu

(exprimé en hexadécanoate d'hexadécyle):

10,0 % à 20,0 % pour le palmitate de cétyle 15, 60,0 % à 70,0 % pour le palmitate de cétyle 65 et minimum 90,0 % pour le palmitate de cétyle 95.

PERSONNAGES

Apparence

Plaques, flocons ou poudre cireux blancs ou presque blancs.

Solubilité

Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre bouillant et dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans le pétrole léger, pratiquement insoluble dans éthanol anhydre.

député

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

IDENTIFICATION

A. Il respecte les limites du test et le chromatogramme obtenu avec la solution à tester montre le(s) pic(s) principal(aux) typique(s).

B. Indice de saponification (voir Tests).

ESSAIS

apparence de la solution

La solution n'est pas plus intensément colorée que la solution témoin Y6 ([2.2.2, Méthode II](#)).

Dissolvez 4,0 g dans [du chlorure de méthylène R](#) et diluez à 20 mL avec le même solvant.

[Indice d'acide \(2.5.1\)](#)

Maximum 4,0.

Dissoudre 10,0 g dans 50 ml du mélange de solvants décrit en chauffant au reflux au bain-marie pendant 5 min.

[Indice d'hydroxyle \(2.5.3, Méthode UN\)](#)

Maximum 20,0.

Effectuer le titrage à une température comprise entre 55 °C et 70 °C en agitant le ballon vers la fin du titrage.

[Indice d'iode \(2.5.4. Méthode UN\)](#)

Maximum 2.0.

[Indice de saponification \(2.5.6\)](#)

105 à 120.

Chauffer au reflux pendant 2 h.

[Impuretés alcalines](#)

Dissolvez 2,0 g en chauffant doucement dans un mélange de 1,5 mL d' [éthanol à 96 pour cent R](#) et 3 ml de [toluène R](#). Ajouter 0,05 mL d'une solution à 0,4 g/L de [bleu de bromophénol R](#) dans l'[éthanol \(96 pour cent\) R](#). Pas plus de 0,4 mL d' [acide chlorhydrique 0,01 M](#) est nécessaire pour changer la couleur de la solution en jaune.

[Eau \(2.5.12\)](#)

Maximum 0,3 %, déterminé sur 1,0 g à l'aide d'un mélange à volumes égaux de [méthanol anhydre R](#) et le [chlorure de méthylène R](#) comme solvant.

[Cendres totales \(2.4.16\)](#)

Maximum 0,2 %, déterminé sur 1,0 g.

ESSAI

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28): utiliser la procédure de normalisation.

Solution d'essai Dissolvez 20,0 mg de la substance à examiner dans de l'[hexane R](#) et diluer à 20,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a) Dissoudre 20,0 mg de [palmitate de cétyle 95_SCR](#) dans l'[hexane R](#) et diluer à 20,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b) Dissoudre 20,0 mg de [palmitate de cétyle 15_SCR](#) dans l'[hexane R](#) et diluer à 20,0 ml avec le même solvant.

Colonne:

- matériau : acier inoxydable ;
- taille : l = 10 m, Ø = 0,53 mm ;
- phase stationnaire : [méthylpolysiloxane R](#) (épaisseur du film 2,65 µm).

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#)

Débit 6,5 mL/min.

Rapport de division 1:10.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	100 → 300
	10 - 15	300
Le port d'injection		350
Détecteur		350

Détection Ionisation de la flamme.

Injecter 1 µL.

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

Adéquation du système Solution de référence (b) :

- [résolution](#) : minimum 1,5 entre les pics dus au palmitate de cétyle et au stéarate de cétyle.

STOCKAGE

A une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de palmitate de cétyle.

Ph Eur

© Couronne Copyright 2019



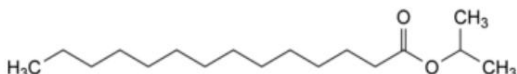
Vous consultez le BP 2020 (intégrant Ph.Eur. Supplément 10.0, en vigueur le 01/01/2020)

Ce texte a été mis à jour dans la Ph. Eur. 10.0 (en vigueur le 01/01/2020)

Myristate d'isopropyle

[Avis généraux](#)

(Ph. Eur. monographie 0725)



C17H34O2 270,5

Action et utilisation

Excipient.

