

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : *CHIMIE PHARMACEUTIQUE*

THEME

**Etude du processus de fabrication et contrôle qualité d'une
crème pharmaceutique « PRURAX® 10% »**

Présenté par : **TADALA Khalida** et **TARGUI Nassima**

Examiné, le 07/10/2021 par le Jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
<i>RAHAL Foudil</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Président</i>
<i>BENCHOULAK Mounir</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Examinateur</i>
<i>OUKACHA Djamila</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Encadreur</i>
<i>EL GUERRI Mohamed Lamine</i>	<i>Chef de Ligne de Fabrication des Formes Pâteuses</i>	<i>SAIDAL</i>	<i>Co-encadreur</i>

Remerciements :

En premier lieu, nous tenons à remercier le bon Dieu de nous avoir donné la force, la persévérance et le courage de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier notre promotrice **Mme OUKACHA Djamila** pour son encouragement.

Nos remerciements les plus distingués sont destinés à **Mr RAHAL Foudil** pour l'honneur qu'il nous a fait de présider le jury ainsi qu'à **Mr BENCHOUAK Mounir** pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Il nous est particulièrement agréable de témoigner de notre reconnaissance et exprimer notre profonde gratitude aux responsables du groupe **SAIDAL DAR EL BEIDA** de nous avoir accordé le privilège de réaliser ce travail au sein de leur siège.

Nous tenons sincèrement à remercier notre encadreur **Mr EL GUERRI Mohamed Lamine**, Chef de Ligne de Fabrication des Formes Pâteuses de nous avoir accordé la confiance de faire partie de son service et d'avoir partagé avec nous son expérience et sa passion pour la connaissance.

A toute l'équipe du laboratoire de contrôle qualité, plus particulièrement **Ayoub, Lila, Wahiba, Faiza, Saida, Amine** ainsi qu'à celle de la production, nous adressons nos plus vifs et sincères remerciements pour leur accompagnement tout le long de notre stage, pour les précieux conseils et informations qu'ils nous ont prodigués et pour nous avoir permis de mener à terme ce travail dans les meilleures conditions.

Nous souhaitons associer à ces remerciements tout employé de **SAIDAL DAR EL BEIDA** ayant rendu notre expérience meilleure et enrichissante sur le plan scientifique et humain avec chaque information, conseil et sourire partagés.

**Au nom de Dieu clément et
miséricordieux**

Dédicaces

Du plus profond de mon cœur, je
dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

À Mes Parents :

À La mémoire de mon père Madjid

Mon très cher père, qui nous a quittés récemment, puisse Dieu le tout-puissant l'accueillir dans son vaste paradis. Celui qui m'a accompagné dans chaque étape de mon parcours d'études, qui a toujours cru en moi, et qui m'a soutenu en toutes mes circonstances. En réalité aucun mot aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tous les efforts et sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon instruction.

J'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui, pour m'écouter réciter ces petits mots de gratitude et m'offrir le regard plein de fierté qui gonfle ma confiance.

Tu me manques tellement Papa.

À Ma Mère Keltaouma

À l'être le plus cher à moi, la prune de mes yeux, ma très chère maman, merci d'être présente dans mes moments les plus difficiles, de m'avoir encouragée, poussée, motivée à poursuivre mes études, pour ta confiance, ton affection et amour inconditionnel, puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés et le fruit de vos innombrables sacrifices.

À Mes Sœurs :

Nadjet, qui a toujours fait exemple de tendresse, gentillesse et de générosité. Merci pour ton encouragement et tes conseils sages qui m'ont tant étaient utiles, tu m'as toujours fait sentir que tu es là derrière moi à me donner un coup de main en cas de besoin, tout simplement merci d'avoir accompli parfaitement ton rôle de sœur aînée.

Wahiba, depuis mon enfance, j'admire ta forte personnalité et ton courage, tu as toujours su quoi dire au bon moment, aujourd'hui, je voudrais te remercier pour tous les mots encourageants pour tes conseils si précieux, merci d'être là pour moi et d'être la grande sœur que tu es.

À Mes frères :

Samir et **Bilal** à qui je souhaite un avenir radieux et plein de réussite.

À toute ma famille :

À la mémoire de mes grands-parents paternels que Dieu accueille leurs âmes dans son vaste paradis, mon grand-père et ma grand-mère maternels, mes oncles et tantes, mes cousines « **Amina, Dalila, Salima, Hasna, Fatima,** » pour leur soutien et support morale.

Mes adorables neveux et nièces « **Ayoub, Amine, Abdelbari, Ikram, Ishak, Khadidja** et **Mouadh** » qui étaient ma première source d'énergie et de positivité.

À mes Amies :

« **Ilhem, Souhila, Katia** » Pour tous bons les moments partagés, leur soutien, aide et encouragement.

À mon binôme et amie KHALIDA :

Nous y voilà, après un long trajet plein de hauts et de bas, tellement drôle que juste en écrivant cette phrase tous les moments de folie et de détresse que nous avons partagés depuis le début de ce projet m'ont traversé l'esprit et m'ont rendu nostalgique, mais malgré tout nous avons pu mener à bien ce travail et à cette occasion je tiens à te remercier, en premier lieu pour ta force et ton courage face aux obstacles imprévus ce sont des critères que j'ai tant admiré en toi, en second lieu pour ton encouragement, ton soutien et ta patience dans les moments les plus difficiles de ma vie, chose qui restera gravé à jamais dans ma mémoire. Enfin, je souhaite que ce travail ne soit que le début d'autres aventures et réussites.

Nassima. T

Dédicaces

A mes parents

A ma mère **LEILA**,

Merci d'être la femme que tu es ; un exemple de force, persévérance, humour, bonté, intelligence et charisme. Cette soirée à manger des hamburgers et à travailler sur la conclusion de ce travail restera à jamais un de mes souvenirs les plus doux.

A mon père **YOUCEF**,

Merci d'être un exemple de générosité et de rigueur, tu as toujours eu le cœur sur la main, tu m'as appris que le travail dur et la bonté payent toujours. C'est toujours un plaisir de parler de foot avec toi et compléter ta grille de mots fléchés.

Mes plus fidèles supporters,

Merci d'avoir donné de votre temps, énergie et moyens pour faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir toujours encouragé à être forte, indépendante, de partager avec les autres, de donner sans forcément recevoir en retour, d'être bienveillante mais aussi coriace quand il le faut. Vous êtes le meilleur exemple pour moi et j'espère un jour pouvoir dire que je vous ressemble, même un petit peu.

A mes frères et sœurs

A ma grande sœur **FERIEL**, merci de nous avoir hébergées le temps de notre stage, je sais que ce n'était pas une partie de plaisir. Merci de m'avoir encouragé à travailler dur afin de vite mener à terme ce travail, je sais que ton intention était que je finisse vite pour pouvoir être à 100% dans les préparatifs de ton mariage mais bon, tu nous manques quand même.

A ma sœur **HIND**, merci d'avoir été à l'écoute à chaque fois que je me plaignais même si tu n'avais pas vraiment le choix. Merci d'avoir été présente et donné de ton temps et énergie pendant que je travaillais sur ce mémoire, tu mérites des choses aussi belles que ton cœur.

A mes petits frères **YACINE** et **MAHIEDDINE**, je suis très fière d'avoir des frères avec qui je peux tout partager. Ouverts d'esprits, intelligents et drôles ; vous êtes beaux à l'intérieur et à l'extérieur (parce que vous me ressemblez). Je suis fière des personnes que vous êtes. Longue vie au BBHC.

A mon binôme et amie **NASSIMA** :

Le café a été notre meilleur ami pendant de longues nuits sans sommeil parce qu'on s'est toujours donné à 100% dans chaque travail qui nous était assigné. Nos périodes de collocations étaient toujours pleines de rires, des souvenirs qui resteront avec nous je pense toute la vie. Malgré les nombreuses épreuves et péripéties que nous avons rencontrées dès le début, tu as su rester forte, positive et n'a jamais abandonné. Je suis fière de toi et sache qu'il l'est aussi.

Aaaand we're finally done !

A toutes les personnes chères à mes yeux :

A mes amis, cousins, cousines, grands-parents, tantes, oncles et à toute personne que la concrétisation de ce travail rend fière.

Khalida T.

Liste des figures :

Chapitre I

Figure I.1. Etui et tube de PRURAX® crème.....	8
---	---

Chapitre III

Figure III.1. Coloration légèrement rose.....	27
Figure III.2. Tubes à essai montrant l'absence de nitrates dans l'eau purifiée.....	28
Figure III.3. Ballon contenant du crotamiton et de l'eau.....	29
Figure III.4. Tube à essai contenant du crotamiton et de l'éthanol.....	29
Figure III.5. Spectre de balayage du crotamiton MP.....	29
Figure III.6. Spectre IR du crotamiton MP.....	30
Figure III.7. Spectre IR du crotamiton SCR.....	30
Figure III.8. Coloration violette-rouge.....	31
Figure III.9. Résultats de l'analyse des cendres sulfuriques.....	32
Figure III.10. Coloration légèrement bleue.....	33
Figure III.11. Aspect du propylène glycol MP.....	33
Figure III.12. Spectre IR paraffine liquide MP.....	34
Figure III.13. Spectre IR paraffine liquide SCR.....	34
Figure III.14. Coloration rose.....	35
Figure III.15. Aspect de PRURAX®.....	35
Figure III.16. Chromatogramme crotamiton et butylbenzoate dans l'essai.....	36
Figure III.17. Chromatogramme crotamiton et butylbenzoate dans l'échantillon.....	36
Figure III.18. Chromatogramme substances apparentées du crotamiton dans la solution essai.....	38
Figure III.19. Chromatogramme IMPURETE A dans solution (3) (étalon IMPURETE A).....	38

Liste des tableaux :

Chapitre I

Tableau I.1. Types d'émulsions simples.....	6
Tableau I.2. Types d'émulsions multiples.....	6
Tableau I.3. Phénomènes d'instabilités des émulsions et leurs principales causes.....	7
Tableau I.4. Présentation de PRURAX®.....	8
Tableau I.5. Fiche d'identité du CROTAMITON.....	9
Tableau I.6. Excipients utilisés dans la préparation de PRURAX®.....	9

Chapitre II

Tableau II.1. Paramètres étudiés pour vérifier la conformité de l'eau purifiée.....	20
Tableau II.2. Essai effectué pour vérifier la conformité de l'eau purifiée.....	20
Tableau II.3. Protocole de solubilité du crotamiton dans de l'eau et dans de l'éthanol....	21
Tableau II.4. Essais effectués pour vérifier la conformité du crotamiton.....	22
Tableau II.5. Paramètre étudié pour l'identification du propylène glycol MP.....	22
Tableau II.6. Essai effectué pour vérifier la conformité du propylène glycol.....	22
Tableau II.7. Essais effectués pour vérifier la conformité de la paraffine liquide MP.....	23
Tableau II.8. Substances apparentées du crotamiton et leurs limites d'acceptabilité.....	25
Tableau II.9. Réactifs et conditions chromatographiques pour l'analyse par HPLC.....	25

Chapitre III

Tableau III.1. Quelques bandes caractéristiques du crotamiton SCR et crotamiton MP...31	
Tableau III.2. Quelques bandes caractéristiques de la paraffine liquide SCR et de la paraffine liquide MP.....	34
Tableau III.3. Résultats de l'analyse par HPLC du crotamiton et butylbenzoate dans le standard (étalon).....	37
Tableau III.4. Résultats de l'analyse par HPLC du crotamiton et du butylbenzoate dans l'échantillon.....	37
Tableau III.5. Résultats de l'analyse par HPLC des substances apparentées dans l'essai.....	38
Tableau III.6. Résultats de l'analyse par HPLC de l'impureté A dans la solution (3) (étalon IMPURETE A).....	39

Liste des schémas :

Chapitre I

Schéma I.1. Structure d'un tensioactif.....7

Chapitre II

Schéma II.1. Etapes de prétraitement de l'eau.....15

Schéma II.2. Etapes de traitement de l'eau.....15

Schéma II.3. Etapes préparation de la phase aqueuse et la phase huileuse.....17

Schéma II.4. Etapes de conditionnement.....19

Schéma II.5. Préparation de la solution standard pour l'analyse de PRURAX®.....26

Schéma II.6. Préparation de la solution essai de PRURAX®.....26

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CQ : Contrôle de la Qualité

EP : Eau Purifiée

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

H/L/H : émulsion multiple hydrophile/lipophile/hydrophile

H/L : émulsion hydrophile/lipophile

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

IR : infrarouge

IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

JP : Pharmacopée Japonaise

L/H/L : émulsion multiple lipophile/hydrophile/lipophile

L/H : émulsion lipophile/hydrophile

MDA : milliard de dinars

MP : Matière Première

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PF : Produit Fini

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

P_M : poids moyen

ppm : partie par million

PSO : Produit Semi-Ouvré

PT : poids d'un tube

SCR : Substance Chimique de Référence

SEAAL : Société des Eaux et de l'Assainissement d'Alger

TA : tensioactif

TPRV4 : Transient Receptor Potential Vanilloïde 4

t_r : temps de rétention

USP : United States Pharmacopy (Pharmacopée Américaine)

UV : Ultra-Violet

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	1
--------------------	---

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. GENERALITES	3
I.1. Le médicament	3
I.1.1. Définition	3
I.1.2. Composition	3
I.1.3. Types de médicaments	4
I.1.4. Formes galéniques	4
I.2. Les crèmes	5
I.2.1. Définition	5
I.2.2. Types de crèmes	5
I.3. Les émulsions	5
I.3.1. Définition	5
I.3.2. Types d'émulsions	5
I.3.3. Les tensioactifs	6
I.3.4. Phénomènes d'instabilité des émulsions	7
II. PRURAX® CREME 10%	8
II.1. Présentation	8
II.2. Composition	8
II.2.1. Principe actif (Crotamiton)	8
II.2.2. Excipients	9
II.3. Intérêt thérapeutique	10
II.3.1. Absorption cutanée	10
II.3.2. Mode d'action	10
III. LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	11
III.1. La Pharmacopée	11
III.1.1 Définition	11

III.1.2. Les monographies.....	11
III.2. Les bonnes pratiques de fabrication « BPF » et les bonnes pratiques de laboratoire « BPL ».....	12
III.2.1. Les BPF.....	12
III.2.2. Les BPL.....	12
III.3. Le contrôle de la qualité (CQ).....	12

