

**UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI - CONSTANTINE**  
**Faculté des sciences de la nature et de la vie**  
**Département de biologie appliquée**

## *Mémoire*

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master professionnel**  
**Spécialité : sciences biologiques**  
**Option : biotechnologie et contrôle qualité.**

**Par**

**BELFIHADJ Narimane**

**BENBELLAT Ranya**

## *Thème*

**Processus de fabrication et contrôle qualité de  
TERBINAFINE LDM 1%Crème**

Devant le jury

**Dr. NEMOUCHI Sara**  
**Dr. BELAABED Soumia**  
**Dr. GHORRI Sana**  
**Mme BENCHAIB Ferial**

Université des frères Mentouri, Constantine  
Université des frères Mentouri, Constantine  
Université des frères Mentouri, Constantine  
Responsable contrôle qualité LDM

Président.  
Directrice de mémoire  
Examinateur.  
Responsable de stage.

Année universitaire : 2022-2023

# ***Remerciements***

Nos remerciements s'adressent en premier lieu au bon Dieu ALLAH le tout puissant, de nous avoir ouvert les portes du savoir, aussi de nous avoir donné la santé, la force, le courage, les moyens et la patience pour continuer nos études et atteindre le fruit de ces années de labeur.

Nos plus vifs remerciements à Prof. KACEM CHAOUICHE Noureddine directeur du département biologie appliquée, directeur de LaMyBAM et professeur à l'université Frères Mentouri Constantine 1, de nous avoir donné la chance d'intégrer ce master professionnel, pour la qualité de son enseignement, ses conseils durant ces années et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les étudiants.

Nous tenons à remercier toute l'équipe du laboratoire LDM, à leur tête Mme. BENCHAIIB Feriel responsable du laboratoire de contrôle qualité, pour son accueil, ses efforts, ses aides et ses précieux conseils.

Nous tenons à remercier également notre encadrant Dr. BELAABED Soumia de l'université Frères Mentouri Constantine 1, pour nous avoir dirigées au cours de ce modeste travail, ses conseils, son suivi et sa patience.

Nous tenons à remercier aussi les membres de jury, Dr. NEMOUCHI Sara de l'université des frères Mentouri Constantine, d'avoir accepté de présider le jury de ce travail et Dr. GHORRI Sana de l'université des frères Mentouri Constantine qui nous a honoré en acceptant de faire partie du jury de notre mémoire.

Nos profonds remerciements également pour toutes et tous les professeurs et les personnes qui nous ont aidé de près et de loin pendant notre parcours universitaire.

# **Dédicace**

*Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma remise de diplôme et ma joie.*

*A celui qui m'a fait une femme, ma source d'énergie, de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince baba.*

*A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié, maman.*

*A mon cher frère MOHAMMED pour l'amour qu'il me réserve.*

*A mes chères sœurs et mes petites princesses HADIL, RITADJ et DORSAF.*

*A toute ma famille BELFIHADJ, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que mes études soit possible, je vous dis merci.*

*Sans oublier mes copines DOUDOU et NAPI qui ont été toujours là à mes côtés.*

*A mon binôme RANYA pour sa patience, son soutien moral et sa compréhension tout au long de ce travail.*

*Narimane*

# **Dédicace**

*Avec l'immense plaisir je dédie ce travail à :*

*Ma mère*

*Ma joie de vivre, ma reine tu as toujours été la femme qui m'a donnée l'amour, la tendresse, l'attention et le courage. Grace à toi je suis devenue la fille que je suis aujourd'hui. Je tiens à te remercier de tout mon cœur pour tes prières, ton amour, ta générosité et ta patience. Je t'aime.*

*Mon père*

*Mon roi tu as toujours été pour moi l'exemple à suivre, l'homme respectueux, courageux et le sage. Grace à tes conseils j'ai appris le sens de travail et la responsabilité. Aujourd'hui, je tiens à te remercier pour ton amour, ta confiance et tes prières. Je t'aime.*

*A mes grands-parents pour votre présence et soutien.*

*A mes chères sœurs, MOUNA et SARA pour votre soutien et amour.*

*A mes chers frères RAHIM et WALID qu'étaient toujours à mes côtés, ainsi que leurs épouses SOFI et LOUBNA pour leurs encouragements.*

*A mes chères copines AMANI, AYA et HADIL et mes cousines ANFEL et SOUHA pour votre support vous êtes une source de courage infini pour moi.*

*A mon binôme NARIMANE pour ta confiance et ta patience tout au long de notre travail.*

*A toutes les personnes précieuses que j'aime et qui sont une grande source de soutien moral tout au long de mon parcours.*

**RANYA**

## Table de matière

Introduction générale.....	1
Références .....	2

### Chapitre I : Recherche bibliographique.

I.1. Généralités sur les médicaments .....	3
I.1.1. Définition.....	3
I.1.2. Composition d'un médicament.....	3
I.1.2.1. Principe actif.....	3
I.1.2.2. Excipients .....	3
I.3. Différents types de médicaments.....	3
I.3.1. Médicaments Princeps .....	3
I.3.2. Médicaments Générique .....	4
I.3.3. Placebo.....	4
I.4. Les différentes formes de médicaments .....	4
I.4.1. Forme solide .....	4
I.4.2. Forme semi-solide .....	4
I.4.2.1. Crèmes .....	4
I.4.2.1.1. Types des crèmes.....	5
I.4.2.2. Pommades.....	5
I.4.3. Forme liquide.....	5
I.4.4. Forme inhalée .....	5
I.5. Voies d'administration.....	5
I.5.1. Voie orale.....	5
I.5.2. Voie injectable (ou voie parentérale).....	5
I.5.3. Voie dermique .....	6
I.5.4. Voie inhalée.....	6
I.5.5. Voie rectale .....	6
I.6. Dénomination du médicament.....	6
I.6.1. Dénomination Commune Internationale (DCI).....	6
I.6.2. Nom commercial.....	7
I.6.3. Dénomination scientifique ou chimique .....	7
I.7. La qualité .....	7
I.8. Assurance qualité.....	7

I.8.1. Manuel assurance qualité.....	8
I.9. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....	8
I.10. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) .....	9
I.11. Validation et qualification .....	9
I.12. Présentation du laboratoire.....	10
I.12.1. Présentation de l'entreprise .....	10
I.12.2. Différents compartiments de l'industrie pharmaceutique LDM.....	10
I.13. Présentation du médicament .....	11
I.13.1. Principe actif .....	11
I.13.2. Excipients.....	11
I.13.3. Mode d'action .....	13
I.13.4. Composition qualitative .....	14
I.13.5. Contre-indication.....	14
I.13.6. Effets secondaires.....	14
I.14. Processus de fabrication.....	15
I.14.1. La pesée.....	15
I.14.2. La ligne forme pâteuse.....	15
I.14.2.1. Préparation de la phase liquide (aqueuse).....	16
I.14.2.2. Préparation de la phase huileuse .....	16
Références .....	17

## **Chapitre II : Matériels et méthodes.**

II.1.1. Contrôle In process .....	19
II.1.1.1. Contrôle du pH.....	19
II.1.1.2. Contrôle de l'homogénéisation .....	19
II.1.2. Conditionnement primaire (Salle de remplissage).....	19
II.1.2.1. Contrôle des articles de conditionnement primaire .....	19
• Contrôle avant l'autorisation de remplissage des tubes .....	19
• Contrôle de tube au lancement.....	19
II.1.3. Conditionnement secondaire .....	20
II.1.3.1. Le contrôle des articles de conditionnement secondaire.....	20
II.2. Techniques de dosage la plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique .....	21
II.2.1. Chromatographie liquide à haute performance (CLHP).....	21

II.2.1.1. Principe .....	21
II.2.1.2. Appareillage .....	22
II.2.2. La spectroscopie Infrarouge (IR) .....	22
II.3. Contrôle physico-chimique des matières premières .....	23
II.3.1. Principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine) .....	23
II.3.1.1. Caractères .....	23
II.3.1.2. Identification par spectroscopie d'absorption IR .....	24
II.3.1.3. La réaction (a) des chlorures .....	24
II.3.1.4. Test de perte à la dessiccation.....	24
II.3.1.5. Test des cendres sulfuriques .....	25
II.3.1.6. Dosage par titrage potentiométrique .....	25
II.3.1.7. Substances apparentées par chromatographie liquide (CLHP).....	26
II.3.1.8. Identification des impuretés .....	27
II.3.2. Alcool benzylique .....	28
II.3.2.1. Caractère .....	28
II.3.2.2. Identification par spectroscopie IR .....	28
II.3.2.3. Autres tests .....	28
II.3.3. Acide cétylique (alcool) .....	28
II.3.3.1. Caractère .....	28
II.3.3.2. Indice d'acidité.....	28
II.3.3.3. Indice d'iode .....	29
II.3.4. Hydroxyde de sodium (NaOH) .....	29
II.3.4.1. Caractère .....	29
II.3.4.2. Identification .....	30
II.3.4.3. Dosage.....	30
II.4. Produit fini .....	30
II.4.1. Contrôle physico-chimique .....	31
II.4.1.1. Caractère .....	31
II.4.1.2. Dosage par CLHP .....	31
II.4.1.3. Substance apparentée par CLHP .....	34
II.4.2. Contrôle microbiologique .....	37
II.4.2.1. Matériels et réactifs .....	37
II.4.2.2. Germes recherchés .....	38
II.4.2.3. Préparation de l'échantillon .....	38

II.4.2.4. Test de dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, levures et moisissures totales.....	38
II.4.2.5. Recherche des germes spécifiques .....	39
II.5. Contrôle des articles de conditionnement secondaires (étuis et notices) .....	41
II.5.1. BAT.....	41
II.5.2. Pantone.....	41
II.5.3. Analyses des étuis et notices .....	42
Références .....	43

### **Chapitre III : Résultats et interprétations.**

III.1. Contrôle In process .....	45
III.1.1. Contrôle du pH .....	45
III.1.2. Contrôle de l'homogénéisation.....	45
III.1.3. Contrôle des articles de conditionnement primaire .....	45
III.1.3.1. Contrôle avant l'autorisation de remplissage des tubes.....	45
III.1.3.2. Contrôle de tube au lancement.....	45
III.1.3.4. Le contrôle des articles de conditionnement secondaire.....	45
III.2. Contrôle physico-chimique des matières premières .....	46
III.2.1. Principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine).....	46
III.2.1.1. Caractères .....	46
III.2.1.2. Identification par IR.....	46
III.2.1.3. La réaction (a) des chlorures.....	48
III.2.1.4. Test de perte à la dessiccation .....	48
III.2.1.5. Test des cendres sulfuriques .....	48
III.2.1.6. Dosage par titrage potentiométrique.....	49
III.2.1.7. Substances apparentées.....	51
III.2.2. Alcool benzylique.....	52
III.2.2.1. Caractère.....	52
III.2.2.2. Identification par IR (spectroscopie d'absorption) .....	53
III.2.2.3. Acidité .....	55
III.2.2.4. Densité.....	55
III.2.2.5. Résidu à l'évaporation .....	55
III.2.3. Acide cétylique (alcool).....	56



III.2.4. Hydroxyde de sodium NaOH .....	56
III.3. Contrôle physico-chimique du produit fini.....	57
III.3.1. Aspect .....	57
III.3.2. Examen microscopique.....	57
III.3.3. pH .....	57
III.3.4. Masse unitaire et masse moyenne.....	57
III.3.5. Dosage par CLHP .....	58
III.3.5.1. Principe actif.....	58
III.3.5.2. Conservateur .....	59
III.3.6. Substance apparentée.....	61
III.4. Contrôle microbiologique .....	63
III.4.1. Test de dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, levures et moisissures totales.....	63
III.4.2. Recherche des germes spécifiques.....	64
III.5. Analyse des articles de conditionnement (AC).....	65
III.5.1. Analyse des étuis et notices .....	65
Conclusion générale .....	66
Résumé .....	67
Abstract .....	68
ملخص .....	69

## Liste des figures

<b>Figure I.1.</b>	Système assurance qualité .....	8
<b>Figure I.2.</b>	Carte géographique de l'industrie pharmaceutique LDM. ....	10
<b>Figure I.3.</b>	Boîte de TERBINAFINE LDM 1%. ....	11
<b>Figure I.4.</b>	La notice de TERBINAFINE LDM 1% .....	15
<b>Figure I.5.</b>	Une cuve VERSATO.....	16
<b>Figure I.6.</b>	Mélangeur FONDOIR. ....	16
<b>Figure II.1.</b>	Schéma explicatif de l'opération de remplissage tubes. ....	19
<b>Figure II.2.</b>	Schéma explicatif de principe de fonctionnement de CLHP.....	21
<b>Figure II.3.</b>	Les organes d'une chaîne CLHP. ....	22
<b>Figure II.4.</b>	Schéma explicatif de principe de fonctionnement de la spectroscopie IR. ....	23
<b>Figure II.5.</b>	Les 2 boîtes de pétris ensemencées sur un milieu Chapman. ....	38
<b>Figure II.6.</b>	Les 2 boîtes de pétris ensemencées sur un milieu Cétrimide .....	39
<b>Figure II.7.</b>	Représente PANTONE.....	40
<b>Figure III.1.</b>	Spectre infrarouge du Terbinafine HCl (PA).....	44
<b>Figure III.2.</b>	La courbe de blanc.....	47
<b>Figure III.3.</b>	La courbe de titre .....	47
<b>Figure III.4.</b>	La courbe d'essai .....	48
<b>Figure III.5.</b>	Chromatogramme de substance apparentée du principe actif (STD, injection1). ....	48
<b>Figure III.6.</b>	Chromatogramme de substance apparentée du principe actif (ESSAI, injection1). ....	49
<b>Figure.III.7.</b>	Spectre infrarouge du l'alcool benzylique E : essai S : standards (SCR).....	51
<b>Figure III.8.</b>	Chromatogramme dosage Terbinafine HCl (STD, injection 1).....	55
<b>Figure III.9.</b>	Chromatogramme de dosage Terbinafine HCl (ESSAI, injection 1). ....	56
<b>Figure III.10.</b>	Chromatogramme dosage conservateur (STD, injection1). ....	57
<b>Figure III.11.</b>	Chromatogramme dosage conservateur (Essai, injection1).....	57
<b>Figure III.12.</b>	Chromatogramme de substance apparentée (SST, injection 1). ....	58
<b>Figure III.13.</b>	Chromatogramme de substance apparentée (ESSAI, injection 1).....	59

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1.</b>	Les différents modes de pénétration par voie parentérale.....	6
<b>Tableau I.2.</b>	Identification du principe actif .....	11
<b>Tableau I.3.</b>	Rôle des excipients.....	12
<b>Tableau I.4.</b>	Identification des excipients du noyau .....	13
<b>Tableau II.1.</b>	Les caractères de principe actif .....	23
<b>Tableau II.2.</b>	Solubilité des solvants .....	24
<b>Tableau II.3.</b>	Les préparations des différentes solutions.....	26
<b>Tableau II.4.</b>	Conditions chromatographiques pour substances apparentées .....	27
<b>Tableau II.5.</b>	Système de gradient de la phase mobile.....	27
<b>Tableau II.6.</b>	Les caractères de l'alcool benzylique.....	28
<b>Tableau II.7.</b>	Autres tests effectués sur l'alcool benzylique .....	28
<b>Tableau II.8.</b>	Les caractères de l'acide cétylique .....	30
<b>Tableau II.9.</b>	Les caractères de l'hydroxyde de sodium .....	31
<b>Tableau II.10.</b>	la préparation de solution S utilisée pour l'identification de l'hydroxyde de sodium (réaction (a)). .....	32
<b>Tableau II.11.</b>	Identification de l'hydroxyde de sodium.....	32
<b>Tableau II.12.</b>	Les caractères de produit fini .....	33
<b>Tableau II.13.</b>	la préparation de solution pour dosage par CLHP de principe actif de produit fini.....	33
<b>Tableau II.14.</b>	Conditions chromatographiques pour le dosage de principe actif de produit fini .....	34
<b>Tableau II.15.</b>	Séquence d'injection pour le dosage de principe actif (PF). .....	34
<b>Tableau II.16.</b>	Présente la préparation de solutions pour le dosage de conservateur de produit fini.....	35
<b>Tableau II.17.</b>	Condition chromatographique pour le dosage de conservateur de produit fini .....	35
<b>Tableau II.18.</b>	Séquence d'injection pour substance apparentée (PF) .....	36
<b>Tableau II.19.</b>	Présente la préparation des solutions pour la substance apparentée de produit fini.....	36
<b>Tableau II.20.</b>	Conditions chromatographiques pour substance apparentée (PF) .....	37
<b>Tableau II.21.</b>	Séquence d'injection pour substance apparentée (PF) .....	38
<b>Tableau II.22.</b>	Nombre probable de bactéries par gramme de produit selon les différents facteurs de dilution .....	43
<b>Tableau II.23.</b>	Les analyses des étuis et notices .....	43
<b>Tableau III.1.</b>	Résultat de masse individuelle .....	46
<b>Tableau III.2.</b>	Résultat de masse moyenne.....	46
<b>Tableau III.3.</b>	Les caractéristiques de principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine). .....	47
<b>Tableau III.4.</b>	Analyse du spectre IR de la Terbinafine HCl (PA).....	49
<b>Tableau III.5.</b>	Les masses de creuset (vide, rempli avant, rempli après). .....	49
<b>Tableau III.6.</b>	Les masses de creuset (vide, rempli avant, rempli après). .....	49

<b>Tableau III.7.</b>	Les résultats de titrage de Chlorhydrate de Terbinafine.....	50
<b>Tableau III.8.</b>	Résultat de la teneur de Terbinafine HCl (PA). .....	51
<b>Tableau III.9.</b>	Les résultats de substances apparentées par CLHP.....	53
<b>Tableau III.10.</b>	Les caractéristiques de l'excipient (Alcool benzylique). .....	54
<b>Tableau III.11.</b>	Analyse du spectre IR de l'alcool benzylique. ....	56
<b>Tableau III.12.</b>	Les masses de la fiole. ....	56
<b>Tableau III.13.</b>	Les masses de bécher (vide, rempli par l'Alcool benzylique). ....	56
<b>Tableau III.14.</b>	Les résultats de tests effectués sur l'excipient l'acide cétylique. ....	57
<b>Tableau III.15.</b>	Les résultats de tests effectués sur l'excipient l'Hydroxyde de sodium.....	57
<b>Tableau.III.16.</b>	La masse moyenne et unitaire de TERBINAFINE LDM 1% crème .....	59
<b>Tableau III.17.</b>	Le temps de rétention et l'aire de Terbinafine HCl (STD).....	59
<b>Tableau III.18.</b>	Le temps de rétention et l'aire de Terbinafine HCl (ESSAI). ....	60
<b>Tableau III.19.</b>	Dosage Terbinafine HCl (PA).....	60
<b>Tableau III.20.</b>	Les temps de rétention et l'aire de conservateur (STD).....	61
<b>Tableau III.21.</b>	Le temps de rétention et l'aire de conservateur (ESSAI). ....	61
<b>Tableau III.22.</b>	TERBINAFINE LDM 1% crème dosage conservateur. ....	62
<b>Tableau III.23.</b>	Le temps de rétention substance apparentée (STD). ....	62
<b>Tableau III.24.</b>	Le temps de rétention de substance apparentée (ESSAI).....	63
<b>Tableau III.25.</b>	Dosage de la substance apparentée. ....	63
<b>Tableau III.26.</b>	Le résultat de résolution de substance apparentée (PF). ....	64
<b>Tableau III.27.</b>	Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT)...	64
<b>Tableau III.28.</b>	Dénombrement des levures et moisissures totales (DLMT). ....	65
<b>Tableau III.29.</b>	Le résultat de recherche Staphylococcus aureus. ....	65
<b>Tableau III.30.</b>	Résultat de recherche Pseudomonas aeruginosa. ....	65
<b>Tableau III.31.</b>	Le résultat de recherche des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives.....	65
<b>Tableau III.32.</b>	Résultat d'analyse des étuis et notices .....	66

## Liste des abréviations

<b>AC</b>	Articles de Conditionnements.
<b>Ae</b>	Aire de pic de l'impureté A dans la solution essai.
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché.
<b>As</b>	Aire moyenne du pic de la Terbinafine HCl dans la solution standard 2.
<b>BAT</b>	Bon à Tirer.
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication.
<b>BPL</b>	Bonnes Pratiques de Laboratoire.
<b>Ce</b>	Concentration en Terbinafine HCl de la solution essai.
<b>Cs</b>	Concentration en Terbinafine HCl de la solution standard 2.
<b>CLHP</b>	Chromatographie Liquide à Haute Performance.
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale.
<b>DGAT</b>	Dénombrement des Germes Aérobies mésophiles viables Totaux.
<b>DMLT</b>	Dénombrement des Moisissures et Levures Totales.
<b>g</b>	Gramme.
<b>I<sub>a</sub></b>	Indice d'Acidité.
<b>I<sub>i</sub></b>	Indice d'Iode.
<b>Imp</b>	Impureté.
<b>I<sub>p</sub></b>	Indice de Peroxyde.
<b>IR</b>	Infra Rouge.
<b>L</b>	Litre.
<b>m</b>	Masse.
<b>mg</b>	Milligramme.
<b>min</b>	Minute.
<b>ml</b>	Millilitre.
<b>mm</b>	Millimètre.
<b>MTV</b>	Masse de Tube Vide.
<b>VRBG</b>	Milieu gélosé à la Bile-Violet-Rouge avec Glucose.
<b>μL</b>	Microlitre.
<b>ND</b>	Non Détecté
<b>PA</b>	Principe Actif
<b>ppm</b>	Partie Par Million
<b>rpm</b>	Rotation Par Minute
<b>Rs</b>	Résolution
<b>SCR</b>	Système de Coordonnées de référence
<b>SDA</b>	Sabouraud Dextrose Agar
<b>SST</b>	System Suitability Test : Test d'Adéquation du Système
<b>STD</b>	Solution Standard
<b>LOD</b>	Teneur en eau de la Terbinafine HCl standard (% m\m).
<b>tr</b>	Temps de Rétenion
<b>TSA</b>	Tryptic. Soy Agar : milieu gélosé peptones de caséine et de soja
<b>TSB</b>	Tryptic Soy Broth : milieu liquide aux peptones de caséine de Soja.
<b>TSE</b>	Tryptone Sel Eau
<b>Tstd</b>	Titre de la Terbinafine HCl standard (m\m) sur sa base anhydre.
<b>UFC</b>	Unité Formant de Colonie
<b>UV-VIS</b>	Ultra-Violet Visible
<b>IUPAC</b>	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<b>AC</b>	Article de conditionnement
<b>MP</b>	Matière première

# **INTRODUCTION GENERALE**

L'industrie pharmaceutique est un élément important des systèmes de santé dans le monde. Il regroupe de nombreux services et entreprises publics ou privés qui découvrent, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments pour la santé humaine et animale [1]. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables [2-3].

Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs associés à des excipients, il peut être chimique ou biologique.

La production pharmaceutique comprend toutes les opérations qui transforment les matières premières en produits finis (médicaments). Elle respecte des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (Bonnes Pratiques de Fabrication), garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité afin d'offrir aux patients un standard de qualité très élevé [4].

Le marché pharmaceutique en Algérie continue de croître et les fabricants élargissent leur gamme de produits, à la fois pour augmenter leurs profits et pour répondre aux besoins des patients. Selon le ministère, la production pharmaceutique nationale dépassera les 2,5 milliards d'euros en 2021 grâce à la mise en service de près de 60 nouvelles lignes de production. L'impact de cette production sur les factures d'importation de médicaments serait considérable, se traduisant par des économies de 800 millions de dollars [5].

Ce travail a été envisagé au sein de l'industrie pharmaceutique « groupe LDM » à Constantine, l'une des grandes industries pharmaceutiques en Est d'Algérie et avec une capacité de personnel qualifié et jeune ainsi qu'une expertise immense dans le domaine.

Dans ce contexte, notre travail vise à suivre les étapes de production d'une crème classe thérapeutique « Terbinafine 1% », et le contrôle qualité de ce médicament tout en appliquant les essais sur la qualité microbiologique, physico-chimique allant de sa matière première jusqu'au produit fini., ainsi les articles de conditionnement. Ce contrôle a pour objectif de garantir la bonne qualité de ce médicament.

Ce mémoire s'articule autour de trois grands chapitres. Dans le premier chapitre nous avons d'abord rapporté une recherche bibliographique qui s'intéresse à donner quelques informations sur des médicaments, la qualité, l'assurance qualité, les BPL, les BPF, validation et qualification. Par la suite, le deuxième chapitre est consacré aux étapes de fabrication de la crème médicamenteuse **TERBINAFINE LDM 1%**, les méthodes d'analyses et matériels utilisés sur les matières premières et produit fini. En dernier le troisième chapitre présente la discussion des résultats obtenus.

## **Références**

- [1] Remington, J. P., Gennaro, A. (1990). Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e édition, Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Compant.
- [2] Hardman, J.G., Limbird, L.E. (1996). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* (New York, McGraw-Hill Inc.).Hardman et Limbird, 1996 ;
- [3] Reynolds, J. (1989). *Martindale's: The Extra Pharmacopoeias* , 29<sup>e</sup> édition Londres, Pharmaceutical Press.
- [4] Leem. Repères sur la production pharmaceutique. (Janvier 2018).
- [5] [https://www.huffpostmaghreb.com/2017/05/16/pharmaciemarche\\_n\\_16633648.html](https://www.huffpostmaghreb.com/2017/05/16/pharmaciemarche_n_16633648.html). Consulté le : 03 avril 2023.



# **CHAPITRE I**

## **Recherche bibliographique**

## **I.1. Généralités sur les médicaments**

### **I.1.1. Définition**

«Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes» [1].

«Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique» [2].

### **I.1.2. Composition d'un médicament**

Un médicament est un mélange de plusieurs espèces chimiques. Il contient un ou plusieurs principes actifs et des excipients.

#### **I.1.2.1. Principe actif**

Le principe actif est une molécule thérapeutiquement active, qui réagit en faible proportion dans les produits pharmaceutiques par rapport aux excipients [3].

Selon la 9<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, un principe actif est une substance active est toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament. De telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps [4].

#### **I.1.2.2. Excipients**

Les excipients sont des substances chimiques pharmacologiquement inertes utilisées pour formuler des formes galéniques et faciliter l'administration de médicaments. Par exemple, ce sont des diluants, des lubrifiants, des liants, des édulcorants qui ajoutent du volume et facilitent la prise par le patient. Les décomposer... etc. Bien que n'étant pas des principes actifs, les excipients peuvent avoir un effet qu'il ne faut pas négliger [3].

## **I.3. Différents types de médicaments**

### **I.3.1. Médicaments Princeps**

Les médicaments de marque ou princeps sont des médicaments développés par des laboratoires pharmaceutiques avant l'expiration du brevet (environ 20 années d'exploitation) [5].

Le médicament doit subir des essais cliniques avant de pouvoir recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [6].

### **I.3.2. Médicaments Générique**

Les médicaments génériques sont de véritables répliques du médicament original (princeps) avec des excipients modifiés selon les besoins du laboratoire de médicaments génériques. Il répond aux mêmes normes de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le produit de référence.

Les médicaments génériques peuvent être produits et commercialisés sous différents noms par des laboratoires pharmaceutiques agréés [7].

### **I.3.3. Placebo**

Un placebo est un comprimé, un liquide ou une injection administrée en pharmacologie comme témoin de l'activité d'un médicament. Dans de nombreux cas, ce produit inactif semble avoir des effets physiques ou psychologiques chez l'homme. Deux interprétations ont été envisagées : l'une propose que l'effet du placebo fût une réponse conditionnée de type pavlovien, et l'autre qu'il était lié à l'attente de réponse au traitement [8].

## **I.4. Les différentes formes de médicaments**

La forme galénique correspond à la forme sous laquelle le médicament est présenté (comprimés, gélules, sirop, ...etc.) [9]. Le but de ces formes est de permettre à la substance active du médicament d'atteindre efficacement l'organe cible [10].

### **I.4.1. Forme solide**

Préparations de formes et d'aspects différents pour administration orale, correspondant à une dose, pouvant contenir une ou plusieurs substances actives et se conserver mieux (comprimés, gélules, granulés) [11].

### **I.4.2. Forme semi-solide**

Les préparations semi-solides sont des préparations formulées pour la libération topique ou transdermique de substances actives, ou pour leur action émolliente ou protectrice (gels, pâtes, pommades) [12].

#### **I.4.2.1. Crèmes**

Les crèmes sont des préparations semi-solides pour administration topique, ce sont des préparations multi phases constituées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Pour éviter la séparation des deux phases, des tensioactifs sont ajoutés pour réduire la tension inter faciale et augmenter la stabilité de la crème [13].

### **I.4.2.1.1. Types des crèmes**

#### **a. Crèmes hydrophobes**

Dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des émulsifiants eau dans huile, tels que la graisse de laine, les esters de sorbitan, les mono glycérides [13].

#### **b. Crèmes hydrophiles**

Dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent un émulsifiant huile dans l'eau, tel que le savon de sodium ou le savon de tri-éthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates, éventuellement en association avec une émulsifiant eau dans l'huile [13].

### **II.4.2.2. Pommades**

Les pommades sont des "préparations semi-solides constituées d'un excipient monophasique dans lequel une substance liquide ou solide peut être dissoute ou dispersée. Elles sont destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses [12].

### **I.4.3. Forme liquide**

Les médicaments sous forme liquide, à l'exception des ampoules buvables, ont des présentations multi doses, c'est-à-dire qu'ils nécessitent l'utilisation d'instruments de mesure pour préparer la dose à administrer [14]. Ils sont plus adaptés aux enfants (collyre, lotions buvables, sirops).

### **I.4.4. Forme inhalée**

Ce sont des préparations liquides ou solide destiné à être administrer sous forme d'air-sol, de vapeur, ou de poudre. Dans la partie inférieure des voies respiratoire.

## **I.5. Voies d'administration**

### **I.5.1. Voie orale**

C'est la voie la plus fréquente (70 à 80 % des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis pénètre dans le foie avant d'atteindre la circulation systémique, et de là vers les organes pour exercer ses propriétés curatives [15].

### **I.5.2. Voie injectable (ou voie parentérale)**

C'est la voie la plus directe car elle met le médicament en contact direct avec le sang ou le liquide interstitiel et évite le tube digestif (**Tableau I.01.**). Les médicaments administrés par voie parentérale sont des préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions) ou solides (implants) [15].

**Tableau.I.1.** Les différents modes de pénétration par voie parentérale [15].

Voie d'administration	Abréviation	Lieu d'injection
Intraveineuse	IV	Veine au pli du coude, main, poignet
Intramusculaire	IM	Muscles fessiers
Intra-artérielle	IA	Artère fémorale
Intracardiaque	IC	Muscle cardiaque
Sous-cutanée	SC	Sous la peau, dans le tissu conjonctif (vente, épaule, cuisse)
Intradermique	ID	Sous la peau, à la limite de l'épiderme et du derme
Epidurale	-	Espace épidural (ou péri-dural)

### I.5.3. Voie dermique

La voie cutanée équivaut à la délivrance d'un médicament sur la peau, soit localement, soit généralement après avoir pénétré à travers différentes couches cellulaires et diffusé dans la circulation sanguine (nous l'appelons voie percutanée ou transdermique). C'est le mode d'action recherché pour les dispositifs transdermiques, en particulier [16].

### I.5.4. Voie inhalée

Une préparation semi-stable de gouttelettes ou de particules solides dispersées dans un gaz, généralement de l'air. Il existe deux types d'appareils selon que le dosage nécessite une coordination main-poumon :

- **Aérosol-doseur** : nécessite une coordination main-poumon (déclenchement manuel).
- **Inhalateurs de poudre sèche et auto-inhalateurs** : les doses sont libérées automatiquement lors de l'inhalation sans nécessiter d'ajustements main-poumon. Nécessite un débit inspiratoire suffisant [16].

### I.5.5. Voie rectale

En raison du degré élevé de vascularisation de la muqueuse rectale, un effet général ou local peut être obtenu selon le type de médicament. Les suppositoires, les lavements et les onguents rectaux sont tous administrés de cette façon. Les suppositoires sont utilisés pour des effets locaux (hémorroïdes, rectite, constipation) ou pour un effet général. Les lavements sont maintenant utilisés relativement rarement [17]. L'absorption dans la circulation sanguine est en fait très efficace par voie rectale [18].

## I.6. Dénomination du médicament

### I.6.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)

Il s'agit de la carte d'identification officielle de chaque médicament. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, commune à tous les pays et mise en évidence sur la boîte quel que soit le nom commercial utilisé. Exemple : l'aspirine [19].

### **I.6.2. Nom commercial**

Il s'agit d'un médicament identifié par le nom scientifique de la ou des substances actives, qui contient suivi du nom du laboratoire de production. Exemple : Ampicilline DAKOTA<sup>®</sup> [19].

### **I.6.3. Dénomination scientifique ou chimique**

Elle répond à la nomenclature internationale, mais elle est souvent trop complexe à utiliser en pratique [19].

### **I.7. La qualité**

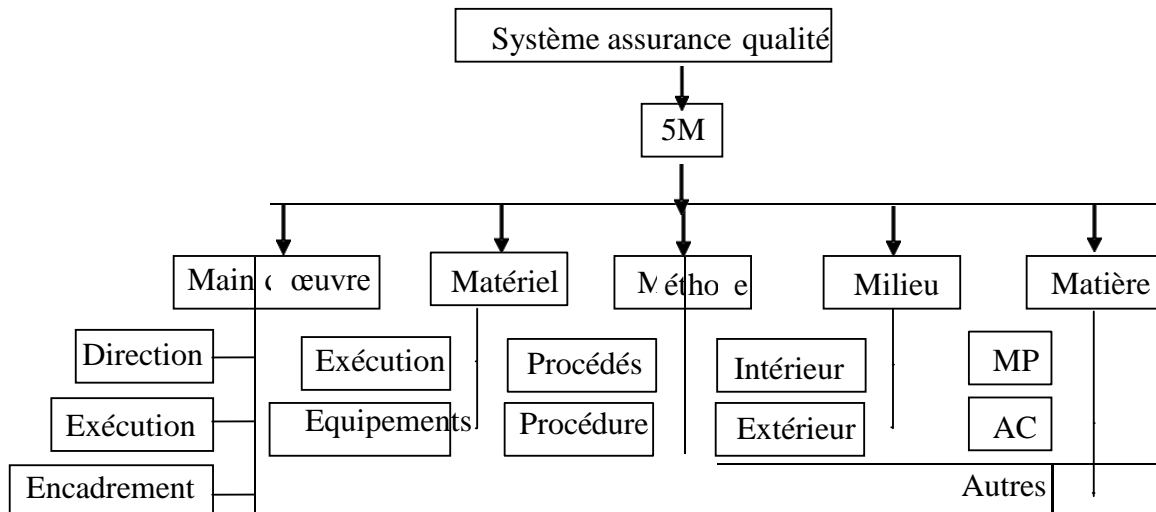
Le terme qualité selon la norme ISO 9000 :2005 peut être définie comme étant : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». Lorsque l'on évoque « la qualité du médicament » selon les BPF, il s'agit de la qualité qui doit être atteinte afin de répondre aux besoins du patient, qualité décrite dans le dossier de demande d'AMM [13].

La qualité des produits pharmaceutiques implique toute la chaîne de production de ces derniers, y compris les matières premières, les principes actifs, les excipients, les étapes de fabrication, le conditionnement, la validation des procédures analytiques et la stabilité.

### **I.8. Assurance qualité**

Le terme assurance qualité est défini selon la norme ISO 9000 comme étant la partie du management de la qualité qui a pour but de fournir la confiance nécessaire quant au fait que les exigences en matière de qualité seront satisfaites [20]. C'est une notion qui englobe tout ce qui peut influencer la qualité d'un produit. Elle est composée des différentes actions entreprises afin de garantir que les médicaments produits répondent aux normes de qualité nécessaires à leur utilisation [13]. L'assurance qualité a pour but de :

- S'assurer que le produit est conforme aux normes.
- Vérifier l'homogénéité du lot.
- Assurer la reproductibilité des fabrications.
- Assurer la traçabilité et l'historique.
- Garantir la sécurité du patient.
- Garantir que les médicaments soient fabriqués en bonne et due forme, des matières premières à l'expédition des produits finis [21].



**Figure I.1.** Système assurance qualité [22].

### I.8.1. Manuel assurance qualité

Cette politique de qualité est un document qui définit les procédures et autres composants organisationnels du système qualité dans le laboratoire afin de garantir la conformité des services aux exigences des clients et aux exigences réglementaires [23].

### I.9. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'assurance de la qualité est garantie par les bonnes pratiques de fabrication. Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés d'une manière uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation, spécifiées dans l'autorisation de mise sur marché (AMM) et l'autorisation d'essai clinique ou dans le dossier interne du produit. Les bonnes pratiques de fabrication ont pour objectif principal de réduire les risques liés à la production pharmaceutique et pour s'assurer que les produits sont de qualité, sûrs et efficaces [24]. Les BPF concernent la production et le contrôle de la qualité [25].

Les BPF couvrent tous les aspects du processus de fabrication [26]:

- Le processus de fabrication spécifique.
- Les étapes de fabrication critiques validées.
- Locaux, stockage et transport appropriés.
- Personnel de production et de contrôle qualité qualifié et formé.
- Installations de laboratoire adéquates.
- Instructions et procédures écrites approuvées.
- Enregistrements indiquant toutes les étapes de la méthode spécifique appliquée.
- Traçabilité complète des produits grâce aux enregistrements de traitement et de distribution par lots.
- Système d'enregistrement et d'examen des réclamations.

### **I.10. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) constituent le système d'assurance qualité portant sur les modalités d'organisation des études non cliniques de sécurité liées à la santé et à l'environnement et les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées [27].

Les BPL assurent :

- La conformité des résultats d'une étude et leur traçabilité.
- La reconnaissance sur le plan international des études réalisées dans un pays membre afin d'en éviter la répétition et d'en garantir la crédibilité.

Les principes des BPL révisés en 1997 comprennent 10 chapitres [28]:

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

### **I.11. Validation et qualification**

D'une manière générale, la vérification est l'établissement de la preuve, sur la base des principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, équipement, matière première, article ou produit emballé, activité ou système atteint effectivement le résultat visé [29]. Le terme "validation" est utilisé notamment pour les procédés de fabrication et de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

Dans le processus pharmaceutique, la validation, l'étalonnage et la qualification sont essentiels. L'unité pharmaceutique se compose d'un ensemble de processus, dont chacun doit être précis pour produire un bon produit. Ainsi que la validation est un processus qui vise à s'assurer que le système fonctionne comme prévu [30]. Cette opération a pour objectif de vérifier que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, conditionnement ou le contrôle est en bon état et donne les résultats escomptés [31].

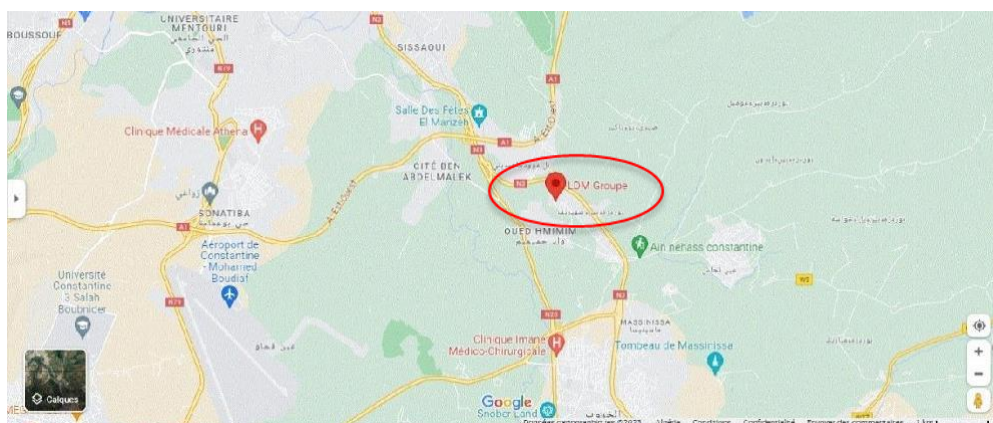


## I.12. Présentation du laboratoire

### I.12.1. Présentation de l'entreprise



**LDM** (Laboratoire de Diagnostic Magrébins) est une entreprise algérienne en plein essor qui compte plus de 700 collaborateurs de différents profils. LDM est créée en 1997, par les frères Ahmed, Mouloud et Mohamed El-Ammouchi. L'entreprise est située au niveau de la zone industrielle de Oued Hmimime à El-Khroub, wilaya de Constantine. L'usine répond aux normes internationales et aux standards mondiaux.



**Figure I.2.** Carte géographique de l'industrie pharmaceutique LDM [32].

LDM étant une industrie pharmaceutique spécialisée dans la production de toutes les formes usuelles, à savoir les formes sèches (comprimés, capsules et sachets), les formes pâteuses (gels, crèmes et pommades) et les formes liquides.

Cette industrie pharmaceutique aujourd'hui a plus de 25 ans d'expérience en production locale, plus de 20 spécialités pharmaceutiques fabriquées sous licence et plus de 100 spécialités pharmaceutiques fabriquées [33].

L'entreprise pharmaceutique LDM garantit :

- La production, le conditionnement et la commercialisation des produits LDM.
- La production, le conditionnement et la distribution par contrat de sous licence des produits GSK : PANADOL 1G ; Extra et R&G auprès de GSK – Irlande.
- L'importation et distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques.
- Promotion médicale.
- Formulation et développement.

### I.12.2. Différents compartiments de l'industrie pharmaceutique LDM

Le groupe LDM est composé d'une unité de production, zones de stockage des matières premières et des produits finis, laboratoire de contrôle qualité et des stations d'épuration eau.

Le service contrôle qualité est divisé en plusieurs unités fonctionnelles :

- Laboratoire central de contrôle physico-chimique.
- Laboratoire central de contrôle Microbiologique.

- Laboratoire de contrôle IPC (In process).

### I.13. Présentation du médicament

*Terbinafine LDM 1%* est une crème dermique, uniquement à usage externe. Ce médicament est utilisé comme un traitement d'appoint de certaines affections cutanées dues à des champignons : *Dermatophyties*, *Candidoses* et *Pityriasis versicolore*. Ce médicament est présent sous classe pharmaco-thérapeutique d'un antifongique topique, et utilisé par voie cutanée locale [34].



**Figure I.3.** Boîte de TERBINAFINE LDM 1%.

#### I.13.1. Principe actif

Le principe actif ou substance active d'un médicament est une molécule minérale ou organique naturelle ou synthétique, le plus souvent de structure chimique, qui, en raison des propriétés pharmacologiques qu'elle possède, confère une activité thérapeutique au médicament [35].

**Tableau I.2.** Identification du principe actif [38].

<b>Nomenclature</b>	Terbinafine Chlorhydrate.
<b>Caractéristique</b>	Poudre blanche ou sensiblement blanche.
<b>Solubilité</b>	Très peu soluble dans l'eau ou peu soluble, facilement soluble dans le méthanol et l'éthanol anhydre, peu soluble dans l'acétone.
<b>Formule chimique</b>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN.
<b>Structure de la molécule [36]</b>	<p>The chemical structure shows a naphthalene ring system attached to a methylene group, which is further connected to a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with two methyl groups and a prop-1-en-2-yl chain. The double bond in the prop-1-en-2-yl chain is in the (E) configuration.</p>
<b>IUPAC [37]</b>	(E)-N,6,6-triméthyl-N-(naphthalen-1-ylméthyl) hept-2-en-4-yn-1-amine ; hydrochloride.
<b>Poids moléculaire</b>	327.90 (g/mol).

