

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences

Département de Chimie



*Domaine :* **Science de la matière**

*Filière :* **Chimie**

*Spécialité :* **Chimie pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

**Procédé de fabrication et contrôle qualité de la crème  
pharmaceutique PHANAZOL 1%**

*Présenté par :*

**HADJAB Lydia**

Soutenu publiquement, le 26 / 06/2024

<b>Mr RAHAL Foudil</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Président</b>
<b>Mr BERRADJ Omar</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Encadrant</b>
<b>Mr CHAIBI Rachid</b>	<b>Analyste</b>	<b>SAIDAL</b>	<b>Co-Encadrant</b>
<b>Mr BENCHOUAK Mounir</b>	<b>MAA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examineur</b>

Session 2023 / 2024



# *Remerciement*

Avant tout, je remercie le Bon Dieu tout puissant soit loué, pour sa miséricorde qui m'adonné la force et de m'avoir permis d'arriver à ce stade-là durant la réalisation de ce modeste travail.

J'exprime mes profondes gratitudee à tous les enseignants qui m'ont enseigné, durant mon cursus universitaire.

Je tiens à remercier Monsieur CHAIBI RACHID  
de m'avoir guidé

et orienter. nous tenons aussi à remercier tous les travailleurs de laboratoire de SAIDAL.  
et tous les personnels de l'unité de DAR EL BEIDA.

Je remercie vivement mon encadrant Mr BERRADJ Omar pour son aide  
Je remercie vivement aussi les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être examinateurs de ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute considération.

À mes parents qui voient aujourd'hui leurs efforts et leurs sacrifices couronnés par ce travail. Ils ont veillé à notre éducation avec amour et affection.

Que Dieu me permette de leur rendre au moins une partie, aussi infime soit elle, de tous ce que je leurs dois.

## *Merci*





# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*À mes très chers parents, pour leurs sacrifices  
durant toutes ces années d'études.*

*À mes frères.*

*À ma chère grande famille.*

*À tous mes collègues d'étude.*

*À tous mes amis proches ou loin.*

*À tous ceux qui sont chers, et qu'ils trouvent  
leurs place dans mon cœur*

*HADJAB Lydia*

**LISTE DES FIGURES**

<b>Figure I.1:</b> Constitution de la peau.....	4
<b>Figure I.2:</b> Produit PHANAZOL 1%.....	10
<b>Figure I.3:</b> Mycoses des ongles.....	10
<b>Figure I.4:</b> Mycoses des pieds.....	10
<b>Figure I.5:</b> Mycoses cutanée .....	10
<b>Figure II.1:</b> Principe de fonctionnement de la spectroscopie UV/Visible.....	16
<b>Figure II.2:</b> Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique.....	18
<b>Figure II.3:</b> Appareillage de HPLC.....	19
<b>Figure III.1:</b> Groupe SAIDAL.....	23
<b>Figure III.2:</b> Étape de prétraitement de l'eau.....	25
<b>Figure III.3:</b> Étape de traitement de l'eau.....	26
<b>Figure III.4:</b> Forme développée d'éconazole nitrate.....	28
<b>Figure III.5:</b> Principe actif.....	28
<b>Figure III.6:</b> Un fusiomètre .....	29
<b>Figure III.7:</b> Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.....	30
<b>Figure III.8:</b> Diamant cellulaire.....	30
<b>Figure III.9:</b> Creuset dans un four à moufle.....	31
<b>Figure III.10:</b> Four à moufle.....	31
<b>Figure III.11:</b> Schéma du procédé de fabrication des crèmes.....	33
<b>Figure III.12:</b> Cuve de 400 kg.....	34
<b>Figure III.13:</b> Cuve de stockage.....	35

**Figure III.14:** Appareil de chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....38

**Figure IV.1:** Spectre IR d'éconazole nitrate à analysé.....47

**Figure IV.2:** Spectre IR d'éconazole nitrate (SCR) .....48

**Figure IV.3:** Les chromatogrammes de la solution témoin.....51

**Figure IV.4:** Les chromatogrammes de la solution à examiner.....51

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I.1:</b> Normes physicochimiques.....	8
<b>Tableau I.2:</b> Normes microbiologiques.....	9
<b>Tableau I.3:</b> Composants du PHANAZOL.....	11
<b>Tableau I.4:</b> Propriétés et caractéristiques du principe actif. ....	12
<b>Tableau II.1:</b> Les longueurs d'onde de spectre UV.....	16
<b>Tableau III.2:</b> Condition chromatographique de dosage principe actif.....	38
<b>Tableau III.3:</b> Conditions chromatographiques de dosage de conservateurs.....	41
<b>Tableau IV.1:</b> Résultats des analyses physico-chimique et biologique de l'eau purifiée.....	45
<b>Tableau IV.2:</b> Résultats d'analyse organoleptiques d'éconazole nitrate.....	46
<b>Tableau IV.3:</b> Résultat d'identification du principe actif (éconazole nitrate) .....	47
<b>Tableau IV.4:</b> Résultats des essais et du dosage d'éconazole nitrate.....	49
<b>Tableau IV.5 :</b> Résultats des tests physico-chimiques du produit fini. ....	50
<b>Tableau IV.6 :</b> Résultats des tests microbiologiques du produit fini.....	53

**LISTE DES ABREVIATION**

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance

**IR** : Infrarouge.

**PA** : Principe actif.

**SCR** : Substance chimique de référence.

**UV**: Ultra-violet.

**UFC** : Unité formant colonie

**BCS** : Bouillon caséine de soja

**UFC** : Unité formant une colonie.

**R2A**: La gélose R2A (Reasoner's 2A).

**DGAT** : Dénombrement de germes aérobies totaux.

**DMLT** : Dénombrement de moisissures et levures totales.

**TSA** : Trypticasien soy AGAR.

**TSB**: Trypticasien soy Broth.

**RSD %**: Relatif standard deviation

## LISTE DES TABLEAUX

## LISTE DES FIGURES

Introduction.....	1
-------------------	---

### Chapitre I : Rappels bibliographiques

## I.1.GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS

I.1.1. Définition du médicament .....	2
I.1.2. Origines du médicament.....	2
I.1.3. Composition du médicament.....	2
I.1.3.1. Principe actif.....	2
I.1.3.2. Excipients.....	2
I.1.4. Différentes formes d'un médicament.....	3
I.1.5. Voies d'administration de médicament.....	3
I.1.6. Voie cutanée.....	3
I.1.6.1. Préparations semi solides pour application cutanée.....	3
I.1.6.2. Formes pharmaceutiques destinées à la vois cutanée.....	3
a) Pommades.....	3
b) Crèmes.....	4
c) Gels.....	4
I.1.6.3. Mécanisme d'action des formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée.....	4
I.1.6.3.1. Histologie de la peau.....	4
I.1.6.4. Pénétration de forme semi solide à travers la peau.....	4
I.1.7. Crèmes .....	5
I.7.1. Crèmes hydrophobes.....	5
I.7.2. Crèmes hydrophiles.....	5
I.1.8. Avantages et inconvénients de l'administration de médicament par voie cutanée.....	6
I.1.9. Contrôle de qualité de médicament .....	6
I.1.9.1. Définition .....	6
I.1.9.2. Principes du contrôle de qualité.....	6
I.1.10. La pharmacopée.....	7
I.1.10.1. Les pharmacopées du monde.....	7

I.1.10.2. Pharmacopée Européenne .....	7
I.1.10.3. Paramètres (normes) de qualité de la crème selon la pharmacopée Européenne.....	8
I.1.10.3.1. Normes des paramètres physicochimique.....	8
I.1.10.3.2. Normes des paramètres microbiologique .....	8
I.1.11. Les référentiels pharmaceutiques.....	9
I.11.1. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (BPF).....	9
I.12. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	9
I.2. CRÈME PHANAZOL 1%.....	10
I.2.1. Présentation de la crème Phanazol 1% .....	10
I.2.2. Maladies traitées par la crème PHANAZOL 1% (les mycoses) .....	10
I.2.3. Composition de PHANAZOL 1% .....	11
I.2.3.1. Principe actif .....	11
I.2.3.1.1. Propriétés et mécanisme d'action d'éconazole .....	12
a) Propriétés pharmacodynamique.....	12
b) Propriétés pharmacocinétiques .....	13
I.2.3.1.2. Condition de conservation du principe actif.....	13
I.2.3.2. Excipient et leurs fonctions.....	13
a) Agents conservateurs.....	13
b) Antioxydants .....	13
c) Émulsifiants.....	13
d) Humectants .....	14
e) Acidifiants .....	14
f) Stabilisant.....	14
g) Solvant.....	14
I.2.3.3. Indications thérapeutiques.....	14
a) Candidoses .....	14
b) Dermatophytes .....	14
c) Pityriasis versicolore.....	15
I.2.3.4. Contre-indications.....	15
I.2.3.5. Effets indésirables.....	15

**Chapitre II : Techniques expérimentales d'analyses**

II.1.1. Spectroscopie Ultraviolet (UV) .....	16
A. Principe d'une spectrophotométre.....	16
II.1.2. Spectroscopie infra rouge (IR) .....	17
A. Principe d la spectroscopie infrarouge .....	18
II.1.3. Chromatographie Liquide à Haute Performance « HPLC » .....	18
A. Principe de la chromatographie liquide à haute performance .....	19
B. Appareillage.....	19
II.1.4. Point de fusion.....	19
II.1.5. Analyse conductimétrique.....	19
II.1.6. Mesure de pH.....	19
II.1.7. Perte à la dessiccation (par l'étuve) .....	20
A. Processus de mesure de la perte à la dessiccation.....	20
B. Importance de la perte à la dessiccation.....	21
II.1.8. La cendre sulfurique.....	22
A. Processus de mesure de la cendre sulfurique.....	21
B. Importance de la mesure de la cendre sulfurique.....	21

**Chapitre III : Fabrication et contrôle qualité du Phanazol 1%**

III.1. PRÉSENTATION DU GROUPE SAIDAL.....	23
III.1.1. Filiale PHARMAL.....	23
III.1.1.1. Filiale PHARMAL de Dar El-Beida.....	23
III.1.1.2. Infrastructure de l'usine.....	23
III.1.1.3. Capacité et stockage.....	23
III.2. FABRICATION DE PHANAZOL .....	24
III.2.1. Traitement des eaux.....	24
III.2.1.1. Définition .....	24
III.2.1.2. Processus de purification.....	24
A. Prétraitement .....	25

B. Traitement.....	25
III.2.1.3. Analyse de L'eau purifiée.....	26
III.2.1.3.1. Contrôles de qualité physicochimique de l'eau purifiée.....	26
A. Caractère organoleptique .....	26
B. Détermination de pH.....	27
C. Conductivité .....	27
D. Recherche des substances oxydables.....	27
III.2.1.3.2. Contrôle de la pureté microbienne de l'eau purifiée .....	27
A. Dénombrement des germes aérobies totaux.....	27
A.1. Filtration sur membrane.....	27
A.2. Ensemencement en profondeur.....	28
B. Recherche de pseudomonaeroginosa.....	28
III.2.2. Analyse de la matière première (principe actif).....	28
III.2.2.1. Définition.....	28
III.2.2.1. Contrôle physicochimique du principe actif (éconazole).....	28
A. Caractères organoleptiques.....	28
A.1. Aspect de la solution.....	28
A.2. La solubilité.....	29
B. Identification du principe actif .....	29
B.1. Point de fusion .....	29
B.2. Identification du principe actif par IR.....	30
C. Perte à la dessiccation .....	30
D. Cendres sulfuriques .....	31
E. Dosage du principe actif Par titrimétrie.....	32
III.3. Production de PHANAZOL crème dermique 1% .....	33
III.3.1. La pesée.....	34
III.3.2. Préparation de la crème dermique Phanazol 1%.....	34
III.3.3. Conditionnement .....	35
III.3.3.1. Conditionnement primaire .....	36
III.3.3.2. Conditionnement secondaire.....	36
III.3.3.3. Rendement et conditionnement .....	37

III.3.3.4. Validation du procédé.....	37
III.4. Contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique.....	37
III.4.1. Contrôle physico-chimique.....	37
III.4.1.1. Paramètres organoleptiques (aspect) .....	37
III.4.1.2. Détermination de pH .....	37
III.4.1.3. Masse moyenne .....	37
III.4.1.4. Dosage de principe actif par HPLC.....	38
III.4.1.5. Dosage de conservateurs « parahydroxybenzoate de méthyle (nipagine) » et « butylhydroxytoluène » par HPLC : (méthode interne) .....	40
III.4.2. Contrôle microbiologique de produit fini de la crème dermique PHANAZOL 1% .....	43
A. Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales DGAT et DMLT suivant la méthode par ensemencement en profondeur.....	43
B. Recherche de Pseudomonas aeruginosa et staphylococcus aureus.....	44

#### **Chapitre IV: Résultats et discussion**

IV.1. Résultats d'analyses de l'eau purifiée .....	45
IV.2. Résultats d'analyse du principe actif (Éconazole nitrate) .....	46
IV.2.1. Résultats physicochimique.....	46
IV.2.1.1. Résultats d'analyse organoleptique.....	46
IV.2.1.2. Résultats d'analyses d'identification du principe actif (éconazole nitrate) .....	46
IV.2.1.3. Résultats d'analyses d'essais et dosage du principe actif (éconazole nitrate) .....	46
IV.3. Résultats d'analyse du produit fini PHANAZOL.....	49
IV.3.1. Résultats physicochimiques du produit fini.....	49
1. Dosage du principe actif.....	50
A. Analyse qualitative .....	50
B. Analyse quantitative.....	51
2. Dosage de conservateurs .....	52

2.1. Butylhydroxytoluène (bht).....	52
A. Analyse qualitative.....	52
B. Analyse quantitative .....	52
2.2. Nipagine (parahydroxybenzoate de méthyle) .....	52
A. Analyse qualitatif.....	52
B. Analyse quantitative .....	53
IV.3.2. Résultats microbiologique du produit fini.....	53
<b>Conclusion.....</b>	<b>54</b>

**Références bibliographiques**

**Annexe**

- Annexe 1
- Annexe 2
- Annexe 3
- Annexe 4
- Annexe 5
- Annexe 6

**Résumé**

A decorative border of black graduation caps with gold tassels is arranged around the top and left sides of a large, empty rectangular frame. The caps are scattered across the top and left edges, with some appearing to be in motion or falling.

# Introduction



### **Introduction**

Une industrie pharmaceutique nationale développée est l'un des garants de l'indépendance économique d'un pays. Elle assure un approvisionnement local en médicaments réalisant par ce biais un niveau de santé général plus satisfaisant.

L'industrie pharmaceutique doit faire face à une demande croissante pour le contrôle de qualité des produits qu'elle fabrique.

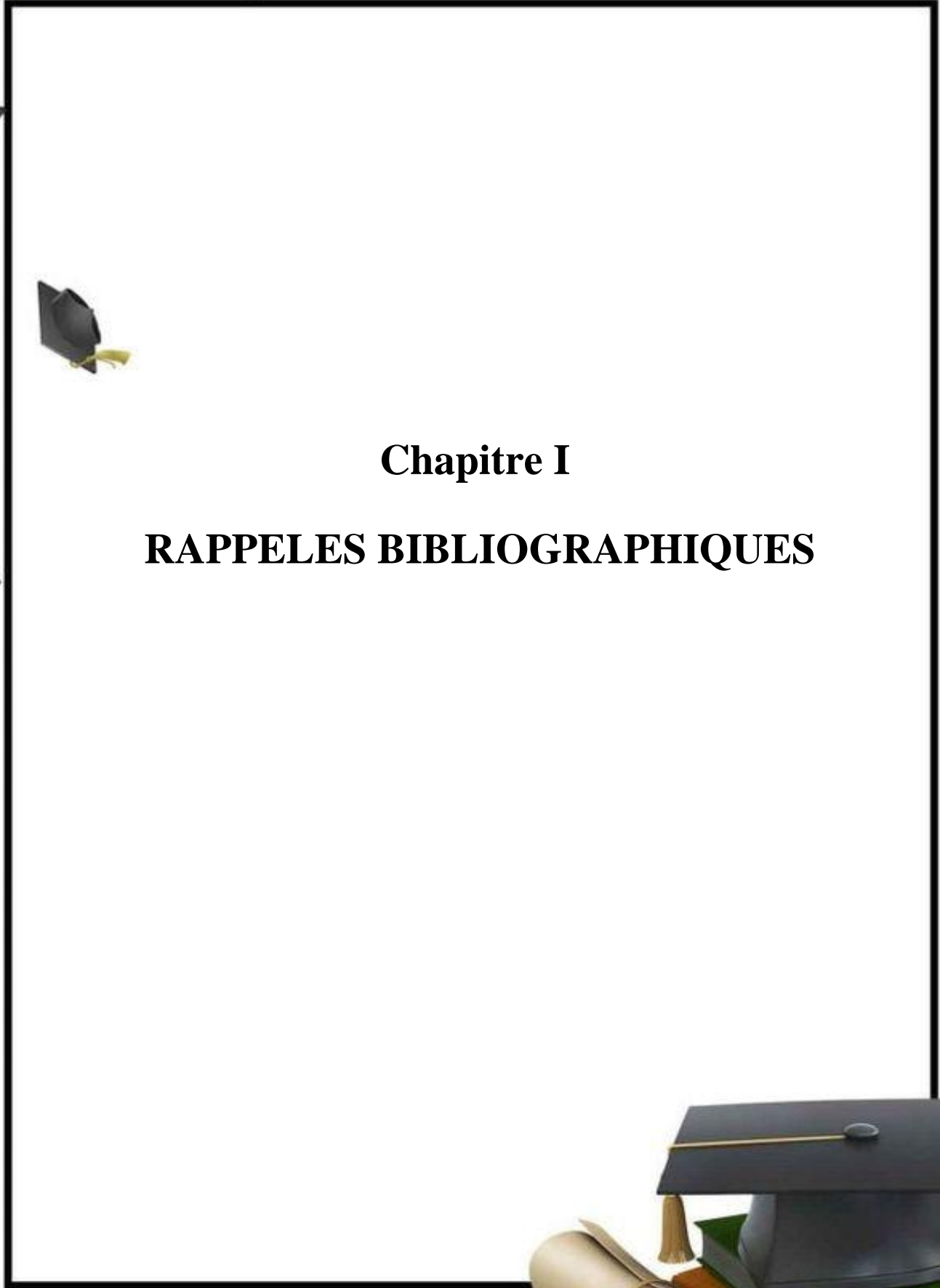
L'assurance de la qualité appliquée à la fabrication des médicaments et garantissant notamment la bonne organisation des activités de production et des contrôles est essentielle pour que le consommateur reçoive des médicaments satisfaisant aux normes.