CHAPITRE II : METHODES ET APPAREILLAGES

I.TRAITEMENT DES EAUX.....	14
I.1.Prétraitement.....	14
I.2. Traitement.....	15
II. PROCESSUS DE FABRICATION DE PRURAX®.....	16
II.1. Préparation.....	16
II.1.1. Préparation de la phase aqueuse et de la phase huileuse.....	16
II.1.2. Préparation de l'émulsion	17
II.2. Conditionnement.....	18
III. CONTRÔLE QUALITE.....	19
III.1. Contrôle des matières premières.....	20
III.1.1. Eau purifié.....	20
III.1.2. Crotamiton.....	21
III.1.2.1. Caractères.....	21
III.1.2.2. Identification.....	21
III.1.2.3. Essais.....	21
III.1.3. Propylène glycol.....	22
III.1.3.1. Identification.....	22
III.1.3.2. Essais.....	22
III.1.4. Paraffine liquide.....	23
III.1.4.1. Identification.....	23

III.1.4.2. Essai.....	23
III.2. Contrôle du produit semi-ouvert (PSO) et produit fini (PF).....	23
III.2.1. Contrôle du PSO.....	24
III.2.2. Contrôle du PF.....	24
III.3. Protocole HPLC pour le CQ de PRURAX® PF.....	25
III.3.1. Réactifs et conditions chromatographiques.....	25
III.3.2. Solutions à préparer.....	25
III.3.3. Procédure.....	26

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

I.RESULTATS DU CONTROLE DES MATIERES PREMIERES.....	27
I.1. Eau purifiée.....	27
I.1.1. Essais.....	28
I.2. Crotamiton.....	28
I.2.1. Caractères.....	28
I.2.2. Identification.....	29
I.2.2.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible.....	29
I.2.2.2. Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR.....	30
I.2.3. Essais.....	31
I.3. Propylène glycol.....	32
I.3.1. Identification.....	32
I.3.2. Essais.....	32
I.4. Paraffine liquide.....	33
I.4.1. Identification.....	33
I.4.2. Essais.....	35
II.RESULTATS DU CONTROLE QUALITE DU PRODUIT FINI (PF).....	35
II.1. Aspect.....	35
II.2. Poids moyen.....	36
II.3. Identification et dosage par HPLC.....	36

II.3.1. Résultats.....	36
II.3.2. Interprétation des résultats.....	37
II.4. Contrôle microbiologique.....	38
II.5. Substances apparentées du crotamiton.....	38
II.5.1. Résultats.....	38
II.5.2. Interprétation.....	38
CONCLUSION.....	41
BIBLIOGRAPHIE	
GLOSSAIRE	
ANNEXES	

Résumé

La notion de la qualité est impliquée dans chaque étape de la fabrication d'un médicament. L'objectif principal de notre étude est de suivre toutes les étapes menant à l'élaboration de la crème antiprurigineuse PRURAX®10%, produite par le Groupe SAIDAL, et d'évaluer sa qualité physico-chimique et microbiologique.

La première partie de ce travail traite des détails de la fabrication de la crème, allant de la réception et pesée des matières premières jusqu'à sa mise en étui. La seconde partie est consacrée d'une part, aux différents contrôles physico-chimiques appliqués au principe actif « CROTAMITON » et aux excipients, et d'autre part à l'identification et au dosage du crotamiton dans le produit fini par HPLC, suivis d'un contrôle microbiologique. Les résultats obtenus se sont avérés conformes aux normes de Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition et aux exigences du dossier technique du produit.

La crème PRURAX® 10% est donc considérée de bonne qualité pharmaceutique et apte à la commercialisation.

Mots clés : fabrication, contrôle qualité, HPLC, PRURAX®, crotamiton, conformité

Abstract

The notion of quality is involved in each step of a drug manufacturing. The main aim of our study is to track all the phases that lead to the elaboration of the antipruritic cream PRURAX®10%, produced by SAIDAL group and evaluate its physical-chemical and microbiological quality.

The first section of this work covers the details of the cream manufacturing, from the receipt and weighing of raw materials to its packaging. The second section is devoted, on one hand to the various physical-chemical controls applied to the active ingredient "CROTAMITON" and the excipients, and on the other hand, to the identification and dosage of crotamiton in the final product by HPLC, followed by a microbiological control. The results obtained were found compliant with the European Pharmacopoeia 10th edition standards and the requirements of the product's technical file.

PRURAX® cream 10% is therefore considered as a high pharmaceutical quality product and suitable for marketing.

Key words: manufacture, quality control, HPLC, PRURAX®, crotamiton, compliancy

INTRODUCTION

INTRODUCTION

À notre époque, l'industrie pharmaceutique constitue l'un des secteurs industriels et économiques les plus florissants et influents connus à ce jour. En effet, des milliers d'entreprises spécialisées dans la fabrication, commercialisation et distribution de diverses spécialités pharmaceutiques sont répertoriées à travers les quatre coins du monde.

Elle est principalement centrée sur :

- La fabrication ; qui regroupe l'ensemble des opérations de transformations des matières premières en produits finis.
- Le contrôle de la qualité ; impliquant les tests physico-chimiques, microbiologiques, et toxicologiques mis en place pour garantir la qualité et la conformité des médicaments fabriqués.

La production pharmaceutique doit donc répondre à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Laboratoire).

Avant le développement impressionnant du secteur sanitaire ces dernières décennies, la médecine ancienne avait recours à des remèdes naturels possédant plusieurs substances actives. Cependant, l'évolution de la chimie, la pharmacologie et de la physiologie a permis de les isoler, caractériser leurs activités thérapeutiques et ainsi attribuer chaque médicament à une maladie spécifique ; citons comme exemple, les affections dermatologiques, qui font particulièrement l'objet de recherches avancées dans ces domaines.

Prenant en compte le prurit comme l'un des symptômes les plus courants de certains problèmes cutanés ; les viroses, les urticaires, les dermatites, la scabiose (la gale) etc. Notre étude s'est portée sur le processus de fabrication et le contrôle qualité de la crème antiprurigineuse « PRURAX® 10% ».

Au cours de notre stage effectué au sein du groupe SAIDAL DAR EL BEIDA, nous avons eu le privilège de faire partie de l'équipe de fabrication et du laboratoire de contrôle qualité et ainsi suivre toutes les étapes menant à sa production afin de vérifier sa conformité par rapport aux normes et exigences de sa mise sur le marché.

Notre contribution à l'élaboration de cette crème a abouti à ce manuscrit s'organisant autour de trois chapitres :

INTRODUCTION

- Le premier chapitre qui comprend la partie bibliographique traitant des généralités sur les médicaments, les crèmes ainsi que des notions de la qualité et de son contrôle au sein de l'industrie pharmaceutique.
- Le deuxième est consacré au suivi du processus de fabrication de la crème PRURAX® au sein de l'atelier des formes pâteuses, ainsi qu'aux différentes méthodes de contrôle effectuées au sein du laboratoire de contrôle qualité, allant des matières premières au produit fini.
- Le troisième et dernier chapitre est réservé aux résultats obtenus, suivis de leur interprétation et comparaison aux normes de la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition et des dossiers techniques propres au laboratoire, dans le but de vérifier leur conformité.

Ce manuscrit sera clôturé par une conclusion.

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Présentation du groupe SAIDAL :

SAIDAL est un groupe pharmaceutique Algérien créé en 1982, au capital de 2500 MDA. Leader de cette industrie en Algérie, la société a pour objectif stratégique de conserver cette position et ce en développant, produisant et commercialisant des produits pharmaceutiques à usage humain.

Le capital social du groupe est contrôlé par l'état Algérien (80%). Les 20% restant ont été cédés en 1999 par le biais de la bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

I. GENERALITES

I.1. Le médicament :

I.1.1. Définition :

Le médicament est défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant « toute substance ou tout produit pharmaceutique destiné à l'homme ou à l'animal, qui vise à modifier ou explorer un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du patient. »

Néanmoins, la définition la plus commune reste celle donnée par le Code Français de la Santé Publique(article L.5111-1) qui le définit comme étant « 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'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. »

I.1.2. Composition :

Le médicament se compose de deux sortes de substances ; une ou plusieurs substances responsables de l'effet thérapeutique appelée.s « principe actif » et d'une ou plusieurs substances auxiliaires appelée.s « excipients ».

➤ Principe actif (PA):

Souvent désigné comme « médicament » pour son effet thérapeutique cliniquement démontré, il se trouve en faibles proportions par rapport aux excipients et peut être :

- D'origine naturelle : issus des règnes minéraux (le magnésium, charbon, talc etc.) végétaux (la morphine, la quinine, la digitaline etc.) ou animaux (le sang, les tissus, la moelle osseuse etc.)¹
- Issus de la biotechnologie : présentant un marché en pleine croissance, la biotechnologie permet d'aboutir à plusieurs molécules thérapeutiques (enzymes, hormones...) par le biais du vivant et ce en ayant recours à diverses technologies innovantes (fermentation, génie génétique...)²
- Synthétisé chimiquement : soit par synthèse chimique intégrale (exemple : les sulfamides) ou par semi-synthèse² (exemple : acide acétylsalicylique). La chimie organique représente de loin la principale production de médicament.³

➤ **Excipients :**

Egalement nommés « adjuvants » ou « véhicules », ils constituent toute substance autre que le principe actif dans un médicament. Ils doivent être -dans la mesure du possible- inertes vis-à-vis du PA, des matériaux de conditionnement et de l'organisme.⁴Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils comptent plusieurs rôles : modifier la couleur, gout et odeur, améliorer l'efficacité du PA, accélérer sa vitesse de libération dans l'organisme etc.

Il existe de nombreux types d'excipients : désintégrants, émulsifiants, diluants, colorants édulcorants ou correctifs, lubrifiants, conservateurs, liants etc.

1.1.3 Types de médicaments :

D'un point de vue thérapeutique, il n'existe aucune différence entre un médicament princeps et un générique.

➤ **Princeps :** ou « spécialité de référence » est le médicament d'origine à partir duquel sont conçus les médicaments génériques.⁵

➤ **Générique :** le médicament générique est une copie d'un médicament original (princeps) mais pas nécessairement une copie strictement identique. Il doit avoir la même composition qualitative (la même molécule active), la même composition quantitative (la même concentration en PA) et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. Sa bioéquivalence avec le médicament original doit être démontrée, autrement dit ; il doit se comporter de la même manière dans l'organisme.⁶

1.1.4 Formes galéniques :

Ou « formes pharmaceutiques », elles représentent les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. Elles doivent permettre à la substance

active d'atteindre l'organisme visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et moindre risque.⁷ Il existe un certain nombre de formes galéniques conditionnées par leur voie d'administration (orale, parentérale, cutanée, respiratoire etc.)

I.2. Les crèmes :

I.2.1. Définition :

En pharmacie, les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse (une émulsion). De consistance fluide, elles sont moins épaisses qu'une pommade et destinées à être administrées en usage topique.¹

I.2.2. Types de crèmes :

On distingue deux types de crèmes :

- **Les crèmes hydrophobes :** elles sont constituées d'une phase continue (externe) lipophile et d'une phase discontinue (interne) hydrophile. Les agents émulsifiants utilisés dans ce type de crèmes sont de nature hydrophile-dans-lipophile, on cite : les monoglycérides, les esters de sorbitane, la graisse de laie etc.
- **Les crèmes hydrophiles :** elles sont constituées d'une phase continue (externe) hydrophile et d'une phase discontinue (interne) hydrophobe. Les agents émulsifiants utilisés dans ce type de crèmes sont de nature lipophile-dans-hydrophile, on cite : les alcools gras sulfatés, polysorbates, savons de sodium ou de triéthanolamine etc.¹

I.3. Les émulsions :

I.3.1. Définition :

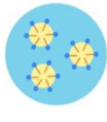
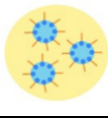
Les émulsions sont des systèmes thermodynamiquement instables. Elles sont constituées de deux liquides non miscibles et de solubilités différentes, l'un dispersé dans l'autre sous forme de fines gouttelettes, elles adoptent ainsi un aspect macroscopiquement homogène mais microscopiquement hétérogène. Le liquide sous forme de gouttelettes représente la phase interne (discontinue) tandis que le liquide enveloppant constitue la phase externe (continue).

I.3.2. Types d'émulsions :

Il existe trois types d'émulsions :

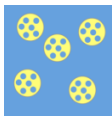
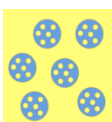
- **Emulsions simples :** elles sont composées d'une phase lipophile, d'une phase hydrophile et un ou plusieurs émulsifiants.⁸

Tableau I.1. Types d'émulsions simples

Sens de l'émulsion		Phase dispersée	Phase dispersante	Schéma
L/H	Emulsion aqueuse ou émulsion huile dans eau.	Lipophile huileuse	Hydrophile aqueuse	
H/L	Emulsion huileuse ou émulsion eau dans huile.	Hydrophile aqueuse	Lipophile huileuse	

- **Emulsions multiples** : Egalement appelées « émulsions doubles », leur préparation est généralement plus complexe que celle des émulsions simples.⁸

Tableau I.2. Types d'émulsions multiples

Sens de l'émulsion	Composition	Schéma
Emulsion aqueuse (H/L/H)	Gouttelettes aqueuses dispersées dans une matrice huileuse, elle-même dispersée dans une phase aqueuse continue.	
Emulsion huileuse (L/H/L)	Gouttelettes huileuses dispersées dans une matrice aqueuse, elle-même dispersée dans une phase huileuse continue.	

