REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité :
Chimie Pharmaceutique

Par :

HAMRA Abla
SADOUKI Rafka

Thème :

Mise au point d'une méthode de dosage du conservateur « Alcool Benzylique » dans le LAMIDAZ® Crème à 1%

Soutenue publiquement le : .30 /05 /2018. Devant le jury composé de :

LEFNAOUI Sonia	MCA	YAHIA Fares-Medea	Président
GASMI Sara	MCB	YAHIA Fares-Medea	Examinateur
YAHOUM Madiha	MCB	YAHIA Fares-Medea	Encadreur
GHERDAOUI Dahbia	Docteur	YAHIA Fares-Medea	Co- Encadreur

Année universitaire 2017/2018

Résume

Résumé

Résume

L'Alcool Benzylique est un conservateur antibactérien très utilisé dans les médicaments comme la crème dermique LAMIDAZ1%, leur propriété dépond de leur concentration.

L'objectif de cette étude consiste en la mise au point d'une méthode de dosage d'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ crème1%, en identifient tout d'abord LAMIDAZ1%.

Toutes les analyses effectuées sur LAMIDAZ1% pour l'identifier ont donné des valeurs conformes à la norme utilisée.

Nous sommes intéressés à déterminé le taux d'Alcool benzylique dans LAMIDAZ1% par deux différentes méthodes du dosage : Spectrophotométrie UV-Visible et chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP). Par comparaison entre les résultats de ces deux méthodes on a trouvé que (HPLC) est la méthode appropriée qui permet de déterminé la concentration d'Alcool benzylique dans LAMIDAZ1%

D'après cette étude nous avons trouvé que la concentration d'AB dans LAMIDAZ1% est : **0.64 mg//ml** ce qui équivaut à **1.07%.**

Mots clé : LAMIDAZ1% ; Alcool Benzylique ; (HPLC).

ملخص

يعتبر الكحول البنزيلي حافظ مضاد للجراثيم يستخدم على نطاق واسع في الأدوية مثل كريم البشرة لاميداز تتغير خصائصه حسب تركيزه

الهدف من هذه الدراسة هو تطوير طريقة لتحديد نسبة كحول البنزيل في لاميداز 1% ويتم ذلك بعد معايرة الكريم اولا

جميع التحليلات التي أجريت على كريم لاميداز 1 % قصد معايرته أعطت قيم جيدة وفقا للمعايير المستخدمة

نحن مهتمون بتحديد مستوى الكحول البنزيلي في لاميداز 1% و ذلك بطريقتين مختلفتين للمقايسة :رالطيف الضوئي المرئي للأشعة فوق البنفسجية والكلفوتوغرافي السائل عالي الأداء. بالمقارنة بين نتائج هاتين الطريقتين فقد وجد أن والكلفوتوغرافي السائل عالي الأداء هي الطريقة المناسبة اللتي سمحت لنا بتحديد تركيز الكحول البنزيلي في لاميداز 1%

وفقا لهذه الدراسة وجدنا أن تركيز الكحول البنزيلي في لاميداز 1% هو: **0.64** ملغ / مل أي ما يعادل **1.07%**

كلمات مفتاحية :لاميداز 1 ; الكحول البنزيلي ; (ك.س.ع.ا) .

Résumé

Abstract

Benzyl Alcohol is an antibacterial preservative widely used in medicines such as LAMIDAZ1% dermatological cream, their property being important in their concentration.

The objective of this study is to develop a benzyl alcohol test method in LAMIDAZ cream1%, first identifying LAMIDAZ1%.

All analyzes performed on LAMIDAZ1 to identify it are given the values according to the standard used.

We are interested in determining the level of benzyl alcohol in LAMIDAZ1% by two different methods of the assay: UV-Visible Spectrophotometry and High Performance Liquid Chromatography (HPLC). By comparison between the results of these two methods we found that (HPLC) is the appropriate method that allows to determine the concentration of benzyl alcohol in LAMIDAZ1%

According to this study we found that the concentration of AB in LAMIDAZ1% is**: 0.64** mg / ml which equals **1.07%.**

Key words : LAMIDAZ1% ; Benzyl Alcohol; (HPLC).