#### I.13.2. Excipients

Substances d'origine chimique ou naturelle qui favorisent l'usage médical mais n'ont aucun effet thérapeutique ou préventif. Parmi les excipients on trouve des arômes, des sucres, des substances qui permettent d'obtenir une forme facile à administrer au patient (comprimés, gélules, sirops, solutions injectables etc.) [39].

Tableau I.3. Rôle des excipients [40].

Excipient	Rôle	Exemple
<b>Diluants</b>	Augmente le poids et le volume du comprimé si le principe actif ne suffit pas.	Lactose, Amidon, Sels minéraux.
<b>Liants</b>	Favorisent la compression.	Gommes, méthyl, cellulose, PEG.
<b>Lubrifiants</b>	Accélèrent la dispersion du principe actif.	Amidon, mélanges effervescents.
<b>Tampons</b>	Améliorent la dissolution du principe actif ou la tolérance.	Carbonate de Ca <sup>2+</sup> .
<b>Colorants, édulcorants Aromatisants</b>	Améliorent les caractères organoleptiques.	-

Tableau I.4. Identification des excipients du noyau [38].

L'excipient	Rôle	Formule	Aspect	Autres paramètres
<b>Alcool benzylique</b>	Antiseptique	$C_7H_8O$	Liquide huileux, limpide, incolore.	- Soluble dans l'eau, miscible aux huiles grasses et huiles essentielles. - Densité : [1,043 - 1,049].
<b>Acide cétylique</b>	Solvant	$C_{16}H_{34}O$	Poudre, masse, paillette, ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.	- Point de fusion : 49,3°C - Point d'ébullition 334°C. - Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96% et miscible aux huiles végétales et animales.
<b>Hydroxyde de sodium</b>		NaOH	Masses cristallines, blanches, sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques.	-Point de fusion : 318°C. -Point d'ébullition : 1390°C. - Très soluble dans l'eau et l'éthanol à 96%.
<b>Palmitate de cétyle</b>		$C_{32}H_{64}O_2$	Paillette, plaque ou poudre cireuses et blanche ou sensiblement blanches.	- Point de fusion : 54°C. - Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre bouillant et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éther de pétrole et insoluble dans l'éthanol anhydre.
<b>Myristate isopropyle</b>		$C_{17}H_{34}O_2$	Liquide limpide, huileux et incolore.	-Point d'ébullition : 167°C. -Solubilité : Non miscible à l'eau, miscible à l'éthanol à 96%, au chlorure de méthylène, aux huiles grasses et à la paraffine liquide.
<b>Polysorbate 60</b>		$C_{64}H_{124}O_{26}$	Une masse gélatineuse brun-jaune devenant un liquide limpide à une température supérieure à 25°C.	- Soluble dans l'eau, l'éthanol anhydre, l'acétate d'éthyle et le méthanol mais insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide. - Densité : d'environ 1,10. - Viscosité : 400 mPa.s à 30°C.

### I.13.3. Mode d'action

La Terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamines. Ce médicament est actif sur les affections fongiques cutanées dues à des dermatophytes tels que trichophyton (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*), *Microsporum canis* et *Epidermophyton floccosum*.

A faible concentration, la Terbinafine est fongicide vis-à-vis des dermatophytes et des moisissures. L'activité fongicide (exemple : *Pityrosporum orbiculare* ou *Malassezia furfur*) ou fongistatique sur certaines levures dépend des espèces.

La Terbinafine empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition de la squalène-époxydase dans la membrane cellulaire du champignon, l'enzyme squalène-époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P450 [41].

#### **I.13.4. Composition qualitative**

1 tube de 15g de cette crème contient le Terbinafine HCl (0,15g) comme principe actif et 7 excipients :

- Alcool benzylique.
- Acide cétylique.
- Hydroxyde de sodium.
- Palmitate de cétyle.
- Myristate d'isopropyle.
- Polysorbate 60.
- Eau purifiée [41].

#### **I.13.5. Contre-indication**

Ce médicament est strictement interdit dans les cas suivants :

**I.13.5.1.** En cas des allergies contre le Terbinafine HCl ou à l'un des autres composants.

**I.13.5.2.** En cas des grossesses et allaitement [41].

#### **I.13.6. Effets secondaires**

Comme tous les médicaments misent sur le marché, ce médicament peut provoquer des effets indésirables sur certaines personnes et non pas sur tout le monde.

Il peut provoquer :

- Des affections du système immunitaire.
- Des troubles oculaires.
- Des troubles de la peau et du système sous-cutané.

- Des troubles généraux et anomalies au site d'application [41].

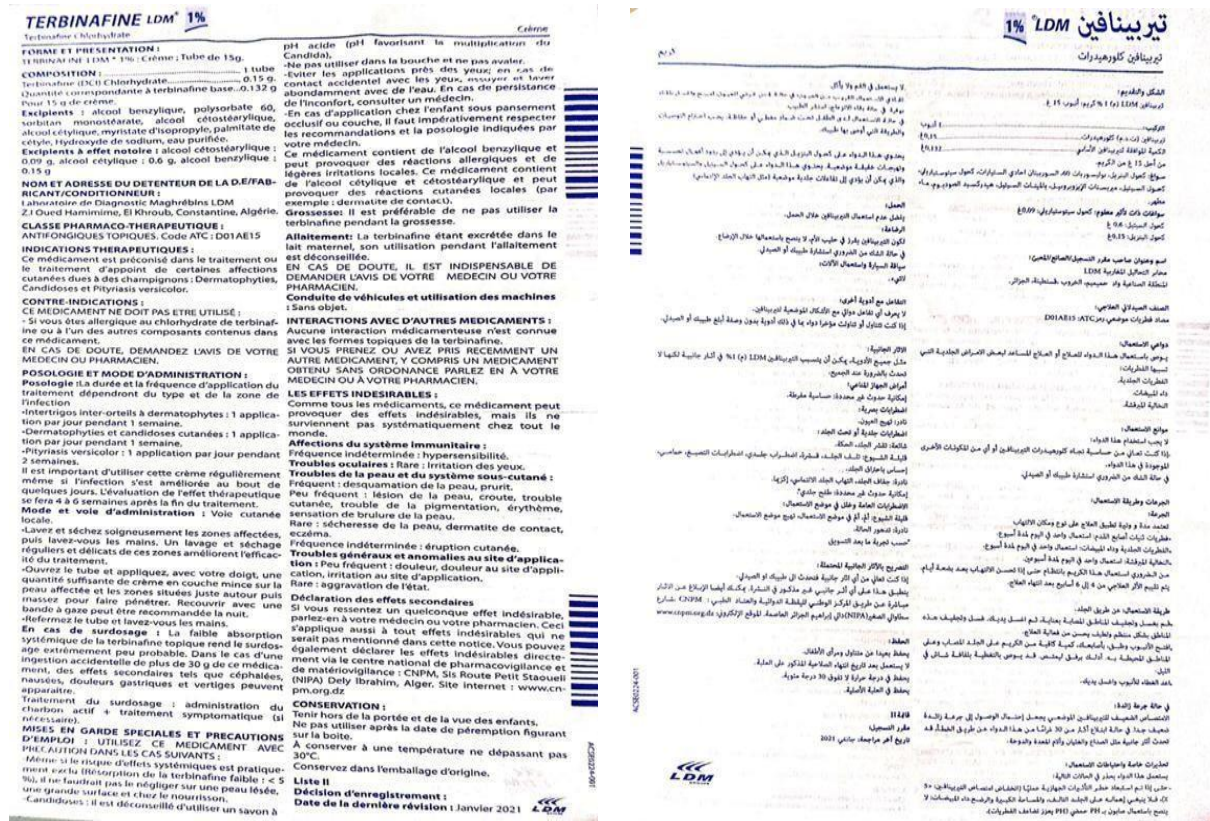


Figure I.4. La notice de TERBINAFINE LDM 1%.

## I.14. Processus de fabrication

### I.14.1. La pesée

La pesée est une étape importante pour une production en continue, elle doit être très précise. La ligne de pesée comporte trois salles : une salle de pré-pesée : Elle contient les matières premières premières proviennent de stock, pour but de pesée, salle de pesée qui est équipé avec une balance et une hotte pour absorber toute poussière. Cette dernière est réalisée avec un professionnel, qui doit porter tout habillement nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur-chaussures...), pour éviter toutes contaminations des matières premières, et une salle après pesée : Réserver pour les matières en quantité précise : Un certificat est rempli par les informations suivantes : « Ordre de pesée - Salle de pesée - Equipement - Quantité du produit - N° d'analyse - N° de lot -Nom et signature de la personne - Date de pesée ».

### I.14.2. La ligne forme pâteuse

Dans cette ligne se déroule la fabrication de le forme semi-solide qui possède un aspect homogène. Dans cette ligne, il existe des parties : salle du matériels sales, salle du matériels propres et une salle de mélange et homogénéisation : ou se trouvent deux cuves pour la préparation de deux phases aqueuse et huileuse.

**I.14.2.1. Préparation de la phase liquide (aqueuse)**

Elle se déroule dans un mélangeur VERSATO de 1000 L, équipé à l'intérieur par un flux agitateur central et périphérique, avec double paroi pour la circulation d'eau chaude et froide. Dans la cuve VERSATO, on met 475,8 L de l'eau purifiée, ensuite on ajoute graduellement et sous agitation continu le Polysorbate 60.



**Figure I.5.** Une cuve VERSATO.

**I.14.2.2. Préparation de la phase huileuse**

Elle s'effectue dans une cuve FONDOIR qui est équipée d'un agitateur central et un système de chauffage. Les excipients ont été introduit dans cette cuve selon un ordre bien précis avec chauffage et sous une agitation continue.

Le mélange a été transféré par la suite vers le mélangeur VERSATO qui contient la phase aqueuse à l'aide d'une pompe à vide.



**Figure I.6.** Mélangeur FONDOIR.

Après l'homogénéisation des deux phases, On ajoute manuellement et graduellement le principe actif sous agitation.

Quand le mélange est bien homogénéisé, à ce stade là nous avons mesuré le pH pour l'ajuster si nécessaire en additionnant une solution de l'hydroxyde de sodium (NaOH).

## Références

- [1] Gagnault, G.A. (1982). Principe de la recherche du médicament. Edition Masson. Page 75.
- [2] Gouraud, A. (2012). Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. Page 8-42-43-48.
- [3] Graham, L.P. Chimie pharmaceutique. Edition 2003.
- [4] Pharmacopée Européenne. 9<sup>ème</sup> Edition.
- [5] Aiache, J. M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R. (2008). Initiation à la connaissance du médicament. Masson. 5<sup>ème</sup> éditions.
- [6] Raged, H., Guerch, A., (2019). Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés V alsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse doctorat en pharmacie. Université de Saad Dahleb-Blida Faculté de Médecine.
- [7] Nouhoum, T. M. (2009). Etude de stabilité des comprimés sous blister de l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques : cas de paracétamol et du chloramphénicol, thèse Doctorat, Université de BAMAKO Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).
- [8] Haour, F. (2005). Mécanisme de l'effet placebo et du conditionnement. Page 315.
- [9] François Resplandy. (2014). forme de médicaments.
- [10] Les différentes formes de médicaments. (2019) : <https://www.ameli.fr/>
- [11] Les médicaments sous formes solides, (2020) : <https://www.passeportsante.net/>
- [12] Bolzinger, M.A., Brançon, S., Chevalier, Y., Pue, F. (2015). Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides.
- [13] Le Hir, A. (2001). Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments. Masson. 8<sup>ème</sup> édition.
- [14] Thomas Boulanger. (2014). Les formes Pharmaceutiques et les voies d'administrations. Page 50.
- [15] Elsevier masson SAS. (2013). Pharmacologie et thérapeutiques.
- [16] Amélie Hüe. (2015). Administration des médicaments chez personne âgée voie cutanée.
- [17] Graham, L. P. Chimie pharmaceutique. Edition 2003.
- [18] Bourouba. (2020). Généralités sur la Pharmacologie et notions de bases sur les médicaments.
- [19] ISO 9000 :2005.
- [20] Buisine, L. (2016). La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Lorraine. Faculté de pharmacie.
- [21] Boudendouna. A., assurance qualité pharmaceutique et BPF. (2016). Page 15.
- [22] Aquilab laboratoire de biologie., manuel d'assurance qualité. (2016) Page 3.
- [23] WHO. (2014). Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques : grands principes. Technical Report Series 986.
- [24] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, (2007).



- [25] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- [26] Les Principes de L'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997).
- [27] Organisation de Coopération et de Développement Economiques, (1998).
- [28] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, (2009).
- [29] Simpson, S. (2016). Validation, calibration and qualification are extremely critical in pharmaceutical processes. Understanding the necessary in order to meet cGMP guidelines.
- [30] WHO. (2006). World Health Organization. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices : Validation. WHO Technical Report Series, N°. 937.
- [32] <https://www.google.com/maps/place/LDM+Groupe/@36.30226,6.6884392,17z/data=!3m1!4b1!4m6!3m5!1s0x12f173b0b8c9571d:0x52fbd50f260413e2!8m2!3d36.30226!4d6.6910141!16s%2Fg%2F1ptwdtyqg?hl=fr&entry=ttu>. Consulté le : 01/05/2023.
- [33] <https://ldmgroupe.com/ldm-groupe/> . Consulté le : 02/05/2023.
- [34] Notice TERBINAFINE LDM 1% ; ACSE0224-001.
- [35] Katzung. (2006). Pharmacologie fondamentale et clinique, PICCIN, 9<sup>ème</sup> édition.
- [36] [https://www.google.com/search?q=CHLORHYDRATE+DE+TERBINAFINE+STRUCTURE&client=firefox-b-d&sxsrf=APwXEdc771\\_ecprOxPkqPrmkugc3aTGkEQ:1686432801245&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwii27jg07n\\_AhW1QfEDHTTODUYQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1366&bih=643&dpr=1#imgrc=ULTrB9SmIj6nM](https://www.google.com/search?q=CHLORHYDRATE+DE+TERBINAFINE+STRUCTURE&client=firefox-b-d&sxsrf=APwXEdc771_ecprOxPkqPrmkugc3aTGkEQ:1686432801245&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwii27jg07n_AhW1QfEDHTTODUYQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1366&bih=643&dpr=1#imgrc=ULTrB9SmIj6nM) . Consulté le : 20/05/2023.
- [37] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terbinafine-hydrochloride#section=Names-and-Identifiers>. Consulté le : 20 mai 2023.
- [38] Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition.
- [39] Vilain, C. (2020). Conception et repositionnement de médicaments. Culture sciences-Chimie.
- [40] Gozzi, H ; Sahnoun, Z ; Hammami, S., Hakim, A., Ben Mahmoud, L., Zenazen, A., Zeghal, K.M. (2019). Les essais de bioéquivalence : concepts et paramètres d'évaluation. N°19 / 20.
- [41] Notice TERBINAFINE LDM 1% ; ACSE0224-001.

# **CHAPITRE II**

## **Matériels et méthodes**

## II.1. Contrôle In process

### II.1.1. Contrôle du pH

Le pH est réalisé à l'aide d'un pH-mètre sur trois points de prélèvement différents : haut, milieu, et bas de la cuve.

La norme : pH : [5,5 - 6,5]. 5 - 6,5].

### II.1.2. Contrôle de l'homogénéisation

Ce contrôle est déterminé visuellement, le mélange a pour d'obtenir une homogénéité des matières premières (principe actif et excipients).

### II.1.3. Conditionnement primaire (Salle de remplissage)

À l'aide d'une pompe, on fixe le flexible entre la cuve de stockage et la trémie. L'opérateur met les tubes vides qui sont ouverts du bas, sur une plaque pour injecter le mélange par le doseur, puis marcher le tube à la première plie pour scellage, un deuxième pour pliage, et un troisième pour estompage (N° de lot et DDP).

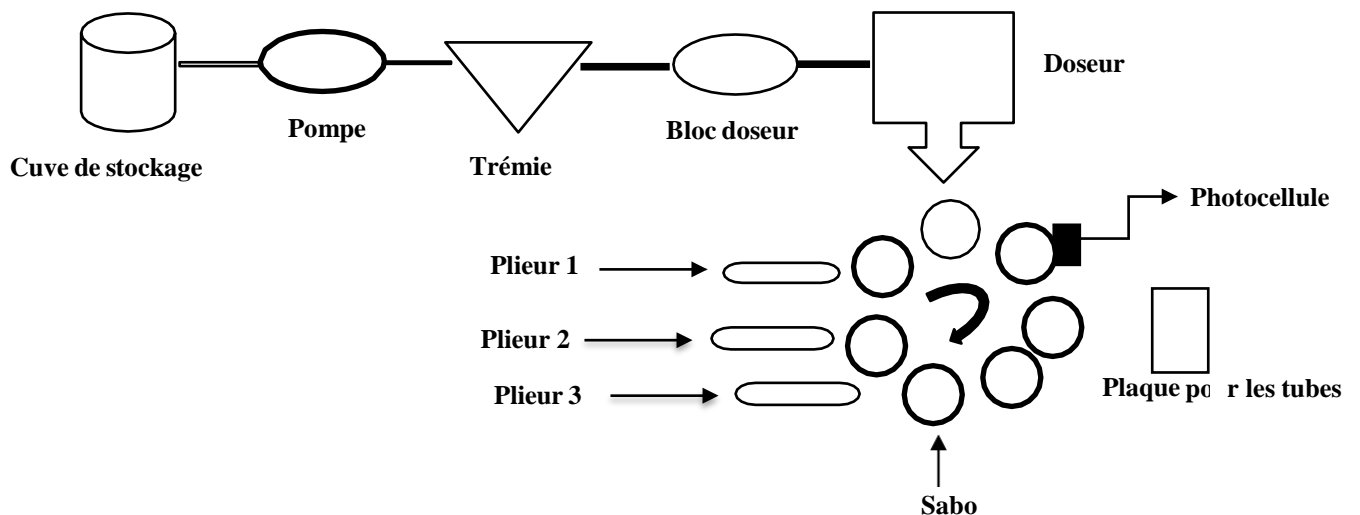


Figure II.1. Schéma explicatif de l'opération de remplissage tubes.

#### II.1.3.1. Contrôle des articles de conditionnement primaire

- Contrôle avant l'autorisation de remplissage des tubes

La masse de tubes vides (MTV) s'effectue en pesant 20 tubes vides.

$$MTV = \frac{\text{masse de 20 tubes vides}}{20}$$

- Contrôle de tube au lancement

L'opérateur prend 20 tubes pour les peser dans le but de confirmé la masse individuelle.

### Masse individuelle

**Norme :**  $(15,3 \pm 1\%) + MTV$ .  
**Loi :** Tube 1 : (masse de crème + MTV).  
Tube 2 : (masse de crème + MTV).

Pour la masse moyenne, l'opérateur prend 12 tubes.

### Masse moyenne

**Norme :**  $(15,3 \pm 2\%) + MTV$ .  
**Loi :** Tube1 : (masse de crème + MTV).  
Tube 2 : (masse de crème + MTV).

Après le contrôle des tubes au lancement, les tubes passent directement vers le conditionnement secondaire.

## II.1.4. Conditionnement secondaire

Les tubes remplis passent automatiquement vers le conditionnement secondaire pour les mettre avec les notices dans des boites. Les vignettes sont placées manuellement, à la fin les boites sont mises dans des cartons pour livrer.

### II.1.4.1. Le contrôle des articles de conditionnement secondaire

Au niveau de conditionnement secondaire, pesez les boites de chaque lot.

**La norme :**  $[26,8 - 28,8]$ .

## II.2. Techniques de dosage la plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique

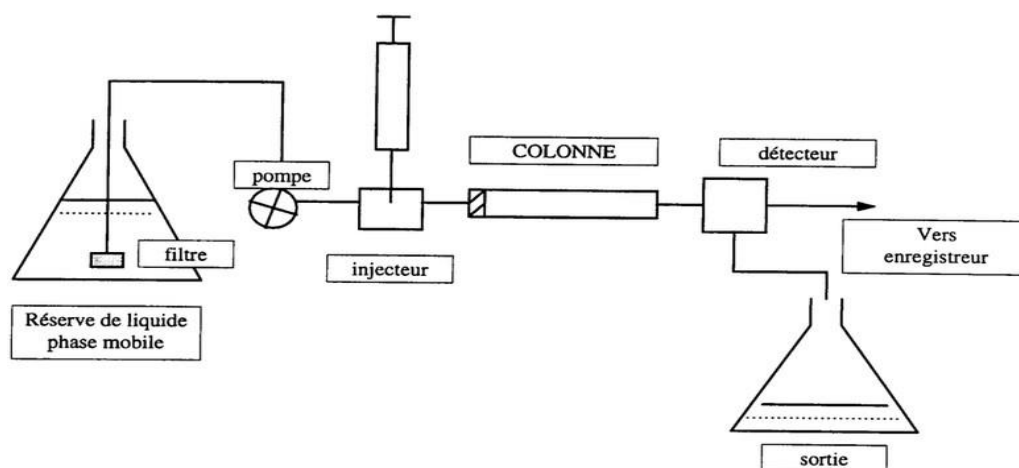
### II.2.1. Chromatographie liquide à haute performance (CLHP)

La chromatographie liquide est une technique de séparation chromatographique basée sur la répartition différentielle de substances entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui la traverse. Après la préparation de la phase mobile, il faut la filtrer pour éviter toute formation des bulles d'air dans la colonne.

#### II.2.2. Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution d'abord, puis elle sera introduite dans la phase mobile liquide (éluant). Grâce à la répartition sélective des solutés entre la phase mobile et la phase stationnaire, chaque soluté est donc soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et une force de mobilité due à la phase mobile. Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile, poussée par une pompe sous forte pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [1].