Ph Eur

DÉFINITION

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

Contenu

Minimum 90,0 % de C17H34O2.

PERSONNAGES

Apparence

Liquide clair, incolore, huileux.

Solubilité

Non miscible à l'eau, miscible à l'éthanol (96 %), au chlorure de méthylène, aux huiles grasses et à la paraffine liquide.

[Densité relative](#)

Environ 0,853.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Deuxième identification : A, C.

A. Indice de saponification (voir Tests).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le test.

Résultats Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à tester est similaire en temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution de référence.

C. Superposer 2 mL d'une solution à 1 g/L dans l'[éthanol à 96 pour cent R](#) sur une solution fraîchement préparée de 20 mg de [diméthylaminobenzaldéhyde R](#) dans 2 mL de [acide sulfurique R](#). Après 2 min, une couleur rouge jaunâtre apparaît à la jonction des 2 liquides et devient progressivement rouge.

ESSAIS

apparence de la solution

La solution est claire ([2.2.1](#)) et pas plus intensément colorée que la solution témoin Y7 ([2.2.2, Méthode II](#)).

Dissolvez 2,0 g dans [du méthanol R](#) et diluez à 20 mL avec le même solvant.

[Indice de réfraction \(2.2.6\)](#)

1.434 à 1.437.

[Viscosité \(2.2.9\)](#)

5 mPa·s à 6 mPa·s.

[Indice d'acide \(2.5.1\)](#)

Maximum 1,0.

[Indice d'iode \(2.5.4\)](#)

Maximum 1,0.

[Indice de saponification \(2.5.6\)](#)

202 à 212.

[Eau \(2.5.12\)](#)

Maximum 0,1 %, déterminé sur 5,0 g.

[Cendres totales \(2.4.16\)](#)

Maximum 0,1 %, déterminé sur 1,0 g.

ESSAI

Chromatographie en phase gazeuse [\(2.2.28\)](#).

Solution d'étalon interne Dissoudre 50,0 mg de [tricosane R](#) dans [l'heptane R](#) et diluer à 250,0 ml avec le même solvant.

Solution d'essai Dissolvez 20,0 mg de la substance à examiner dans la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin Dissoudre 20,0 mg de [tétradécanoate d'isopropyle SCR](#) dans la solution d'étalon interne et diluer à 100,0 mL avec la même solution.

Colonne:

matériau : silice fondue ;

— taille : l = 50 m, Ø = 0,2 mm ;

— phase stationnaire : [cyanopropylpolysiloxane R](#) (épaisseur du film 0,2 µm).

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#)

Débit 1 mL/min.

Rapport de division 1:40.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	125 → 185
	6 - 16	185
Le port d'injection		250
Détecteur		250

Détection Ionisation de la flamme.

Injection 2 µL.

Calculer la teneur en pourcentage de C₁₇H₃₄O₂ dans la substance à examiner.

STOCKAGE

A l'abri de la lumière.

Ph Eur

© Couronne Copyright 2019



Vous consultez le BP 2020 (intégrant Ph.Eur. Supplément 10.0, en vigueur le 01/01/2020)

Ce texte a été mis à jour dans la Ph. Eur. 10.0 (en vigueur le 01/01/2020)

Polysorbates 801

[Avis généraux](#)

Mono-oléate de polyoxyéthylène 20 sorbitan

(Ph. Eur. monographie 0428)

Action et utilisation

Tensioactif non ionique.

Ph Eur

DÉFINITION

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement [d'acide oléique \(0799\)](#), avec du sorbitol et ses anhydrides éthoxylés avec environ 20 moles d'oxyde d'éthylène pour chaque mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

◆ PERSONNAGES

Apparence

Liquide huileux, incolore ou jaune brunâtre, limpide ou légèrement opalescent.

Solubilité

Dispersable dans l'eau, dans l'éthanol anhydre, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans l'huile de paraffine.

[Densité relative](#)

Environ 1.10.

[Viscosité](#)

Environ 400 mPa·s à 25 °C.◆

IDENTIFICATION

Première identification : ◆ A◆ , D.

Deuxième identification : B, C, D, E.