- **Microémulsions ou émulsioïdes** :

Les microémulsions sont des systèmes thermodynamiquement stables, macroscopiquement monophasiques et microscopiquement biphasiques. Elles sont composées d'une phase huileuse et d'une phase aqueuse, toutes deux séparées par une couche monomoléculaire de molécules amphiphiles. Les gouttelettes dispersées sont de l'ordre de 10-200 nm, leur confèrent un aspect translucide.^{8,9}

I.3.3 Les tensioactifs :

Les tensioactifs (TA) sont des molécules modifiant la tension superficielle entre deux phases. Ils peuvent être détergents, moussants, mouillants, dispersants, solubilisants ou émulsifiants.^{10, 11} Ce sont des molécules amphiphiles ; possédant à la fois une partie hydrophile polaire (contenant généralement des hétéroatomes) et miscible dans

l'eau ainsi qu'une autre partie hydrophobe apolaire (constituée d'une chaîne carbonée) qui retient les matières grasses.^{10, 12}

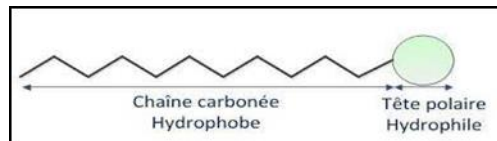


Schéma I.1. Structure d'un tensioactif

Les TA utilisés lors de la formulation des émulsions sont appelés « agents émulsifiants », ils aident à la formation de l'émulsion en abaissant la tension superficielle. Lors de la préparation, l'étape d'agitation permet aux TA de faciliter la dispersion d'une phase dans l'autre sous forme de fines gouttelettes. Ils assurent également la stabilité d'une émulsion dans le temps en contrant le phénomène de coalescence des gouttes dispersées.¹³ Les TA peuvent être : anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères (zwitterioniques).¹⁴

I.3.4. Phénomènes d'instabilité des émulsions :

Les émulsions sont des systèmes métastables ; thermodynamiquement instables mais potentiellement cinétiquement stables. Eventuellement, des formes de déstabilisation réversibles ou irréversibles peuvent apparaître conduisant ainsi à une séparation de phase, on peut donc distinguer diverses formes d'instabilités.¹³

Tableau I.3. Phénomènes d'instabilités des émulsions et leurs principales causes¹⁵

Phénomènes		Causes	Formes d'instabilité schématisées
Réversibles	Floculation	Répulsion insuffisante entre les gouttelettes.	
	Crémage et sédimentation	Différence de densité entre deux phases.	
Irréversibles	Mûrissement d'Ostwald	Solubilité de la phase discontinue dans la phase continue.	
	Coalescence	Rapprochement des gouttelettes et rupture du fil interfacial.	
	Inversion de phase	Taux de gouttelettes de la phase dispersée >75 %.	

II. PRURAX® 10% crème :

II.1. Présentation :

PRURAX® est une crème pharmaceutique de type générique, commercialisée en Algérie par le groupe SAIDAL. Le principe actif la constituant est le crotamiton, présent avec un dosage de 10% (10g de crotamiton pour 100g de crème). C'est un antiprurigineux, utilisé pour le traitement symptomatique local du prurit (terme médical pour « démangeaisons »), en particulier en cas de piqûres d'insectes.



Figure I.1. Etui et tube de PRURAX® crème.

Tableau I.4. Présentation de PRURAX®

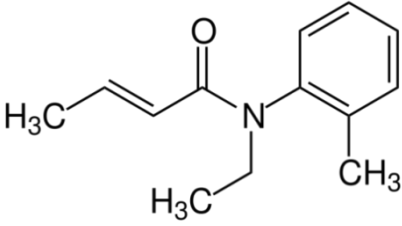
Forme	Crème blanche
Présentation	Tube vernis de 40 g
Poids unitaire	40 ± 3 g
Dosage	10%
Classe pharmaco-thérapeutique	Antiprurigineux
Mode d'administration	Voie cutanée
Posologie	1 application 2 à 3 fois par jour (une seule application suffit généralement chez le jeune enfant)
Effets indésirables	-Risques d'allergies -Risques de méthémoglobinémie en cas de passage transdermique
Validité	2 ans
Conservation	Température ≤ 30 °C

II.2 Composition :

II.2.1 Principe actif (crotamiton) :

Le tableau I.5 regroupe les principales propriétés physico-chimiques du crotamiton.

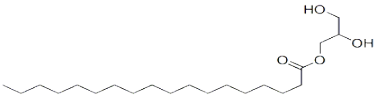
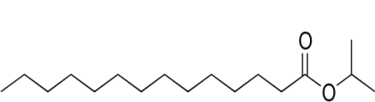
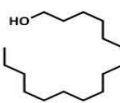
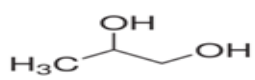
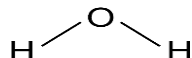
Tableau I.5. Fiche d'identité du CROTAMITON^{16, 17}

	<p>Nom IUPAC : N-Ethyl-N-(2-méthylphényl)but-2- énamide</p> <p>Formule chimique : C₁₃H₁₇NO</p> <p>Masse molaire : 203,285 g.mol⁻¹</p> <p>Caractères organoleptiques :</p>
<p>Produits de décomposition dangereux :</p> <p>-CO et CO₂.</p> <p>-Oxydes nitriques (NO_x)</p> <p>Valeur du pH (2g/l) à 20°C : 6,0</p> <p>Solubilité dans l'eau à 25° C : 2,96 g/l</p>	<p>-Aspect : Liquide huileux, incolore ou jaune pale.</p> <p>-Odeur : Légère odeur d'amines.</p> <p>Température d'inflammation : 405 °C</p> <p>Miscibilité : méthanol, éthanol</p>

II.2.2. Excipients :

En plus de son PA ; le crotamiton, la crème PRURAX® est préparée à partir de sept excipients, chacun tenant un rôle bien précis, détaillés dans le tableau I.6.

Tableau I.6. Excipients utilisés dans la préparation de PRURAX®

Nom	Structure	Formule chimique/brute	Rôle
Monostéarate de glycérol ⁴⁰⁻⁵⁵		C ₂₁ H ₄₂ O ₄	Emulsifiant
Myristate d'isopropyle		C ₁₇ H ₃₄ O ₂	Favorise la pénétration cutanée
Alcool cétostéarylique		CH ₃ (CH ₂) _n OH	Gélifiant lipophile
Stéarate de macrogol 2000	/	/	Emulsifiant
Propylène glycol		C ₃ H ₈ O ₂	Conservateur
Paraffine liquide	/	C _n H _{2n+2}	Véhicule huileux
Eau purifiée		H ₂ O	Solvant

II.3. Intérêt thérapeutique :

II.3.1. Absorption cutanée :

La peau, appelée aussi « tégument » (du latin *tegumentum* ; couverture) est l'organe le plus lourd et le plus étendu de l'organisme, pesant 4 kg et représentant une surface de 2m². Son épaisseur est de 2 mm en moyenne mais elle peut varier de 1 mm à 4 mm selon les parties du corps.¹⁸

L'absorption transcutanée est un phénomène de diffusion passive qui s'exerce au niveau de chacune des couches de la peau. Les molécules doivent d'abord traverser la barrière cutanée de nature lipidique pour diffuser dans les différentes couches de l'épiderme puis dans le derme, tous deux hydrophiles. Là, elles sont résorbées par le système vasculaire capillaire et passent dans la circulation générale pour fournir une action systémique.¹⁹

L'absorption transcutanée dépend de trois principaux facteurs :

- L'état de la peau
- La nature physico-chimique de la molécule appliquée
- Le véhicule ¹⁹

II.3.2. Mode d'action :

Le crotamiton est un médicament utilisé à la fois comme acaricide et comme antiprurigineux général.

Cette molécule a une action apaisante sur les symptômes du prurit et est de même un acaricide agissant sur le système moteur des acariens -particulièrement contre le sarcopte « *Sarcoptes scabiei* » (parasite responsable de la gale)- en induisant la cessation irréversible de leurs mouvements spontanés. Le crotamiton a également une action bactériostatique sur les staphylocoques et streptocoques, prévenant ainsi les cas de gales surinfectées.²⁰

En tant qu'antiprurigineux, le crotamiton inhibe les récepteurs TPRV4 (sigle anglais pour « Transient Receptor Potential Vanilloïde 4 ») se trouvant au niveau de la peau.²¹

Il soulage les symptômes du prurit en produisant ce que l'on appelle une « contre-irritation » ; lorsqu'il s'évapore de la surface de la peau, il produit un effet rafraîchissant, contrant l'effet du prurit et conférant également à ce médicament un effet soulageant contre les coups de soleil.¹⁶

Après application cutanée :

- Le crotamiton est absorbé à 10%.

- Il pénètre rapidement dans la peau et n'en est éliminé que 24h après.
- Il soulage l'irritation 6 à 10h après chaque application.²²

III. LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :

L'industrie pharmaceutique a pour but principal de produire des médicaments de qualité, et cela en passant par un enchainement d'études cliniques et précliniques poussées, conjuguées avec une production maîtrisée, afin d'obtenir une balance bénéfice-risque suffisante pour satisfaire le patient.²³

Un médicament est dit de qualité s'il est :

- Efficace : effet thérapeutique requis et suffisant.
- Sûr : la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité : afin de garantir sa reproductibilité.²³

Chaque industrie se doit donc de concevoir et mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

III.1. La Pharmacopée :

III.1.1. Définition :

Ce sont des ouvrages réglementaires qui ont pour objectif principal de promouvoir la sécurité et la qualité des médicaments²⁴, elles sont destinées aux professionnels de santé et aux autorités réglementaires.²⁵

Elles sont constituées de plusieurs monographies et définissent essentiellement :

- Les critères de pureté des matières premières (MP) ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments.
- Les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer le contrôle.²⁵

Les Pharmacopées les plus utilisées sont : la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur), Japonaise (JP) et Américaine (USP).²⁵

III.1.2. Les monographies :

Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières et produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer la qualité optimale compatible avec les exigences de la santé publique.²⁶

Une monographie standard d'analyse doit contenir les informations suivantes :

- Définition de la matière
- Mode d'obtention (si nécessaire)
- Caractère
- Identification
- Essai

- Dosage
- Impuretés
- Conservation
- Etiquetage²⁷

III.2. Les bonnes pratiques de fabrication « BPF » et les bonnes pratiques de laboratoire « BPL » :

III.2.1. Les BPF :

L'OMS définit les BPF comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées et à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections, qui permettent de maîtriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.²³

III.2.2. Les BPL :

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, enregistrées, archivées et diffusées.²⁸

Les BPL s'appliquent aux essais de sécurité non cliniques pratiqués sur des éléments contenus dans des produits pharmaceutiques, des pesticides, des cosmétiques, des médicaments vétérinaires, des additifs pour l'alimentation humaine et animale et des produits chimiques industriels²⁸ et ont pour objectif de :

- Assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données.
- Promouvoir la reconnaissance sur le plan international des études conformes aux BPF réalisées dans un pays membre afin d'éviter la multiplication dans les autres pays membres.²⁹

III.3. Le contrôle de la qualité (CQ) :

Le contrôle de la qualité suppose précisément de procéder à des échantillonnages, de déterminer des spécifications et de tester et d'approuver des produits de départ (MP), des produits intermédiaires (PSO), des produits finals (PF), de tenir des dossiers sur tous les échantillonnages, tests et inspections menés, de s'assurer que les écarts sont notés et

étudiés et de faire en sorte qu'aucun produit ne soit mis en circulation sans la certification exigée pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché « AMM » (certificat d'homologation).³⁰

Il existe deux types de contrôles :

- **Contrôles physico-chimiques** : pH, conductivité, aspect, dosage, identification etc.
- **Contrôles microbiologiques** : les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué (stérilité, contamination biologique, et recherches d'endotoxines.....). De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et garantir un bon rendement.³¹

CHAPITRE II

METHODES ET APPAREILLAGES

Ce chapitre résumera le travail effectué tout au long de notre stage. Il traitera en premier lieu, du suivi du traitement des eaux afin d'aboutir à l'eau purifiée ; matière première indispensable pour toute préparation pharmaceutique. En second lieu, il concernera toutes les étapes du processus de fabrication de PRURAX® et enfin, des diverses méthodes et protocoles suivis pour le contrôle de quatre MP composantes de la crème (eau purifiée, crotamiton, propylène glycol, paraffine liquide) et du PF.

I. TRAITEMENT DES EAUX

L'eau purifiée (EP) est utilisée :

- Pour la préparation de médicaments autres que ceux devant être stériles et apyrogènes.
- Comme MP pour la préparation d'eau pour préparations injectables (EPI).
- Pour le nettoyage des cuves de préparation, cuves de stockage, des équipements etc.

Cette eau doit répondre aux spécifications de la Pharmacopée en termes de pureté chimique et microbiologique.

La production de l'eau purifiée nécessite l'emploi de sources d'eau au moins de qualité potable, SAIDAL se sert donc des eaux de forage et celles distribuées par SEAAL pour la préparation de l'EP. D'abord échantillonnée depuis sa cuve de stockage, elle subit plusieurs analyses physico-chimiques pour déterminer sa qualité avant d'être débloquée et distribuée au niveau de tous les ateliers de production du groupe pharmaceutique.

Le processus de purification comporte deux étapes principales :

- Un prétraitement
- Un traitement (physico-chimique et microbiologique)

I.1. Prétraitement :

Le schéma II.1 explique les différentes étapes du prétraitement de l'eau suivies lors de notre stage.



Schéma II.1. Etapes de prétraitement de l'eau

I.2. Traitement :

Le schéma II.2 montre les étapes de traitement de l'eau pour l'obtention de l'eau purifiée.

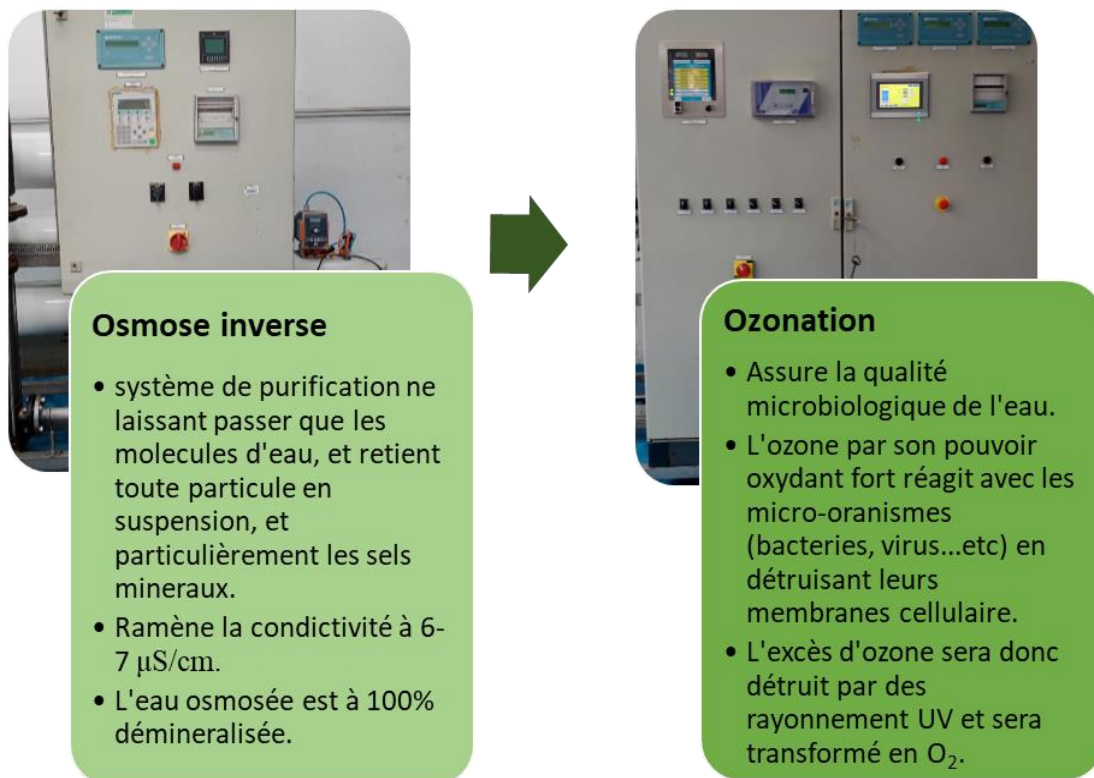


Schéma II.2. Etapes de traitement de l'eau

II. PROCESSUS DE FABRICATION DE PRURAX®

II.1. PREPARATION :

➤ Au niveau de la salle de pesée :

La pesée des matières premières se fait dans une salle spéciale à la pesée et sur une balance de précision type SARTORIUS de portée 60Kg munie d'une hotte pour évacuer les nuages de poussières formés lors de l'opération. La pesée est faite par un personnel qualifié ayant une connaissance approfondie de ses responsabilités pour éviter toute erreur pouvant impacter la qualité des MP ou la santé du personnel.