Le contrôle analytique d'un médicament ou de certains de ces constituants est indispensable pour garantir que le médicament en question restera sûr et efficace pendant toute de la durée de validité proposée.

Notre étude a porté sur la fabrication et caractérisation d'un produit fini, « Phanazol forme crème dermique à 0.1 % » qui est un antifongique dont la dénomination chimique international est : éconazole nitrate.

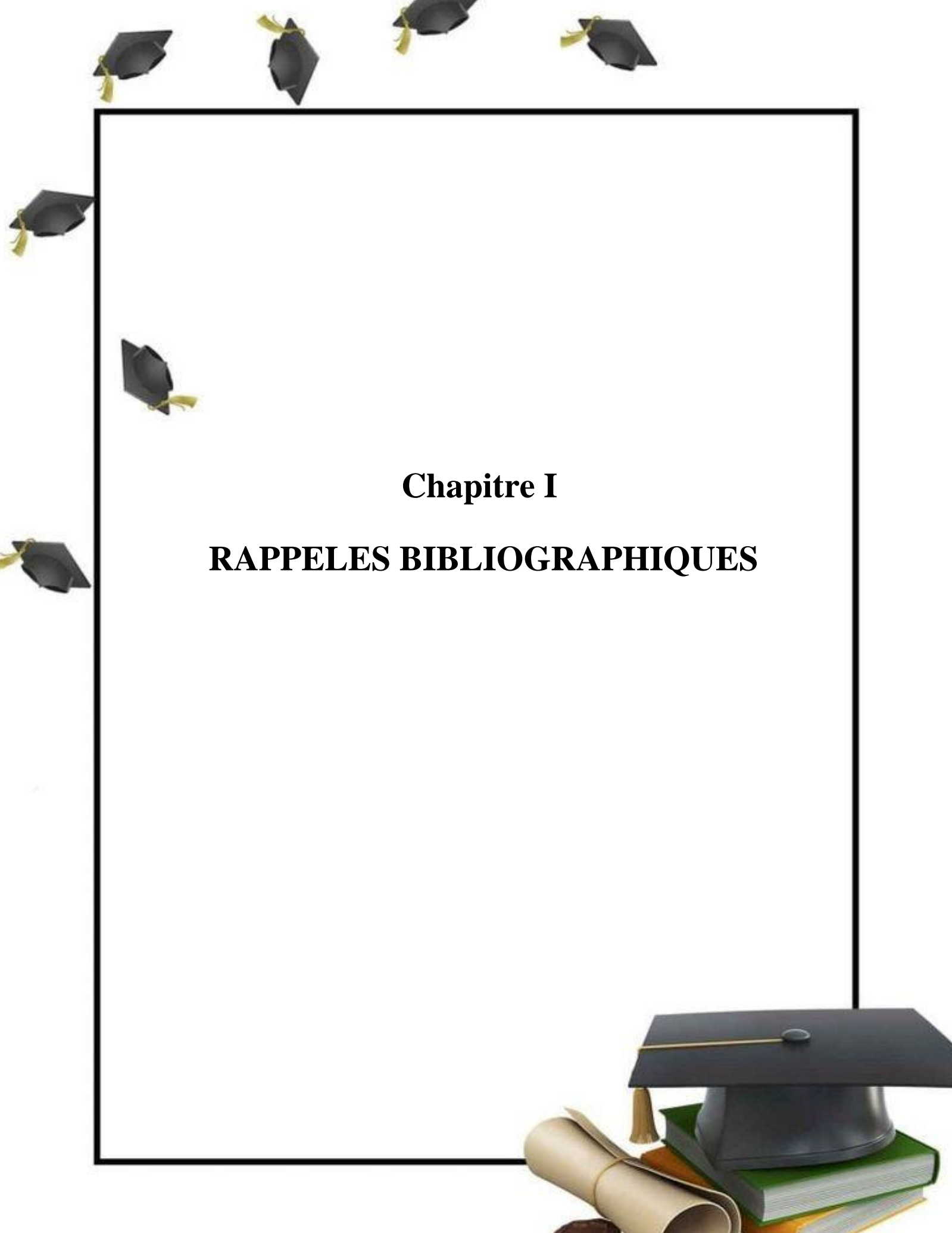
Le travail qui fait l'objet de ce mémoire se divise en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré aux rappels bibliographiques sur les médicaments et à l'étude théorique de la crème dermique PHANAZOL 1%.
- Le deuxième chapitre a présenté les différentes techniques expérimentales utilisées dans notre étude.
- Le troisième chapitre est dédié à la partie expérimentale en décrivant le processus de la fabrication du PHANAZOL 1%, contrôle de l'eau purifiée et de matières premières « éconazole nitrate », la fabrication de la crème PHANAZOL et contrôle de conformité du produit fini jusqu'au conditionnement selon les normes de la pharmacopée européenne.
- Le quatrième chapitre, on traite les résultats de contrôle de qualité physico-chimique et microbiologique obtenus.



# **Chapitre I**

## **RAPPELES BIBLIOGRAPHIQUES**



**I.1.GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS****I.1.1. Définition du médicament**

Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

**I.1.2. Origines du médicament**

Les médicaments peuvent provenir de l'un des trois règnes de la nature : animale, végétale et minéral, le plus souvent, les médicaments sont synthétisés au niveau de laboratoire grâce à des procédés de la synthèse organique qui se développe actuellement d'une manière fulgurante.

**I.1.3. Composition du médicament**

Les médicaments sont constitués de deux éléments principaux : d'une ou plusieurs substances actives (ou principe actif) et d'un ou plusieurs excipients.

**I.1.3.1. Principe actif**

Le principe actif est une substance active du médicament qui lui confère son activité thérapeutique susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [2].

**I.1.3.2. Excipients**

Les excipients sont toutes les substances présentes dans le médicament à l'exclusion des principes actifs ; ils sont donc proportionnellement majoritaires dans le produit fini.

Ils permettent la mise en forme (galénique) du médicament, mais aussi la modulation de ses propriétés pharmacocinétiques [3]. Ils contribuent ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptation pour le patient, la facilité de fabrication [4]. Considérés comme inertes (sans activité pharmacologique), ils peuvent cependant être source d'intolérance voire d'allergies [3].

### **I.1.4. Différentes formes d'un médicament**

Le médicament est représenté sur trois formes différentes :

- Forme liquide : Ampoules, sirop.
- Forme semi-solide : pommades, crèmes, gels, pates
- Forme solide : comprimés, gélules et capsule.

### **I.1.5. Voies d'administration de médicament**

Il existe plusieurs voie d'administration des médicaments :

- Voie orale.
- Voie parentérale.
- Voie cutanée.
- Voie rectale.
- Voie oculaire.
- Voie auriculaire.

### **I.1.6. Voie cutanée**

La voie cutanée est une voie d'administration de médicaments au niveau de la peau, en vue d'une action locale. La voie permettant une action générale s'appelle voie transdermique ou percutanée.

#### **I.1.6.1. Préparations semi solides pour application cutanée**

Les préparations semi solides pour application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs. Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice. Elle présente un aspect homogène [4]. Plusieurs catégories de préparation semi-solide pour application cutanée peuvent être distinguées : pommades, crème et gel.

#### **a) Pommades**

Les pommades sont de préparations composées d'un excipient monophasé hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solide, leur consistance est semi solide.

### b) Crèmes

Les crèmes sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Le tout ayant une consistance fluide.

### c) Gels

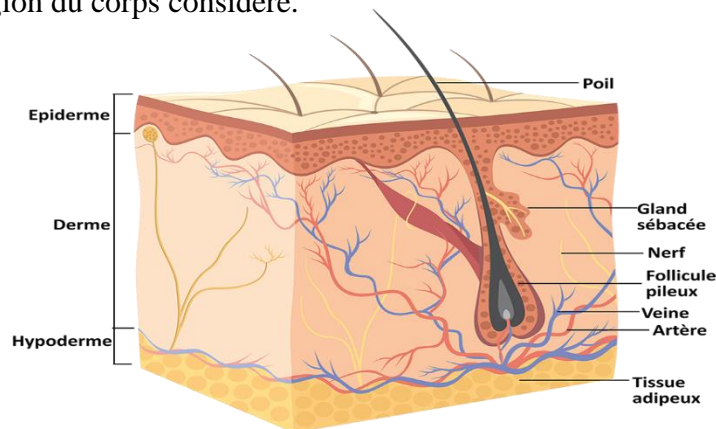
Les gels sont constitués de liquide gélifié à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

## I.1.6.2. Mécanisme d'action des formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée

### I.1.6.2.1. Histologie de la peau

La peau est essentiellement constituée de trois couches superposées (figure I.1) :

- **L'épiderme** : L'épiderme est limité à l'extérieur par la couche cornée et à l'intérieur par la couche basale germinative.
- **Le derme** : Le derme formé de tissu conjonctif et une couche fibreuse dans laquelle circulent des vaisseaux capillaires et lymphatiques.
- **L'hypoderme** : sépare le derme des tissus sous-jacents. Sa constitution varie beaucoup selon la région du corps considéré.



**Figure I.1:** Constitution de la peau

Le pH à la surface de la peau est réglé par la sécrétion des glandes sudoripares .il se situe au moyenne autour de 4,5.

### I.1.6.3. Pénétration de forme semi solide à travers la peau

La surface extérieure de la peau présente une résistance très particulière à l'action des agents extérieurs, de plus les cellules épidermiques s'enrichissent en lipides et en cholestérol ce qui les

rend peu mouillables par l'eau et les solutions aqueuses. Elles sont enfin recouvertes d'une couche de matières grasses provenant de la sécrétion sébacée. La peau constitue donc une barrière très efficace, mais elle peut cependant être traversée par de petites quantités de substances lipophiles capables de pénétrer dans les couches cornées. Si ces substances possèdent aussi une certaine propriété hydrophile, elles pourront avoir une diffusion plus profonde et même parfois une adsorption systémique.

En fait, le mécanisme de la pénétration des principes actifs aux différents niveaux de la peau est très complexe, et dépend de nombreux facteurs qui peuvent être énumérés de la façon suivante [4]:

- La nature de principe actif.
- Les excipients constituant la base de la pommade.
- Région d'application.
- Le degré d'hydratation de la peau.
- Le pH de la préparation.

### **I.1.7. Crèmes**

Les crèmes sont des Préparations pharmaceutiques multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, souples de dimensions variables. Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer et diffuser un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée [6]. Il y a deux types de crèmes : crèmes hydrophobes et crèmes hydrophiles.

#### **I.7.1. Crèmes hydrophobes**

Dans la crème hydrophobe la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau/huile tels que la graisse de laine, des esters s'orbitant ou des monoglycérides [4].

#### **I.7.2. Crèmes hydrophiles**

Dans la crème hydrophiles la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans l'eau tels que des savons de sodium ou de thriéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau/huile [4].

**I.1.8. Avantages et inconvénients de l'administration de médicament par voie cutanée**

L'administration des médicaments par voie cutanée représente plusieurs avantages comme hydratation et protection de la peau. Ainsi que plusieurs inconvénients tels que pénétrations possibles à travers l'épiderme si la peau est lésée ou si, chez les nourrissons, une grande surface de la peau a été couverte, et quantité de principe actif peu précise et incontrôlable.

**I.1.9. Contrôle qualité de médicament****I.1.9.1. Définition**

Le contrôle de qualité couvre toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux d'emballage et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques [7].

Le contrôle de la qualité fait partie du système assurance qualité, il permet de vérifier la corrélation entre le dossier fabricant et la qualité du médicament. Il consiste à réaliser des tests physico-chimiques, microbiologiques, immunologiques et biologiques au laboratoire sur des échantillons de médicaments selon des référentiels (pharmacopées) et à comparer les résultats par rapport à des références dont la qualité est reconnue (les produits de référence) [8].

**I.1.9.2. Principes du contrôle de qualité**

Le contrôle de qualité se base sur plusieurs paramètres caractérisant le médicament qui sont :

- L'aspect (contrôles organoleptiques).
- L'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées).
- Les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, ..... etc.).
- Le dosage du principe actif.
- La recherche, l'identification et le dosage d'impuretés.

**I.1.10. La pharmacopée**

La pharmacopée est aujourd'hui un outil de référence des professionnels de santé et une base réglementaire et légale, la Pharmacopée définit :

- Des critères de pureté pour la fabrication des médicaments :
  - Des matières premières
  - Des préparations
  - Des contenants.
  - Des produits finis.
- Des méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle.

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

**I.1.10.1. Les pharmacopées du monde**

Il existe différentes Pharmacopées internationales et nationales :

- La pharmacopée Européenne dont le but est d'assurer l'uniformité des normes de qualité sur le territoire européen.
- La pharmacopée Française qui liste des monographies supplémentaires à celles de la pharmacopée Européenne.
- La Pharmacopée Américaine.
- La Pharmacopée Japonaise.
- Ou la plus ancienne, la Pharmacopée Chinoise qui repose sur la médecine traditionnelle chinoise.

**I.1.10.2. Pharmacopée Européenne**

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle des médicaments au sein des pays signataires de la convention relative à son élaboration.

Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation. Elles

concernent la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les États signataire de la convention [9].

### **I.1.10.3. Paramètres (normes) de qualité de la crème selon la pharmacopée Européenne**

#### **I.1.10.3.1. Normes des paramètres physicochimique**

Les normes physicochimiques des produits pharmaceutiques par voie cutanée (tableau I. 1) selon la pharmacopée européenne 2020 (10 ème édition)

**Tableau I.1** : Normes physicochimiques

Test	NORMES
Aspect	Une crème blanche onctueuse
Ph	[2 ,8 à 4,2]
Dosage du principe actif par HPLC	[90 – 110] %

#### **I.1.10.3.2. Normes des paramètres microbiologique**

Les normes microbiologiques des produits pharmaceutique par voie cutanée (tableau I.2) selon la pharmacopée européenne 2020 (10 ème édition)

**Tableau I.2** : Normes microbiologiques

TESTS	Normes
Germes aérobies totaux	Critère d'acceptation $\leq 10^2$ ufc/g
Levures et moisissures totales	Critère d'acceptation $\leq 10$ ufc/g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absence
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence

### I.1.11. Les référentiels pharmaceutiques

Les Pharmacopées ne sont pas les seuls textes applicables aux industries. D'autres textes viennent compléter le dispositif de surveillance des médicaments comme les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou de distribution des médicaments (BPD). Plus spécifiquement, les guides de la profession, comme le guide des bonnes pratiques de fabrication des excipients.

#### I.1.11.1. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

#### I.1.12. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur : la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage [8].

## I.2. CRÈME PHANAZOL 1%

### I.2.1. Présentation de la crème Phanazol 1%

La pommade PHANAZOL (figure I.2) appartient à la famille locale des antifongiques. Ce médicament topique contient des antifongiques (principe actif contre les champignons) de la famille des imidazolés. Il est indiqué dans le traitement de certaines mycoses de la peau (affections cutanées dues à des champignons).



**Figure I.2 :** produit PHANAZOL 1%

### I.2.2. Maladies traitées par la crème PHANAZOL 1% (les mycoses)

Les mycoses sont des infections provoquées par des champignons. On trouve différents types de champignons pouvant provoquer des mycoses : les champignons filamenteux ou les levures. Les champignons peuvent se développer sur de nombreuses parties du corps (figure I.3, I.4 - I.5), mais ces micro-organismes affectent généralement la peau et les muqueuses. Ce sont des affections très fréquentes, qui se développent dans des environnements propices (endroits chauds et humides comme les plis cutanés).



**Figure I.3:** Mycoses

des ongles



**Figure I.4 :** Mycoses

des pieds



**Figure I.5 :** Mycoses

cutanée

### I.2.3. Composition de PHANAZOL 1%

Les principaux composants du produit PHANAZOL sont regroupés dans le tableau I.3

**Tableau I.3** : composants du PHANAZOL

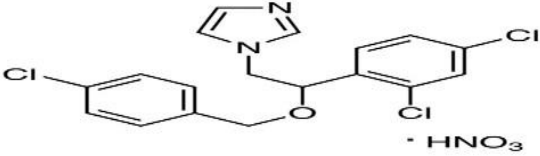
Composants	Fonction
Éconazole nitrate	Principe actif
Myristate isopropylique	Émulsifiant
Acide stéarique	Acidifiant
Alcool cétylique	Stabilisant
Polyoxyl-40-Stréate	Agent émulsifiant
butylhydroxytoluène	Conservateur (antioxydant)
Parahydroxybenzoate de méthyle	Conservateur
Laurysulfate de sodium	Agent émulsifiant
Propylène glycol	Humectant
Eau purifiée	Solvant

#### I.2.3.1. Principe actif

- La teneur du Principe actif est de 1g d'Éconazole Nitrate/100 g de la crème

Les principales propriétés et caractéristique du principe actif sont données dans le tableau I.4

Tableau I.4 : propriétés et caractéristiques du principe actif.

Le principe actif		Éconazole Nitrates
Classe thérapeutique	Antifongique	
Nom systématique IUPAC	1-[2[(4-chlorophényl)méthoxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1H-imidazole nitrate	
Formule brute	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O . H N O <sub>3</sub>	
Structure chimique		
Masse moléculaire	444.7 g/mol	
Description	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 %	

### I.2.3.1.1. Propriétés et mécanisme d'action d'éconazole

#### a) Propriétés pharmacodynamique

L'éconazole nitrate est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne. L'activité antifongique a été démontrée in vitro et s'exerce sur les agents responsables de mycoses cutanéomuqueuses qui sont :

- Cératophytes (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum).
- Candida et autres levures.
- Malassezia furfur (agent du Pityriasis Capitis du Pityriasis Versicolore)
- Moisissures et autres champignons.

L'activité antibactérienne d'éconazole nitrate a été démontrée in vitro vis-à-vis des bactéries Gram+. Son mécanisme d'action est différent de celui des antibiotiques, Il se situe à plusieurs

niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries) [10].

### **b) Propriétés pharmacocinétiques**

Les expériences in vivo effectuées chez les volontaires sains (avec ou sans pansement occlusif) ont montré que le nitrate d'éconazole pénètre les couches cellulaires dermiques les plus profondes. Dans les couches supérieures du derme et dans l'épiderme, le nitrate d'éconazole atteint des concentrations fongicides. Le nitrate d'éconazole s'accumule en grandes quantités dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir.

Le taux de résorption systémique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée. Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée [10].

#### **I.2.3.1.2. Condition de conservation du principe actif**

Avant son utilisation dans la fabrication de la crème, l'éconazole nitrate est conservé dans un récipient fermé et protégé contre la lumière et l'humidité entre 15 et 30 °C.

#### **I.2.3.2. Excipients et leurs fonctions**

##### **a) Agents conservateurs**

Les agents conservateurs sont des substances qui prolongent la durée de conservation en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes.