◆ A. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge [\(2.2.24\)](#). _____

Comparaison [Ph. Eur. spectre de référence du polysorbate 80](#).◆ _____

B. Indice d'hydroxyle (voir Tests).

C. Indice de saponification (voir Tests).

D. Composition en acides gras (voir Tests).

E. Dissoudre 0,1 g dans 5 ml de [chlorure de méthylène R](#). Ajouter 0,1 g de [nitrate de cobalt R](#) et 0,1 g de [thiocyanate de potassium R](#). Remuer avec une tige de verre. La solution devient bleue.

ESSAIS

[Indice d'acide \(2.5.1\)](#)

Maximum 2.0.

Dissoudre 5,0 g dans 50 ml du mélange prescrit de solvants.

[Indice d'hydroxyle \(2.5.3, Méthode UN\)](#)

65 à 80.

[Indice de peroxyde](#)

Maximum 10,0.

Introduire 10,0 g dans un bécher de 100 mL et dissoudre avec 20 mL d' [acide acétique glacial R](#). Ajouter 1 mL de [solution saturée d'iode de potassium R](#), mélanger et laisser reposer pendant 1 min. Ajouter 50 ml d' [eau sans dioxyde de carbone R](#) et un barreau d'agitation magnétique. Titrer avec [du thiosulfate de sodium 0,01 M](#), déterminer le point final potentiométriquement ([2.2.20](#)). Effectuer un titrage à blanc.

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

$$(n_1 - n_2) \times M \times 1000m$$

n_1 = volume de [thiosulfate de sodium 0,01 M](#) nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres;

n_2 = volume de [thiosulfate de sodium 0,01 M](#) nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres ;

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

m = masse de la substance à examiner, en grammes.

[Indice de saponification \(2.5.6\)](#)

45 à 55, déterminé sur 4,0 g.

Utiliser 30,0 mL de [potasse alcoolique 0,5 M](#), chauffer à reflux pendant 60 min et ajouter 50 mL d' [éthanol anhydre R](#) avant de procéder au titrage.

[Composition des acides gras \(2.4.22, Méthode C\)](#)

Utiliser le mélange de substances étalons du tableau 2.4.22.-3.

Colonne:

matériau : silice fondue ;

— taille : l = 30 m, Ø = 0,32 mm ;

— phase stationnaire : [macrogol 20.000 R](#) (épaisseur du film 0,5 µm).

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#)

Vitesse linéaire 50 cm/s.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Le port d'injection		250
Détecteur		250

Détection Ionisation de la flamme.

Injecter 1 µL.

Composition de la fraction acides gras de la substance :

— [acide myristique](#) : maximum 5,0 %;

— [acide palmitique](#) : maximum 16,0 %;

— [acide palmitoléique](#) : maximum 8,0 %;

- [acide stéarique](#) : maximum 6,0 %;
- [acide oléique](#) : au moins 58,0 % ;
- [acide linoléique](#) : maximum 18,0 %;
- [acide linoléique](#) : maximum 4,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane

Maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et maximum 10 ppm de dioxane.

Chromatographie en phase gazeuse dans l'espace de tête (2.2.28).

[Solution mère d'oxyde d'éthylène](#) Diluer 0,5 mL d'une solution disponible dans le commerce d'oxyde d'éthylène dans du chlorure de méthylène (50 mg/mL) à 50,0 mL avec

[eau R](#). [NOTE : la solution est stable pendant 3 mois si elle est conservée dans des flacons avec des bouchons sertis à membrane en silicone recouverts de polytétrafluoroéthylène à -20 °C]. Permettre pour atteindre la température ambiante. Diluer 1,0 mL de cette solution à 250,0 mL avec de l'eau R _____

[Solution mère de dioxane](#) Diluer 1,0 mL de [dioxane R](#) à 200,0 mL avec de l'eau R. Diluer 1,0 mL de cette solution à 100,0 mL avec de l'eau R _____

Solution mère d'acétaldéhyde Peser environ 0,100 g d' [acétaldéhyde R](#) dans une fiole jaugée de 100 mL et complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. Diluer 1,0 mL de cette solution à 100,0 mL avec de l'eau R _____

Solution étalon À 6,0 ml de solution mère d'oxyde d'éthylène, ajouter 2,5 ml de solution mère de dioxane et diluer à 25,0 ml avec de l'eau R _____

Solution d'essai (a) Peser 1,00 g de la substance à examiner dans un flacon à espace de tête de 10 ml. Ajouter 2,0 ml d' [eau R](#), sceller immédiatement le flacon avec un membrane en silicone recouverte de polytétrafluoroéthylène et un capuchon en aluminium. Mélangez soigneusement.