Une fois les MP pesées avec précision, un certificat contenant les informations ci-dessous doit être rempli :

- L'ordre de pesée des MP
- Salle de pesée
- Equipements utilisés
- Date de la pesée
- Date de fabrication et de péremption de chaque MP

➤ Au niveau de l'atelier de fabrication des formes pâteuses :

Il est impératif de vérifier l'état et la propreté de l'appareillage (nettoyé après chaque 5 lots pour les crèmes et 10 lots pour les gels) avant le début de chaque préparation. Une fois que l'atelier reçoit les MP, une deuxième pesée est effectuée pour vérifier que leurs quantités sont bien précises. On procède ensuite à la préparation, cette dernière comportant trois étapes :

- Préparation de la phase aqueuse
- Préparation de la phase huileuse
- Préparation de l'émulsion

II.1.1. Préparation de la phase aqueuse et la phase huileuse :

Le schéma II.3 détaille les étapes de préparation de la phase aqueuse et la phase huileuse

- Après 15 min, arrêter le racleur et lancer l'homogénéisateur pendant 20 min, le résultat est une émulsion de couleur blanche. Procéder graduellement au refroidissement jusqu'à température ambiante (25°C) pour obtenir une consistance crémeuse.

Un prélèvement est ensuite effectué pour réaliser un contrôle qualité physico-chimique du PSO. Une fois l'étiquette de conformité du produit libérée par le laboratoire de contrôle qualité physico-chimique, la crème est débloquée et sera transférée vers les cuves de stockage.

II.2. CONDITIONNEMENT :

Cette étape se subdivise en 2 étapes :

- **Le conditionnement primaire :** concerne le remplissage et la fermeture des tubes.
- **Le conditionnement secondaire :** concerne la mise en étuis, vignettage, l'encartonnage et la mise en palette.

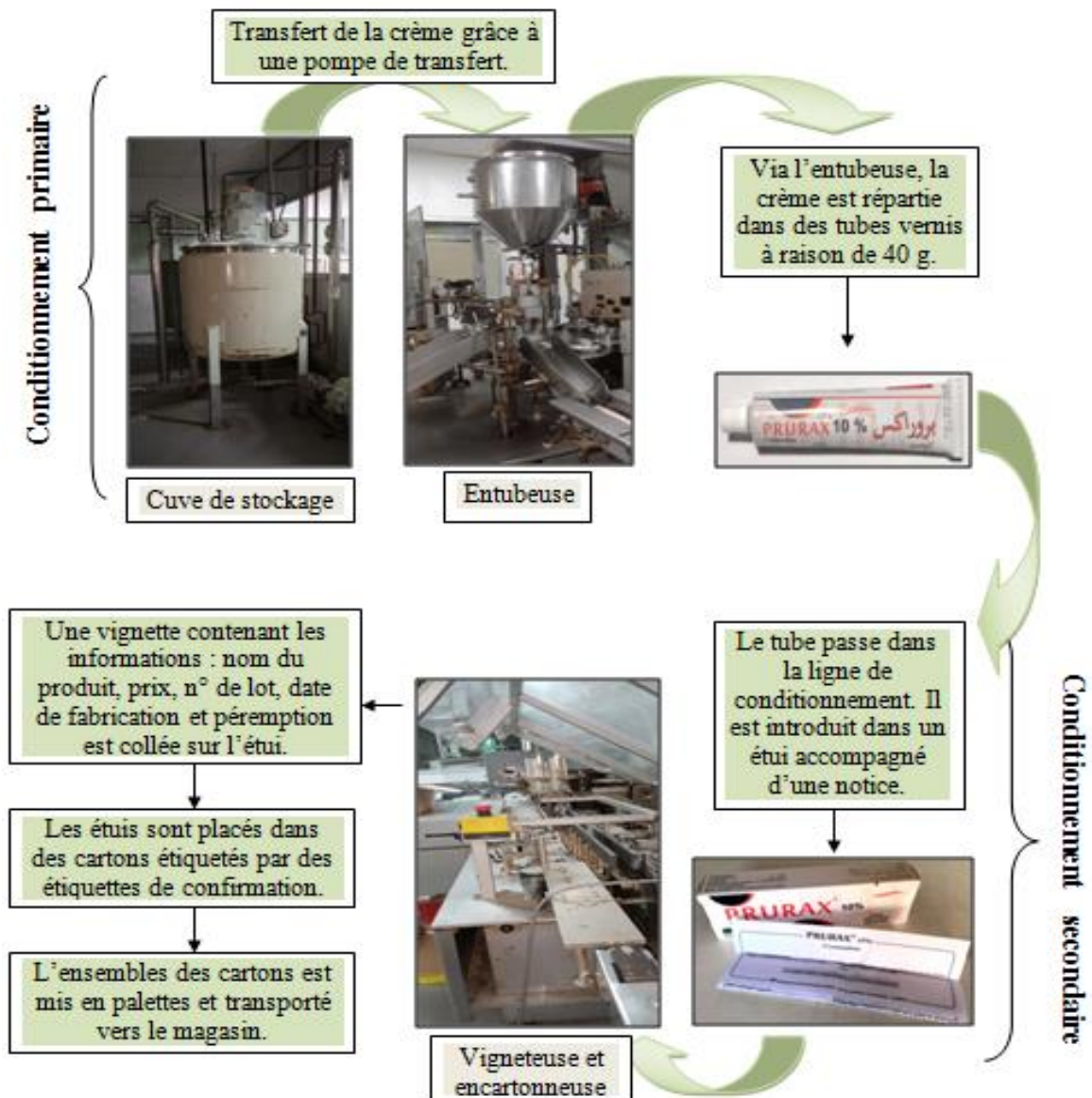


Schéma II.4. Etapes de conditionnement.

Remarque : un lot de 300 kg de MP produit 7500 tubes de PRURAX®.

III. CONTROLE QUALITE :

Cette partie regroupe en premier lieu, les méthodes et protocoles que nous avons appliqués afin de réaliser le contrôle de la conformité des MP : eau purifiée, principe actif « CROTAMITON » et deux excipients : propylène glycol et paraffine liquide. Quant aux trois excipients restants : il a été convenu après discussion avec le chef du laboratoire de contrôle qualité physico-chimique que leur analyse sera confiée aux analystes.

En un second lieu, elle traitera du contrôle de la qualité du produit fini PRURAX®. Le protocole de contrôle du PSO a bien été effectué mais, étant le même que celui du PF, il ne sera pas développé dans la présente partie.

III.1. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES :**III.1.1. Eau purifiée :****Tableau II.1.** Paramètres étudiés pour vérifier la conformité de l'eau purifiée

Paramètre	Matériel	Méthode	Normes
Substances oxydables	-Bain marie -Plaque chauffante -Pipetes et propipetes -Bécher et fiole	Chauffez à ébullition pendant 5min : 100ml d'EP + 10ml de H ₂ SO ₄ dilué + 0,1 ml de KMnO ₄ 0, 02 M.	La solution reste légèrement rose.
Conductivité	-Conductimètre (Metrohm) -Bécher	Mesurer la conductivité sans compensation de température et enregistrer simultanément la température.	A 20 °C, la conductivité de l'EP en vrac doit être égale à 4,3 µS.cm ⁻¹ . L'EP satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée ne dépasse pas cette valeur.

➤ **Essais :****Tableau II.2.** Essai effectué pour vérifier la conformité de l'eau purifiée

Paramètre	Matériel	Méthode	Normes
Nitrates	-Tubes à essai -Béchers -Pipette et propipette -Plaque chauffante	Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5ml d'EP et ajoutez 0,4 ml d'une solution de KCl à 100g/l, puis 0,1 ml de solution de diphénylamine puis, goutte à goutte et en agitant, 5ml H ₂ SO ₄ exempt d'azote, placez le tube dans un bain-marie à 50 °C.	Si, après 15 min, il apparait une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 ml d'eau exempte de NO ₃ et de 0,5 ml de solution à 2 ppm de NO ₃ .

III.1.2. Crotamiton :**III.1.2.1. Caractères :**➤ **Solubilité :****Tableau II.3.** Protocole de solubilité du crotamiton dans de l'eau et dans de l'éthanol

Matériel	Méthode	Normes
-Balance	A/ Peser 0,1g de crotamiton dans un ballon à fond plat puis ajouter de l'EP, agiter et compléter avec de l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge.	-Peu soluble dans l'eau
-Ballon à fond plat		-Miscible à l'éthanol à 96%
-Tube à essai	B/ Dans un tube à essai, introduire 5V de crotamiton dans 5V d'éthanol à 96%, agiter.	
-Pipette		
-Bécher		

III.1.2.2. Identification :➤ **Spectrophotométrie d'absorption dans l'Ultra-Violet et le visible. (Spectrophotomètre PerkinElmer) :**

- **Solution à préparer :** dissoudre 25,0 mg de crotamiton dans du cyclohexane et compléter à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec du cyclohexane.
- **Procédure :** remplir la cuvette à échantillon avec la solution préparée et effectuer un balayage spectral ; régler la région spectrale de 220nm à 300nm.
- **Normes :** maximum d'absorption à 242nm.

➤ **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (Spectrophotomètre PerkinElmer UATR Two).**• **Procédure :**

-Effectuer en premier lieu, un essai à blanc à fin de vérifier et s'assurer qu'il n'y a présence d'aucune trace d'un ancien échantillon et que le cristal est bien nettoyé (son nettoyage se fait avec un solvant organique ; de l'acétone).

-Placer une goutte de crotamiton MP sur le cristal de réfraction de l'appareil utilisé (du diamant, dans le cas du PerkinElmer UATR Two), observer le spectre obtenu.

- **Normes :** comparer le spectre IR obtenu au spectre du crotamiton SCR.

Remarque : une force doit être appliquée pour assurer un bon contact entre l'échantillon et le cristal de réflexion.

III.1.2.3. Essais :

Tableau II.4. Essais effectués pour vérifier la conformité du crotamiton MP

Paramètre	Matériel	Méthode	Normes
Densité	Densimètre (ANTON PAAR)	A 20 °C, grâce à la pompe intégrée du densimètre, prélever directement 2ml de crotamiton.	1,006 g/cm ³ à 1,011 g/cm ³ .
Amines libres	-Bécher -Pipettes et propipettes	Dissoudre 5,00 g de crotamiton dans 16ml de chlorure de méthylène, ajouter 4,0 ml d'acide acétique glacial + 0,1 ml de solution de jaune de méthanile + 1,0 ml de HClO ₄ (0,02 M)	La solution doit être violette-rouge.
Cendres sulfuriques	-Balance RADWAG -Bec bunsen -Four à moufle NABERTHERM -Creuset en porcelaine	Effectuer une prise d'essai du creuset vide, le nettoyer à l'H ₂ SO ₄ puis y peser une quantité de crotamiton (1,0522g). Ajouter quelques gouttes de H ₂ SO ₄ , mettre à chauffer et retirer du feu une fois que la fumée blanche n'est plus observée. Mettre dans le four à moufle à 600 ± 50 °C pendant 2h, retirer et effectuer une deuxième prise d'essai pour le creuset.	Au maximum 0,1%, déterminé sur 1,0g de crotamiton.

III.1.3. Propylène glycol :**III.1.3.1. Identification :****Tableau II.5.** Paramètre étudié pour l'identification du propylène glycol MP

Paramètre	Matériel	Méthode	Normes
Densité	Densimètre (ANTON PAAR)	A 20° C, grâce à la pompe intégrée du densimètre, prélever directement 2ml de propylène glycol.	1,035 g/cm ³ à 1,040 g/cm ³

III.1.3.2. Essais :**Tableau II.6.** Essai effectué pour vérifier la conformité du propylène glycol MP

Paramètre	Matériel	Méthode	Normes
Acidité	-Bécher -Pipette et propipette	A 10 ml de propylène glycol, ajouter 40ml d'eau et 0,1 ml de solution de bleu de bromothymol. La solution est jaune verdâtre.	Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 ml de NaOH (0,1 M).

➤ **Aspect de la substance** : Le propylène glycol est limpide et incolore.

III.1.4. Paraffine liquide :

III.1.4.1. Identification :

➤ **Par spectrophotomètre d'absorption dans l'IR (PerkinElmer UATR Two) :**

Même méthode que pour le crotamiton, comparer le spectre obtenu au spectre de référence de la paraffine liquide de la Ph. Eur.

III.1.4.2. Essais :

Tableau II.7. Essais effectués pour vérifier la conformité de la paraffine liquide MP

Paramètre	Matériel	Méthode	Normes
Acidité ou alcalinité	-Béchers -Pipettes et pro-pipettes -Plaque chauffante -Entonnoir -Papier filtre	A 10 ml de paraffine liquide, ajouter 20 ml d'eau bouillante et agitez vigoureusement pendant 1min. Transférer la phase aqueuse et filtrer. A 10ml du filtrat, ajouter 0,1ml de solution de phénolphaléine. La solution est incolore.	Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,1 ml de NaOH 0,1 M.
Densité	Densimètre (ANTON PAAR)	A 20° C, grâce à la pompe intégrée du densimètre, prélever directement 2ml de paraffine liquide.	0,827 g/cm ³ à 0,890 g/cm ³ .