Résume

Dédicace

Dédicace

Remerciement

Liste des abréviations

Liste des symboles

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale 1

Etude bibliographique

Chapitre 1 : généralités sur les médicaments et les émulsions

I.Généralités sur les médicaments 4

I.1 Définition 4

I.2 Dénomination 4

I.2.1 Un nom chimique 4

I.2.2 Une dénomination commune internationale (DCI) 4

I.2.3 Un nom de spécialité ou nom de marque 4

I.3 Mise en forme d'un médicament 4

I.3.1 Principe actif 4

I.3.2 Excipient 4

I.3.3 Récipient 5

I.4 Voies d'administration des médicaments 5

I.5 Les principales formes galéniques de la vois cutanée 5

I.5.1 Les gels 5

I.5.2 Pommades 5

I.5.3 Crème 5

II.1 Définition des émulsions 6

II.2 Les différents systèmes sous le terme « émulsion » 7

II.2.1 Les macroémulsions ou émulsions 7

II.2.2 Les nano/mini émulsions 7

II.2.3 Les microémulsions 7
II.3 Les différents types d'émulsions 7
II.3.1 Les émulsions simples 8
II.3.2 Les émulsions multiples 8
II.4 Caractères des émulsions 9

Chapitre 02 : LAMIDAZ® Crème 1%

I.Présentation de LAMIDAZ®1% 11
II.Dénomination commune internationale (DCI) 11
III.Conditionnement et conditions de conservation de crème LAMIDAZ®1% présentes sur le marché national 11
IV.Propriétés de LAMIDAZ®1% 11
IV.1 Pharmacocinétique 11
IV.2 Pharmacodynamique 12
V.Contre indications 12
VI.Les effets secondaires possibles de LAMIDAZ1®% 12
VIIMédicaments contenants le principe actif Chlorhydrate de Terbinafine 13
VIII.Formule qualitative et quantitative de la crème dermique 13
VIII.1 Propriétés physico-chimiques et thérapeutiques de principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine) 14
VIII.2 Excipients 15
IX.La conservation des médicaments 18

Chapitre 03 : L'Alcool Benzylique

I.Définition d'Alcool Benzylique « Phényle méthanol » 21
I.1 Formule brute 21
I.2 Structure chimique 21
II.Propriétés d'Alcool Benzylique 21
II.1 Informations générales 21
II.2 Propriétés physiques 22
II.3 Propriétés chimiques 22
II.4 Propriétés toxicologique 23
III.Prévention 25

III.1 Précautions individuelles.....25
III.2 Précautions pour la protection de l'environnement.....25
III.2.1 Méthodes de nettoyage.....25
IV.Premières secoures.....25
IV.1 Après inhalation.....25
IV.2 Contact avec la peau.....26
IV.3 Contact avec les yeux.....26
IV.4 Après ingestion.....26
V.Utilisations.....26
V.1 Industriels.....26
V.2 Cosmétique.....26
V.3 Pharmaceutique.....27
VI.Médicaments contenant de l'alcool benzylique.....27

Chapitre 04 : Méthodes expérimentales

I.Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible.....29
I.1 Principe.....29
I.2 Loi de l'absorption :.....29
I.2.1 Loi de Beer- Lambert.....30
I.3 Appareillage.....30
I.4 Domaine d'application.....31
I.4.1 Détermination d'une concentration inconnue.....31
I.4.2 Suivi de la cinétique d'une réaction chimique.....31
II.Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP).....32
II.1 Principe.....32
II.2 Notions de base en HPLC.....32
II.2.1 Soluté.....32
II.2.2 Phase mobile.....33
II.2.3 Phase stationnaire.....34
II.3 Appareillage.....34
II.3.1 Différents organes de HPLC.....34
II.3.2 Principe de fonctionnement.....34
II.4 Domaine d'application de l'HPLC.....35