Ce principe est résumé dans la figure suivante :



**Figure II.2.** Schéma explicatif de principe de fonctionnement de CLHP [2].

Le choix des phases s'effectue selon les critères suivants :

- **Phase stationnaire**

Phase normale : se compose de gel de silice, il est très polaire. Il est donc nécessaire d'utiliser un éluant non polaires.

Phase inversée : Se compose principalement de silice greffée par des chaînes droites de 8 ou 18 atomes de carbone (C8 et C18). Cette phase est non polaire, donc un éluant polaire est nécessaire.

- **Phase mobile**

Des interactions plus ou moins fortes entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou de polarité inversée peuvent affecter le temps de rétention du soluté. La polarité de la phase stationnaire distingue deux cas de base.

Si la phase stationnaire est polaire, une phase mobile moins polaire sera utilisée et la chromatographie est dite phase normale.

Si la phase stationnaire est peu polaire, on choisit une phase mobile polaire [3].

### II.2.1.2. Appareillage

Les différentes composantes d'une chaîne CLHP sont présentées sur la figure suivante (figure II.3). Un micro-ordinateur est lié à tous les composants du système pour but de piloter tous les processus.



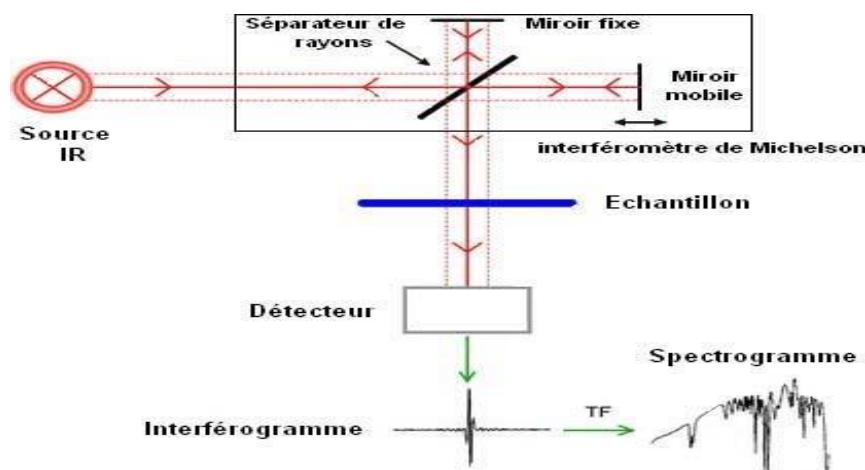
**Figure II.3.** Les organes d'une chaîne CLHP.

L'appareillage se compose de :

- Le réservoir de la phase mobile.
- La pompe.
- L'injecteur.
- La colonne.
- Le détecteur.
- L'enregistreur.

### II.2.2. La spectroscopie Infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse rapide qui permet d'identifier rapidement la fonction chimique des molécules présentes dans le matériau analysé (solide, liquide ou, plus rarement, gazeux). La technique est basée sur l'absorption du rayonnement électromagnétique infrarouge entre 1 et 50  $\mu\text{m}$  (micromètres) par l'échantillon. Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (1 à 2,5  $\mu\text{m}$ ) et moyen infrarouge (2,5 à 50  $\mu\text{m}$ ). L'infrarouge moyen est utilisé pour identifier les molécules organiques qui permettent de retenir une certaine empreinte digitale. Selon le matériau analysé et les informations requises, la spectroscopie infrarouge peut être complétée par d'autres techniques analytiques telles que la spectroscopie UV-Vis ou la spectroscopie Raman [4].



**Figure II.4.** Schéma explicatif de principe de fonctionnement de la spectroscopie d'IR [4].

### II.3. Contrôle physico-chimique des matières premières

Notre travail porte toutes les étapes de fabrication de Terbinafine LDM 1% ainsi que le contrôle qualité physico-chimique des matières premières, afin de confirmer leurs qualités aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition [5].

#### II.3.1. Principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine)

##### II.3.1.1. Caractères

**Tableau II.1.** Les caractères de principe actif.

Test	Procédure	Norme
<b>Aspect</b>	L'aspect et la couleur sont déterminés visuellement sur un plan blanc, mettre une petite quantité de la matière à examiner et à comparer avec la couleur du plan visuellement.	Une poudre blanche ou sensiblement blanche.
<b>Solubilité</b>	La solubilité est déterminée comme suit : Dans l'eau : dissoudre 10 mg de Terbinafine HCl dans 100 ml d'eau. 1 g de Terbinafine HCL dissout dans 10 ml de méthanol, éthanol et acétone successivement.	Très peu soluble dans l'eau ou peu soluble, facilement soluble dans le méthanol et l'éthanol anhydre, peu soluble dans l'acétone.

Tableau II.2. Solubilité des solvants.

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants ml
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	De 1 à 10
Soluble	De 10 à 30
Assez soluble	De 30 à 100
Peu soluble	De 100 à 1000
Très peu soluble	De 1000 à 10000
Fréquemment insoluble	Plus de 10000

### II.3.1.2. Identification par spectroscopie d'absorption IR

Le protocole expérimental suivi pour effectuer cette identification par IR est réalisé en deux lectures.

Nettoyer le plateau par l'alcool

La première lecture se fait à vide.

La deuxième lecture s'effectue sur la Terbinafine HCL en poudre.

**Norme :**

Le spectre de la Terbinafine HCL doit être identique au spectre de référence SCR.

### II.3.1.3. La réaction (a) des chlorures

Elle est basée sur le principe que les ions chlorures en solution réagissent avec le nitrate d'argent en produisant un précipité blanc qui noircit à la lumière.

Dissolvez 0,1849g de chlorhydrate de Terbinafine dans 2 ml d'éthanol anhydre R. Acidifier avec de l'acide nitrique dilué R, puis 0,4 ml de nitrate d'argent R1, agiter et laisser le reposer. Centrifuger à 2500 rpm, laver 3 fois avec un volume de 1 ml d'éthanol anhydre R. Mettre le précipité dans 2 ml de l'éthanol anhydre R en suspension ensuite ajouter 1,5 ml d'ammoniaque R.

**N.B :** Cette opération se fait rapidement et à l'abri de la lumière vive. Le surnageant ne devient pas parfaitement limpide.

**Norme :** Le précipité se dissout facilement juste après l'ajout de l'ammoniaque R, mais les particules importantes se dissolvent lentement.

### II.3.1.4. Test de perte à la dessiccation

L'essai de perte à la dessiccation a un but de contrôler l'humidité résiduelle définie dans la matière analysée. Le principe est de sécher la matière.

Mettre un creuset vide dans une étuve à 105° C pendant 30 min, récupérer le creuset et on mettre-le dans un dessiccateur pour assurer son refroidissement.



Peser le creuset vide ( $m_0$ ).

Mettre 1 g de Terbinafine HCL dans le creuset et repeser ( $m_1$ ).

Mettre le creuset rempli dans l'étuve à 105 °C pendant 2 heures. Après 2 heures récupérer le creuset et mettre dans le dessiccateur durant 10 min, Repesez-le ( $m_2$ ).

**Norme :** au maximum 0,5 %

$$\text{Loi : } 100 \times \frac{(m_1 - m_2)}{m_1 - m_0}$$

### II.3.1.5. Test des cendres sulfuriques

Ce test permet de quantifier les substances inorganiques contenues dans la Terbinafine HCL. Peser le creuset vide ( $W_1$ ), ajouter 1 g de la matière à examiner, repeser le creuset rempli ( $W_2$ ). Ajouter 1 ml de l'acide sulfurique sur la matière.

Chauffer sur une plaque chauffante jusqu'à ce que le mélange soit bien brûlé et disparition des vapeurs blanches, Mettre le creuset dans un four à moufle à 600 °C pendant 2 heures.

Après 2 heures mettre le creuset dans un dessiccateur.

Repeser le creuset ( $W_3$ ).

**Norme :** au maximum 0,1 %.

$$\text{Loi : } 100 - \left[ \frac{W_1 - W_3}{W_2 - W_1} \times 100 \right].$$

### II.3.1.6. Dosage par titrage potentiométrique

Un titrage potentiométrique est une méthode de titrage par potentiomètre basée sur la mesure de potentiel électrique d'une solution entre deux électrodes en fonction du volume de titrant ajouté dans le but de déterminer la concentration d'une espèce chimique dans cette solution.

Peser 0,250 g de chlorhydrate de Terbinafine dans un bécher et ajouter 50 ml de l'éthanol à 96 % R puis 5 ml de l'acide chlorhydrique 0,01 M.

Titre par l'hydroxyde de sodium 0,1 M.

**Norme :** [99,0% – 101,0%].

$$T\% = \frac{V_{\text{exp}} - V_{\text{b}}}{V_{\text{theo}}} \times 100 \times \left( \frac{\text{Titre } b}{0,1} \right) \times \left( \frac{100}{(100 - \text{LOD})} \right)$$

T% : teneur de Terbinafine HCL.

$V_{\text{exp}}$  : volume expérimental.

$V_{\text{b}}$  : volume de blanc.  $V_{\text{theo}}$  : volume théorique.

$T_{\text{b}}$  : titre de blanc.

LOD : la teneur en eau.

### II.3.1.7. Substances apparentées par chromatographie liquide (CLHP)

Ce test est effectué à l'abri de la lumière et par la technique chromatographique liquide CLHP. Pour effectuer ce test il faut tout d'abord préparer la phase mobile selon la loi suivante :

Phase mobile :  $\emptyset m = tr \times \text{nombre d'injections} \times \text{débit}$ .  
 $tr$  : le temps de rétention.

Mélanges de solvants :

- Solvants A : un volume de 50:50 de l'acétonitrile R et l'eau R.
- Solvants B : un volume de 40:60 de l'acétonitrile R et méthanol R.

- **Préparation des solutions**

Pour effectuer le dosage de principe actif il est nécessaire de préparer les solutions à utilisées.

**Tableau II.3.** Les préparations des différentes solutions.

Solution	Procédure
<b>Solution tampon</b>	Un volume de 2 ml de triméthylamine R1 puis compléter avec l'eau R jusqu'à 950 ml. Ajuster avec un mélange de 5 ml d'acide acétique glacial R et 95 ml d'eau R à pH=7,5 Compléter le volume avec l'eau R jusqu'à 1000,0 ml.
<b>Solution à examiner</b>	Peser 25 mg de la matière à examiner et dissolvez-la dans le mélange de solvants A puis compléter avec un volume de 50,0 ml de mélange des solvants A.
<b>Solution témoin (a)</b>	Peser 5 mg de Terbinafine pour conformité du système SCR (contenant les impuretés B et E) par la suite, dissolvez-la dans un volume de 10,0 ml du mélange de solvants A.
<b>Solution témoin (b)</b>	Dans une fiole de 100 ml mettre un volume de 1,0 ml de la solution à examiner, puis compléter le volume jusqu'au trait de jauge avec le mélange de solvants A. Dans une fiole de 10 ml, prélever un volume de 1,0 ml de la solution préparée précédemment et compléter avec le mélange de solvants A jusqu'au trait de jauge.

Pour effectuer ce test il faut préparer aussi la colonne chromatographique en respectant les conditions présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II.4.** Conditions chromatographiques pour substances apparentées.

Paramètres	Conditions
Dimensions	l= 0,15 m ; Ø= 3,0 mm.
Phase stationnaire	Gel de silice octadécylsilylé post greffé pour chromatographie R à particules sphériques de 5 µm.
Température	40° C.
Phase mobile	Phase mobile A : solution tampon, un mélange des volumes 30 :70 du mélange de solvants B. Phase mobile B : solution tampon, un mélange des volumes 5 :95 du mélange de solvants B.
Débit	0,8 ml/min.
Détection	Par spectrophotométrie à 280 nm.
Injection	20 µL.

**Tableau II.5.** Système de gradient de la phase mobile.

Intervalle (min)	Phase mobile A (% V/V)	Phase mobile B (% V/V)
0-4	100	0
4-25	100 → 0	0 → 100
25-30	0	100

Calcul de temps de rétention : (tr).

$$tr = tr \text{ relatif} \times tr \text{ de pic principal du Terbinafine HCl.}$$

### II.3.1.8. Identification des impuretés

Ce test est effectué par l'utilisation de chromatographie CLHP. Nous avons utilisé les mêmes conditions chromatographiques que celle utilisées pour la substance apparentée du principe actif, ainsi que les mêmes phases mobiles et la même solution, dans le but d'identifier les pics relatifs aux impuretés B et E, en comparant le chromatogramme du système SCR et celui de la solution témoin (a).

Le temps de rétention de la Terbinafine HCl est environ à 15 min :

- Impureté B : environ 0,9 min.
- Impureté E : environ 1,7 min.

#### Norme :

Impureté B : ≤0,15%.  
 Impureté E : ≤0,05%.  
 Impureté inconnue : ≤0,1%.  
 Total des impuretés : ≤0,3%.

### II.3.2. Alcool benzylique

#### II.3.2.1. Caractère

**Tableau II.6.** Les caractères de l'alcool benzylique.

Test	Procédure	Norme
<b>Aspect</b>	L'aspect et la couleur sont déterminés à l'œil nu sur un plan blanc, on met une petite quantité de la matière à examiner et à comparer avec la couleur du plan visuellement.	Liquide huileux, limpide, incolore.
<b>Solubilité</b>	Le but est de vérifier la solubilité de l'alcool benzylique dans plusieurs solvants (l'eau, l'éthanol 96%, les huiles grasses et les huiles essentielles).	Soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol 96%, aux huiles grasses et huiles essentielles.

#### II.3.2.2. Identification par spectroscopie IR

Ce test a été effectué par la technique de spectroscopie infrarouge, à l'aide de l'appareil spectrophotomètre de type Fourier. Le spectre obtenu de l'alcool benzylique est comparé avec celui du SCR (standard).

Tarer premièrement par le vide pour calibrer l'appareil et effectuer une première lecture.

Mettre une quantité de l'alcool benzylique sur la plaque de l'appareil.

**Norme :** Il doit être identique au spectre de référence SCR.

#### II.3.2.3. Autres tests

**Tableau II.7.** Autres tests effectués sur l'alcool benzylique.

Test	Procédure	Norme et loi
<b>Acidité</b>	Ce test est effectué par la méthode de titrage colorimétrique par l'indicateur coloré phénolphtaléine R. Dans un bécher, mettre 10 ml d'alcool benzylique. Ajouter 10 ml d'éthanol à 96 % R et 1 ml de phénolphtaléine R. Dans une burette graduée, mettre l'hydroxyde de sodium 0,1 M.	Le virage de la couleur au rose nécessite un volume de l'hydroxyde de sodium inférieur ou égal à 1 ml.
<b>Densité</b>	Ce test est effectué par l'utilisation d'un pycnomètre. Peser une fiole vide de 20 ml ( $m_v$ ). Remplis la fiole par l'eau R (le blanc $m_b$ ). Remplis à nouveau la fiole par l'alcool benzylique et repeser ( $m_e$ ).	[1,043 - 1,049]. <b>Loi</b> $d = \frac{m_e - m_v}{m_b - m_v}$

<b>Résidu à l'évaporation</b>	La teneur en résidu sec est exprimée en pourcentage par rapport au poids de l'échantillon. La méthode de mesure consiste à mettre 10g de l'alcool benzylique ( $m_1$ ) à l'étuve à 200 °C pendant 1h, après refroidissement en dessiccateur nous avons obtenu une masse constante ( $m_2$ ). La différence entre $m_1$ et $m_2$ ne doit pas dépasser 5 mg.	Maximum 0,05 % (5mg). Loi : $m_2 - m_1$
-------------------------------	--	---

### II.3.3. Acide cétylique (alcool)

#### II.3.3.1. Caractère

**Tableau II.8.** Les caractères de l'acide cétylique.

Test	Procédure	Norme
<b>Aspect</b>	L'aspect et la couleur sont déterminés visuellement sur un plan blanc, mettre une petite quantité de la matière à examiner et à comparer avec la couleur du plan visuellement.	Poudre, masse, paillette, ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.
<b>Solubilité</b>	Le but est de vérifier la solubilité de l'alcool cétylique dans plusieurs solvants (l'eau, l'éthanol 96%, les huiles grasses et les huiles essentielles).	Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96%. Il est miscible aux huiles végétales et animales, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.
<b>Aspect de la solution</b>	Ce test a pour but de déterminer l'apparition de l'acide cétylique. Dissolvez 0,50 g de l'échantillon à examiner dans 20 ml de l'éthanol à 96 % chauffé à l'ébullition. Laisser refroidir.	Solution limpide et incolore par rapport à la solution témoin.
<b>Point de fusion</b>	Ce test est effectué par fusiomètre, pour but de déterminer et donné la pureté de l'alcool cétylique. Dans le capillaire, mettre la poudre et régler l'intervalle puis effectuer une lecture.	[46°C - 52°C]. <b>Loi :</b> $T_{moyenne} = \frac{(T_i + T_f)}{2}$ <b>T<sub>i</sub></b> : température initiale. <b>T<sub>f</sub></b> : température finale.

#### II.3.3.2. Indice d'acidité

Il est déterminé pour vérifier l'état de détérioration de la matière à examiner.

Dissolvez 10.00 g de l'acide cétylique dans 50 :50 EtOH 96 % éther de pétrole, puis chauffer à environ 90°C.

Effectuer un titrage en présence de phénolphthaléine R<sub>1</sub>, après la dissolution par l'hydroxyde de potassium 0.1 M ou par l'hydroxyde de sodium 0,1 M.

Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste pendant au minimum 15 s (V volume du l'hydroxyde de sodium 0,1 M).

**Norme :** au max 1,0.

$$\text{Loi : Indice d'acidité : } I_a = \frac{5,611 \times V}{m}$$



### II.3.3.3. Indice d'iode

Ce test a pour but de déterminer la quantité totale d'acides gras insaturés dans l'alcool cétylique.

Dissolvez 2,00 g d'alcool cétylique dans du chlorure pour obtenir 25 ml de solution. Dans un récipient de 250 ml, une quantité de l'alcool cétylique a été dissout dans 15 ml de chloroforme après ajout de 25 ml bromure d'iode.

Mets-le à l'obscurité pendant 30 min, en agitant fréquemment, puis ajouter 10 ml d'une solution de d'iodure de potassium à 100g/L et 10 ml d'eau purifiée.

Effectuer un titrage par le thiosulfate de sodium 0,1 M en agitant énergiquement jusqu'à la disparition partielle de la couleur jaune. Ajouter 5 ml de solution d'amidon.

Continuer le titrage en ajoutant goutte à goutte de thiosulfate de sodium 0,1 M jusqu'à la disparition totale de la couleur ( $V_1$  ml de thiosulfate de sodium 0,1 M).

Effectuer un essai à blanc dans les mêmes conditions ( $V_2$  ml de thiosulfate de sodium 0,1 M).

**Norme :** au max 2,0.

$$\text{Loi : Indice d'iode : } I_i = \frac{1,269(V_2 - V_1)}{m}$$

### II.3.4. Hydroxyde de sodium (NaOH)

#### II.3.4.1. Caractère

**Tableau II.9.** Les caractères de l'hydroxyde de sodium.

Test	Procédure	Norme
<b>Aspect</b>	L'aspect et la couleur sont déterminés visuellement sur un plan blanc.	Masses cristallines, blanches ou sensiblement blanches, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques.
<b>Solubilité</b>	Le but est de vérifier la solubilité de l'hydroxyde de sodium dans plusieurs solvants (l'eau et l'éthanol 96%).	Très soluble dans l'eau. Facilement soluble dans l'éthanol à 96%.
<b>Aspect de la solution</b>	L'aspect de la solution a été examiné visuellement par la comparaison de la solution S avec la solution témoin. Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau R.	Limpide et incolore.
<b>Carbonates</b>	Détermine la quantité de carbonates contenue dans la matière à examiner. Calculer en $\text{Na}_2\text{CO}_3$ comme déterminer dans le dosage.	Au max 2 %.
<b>Chlorures</b>	Dissolvez 0,25 g d'hydroxyde de sodium dans 5 ml d'eau R. Acidifier avec 4 ml d'acide nitrique R. Compléter à 15 ml avec de l'eau R.	Au max 200 ppm.



<b>Sulfate</b>	Dissolvez 0,75 g d'hydroxyde de sodium dans 6 ml d'eau distillée R. Ajuster à pH 7 avec l'acide chlorhydrique R. Compléter avec l'eau distillée R à 15 ml.	Au max 200 ppm.
----------------	--	-----------------

### II.3.4.2. Identification

Pour effectuer l'identification de l'hydroxyde de sodium, il est nécessaire de préparer les solutions à utiliser.

**Tableau II.10.** La préparation de solution S utilisée pour l'identification de l'hydroxyde de sodium (réaction (a)).

<b>Solution</b>	<b>Procédure</b>
<b>Solution S</b>	C'est la solution préparée de la solution standard. Dissolvez 5,0 g d'hydroxyde de sodium dans 12 ml d'eau R. Ajouter 17 ml d'acide chlorhydrique R <sub>1</sub> , ajuster à pH 7 avec une solution d'acide chlorhydrique R 103g/L (V = 12,15 ml.). Compléter à 50 ml avec de l'eau R.

**Tableau II.11.** Identification de l'hydroxyde de sodium.

<b>Test</b>	<b>Procédure</b>	<b>Norme</b>
<b>pH</b>	Ce test a été effectué avec un pH-mètre mené d'une électrode. Dissolvez 0,1 g d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau R. Prélever 1 ml de solution et compléter à 100 ml avec le même solvant.	Au minimum 11,0.
<b>Réaction (a) du sodium</b>	Ce test est effectué pour déterminer si la matière à examiner contient de sodium. 2 ml de solution S donnent.	Formation d'un précipité blanc et dense.