III.2. CONTROLE DU PRODUIT SEMI-OUVRE (PSO) ET PRODUIT FINI (PF) :

Tout au long du processus de production d'un produit pharmaceutique, il existe deux dossiers de lot :

- Le dossier de fabrication (dossier du produit semi-ouvré (PSO))
- Le dossier de conditionnement (dossier du produit fini (PF)).³²

Le produit semi-ouvré (PSO) représente un échantillon de PRURAX® crème, prélevé directement de la cuve de préparation à l'aide d'une spatule en inox et versé dans un tube vernis de 40g, destiné à son conditionnement plus tard. Le produit PSO est ensuite envoyé au laboratoire de contrôle qualité.

Une fois déclaré conforme, le PSO est débloqué par le laboratoire et peut être transféré vers la cuve de stockage et être conditionné ; c'est le PF.

Le PF subit le même protocole de contrôle qualité que le PSO, les deux dossiers sont donc transmis au pharmacien responsable de l'assurance qualité pour la revue finale

en vue de la certification. Après avoir vérifié la conformité des deux dossiers, s'être assuré que le lot a été analysé et déclaré conforme par le laboratoire de contrôle qualité, et avoir pris en compte l'absence de déviations, de change control ou tout autre évènement non clôturé, le pharmacien habilité peut alors certifier et libérer le lot.³²

Le protocole de contrôle qualité impliquant l'identification et le dosage du PA dans PRURAX® s'applique au PSO et PF et se fait par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

III.2.1. Contrôle du PSO : (même protocole HPLC que le PF)

III.2.2. Contrôle du PF :

➤ **Caractères :**

- **Aspect :** crème blanche, non granuleuse à odeur caractéristique du crotamiton.

➤ **Identification du PA :**

L'identification du crotamiton est réalisée par HPLC ; le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (échantillon) doit être semblable quant à son temps de rétention (t_r) au pic principal du chromatogramme obtenu avec le standard (étalon).

➤ **Essais :**

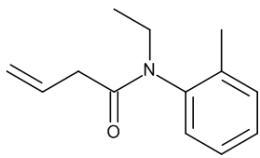
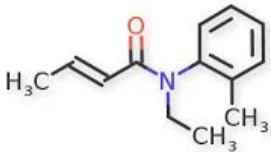
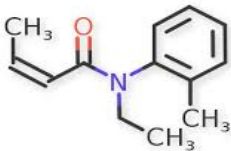
- **Poids moyen :** réaliser une pesée moyenne sur 10 tubes, la comparer aux normes en prenant en considération la tare du tube déterminée lors du contrôle des articles de conditionnement → **norme : de 37 à 43g.**
- **Dosage par HPLC :** la technique adoptée est une méthode chromatographique par HPLC qui permet à la fois le dosage et l'identification du crotamiton → **norme : 93,0 à 107,0%**

➤ **Contrôle microbiologique :** réalisé par l'équipe d'analyse du laboratoire de microbiologie dont les résultats nous ont été transmis.

➤ **Substances apparentées du crotamiton :**

Les substances apparentées sont des impuretés organiques provenant : des sous-produits de synthèse, des substances co-extraites dans le cas des produits d'origine naturelle ou des produits de dégradation. Une fois identifiées, elles possèdent un seuil d'acceptation lorsqu'elles sont présentes dans un produit pharmaceutique, leurs limites d'acceptabilité sont donc détaillées dans la pharmacopée.^{33, 34} Les substances apparentées du crotamiton sont détaillées dans le tableau II.8.

Tableau II.8. Substances apparentées du crotamiton et leurs limites d'acceptabilité

Substance apparentée	Structure	Limites d'acceptabilité
Impureté A		Dans la solution (1) (solution essai) Au maximum la somme de la surface des pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution (3) (3%).
Isomère E		Dans la solution (1) (solution essai) la somme des surfaces des pics autres que A et l'isomère Z : au maximum la somme de la surface des pics dus à l'isomère (Z) et à l'isomère (E) dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2).
Isomère Z		

III.3. PROTOCOLE HPLC POUR LE CONTROLE DEPRURAX® PF :

III.3.1. Réactifs et conditions chromatographiques :

Tableau II.9. Réactifs et conditions chromatographiques pour l'analyse par HPLC

Réactifs	Conditions chromatographiques
-Acétonitrile pour HPLC (pour préparer la phase mobile). -Méthanol pour HPLC (pour diluer les solutions). -Butylbenzoate (conservateur du crotamiton).	-Colonne C18 : hauteur = 250mm, largeur = 4,6mm, granulométrie = 5µm -Phase mobile : acétonitrile (3V)/ eau (2V) -Diluent : Méthanol pour HPLC -Longueur d'onde : 254nm -Volume d'injection : 20µl -Débit : 1,0ml/min -Température : ambiante -Mode d'élution : isocratique -Phase d'HPLC : inverse

III.3.2. Solutions à préparer :

➤ Préparation du standard (étalon) :

Le schéma II.5 résume les étapes aboutissant à l'obtention du standard pour l'analyse de PRURAX®.

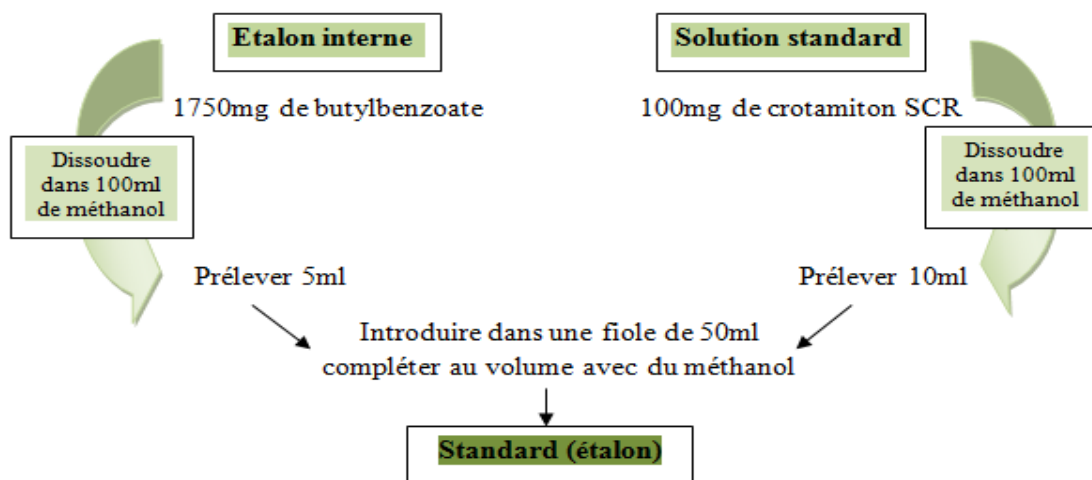


Schéma II.5. Préparation de la solution standard pour l'analyse de PRURAX®

➤ **Préparation de la solution essai (échantillon) :**

Le schéma II.6 met en évidence les étapes de préparation de la solution essai de PRURAX®.

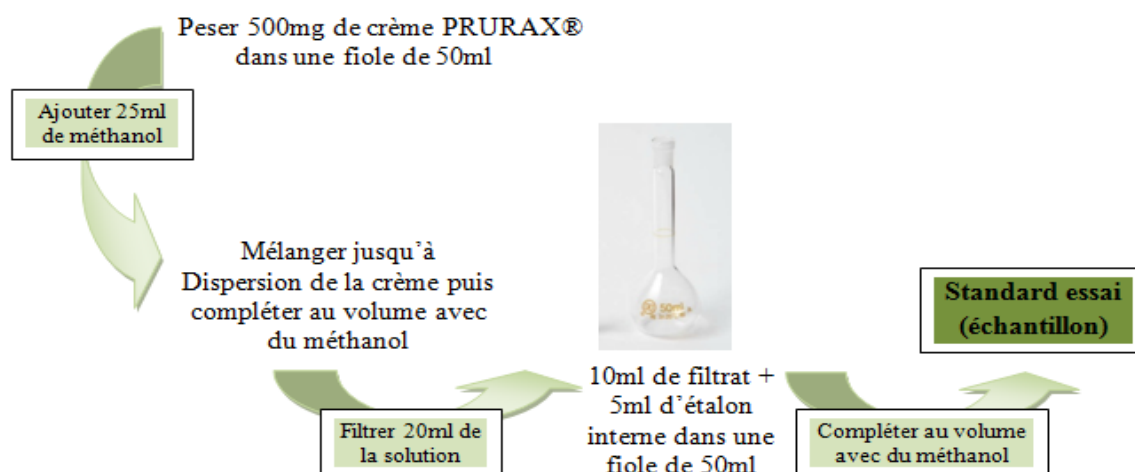


Schéma II.6. Préparation de la solution essai de PRURAX®

III.3.3. Procédure :

Injecter un volume de 20µl du standard, le même volume de la solution essai dans des vials d'injection pour un chromatogramme en phase liquide et suivre l'évolution du chromatogramme obtenu.

La qualité d'un médicament ne repose pas seulement sur la conformité des différents contrôles effectués dans les laboratoires de contrôle qualité, mais elle est également fondée sur la méthodologie, le choix et état du matériel et le respect des BPF et BPL.

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans le présent chapitre, nous exposons les résultats des tests physico-chimiques effectués sur les matières premières ainsi que ceux du contrôle qualité de la crème PRURAX® par HPLC et leurs interprétations. Par la suite, nous procéderons à la vérification de leur conformité en se référant aux normes décrites dans la pharmacopée européenne 10^{ème} édition et aux dossiers techniques propres au site de production.

I. RESULTATS DU CONTROLE DES MP :

I.1. Eau purifiée :

- **Substances oxydables :**



Figure III.1. Coloration légèrement rose

- **Intérêt :** les substances oxydables représentent l'ensemble des substances susceptibles de provoquer une surconsommation de l'oxygène dissous des cours d'eau. Naturellement et faiblement présentes dans le milieu naturel, un apport excessif (principalement dû aux rejets industriels) de ceux-ci peut cependant engendrer une nuisance (libération de substances toxiques comme l'ammoniac, nitrites etc. et/ou présence d'éléments pathogènes ; bactéries fécales, vers, virus etc.)^{35,36}. Il est donc impératif de vérifier la teneur de l'EP en substances oxydables avant de procéder à son déblocage.
 - **Interprétation :** en milieu acide, la solution violette de KMnO_4 est réduite et sa couleur vire au rose. En principe, le MnO_4^- oxyde les substances oxydables et donne le Mn^{2+} incolore à la fin de la réaction, mais la présence de la couleur rose explique la non transformation du MnO_4^- en Mn^{2+} . Par conséquent, cette coloration indique l'absence de substances oxydables → **conforme.**
- **Conductivité :**
 - **Intérêt :** la mesure de la conductivité électrique permet d'évaluer globalement la quantité de sels minéraux dissous dans l'eau après son passage par plusieurs étapes

pour sa purification. Si elle dépasse la norme de $4,3\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, l'eau est encore trop minéralisée ; elle n'est pas débloquée au niveau des ateliers de préparation et doit donc être traitée une seconde fois.

- **Interprétation :** la conductivité de l'EP mesurée à $22,2\text{ }^{\circ}\text{C} = 1,54\ \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1} < 4,3\ \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1} \rightarrow$ conforme.

I.1.1. Essais :

- **Nitrates :**

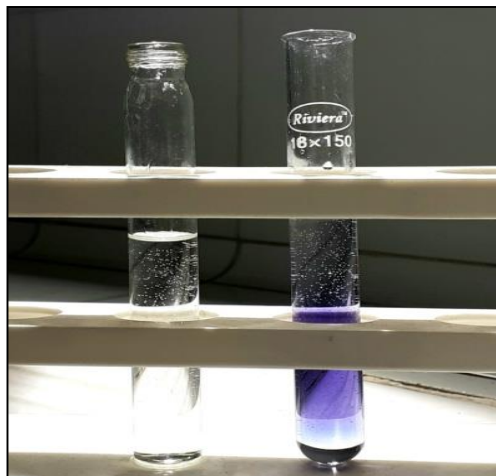


Figure III.2. Tubes à essai montrant l'absence de nitrates dans l'eau purifiée

- **Intérêt :** utilisés en tant qu'engrais et fortement solubles dans l'eau, les nitrates se retrouvent en concentrations proches des limites d'acceptabilité dans l'eau potable. Ils ne sont pas dangereux en eux-mêmes, c'est leur réduction en nitrites qui peut avoir un impact négatif sur la santé. En effet, leur présence dans le sang peut créer des méthémoglobines.³⁷ L'eau analysée doit donc impérativement respecter les normes d'acceptabilité des nitrates dans l'EP.
- **Interprétation :** après 15 min, la solution échantillon (à gauche) ne montre aucune bleue, comparée à la solution témoin (à droite). Ces résultats montrent que l'EP est exempte de nitrates \rightarrow conforme.

I.2. Crotamiton :

I.2.1. Caractères :

- **Aspect :** liquide huileux, jaune pâle \rightarrow conforme.
- **Solubilité :**



Figure III.3.Ballon contenant du crotonamide et de l'eau



Figure III.4.Tube à essai contenant du crotonamide et de l'éthanol

- **Intérêt :** l'étude de la solubilité permet de vérifier la pureté de la MP. En effet, si elle est exempte d'impuretés, elle respectera les mêmes normes de solubilité que la SCR.
- **Interprétation :** la figure III.3 montre la présence de fines gouttelettes non dissoutes dans l'eau ; le crotonamide MP y est donc peu soluble. Tandis que la figure III.4 montre une solution homogène, limpide et ne laissant apparaître aucune séparation de phases ; le crotonamide MP est donc miscible à l'éthanol.