I.1 Introduction 37
I.2 Objectif 37
I.3 Type de l'étude 37
II.Matériels et équipements 37
II.1 Matériels 37
II.1.1 Matières 37
II.1.2 Réactifs et produits chimiques 37
II.2 Equipements 38
III.Identification de LAMIDAZ®1% 40
III.1 Identification de chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ1®% par spectrophotométrie UV-Visible 41
III.2 Identification du chlorhydrate de terbinafine par La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) 41
III.3 Résultat et interprétation d'Identification du chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ®1% par spectrophotométrie UV-Visible 42
III.4 Résultat et interprétation d'Identification de LAMIDAZ ®1% et du chlorhydrate de terbinafine par La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) 43
III.5 Conclusion 44
IV.Détermination de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ®1% 44
IV.1 Détermination de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ ®1% par UV-VIS 44
IV.2 Détermination de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ ®1% par HPLC 45
IV.3 Résultat et interprétation de dosage de l'Alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% par spectrophotométrie UV-Visible 46
IV.4 Résultat et interprétation du dosage de l'Alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% par La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) 49
IV.5 Conclusion 62
Conclusion Générale 64
Références 67
Annexes 71

Dédicace

A ma très chère mère,

Affable, honorable, aimable : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher frère Morad,

Avec mon grand amour, je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et un avenir plein de joie.

A ma chère sœur Hoyame

Votre encouragement, affection et votre spontanéité de cœur me sont très chers.
Que dieu vous protège et vous offre un avenir plein de succès, de bonheur, et de santé.

A toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu ou encouragé au long de mes études

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon Affection.

RAFKA

Dédicace

A ma très chère mère,

Affable, honorable, aimable : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A mon très cher frère Mustapha,

Avec mon grand amour, je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et un avenir plein de joie.

A mes chères sœurs Imane, Safia Sara et Meriem

Votre encouragement, affection et votre spontanéité de cœur me sont très chers.
Que dieu vous protège et vous offre un avenir plein de succès, de bonheur, et de santé.

A mon neveu RAYANE

Merci pour m'avoir entouré lors de cette année de mémoire.
Puisse Dieu, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu ou encouragé au long de mes études

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon Affection.

ABLA

Remerciements

En préambule à ce travail nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux pour tous les bienfaits, la force et le courage qu'il nous a accordé durant notre formation ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

A notre maître et directrice de thèse,

Madame le Docteur GHARDAOUI.D

Votre amour pour le travail bien fait, votre désir de valoriser la profession, nous ont guidé vers vous, pour solliciter votre encadrement. Nous ne saurions oublier l'intérêt que vous avez apporté à notre formation. Votre simplicité, votre constante disponibilité nous ont beaucoup impressionnés. Trouvez ici chère maître, notre entière gratitude et soyez assuré de notre reconnaissance éternelle.

A notre président de jury,

Madame le Docteur LEFNAOUI.S

Nous vous remercie très sincèrement pour avoir accepté d'être présider ce mémoire.

A nos membres de jury,

Madame le Docteur YAHOUM.M

Maître assistante en Dr YAHIA Fares. médea

Madame le Docteur GASMI.S

Maître assistante en Dr YAHIA Fares. médea

Vous avez accepté de siéger parmi nos juges, soyez assurés de notre respectueuse considération.

Les personnels de laboratoire de Groupe SAIDAL

Tous les enseignants de l'université de Yahya fares durant le cycle d'étude.

(Abla & Rafka)

Liste des abréviations

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance.

DL50 : Dose Létale.

DCI : dénomination commune internationale.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

H/E- E/H : huile dans eau / eau dans huile.

pH : potentiel d'Hydrogène.

P.A : Principe Actif.

UIPAC : l'Union internationale de chimie pure et appliquée.

Mr : Masse molaire.

IARC : centre internationale de recherche sur cancer.

CE : valeurs limite d'exposition professionnelle.

TLV: threshold limite value.

MAK: Maximale Arbeitplatz Konzontration Allemagne.

AB : Alcool Benzylique.

Ter ; terbinafine de chlorhydrate.

UV : ultra violet.