##### **b) Antioxydants**

Les antioxydants sont des substances qui prolongent la durée de conservation en les protégeant des altérations provoquées par l'oxydation (p. ex. rancissement des matières grasses ou modifications de la couleur).

##### **c) Émulsifiants**

Les émulsifiants sont des substances qui ajoutées à une préparation, permettent de réaliser ou de maintenir le mélange homogène de deux ou plusieurs phases non miscibles telles que l'huile et l'eau.

**d) Humectants**

Les humectants sont des substances qui empêchent la déshydratation d'une préparation, particulièrement les pommades et les crèmes.

**e) Acidifiants**

L'ajout d'un acidifiant permet de maintenir un pH optimal pour assurer la stabilité du médicament dans la crème.

**f) Stabilisants**

Les stabilisants pharmaceutiques jouent un rôle crucial dans les formulations médicamenteuses pour assurer la stabilité chimique, physique et microbiologique des produits pharmaceutiques.

**g) Solvant**

Un solvant pharmaceutique est une substance chimique utilisée dans la fabrication de produits pharmaceutiques pour dissoudre des ingrédients actifs ou d'autres substances, ou pour ajuster la viscosité ou d'autres propriétés physiques des formulations.

**I.2.3.3. Indications thérapeutiques**

La PHANAZOL est indiqué dans le traitement de Candidoses, Dermatophyties, Pityriasis versicolore.

**a) Candidoses**

Les candidoses c'est une infection cutanée qui peuvent se produire n'importe où et sont plus fréquentes au niveau des plis cutanés et des espaces interdigitaux

- Mycoses des plis non macérées (intertrigo génitale, sous mammaire interdigital).
- Mycoses des ongles (onyxis, perionyxis), mycose cutanées.

**b) Dermatophytes**

Les dermatophytes sont des champignons (filaments multicellulaires composés de microorganismes) qui nécessitent de la kératine pour leur développement et donc doivent vivre sur la couche cornée, les poils ou les ongles.

- Dermatophyties de la peau glabre (herpès-circiné), eczéma marginé de hébra.
- Intertrigos des orteils (pied d'athlète), teignes, la gale.

### **c) Pityriasis versicolore**

Le pityriasis versicolor est une infection mycosique de la couche superficielle de la peau, qui entraîne la formation de taches et dépigmentées.

- Infections bactériennes susceptibles (érythrasma) [11].

#### **I.2.3.4. Contre-indications**

Les contre-indications de la crème PHANAZOL 1% sont :

- Hypersensibilité à l'un des autres composants.
- Hypersensibilité aux imidazolés.

#### **I.2.3.5. Effets indésirables**

Du fait du faible taux de résorption de l'éconazole (0,5 % à 2 %) sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systématiques.

Cependant sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion), il faut être attentif à cette éventualité.

Rares manifestation d'intolérance : sensations de brûlure ou parfois prurit et rougeur de la peau.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse sauf avis contraire de médecin traitant [11].

A decorative border of black graduation caps with gold tassels is arranged around the page. The caps are positioned at the top, left, and bottom right corners, with some floating in the air.

**CHAPITRE II**  
**TECHNIQUES EXPERIMENTALES**  
**D'ANALYSES**



Pour identifier et contrôler la qualité physico-chimique et microbiologique des formes pâteuses produite au niveau de l'unité PHARMAL de SAIDAL de Dar El Beida, différents techniques sont utilisées

**II.1. Spectroscopie Ultraviolet (UV)**

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution.

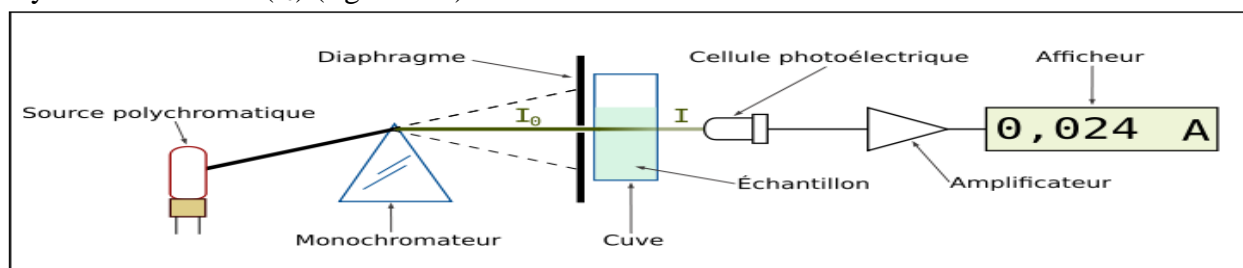
Les rayons ultraviolets appelés couramment UV sont des rayonnements électromagnétiques de même nature que la lumière visible, mais dont les longueurs d'onde sont inférieures, et donc non perceptible par l'œil [12]. Le spectre des UV est subdivisé en trois bandes (Tableau II.1) appelée UVA, UVB, UVC.

**Tableau II.1** : les longueurs d'onde de spectre UV [8].

Nom	Longueur d'onde
UVA	320-400 nm
UVB	290-320 nm
UVC	100-280 nm

**A. Principe d'une spectrophotomètre**

On dissout la substance à analyser dans un solvant et la solution obtenue est versée dans une cuve destinée à être placée dans l'appareil. Afin de ne pas fausser les mesures, la cuve et le solvant choisis ne doivent pas absorber les rayonnements émis par le spectrophotomètre [12]. Lorsque la solution placée dans un spectrophotomètre reçoit un rayonnement elle en diffuse une partie et absorbe l'autre. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial ( $I_0$ ) (figure II.1).



**Figure II.1** : Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV/Visible

On définit l'absorbance de la solution comme :

$$A = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right)$$

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

On parle aussi de transmittance définie par la relation :

$$T = \left( \frac{I}{I_0} \right) \quad \text{C'est-à-dire} \quad A = - \log T$$

A : absorbance.

$I_0$  : intensité de la radiation incidente.

I : intensité de la radiation transmise.

$\epsilon$  : coefficient d'absorption molaire.

C : concentration de l'élément considéré.

l : la longueur du trajet optique

## **II.2. Spectroscopie infra rouge (IR)**

La spectroscopie IR (figure II.2) est une méthode analytique qui regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosage non destructive basée sur l'étude de l'absorption, par l'échantillon, des radiations électromagnétiques compris entre 0,8  $\mu\text{m}$  à 1000  $\mu\text{m}$ . Elle a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative [13]. Cette bande spectrale est elle-même divisée en :

**Proche IR** : 0,8 à 2,5  $\mu\text{m}$  soit 1400-4000  $\text{cm}^{-1}$

**Moyen IR** : 2,5 à 25  $\mu\text{m}$  soit 4000-400  $\text{cm}^{-1}$

**Lointain IR** : 25 à 1000  $\mu\text{m}$  soit 400-200  $\text{cm}^{-1}$

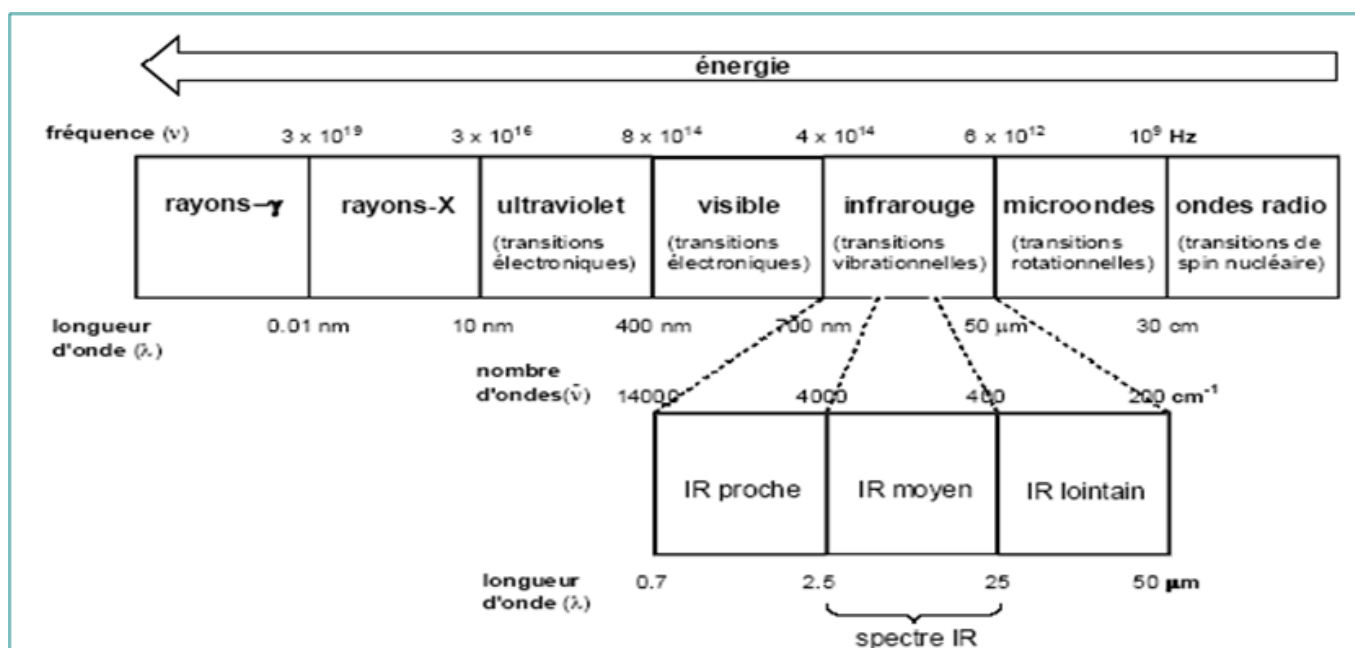


Figure II.2 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique [13]

### A. Principe de la spectroscopie infrarouge

La spectroscopie IR est basée sur l'interaction de la lumière IR avec le nuage électronique des liaisons chimiques. Généralement dans la majorité des spectroscopies optiques comme la spectroscopie de fluorescence, l'absorption d'énergie permet à un électron d'une liaison chimique de passer d'un état fondamental à un état excité. Dans le cas de la spectroscopie d'absorption IR, le rayonnement émis par la source polychromatique n'est généralement pas assez énergétique pour provoquer des transitions électroniques [13].

Il existe deux sortes de spectromètre IR : le spectromètre à balayage et le spectromètre à transformée de Fourier.

### II.3. Chromatographie Liquide à Haute Performance « HPLC »

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants présents dans des mélanges variés. Elle sert en analyse pour identifier et quantifier des composés au sein d'échantillons divers. Le principe de base repose sur les équilibres de concentration qui apparaissent lorsqu'un composé est mis en présence de phases non miscibles. En chromatographie, l'une, dite stationnaire, est emprisonnée dans une colonne ou fixée sur un support et l'autre, dite mobile se déplace au contact de la première [13].

### A. Principe de la chromatographie liquide à haute performance

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie (les grains sont de très petite taille). Le débit d'écoulement de la phase mobile est élevé ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système. Ce débit élevé diminue le temps nécessaire pour séparer les composants le long de la phase stationnaire. La fine granulométrie de la phase stationnaire permet une meilleure séparation des composants. En effet, pour un même volume de phase stationnaire la surface d'échange augmente si les grains qui la composent sont de diamètre plus petit. Les pics obtenus (via un détecteur à UV relié à un système d'intégration et de calcul) sont plus étroits donc la résolution est améliorée (les pics sont bien séparés, on peut donc bien les différencier) [13].

Les phases mobiles utilisées sont des mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible (acétonitrile, méthanol) ou des combinaisons de solvants organiques (alcools, dichlorométhane...) miscible entre eux [13].

### B. Appareillage

Un appareil de chromatographie liquide haute performance (figure II.3) est généralement sous forme modulaire, l'addition d'un accessoire peut se faire de façon simple par connexion avec le reste de l'appareillage et permet d'étendre les possibilités du système et ses performances. La pièce maîtresse du chromatographe liquide est le système de pompage qui permet de produire le débit de phase mobile en mode isocratique ou gradient d'éluion.

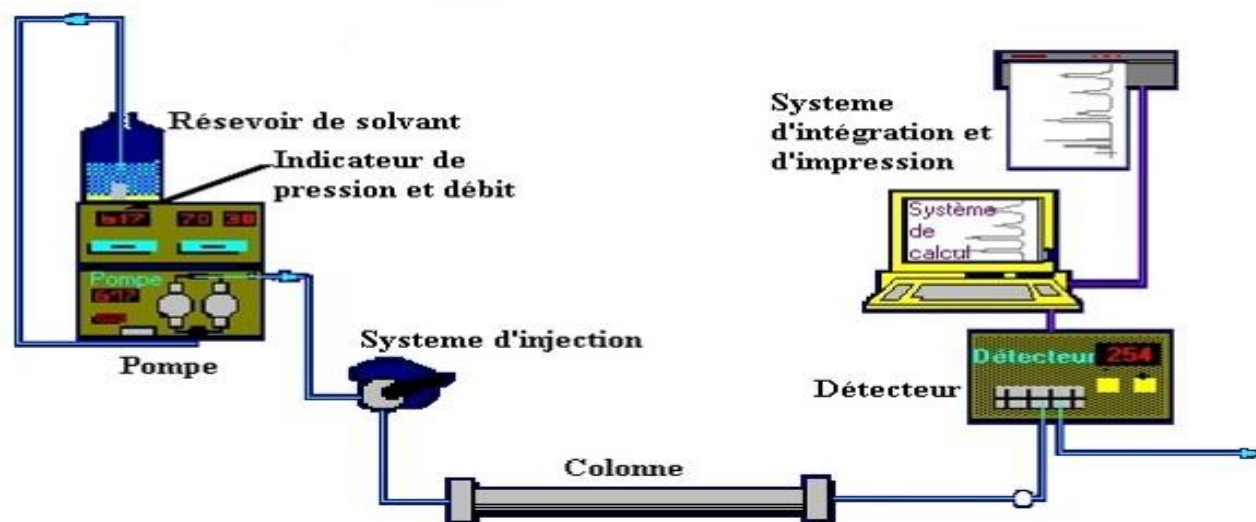


Figure II.3 : Appareillage de HPLC

**II.4. Point de fusion**

Le point de fusion ou la température de la fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide. Il peut nous renseigner sur la stabilité du la crème.

**II.5. Analyse conductimétrique**

La conductimétrie est une méthode analytique qui mesure la conductivité électrique d'une solution. Cette technique est largement utilisée pour analyser la concentration d'ions dans une solution.

**II.6. Mesure de pH**

Le mesure du pH est une méthode fondamentale en chimie et en biochimie pour déterminer l'acidité ou l'alcalinité d'une solution. Le pH est une mesure de la concentration des ions hydrogène ( $H^+$ ) dans une solution, et il est exprimé sur une échelle logarithmique allant de 0 à 14.

Le pH est défini comme le logarithme négatif de la concentration en ions hydrogène  $pH = -\log [H^+]$ . Il se mesure à l'aide d'un pH mètre.

**II.7. Perte à la dessiccation (par l'étuve)**

La "perte à la dessiccation" est un terme couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique et d'autres domaines scientifiques pour décrire la perte de poids qu'un échantillon subit lorsqu'il est exposé à des conditions de dessiccation. Cette méthode permet de déterminer la quantité d'humidité (la teneur en eau) ou de solvants volatils présents dans un échantillon solide ou semi-solide.

**A. Processus de mesure de la perte à la dessiccation**

Processus de mesure de la perte à la dessiccation se repose sur 4 étapes qui sont :

**A.1. Préparation de l'échantillon** : L'échantillon est pesé avec précision avant le début du processus de dessiccation.

**A.2. Dessiccation** : L'échantillon est ensuite placé dans un dessiccateur ou un four à une température spécifique (souvent autour de  $105^{\circ}C$ ) pendant une période déterminée. Cette étape vise à éliminer toute l'humidité présente dans l'échantillon.

**A.3. Pesée après dessiccation** : Une fois la période de dessiccation terminée, l'échantillon est retiré et laissé refroidir dans un dessiccateur pour éviter l'absorption d'humidité ambiante. Ensuite, l'échantillon est pesé de nouveau avec précision.

**A.4. Calcul de la perte à la dessiccation** : La perte de poids de l'échantillon est calculée en soustrayant la masse après dessiccation de la masse initiale. Cette différence représente la quantité de matières volatiles perdues pendant le processus.

### **B. Importance de la perte à la dessiccation**

- **Qualité des produits pharmaceutiques** : Dans l'industrie pharmaceutique, la teneur en eau des produits peut affecter leur stabilité, leur efficacité et leur durée de conservation. Une teneur en eau trop élevée peut favoriser la croissance microbienne ou provoquer des réactions chimiques indésirables.
- **Contrôle de la qualité** : Cette méthode est utilisée comme critère de contrôle de la qualité pour s'assurer que les produits respectent les spécifications établies.
- **Caractérisation des matières premières** : La perte à la dessiccation permet de caractériser les matières premières et de vérifier leur conformité avant utilisation dans la production.
- **Réglementations** : De nombreuses pharmacopées et normes industrielles exigent la mesure de la perte à la dessiccation pour garantir la qualité et la sécurité des produits.

### **II.8. La cendre sulfurique**

La cendre sulfurique est une mesure utilisée principalement dans l'industrie pharmaceutique pour déterminer la quantité de matières inorganiques présentes dans une substance organique, après combustion et traitement avec de l'acide sulfurique.

Cette méthode est particulièrement utile pour identifier les impuretés inorganiques ou les résidus minéraux dans les produits pharmaceutiques.

#### **A. Processus de mesure de la cendre sulfurique**

**a) Préparation de l'échantillon** : Un échantillon représentatif de la substance à tester est pesé avec précision.

**b) Combustion** : L'échantillon est chauffé dans un creuset en porcelaine à une température élevée (généralement autour de 600 à 800°C) jusqu'à ce que toute matière organique soit brûlée et réduite en cendres.