Solution d'essai (b) Peser 1,00 g de la substance à examiner dans un flacon à espace de tête de 10 mL. Ajouter 2,0 ml de solution standard, sceller le flacon immédiatement avec une membrane en silicone revêtue de polytétrafluoroéthylène et un capuchon en aluminium. Mélangez soigneusement.

Solution de référence Introduire 2,0 ml de solution mère d'acétaldéhyde et 2,0 ml de solution mère d'oxyde d'éthylène dans un flacon à espace libre de 10 ml et sceller immédiatement le flacon avec une membrane en silicone recouverte de polytétrafluoroéthylène et un capuchon en aluminium. Mélangez soigneusement.

Colonne:

matériau : silice fondue ;

— taille : l = 50 m, Ø = 0,53 mm ;

— phase stationnaire : [phényl\(5\)méthyl\(95\)polysiloxane R \(5 µm\)](#).

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#) _____

Débit 4,0 mL/min.

Rapport de division 1 : 3,5.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

— température d'équilibrage : 80 °C ;

— temps d'équilibrage : 30 min.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 18	70 → 250
	18 - 23	250
Le port d'injection		85
Détecteur		250

Détection Ionisation de la flamme.

Injection de 1,0 mL des solutions à tester (a) et (b) et de la solution témoin.

Rétention relative Par rapport à l'oxyde d'éthylène (temps de rétention = environ 6,5 min) : acétaldéhyde = environ 0,9 ; dioxane = environ 1,9.

Adéquation du système Solution de référence :

— [résolution](#) : minimum 2,0 entre les pics dus à l'acétaldéhyde et à l'oxyde d'éthylène.

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

$$2PDG \times Aa / Ab - Aa$$

PDG = concentration d'oxyde d'éthylène ajouté dans la solution d'essai (b), en microgrammes par millilitre ;

Aa = aire du pic d'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (a);

Un B = surface du pic d'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (b).

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

$$2 \times 1.03 \times CD \times Aa' / Ab' - Aa' \times 1000$$

CD = concentration de dioxane ajouté dans la solution d'essai (b), en microlitres par millilitre ;

1.03 = masse volumique du dioxane, en grammes par millilitre;

Aa' = aire du pic de dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution d'essai (a);

Un B' = surface du pic de dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

[Eau \(2.5.12\)](#)

Maximum 3,0 %, déterminé sur 1,00 g.

[Cendres totales \(2.4.16\)](#)

Maximum 0,25 %, déterminé sur 2,0 g.

STOCKAGE

Dans un récipient hermétique, à l'abri de la lumière.

Ph Eur

1 Cette monographie a fait l'objet d'une harmonisation pharmacopée. Voir chapitre [5.8 Harmonisation des pharmacopées.](#)

© Couronne Copyright 2019



Vous consultez le BP 2020 (intégrant Ph.Eur. Supplément 10.0, en vigueur le 01/01/2020)

Ce texte a été mis à jour dans la Ph. Eur. 10.0 (en vigueur le 01/01/2020)

L'alcool stéarylique

[Avis généraux](#)

(Ph. Eur. monographie 0753)

Action et utilisation

Excipient.

Ph Eur

DÉFINITION

Mélange d'alcools solides, principalement octadécane-1-ol (C18H38O ; Mr 270,5), d'origine animale ou végétale.

Contenu

Minimum 95,0 % de C18H38O.

PERSONNAGES

Apparence

Blanc ou presque blanc, flocons onctueux, granulés ou masse.

Solubilité

Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol (96 pour cent). Lorsqu'il est fondu, il est miscible aux huiles grasses, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le test.