### II.3.4.3. Dosage

Le dosage est effectué par la technique de titrage en présence d'un indicateur coloré phénolphtaléine.

Dissolvez 2,000 g de la matière à examiner dans environ 80 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Effectuer un titrage avec l'acide chlorhydrique 1 M en présence de 0,3 ml de phénolphtaléine.

Puis ajouter 0,3 ml de méthylorange R.

Continuer le titrage avec l'acide chlorhydrique 1 M.

**Norme :** [97,0 % - 105%].

## II.4. Produit fini

Après les analyses physico-chimiques effectuées sur les matières premières, il est nécessaire de contrôler la qualité du produit fini par des analyses physico-chimiques afin de confirmer sa qualité aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition ]19[.

## II.4.1. Contrôle physico-chimique

## II.4.1.1. Caractère

Des différentes analyses physico-chimiques ont été effectuées sur le produit fini.

**Tableau II.12.** Les caractères de produit fini.

Test	Procédure	Norme
Aspect	L'aspect est contrôlé visuellement sur un plan blanc.	Crème blanche exempte de bulle d'air.
Examen microscopique	Mettre une quantité de produit fini sur une lame avec une goutte d'eau puis mettre la lamelle et observer sous microscope.	Emulsion fine, homogène, et principe actif doit être dispersé dans émulsion.
pH	Ce test a été effectué à l'aide d'un pH-mètre. Il a été mesuré après avoir préparé une solution de 5 g de crème Terbinafine 1% dissout dans 100 ml d'eau purifié.	[5,0 – 7,0].
Masse unitaire/ Masse moyenne	Peser 10 tubes (sans bouchons). Vider les tubes et rincer avec de l'eau puis repeser.	Masse moyenne : [14,893 g - 15,313 g]. <b>Loi :</b> $\text{masse moyenne} = \frac{\sum \text{masse de 10 tubes remplis}}{10}$  Masse individuelle = tube remplis – tube vide.

## II.4.1.2. Dosage par CLHP

- Principe actif

Pour effectuer le dosage de la Terbinafine HCl par la méthode chromatographique CLHP, il est nécessaire de préparer les solutions suivantes :

**Tableau II.13.** La préparation de solution pour dosage par CLHP de principe actif de produit fini.

Solution	Procédure
<b>Solution phosphate dipotassique à 1,74 g/L (tampon) : <math>K_2HPO_4</math>.</b>	0,435 g → 250 ml (E.P). x → 1,74 g $K_2HPO_4$ dans un 1L (E.P). x = 0,0030276 g. Dissoudre 0,003276 g de $K_2HPO_4$ dans 250 ml d'eau purifiée et ajuster le pH à 7,5 par le $H_2PO_4$ (préparation à l'abri de la lumière).
<b>Solution standard : (STD).</b>	Dans une fiole jaugée de 20 ml, mettre 20 mg de Terbinafine HCl standard et ajouter la phase mobile puis agiter. Compléter jusqu'au trait de jauge avec le même solvant. Diluer 1 ml de la solution obtenue dans 25 ml de méthanol.
<b>Solution essai : (E).</b>	Dans une fiole de 10 ml, peser 1g de produit fini et ajouter le méthanol, chauffer sur agitation énergique.

	<p>Laisser refroidir puis compléter au volume avec le même solvant (solution mère 1).</p> <p>Dans une fiole de 25 ml, prendre 1 ml de la solution mère et compléter à 25 ml méthanol.</p>
--	---

Remplir les vials et lancer CLHP (sous l'ordre : blanc, STD, Essai).

Pour effectuer ce test il faut préparer aussi la colonne chromatographique en respectant les conditions présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II.14.** Conditions chromatographiques pour le dosage de principe actif de produit fini.

Paramètres	Conditions
Colonne	ZORBAX ECLIPSE C18 150 mm × 4,6 mm 5 µm ou équivalente.
Phase mobile	Acétonitrile, méthanol, solution phosphate dipotassique (55\25\20 V\V\V).
Débit	1,3 ml\min.
Température	25°C.
Injection	20 µL.
T d'analyse	20 min.
Longueur d'onde λ	224 nm.

### Procédure

Injecter un volume de 20 µl séparément de : blanc, STD et de l'essai.

**Tableau II.15.** Séquence d'injection pour le dosage de principe actif (PF).

N°	Injection	Nombre d'injections
1	Blanc	1
2	STD	5
3	Essai	3

Après la réalisation de test des chromatogrammes doivent être obtenus et pour cela le pourcentage de Terbinafine est calculé selon la loi suivante :

$$\text{Terbinafine Hcl \% (m/m)} = \frac{A_e}{A_s} \times \frac{C_s}{C_e} \times \frac{T}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times 100$$

$A_e$  : aire du pic de la Terbinafine HCl dans la solution essai.

$A_s$  : aire moyenne de pic de Terbinafine HCl dans la solution standard.

$C_s$  : concentration en Terbinafine HCl de la solution standard en mg/ml.

$C_e$  : concentration en Terbinafine HCl de la solution essai en mg/ml.

T : titre de la Terbinafine HCl standard (m/m) sur sa base anhydre.

LOD : teneur en eau de la Terbinafine HCl standard (% m/m).

- **Conservateur (Alcool benzylique)**

Pour effectuer le dosage de conservateur il est nécessaire de préparer les solutions à utilisées.

**Tableau II.16.** Présente la préparation de solutions pour le dosage de conservateur de produit fini.

Solution	Procédure
<b>Solution standard : (STD).</b>	Dans une fiole jaugée de 50 ml, mettre 100 mg d'alcool benzylique standard et ajouter le méthanol puis agiter. Compléter par le méthanol à 50 ml (solution standard mère). Dans une fiole de 25ml, prendre 5 ml de solution standard mère et ajouter à 25 ml par le méthanol (solution standard diluée).
<b>Solution essai.</b>	Dans une fiole de 50 ml, mettre 1g produit fini et ajouter le méthanol sous agitation magnétique. Laisser refroidir et compléter jusqu'au trait de jauge par le méthanol.

Ce dosage a été effectué dans les conditions chromatographiques résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II.17.** Condition chromatographique pour le dosage de conservateur de produit fini.

Paramètres	Conditions
<b>Colonne</b>	C18 250 mm × 4,6 mm 5 µm ou équivalente.
<b>Phase mobile</b>	Acétonitrile, eau, acide acétique glaciale (120/380/2,5 V/V/V).
<b>Débit</b>	1,5 ml/min.
<b>Température</b>	25°C.
<b>Injection</b>	20 µL.
<b>Temps d'analyse</b>	10 min.
<b>Longueur d'onde <math>\lambda</math></b>	254 nm.

#### Procédure

Injecter un volume de 20 µl séparément de : blanc, STD et de l'essai.

**Tableau II.18.** Séquence d'injection pour le dosage de conservateur (PF).

N°	Injection	Nombre d'injections
1	Blanc	1
2	STD	5
3	Essai	3

**Norme :** [90% - 110%].

$$\text{alcool benzylique \%}(m/m) = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{T}{100} \times 100$$

Ae : aire du pic de la Terbinafine HCl dans la solution essai.

As : aire moyenne de pic de Terbinafine HCl dans la solution standard.

Cs : concentration en Terbinafine HCl de la solution standard en mg/ml.

Ce : concentration en Terbinafine HCl de la solution essai en mg/ml.

T : titre de la Terbinafine HCl standard (m/m) sur sa base anhydre.

#### II.4.1.3. Substance apparentée par CLHP

Ce test est effectué par la technique de CLHP.

Pour effectuer le dosage des substances apparentées, il est nécessaire de préparer les solutions à utilisées.

**Tableau II.19.** Présente la préparation des solutions pour la substance apparentée de produit fini.

Solution	Procédure
<b>Solution phosphate dipotassique (solution tampon).</b>	Préparer la solution de la même façon qu'était préparée dans le dosage de principe actif.
<b>Solution de la conformité du système : (SC).</b>	Peser 20 mg de chlorhydrate de Terbinafine standard. Dans une fiole de 20 ml, dissoudre la quantité précédente dans la phase mobile et bien agité. Compléter avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge. Mettre la fiole dans un bain ultrason pour assurer que la matière est bien dissoute. $C_{\text{Terbinafine HCl}} = 40 \mu\text{g/ml}$ .
<b>Solution standard mère : (STD).</b>	Peser 10 mg de chlorhydrate de Terbinafine standard dans une fiole de 10 ml. Ajouter un volume de la phase mobile pour dissoudre la matière et bien agiter. Compléter le volume avec la même phase mobile utilisée. Mettre au bain ultrason. $C_{\text{Terbinafine HCl}} = 1000 \mu\text{g/ml}$ .
<b>Solution standard 1 : (STD1).</b>	Dans une fiole de 25 ml mettre 0,75 ml de la solution standard mère. Compléter le volume avec méthanol.

	Effectuer une dilution, prélever un volume de 2 ml de la solution précédente et mettre dans une fiole de 20 ml et compléter le volume avec le méthanol. $C_{\text{Terbinafine HCl}} = 3 \mu\text{g/ml}$ .
<b>Solution standard 2 : (STD2).</b>	Prélever un volume de 2,5 ml de la solution standard mère et métrez-le dans une fiole de 25 ml. Compléter le volume avec de méthanol. Effectuer une dilution, prélever 1 ml de la solution précédente et métrez-le dans une fiole de 20 ml. Compléter le volume avec de méthanol. $C_{\text{Terbinafine HCl}} = 5 \mu\text{g/ml}$ .
<b>Solution essai : (E).</b>	Peser 2 g de produit fini dans un bécher de 50 ml. Ajouter un volume de 10 ml de méthanol pour HPLC. Effectuer un chauffage complet jusqu'à fusion complète de la solution. Mettre le bécher dans un bain ultrason pendant 5 min. Après 5 min laissait refroidir. Récupérer le méthanol dans une fiole de 20 ml. Avec un volume de 10 ml de méthanol, répéter l'opération. Compléter le volume avec le même solvant. $C_{\text{Terbinafine HCl}} = 1000 \mu\text{g/ml}$ .

Pour effectuer ce test il faut préparer aussi la colonne chromatographique en respectant les conditions présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II.20.** Conditions chromatographiques pour substance apparentée (PF).

Paramètres	Conditions
<b>Colonne</b>	C 18 150 mm × 4,6 mm 5 $\mu\text{m}$ ou équivalente.
<b>Débit</b>	1.5 ml /min.
<b>Phase mobile</b>	Acétonitrile, méthanol, solution phosphate dipotassique pH=7,5. (50 : 25 : 25 V/V/V).
<b>Langueur d'onde</b>	224 nm.
<b>Volume d'injection</b>	20 $\mu\text{l}$ .
<b>Température</b>	Ambiante (25°C).
<b>Temps d'analyse</b>	27 min.

### Procédure

Injecter un volume de 20  $\mu\text{l}$  séparément de : blanc, SC, STD mère, STD 1, STD 2 et de l'essai.

**Tableau II.21.** Séquence d'injection pour substance apparentée (PF).

N°	Injection	Nombre d'injections
1	Blanc	2
2	SC	2
3	STD 1	6
4	STD 2	6
5	Essai	2

**La teneur de l'impureté A :**

$$\text{Imp A \% (m/m)} = \frac{Ae}{As} \times \frac{Cs}{Ce} \times \frac{Tstd}{100} \times \frac{100 - LOD}{100} \times 100$$

*Ae* : aire de pic de l'impureté A dans la solution essai.

*As* : aire moyenne du pic de la Terbinafine HCl dans la solution standard 1.

*Cs* : concentration en Terbinafine HCl de la solution standard 1.

*Ce* : concentration en Terbinafine HCl de la solution essai.

*Tstd* : titre de la Terbinafine HCl standard (m\m) sur sa base anhydre.

*LOD* : teneur en eau de la Terbinafine HCl standard (%m\m).

**La teneur des impuretés non spécifiée**

Calculer de la même manière détaillée auparavant nous avons calculer le taux des impuretés non spécifiées.

**La résolution****Norme :**

Résolution :  $\leq 2,0$  entre les pics l'impureté B et de la Terbinafine.

$$\text{Résolution : } Rs = 2 \phi \frac{tr2 - tr1}{A1^{\frac{1}{2}}(1) + A2^{\frac{1}{2}}(2)} \phi$$

**Rs** : Résolution., **tr** : Temps de rétention., **A** : Aire.

## Total des impuretés

Total des impuretés % (m/m) = Somme toutes les impuretés.

**Norme :**

Impureté A :  $\leq 0,3\%$ .

Chaque impureté :  $\leq 0,5\%$ .

Total des impuretés :  $\leq 0,5\%$ .

### II.4.2. Contrôle microbiologique

Après les analyses physico-chimiques effectuées sur le produit fini, il est nécessaire de contrôler la qualité microbiologique de produit fini afin de confirmer sa qualité aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition [5].

#### II.4.2.1. Matériels et réactifs

##### Matériels utilisés

- Boite de pétri 90 mm et 55 mm.
- Pipettes pasteur stériles.
- Pipettes graduées stériles.
- Tubes à essai stériles.
- Flacons avec bouchons stériles.
- Poire.

##### Équipements

- Bec bunsen.
- Incubateur à 23°C de marque : MEMMERT\ICP 500.
- Incubateur à 33°C de marque : BINDER\BD 115.
- Compteur de colonies.
- Agitateur vortex.
- Bain marie de marque : MEMMERT\WNB 14.

##### Milieux de culture utilisés

- Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja "TSA" liquéfié à 45°C.
- Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose "VRBG".
- Milieu gélosé mannitol-sel (Chapman).
- Milieu gélosé Cétrimide.
- Milieu Sabouraud.

##### Réactifs utilisés

- Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH= 7 "TSE".
- Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja "TSB".
- Milieu d'enrichissement pour les entérobactéries Mossel.



### II.4.2.3. Germes recherchés

Au cours de contrôle microbiologique, il existe deux types de recherche :

- Le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT) et levures et moisissures totales (DMLT).
- La recherche des germes spécifiques (*Entérobactéries*, *Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa*).

### II.4.2.4. Préparation de l'échantillon

- **Échantillonnage**

Prendre 5 échantillons pour chaque lot au hasard au niveau de conditionnement secondaire.

- **Préparation de l'échantillon mère**

Dans un flacon stérile, peser 10g de produit fini (pour l'échantillon mère) et ajouter 90 ml de Tryptone Sel Eau (TSE) au niveau de la zone stérile, puis homogénéiser à l'aide d'un agitateur vortex.

### II.4.2.5. Test de dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, levures et moisissures totales

Ce test a été effectué par un ensemencement en profondeur qui est basé sur l'incorporation de 1 ml de l'échantillon (suspension microbienne) dans une boîte de Pétri vide, puis couler le milieu de culture en surfusion et en faire homogénéiser la suspension microbienne avec la masse du milieu.

Dans 2 boîtes de pétris de 90 mm bien identifiées, mettre 1 ml de l'échantillon.

Puis ajouter un volume entre 15 et 20 ml du milieu liquéfié en surfusion à 45°C.

Le milieu TSA (gélose tryptone-soja) pour les DGAT (dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux) et incuber à 33°C pendant 5 jours.

Pour les DLMT (dénombrement des levures et moisissures totales) on utilise le milieu SDA (gélose Sabouraud) puis incuber à 23-25°C durant 7 jours. Préparer 2 boîtes de pétris comme un témoin négatif (TSA et SDA).

**Norme :**

Pour les germes aérobies mésophiles viables totaux :  $\leq 10^2$  UFC/g.

Pour les levures et moisissures totales :  $\leq 10$  UFC/g.

$$N \left( \frac{UFC}{g} \right) = \frac{N1+N2}{2}$$

Avec :

N(UFC/g) : nombre d'UFC/g.

N1 : Nombre des colonies dénombrées sur la boîte 1.

N2 : Nombre des colonies dénombrées sur la boîte 2.

### II.4.2.6. Recherche des germes spécifiques

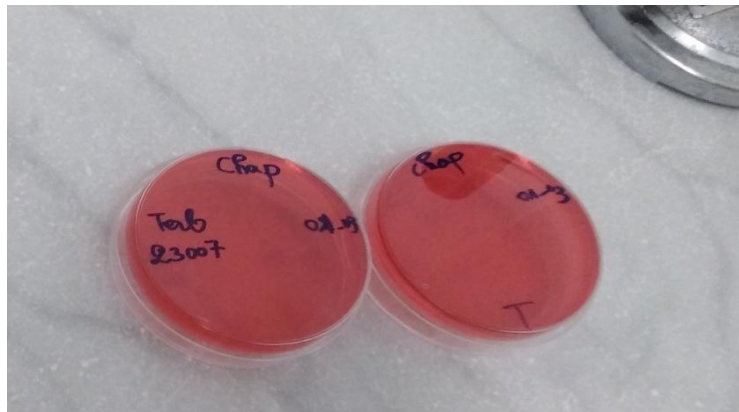
#### a. Recherche *Staphylococcus aureus*

Dans un flacon ensemencer un volume de 10 ml de l'échantillon dans 100 ml du milieu TSB (gélose tryptone soja).

**Norme :** absence totale des germes.

Incuber à 33°C pendant 24 heures.

Après l'incubation préparer 2 boîtes de pétris bien identifiées (l'une des boîtes est un témoin). Ensemencer sur surface sur un milieu Chapman, cette technique est basée sur le coulage de la gélose pré-fourni ou choisi sur une boîte de Pétri par la suite en mettre l'échantillon et ensemencer à l'aide d'une pipette Pasteur.



**Figure II.5.** Les 2 boîtes de pétris ensemencées sur un milieu Chapman.

Incuber à 33°C durant 72 heures.

Après 72 heures, effectuer une lecture :

En cas de la présence des colonies jaunes ou blanches entourées d'une zone jaune signifient une présence des *S. aureus* donc on effectue une identification microscopique.

Si les colonies obtenues sont non identifiées donc on va effectuer un test par des galeries biochimiques.

#### b. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*

Dans un flacon ensemencer un volume de 10 ml de l'échantillon dans 100 ml du milieu TSB.

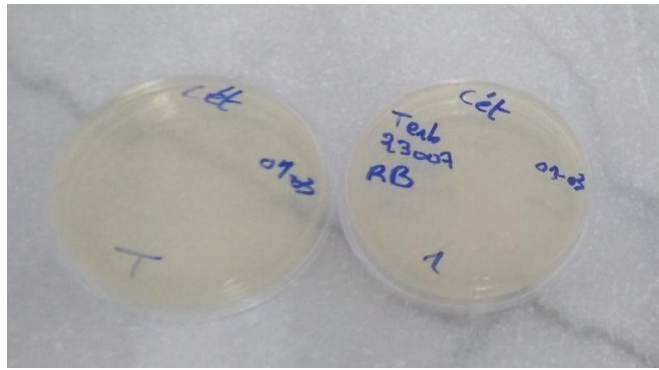
**Norme :** absence totale des germes.

Homogénéiser et incuber à 33°C pendant 24 heures.

Après l'incubation et sur 2 boîtes de pétris bien identifiées et remplies par un milieu Cétrimide, effectuer un ensemencement sur surface.

Incuber à 33°C durant 72 heures.

Après 72 heures, effectuer une lecture.



**Figure II.6.** Les 2 boîtes de pétris ensemencées sur un milieu Cétrimide.

### c. Recherche entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives

#### Étape 1 : (pré-incubation)

Dans un flacon, peser 10g de produit fini et ajouter 90 ml de TSB puis homogénéiser à l'aide d'une agitation (pour faciliter la mise en suspension et avoir un rapport de dilution  $10^{-1}$ ).

Incubation pendant 2 à 5h à 23°C.

(Enrichissement sur milieu TSB pour favoriser la croissance bactérienne).

#### Étape 2 :

Après 2h effectuer une série de dilutions :

- Prendre 10 ml de la dilution  $10^{-1}$  et le mettre dans un flacon qui contient 90 ml de TSB puis prendre 10 ml de dilution  $10^{-2}$  et mettre dans le 3<sup>e</sup> flacon et ainsi de suite.
- D'autre part, dans des quatre flacons mettre 100 ml de Mossel, prélever 10 ml de chaque flacon de la série de dilutions précédente et mettre dans les flacons qui contiennent 100 ml de Mossel.

Incubation des flacons à 30°C pendant 48h.

#### Étape 3 : (re-piquage).

Après 48h :

- Prendre les flacons.
- Ensemencer sur milieu VRBG (ensemencement en surface).
- Incuber à 33°C durant 24h.

Après 24h effectuer une lecture :

- Absence : conforme.
- Présence : dénombrer les colonies et comparer avec le tableau.

**Norme :** absence totale des germes.

**Tableau II.22.** Nombre probable de bactéries par gramme de produit selon les différents facteurs de dilution.

Facteur de dilution			Nombre probable de bactéries par gramme de produit
10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	
+	+	+	<10 <sup>3</sup>
+	+	-	<10 <sup>3</sup> et >10 <sup>2</sup>
+	-	-	<10 <sup>2</sup> et 10
-	-	-	<10

## II.5. Contrôle des articles de conditionnement secondaires (étuis et notices)

Les analyses se font en comparaison avec le BAT (bon à tirer) et Pantone.

**II.5.1. BAT :** est un bon de référence fourni par le service des affaires réglementaires pour valider les étuis et les notices d'un médicament, il contient un calque à notice ainsi un ensemble des normes à propos des dimensions des étuis, grammage et code d'article pour vérifier si les étuis et les notices répondent aux normes. Chaque médicament a sa référence BAT.

**II.5.2. Pantone :** est un catalogue des couleurs classées par références pour vérifier si l'étui répond aux normes.



**Figure II.7.** Représente PANTONE.

### II.5.3. Analyses des étuis et notices

**Tableau II.23.** Les analyses des étuis et notices.

	Test	Norme
Notice	Aspect	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.
	Code à barre.	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.
	Code d'article.	Il doit être identique à celui qui est mentionné dans BAT.
	Couleur.	Elle doit être identique à Pantone.
	Dimension.	Egale à 210mm (longueur). Egale à 145mm (largeur). largeur × longueur = mm
	Grammage.	40-60 g/m <sup>2</sup> . $P / S = \frac{S_{notices(masse\ moyenne)}}{(largeur \times longueur)}$ Avec : P : poids.