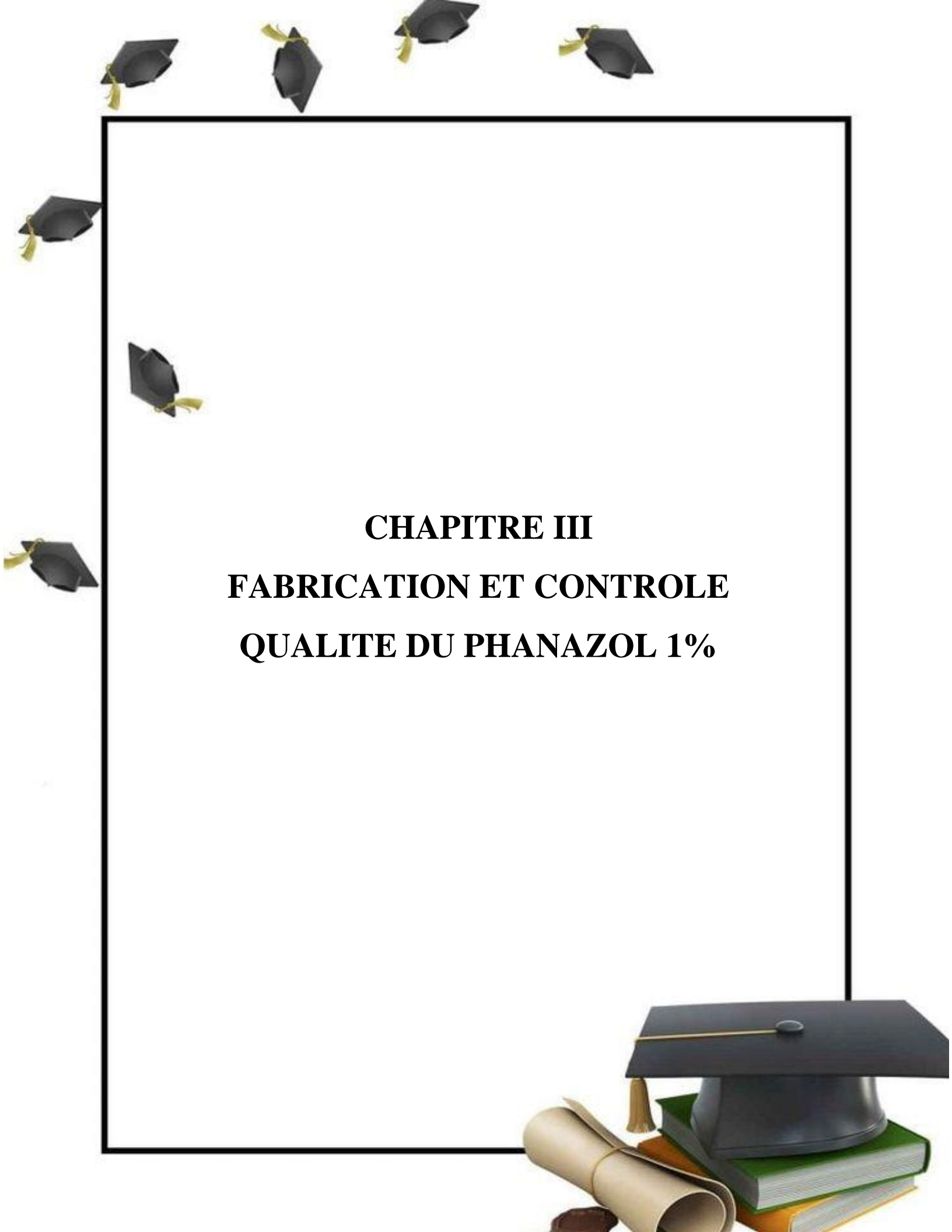
**c) Traitement avec de l'acide sulfurique** : Les cendres obtenues sont ensuite traitées avec de l'acide sulfurique concentré. Cela permet de transformer les résidus inorganiques en sulfates correspondants, rendant ainsi les impuretés inorganiques plus détectables et mesurables.

**d) Incinération finale** : Le mélange de cendres et d'acide sulfurique est à nouveau chauffé jusqu'à ce que toute matière carbonée résiduelle soit éliminée et qu'il ne reste plus que les sulfates inorganiques.

**e) Pesée finale** : Après refroidissement, le résidu est pesé avec précision. La masse obtenue représente la quantité de cendres sulfuriques.

### **B. Importance de la mesure de la cendre sulfurique**

- **Contrôle de la pureté** : La mesure de la cendre sulfurique permet de quantifier les impuretés inorganiques dans les produits pharmaceutiques et les aliments. Cela garantit que les produits sont conformes aux normes de pureté et de qualité.
- **Évaluation de la qualité des matières premières** : En déterminant la teneur en cendres sulfuriques, les fabricants peuvent évaluer la qualité des matières premières utilisées dans la production.
- **Conformité réglementaire** : Les pharmacopées et les normes alimentaires imposent souvent des limites strictes sur la teneur en cendres sulfuriques pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits.
- **Identification des contaminants** : Cette méthode permet d'identifier et de quantifier les contaminants inorganiques qui pourraient affecter la performance ou la sécurité des produits.



**CHAPITRE III**  
**FABRICATION ET CONTROLE**  
**QUALITE DU PHANAZOL 1%**



### **III.1. PRÉSENTATION DU GROUPE SAIDAL**

SAIDAL (figure III.1) est créé en 1982. En 1997, il est transformé en groupe industriel spécialisé dans la fabrication des produits pharmaceutiques. Leader de cette industrie en Algérie, il constitue un important pôle industriel dans le bassin méditerranéen. Il en possède plusieurs filiales : Biotic, Antibiotical, PHARMAL.



**Figure III.1:** Groupe SAIDAL

#### **III.1.1. Filiale PHARMAL**

La filiale PHARMAL dispose de trois unités de production : Dar El Beida, Constantine et Annaba

##### **III.1.1.1. Filiale PHARMAL de Dar El-Beida**

L'usine de Dar El Beida est la plus ancienne des unités de PHARMAL. Cette unité existe depuis 1958. Elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation.

L'activité était limitée en fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques. Actuellement, cette usine fabrique des médicaments de différentes formes.

##### **III.1.1.2. Infrastructure de l'usine**

L'usine se compose de :

- Trois ateliers de production : atelier forme pâteuse, atelier forme liquide, atelier forme sèche.
- Laboratoire de contrôle de qualité chargé de l'analyse physico-chimique et biologique.
- Magasin central.
- Station de traitement des eaux, salle à chaudière, soute et à bêche à eau.
- Local pour groupe électrogène, bloc admiratifs, deux postes de garde, cantine et vestiaires.

##### **III.1.1.3. Capacité et stockage**

La surface de stockage de l'usine est de 6600 m<sup>2</sup> (4600 palettes).

### **III.2. FABRICATION DE PHANAZOL**

La crème dermique PHANAZOL 1% passe par plusieurs étapes avant d'arriver au produit final.

La première étape consiste en analyse de l'eau purifiée et des matières premières (principe actif) utilisé dans la fabrication en suivant les réglementations internationales de conformité (la pharmacopée européenne).

Ensuite, le suivi de la fabrication de crème PHANAZOL 1%. Et enfin, le contrôle physicochimique et biologique du produit fini, tout en suivant les étapes nécessaires de contrôle du médicament au cours de sa fabrication.

#### **III.2.1. Traitement des eaux**

##### **III.2.1.1. Définition**

L'eau purifiée pharmaceutique est une forme d'eau hautement purifiée spécialement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de médicaments, de produits biologiques et d'autres produits de santé. Elle est produite en utilisant des processus de purification sophistiqués afin de répondre aux normes de qualité les plus strictes et de garantir son adéquation à une utilisation dans des applications pharmaceutiques sensibles.

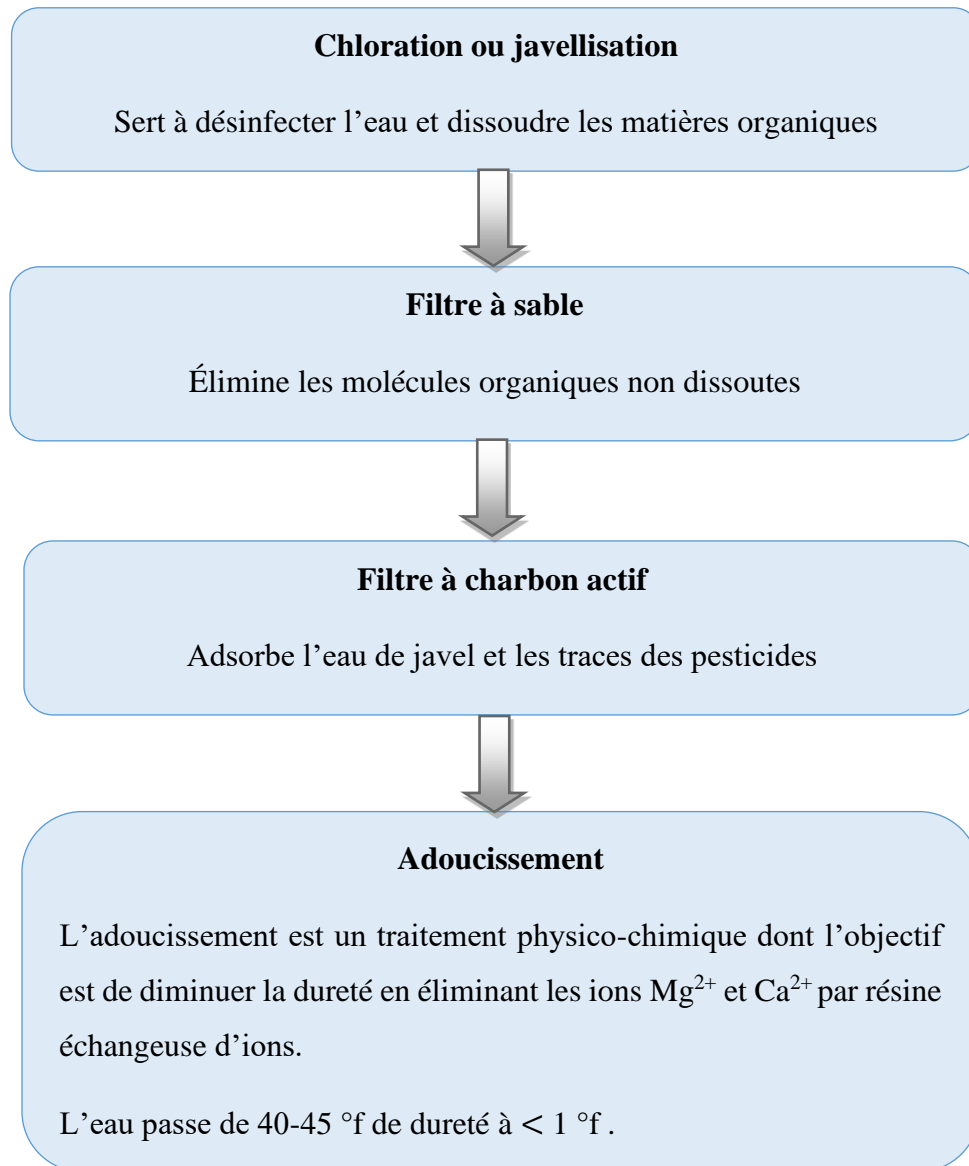
##### **III.2.1.2. Processus de purification**

Le processus de purification comporte deux étapes principales qui sont :

- Un prétraitement
- Un traitement (physicochimique et biologique)

**A. Prétraitement**

La figure III.2 explique les différentes étapes du prétraitement de l'eau suivies lors de notre stage



**Figure III.2 :** Étape de prétraitement de l'eau

**B. Traitement**

La figure III.3 montre les étapes de traitement de l'eau pour l'obtention de l'eau purifiée.

**Osmose inverse**

Système de purification physico chimique antibactériennes ne laissant passer que les molécules d'eau, et retient toute particule en suspension, et particulièrement les sels minéraux. Ce système se compose de deux étages qui sont :

**Osmose inverse 1**

L'osmose inverse 1 diminue la conductivité à 6 à 7  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

**Osmose inverse 2**

L'osmose inverse 2 diminue la conductivité inférieure à 1  $\mu\text{S}/\text{cm}$ .

-À la sortie, on aura l'eau osmosée qui est 100% déminéralisée.



**Ozonation**

- Assure la qualité microbiologique de l'eau ; l'ozone  $\text{O}_3$  par son pouvoir oxydant fort régit avec les micro-organismes (bactéries, virus, les sel minéraux, etc.) en détruisant leurs membranes cellulaires.
- L'excès d'ozone  $\text{O}_3$  sera donc détruit par des rayonnement UV (lampe UV) et sera transformé en  $\text{O}_2$

**Figure III.3** : Étape de traitement de l'eau

**2.1.3. Analyse de L'eau purifiée**

Le prélèvement de l'eau purifiée a été effectué dans des flacons stériles de la station de traitement des eaux.

**III.2.1.3.1. Contrôles de qualité physicochimique de l'eau purifiée**

**A. Caractère organoleptique**

**Aspect** : liquide, incolore, inodore et insipide.

**B. Détermination de pH**

On immerge l'électrode bien rincé et essuyé dans une quantité de l'eau purifiée et on attend jusqu'à ce que la valeur se stabilise. On lit la valeur affichée sur l'écran du pH mètre.

**C. Conductivité**

On immerge l'électrode bien rincé et essuyé dans une quantité de l'eau purifiée et on attend jusqu'à ce que la valeur se stabilise. On lit la valeur affichée sur l'écran du conductimètre.

**D. Recherche des substances oxydables**

Dans un erlenmeyer, verser 100 ml d'eau purifiée et ajouter ensuite 10 ml d'acide sulfurique dilué (2N) et 0,1 ml de permanganate de potassium 0,02 M (2N). Chauffer à l'ébullition pendant 5 min.

**III.2.1.3.2. Contrôle de la pureté microbienne de l'eau purifiée**

**A. Dénombrement des germes aérobies totaux**

Le dénombrement des germes aérobies totaux se fait par deux méthodes, la première c'est la filtration sur membrane et la deuxième c'est l'ensemencement en profondeur.

**A.1. Filtration sur membrane**

- On prend le milieu R2A, le faire fondre au bain marie en desserrant légèrement le bouchon, répartir le milieu sur les boîtes de pétris, laisser refroidir et les laisser incuber à 30 – 35°C pendant 48 h pour vérifier s'il y a une contamination du milieu de culture.

- Agiter l'échantillon à analyser pour faire monter les cellules bactériennes qui étaient au fond du biberon, filtrer 10 ml de son contenu à travers une membrane qui a des pores de 0.45 µm de diamètre qui va laisser tous passer sauf les éventuel bactéries. Récupérer la membrane à l'aide d'une pince stérile et la déposer à la surface du milieu R2A. On incube la boîte de pétri à 30 - 35 °C pendant 5 jours mais avec une surveillance journalière et on compte les colonies par UFC/ml.

**A.2. Ensemencement en profondeur**

- On prend 1 ml d'eau purifiée on la met dans une boite de pétri puis on verse le milieu de culture liquide, on remue en format des 8 pour bien mélanger. Après refroidissement, on incube les boites de pétri.

**B. Recherche de pseudomonaeroginosa**

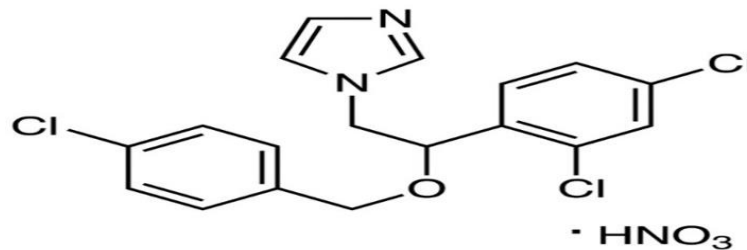
- On utilise de milieu céramide qu'on fait fondre au bain marie, le répartir sur les boites de pétri, le laisser refroidir et l'incuber pendant 48 h à 30-35 °C. Agiter l'échantillon d'eau à analyser et prélever 1 ml d'eau et l'en ensemence dans 100 ml du milieu BCS, incuber pendant 48 h à 30-37 °C. S'il y a apparition de colonie sur le milieu BCS, ensemencer sur céramide et incuber.

**III.2.2. Analyse de la matière première (principe actif)**

**III.2.2.1. Définition**

Nitrate de 1-[2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]imidazole avec la formule chimique  $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$  et poids moléculaire 444.7 g/mole.

Nom et formule chimique : Éconazole Nitrate (Figure III.4).



**Figure III.4:** Forme développée d'éconazole nitrate

**III.2.2.2. Contrôle physicochimique du principe actif (éconazole nitrate)**

**A. Caractères organoleptiques**

**A.1. Aspect de la solution**

- Principe : On pose sur un papier blanc une petite quantité d'éconazole nitrate (figure III.5) et on examine l'aspect et la couleur.



**Figure III.5 :** Principe actif

**A.2. La solubilité**

On va examiner la solubilité de l'éconazole nitrate dans l'eau, dans le méthanol, et dans l'éthanol.

On pèse 0.1g de prise d'essai trois fois et on la dissout dans les différents solvants suivants :

Eau..... 200 ml

Ethanol..... 20 ml

Méthanol..... 2 ml

**B. Identification du principe actif**

**B.1. Point de fusion**

La détermination de point de fusion à l'aide d'un fusiomètre Electrothermal (figure III.6) permet l'identification d'un préparât stable (poudre). À chaque préparât pur correspond une valeur précise de point de fusion mais la présence d'impuretés ou la complexité de ce dernier entraîne l'abaissement de cette valeur. Ainsi la pharmacopée fixe un intervalle de fusion duquel un préparât ne doit pas sortir. Le point de fusion d'éconazole nitrate est comprise entre 161°C et 166 °C.



**Figure III.6** : Un fusiomètre

Pour mesurer le point de fusion, nous avons pris un tube capillaire et on le coupe en tubulures de 5 cm de longueur et on le soude à une extrémité. On le remplit ensuite par une quantité de poudre d'éconazole nitrate. Posons ce tube ensuite dans le fusiomètre. Mettant le fusiomètre sous tension et augmentant la température graduellement tout en observant la fusion de la poudre. Fixant la température quand la fusion est totale, c'est-à-dire toute la quantité de la poudre se transforme en liquide.

### **B.2. Identification du principe actif par IR**

Afin de garantir que la matière première utilisée correspond au principe actif, l'identification a été réalisée par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge FTIR Perkin Elmer (figure III.7).



**Figure III.7 :** Spectrophotométrie d'absorption infrarouge I.R.

Nous avons mis notre matière d'éconazole nitrate dans le diamant cellulaire (figure III.8) de l'IR. Le spectre résultant est ensuite comparé avec un spectre de référence d'éconazole nitrate SCR pour identifier.



**Figure III.8:** Diamant cellulaire

### **C. Perte à la dessiccation**

Nous avons pesé 1g d'éconazole nitrate ( $P_e$ ) dans un creuset vide qui a été asséché et peser à l'avance ( $P_v$ ). On place l'ensemble dans une étuve sous vide à 105°C pendant 4 h, puis on pèse à nouveau pour enregistrer sa masse final ( $p_f$ ).