A : absorbance

L : la largeur de cuve en cm

C : la concentration de la solution en mol/L

T : Température.

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Liste des symboles

ppm : Partie par million.

% : pour cent.

C : Celsius.

Pa : pascal.

g : gramme.

Mol : molarité.

D : dalton.

nm : nanomètre.

µm : micromètre.

Mg : milli gramme.

Kg : kilo gramme.

ε: le coefficient d'absorption.

ml : milli litre.

Liste des tableaux

Tableau 1- Conditionnement et condition de conservation de crèmes présentes sur le marché national. 11
Tableau 2- Les déférentes formes de chlorhydrate de Terbinafine 13
Tableau 3-Composition de LAMIDAZ1% [17]. 13
Tableau 4- L'identification de chlorhydrate de Terbinafine 14
Tableau 5- Les Propriétés physico-chimique. 15
Tableau 6- Les Propriétés toxicologique. 15
Tableau 7- Information générale sur l'Alcool benzylique. 21
Tableau 8- Propriétés physiques de l'Alcool benzylique. 22
Tableau 9- Propriétés chimiques d'Alcool benzylique 23
Tableau 10- Modes de séparation des solutés 33
Tableau 11- Principaux solvants en HPLC. 33
Tableau 12- Les réactifs utilisé. 37
Tableau 13- Appareillage de laboratoire 39
Tableau 14- Résultat d'identification de LAMIDAZ1% par HPLC. 43
Tableau 15- Préparation des solutions filles. 45
Tableau 16-λmax et DO obtenue par UV-Visible 47
Tableau 17-λ max et DO obtenue par UV-Visible. 48
Tableau 18- Résultats obtenues par les chromatogrammes à λ= 252 nm. 52
Tableau 19- Résultats obtenues par les chromatogrammes à λ= 252 nm. 56
Tableau 20- Résultat de l'échantillon à λ=220nm 59

Liste des figures

Figure 1: Schémas d'une émulsion. 6
Figure 2 : les différents types d'émulsion simple 8
Figure 3: Schémas d'une émulsion multiple 9
Figure 4: LAMIDAZ1% présente sur le marché 11
Figure 5: Mécanisme d'action de la terbinafine - Antifongiques 12
Figure 6: la formule de chlorhydrate de Terbinafine. 14
Figure 7: structure de Myristate d'isopropyle. 16
Figure 8: structure de Polysorbate 60 16
Figure 9: structure d'Alcool stéarylique. 16
Figure 10: structure d'Alcool cétylique. 17
Figure 11: structure de Palmitate de cétyle. 17
Figure 12: structure de Sorbitan monostearate 17
Figure 13: structure d'Alcool benzylique. 18
Figure 14: la structure de l'Alcool Benzylique. 21
Figure 15: réaction d'oxydation d'Alcool benzylique. 23
Figure 16: Domaine spectrale d'UV. 29
Figure 17: phénomène d'absorption 30
Figure 18: Schéma d'appareillage de spectrophotomètre. 31
Figure 19: principe de fonctionnement de HPLC. 35
Figure 20 : Appareillage de l'HPLC-Shimadzu 39
Figure 21: pH mètres 44
Figure 22: Agitateur magnétique Chauffant. 40
Figure 23: balance analytique
Figure 24: bain ultrason 40
Figure 25: balance analytique
Figure 26 : spectrophotomètre 40
Figure 27: Spectre UV de LAMIDAZ 1% (0.02 mg/ml) et terbinafine chlorhydrate (0.02 mg/ml).blanc: méthanol. 42
Figure 28 : LAMIDAZ1%(0.05mg/ml) et chlorhydrate de terbinafine (0.05 mg/ml); phase mobile acétonitrille /Tampon phosphate (50/50), λmax= 283nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°, v.d= 20µl. 43
Figure 29 : Spectre UV de l'Alcool Benzylique de concentration 0.5mg/ml. 47