		<p>S : surface. L'unité de grammage : g/m<sup>2</sup>.</p>
<b>Etuis</b>	Aspect	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.
	Code à barre.	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.
	Code d'article.	Il doit être identique à celui qui est mentionné dans BAT.
	Couleur.	Elle doit être identique à Pantone.
	Dimension.	<p>Egal à 35mm (largeur). Egale à 140,3mm (longueur). Egal à 30mm (hauteur).</p>
	Grammage.	<p>]52 - 63 g/m<sup>2</sup>[.</p> $P / S = (S \text{ notices(masse moyenne)}) / ((\text{largeur} \times \text{longueur}) )$ <p>Avec : P : poids. S : surface. L'unité de grammage : g/m<sup>2</sup>.</p>

**Références**

- [1] Pharmacopée européenne. (2014). 8<sup>ème</sup> édition.
- [2] Académie de Rouen. (2010). HPLC Principe et appareillage-Ressources pédagogiques - Biochimie et Bio moléculaire. Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine -.
- [3] [https://www.researchgate.net/figure/Principe-dune-analyse-HPLC-Le-principe-dune-analyse-HPLC-est-schematise-sur-la-figure\\_fig4\\_327882595](https://www.researchgate.net/figure/Principe-dune-analyse-HPLC-Le-principe-dune-analyse-HPLC-est-schematise-sur-la-figure_fig4_327882595) . Consulté le : 06/05/2023.
- [4] [https://www.google.com/search?q=principe+infrarouge+&tbm=isch&ved=2ahUKEwjJ4drj07n\\_AhVsvicCHZDaA0cQ2cCegQIABAA&oq=principe+infrarouge+&gs\\_lcp=CgNpbWcQAzIECAAQHjIGCAAQCBAeMgYIABAIEB4yBggAEA gQHjIGCAAQCBAeMgYIABAIEB4yBwgAEBgQgAQ6BAgjECc6BwgjEOoCECc6CA gAEIAEELEDOgUIABCABDoHCAAQigUQQzoECAAQAzoLCAAQgAQQsQMgE 6BggAEAUQHID3A1iqVGDTWmgBcAB4A4AB\\_QKIAZxBkgEJMC4yNi4xNS4ymAE AoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQbAAQE&sclient=img&ei=KOyEZMmtBez8nsEPk LWPuAQ&bih=643&biw=1366&client=firefox-b-d#imgsrc=WprWVKO0qReHbM](https://www.google.com/search?q=principe+infrarouge+&tbm=isch&ved=2ahUKEwjJ4drj07n_AhVsvicCHZDaA0cQ2cCegQIABAA&oq=principe+infrarouge+&gs_lcp=CgNpbWcQAzIECAAQHjIGCAAQCBAeMgYIABAIEB4yBggAEA gQHjIGCAAQCBAeMgYIABAIEB4yBwgAEBgQgAQ6BAgjECc6BwgjEOoCECc6CA gAEIAEELEDOgUIABCABDoHCAAQigUQQzoECAAQAzoLCAAQgAQQsQMgE 6BggAEAUQHID3A1iqVGDTWmgBcAB4A4AB_QKIAZxBkgEJMC4yNi4xNS4ymAE AoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQbAAQE&sclient=img&ei=KOyEZMmtBez8nsEPk LWPuAQ&bih=643&biw=1366&client=firefox-b-d#imgsrc=WprWVKO0qReHbM) . Consulté le : 10/05/2023.
- [5] Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition.

# **CHAPITRE III**

## **Résultats et interprétation**

Notre travail porte sur toutes les étapes de fabrication de la TERBINAFINE LDM 1% ainsi que le contrôle qualité physico-chimique, microbiologique et les articles de conditionnement de ce produit, afin de confirmer sa qualité aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### III.1. Contrôle In process

#### III.1.1. Contrôle du pH

- **Norme** : pH : [5,5 - 6,5].
- **Résultat** : pH =1,75 et après ajout de NaOH les valeurs du pH des trois points de prélèvements haut, milieu et bas sont 5,95, 6,13, 6,12 successivement.
- **Conclusion** : conforme.

#### III.1.2. Contrôle de l'homogénéisation

- **Norme** : Le mélange est de couleur blanche, homogénéisé et lisse.
- **Résultat** : Le mélange est de couleur blanche, homogénéisé et lisse.
- **Conclusion** : Conforme.

#### III.1.3. Contrôle des articles de conditionnement primaire

##### III.1.3.1. Contrôle avant l'autorisation de remplissage des tubes

- **Résultat** :  $MTV_{moy} = 3,2g$  (la masse des tubes vides).
- **Conclusion** : conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.

##### III.1.3.2. Contrôle de tube au lancement

###### La masse individuelle

- **Norme** :  $(15,3 \pm 1\%) + MTV$ .
- **Résultat**

Tableau III.1. Résultat de masse individuelle.

Tube	Formule de calcul	Résultat
Tube 1	$(15,15 + MTV)$ .	18,35g.
Tube 2	$(15,45 + MTV)$ .	18,81g.

- **Conclusion** : conforme aux normes.

###### La masse moyenne

- **Norme** :  $(15,3 \pm 2\%) + MTV$ .
- **Résultat** :

Tableau III.2. Résultat de masse moyenne.

Tube	Formule de calcul	Résultat
Tube 1	$(14,99 + MTV)$ .	18,81g.
Tube 2	$(15,61 + MTV)$ .	18,19g.

- **Conclusion** : conforme aux normes.

##### III.1.3.4. Le contrôle des articles de conditionnement secondaire

- **Norme** : [26,8g – 28,8g].
- **Résultat** : la masse de la boîte en entier est 27,4g.
- **Conclusion** : conforme aux normes.



## III.2. Contrôle physico-chimique des matières premières

### III.2.1. Principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine)

#### III.2.1.1. Caractères

Les résultats de l'aspect et la solubilité de Chlorhydrate de Terbinafine sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau III.3.** Les caractéristiques de principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine).

	Norme	Résultats	Conformité
<b>Aspect</b>	Une poudre blanche.	Une poudre blanche.	Conforme.
<b>Solubilité</b>	Très peu soluble dans l'eau ou peu soluble. Facilement soluble dans le méthanol et l'éthanol anhydre. Peu soluble dans l'acétone.	Très peu soluble dans l'eau ou peu soluble. Facilement soluble dans le méthanol et l'éthanol anhydre. Peu soluble dans l'acétone.	Conforme.

- **Conclusion** : conformes aux normes de la pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

#### III.2.1.2. Identification par IR

- **Norme** : Le spectre IR doit être identique à celui du spectre de référence.
- **Résultat** : Les deux spectres enregistrés entre 600 et 3000  $\text{cm}^{-1}$  (standard et l'essai) sont superposables. D'après le spectre IR.

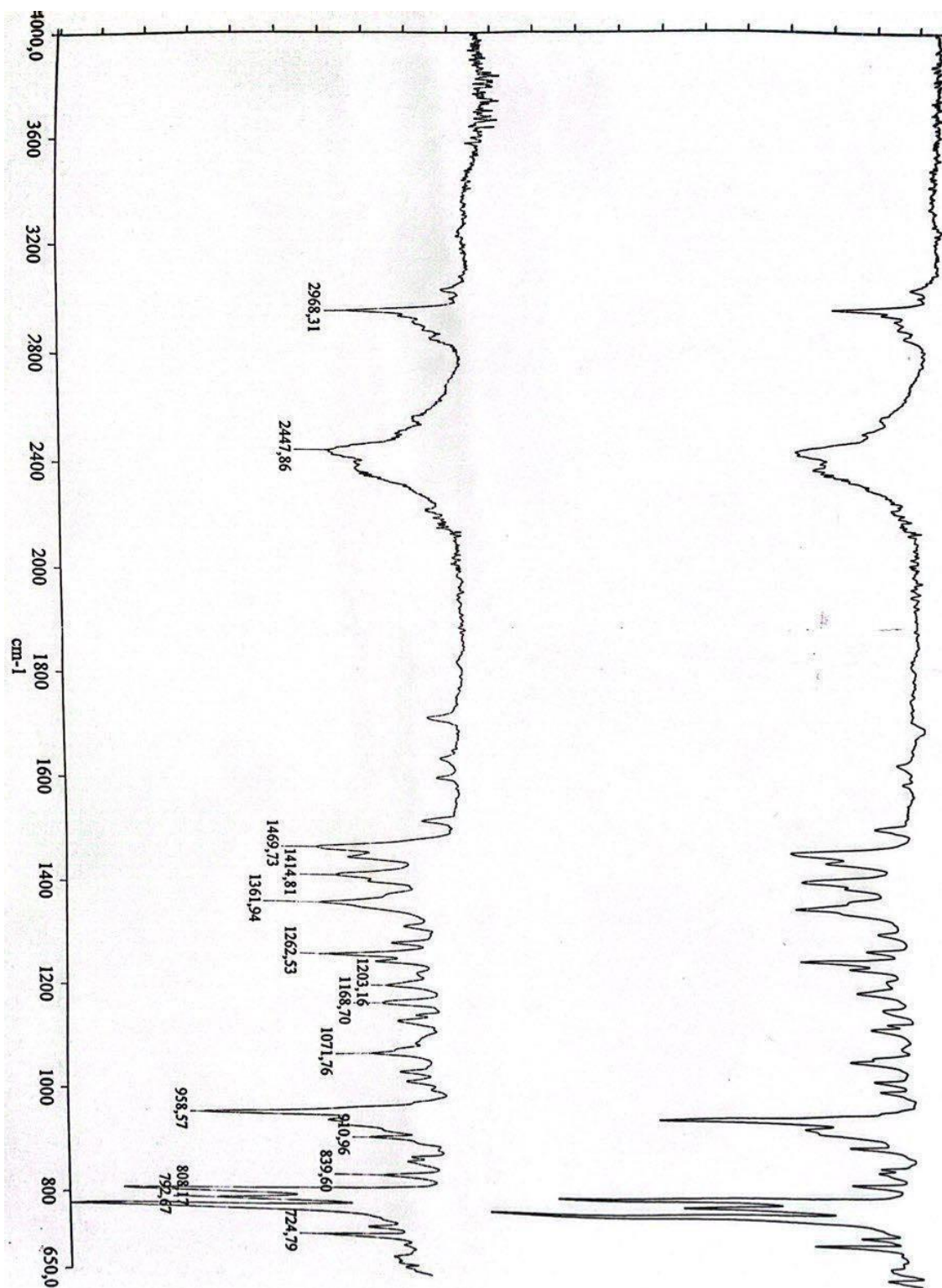


Figure III.1. Spectre infrarouge de la Terbinafine HCl (PA).

Voici le tableau qui prouve la présence des principales fonctions chimiques de la molécule de la Terbinafine HCl.

**Tableau III.4.** Analyse du spectre IR de la Terbinafine HCl (PA).

Longueur d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Groupement fonctionnel	Résultat	Conformité
3300-2500	CH <sub>3</sub> élongation asymétrique	2968,31.	Conforme.
1450-1600	C=C de cycle aromatique (2 bandes)	1469,73	Conforme
1350-1470	CH <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> Déformation	1361,94.	Conforme.
1220-1020	C-N, élongation, amine aliphatique	1203,16	Conforme
1500-800	C-C élongation Squelette carboné linéaire	958,57.	Conforme.
860-800	2 H adjacents déformation hors du plan.	808,17.	Conforme.
840-790	R R' C=CHR'' Déformation hors de plan.	792,67.	Conforme.

### III.2.1.3. La réaction (a) des chlorures

- **Norme** : Le précipité se dissout facilement juste après l'ajout de l'ammoniaque R, mais les particules importantes se dissolvent lentement.
- **Résultat** : Avant la centrifugation, il y a une formation d'un précipité blanc caillé. Juste après l'ajout de l'ammoniaque R le précipité se dissout facilement.
- **Conclusion** : conforme.

### III.2.1.4. Test de la perte à la dessiccation

- **Norme** : au maximum 0,5 %.
- **Résultat** :

**Tableau III.5.** Les masses de creuset (vide, rempli avant, rempli après).

La masse	
<b>m<sub>0</sub></b>	28,8971 g
<b>m<sub>1</sub></b>	29,8997 g
<b>m<sub>2</sub></b>	29,8981 g

$$\text{L'humidité résiduelle} = 100 \times \frac{(29.8997 - 29.8981)}{(29.8997 - 28.8971)} = 0,16\%$$

- **Conclusion** : conforme

### III.2.1.5. Test des cendres sulfuriques

- **Norme** : le pourcentage des substances inorganiques soit au maximum 0,1 %.
- **Résultat** :

**Tableau III.6.** Les masses de creuset (vide, rempli avant, rempli après).

La masse	
<b>W<sub>1</sub></b>	30,1163 g
<b>W<sub>2</sub></b>	31,1158 g
<b>W<sub>3</sub></b>	29,8434 g

$$100 - \left[ \frac{(31,1158 - 29,8434)}{(31,1158 - 30,1163)} \times 100 \right] = 0,09 \%$$

- **Conclusion** : conforme aux normes.

### III.2.1.6. Dosage par titrage potentiométrique

Ce test est effectué par la technique de titrage potentiométrique dans le but de déterminer la concentration de principe actif dans la solution.

- **Norme** : [99,0 % – 101,0 %].
- **Résultat** :

**Tableau III.7.** Les résultats de titrage de la Terbinafine HCl (PA).

Titre	Blanc	Essai
V <sub>0</sub> = 173 mV.	V <sub>0</sub> = 222,3 mV.	V <sub>0</sub> = 232,2 mV.
V <sub>1</sub> = 147,6 mV.	V <sub>0,2</sub> = 215,7 mV.	V <sub>1</sub> = 127,3 mV.
V <sub>2</sub> = 130 mV.	V <sub>0,4</sub> = 186,1 mV.	V <sub>2</sub> = 90,0 mV.
V <sub>3</sub> = 115 mV.	V <sub>0,6</sub> = -288,3 mV.	V <sub>3</sub> = 68,7 mV.
V <sub>4</sub> = 102,6 mV.	V <sub>0,8</sub> = -304,4 mV.	V <sub>4</sub> = 51,8 mV.
V <sub>5</sub> = 85,7 mV.	V <sub>1</sub> = -311,6 mV.	V <sub>5</sub> = 36,2 mV.
V <sub>6</sub> = 65,8 mV.		V <sub>6</sub> = 18,4 mV.
V <sub>6,5</sub> = 48,7 mV.		V <sub>6,5</sub> = 6,2 mV.
V <sub>7</sub> = 2,7 mV.		V <sub>7</sub> = -8,2 mV.
V <sub>7,2</sub> = -149 mV.		V <sub>7,2</sub> = -18,4 mV.
V <sub>7,4</sub> = -216,1 mV.		V <sub>7,4</sub> = -27,2 mV.
V <sub>7,6</sub> = -220,6 mV.		V <sub>7,6</sub> = -56,6 mV.
V <sub>7,8</sub> = -228,1 mV.		V <sub>7,8</sub> = -79,9 mV.
V <sub>8</sub> = -235,6 mV.		V <sub>8</sub> = -263,1 mV.
V <sub>8,5</sub> = -246,7 mV.		V <sub>8,5</sub> = -294,7 mV.
V <sub>9</sub> = -254 mV.		V <sub>9</sub> = -304,6 mV.
V <sub>10</sub> = -264,3 mV.		V <sub>10</sub> = -314,3 mV.

$$\text{Loi : } T\% = \frac{V_{\text{exp}} - V_{\text{b}}}{V_{\text{theo}}} \times 100 \times \left( \frac{\text{Titre b}}{0,1} \right) \times \left( \frac{100}{(100 - \text{LOD})} \right)$$

T% : teneur de Terbinafine HCL.

V<sub>exp</sub> : volume expérimental.

V<sub>b</sub> : volume de blanc.

V<sub>theo</sub> : volume théorique.

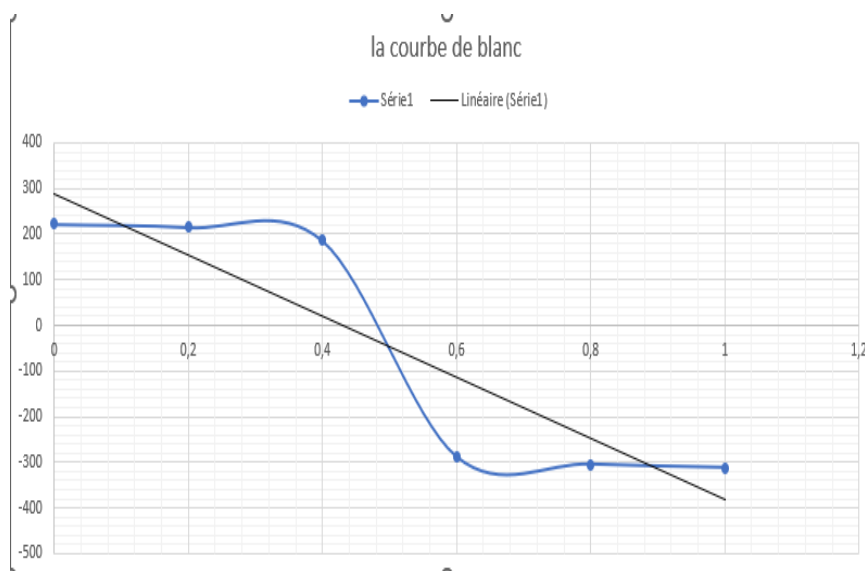
T<sub>b</sub> : titre de blanc.

LOD : la teneur en eau.

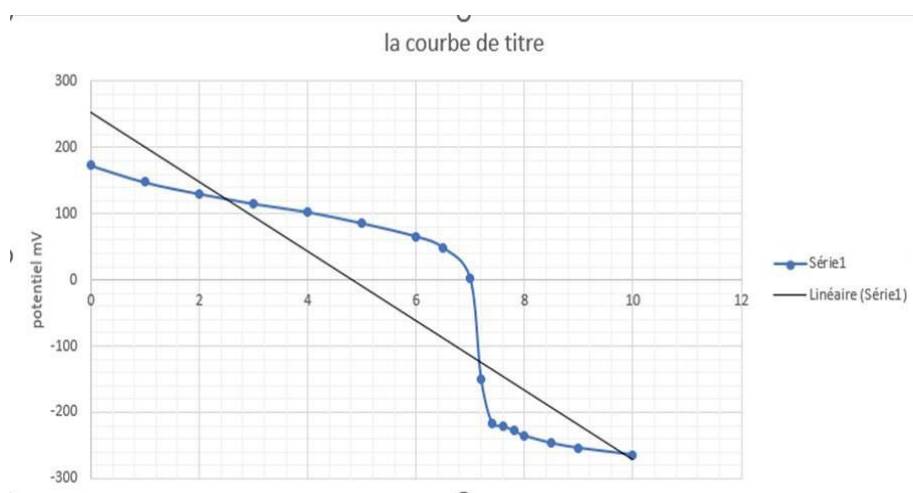
$$T\% = \frac{7,86 - 0,5}{7,62} \times 100 \times \left( \frac{0,1029}{0,1} \right) \times \left( \frac{100}{(100 - 0,16)} \right)$$

**Tableau III.8.** Résultat de la teneur de Terbinafine HCl (PA).

	$V_{eq\ EXP}$	$V_b$	$V_{EXP}-V_b$	MASSE	$V_{theo}$	Masse/norme	LOD	T%
E1	7,86	0,5	7,36	250	7,62	32,79	0,16	99,548253 6



**Figure III.2.** La courbe de blanc.



**Figure III.3.** La courbe de titre.

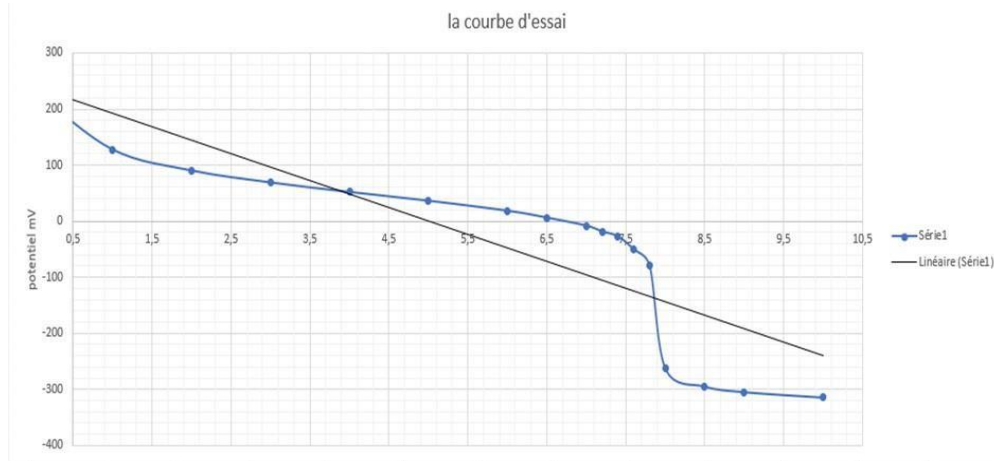


Figure III.4. La courbe d'essai.

- **Conclusion** : conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

III.2.1.7. Substances apparentées

Ce dosage a été effectué par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (CLHP). Le tableau ci-dessus englobe les résultats obtenus.