La perte est calculée suivant la formule :

$$\text{Perte} = \frac{(p_v + p_e) - p_f}{p_e} \times 100$$

$P_v$ : poids de bécher vide.

$$P_v = 2.1752\text{g.}$$

$P_f$ : poids de bécher contenant l'essai.

$$P_f = 3.175\text{ g.}$$

$P_e$ : poids d'essai.

$$P_e = 1.0013\text{g.}$$

$$\text{Perte à dessiccation} = \frac{(2,1752+1,0013)-3,175}{1,0013} \times 100$$

$$\text{Perte à dessiccation} = 0,21 \%$$

### **D. Cendres sulfuriques**

La mesure est réalisée en suivant les opérations ci-dessous :

- Laver le creuset à l'eau et le faire sécher à l'étuve. Ensuite chauffer le creuset à 600 °C pendant 1 à 2 heures dans le four à moufle (figure III.9 et III.10) pour détruire tous les résidus de cendre et laisser à refroidir dans un dessiccateur pendant 30 min ; déterminer le poids de creuset vide et introduire par la suite la prise d'essai (1 g d'éconazole nitrate).

- Mettre le creuset sur la plaque chauffante jusqu'à carbonisation de produit et humecter avec 1 ml d'acide sulfurique (H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>) et transférer ensuite le creuset dans le four à moufle pour la calcination à une température de 600 °C et pendant une durée de 2 heures. Retirer le creuset du four à moufle et laisser refroidir dans un dessiccateur pendant 30 min et le peser de nouveau.



**Figure III.9** : Creuset dans un four à moufle



**Figure III.10** : four à moufle

Le taux des cendres sulfuriques est calculé suivant cette formule :

$$\text{CS\%} = \frac{\text{pf}-\text{pv}}{\text{pe}} \times 100$$

Pv : poids de creuset vide.

$$\text{Pv} = 21.6668\text{g.}$$

Pf : poids de creuset contenant les cendres.

$$\text{Pf} = 21.6672\text{g}$$

Pe : prise d'essai.

$$\text{Pe} = 1.0053\text{g}$$

**Application**

$$\text{Taux} = \frac{21.6672 - 21.6668}{1,0053} \times 100$$

Taux = 0,04%

**E. Dosage du principe actif par titrimétrie**

Après avoir dissous 0.4 g d'éconazole nitrate dans 50 ml d'acide acétique anhydre R et ajouté quelque goutte de violet cristallisé comme indicateur coloré jusqu'à l'obtention de couleur bleu, nous avons effectué le titrage par l'acide perchlorique 0.1M jusqu'à l'obtention de couleur verte. Le volume verser est Va. D'autre part, nous avons effectué un essai à blanc qui consiste en réalisation de titrage en absence de la substance à doser (l'éconazole nitrate) ; Ensuite nous avons préparé une solution à blanc (50 ml d'acide acétique anhydre R+ quelque goutte de violet cristallisé) que nous avons titré par l'acide perchlorique 0.1 M, jusqu'à l'obtention de couleur verte ; Le volume verset est Vb.

1 ml de HClO<sub>4</sub> 0.1 M correspond à 44.47 mg de C<sub>18</sub> H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Le dosage de l'éconazole nitrate est calculé suivant la formule :

$$D = \frac{v \times 44,47 \times F}{pe} \times 100 \times \frac{100}{100 - \text{perte}}$$

pe : poids d'essai.

Pe = 400 mg.

Va : la quantité de HClO<sub>4</sub> 0.1 M pour la solution d'éconazole (ml).

Va = 0,15 ml.

Vb : la quantité de HClO<sub>4</sub> 0.1 M pour la solution à blanc (ml).

Vb = 8,5 ml.

V : volume (Vb - Va).

V = 8.35 ml.

F : facteur de correction déterminé lors de la préparation de la solution d'acide perchlorique.

F = 1.0713.

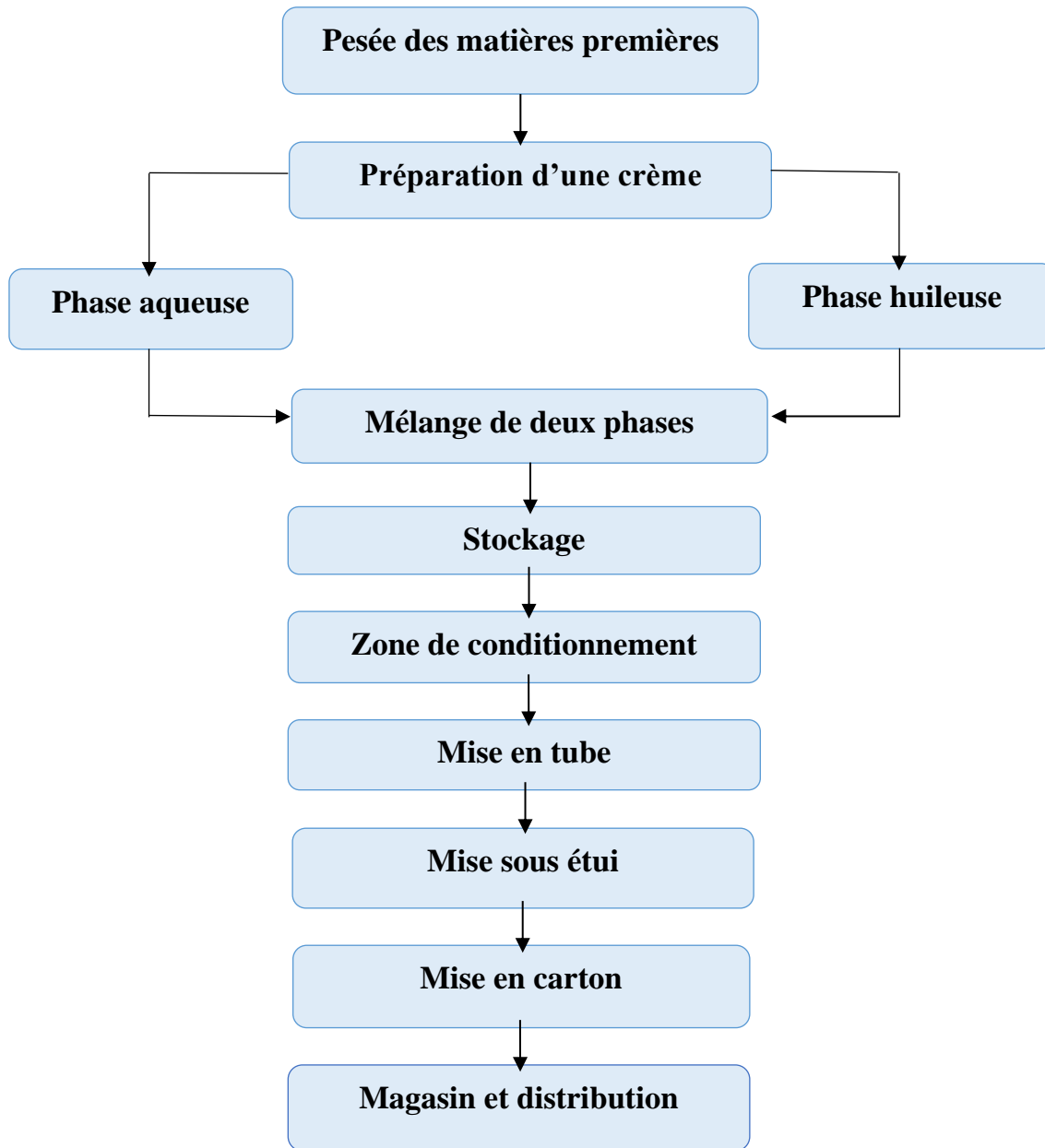
**Application**

$$D = \frac{8,35 \times 44,47 \times 1,07134}{400} \times 100 \times \frac{100}{100 - 0,21}$$

D= 99,66%

**II.3. Production de PHANAZOL crème dermique 1%**

Les étapes de production de la crème d'une manière générale sont schématisées dans la figure III.11



**Figure III.11:** Schéma du procédé de fabrication des crèmes

### **III.3.1. La pesée**

Les matières premières sont pesées à l'aide d'une balance de type Mettler de 200 à 250 Kg, dans des récipients séparés et adaptés, en acier inoxydable, selon les quantités mentionnées dans la formule de fabrication.

### **III.3.2. Préparation de la crème dermique Phanazol 1%**

La préparation de la crème Phanazol se repose sur la préparation de deux phases : phase aqueuse et la phase huileuse

#### **III.3.2.1. Préparation de la phase huileuse**

Dans la cuve de FRYMA, nous avons incorporé successivement les cinq excipients Myristate isopropylique, Acide stéarique, Alcool cétyique, polyoxyl40stréate, Butylhydroxytoluène, le tout est mélangé jusqu'à dissolution complète pendant 1 heure à une température de 70 °C et une vitesse de 21 tours/min (figure III.12)



**Figure III.12 : Cuve de 400 kg**

#### **III.3.2.2. Préparation de la phase aqueuse (dissolution de laurysulfate)**

On a rempli la cuve de pré-mélange avec 200 litres d'eau purifiée chauffée à 70 °C, sous agitation, on a incorporé laurysulfate de sodium qu'on a mélangé pendant 20 min.

#### **III.3.2.3. Transfert de la phase aqueuse vers la phase huileuse (transfert de la solution de laurysulfate de sodium)**

- En maintenant la température à 70 °C, nous avons introduit dans la cuve FRYMA la solution de laurysulfate de sodium. À la fin du transfert et sous agitation on a rajouté 20,00 litre d'eau purifiée ; le mélange est refroidi à température de 40 °C et laissé sous agitation.

#### **III.2.4. Préparation de la solution contenant le principe actif**

- Dans un conge en inox, dissoudre 9.00 kg de propylène glycol et 0.300 kg de parahydroxybenzoate de méthyle. Dans un fut contenant 20,00 litres d'eau à T = 20 °C, disperser

## **CHAPITRE III FABRICATION ET CONTRÔLE DE QUALITE DU PHANAZOL 1%**

sous agitation manuelle 3.00 kg d'éconazole nitrate, ensuite la solution obtenue est transférée dans le mélangeur (nipagine propylène). 200 litres d'eau purifiée sont ajoutés. Après homogénéisation, le mélange est filtré avec un filtre en tissu.

### **III.3.2.5. Mélange final**

- Dans la cuve de préparation FRYMA, la solution filtrée obtenue dans l'étape (3-4) est ajoutée. Le racleur est déclenché et le mélange est dispersé pendant 5 mn puis laisser sous agitation pendant 30 min à  $T = 45\text{ C}^\circ$  avec une vitesse de 21 tours/min.

### **III.3.2.6. Homogénéisation de la crème**

- La crème est laissée refroidir jusqu'à une température de  $25\text{ C}^\circ$  puis homogénéisée pendant 30 min en laissant le mélange sous agitation. Après, nous avons procédé à la désaération de la crème afin d'être libérée de toute inclusion d'air pendant au moins 25 min.

### **III.3.2.7. Contrôle de la crème**

Une fois que la crème est prête, un prélèvement est effectué afin d'être contrôlée au laboratoire de contrôle de qualité pour une analyse physico-chimique au niveau de plusieurs points de mélange et aussi au laboratoire de microbiologie.

### **III.3.2.8. Stockage**

- La crème obtenue est transférée dans la cuve de stockage (figure III.13) à l'aide d'une pompe de transfert en maintenant la température de la crème à  $25\text{ C}^\circ$ .

- Après avoir été établi, visée et enregistrée, la demande d'analyse est transmise au laboratoire contrôle qualité.



**Figure III.13:** Cuve de stockage

### **III.3.3. Conditionnement**

Après avoir assuré la conformité du produit, on le transporte à l'atelier de conditionnement primaire et secondaire

**III.3.3.1. Conditionnement primaire**

La crème est répartie dans des tubes vernis à raison de 30 grammes sur l'entuseuse de ligne de conditionnement (INKATFS20) à la réception de la conformité du lot du laboratoire contrôle qualité.

▪ **Contrôle au cours de conditionnement primaire :**

La procédure de contrôle consiste à :

- Vérifier le vide de ligne et remplir la fiche correspondante.
- Vérifier la conformité des matériaux de conditionnement.
- Vérifier l'aspect du conditionnement.
- Vérifier le numéro de lot / date d'expiration sur le tube
- Vérifier si le poids unitaire des tubes est 30 g +- et remplir la fiche correspondante.

L'alimentation de remplissage se fait toujours sous agitation (20 min/tours).

**III.3.3.2. Conditionnement secondaire**

Le conditionnement est réalisé par la présentation d'un tube de 30 mg en étuis cartonnés portant le N° de lot, sa date de péremption, et l'entreprise fabricante, une notice, la vignette contenant prospectus et une vignette verte.

▪ **Contrôle au cours de conditionnement secondaire**

Le conditionnement concerne :

- L'aspect de conditionnement.
- la conformité des inscriptions sur la vignette/ numéro de lot / date de fabrication/ date d'expiration et le numéro de la décision.
- la conformité des inscriptions sur l'étui, numéro de lot, date d'expiration
- colisage, viser, enregistrer et transmettre la demande de l'analyse au laboratoire contrôle qualité.

### **III.3.3.3. Rendement et conditionnement**

Le rendement est calculé en utilisant la formule suivante :

$$95\% \leq \frac{\text{nombre de tube obtenu}}{\text{nombre de tube ordonné}} * 100 \leq 105 \%$$

$$95 \% \leq \frac{\text{nombre de tube obtenu}}{10\ 000 \text{ tubes}} * 100 \leq 105 \%$$

### **III.3.3.4. Validation du procédé**

La validation du procédé de fabrication s'est faite sur huit lots de production à l'échelle industrielle [13]. Les paramètres de validation pris en considération sont : l'aspect, pH, poids moyens, dosage du principe actif et le dosage de conservateurs.

## **III.4. Contrôle qualité de produit fini PHANAZOL crème dermique**

### **III.4.1. Contrôle physico-chimique**

#### **III.4.1.1. Paramètres organoleptiques (aspect)**

La crème obtenue est une crème onctueuse blanche

#### **III.4.1.2. Détermination de pH**

- On prend une petite quantité de PHANAZOL dans un papier, et on immerge l'électrode du pH mètre dans la crème pour mesurer le pH. La valeur est lue sur l'écran de pH-mètre. Le pH trouvé est de 2,924.

#### **III.4.1.3. Masse moyenne**

La masse moyenne est obtenue comme suit :

$$\text{Masse moyenne} = \frac{M_{\text{pleine}} - M_{\text{vide}}}{10}$$

Avec :

$M_{\text{pleins}}$  : masse moyenne des 10 tubes pleins.

$M_{\text{vides}}$  : masse du tube vide

$$\text{Masse moyenne} = \frac{317.5 - 27.2}{10}$$

$$M_{\text{moy}} = 29.03 \text{ g}$$

#### III.4.1.4. Dosage de principe actif par HPLC

Le dosage de principe actif est effectué par la chromatographie en phase liquide (HPLC) de type SHIMADZU (figure III.14) comme suit :



**Figure III.14 :** Appareil de chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Les conditions chromatographiques sont regroupées dans le tableau III.2

**Tableau III.2 :** condition chromatographique de dosage de principe actif

Conditions chromatographiques	phase mobile
▪ Mode isocratique	
▪ Colonne gel de silice octadécylsilyle ( $5\mu\text{m}$ ) (20cm x 46 mm) de préférence hypersyl ODS	
▪ Longueur d'onde : 232 nm	
▪ Débit 2 ml/min	
▪ Volume d'injection 20 $\mu\text{l}$	
▪ Température ambiante	

##### a) Phase mobile

- 1 volume de solution tampon
- 3 volumes de méthanol

##### b) Préparation des solutions

Afin d'effectuer le dosage chromatographique, quatre solutions sont préparées préalablement :

➤ **Solution tampon**

Dissoudre 2.5 g de dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  et 2,5 g d'hydrogénophosphate de dipotassium  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  dans 1000 ml d'eau.

➤ **Solution standard interne (1)**

- 0,05 % m/v de solution de nitrate de méconazole dans le méthanol.

➤ **Solution (2)**

- Mélange une quantité de crème contenant 10 mg de nitrate d'éconazole avec 20 ml de solution standard interne ; Ajouter 55 ml de méthanol, chauffer au bain marie pendant 30 secondes puis agiter pendant 1 minute.

- Répéter le processus deux fois et ajouter 25 ml de solution tampon, refroidir dans un bain de glace pendant 15 minutes, centrifuger pendant 10 minutes et récupérer le surnageant liquide ; Filtrer si nécessaire.

➤ **Solution (3)**

- Préparé de la même manière comme la solution (2) mais en utilisant 20 ml de méthanol à la place de la solution standard interne.

➤ **Solution (4)**

10 ml d'une solution à 0,1 % m/v de nitrate d'éconazole SCR BP/ WS dans du méthanol avec 20 ml de solution standard interne, 45 ml du méthanol et 25 ml de solution tampon.

▪ **Le rôle de standard interne « Méconazole » dans le HPLC**

Le Méconazole est un composé chimique qui est souvent utilisé comme médicament antifongique. Dans le contexte de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), le Méconazole est utilisé comme composé de référence pour évaluer les performances de la méthode.

**c) Formule de calcul de la teneur en éconazole nitrate en (%)**

Après le dosage de principe actif effectué par HPLC, on obtient des données qui nous permettront de calculer la teneur d'éconazole nitrate par la formule suivante :

### **CHAPITRE III FABRICATION ET CONTRÔLE DE QUALITE DU PHANAZOL 1%**

$$T = \frac{\frac{S \text{ éconazole nitrate (ex)}}{S \text{ méconazole nitrate (ex)}}}{\frac{S \text{ éconazole nitrate (st)}}{S \text{ méconazole nitrate (st)}}} \times \frac{P \text{ (st )}}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{T \text{ PA}}{D}$$

Avec :

- T : Teneur en nitrate d'éconazole (%)
- S éconazole essais : Surface du pic correspondant au nitrate d'éconazole dans la solution à examiner
- S méconazole essais : Surface du pic correspondant au méconazole nitrate dans la solution à examiner
- S éconazole standard : Surface du pic correspondant au nitrate d'éconazole dans la solution standard
- S méconazole nitrate : Surface de pic correspondant au méconazole nitrate dans la solution standard.
- P standard : Prise d'essais du nitrate d'éconazole dans la solution standard (mg)
- P essais : Prise d'essais du produit dans la solution à examiner (mg)
- TPA : Titre de l'éconazole nitrate (%)
- D : Dose théorique de l'éconazole nitrate dans le produit fini (1%) = (D= 1/100)

#### ➤ **Application**

$$T(\%) = \frac{\frac{1540063}{1780693}}{\frac{1736767}{1901933}} \times \frac{10,5}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{99,66}{0,01}$$

$$T (\%) = 99,10 \%$$

#### **4.1.5. Dosage de conservateurs « parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) » et**

#### **« butylhydroxytoluène (BHT) » par HPLC : (méthode interne)**

Le dosage de conservateurs s'effectue dans les conditions chromatographiques qui sont données dans le tableau III.3 suivant :

**Tableau III.3** : conditions chromatographiques de dosage de conservateurs

Condition chromatographies		phase mobile
Régime gradient		
Phase mobile : méthanol grade HPLC/EAU		
T(min)	méthanol	eau
0	65	35
8	80	20
12	90	10
20	90	10
23	65	35
30	65	35
Colonne C18 (25 cm , 4,6 mm) (5 $\mu$ m) hypersyl gold, thermo scientifique ou équivalent		
Débit : 1 ml/ mn		
Langueur d'onde : 245 nm pour nipagine et 280 nm pour BHT		
Volume d'injection 20 $\mu$ l		
Température de la colonne 25 °C		
Température de l'échantillon 20 °C		

### A. Préparation de solutions

#### a) Solution standard

Introduire une prise d'essai exactement pesée de 125,0 mg de nipagine et 12,5 mg de butylhydroxytoluène. (Matière première titrée) dans une fiole de 100 ml. Sous agitation, on les dissout avec 50 ml de méthanol, et compléter au volume de la fiole avec le même solvant avec agitation. Dans une fiole de 50 ml, introduire 2ml de la solution obtenue puis compléter au volume avec le méthanol.