Figure 30: Spectre UV de l'échantillon (l'AMIDAZ1%) de concentration 0.5 mg/ml, blanc: méthanol.....48
Figure 31 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 0.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....49
Figure 32 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 0.8 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....49
Figure 33 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ 1.2 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....50
Figure 34 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ 1.6 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....50
Figure 35 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ 2.0 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....51
Figure 36 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ 2.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....51
Figure 37 : Courbe représente la surface en fonction de la concentration : S=f(c) à λ= 252 nm.....53
Figure 38 : Courbe représente la Hauteur en fonction de la concentration : H=f(c) à λ=252 nm....53
Figure 39 : Courbe représente l'Absorbance en fonction de la concentration : A=f(c) à λ=252 nm. 53
Figure 40 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 0.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax=252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°. 54
Figure 41 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 0.8 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax=220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....54
Figure 42 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 1.2 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....55
Figure 43 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 1.6 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....55
Figure 44 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 2.0 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....56
Figure 45 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ 2.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....56
Figure 46 : Courbe représente la surface en fonction de la concentration : S=f(c) à λ= 220 nm.....57
Figure 47 : Courbe représente la Hauteur en fonction de la concentration : Hauteur=f(c) à λ= 220 nm.....58
Figure 48 : Courbe représente l'Absorbance en fonction de la concentration : Absorbance =f(c) à λ= 220 nm 58

Figure 49 : Chromatographie du dosage échantillon. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax=252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.....59
Figure 50 : variation de la surface en fonction de la concentration d'AB (mg/ml). 60
Figure 51: variation de l'Hauteur en fonction de la concentration d'AB (mg/ml).....60
Figure 52: variation de l'Absorbance en fonction de la concentration d'AB (mg/ml).....61

Introduction générale

Introduction générale

Actuellement, dans le monde, 5% des infections sont dues aux champignons et aux levures, du fait de la multiplication des facteurs de risque. Depuis plusieurs décennies et particulièrement dans les pays développés, la fréquence des infections fongiques, s'est considérablement accrue en raison des progrès des thérapeutiques médicales et chirurgicales.

Parallèlement, la thérapeutique antifongique s'est étendue, on distingue 5 classes d'antifongiques, entre eux les Allylamines, l'histoire de cette classe débute en 1983 avec la découverte de la terbinafine, représentant de la classe des allylamines, cette molécule est utilisée par la voie orale et la voie parentérale, pour cette dernière elle représente souvent sous forme des émulsions, comme la crème LAMIDAZ®1%

LAMIDAZ1®% est une préparation semi-solide destinée à être administrée en usage topique par voie cutanée. Il est disponible en tube aluminium de 15 g. Il est utilisé dans traitement de certaines maladies de la peau des ongles et muqueuses dues a des champignons, elle est composé par PA terbinafine plus 9 excipients entre eux le conservateur l'alcool benzylique

Que l'orientation choisie soit le cosmétique ou les médicaments, les industriels de ce secteur sont tous confrontés à un problème majeur : la conservation des produites pharmaceutiques

En effet, il est indispensable de protéger toute formule de la contamination microbienne afin de garantir au produit une durée de vie suffisante, mais également une sécurité d'utilisation maximale au consommateur.

Parmi les conservateurs les plus utilisés l'alcool benzylique qui est considéré comme « EEN » selon l'AFSSAPS. Il est communément employé en raison de leur propriété antimicrobienne. Leur propriété dépendant de leur concentration. Il est actif à des concentrations très nettement inférieures (1 à 3%), si elle dépasse ce pourcentage il peut provoquer une réaction allergique, immédiate ou retardée

L'objectif de ce travail est de la mise au point d'une seule méthode en chromatographie liquide à haute performance Couplée à une détection à UV-visible pour le dosage du conservateur l'Alcool benzylique dans LAMIDAZ®1%

Cette technique serait employée pour effectuer la détection de l'alcool benzylique ainsi que leur dosage dans LAMIDAZ®1%. La mise au point a consisté en la détermination des paramètres instrumentaux optimaux pour L'ensemble des molécules en fonction de leurs propriétés physico-chimiques.