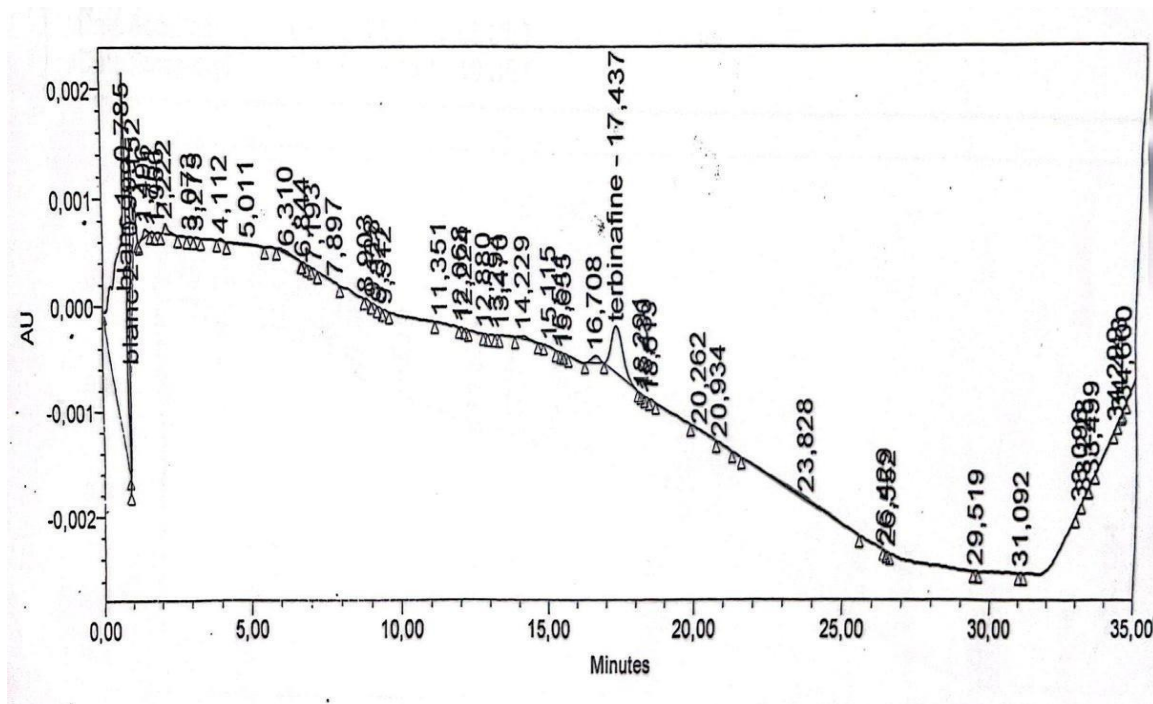
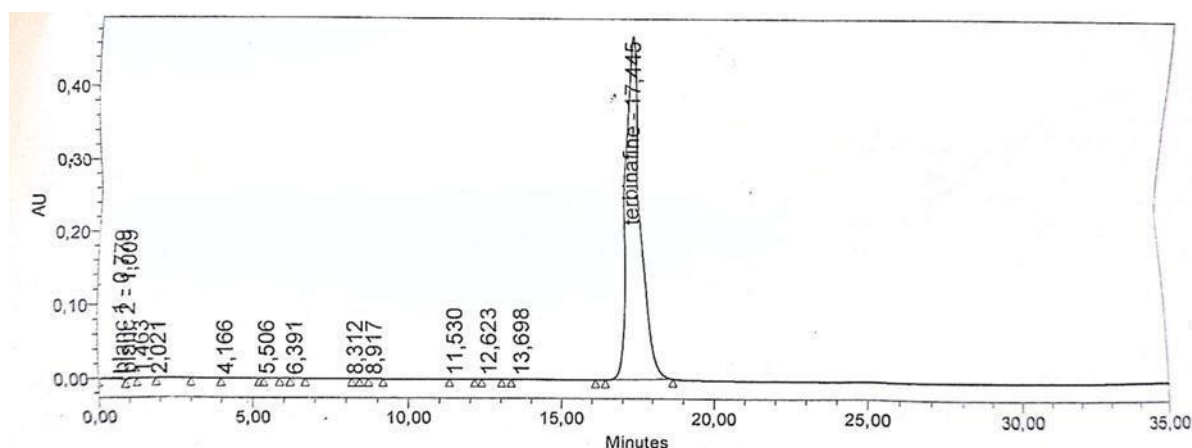


Figure III.5. Chromatogramme de substance apparentée du principe actif (STD, injection 1).



**Figure III.6.** Chromatogramme de substance apparentée du principe actif (ESSAI, injection 1).

Le temps de rétention est calculé à l'aide d'un logiciel.

$$t_r = t_r \text{ relatif} \times t_r \text{ de pic principal de la Terbinafine HCl.}$$

**Discussion :** le temps de rétention du pic de Terbinafine HCl (Essai) est 17,445min, donc il est proche de celui de pic de standard (STD).

Les résultats sont conformes selon les bulletins de fournisseur et aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### Identification des impuretés

**Tableau III.9.** Les résultats de substances apparentées par CLHP.

	Résultat	Norme	Conformité
Impureté B	ND.	≤0,15%	Conforme.
Impureté E	0,03%	≤0,05%	Conforme.
Impureté inconnu	ND.	≤0,1%	Conforme.
Total des impuretés	0,03%	≤0,3%	Conforme.

## III.2.2. Alcool benzylique

### III.2.2.1. Caractère

Les résultats de l'aspect et la solubilité de l'Alcool benzylique sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau III.10.** Les caractéristiques de l'excipient (Alcool benzylique).

	<b>Norme</b>	<b>Résultat</b>	<b>Conformité</b>
<b>Aspect</b>	Un liquide huileux, limpide et incolore.	Un liquide huileux, limpide et incolore.	Conforme.
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'eau. Miscible à l'éthanol 96%, aux huiles grasses et huiles essentielles.	Soluble dans l'eau. Miscible à l'éthanol 96%, aux huiles grasses et huiles essentielles.	Conforme.

- **Conclusion** : conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### III.2.2.2. Identification par IR (spectroscopie d'absorption)

- **Norme** : Le spectre IR doit être identique à celui du spectre de référence.

- **Résultat** :

1<sup>ère</sup> lecture : le spectre de blanc.

2<sup>ème</sup> lecture : le spectre d'alcool benzylique.

Le spectre infrarouge relatif à l'alcool benzylique présente des allures similaires avec celui de la substance chimique de référence (SCR) (figure.III.11) qui sont résumé dans le tableau ci-dessous.



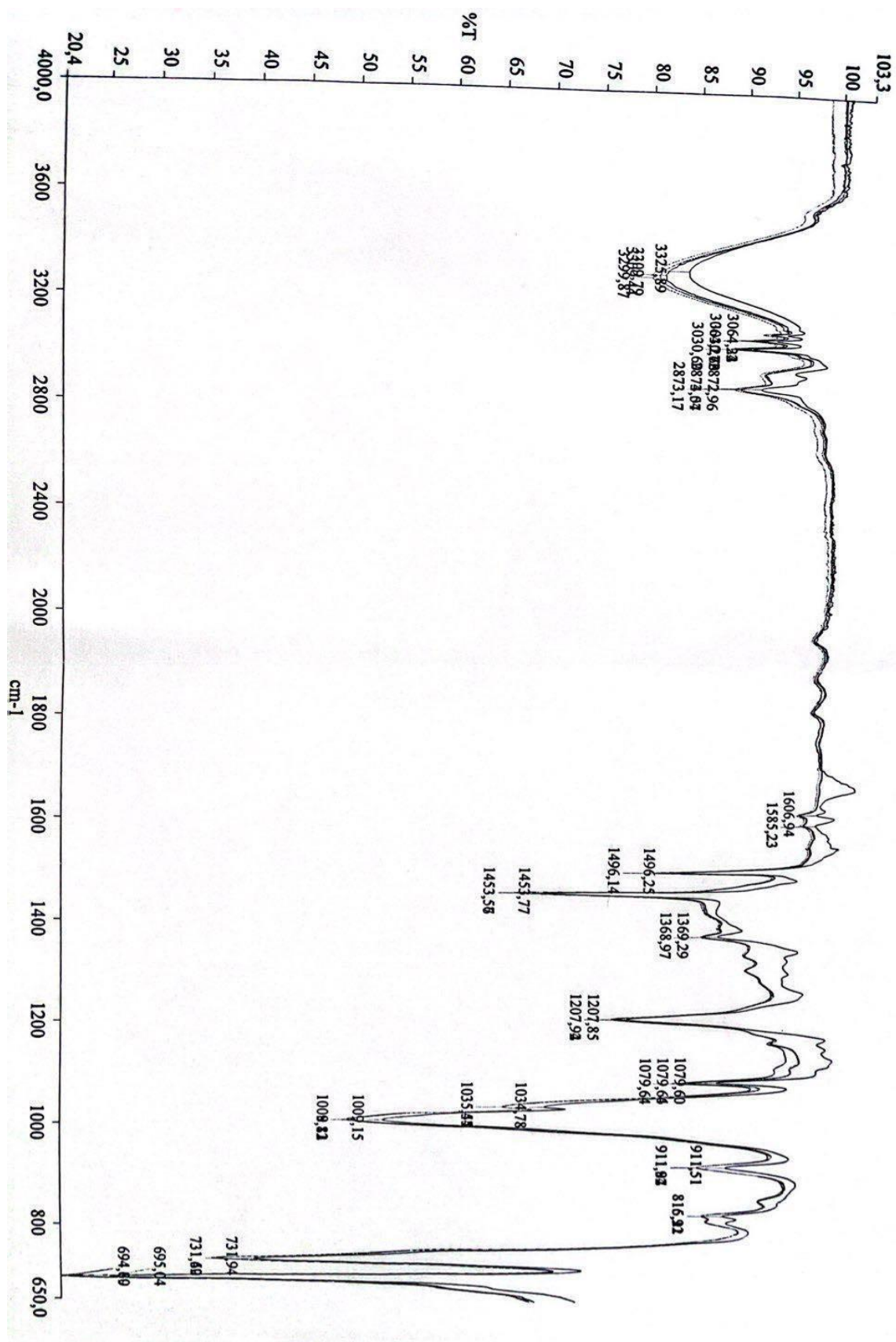


Figure.III.7. Spectre Infrarouge du l'alcool benzylique E : ESSAI S : standards (SCR).

Tableau III.11. Analyse du spectre IR de l'alcool benzylique.

Intervalle de fréquence (cm <sup>-1</sup> )	Fonctions chimiques	Résultats	Conformité
3080-3030	=C-H élongation cycle aromatique	3064,23	Conforme.
3400-3200	O-H associé, élongation	3325,89	Conforme.
1485-1445.	CH <sub>2</sub> déformation dans le plan.	1453,56.	Conforme.
1050-1000.	CH <sub>2</sub> -C-O élongation.	1009,82.	Conforme.
770-730.	=C-H déformation hors de plan selon substitution : 5H adjacents.	731,94.	Conforme.

## III.2.2.3. Acidité

- **Norme** : le virage de la couleur au rose nécessite un volume d'hydroxyde de sodium 0,1 M inférieur ou égal à 1 ml.
- **Résultat** : un volume de 0,1 ml a conduit au virage de la couleur au rose.
- **Conclusion** : Conforme.

## III.2.2.4. Densité

- **Norme** : la densité est comprise entre [1,043 à 1,049[.
- **Résultat** :

Tableau III.12. Les masses de la fiole.

La masse	
<b>m<sub>v</sub></b> (vide)	11,1757 g.
<b>m<sub>b</sub></b> (remplie par le blanc)	17,4105 g.
<b>m<sub>e</sub></b> (remplie par l'Alcool benzylique)	17,7105 g.

$$d = \frac{(17,7105 - 11,1757)}{(17,4105 - 11,1757)} = 1,048$$

- **Conclusion** : conforme aux normes de la Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

## III.2.2.5. Résidu à l'évaporation

- **Norme** : La teneur en résidu sec ne doit pas être supérieure à 0,05 %.
- **Résultat** :

Tableau III.13. Les masses de bécher (vide, rempli par l'Alcool benzylique).

La masse	
<b>m<sub>1</sub></b>	46,4830 g.
<b>m<sub>2</sub></b>	46,4855 g.

- **Calcul** :  $m_2 - m_1 = 0,0025 \text{ g} = 2,5 \text{ mg}$ .  
 $5 \text{ mg} \rightarrow 0,05\%$   
 $2,5 \text{ mg} \rightarrow x$   
 $x = 0,025 \approx 0,03 \%$ .
- **Conclusion** : conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### III.2.3. Acide cétylique (alcool)

Le tableau ci-dessous résume les résultats de tests effectués sur l'acide cétylique.

**Tableau III.14.** Les résultats de tests effectués sur l'excipient l'acide cétylique.

	Normes	Résultats	Conclusion
<b>Aspect</b>	Poudre, masse, paillette, ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.	Poudre, masse, paillette, ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.	Conforme.
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau. Facilement soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96%. Il est miscible aux huiles végétales et animales, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.	Pratiquement insoluble dans l'eau. Facilement soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96%. Il est miscible aux huiles végétales et animales, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.	Conforme.
<b>Aspect de la solution</b>	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.	Masse, blanc onctueux.	Conforme.
<b>Point de fusion</b>	46°C à 52°C.	49°C.	Conforme.
<b>Indice d'acidité</b>	au max 1,0.	La couleur rose doit persistée. Indice d'acidité Ia= 0,33 ≈ 0,3.	Conforme.
<b>Indice d'iode</b>	au max 2,0.	Indice d'iode Ii= 1,26 ≈ 1,3.	Conforme.

- **Conclusion** : conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### III.2.4. Hydroxyde de Sodium (NaOH)

Les résultats de tests effectués sur l'excipient l'Hydroxyde de sodium sont résumés dans le tableau III.15.

**Tableau III.15.** Les résultats de tests effectués sur l'excipient l'Hydroxyde de sodium.

	Normes	Résultats	Conclusion
<b>Aspect</b>	Masses cristallines, blanches ou sensiblement blanches, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone.	Masses cristallines, blanches ou sensiblement blanches, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone.	Conforme.

<b>Solubilité</b>		Très soluble dans l'eau Facilement soluble dans l'éthanol à 96%.	Très soluble dans l'eau Facilement soluble dans l'éthanol à 96%.	Conforme.
<b>Identification</b>	<b>pH</b>	Au minimum 11,0.	pH = 12,20.	Conforme.
	<b>Réaction (a) du sodium</b>	Formation d'un précipité blanc et dense.	Formation d'un précipité blanc et dense.	Conforme.
<b>Aspect de la solution</b>		Limpide et incolore.	Limpide et incolore.	Conforme.
<b>Carbonates</b>		Au max 2 %.	0.3%.	Conforme.
<b>Chlorures</b>		Au max 200 ppm.	< 200 ppm.	Conforme.
<b>Sulfates</b>		Au max 200 ppm.	< 200 ppm.	Conforme.
<b>Dosage</b>		[97,0% - 100,5%].	98,4 %.	Conforme.

- **Conclusion** : Conformes aux normes de la Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### III.3. Contrôle physico-chimique du produit fini

#### III.3.1. Aspect

- **Résultat** : Les résultats obtenus par le contrôle visuel de produit fini, montrent qu'il s'agit d'une crème blanche exempte de bulle d'air.
- **Conclusion** : Conforme aux normes de la pharmacopée Européenne.

#### III.3.2. Examen microscopique

- **Résultat** : L'examen microscopique montre une émulsion fine, homogène, et le principe actif a été dispersé dans l'émulsion.
- **Conclusion** : Conforme aux normes de la Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

#### III.3.3. pH

- **Norme** : [5,0 – 7,0].
- **Résultat** : 5,95
- **Conclusion** : Conforme aux normes de la Pharmacopée européenne 10<sup>ème</sup> édition.

#### III.3.4. Masse unitaire et masse moyenne

- **Norme** : [14,893-15,313].
- **Résultat** : Les résultats de la masse moyenne et unitaire sont présentés dans le tableau ci-dessous (tableau.III.17).

Tableau III.16. La masse moyenne et unitaire de TERBINAFINE LDM 1%.

Tube	Tube rempli	Tube vide	Masse unitaire	Masse moyenne
1	17,5829	2,607	14,9759	15,004 g
2	17,5678	2,606	14,9618	
3	17,5664	2,253	15,3134	
4	17,6544	2,621	15,0334	
5	17,5996	2,623	14,9766	
6	17,6086	2,692	14,9166	
7	17,581	2,608	14,973	
8	17,6993	2,607	15,0923	
9	17,5853	2,692	14,8933	
10	17,5978	2,693	14,9048	

- **Conclusion :** Conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

III.3.5. Dosage par CLHP

III.3.5.1. Principe actif

- **Norme :** [95% - 105%].
- **Résultat :** 
$$\text{Terbinafine Hcl \% (m\m)} = \frac{10089032}{10072859} \times \frac{20,5}{20} \times \frac{1}{25} \times \frac{10}{1,0122 \times 10} \times \frac{25}{1} \times \frac{100,22}{100} \times \frac{100-0,05}{100} \times 100 = 101,6\%$$

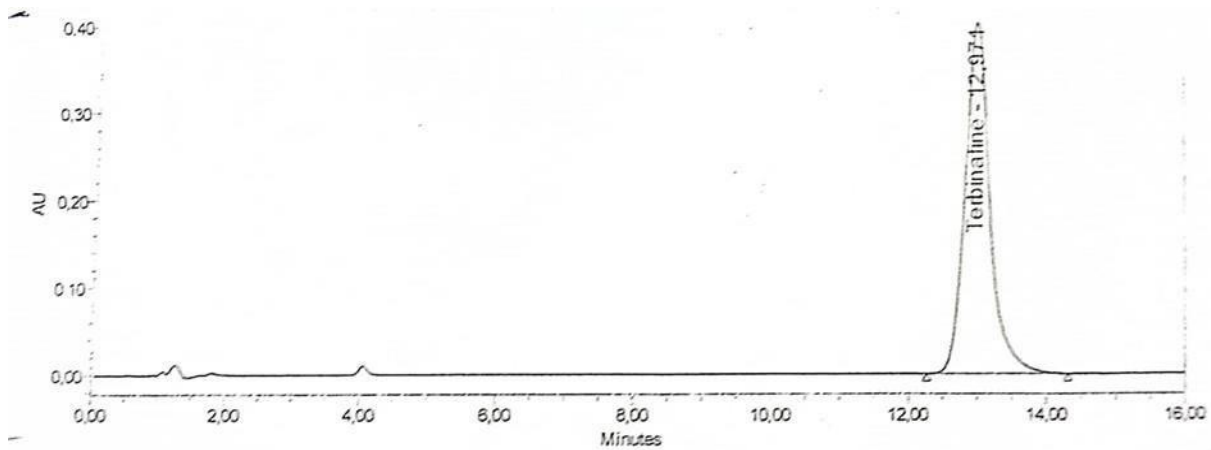
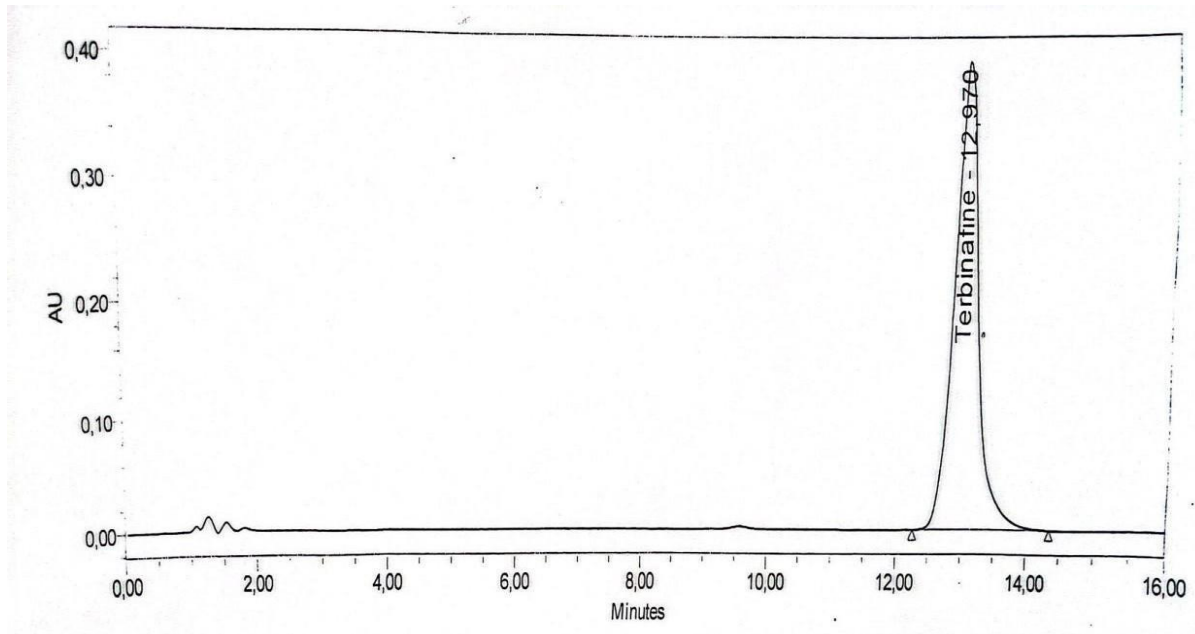


Figure III.8. Chromatogramme dosage Terbinafine HCl (STD, injection 1).

Tableau III.17. Le temps de rétention et l'aire de Terbinafine HCl (STD).

Nom de pic	t <sub>r</sub>	Aire
Terbinafine	12,971	10064480



**Figure III.9.** Chromatogramme de dosage Terbinafine HCl (ESSAI, injection 1).

**Tableau III 18.** Le temps de rétention et l'aire de Terbinafine HCl (ESSAI).

Nom de pic	t <sub>r</sub> (min)	Aire
Terbinafine	12,970	10089032

**Tableau III.19.** Dosage Terbinafine HCl (PA).

Ae	As	P STD	P Ess	T std	LOD	%
10089032	10072859	20,5	1,0122	100,22	0,05	101,6

- **Discussion :** Dans ces conditions, le temps de rétention du pic de Terbinafine (Essai) est 12,970 min, donc il est proche à celui du pic de standard (STD).
- **Conclusion :** conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> édition.