#### b) Solution à examiner

Introduire une prise d'essai exactement une pesée de 2,5 g du produit PHANAZOL crème dermique à 1% dans une fiole de 50 ml, on dissout avec 25 ml de méthanol et on complète au volume avec le même solvant avec agitation. Filtrer la solution obtenue sur un papier filtre.

### **B. Formule de calcul de la teneur en conservateur (Nipagine et BHT)**

Après le dosage de conservateurs effectué par HPLC de type WATERS 2489, on obtient des données qui nous permettront de calculer la teneur en conservateurs (Nipagine et BHT) en utilisant la formule suivante :

$$\text{Teneur en conservateur (\%)} T = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{\text{dilution st}} \times \frac{\text{dilution e}}{PE} \times \text{pureté} \times 100$$

Avec :

T (%) : teneur en conservateurs (%)

Se : surface du conservateur (antioxydant) dans la solution à examiner.

S st : surface du conservateur (antioxydant) dans la solution conforme.

P st : prise d'essai du conservateur (antioxydant) dans la solution standard en g.

Dilution st : dilution de la solution standard en ml.

Dilution e : dilution de la solution à examiner en ml

PE : prise d'essai du la solution à examiner en g.

Pureté : pureté du conservateur (antioxydant) matière première titrée.

### **C. Conformité de système**

Le système est considéré conforme si :

- Facteur de system, pas plus d 1,5 pour chaque analyte.
- RSD : est inférieure ou égale à 2,0 % pour chaque analyte.

### **Application**

#### **1) Nipagine**

$$\text{Teneur en conservateur (\%)} T = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{\text{dilution st}} \times \frac{\text{dilution e}}{PE} \times \text{pureté} \times 100$$

$$\text{Teneur en nipagine T(\%)} = \frac{6713390,20}{7503064,87} \times \frac{128}{100} \times \frac{2}{50} \times \frac{50}{2500} \times 0,9894 \times 100$$

$$T(\%)_{\text{en Nipagine}} = 0,090 \%$$

**2) BHT**

$$\text{Teneur en bht (\%)} T = \frac{57465,32}{66327,02} \times \frac{13}{100} \times \frac{2}{50} \times \frac{50}{2500} \times 1 \times 100$$

$$T (\%)_{\text{en BHT}} = 0,0091 \%$$

**III.4.2. Contrôle microbiologie de produit fini de la crème dermique PHANAZOL 1%**

Le contrôle microbiologique de produit fini de la crème dermique Phanazol 1% de numéro de lot 2844 est effectué par : dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales DGAT et DMLT suivant la méthode par ensemencement en profondeur et recherche de pseudomonas aeruginosa et staphylococcus aureus

**A-Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales DGAT et DMLT suivant la méthode par ensemencement en profondeur**

- Faire fondre au bain marie à 100 C° le milieu gélosé TSA et le milieu Sabourant déxtrosé-gélosé en desserrant légèrement les fermetures et maintenir dans le bain marie en surfusion à 40-45°C.
- Préparer la solution de 10 g du produit à examiner (Phanazol) dans 90 ml de la solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7, ou dans un autre diluant approprié exp : solution tampon phosphate pH 7.2 (solution A). Agiter jusqu'à homogénéisation complète, d'autre taux de dilution peuvent être employés si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant.
- Prélever 4 fois 1 ml de la solution A préparé et déposé chaque prélèvement dans la boite de pétri de 90 mm de diamètre.
- Couler dans 2 des 4 boites de pétri destiné au DGAT 15 ml à 20 ml du milieu gélose TSA, et dans les 2 boites restantes destinées au DMLT, 15 à 20 ml de milieu sabouraud déxtrosé-gélosé.
- Agiter doucement les boites par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire les bulles et sans mouiller les couvercles des boites.
- Incuber les boites de TSA à 30-35 C° pendant 3-5 jours et les boites sabouraud déxtrosé-gélosé à 20-25 C° pendant 5-7 jours.

**B- Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus***

- Ensemencer 100 ml de milieu de TSB avec 10 ml de la solution A préparée comme décrit dans le dénombrement en DGAT et DMLT, ou la quantité correspondant à 1 g de produit.
- Homogénéiser et incuber à 30-35 °C pendant 18-24 h.
- Agiter le récipient puis repiquer sur gélose ceftrimide 0,1 ml de milieu liquide TSB et incuber à 30 à 35 °C pendant 18-72 h pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Agiter le récipient puis repiquer sur gélose mannitol sel 0,1 ml de milieu liquide TSB et incuber à 30-35 °C pendant 18-72 heures pour la recherche de *staphylococcus aureus*.

A decorative border of graduation caps (mortarboards) is arranged around the page. Four caps are at the top, three are on the left side, and a stack of books with a mortarboard on top is at the bottom right.

**CHAPITRE IV**  
**RESULTATS ET DISSCUSSION**

Ce chapitre regroupe tous les résultats obtenus dans la partie expérimentale :

Analyse du principe actif, d'excipients et de l'eau purifiée, la fabrication du produit PHANAZOL jusqu'au conditionnement. Ensuite le contrôle de produit fini de numéro de lot 2844 par différentes analyses physico-chimiques et microbiologiques.

**IV.1. Résultats d'analyses de l'eau purifiée**

Pour contrôler la pureté de l'eau, on a effectué des analyses physicochimiques et microbiologiques qui sont résumé dans le tableau suivant (tableau IV.1)

**Tableau IV.1** : Résultats des analyses physico-chimique et biologique de l'eau purifiée

Tests	Résultats	Normes	conformité
<b>1. Contrôle physico-chimique</b>			
<b>Caractère</b>			
▪ Aspect	Liquide limpide incolore	Liquide limpide incolore insipide	Conforme
<b>Essai</b>			
▪ Détermination du pH	6.26	5 – 7	Conforme
▪ Conductivité $\sigma$ ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	0,948	$\leq 4,3$	Conforme
▪ Substance oxydable	Solution colorée en rose	La solution reste légèrement colorée en rose	Conforme
<b>2. Contrôle microbiologique</b>			
<b>A- Dénombrement des germes aérobies viables totaux :</b>			
➤ Filtration sur membrane	Conforme	$\leq 10^2$ UFC	Conforme
➤ Ensemencement en profondeur	Conforme	$\leq 10^2$ UFC	Conforme
<b>B- Pseudomonas aeruginosa</b>	Conforme	Absence	Conforme

l'aspect de l'eau purifiée est liquide limpide et incolore, le pH est de 6.26 et la conductivité  $\sigma = 0.948 \mu\text{S}/\text{cm}$ . La couleur rose correspond à l'absence de substances oxydables (matière organique) qui sont considérés comme matières polluantes, cela permet d'affirmer la qualité

organoleptique et la pureté microbienne de l'eau conformément aux normes établies par la pharmacopée européenne ; Donc on peut l'utiliser dans la fabrication de médicament.

**IV.2. Résultats d'analyses du principe actif (éconazole nitrate)**

**IV.2.1. Résultat physicochimique**

**IV.2.1.1. Résultats d'analyse organoleptique**

Le tableau suivant IV.2 regroupe toutes les analyses organoleptiques effectuées sur le principe actif (éconazole nitrate) de N° de lot 220916

**Tableau IV.2 :** Résultats d'analyse organoleptiques d'éconazole nitrate

Tests	Résultats	Normes	Conformité
▪ <b>Aspect</b>	Poudre cristalline blanche	Poudre cristalline blanche, ou sensiblement blanche.	Conforme
▪ <b>Solubilité dans</b>			
○ <b>Eau</b>	Très peu soluble	Très peu soluble	Conforme
○ <b>Méthanol</b>	Soluble	Soluble	Conforme
○ <b>Alcool</b>	Peu soluble	Peu soluble	conforme

Les résultats obtenus au cours de l'examen organoleptique sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée Européenne. L'éconazole nitrate est très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et peu soluble dans l'alcool. La conformité de ces résultats garantit la bonne qualité de la matière première.

**IV.2.1.2. Résultats d'analyses d'identification du principe actif (l'éconazole nitrate)**

Le tableau ci-dessous (tableau IV.3) résume les résultats d'identification du principe actif (éconazole nitrate) de N° de lot 220916

Tableau IV.3 : Résultat d'identification du principe actif (éconazole nitrate)

Tests	Résultats	Normes	Conformité
▪ Point de fusion	164,7 °C	161°C ≤Pf ≤166°C	Conforme
▪ Spectre d'absorption IR	Identique à celui de SCR	Identique à celui de SCR	Conforme

La valeur de point de fusion (Pf = 164,7 °C) est conforme à la norme.

Les figures IV.1 et IV.2 représentent les spectres d'infrarouge d'éconazole nitrate analysée et leur substance chimique de référence (SCR)

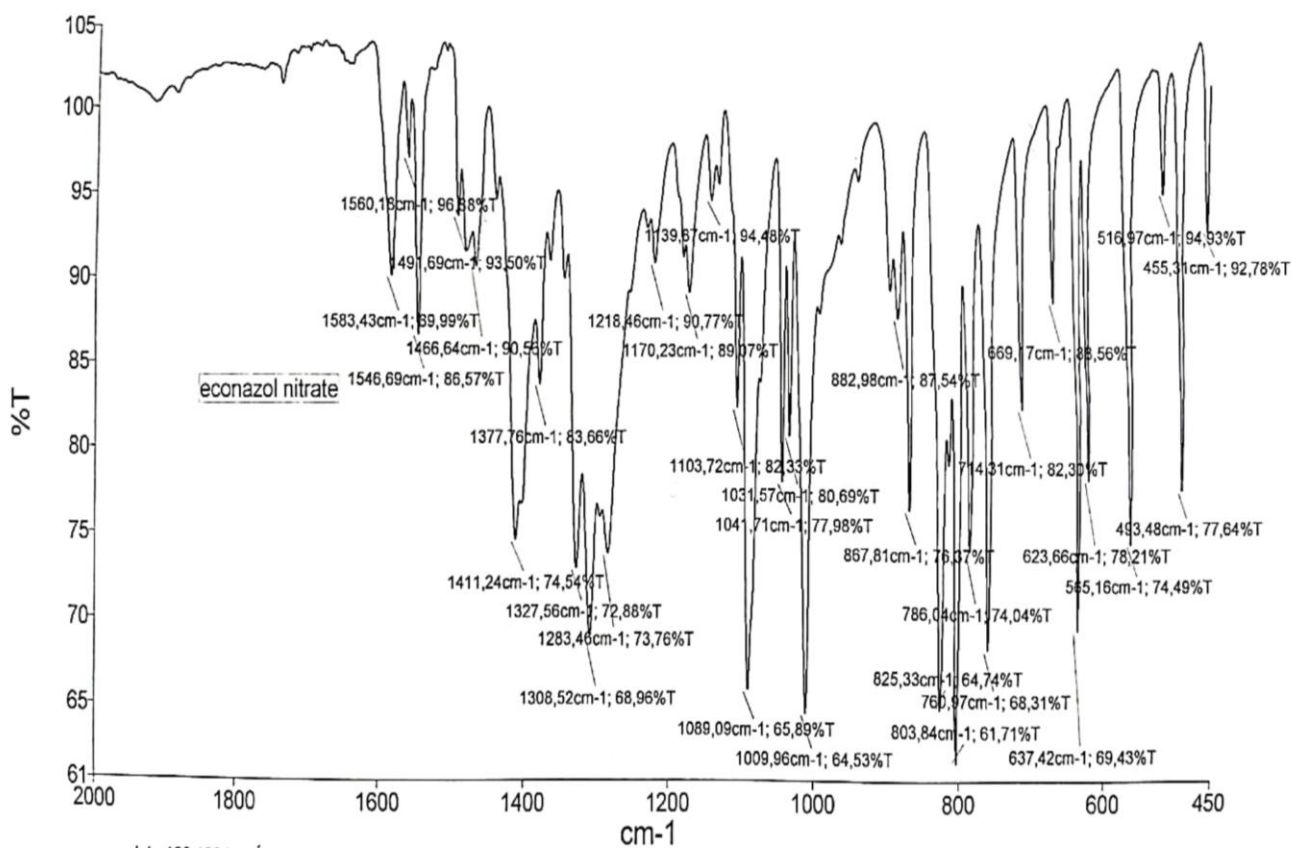
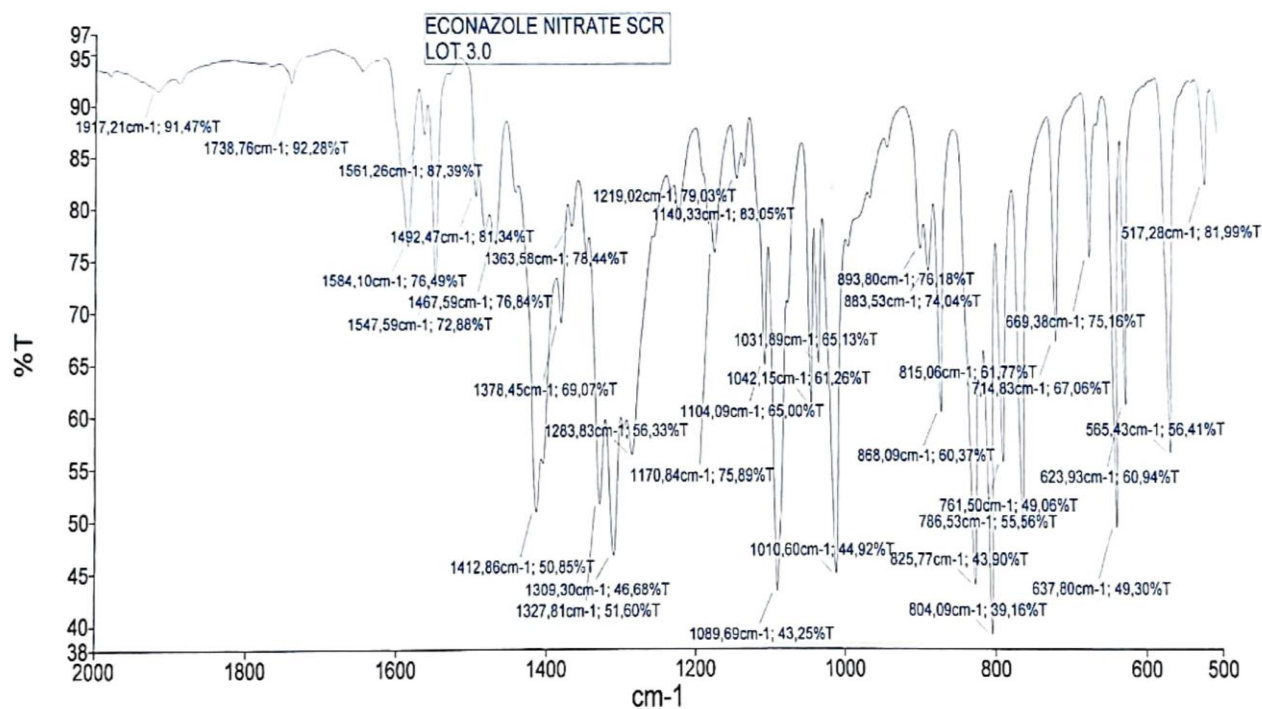


Figure IV. 1 : Spectre IR d'éconazole nitrate analysé



**Figure IV. 2 :** Spectre IR d'éconazole nitrate (SCR)

Le spectre IR représente de pourcentage de transmittance T (%) en fonction du nombre d'onde (cm<sup>-1</sup>) avec des bandes caractéristiques aux différents groupements fonctionnels présents dans la molécule.

La comparaison de ces deux spectres obtenus à partir de la matière première et de leurs substances chimiques de référence confirme qu'ils soit identiques et superposables, donc on peut dire que la molécule analysée s'agit bien du principe actif (éconazole nitrate).

#### IV.2.1.3. Résultats d'analyses d'essais et dosage du principe actif (éconazole nitrate)

Le tableau IV.4 ci-dessous résume les résultats des essais et du dosage effectué sur le principe actif (éconazole nitrate) de N° de lot 220916

**Tableau IV.4** : Résultats des essais et du dosage d'éconazole nitrate

Tests	Résultats	Normes	Conformité
<b>Essai</b>			
▪ Perte à la dessiccation	0,21 %	$\leq 0,5 \%$	Conforme
▪ Cendre sulfuriques	0,04 %	$\leq 0,1 \%$	Conforme
<b>Dosage</b>			
▪ Titrage	D = 99,66 %	[98,5 – 105] %	Conforme

L'essai de la perte à la dessiccation permet de déterminer la quantité de l'humidité résiduelle dans la matière première. Le résultat obtenu est conforme aux normes ( $0,21\% < 0,5\%$ ) de sorte qu'il y a une bonne déshydratation d'éconazole nitrate.

Le test de cendre sulfurique permet de déterminer le pourcentage de la matière inorganique dans le (PA), le pourcentage obtenu 0,04% respecte les normes, de sorte que l'éconazole nitrate ne contient pas des impuretés inorganiques et ne présente aucun effet toxique.

Le dosage de la matière première a donné une valeur de 99,66 % qui représente la pureté d'éconazole nitrate, le résultat obtenu est conforme à la norme. Ce qui nous permet de garantir la conformité de la concentration et de la pureté de l'éconazole nitrate.

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que notre matière première (PA) est conforme à la norme de pharmacopée européenne. Donc on peut l'utiliser pour la fabrication du médicament.

### IV.3. Résultats d'analyse du produit fini PHANAZOL

#### IV.3.1. Résultats d'analyse physicochimiques du produit fini

Les résultats des tests physico-chimiques effectués sur le produit fini sont résumés dans le tableau IV.5 suivant :

Tableau IV.5 : Résultats des tests physico-chimiques du produit fini.