Le crotonamide MP répond aux critères de solubilité du crotonamide SCR → **conforme.**

I.2.2. Identification :

I.2.2.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible :

➤ **Résultats :**

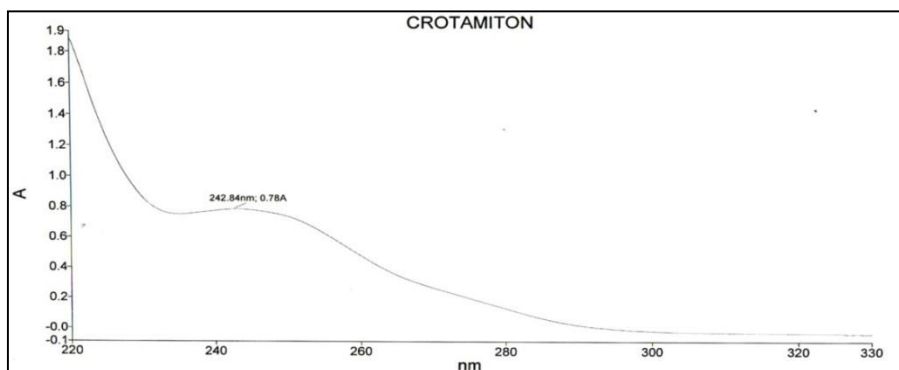


Figure III.5. Spectre de balayage du crotonamide MP

➤ **Interprétation :** le spectre de balayage effectué sur la solution de crotamiton et cyclohexane montre un maximum d'absorption à la longueur d'onde **242,84nm** (\approx **242nm**), rentrant ainsi dans la norme et confirmant l'identité du crotamiton MP.

I.2.2.2. Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR :

Le tableau III.1 montre que par comparaison, le spectre IR obtenu avec le crotamiton MP (figure III.6) présente les mêmes bandes caractéristiques que le crotamiton SCR (figure III.7), confirmant ainsi l'identité de la MP.

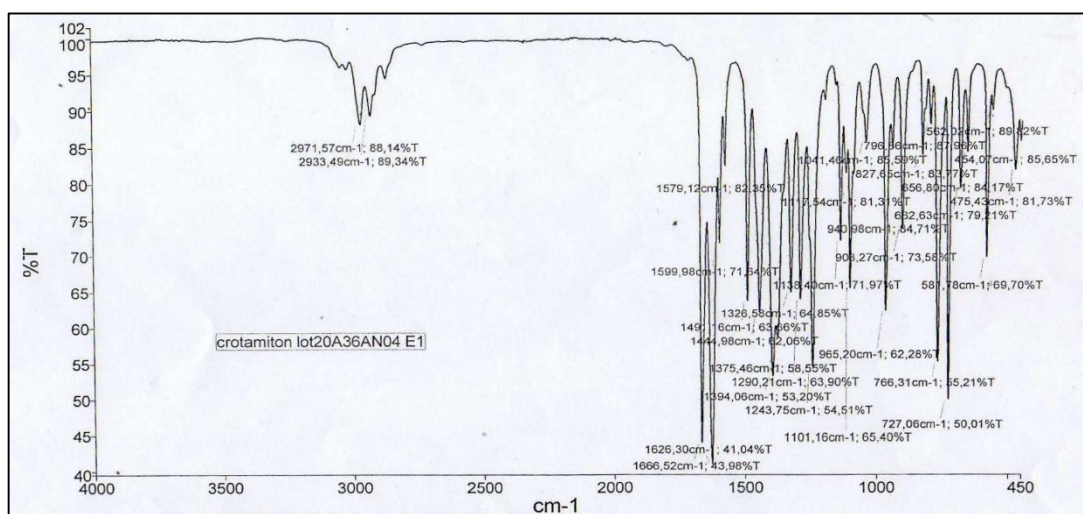


Figure III.6. Spectre IR crotamiton MP

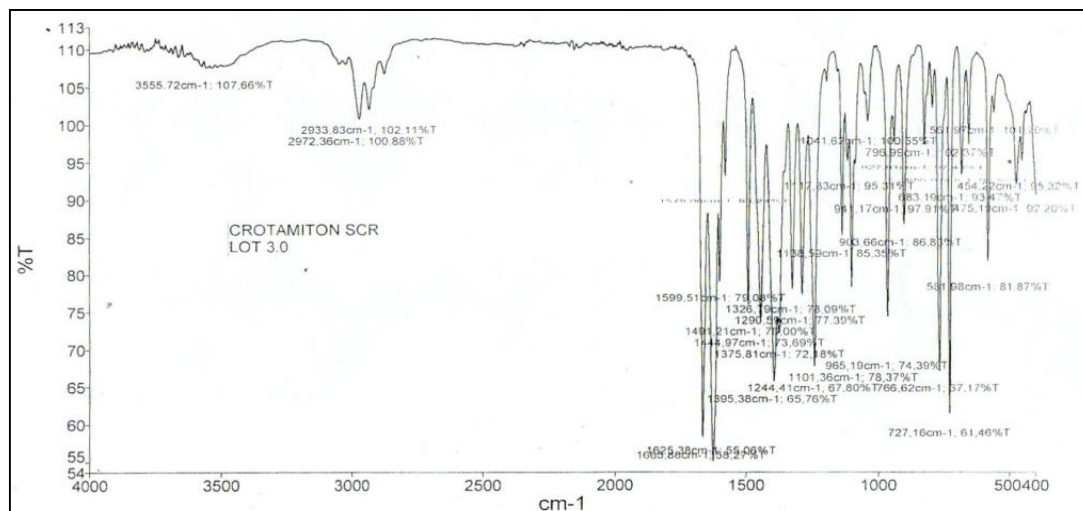


Figure III.7. Spectre IR crotamiton SCR

Tableau III.1. Quelques bandes caractéristiques du crotamiton SCR et crotamiton MP

Spectre IR	Bandes caractéristiques	Groupements caractéristiques	Transmittance (%)
Crotamiton SCR	<ul style="list-style-type: none"> • 1625,38 cm^{-1} • 1665,88 cm^{-1} • 2972,36 cm^{-1} 	<ul style="list-style-type: none"> • C=C (alcène) • C=O (amide) • C-H (méthyle) 	<ul style="list-style-type: none"> • 55,06 • 58,27 • 100,88
Crotamiton MP	<ul style="list-style-type: none"> • 1626,30 cm^{-1} • 1666,52 cm^{-1} • 2971,57 cm^{-1} 	<ul style="list-style-type: none"> • C=C (alcène) • C=O (amide) • C-H (méthyle) 	<ul style="list-style-type: none"> • 41,04 • 43,98 • 88,14

I.2.3. Essais :

- **Densité :**

➤ **Intérêt :** la mesure de la densité des MP permet de vérifier leur pureté, elle est également un indicateur d'homogénéité. Il est possible de savoir si une MP a été mélangée ou coupée avec un produit de substitution si sa densité ne rentre pas dans les normes de la SCR.³⁸

➤ **Interprétation :** la densité du crotamiton mesurée à 20,8 °C = **1,008 g/cm³ € [1,006-1,011] g/cm³ → conforme.**

- **Amines libres :**

➤ **Intérêt :** les amines tertiaires sont facilement identifiables lorsqu'ils réagissent avec l'acide perchlorique en milieu acide acétique glacial.³⁹ Cet essai permet de confirmer la pureté chimique du crotamiton MP.

**Figure III.8.** Coloration violette-rouge

➤ **Interprétation :** l'apparition de la coloration violette-rouge dans la solution démontre l'absence d'amines libres → **conforme.**

- **Cendres sulfuriques :**

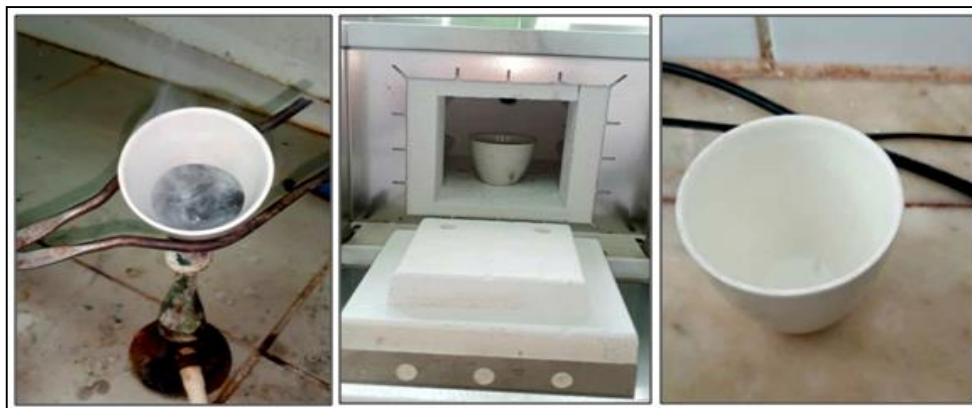


Figure III.9. Résultats de l'analyse des cendres sulfuriques

- **Intérêt :** cet essai est réalisé dans le but de déterminer la quantité de matière minérale contenu dans une matière organique ; lorsque l'échantillon préparé est chauffé, toute la matière organique est calcinée et seule la partie inorganique est récupéré dans le creuset après passage dans le four à moufle.
- **Interprétation :** pour calculer le pourcentage de cendres sulfuriques évacué, la formule suivante est appliquée :

$$Cs(\%) = \frac{PEf - PEi}{PEc} \times 100$$

Avec :

Cs(%) : taux de cendres sulfuriques.

PEf : prise d'essai finale du creusé (g).

PEi : prise d'essai initiale du creusé (vide) (g).

PEc : prise d'essai du crotamiton (g).

Application numérique : $Cs(\%) = \frac{68,8224 - 68,8218}{1,0522} \times 100 = 0,057\% < 0,1\% \rightarrow \text{conforme.}$

I.3. Propylène glycol :

I.3.1. Identification :

- **Densité :** la densité mesurée du propylène glycol = **1.038 g/cm³** [1,035-1,040]g/cm³ → conforme.

I.3.2. Essais :

- **Acidité :**



Figure III.10. Coloration légèrement bleue

- **Intérêt** : le bleu de bromothymol est un indicateur coloré possédant deux zones de virages. Il vire de la couleur jaune sous sa forme acide, à verdâtre dans sa seconde zone de virage (pH : 6,0 à 7,6) pour finir en bleue sous sa forme basique. Cet essai est réalisé dans le but de limiter les impuretés.
- **Interprétation** : la solution vire au bleu après l'ajout de **0.02 ml (< 0.05 ml)** de NaOH → **conforme**.



- **Aspect** :

Figure III.11. Aspect du propylène glycol MP

- **Interpretation** : liquide limpide et incolore → **conforme**.

I.4. Paraffine Liquide :

I.4.1. Identification :

- **Spectrophotométrie infrarouge (IR) :**

➤ Résultats :

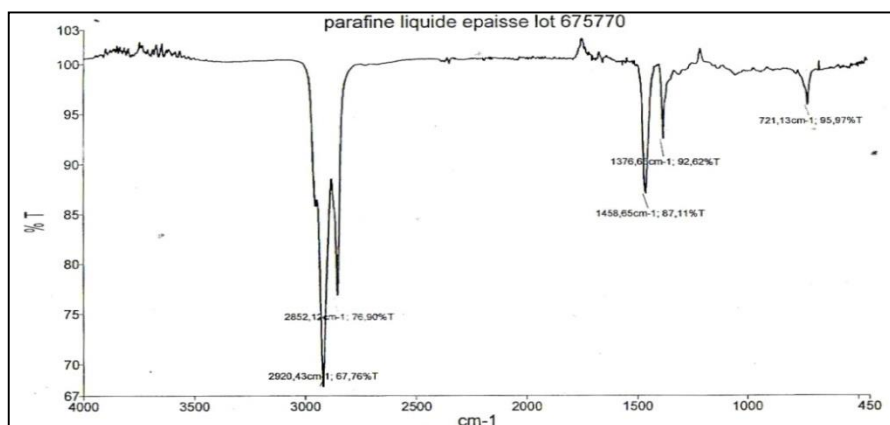


Figure III.12. Spectre IR paraffine liquide MP

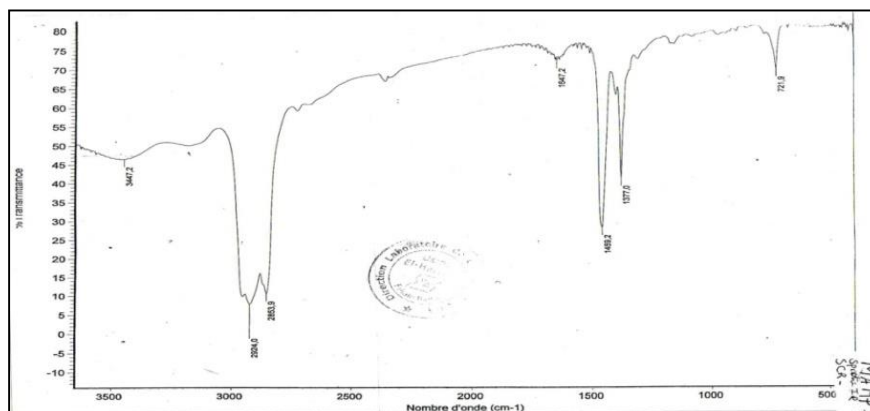


Figure III.13. Spectre IR paraffine liquide SCR

Tableau III.2. Quelques bandes caractéristiques de la paraffine liquide SCR et de la paraffine liquide MP.

Spectre IR	Bandes caractéristiques	Groupements caractéristiques
Paraffine liquide SCR	<ul style="list-style-type: none"> • 1459,2 cm^{-1} • 2924,0 cm^{-1} 	<ul style="list-style-type: none"> • Déformation dans le plan de la liaison C-H (CH_3) • Elongation de la liaison C-H (CH_2)
Paraffine liquide MP	<ul style="list-style-type: none"> • 1458,65 cm^{-1} • 2920,43 cm^{-1} 	<ul style="list-style-type: none"> • Déformation dans le plan de la liaison C-H (CH_3) • Elongation de la liaison C-H (CH_2)

Le tableau III.2 montre que par comparaison, le spectre IR obtenu avec la paraffine liquide MP (figure III.12) présente les mêmes bandes caractéristiques que la paraffine liquide SCR (figure III.13), confirmant ainsi l'identité de la MP.