### III.3.5.2. Conservateur

- **Norme :** [90% - 110%].
- **Résultat :**

$$\begin{aligned}
 & \text{Alcool benzylique \% (m/m)} \\
 &= \frac{466014}{442364} \times \frac{101,3}{50} \times \frac{5}{25} \\
 & \times \frac{1,0486 \times 10}{100 - 0,065} \times \frac{100}{99,95} \\
 & \times \left( \frac{100}{100} \right) \times 100 \\
 &= 101,7\%
 \end{aligned}$$

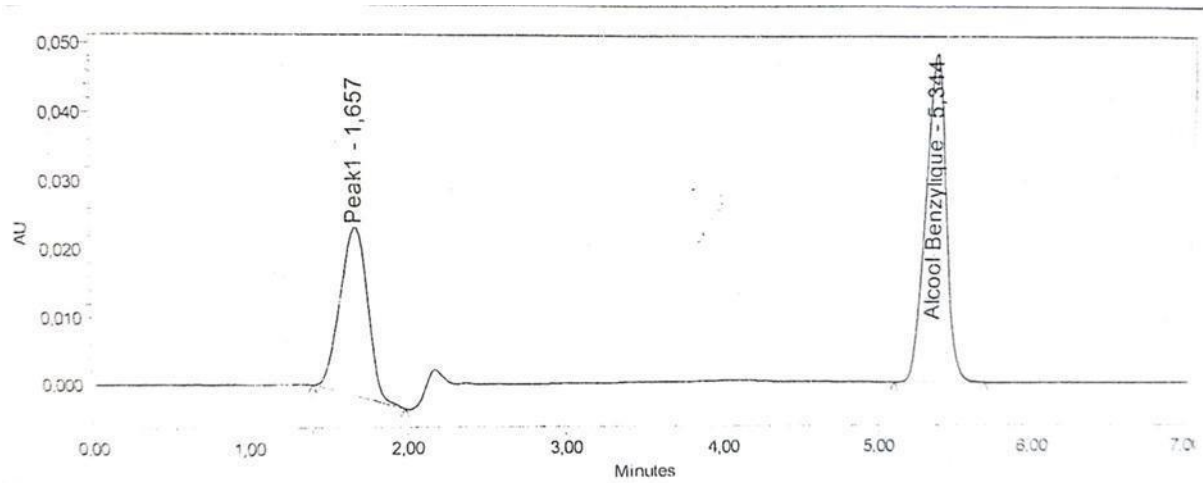


Figure III.10. Chromatogramme dosage conservateur (STD, injection1).

Tableau III.20. Le temps de rétention et l'aire de conservateur (STD).

Nom de pic	T <sub>r</sub>	Aire
Pic 1	1,657	300156
Alcool benzylique	5,344	444753

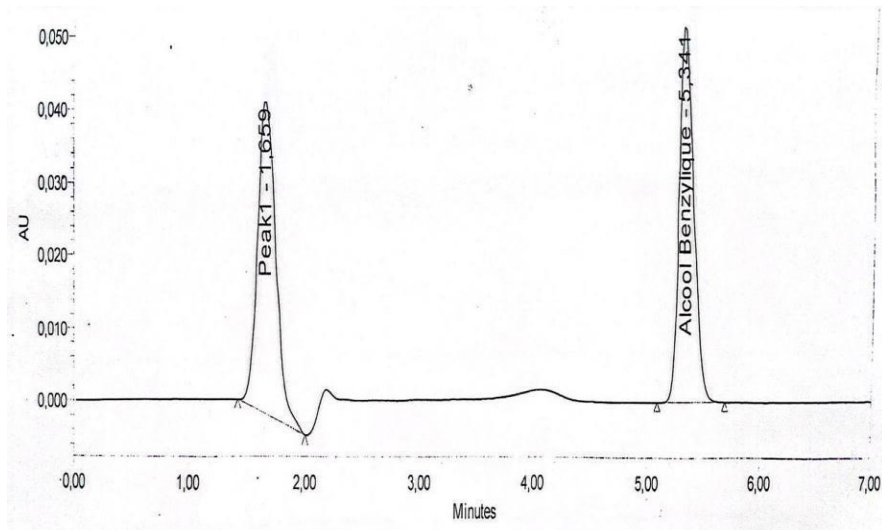


Figure III.11. Chromatogramme dosage conservateur (ESSAI, injection1).

Tableau III.21. Le temps de rétention et l'aire de conservateur (ESSAI).

Nom de pic	t <sub>r</sub>	Aire
Pic 1	1,659	476837
Alcool benzylique	5,341	466014

Tableau III.22. Dosage conservateur.

Ae	As	P STD	P Ess	T std	LOD	%
466014	442364	101,3	1,0486	99,95	0,065	101,7

- **Discussion :** Dans ces conditions, le temps de rétention du pic de l'alcool benzylique (Essai) est 5,341 min, donc il est proche à celui du pic de standard (STD).
- **Conclusion :** conforme à la spécification.

III.3.6. Substance apparentée

Nous allons utiliser les mêmes conditions chromatographiques que celle utilisées pour le dosage du principe actif, ainsi que les mêmes phases mobiles et la même solution de -résolution.

- **Norme :**

Impureté A	≤ 0,3%.
Chaque impureté	≤ 0,5%
Total des impuretés	≤ 0,5%

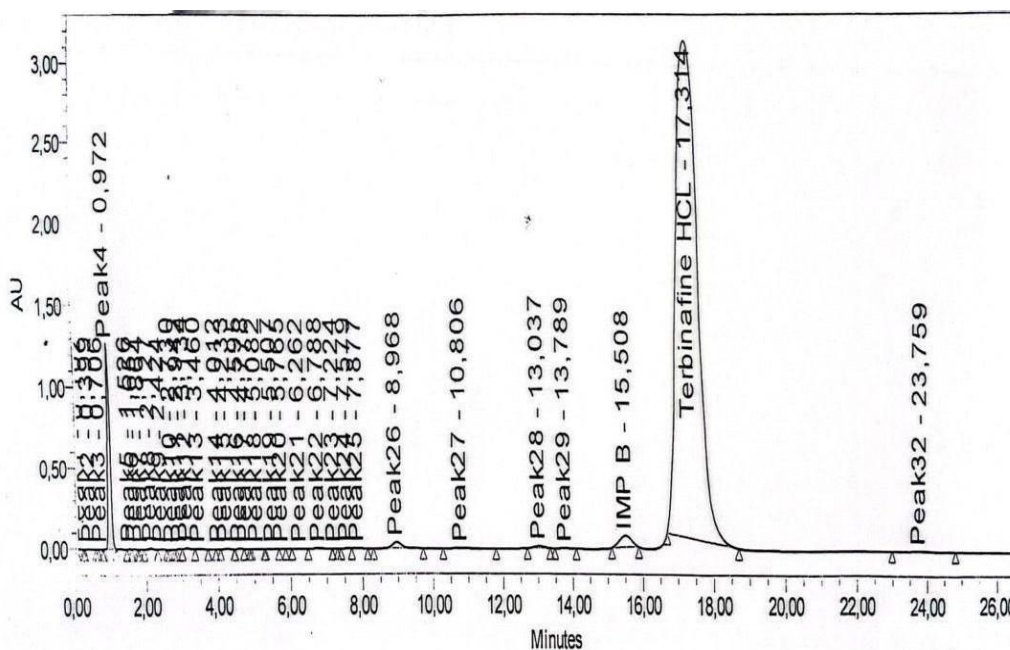


Figure III.12. Chromatogramme de substance apparentée (SST, injection 1).

Tableau III.23. Le temps de rétention substance apparentée (STD).

Nom de pic	t <sub>r</sub> (min)	Aire
Terbinafine HCL	17,314	127008004



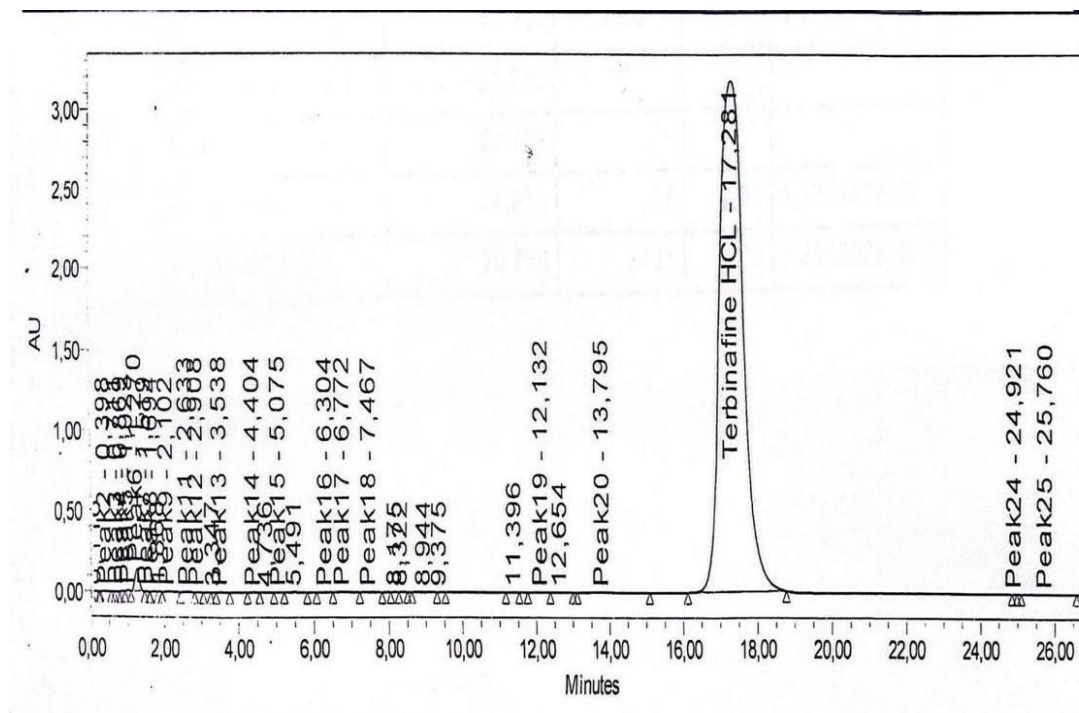


Figure III.13. Chromatogramme de substance apparentée (ESSAI, injection 1).

Tableau III.24. Le temps de rétention de substance apparentée (ESSAI).

Nome de pic	tr(min)	Aire
Terbinafine HCL	17,281	1403552664

- **Discussion :** Dans ces conditions, le temps de rétention du pic de Terbinafine HCL (Essai) est 17,281 min, donc il est proche à celui du pic de standard (SST).
- **Conclusion :** Conforme aux normes.

Tableau III.25. Dosage de la substance apparentée.

Imp	tr Imp	tr STD	Ae	As	P std	P Ess	Ts	LOD	% indiv
Imp A	2,59	17.314	ND	624324	20,4	2,0025	100,22	0,05	ND
Imp B	15,508		ND	1300262	20,4	2,0025	100,22	0,05	ND
Inc 1	ND		ND	1300262	20,4	2,0025	100,22	0,05	ND

**La résolution**

Calculer selon la formule suivante :

$$Rs = 2 \left( \frac{tr2 - tr1}{A1 \frac{1}{2}(1) + A2 \frac{1}{2}(2)} \right)$$

**Rs :** Résolution.

**tr :** Temps de rétention.

**A :** Aire.

**Norme** :  $\geq 2,0$  % entre les pics obtenus de l'impureté B et de la Terbinafine.

**Tableau III.26.** Le résultat de résolution de substance apparentée (PF).

Nom de pic	t <sub>r</sub> (min)	Aire	Résolution
Terbinafine HCl	17,314	127008004	2,026283 e+000

**Résultat** : les résultats de dosage obtenu des impuretés inconnues non détectée.

**Conclusion** : conforme à la spécification

### III.4. Contrôle microbiologique

#### III.4.1. Test de dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, levures et moisissures totales

**Formule de calcul** :

$$N \text{ (UFC/g)} = \frac{N1 + N2}{2}$$

N(UFC/g) : nombre d'UFC/g.

N1 : nombre de colonies dénombrées sur la boîte 1.

N2 : nombre de colonies dénombrées sur la boîte 2.

##### a. Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT)

**Lecture** : après l'incubation nous observons l'absence totale des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT). Le résultat obtenu est résumé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.27.** Dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT).

Méthode	Volume ensemencé	Lecture boîte 1	Lecture boîte 2	Résultat UFC/g	Norme	Conformité
Ensemencement en profondeur	1 ml	00	00	00	$\leq 10^2$	Conforme.

**Résultat** : Ces résultats montrent l'absence totale des germes aérobies mésophiles viables totaux (DGAT).

##### b. Dénombrement levures et moisissures totales (DMLT)

**Lecture** : après l'incubation nous observons l'absence totale des levures et moisissures totales (DMLT). Le résultat trouvé est résumé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.28.** Dénombrement des levures et moisissures totales (DLMT).

Méthode	Volume ensemencé	Lecture boîte 1	Lecture boîte 2	Résultat UFC/g	Norme	Conformité
Ensemencement en profondeur	1 ml	00	00	00	≤ 10	Conforme.

**Résultat :** Ces résultats montrent l'absence totale des levures et moisissures totales (DLMT).

### III.4.2. Recherche des germes spécifiques

#### a. Recherche *Staphylococcus aureus*

**Lecture :** après l'incubation nous observons l'absence totale *Staphylococcus aureus*. Le résultat trouvé est résumé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.29.** Le résultat de recherche *Staphylococcus aureus*.

	Norme	Résultats	Conformité
<b>Essai</b>	Absence totale des germes.	00 abs/g	Conforme.
<b>Témoin</b>	Absence totale des germes.	00 abs/g	Conforme.

**Résultat :** Ces résultats montrent l'absence totale de *Staphylococcus aureus*.

#### b. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*

**Lecture :** après l'incubation nous observons l'absence totale *Pseudomonas aeruginosa*. Le résultat trouvé est résumé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.30.** Résultat de recherche *Pseudomonas aeruginosa*.

	Norme	Résultats	Conformité
<b>Essai</b>	Absence totale des germes.	00 abs/g	Conforme.
<b>Témoin</b>	Absence totale des germes.	00 abs/g	Conforme.

**Résultat :** Ces résultats montrent l'absence totale de *Pseudomonas aeruginosa*.

#### c. Recherche entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives

**Lecture :** Après l'incubation nous observons l'absence totale des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives. Le résultat trouvé résumé dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.31.** Le résultat de recherche des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives.

	Norme	Résultats	Conformité
<b>Essai</b>	Absence totale des germes.	00 UFC/g	Conforme.
<b>Témoin</b>	Absence totale des germes.	00 UFC/g	Conforme.

**Résultat :** Ces résultats montrent l'absence totale des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives.

**Discussion :** Les résultats obtenus montrent l'absence des germes mésophiles viables totaux, des levures et des moisissures, ainsi que des germes pathogènes (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), et des entérobactéries et certaines autres bactéries gram négatives. Ces résultats répondent aux

normes exigées par la pharmacopée européenne 10ème édition, ce qui confirme que le produit fini est de bonne qualité microbiologique.

### III.5. Analyse des articles de conditionnement (AC)

#### III.5.1. Analyse des étuis et notices

**Tableau III.32.** Résultat d'analyse des étuis et notices.

	Test	Norme	Conformité
<b>Notice</b>	Aspect	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.	Conforme.
	Code à barre.	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.	Conforme.
	Code d'article.	Il doit être identique à celui qui est mentionné dans BAT.	ACSE0224-001 conforme.
	Couleur.	Elle doit être identique à Pantone.	Conforme selon Pantone.
	Dimension.	Egale à 210mm (longueur). Egale à 145mm (largeur).	145×210mm conforme.
	Grammage.	[40-60 g/m <sup>2</sup> ].	Conforme.
<b>Etuis</b>	Aspect	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.	Conforme.
	Code à barre.	Elle doit être identique au calque fourni avec BAT.	Conforme.
	Code d'article.	Il doit être identique à celui qui est mentionné dans BAT.	ACSE0207-001 conforme.
	Couleur.	Elle doit être identique à Pantone.	Conforme selon Pantone.
	Dimension.	Egal à 35mm (largeur). Egale à 140,3mm (longueur). Egal à 30mm (hauteur).	35×30×140,3mm conforme.
	Grammage.	[52-63 g/m <sup>2</sup> ].	P/S conforme.

**Discussion :** Les résultats sont conformes aux normes.

# **CONCLUSION GENERALE**

## **Conclusion générale**

L'objectif majeur de notre travail est d'évaluer la qualité d'une forme semi-solide à usage externe.

Notre travail a été réalisé au sein du laboratoire LDM Groupe Constantine. Il englobe toutes les étapes de fabrication d'une crème antifongique TERBINAFINE LDM 1%.

Les analyses réalisées sur le principe actif et les excipients nous ont permis de vérifier la conformité de l'aspect, la solubilité, la perte à la dessiccation, l'identification par spectroscopie IR et le dosage par titrage potentiométrique et CLHP, en se référant principalement à la 10<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne.

Une autre série d'analyse a été effectuée durant le processus de fabrication tel que le pH et l'homogénéisation qui doivent être conforme aux normes de la pharmacopée.

Le produit fini a été contrôlé par des analyses physico-chimiques (pH, identification par spectroscopie IR, masse unitaire et moyenne, dosage et substances apparentée par CLHP) et des analyses microbiologiques par la technique de dénombrement des germes aérobies mésophiles viables totaux, moisissures et levures totales (DGAT, DMLT) et la recherche des germes spécifiques (entérobactéries, *staphylococcus aureus*, et *pseudomonas aeruginosa*), pour but d'affirmer la conformité du produit fini.

L'ensemble des résultats obtenus de la TERBINAFINE LDM 1% réponds aux normes de la 10<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne.

# Résumé

## ***Résumé***

Le médicament est un produit de santé particulier qui met en jeu l'intégrité physique des personnes. Tous médicament commercialisé doit répondre aux critères de qualité, sécurité et efficacité.

La production pharmaceutique est basée sur la bonne maîtrise de la qualité qui doit être appliqué sur tout le cycle de vie du médicament.

L'objectif de ce travail est de suivre le processus de fabrication ainsi que le contrôle de qualité d'une crème antifongique Terbinafine 1%, fabriqué par le laboratoire pharmaceutique LDM groupe Constantine. La conformité de cette dernière est assurée par deux catégories de tests : soit des tests physico-chimiques comme l'aspect, le pH, la masse unitaire et moyenne, la densité, la perte à dessiccation, l'identification par IR et le dosage par CLPH, et des tests microbiologiques qui sont assurés par plusieurs tests qui confirment l'absence totale des germes totaux viables (DGAT et DMLT), les entérobactéries et certaines autres bactéries à gram négatives et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les résultats obtenus confirment la qualité des différents matières analysées selon les normes exigées par la 10<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne et par conséquent la bonne qualité pharmaceutique du produit fini Terbinafine LDM 1% crème.

**Mots clés** : médicament, antifongique, contrôle qualité, test physico-chimique, tests microbiologiques.



***Abstract***

The drug is a special health product that involves the physical integrity of people. All marketed drugs must meet the criteria of quality, safety and efficacy.

Pharmaceutical production is based on the good quality control that must be applied over the entire life cycle of the drug.

The objective of this work is to follow the manufacturing process as well as the quality control of a Terbinafine 1% antifungal cream, manufactured by the pharmaceutical laboratory LDM group Constantine. The conformity of this cream is ensured by two categories of tests : physico-chemical tests like aspect, pH, unit and average mass, density, loss on drying, identification by IR and the dosage by HPLC, and microbiological tests which are ensured by several tests which confirms the total absence of the total viable germs (TAMC and TYMC), enterobacteria and other negative gram bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*.

The results obtained confirm the quality of the various materials analyzed according to the standards required by the 10<sup>th</sup> edition of European Pharmacopoeia and therefore the good pharmaceutical quality of the final Terbinafine LDM 1% cream product.

**Key words** : drugs, antifungal, quality control, physico-chemical test, microbiological tests.

## ملخص

الدواء هو منتج صحي خاص يضمن السلامة الجسدية للإنسان. يجب ان تستوفي جميع الادوية المسوقة معايير الجودة و السلامة و الفعالية.

يعتمد الإنتاج الصيدلاني على مراقبة الجودة الجيدة التي يجب تطبيقها طوال دورة حياة الدواء الكاملة. الهدف من هذا العمل هو اتباع عملية التصنيع بالإضافة الى مراقبة جودة كريم مضاد الفطريات تيربينافين 1 % , تم تصنيعه من قبل مجموعة صناعة الادوية LDM قسنطينة. تم ضمان مطابقة هذا الأخير من خلال فنتين من الاختبارات , الاختبارات الفيزيوكيميائية من جهة ، الأس الهيدروجيني، الكتلة الأحادية والمتوسطة، الكثافة، الفقد بالتجفيف، التعريف بواسطة مطياف الأشعة تحت الحمراء وقياس الجرعة بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء والاختبارات الميكروبيولوجية التي يتم ضمانها من خلال العديد من الاختبارات التي تؤكد الغياب الكلي للجراثيم القابلة للحياة والبكتيريا المعوية وبعض البكتيريا سالبة الغرام و *Pseudomonas aeruginosa*.

تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها جودة المواد المختلفة التي تم تحليلها وفقاً للمعايير المطلوبة في الإصدار العاشر من دستور الأدوية الأوروبي وبالتالي الجودة الصيدلانية الجيدة للمنتج النهائي كريم تيربينافين 1%.

**الكلمات المفتاحية:** الدواء، ضد الفطرية، مراقبة النوعية، الفحص الفيزيوكيميائي، الفحص الميكروبيولوجي.