Tests	Résultats	Normes	Conformité
<b>Caractères</b>			
▪ Aspect	Crème blanche onctueuse	Une crème blanche et onctueuse.	Conforme
<b>Essai</b>			
▪ pH	2,924	$2,8 \leq \text{pH} \leq 4,2$	Conforme
▪ Masse moyenne	29,03 g	$27\text{g} \leq M_{\text{moy}} \leq 33\text{g}$	Conforme
➤ <b>Dosage par HPLC</b>			
<b>Teneur (T%) en :</b>			
<b>1) Principe actif</b>			
▪ Teneur (T%) en éconazole nitrate pour 100 g de crème	99,10%	$90\% \leq T(\%) \leq 110\%$	Conforme
<b>2) Conservateur</b>			
▪ BHT	0,0091%	$0,009 \leq T(\%) \leq 0,011$	Conforme
▪ Nipagine	0,090%	$0,090 \leq T(\%) \leq 0,110$	Conforme

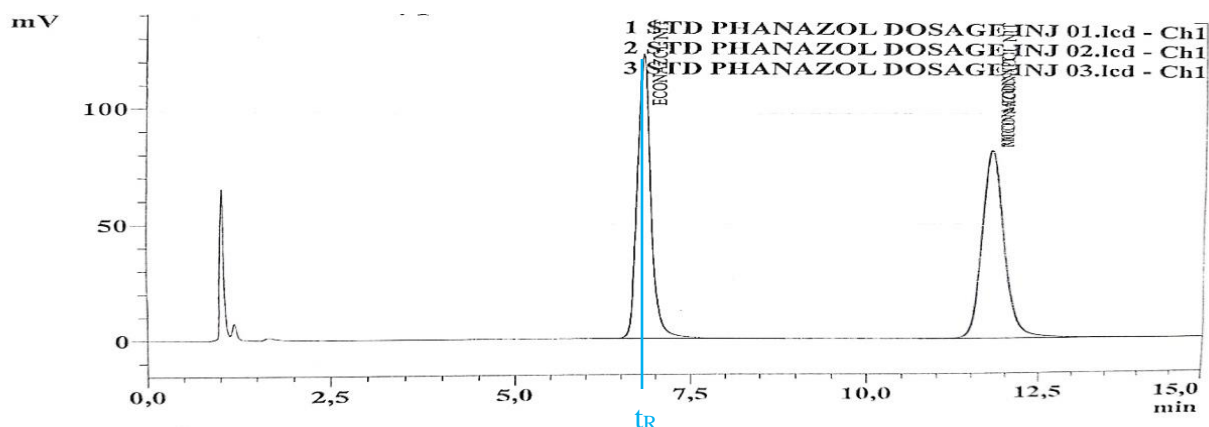
- Les résultats obtenus pour l'aspect, pH et la masse moyenne sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne.

- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique d'analyse quantitative et qualitative, et par comparaison de deux chromatogrammes on obtient les deux analyses qualitatives et quantitatives.

### 1- Dosage du principe actif

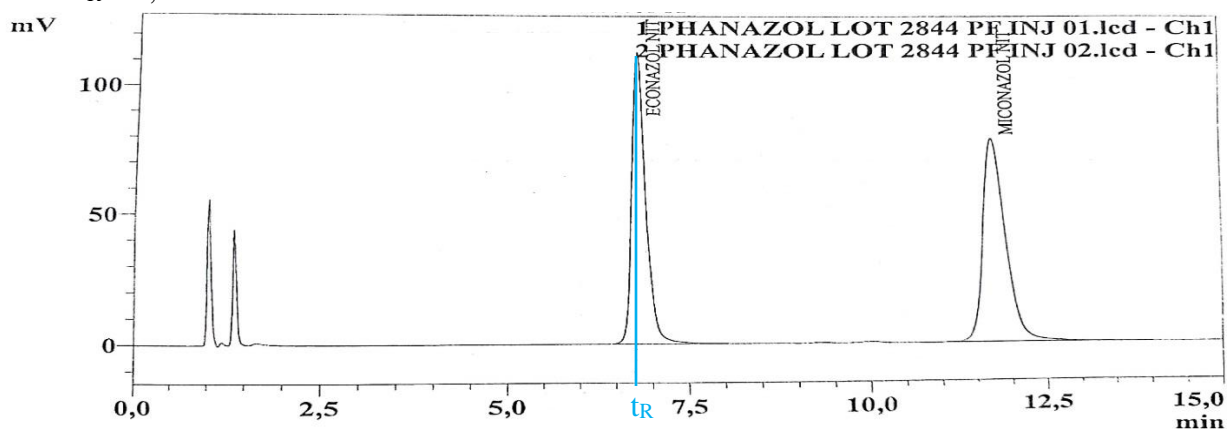
#### A-Analyse qualitative

- Dans les chromatogrammes de la solution témoin (figure IV.3) les trois pics sont superposables ce qui indique que les trois injections sont stables et ils ont le même temps de rétention  $t_R = 6,75$  min.



**Figure IV.3 :** Les chromatogrammes de la solution témoin

- La même chose pour la solution à examiner (figure IV.4). Les trois pics sont superposables ce qui indique que les trois injections sont stables et ils ont le même temps de rétention  $t_R = 6,6$  min



**Figure IV.4 :** les chromatogrammes de la solution à examiner

- Par conséquent, le temps de rétention du témoin (STD PHANAZOL DOSAGE) et de PHANAZOL crème (principe actif) sont presque les mêmes, ce qui explique que le produit fini PHANAZOL 1% de N° de lot 2844 contient effectivement l'éconazole nitrate comme un principe actif.

## B) analyse quantitative

Dans les deux chromatogrammes, les pics sont gaussiens (sous de triangle) qui permet de calculer l'aire du pic.

D'après les résultats obtenus, on peut calculer la teneur en éconazole nitrate, elle est de 99,10 % qui est conforme à la norme décrite dans la pharmacopée européenne ( $90\% \leq T(\%) \leq 110\%$ ), ce qui permet d'identifier la matière première ainsi que sa pureté, et d'assurer la dose effective du principe actif dans le médicament à des fins thérapeutiques.

## **2- Dosage de conservateurs**

### **2.1. Butylhydroxytoluène (BHT)**

#### **A. Analyse qualitatif**

- Dans les chromatogrammes dans la solution témoin (Annexe 1), les trois pics sont superposables ce qui indique que les trois injections sont stables et ils ont le même temps de rétention  $t_R = 5,5$  mn.
- La même chose pour la solution à examiner (Annexe 2), les trois pics sont superposables ce qui indique que les trois injections sont stables et ils ont le même temps de rétention  $t_R = 5,8$  min
- Par conséquent, le temps de rétention de témoin (PHANAZOL conservateur STD BHT) et de la solution à examiner (PHANAZOL conservateur BHT) sont presque les mêmes, ce qui explique la présence de conservateur BHT dans notre crème.

#### **B. Analyse quantitative**

- D'après les résultats obtenus, on peut calculer la teneur en BHT. Elle est de (0,0091%) qui est conforme à la norme décrite dans la pharmacopée européenne ( $0,009\% \leq T(\%) \leq 0,011\%$ ), ce qui permet d'identifier la matière première (conservateur) ainsi que sa pureté, et d'assurer la dose effective du conservateur BHT dans le médicament.

### **2.2. Nipagine (parahydroxybenzoate de méthyle)**

#### **A. Analyse qualitatif**

- Les chromatogrammes dans la solution témoin (Annexe 3) sont superposables, ce qui indique que les trois injections sont stables et ils ont le même temps de rétention ( $t_R = 5,239$  mn).

- La même chose pour la solution à examiner (Annexe 4), les trois pics sont superposables ce qui indique que les trois injections sont stables et ils ont le même temps de rétention ( $t_R = 5,865$  min)
- Par conséquent, le temps de rétention de témoin (conservateur STD Nipagine) et du la solution à examiner (PHANAZOL conservateur Nipagine) sont presque les mêmes, donc la présence du conservateur Nipagine dans notre crème.

### B. Analyse quantitative

- D'après les résultats obtenus, on peut calculer la teneur en Nipagine. Elle est de 0,090% et elle est conforme à la norme décrite dans la pharmacopée européenne ( $0,090\% \leq T(\%) \leq 0,110\%$ ), ce qui permet d'identifier la matière première (conservateur nipagine) ainsi que sa pureté, et d'assurer la dose effective du conservateur nipagine dans le médicament.

### IV.3.2. Résultats d'analyse microbiologiques du produit fini

Les résultats des tests microbiologiques effectués sur le produit fini de N° de lot 2844 sont résumés dans les tableau IV.6 suivant :

**Tableau IV.6** : Résultats des tests microbiologiques du produit fini.

test	Résultats	Normes	Conformité
▪ DGAT (UFC/g)	< 10	$\leq 100$	Conforme
▪ DLMT(UFC/g)	<10	$\leq 10$	Conforme
▪ Pseudomonas aeruginosa (/g)	Absence	Absence	Conforme
▪ Staphylococcus aureus (/g)	Absence	Absence	Conforme

- Pour la contamination microbienne, on remarque que les résultats de dénombrement de deux DLMT et DGAT (<10) sont conformes aux normes, ainsi que l'absence des deux bactéries « Pseudomonas aeruginosa » et « staphylococcus aureus » ce qui permet de confirmer et de s'assurer que ce produit n'est pas toxique.

# Conclusion



**Conclusion**

L'étude effectuée au cours de ce stage a permis de suivre les étapes de préparation de la crème antifongique PHANAZOL 1% fabriquée par le groupe SAIDAL (filiale Dar El baida), de préparer la crème à l'échelle pilote, de réaliser un nombre d'analyses physico-chimiques sur l'eau purifiée et matière première «éconazole nitrate», ainsi que sur le produit fini (PHANAZOL 1%) de N° de lot 2844, et afin de s'assurer qu'ils obéissent aux normes en vigueur de la pharmacopée européenne et de ce fait, garantir l'efficacité thérapeutique et l'innocuité du médicament.

En premier lieu, le suivi des caractères organoleptiques qui consistent à observer l'aspect, la couleur, l'homogénéité et la solubilité des matières premières utilisées, ainsi que le produit fini, nous a permis de déduire leurs bonnes conditions de conservation.

Pour la matière première, les résultats obtenus au cours de l'examen des caractères organoleptiques pour l'eau ont montré qu'elle est un liquide limpide incolore avec un pH de 6,26 et une conductivité de 0,948  $\mu\text{S}/\text{cm}$ . Pour le principe actif, les résultats obtenus ont montré que sa forme poudre cristalline blanche est très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et peu soluble dans l'alcool. Pour le produit fini et d'après les résultats obtenus, il est sous forme d'une crème blanche onctueuse de pH égale à 2,92, conformément aux normes en vigueur.

Les méthodes d'analyses à la spectrophotométrie infrarouge IR et le point de fusion sont utilisées pour vérifier l'identité des substances, ainsi que les tests d'essai qui aident à détecter la présence des impuretés en concluant le pourcentage des cendres sulfurique obtenu (0,04%) et la perte à la dessiccation (0,21 %). Le dosage de principe actif par titrage (matière première) a donné une valeur de 99,66%. Tous ces résultats nous ont permis de garantir la conformité et la pureté de la matière première.

Pour l'excipient, le test de la recherche des substances oxydantes a montré l'absence de ces derniers. Les résultats des tests microbiens de l'eau purifiée et du produit fini ont donné de bons résultats : absence des germes pathogènes, des moisissures et des levures et des germes viables totaux démontre aussi la qualité de produit ; donc ils sont conformes aux normes.

La conformité de ces résultats permet la vérification de la qualité des excipients et du produit fini ainsi que les bonnes conditions de conservation.

Enfin, on a réalisé le dosage du principe actif (produit fini de N° de lot 2844) et les conservateurs le Nipagine qui a une pureté de 98,94% et le BHT de pureté de 100% par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), pour déduire la teneur en éconazole nitrate, Nipagine et de BHT pour 100 g du crème PHANAZOL 1%, en respectant les normes exigées par la pharmacopée européenne.

La teneur en éconazole nitrate obtenue est de (99,10%) qui est conforme à la norme

( $0,090\% \leq T(\%) \leq 0,110\%$ ). Le dosage de conservateurs a donné une valeur de (0,0091) pour BHT, et de 0,090% pour le nipagine qui sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée européenne ( $0,009\% \leq T(\%)_{\text{en BHT}} \leq 0,011\%$ ) et ( $0,090\% \leq T(\%)_{\text{en Nipagine}} \leq 0,110\%$ )

Par conséquent, la concentration de principe actif et des conservateurs (Nipagine et BHT) sont conformes aux normes en vigueur, ce qui implique un effet thérapeutique désiré.

D'une manière générale, l'ensemble des résultats obtenus après les différents contrôles sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne et le dossier de fabricant.

L'ensemble de ces résultats confirme la très bonne qualité finale du médicament PHANAZOL crème 1% de N° de lot 2844.

# Références



### Références bibliographiques

- [1] l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique. Elle est issue d'une loi de transposition du Code communautaire du médicament à usage humain (directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée).<https://cpcms.fr/guide-stage/wp-content/uploads/2021/12/Quest-ce-quun-me%CC%81dicament-.pdf>.
- [2] Z. Orphee « Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry »,Thèse de doctorat de pharmacie, Université de Guinée ) ,2008.
- [3] Mme C. Prouchandy. Les médicaments générique et biosimilaires » thèse.université de Picardie Jules Verne ,2018.
- [4] A.le Hir,j.-c. chaimeil et D Brossard « pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments » 9 e édition. Elsevier et Masson, collection « abrégés de pharmacie » 2011.
- [5] J.M .Ajache, S. Ajache et R. Renoux . « Initiation à la connaissance du médicament » Masson 4ème édition 2000.
- [6] Pharmacopée européenne 9e Edition , 2017.
- [7] Guide des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), 2009.
- [8] A. Konate « Contribution au Contrôle de Qualité des Médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997 à 2011 » thèse de pharmacie. Université de science technique et technologiques de Bamako république de Mali, 2013.
- [9] P. Briand. « Bonnes Pratiques de Fabrication applicables aux excipients pharmaceutiques à usage humain, mise en place de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 au sein d'un groupe international » thèse d'exercices. Université de Rennes 1 sous le sceau de l'Université Bretagne Loire <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02152082/file/BRIANDPierre.pdf>
- [10] « Résumé des caractéristiques du produit –Econazole Arrow 1%, crème\_ Base de données publique des médicaments»:  
<https://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62098492&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>

[11] La notice de produit PHANAZOLE® crème à 1% pour application locale, SAIDAL.

[12] J.Andrew, R.Vitga, F.Mark.. Cihromatographique selectivity triangles,journal of chromatography A, Vol. 2011

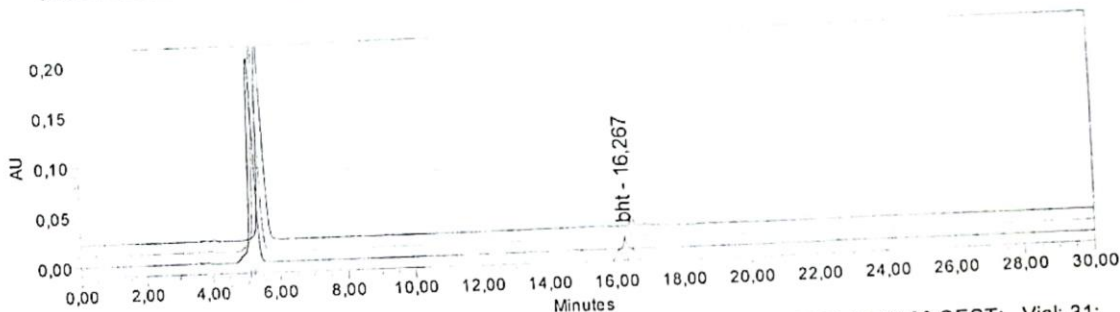
[13] F. Rouessac, A. Rouessac, D.Cruché. Analyse chimique, méthode et technique instrumentales moderne 6ème édition Dunod, paris, 2004.

[15] Pharmacopée européenne.6ème édition, 2008.