I.4.2. Essais :

- **Acidité ou alcalinité :**

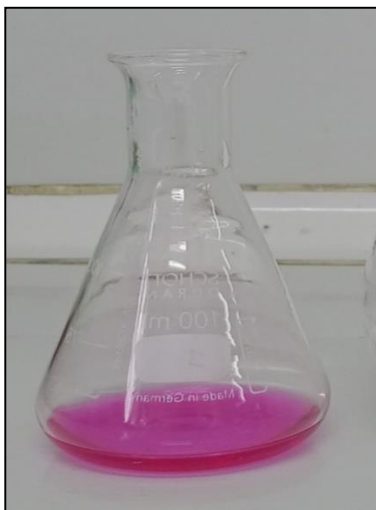


Figure III.14. Coloration rose

- **Intérêt :** cet essai est effectué lorsque le pouvoir tampon de la substance est faible. Il sert à limiter les impuretés acido-basiques provenant des méthodes de préparation, de purification ou encore de la dégradation de la substance à analyser (paraffine liquide), la phénolphtaléine étant un indicateur coloré, incolore en solution acide et de couleur rose vive en milieu basique.⁴⁰
- **Interprétation :** la solution vire au rose après l'ajout de **0.07 ml (< 0.1 ml)** de NaOH → conforme.
- **Densité :** la densité de la paraffine liquide mesurée = **0.869 g/cm³** ∈ [0.827-0890] g/cm³ → conforme.
-

II. RESULTATS DU CONTROLE QUALITE DU PF :**II.1. Aspect :**

Figure III.15. Aspect de PRURAX®

- **Interpretation** : crème blanche, non granuleuse à odeur caractéristique du crotamiton → conforme.

II.2. Poids moyen :

PT1=40,01g ; PT2=40,33g ; PT3=39,70g ; PT4=40,05g ; PT5=41,91g ; PT6=41,91g ;
PT7=39,73g ; PT8=40,32g ; PT9=41,50g ; PT10=42,02g

Le poids moyen (P_m) est donné par la formule :

$$P_m = \frac{\sum PT}{10}$$

Application numérique : $P_m = \frac{40,01+40,33+39,70+40,05+41,48+41,91+39,73+40,32+41,50+42,02}{10}$

$P_m = 40,705g \in [37 \text{ à } 43]g \rightarrow$ Conforme

II.3. Identification et dosage par HPLC :

II.3.1. Résultats :

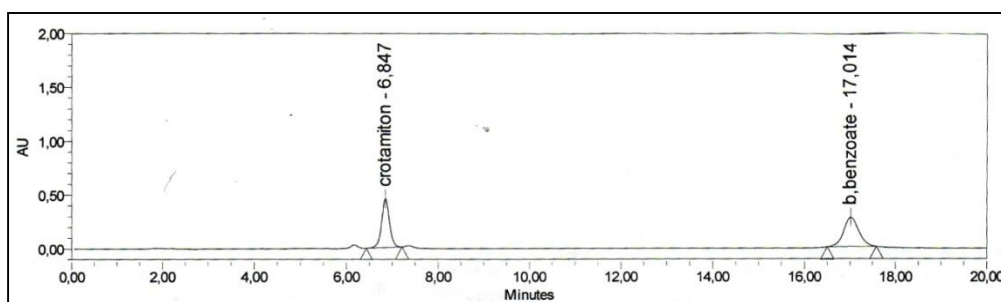


Figure III.16. Chromatogramme crotamiton et butylbenzoate dans le standard

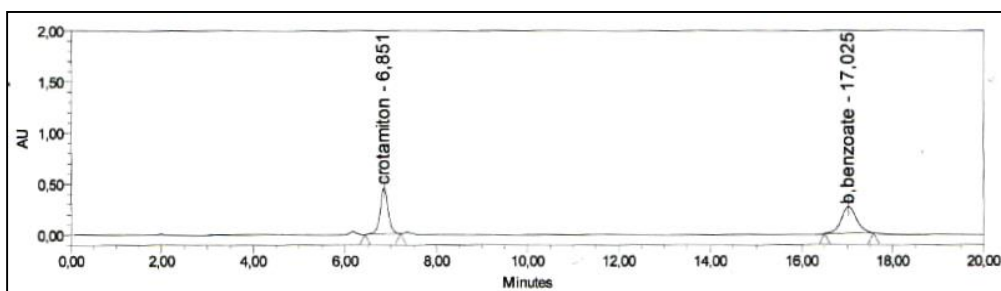


Figure III.17. Chromatogramme crotamiton et butylbenzoate dans l'échantillon

Les principales informations données par les figures III.16 et III.17 sont résumées dans les tableaux III.3 et III.4.

Tableau III.3. Résultats de l'analyse par HPLC du crotamiton et butylbenzoate dans le standard (étalon)

STANDARD (ETALON)	Nom du pic	t _r (min)	Surface	Hauteur
	Crotamiton	6,847	5405877	452734
	Butylbenzoate	17,014	6390160	271429

Tableau III.4. Résultats de l'analyse par HPLC du crotamiton et du butylbenzoate dans l'échantillon

SOLUTION PRURAX PF	Nom du pic	t _r (min)	Surface	Hauteur
	Crotamiton	6,851	5470171	456298
	Butylbenzoate	17,025	6215344	262262

II.3.2. Interprétation des résultats :

➤ **Identification :**

Les figures (III.16) (III.17) ainsi que les tableaux (III.3) (III.4) montrent que les t_r du crotamiton dans la solution préparée de PRURAX® (échantillon) et celui du crotamiton dans le standard (étalon) sont quasiment égaux, ce qui confirme la présence du crotamiton dans la solution de PRURAX®.

➤ **Dosage :**

Il est possible de remarquer que les deux pics sont superposables, donnant ainsi une idée générale sur la conformité du résultat avant même de procéder aux calculs.

Le calcul de la teneur en crotamiton dans l'échantillon de crème PRURAX® à examiner se fait selon la formule suivante :

$$T(\%) = \frac{S_{\text{crotamiton}}(e)}{S_{\text{butylbenzoate}}(e)} \times \frac{S_{\text{butylbenzoate}}(\text{std})}{S_{\text{crotamiton}}(\text{std})} \times \frac{PE(\text{std})}{PE(e)} \times 5 \times t$$

Avec :

T(%) : teneur en crotamiton (%).

S_{crotamiton}(e) : surface du pic du crotamiton dans la solution à examiner (échantillon de PRURAX®)

S_{butylbenzoate}(e) : surface du pic du butylbenzoate dans la solution à examiner (échantillon de PRURAX®)

S_{crotamiton}(std) : surface du pic du crotamiton dans le standard (étalon).

$S_{\text{butylbenzoate(Std)}}$: surface du pic du butylbenzoate dans le standard (étalon).

$PE_{\text{(std)}}$: prise d'essai du crotamiton dans le standard (mg).

$PE_{\text{(e)}}$: prise d'essai du produit (crème PRURAX®) dans la solution à examiner (mg).

t: pureté du crotamiton MP (0,99 donc 99%).

Application numérique :

$$T(\%) = \frac{5470171}{6215344} \times \frac{6390160}{5405877} \times \frac{100}{500} \times 5 \times 99 = 102,99\% \in [93,0 \text{ à } 107,0]\% \rightarrow \text{Conforme}$$

II.4. Contrôle microbiologique : le contrôle est conforme, pour les résultats voir annexes(IV.1)

II.5. Substances apparentées du crotamiton :

II.5.1. Résultats :

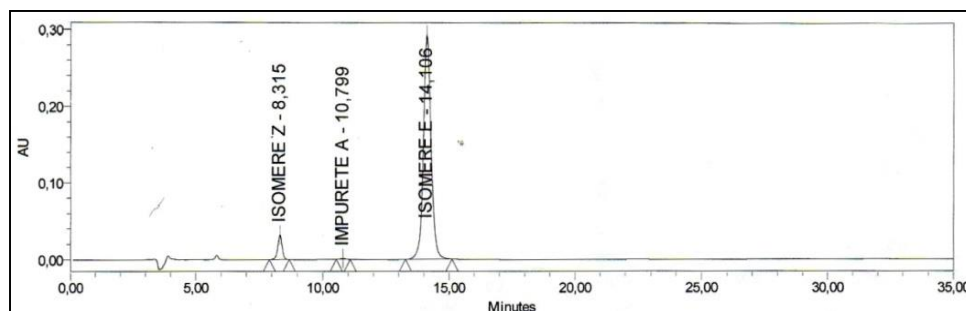


Figure III.18. Chromatogramme substances apparentées dans la solution d'essai

Tableau III.5. Résultats de l'analyse par HPLC des substances apparentées dans l'essai

Nom du pic	t_r (min)	surface	surface (%)	Hauteur
IMPURETE A	10,799	19608	0,30	1371
ISOMERE E	14,106	6187257	93,89	293508
ISOMERE Z	8,315	383088	5,81	32114

II.5.2. Interprétation :

➤ **Impureté A :**

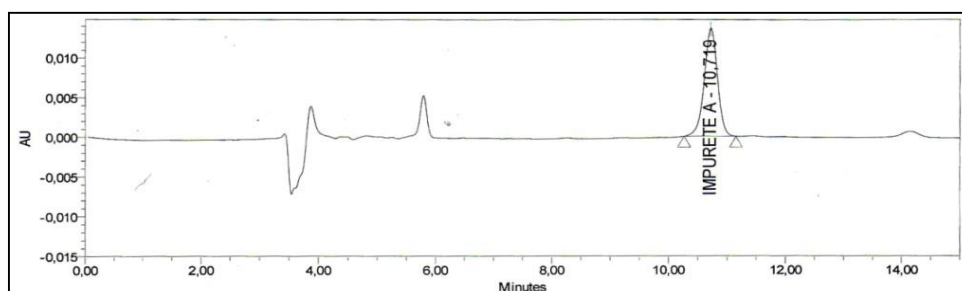


Figure III.19. Chromatogramme IMPURETE A dans solution (3)(étalon IMPURETE A)

Tableau III.6. Résultats de l'analyse par HPLC de l'impureté A dans la solution (3)

Nom du pic	t _r (min)	surface	surface (%)	hauteur
IMPURETE A	10,719	214142	100	13724

Le calcul du taux de l'impureté A du crotamiton dans la solution essai de PRURAX® se fait par la formule suivante :

$$T(\text{impA}) = \frac{\text{Aire}(\text{ImpA})\text{E}}{\text{Aire}(\text{ImpA})\text{sol3}} \times \frac{308}{\text{PEe}}$$

Avec :

T(impA) : taux de l'impureté A

Aire(ImpA)E : aire sous la courbe du pic correspondant à l'impureté A dans la solution étalon.

Aire(ImpA)sol3 : aire sous la courbe du pic correspondant à l'impureté A dans la solution (3).

PEe : prise d'essai échantillon (crème PRURAX®) (mg).

Application numérique : $T(\text{impA}) = \frac{19608}{214142} \times \frac{308}{1000} = 0,028\% \leq 3\% \rightarrow \text{Conforme}$

➤ Isomères E et Z :

Il est important de s'assurer que le taux d'isomères ne dépasse pas les critères d'acceptabilité. En effet, la présence de différents centres de chiralité peut engendrer différentes propriétés pour chaque isomère et ainsi entraîner différentes propriétés thérapeutiques et toxicités.⁴⁰

Les résultats de la quantification des isomères E et Z sont conformes (pour les chromatogrammes voir annexe (IV.2.)).

Le taux de substances apparentées du crotamiton présent dans le PF rentre dans les critères d'acceptabilité décrites par la Ph.Eur 10^{ème} édition.

Les résultats des analyses physico-chimiques basés sur les méthodes Pharmacopée de contrôle (identification, essais, dosage etc.) que nous avons effectuées sur les MP ainsi que les contrôles (microbiologiques, identification et dosage du crotamiton, analyse de ses substances apparentées) effectués sur le PF se sont tous avérés conformes.

La conformité du dosage du crotamiton, confirme le bon déroulement et la maîtrise des étapes de fabrication de PRURAX®.

Les contrôles des excipients :monostéarate de glycérol 40-55, myristate d'isopropyle, alcool céstéarylique, stéarate de macrogol 2000effectués par les analystes ainsi que celui du PSO se sont également avérés conformes, assurant ainsi la qualité de PRURAX®.

CONCLUSION

Notre expérience au sein du groupe SAIDAL DAR EL BEIDA fut l'une des plus enrichissantes car elle nous a permis d'avoir une insertion directe et une vision plus profonde de l'industrie pharmaceutique.

En un premier lieu, nous avons eu l'occasion d'appuyer et de mettre en pratique nos connaissances acquises durant tout le long de notre cursus universitaire. Allant de la production de divers médicaments sous différentes formes galéniques au contrôle de leur qualité par le biais de plusieurs méthodes et instruments analytiques tels que les :

- tests physico-chimiques et microbiologiques
- méthodes de séparation chromatographiques (HPLC)
- méthodes de séparation spectrophotométriques (UV-Visible, IR)

Et en un second lieu, nous avons pu suivre la transformation de l'eau potable en eau purifiée ; matière première indispensable pour toute préparation pharmaceutique grâce au système de traitement des eaux mis en place par SAIDAL DAR EL BEIDA.

L'objectif principal de ce travail est porté sur le suivi du processus de fabrication et le contrôle qualité de PRURAX® crème 10%.

De la pesée des matières premières à la formation de l'émulsion, la fabrication s'est déroulée dans le respect des normes de bonnes pratiques de fabrication et des exigences internes du site de production.

Les résultats des contrôles physico-chimiques appliqués aux matières premières répondent aux normes décrites dans la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition.

L'identification et le dosage du crotamiton dans PRURAX® ainsi que les résultats de son contrôle microbiologique se sont également avérés conformes au dossier technique du produit, faisant de PRURAX® un médicament de bonne qualité pharmaceutique apte à la commercialisation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LE HIR A., CHAUMEIL J-C. BROSSARD D. 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson.
- [2] DANGOUMOU J et al. 2006. Pharmacologie générale. Bordeaux. ISBN N° 2-909176-24X.
- [3] ALLO O., BLANC P., DALMASSO M-A. 2005. Pharmacie galénique B.P. 2^{ème} édition. Berlin : Groupe Liaisons SA.
- [4] Pharmacopée Européenne 2019.
- [5] ANSM. Les médicaments : les médicaments princeps[en ligne]. [Consulté le 20/05/2021]. <<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-princeps#title>>.
- [6] ANSM, 2013. Les médicaments génériques en toute transparence. Document interne à l'entreprise ANSM.
- [7] VIDAL. Les différentes formes de médicaments[en ligne]. [Consulté le 22/05/2021]. <<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>>.
- [8] DOUMEIX O. 2001. Opérations unitaires en génie biologique. Tome 1, Les émulsions. Bordeaux : Scérén CNDP CRDP.
- [9] EPAUL B.K., MOULIK S.P. 2007. Microemulsions: an overview. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 18, 4, 301-367.
- [10] RONDEL Caroline. 2009. Synthèses et propriétés de mélanges de nouvelles molécules polyfonctionnelles lipopeptidiques tensioactives. D. Sciences des Agroressources : Institut National Polytechnique de Toulouse.
- [11] MARTINI M.C. 2006. Tensioactifs. *EMC : Cosmétologie et dermatologie esthétique*, 1, 1, 1-8.
- [12] OUADDAR Tarik. 2019. Etude de propriétés émulsifiantes de mélanges de tensioactifs vis-à-vis d'huiles utilisées en cosmétologie. M. Chimie pharmaceutique : Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- [13] CAULLET L et al. 2018. Les émulsions alimentaires et cosmétiques. Projet professionnel.
- [14] TALBI Zahera. 2017. Extraction de pollution organique et métallique par tensioactifs biodégradables et liquides ioniques. D. Génie de l'environnement : Université d'Oran Mohamed Boudiaf.
- [15] RESSOURCES UNISCIEL. Formulation cosmétique, les émulsions : instabilités des émulsions[en ligne]. [Consulté le 25/05/2021]. <https://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-3.html>.
- [16] DRUGBANK. Crotamiton[en ligne]. [Consulté le 26/05/2021]. <<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0293455.htm>>.
- [17] Fiche de données de sécurité du crotamiton. 2013. Version 17.
- [18] MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. 2012. La peau : structure et physiologie. 2^{ème} édition. Paris : Tec & Doc - Lavoisier.
- [19] MARTINI M-C. 2011. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. 3^{ème} édition. Cachan : EM Inter - Lavoisier.
- [20] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. 2017.