Résultats Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est similaire en temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAIS

apparence de la solution

La solution est claire ([2.2.1](#)) et pas plus intensément colorée que la solution témoin B6 ([2.2.2, Méthode II](#)). _____

Dissoudre 0,50 g dans 20 mL d' [éthanol bouillant \(96 pour cent\)](#) R. Laisser refroidir.

Point de fusion ([2.2.14](#)) _____

57 °C à 60 °C.

[Indice d'acide \(2.5.1\)](#)

Maximum 1,0.

[Indice d'hydroxyle \(2.5.3, Méthode UN\)](#)

197 à 217.

[Indice d'iode \(2.5.4, Méthode UN\)](#) _____

Maximum 2,0.

Dissoudre 2,00 g dans [du chlorure de méthylène R](#), chauffer si nécessaire et diluer à 25 mL avec le même solvant.

[Indice de saponification \(2.5.6\)](#) _____

Maximum 2,0.

ESSAI

Chromatographie en phase gazeuse [\(2.2.28\)](#): utiliser la procédure de normalisation.

Solution d'essai Dissolvez 0,100 g de la substance à examiner dans [de l'éthanol à 96 pour cent R](#) et diluer à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a) Dissoudre 50 mg d' [alcool cétylique R](#) dans [l'éthanol \(96 pour cent\) R](#) et diluer à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b) Dissoudre 50 mg d' [alcool stéarylique SCB](#) dans [l'éthanol \(96 pour cent\) R](#) et diluer à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c) Mélanger 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (b) et diluer à 10 mL avec de [l'éthanol \(96 %\) R](#)

Colonne:

— dimension : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,

— phase stationnaire : [méthylpolysiloxane R \(1 µm\)](#) _____

Hélium gaz vecteur [pour la chromatographie R](#) _____

Débit 1 mL/min.

Rapport de division 1:100.

Température:

	Temps (minute)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Le port d'injection		250
Détecteur		250

Détection Ionisation de la flamme.

Injection 1 µL de la solution à tester et des solutions témoins (b) et (c).

Adéquation du système Solution de référence (c) :

— [résolution](#) : minimum 5,0 entre les pics dus à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique.

Calculer la teneur en pourcentage de C18H38O.

Ph Eur

© Couronne Copyright 2019



Université des Frères Mentouri –CONSTANTINE 1-

Présenté par : BOUAZIZ Aya

Département de Biologie Appliquée

Date de soutenance : Le 19/06/2023

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et Contrôle Qualité « BCQ »

Contrôle Qualité de la Crème LAMIDAZ 1% ; Etude Physico-chimique, Microbiologique et Biopharmaceutique

Résumé :

Dans le but d'avoir une action thérapeutique identique avec le produit pharmaceutique, cinq exigences fondamentales doivent être prises en considération dont la qualité, l'efficacité, la pureté, l'identité et la sûreté.

Cette étude fait l'objectif du contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et biopharmaceutique du LAMIDAZ 1%, produit par le Complexe Antibiotique SAIDAL Médéa, la conformité de toutes les analyses faites pour les différentes substances testées est comparée avec les normes de la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le contrôle physico-chimique nous a permis l'identification et le dosage des molécules du principe actif et des conservateurs par HPLC et par UV-Visible. De même, l'analyse FTIR a été faite pour le principe actif et pour le produit fini. Par ailleurs, l'analyse microbiologique a été faite juste sur notre produit par trois souches différentes et les résultats obtenus sont en accord avec les normes prescrites par la pharmacopée européenne 9^{ème} édition. Le conditionnement de l'emballage et le stockage du médicament ainsi que le suivi jusqu'à la mise en marché est poursuivi selon les critères de l'unité de production.

De ce fait, le médicament générique LAMIDAZ 1%, SAIDAL est considéré de bonne qualité pharmaceutique.

Mots clés :

LAMIDAZ 1%, Action thérapeutique, Contrôle microbiologique, Contrôle physico-chimique, Crème pharmaceutique.

Laboratoire d'accueil : Complexe Antibiotique SAIDAL –Médéa-

Jury d'évaluation :

Encadreur : M^{me} BOUDOUKHANI Meriem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Président : M^r KACEM CHAOUICHE Nouredine (Pr -Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : M^{me} YUCEF ALI Mounia (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire : 2022-2023