# **Annexes**

Annexe 1

Peak Summary Report



Sample Name: PHANAZOL Conservateurs STD; Date Acquired: 21/04/2024 18:22:08 CEST; Vial: 31; Injection: 3  
 Sample Name: PHANAZOL Conservateurs STD; Date Acquired: 21/04/2024 18:53:00 CEST; Vial: 31; Injection: 4  
 Sample Name: PHANAZOL Conservateurs STD; Date Acquired: 21/04/2024 19:23:54 CEST; Vial: 31; Injection: 5

Peak Summary with Statistics  
Name: bht

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	JP Plate Count	K Prime
1	PHANAZOL Conservateurs STD	31	3	bht	16,267	64971	0,03	1,6e+005	2,2e+001
2	PHANAZOL Conservateurs STD	31	4	bht	16,371	66432	0,03	1,5e+005	2,2e+001
3	PHANAZOL Conservateurs STD	31	5	bht	16,479	67578	0,03	1,5e+005	2,3e+001
Mean					16,372	66327,02	0,026	1,5e+005	2,2e+001
Std. Dev.					0,106				
% RSD					0,65	1,97	0,00		

Peak Summary with Statistics  
Name: bht

	Symmetry Factor	EP Plate Count
1	1,2e+000	1,579536e+005
2	1,2e+000	1,522791e+005
3	1,1e+000	1,538569e+005
Mean	1,2e+000	
Std. Dev.		
% RSD		

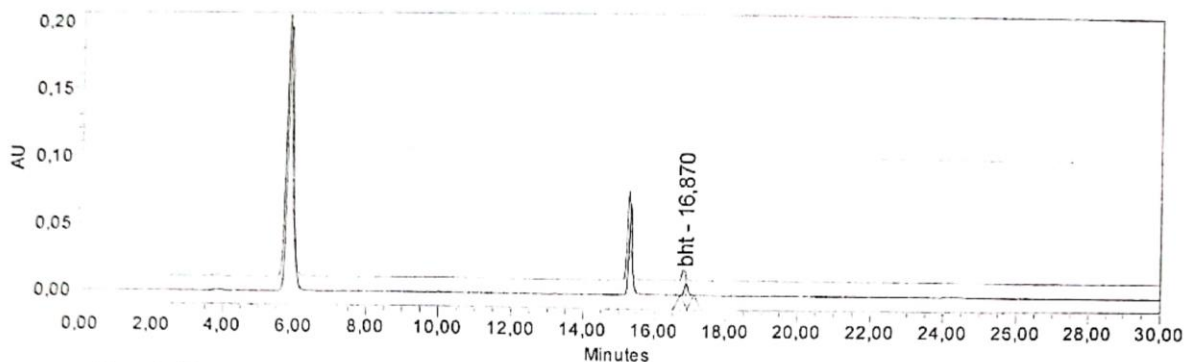
Reported by User: System  
 Report Method: Peak Summary Report  
 Report Method ID 6431  
 Page: 1 of 1

Project Name: PHANAZOL CONSERVATEUR 2  
 Date Printed: 23/04/2024  
 16:12:58 Europe/Madrid

## Annexe 2



## Peak Summary Report



Sample Name: PHANAZOLconservateurs LOT 2844; Date Acquired: 21/04/2024 23:00:24 CEST; Vial: 39; Injection: 1  
 Sample Name: PHANAZOLconservateurs LOT 2844; Date Acquired: 21/04/2024 23:31:16 CEST; Vial: 39; Injection: 2

Peak Summary with Statistics  
 Name: bht

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	JP Plate Count	K Prime
1	PHANAZOLconservateurs LOT 2844	39	2	bht	16,796	57206	0,01	1,5e+005	2,3e+001
2	PHANAZOLconservateurs LOT 2844	39	1	bht	16,870	57725	0,01	1,5e+005	2,3e+001
Mean					16,833	57465,32	0,009	1,5e+005	2,3e+001
Std. Dev.					0,052				
% RSD					0,31	0,64	0,64		

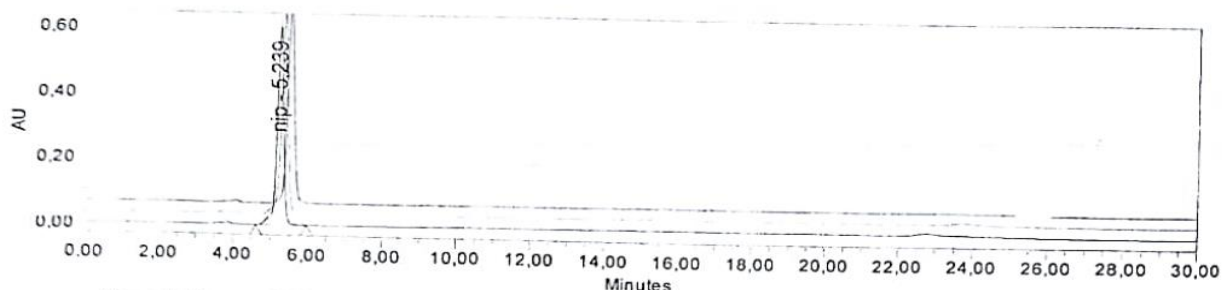
Peak Summary with Statistics  
 Name: bht

	Symmetry Factor	EP Plate Count
1	1,2e+000	1,522637e+005
2	1,2e+000	1,535678e+005
Mean	1,2e+000	
Std. Dev.		
% RSD		

Annexe 3



Peak Summary Report



\_\_\_\_\_ Sample Name: PHANAZOL Conservateurs STD; Date Acquired: 21/04/2024 18:22:08 CEST; Vial: 31; Injection: 3  
 \_\_\_\_\_ Sample Name: PHANAZOL Conservateurs STD; Date Acquired: 21/04/2024 18:53:00 CEST; Vial: 31; Injection: 4  
 \_\_\_\_\_ Sample Name: PHANAZOL Conservateurs STD; Date Acquired: 21/04/2024 19:23:54 CEST; Vial: 31; Injection: 5

Peak Summary with Statistics  
Name: nip

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	JP Plate Count	K Prime
1	PHANAZOL Conservateurs STD	31	5	nip	5,507	7712562	0,26	4,5e+003	6,9e+000
2	PHANAZOL Conservateurs STD	31	4	nip	5,353	7481000	0,26	4,9e+003	6,6e+000
3	PHANAZOL Conservateurs STD	31	3	nip	5,239	7315632	0,26	4,8e+003	6,5e+000
Mean					5,366	7503064,87	0,260	4,7e+003	6,7e+000
Std. Dev.					0,134				
% RSD					2,50	2,66	0,00		

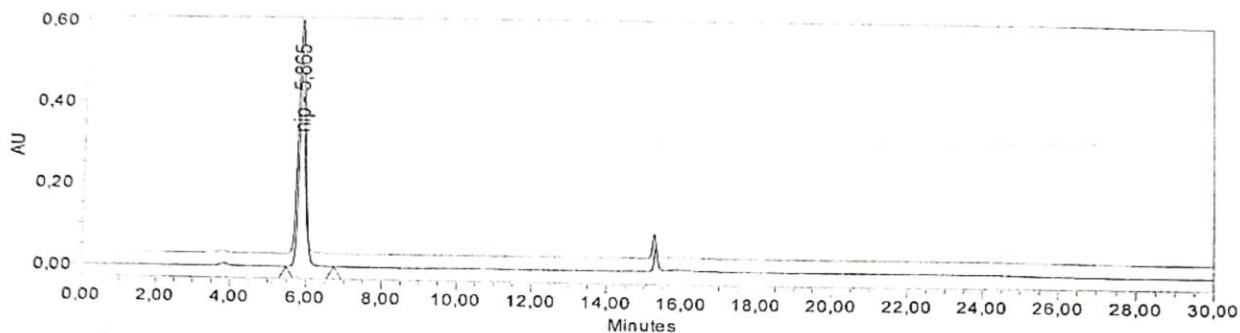
Peak Summary with Statistics  
Name: nip

	Symmetry Factor	EP Plate Count
1	1,1e+000	4,527968e+003
2	9,8e-001	4,882604e+003
3	9,6e-001	4,801390e+003
Mean	1,0e+000	
Std. Dev.		
% RSD		

Annexe 4



Peak Summary Report



Sample Name: PHANAZOLconservateurs LOT 2844; Date Acquired: 21/04/2024 23:00:24 CEST; Vial: 39; Injection: 1  
 Sample Name: PHANAZOLconservateurs LOT 2844; Date Acquired: 21/04/2024 23:31:16 CEST; Vial: 39; Injection: 2

Peak Summary with Statistics  
Name: nip

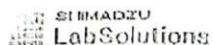
	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	Amount	JP Plate Count	K Prime
1	PHANAZOLconservateurs LOT 2844	39	2	nip	5,819	6699323	0,09	6,0e+003	7,3e+000
2	PHANAZOLconservateurs LOT 2844	39	1	nip	5,865	6727458	0,09	6,2e+003	7,4e+000
Mean					5,842	6713390,20	0,094	6,1e+003	7,3e+000
Std. Dev.					0,033				
% RSD					0,56	0,30	0,30		

Peak Summary with Statistics  
Name: nip

	Symmetry Factor	EP Plate Count
1	1,2e+000	5,967505e+003
2	1,2e+000	6,174512e+003
Mean	1,2e+000	
Std. Dev.		
% RSD		

## Annexe 5

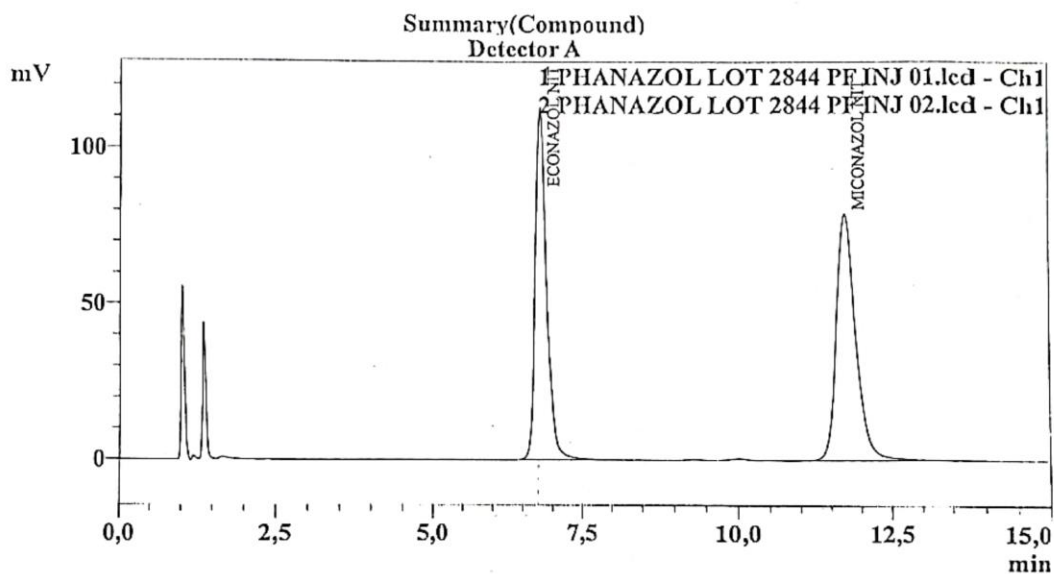
## LABORATOIRE CONTROLE QUALITE SITE DE PRODUCTION DAR EL BEIDA



## REPORT ANALYSIS

Sample Information

Sample Name : PHANAZOL LOT 2844 PF  
 Data File : PHANAZOL LOT 2844 PF INJ 01.lcd  
 Tray# : 3  
 Vial# : 44  
 Date Acquired : 10/10/2254 06:54:28  
 Date Processed : 10/10/2254 08:37:06  
 Time Acquired : 06:54:28  
 Sample Amount : 1001  
 Dilution Factor : 100601



&lt;&lt; Detector A &gt;&gt;

ID#1 Compound Name: ECONAZOL NIT

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Vial#
PHANAZOL LOT 2844 PF INJ 01	6,828	1539620	95,233	44
PHANAZOL LOT 2844 PF INJ 02	6,832	1540505	95,172	44
Average	6,830	1540063	95,202	
%RSD	0,045	0,041	0,045	

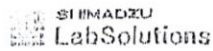
Tailing Factor	Theoretical Plates/meter(USP)
1,135	40142
1,136	40098
1,136	40120
0,050	0,078

ID#2 Compound Name: MICONAZOL NIT

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Vial#
PHANAZOL LOT 2844 PF INJ 01	11,768	1779613	0,000	44
PHANAZOL LOT 2844 PF INJ 02	11,774	1781773	0,000	44
Average	11,771	1780693	0,000	
%RSD	0,038	0,086	0,000	

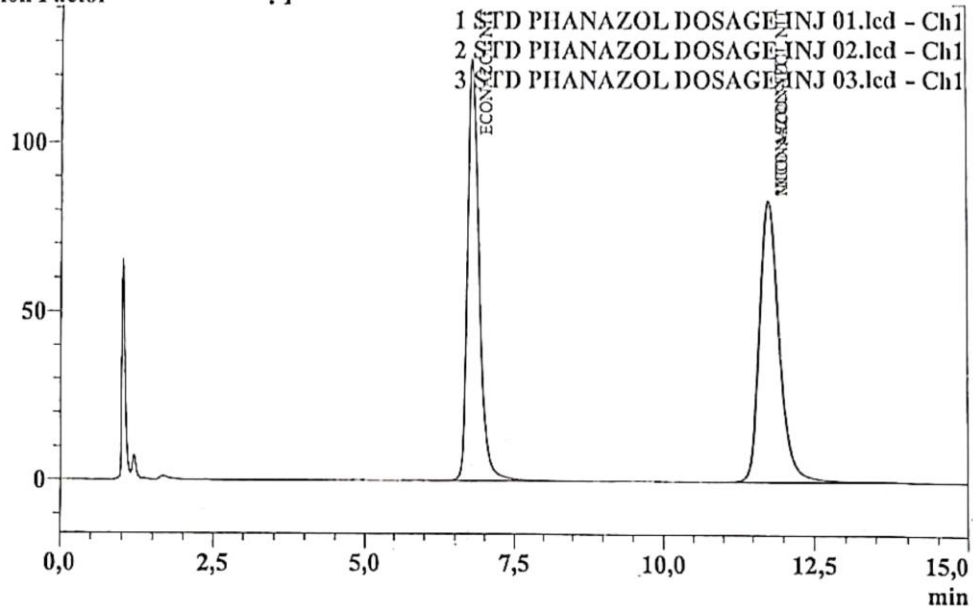
## Annexe 6

## LABORATOIRE CONTROLE QUALITE SITE DE PRODUCTION DAR EL BEIDA



## REPORT ANALYSIS

Sample Information  
 Sample Name : STD PHANAZOL DOSAGE  
 Data File : STD PHANAZOL DOSAGE INJ 01.lcd  
 Tray# : 3  
 Vial# : 42  
 Date Acquired : 10/10/2254 07:56:08  
 Date Processed : 10/10/2254 08:37:03  
 Time Acquired : 07:56:08  
 Sample Amount : 1  
 Dilution Factor : 1



&lt;&lt; Detector A &gt;&gt;

ID#1 Compound Name: ECONAZOL NIT

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Vial#
STD PHANAZOL DOSAGE INJ 0	6,829	1735447	1,000	42
STD PHANAZOL DOSAGE INJ 0	6,838	1735131	0,999	42
STD PHANAZOL DOSAGE INJ 0	6,829	1739722	1,001	42
Average	6,832	1736767	1,000	
%RSD	0,075	0,148	0,104	

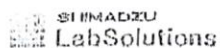
Tailing Factor	Theoretical Plates/meter(USP)
1,151	39159
1,151	39173
1,151	39151
1,151	39161
0,022	0,028

ID#2 Compound Name: MICONAZOL NIT

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Vial#
STD PHANAZOL DOSAGE INJ 0	11,787	1899663	0,000	42
STD PHANAZOL DOSAGE INJ 0	11,805	1902831	0,000	42
STD PHANAZOL DOSAGE INJ 0	11,787	1903305	0,000	42
Average	11,793	1901933	0,000	
%RSD	0,086	0,104	0,000	

Annexe 7

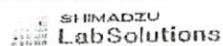
LABORATOIRE CONTROLE QUALITE SITE DE PRODUCTION DAR EL BEIDA



REPORT ANALYSIS

Sample Name : STD PHANAZOL DOSAGE  
 Sample Information

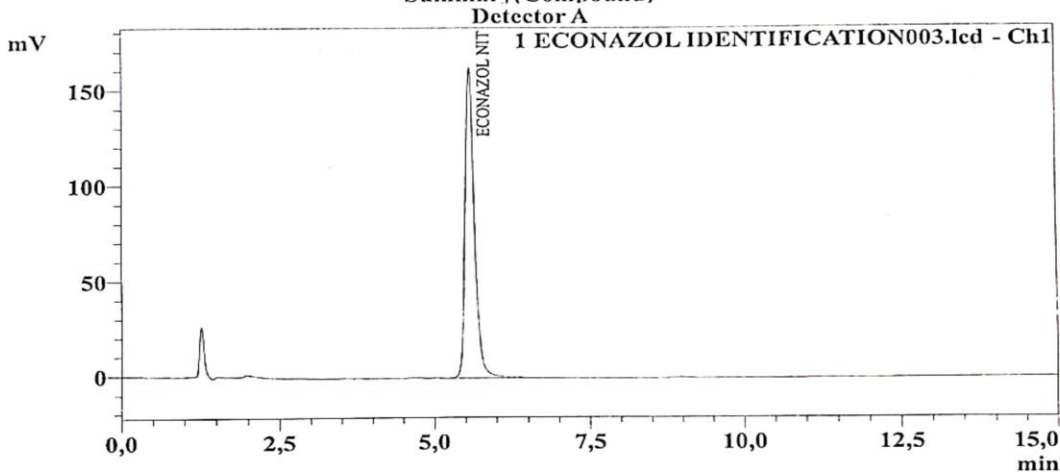
LABORATOIRE CONTROLE QUALITE SITE DE PRODUCTION DAR EL BEIDA



REPORT ANALYSIS

Sample Name : ECONAZOL IDENTIFICATION  
 Data File : ECONAZOL IDENTIFICATION003.lcd  
 Tray# : 3  
 Vial# : 41  
 Date Acquired : 10/10/2254 09:39:56  
 Date Processed : 10/10/2254 09:56:50  
 Time Acquired : 09:39:56  
 Sample Amount : 1  
 Dilution Factor : 1

Summary(Compound)



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: ECONAZOL NIT

Title	Ret. Time	Area	Conc.	Vial#
ECONAZOL IDENTIFICATION003.lcd	5,585	1745918	0,000	41
Average	5,585	1745918	0,000	
%RSD	0,000	0,000	0,000	

Tailing Factor	Theoretical Plates/meter(USP)
1,149	43077
1,149	43077
0,000	0,000

## Résumé

Le stage de trois mois, que j'ai effectué au laboratoire pharmaceutique SAIDAL à Dar El Beida, est à l'origine de ce mémoire de fin d'études. Au cours de cette mise en situation professionnelle, j'ai mis en pratique les connaissances théoriques acquises durant ma formation à l'université, par le suivi de procédé de fabrication d'une crème pharmaceutique.

Nous avons présenté dans ce document un rappel bibliographique sur les médicaments et sur la crème dermique PHANAZOL 1%. Ensuite, nous avons abordé la caractérisation et le contrôle qualité des matières premières (l'eau purifiée, principe actif l'éconazole nitrate). Et puis nous sommes rentrés dans les détails du procédé de fabrication d'une crème pharmaceutique, à savoir, la crème PHANAZOL et son contrôle physico-chimique et microbiologique qui ont permis la conformité de ce médicament.

ملخص

قمنا بتدريب لمدة ثلاثة أشهر في مختبر الأدوية صيدال بالدار البيضاء، والذي كان الأساس لهذا البحث النهائي للدراسة. خلال هذه الفترة العملية، قمنا بتطبيق المعرفة النظرية التي اكتسبناها خلال دراستنا الجامعية، من خلال متابعة عملية تصنيع كريم صيدلي.

في هذا المستند، نقدم تذكيرًا ببليوغرافيًا عن الأدوية وعن كريم الجلد 1% PHANAZOL ثم تناولنا وصف وتحديد جودة المواد الخام (الماء النقي، المادة الفعالة نترات الإيكونازول). ثم دخلنا في تفاصيل عملية تصنيع كريم دوائي، وهي كريم PHANAZOL، وفحصه الفيزيائي الكيميائي والميكروبيولوجي الذي يضمن توافق هذا الدواء.

## Summary

A three-month internship, which we carried out at the SAIDAL pharmaceutical laboratory in Dar El Beida, is the basis for this graduation thesis. During this professional experience, we applied the theoretical knowledge acquired during our university education by following the manufacturing process of a pharmaceutical cream.

In this document, we present a bibliographic review on medicines and the dermal cream PHANAZOL 1%. Then, we discussed the characterization and quality control of raw materials (purified water, active ingredient econazole nitrate). After that, we delved into the details of the manufacturing process of a pharmaceutical cream, namely, the PHANAZOL cream, and its physico-chemical and microbiological controls that ensured the conformity of this medication.