BIBLIOGRAPHIE

- [21] KITAKA H., YAMANOI Y., TOMINAGA M., 2007. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel as a target of crotonamiton and its bimodal effects. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 469, 1313-1323.
- [22] SCHUSTER O., MENKE G., CZICHOWSKY H., LOEW D. 1992. Pharmacokinetics of crotonamiton following topical application to healthy male volunteers. *Journal of dermatological treatment*, 3, 2, 57-60.
- [23] BUISINE Laurent. 2016. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? D. Pharmacie : Université de Lorraine.
- [24] BARRET, R. 2018. The European Pharmacopoeia. *Therapeutical Chemistry*. 135-144.
- [25] ESNAULT, F., ETCHEGARAY, J.-P., & MALLARD, C. 2007. Pharmacopées et préparations pour application cutanée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 134,3, 40-45.
- [26] FERROYARD Aurélie.2014.Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. D. Pharmacie : Université de Rouen.
- [27] KEITEL S. Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicament contenant des substances active chimiquement définies. Strasbourg : Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, 2020.
- [28] Les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997) (document n° 1 - 1998)
- [29] SEGONDY M. 2019. Bonnes pratiques de laboratoire : un système d'assurance qualité pour les laboratoires d'essais non cliniques. *Revue Francophone Des Laboratoires*. 2019,515, 20-24.
- [30] CHALONER-LARSSON G., ANDERSON R., EGAN A., et al. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1997.
- [31] SCRIBAN R. 1999. Biotechnologie. 5^{ème} édition. Paris : Tec & doc - Lavoisier.
- [32] BEILLIER Alexandre. 2018. L'amélioration autour de l'assurance qualité produit : du développement de la culture qualité à l'optimisation de la gestion des non-conformités. D. Pharmacie : Université de Bordeaux.
- [33] D' OUNAS. Support de cours : Méthodes pharmacopées. Chimie analytique.2016 Université d'Alger.
- [34] FILAB. Analyses de substances apparentées dans les produits pharmaceutiques[en ligne]. [Consulté le 01/09/2021]. <<https://filab.fr/analyse-substance-apparentee/>>.
- [35] OBSERVATOIRE DEPARTEMENTAL DE L'EAU DE LA HAUTE-LOIRE : Les matières organiques (moox)[en ligne]. [Consulté le 01/09/2021] <<http://www.ode43.fr/index.php?page=7>>.
- [36] EAU MAINE ET LOIRE. Les matières organiques et oxydables (moox) dans l'eau[en ligne]. [Consulté le 01/09/2021]. <<https://eau.maine-et-loire.fr/surveiller-et-protéger/qualite-des-rivieres/indicateurs/moox>>.

BIBLIOGRAPHIE

[37] LE CENTRE D'INFORMATION SUR L'EAU : Des nitrates dans l'eau ? [Enligne]. [Consulté le 01/09/2021]. <<https://www.cieau.com/leau-et-votre-sante/qualite-et-sante/des-nitrates-dans-leau/>>.

[38] METTLER TOLEDO : Mesure de masse volumique : mesurer la masse volumique de substances solides, liquides et visqueuses avec une balance et un kit de détermination[en ligne]. [Consulté le 02/09/2021] <https://www.mt.com/fr/fr/home/applications/Laboratory_weighing/density-measurement.html>.

[39] MATUTANO Luis. 1964. Extraction de quelques acides par des amines aliphatiques. D. Pharmacie : Faculté des sciences – Université de Paris.

[40] PONT Edouard. 2011. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique selon la Pharmacopée Européenne : Evolution des connaissances et des méthodes analytiques de contrôle. D. Pharmacie : Université de Limoges.

GLOSSAIRE

AMM : accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour pouvoir le commercialiser.

Assurance qualité : a pour objectif d'assurer la conformité aux exigences, au moyen de documents décrivant de façon claire, précise et accessible toutes les précautions et mesures prises en faveur de la qualité.

Balayage spectral : obtenu par un spectrophotomètre d'absorption dans l'UV-Visible, l'utilisateur règle la région spectrale sur deux valeurs de longueurs d'ondes. Il en résulte un spectre d'absorbance de la substance chimique étudiée compris entre ces deux valeurs.

Biodisponibilité : proportion d'une substance qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

Change control : exigence réglementaire mise en avant comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité du produit.

Coefficient de partage : rapport des activités chimiques d'un soluté entre deux phases.

Colonne C18 : colonne possédant un greffage d'une chaîne carbonée de 18 carbones $(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$ (octadecyl) sur le gel de silice.

Déviatiion : tout dysfonctionnement ou écart aux attendus des BPF.

Dureté de l'eau : indicateur de la minéralisation de l'eau en cations Mg^{2+} et Ca^{2+} .

Éluant : solvant utilisé lors d'une élution, il permet le passage de solutés à analyser vers la phase stationnaire.

Élution : notamment utilisée en HPLC et en CCM, procédé permettant le passage d'un composé adsorbé à l'aide d'un solvant (éluant) vers la phase stationnaire.

Essai à blanc : consiste à accomplir une analyse complète sans ajouter l'échantillon.

Étalon interne : substance chimiquement inerte, introduite en concentration connue dans le mélange à analyser afin de corriger les pertes et permettre de déterminer la quantité de la substance à analyser dans l'échantillon.

HPLC : technique analytique de séparation des composants d'un mélange dans le but de les identifier ou les quantifier.

Maximum d'absorption : permet déterminer la longueur d'onde la plus absorbée par l'échantillon à analyser.

Méthémoglobines : forme de l'hémoglobine dans laquelle le cation de fer de l'hème est à l'état d'oxydation +3 (ferrique), et non à l'état d'oxydation +2 (ferreux) (celui de l'hémoglobine) ce qui la rend inapte au transport de l'oxygène.

Potentiel d'hydrogène (pH) : permet de mesurer l'activité chimique des hydrons et donc le pouvoir d'acidité d'une solution aqueuse.

GLOSSAIRE

Pouvoir tampon : capacité de tamponner le pH ; d'en limiter les modifications et les variations.

Résine cationique : résine échangeuse de cations utilisée dans les adoucisseurs d'eau afin de diminuer la dureté de celle-ci.

Spectrophotométrie : domaine qui étudie la mesure de l'énergie transportée par les rayonnements électromagnétiques dans le domaine de la lumière visible.

Temps de rétention : le temps que met chaque composé analysé à traverser la phase stationnaire (colonne) autrement dit ; le temps de son élution.

Tension superficielle : phénomène physico-chimique lié aux interactions moléculaires d'un fluide. Elle résulte de l'augmentation de l'énergie à l'interface entre deux fluides.

Transmittance : donnée en (%) elle correspond au rapport caractérisant la transmission d'une grandeur dans un système. Elle se calcule par le rapport entre la grandeur en entrée et en sortie.

ANNEXES

I. Matériel utilisé:



Figure 1: adoucisseurs



Figure 2 : générateur d'ozone



Figure 3: MP utilisées



Figure 4 : cuve de pré-mélange



Figure 5 : cuve de mélange



Figure 6 : cuve de stockage

ANNEXES



Figure 7: conductimètre



Figure 8: densimètre

II. Instruments d'analyse utilisés :

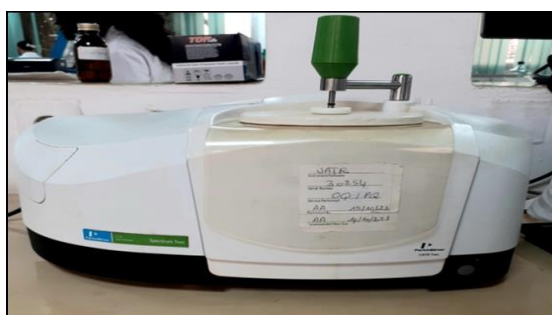


Figure 9 : spectrophotomètre d'absorption dans l'IR type PerkinElmer UATR Two



Figure 10 : spectrophotomètre d'absorption dans l'UV-Visible type PerkinElmer



Figure 11: appareil HPLC Waters Alliance



Figure 12 : colonne C18

ANNEXES

III. Solutions préparées pour l'analyse par HPLC des substances apparentées du crotamiton :

- **Solution (1) :** peser l'équivalent de 0.1g de crotamiton (équivalent de 0.1g de PRURAX®), ajouter 2 ml d'eau distillée et 100 ml de cyclohexane, agiter pendant 10 min et séparer la phase aqueuse inférieure. Répétez l'extraction avec deux quantités de cyclohexane de 10 ml, filtrez les extraits, récupérez les extraits et complétez à 200 ml avec le cyclohexane.
- **Solution (2) :** Diluer 1 ml de la solution (1) dans une fiole de 100 ml avec le cyclohexane.
- **Solution (3) :** 0.0015% p/v d'impureté de crotamiton A EPCRS dans le cyclohexane (soit 15 mg dans 10 ml).
- **Solution (4) :** Diluer 1 volume de la solution de 0.0015% p/v de l'impureté de crotamiton A EPCRS dans 10 volumes de la solution (1).
- **Solution (5) :** 0.001% p/v de méthylhydroxy benzoate (nipagine) dans le cyclohexane (soit 15 mg dans 10 ml).
- **Solution (6) :** Diluer 1 volume de la solution (2) avec 50 volumes de cyclohexane.

Remarque : la solution (4) est utilisée pour évaluer la conformité du système chromatographique ; déterminer l'efficacité de la colonne.

IV. Résultats :

IV.1. Résultats du contrôle microbiologique :

Référence bibliographique : Pharmacopée européenne 2020, 10^{ème} édition

PARAMÈTRES	NORMES	RÉSULTATS
Germes aérobies totaux UFC/g	$\leq 10^2$	<10
Levures et moisissures totales UFC/g	≤ 10	<10
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Absence	Absence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /g	Absence	Absence

Figure 13 : résultats du contrôle microbiologique de PRURAX®

IV.2. Chromatogrammes :

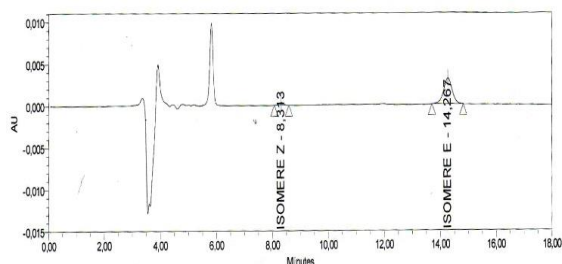


Figure 14 : chromatogramme solution (2)

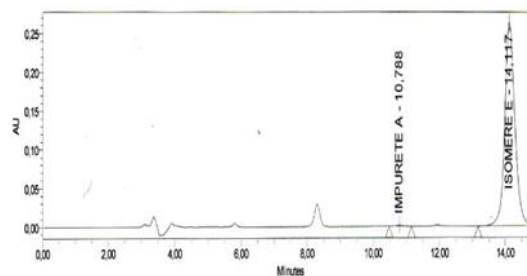


Figure 15 : chromatogramme solution (4)

ANNEXES

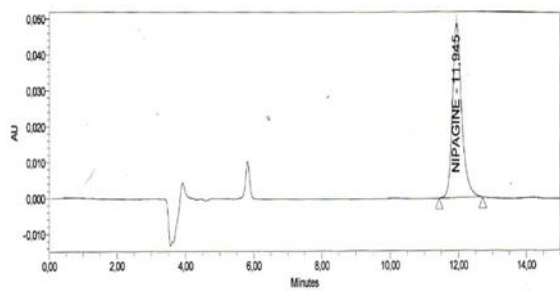


Figure 16 : chromatogramme solution (5)

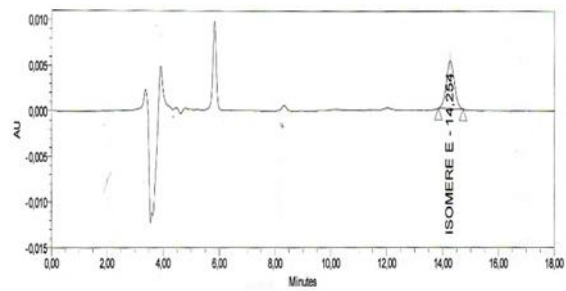


Figure 17 : chromatogramme solution (6)

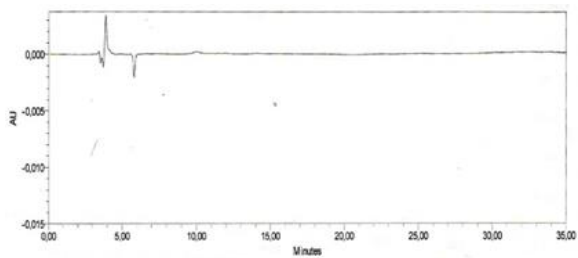


Figure 18 : chromatogramme phase mobile

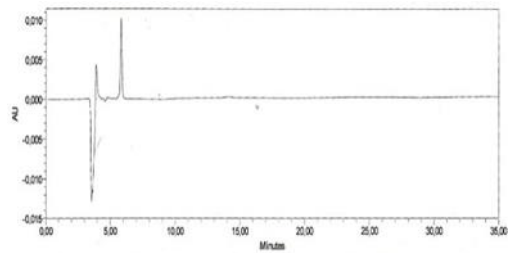


Figure 19 : chromatogramme cyclohexane