Dans le présent travail, nous avons reparti notre démarche en deux parties. La première partie était consacrée à la synthèse bibliographique composée de quatre chapitres : Le premier chapitre présente généralités sur les médicaments et les émulsions ; Le second chapitre est consacré a la crème dermique LAMIDAZ®1%. Toutes les propriétés et les informations sur le conservateur l'alcool benzylique présentées dans le troisième chapitre ; le dernier chapitre est réservé aux méthodes expérimentales utilisées lors de ce travail

Dans la deuxième partie, nous avons présenté l'objectif de l'étude ; les matériels utilisés dans la partie pratique de ce travail et nous avons détaillé les méthodes analytiques d'identification de LAMIDAZ®1% et du dosage d'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% jusqu'à la détection par les' appareils, nous terminerons par une interprétation et une discussion de tous les résultats obtenus.

Et enfin, nous clôturons par une conclusion générale.

Etude bibliographique

Chapitre I :
Généralités sur les médicaments et les émulsions

I. Généralités sur les médicaments

I.1 Définition

Le médicament est défini comme une « substance ou mélange de substances pouvant être employée pour le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique ou d'un symptôme anormal, chez l'homme ou chez les animaux. Il peut être aussi utilisé en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou chez les animaux ». Les médicaments sont des produits qui ne peuvent pas être vendus s'ils sont défectueux ou s'ils ne respectent pas les règlements gouvernementaux. Pour leur commercialisation ; ils doivent respecter les quatre caractéristiques suivantes : ils doivent être identifiables, purs, sécuritaires et puissants [1].

I.2 Dénomination

D'après Moulin (1998), chaque médicament possède au moins trois noms :

I.2.1 Un nom chimique : est élaborée à l'aide de règles de nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC elle est la traduction littérale de la formule développée [2].

I.2.2 Une dénomination commune internationale (DCI) : C'est le nom admis pour tous les pays, et il est enregistré par l'OMS, La DCI est celle qu'il faudra retenir de préférence, afin de pouvoir se retrouver parmi les nombreuses marques du même médicament.

I.2.3 Un nom de spécialité ou nom de marque : le signe * où ® veut dire (registred) car ce nom est une propriété commerciale. Dans ce domaine l'imagination est reine et la création d'un nom de marque se réfère aux seuls impératifs commerciaux [2].

I.3 Mises en forme d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients. L'ensemble était contenu dans un récipient [3].

I.3.1 Principe actif : est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique [3].

I.3.2 Excipient : L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (article L.5111-1).

I.3.3 Récipient : Le récipient est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative [3].

I.4 Voies d'administration des médicaments :

Il existe plusieurs voies d'administration, les principales voies d'administration sont : voie orale ; voie parentérale ; voies transmuqueuses et voie cutanée, cette derniers vois consiste en l'administration des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine [4]

I.5 Les principales formes galéniques de la vois cutanée:

Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : solides (patches), semi-solides (pommades, crèmes) et liquides (lotions, laits). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses [5].

Nous s'intéressons aux émulsions qui se présentent sous la forme de fluides, de lotions, de laits, de crèmes, en fonction de leur composition et de la fraction volumique occupée par les gouttes

I.5.1 Les gels : sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés

- Gels hydrophobes ou oléo gels
- Gels hydrophiles ou hydrogels

I.5.2 Pommades : Préparations composées d'un excipient monophase avec des substances liquides ou solides qui y sont dispersées

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

I.5.3 Crème : Préparations multi phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse

- Crème hydrophobes
- Crèmes hydrophiles

II. Généralités sur les émulsions

Les crèmes sont des préparations multiphases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, c'est le fruit d'une émulsion. Les émulsions sont des systèmes complexes très fréquemment rencontrés en pharmacologie et cosmétologie, la compréhension des mécanismes de leur formation est essentielle pour assurer la maîtrise de leur fabrication ou de leur traitement. Le grand avantage des émulsions est qu'elles sont bien tolérées par la peau car leur composition est très proche de celle du film hydrolipidique de l'épiderme [6]

II.1 Définition des émulsions : [7]

Une émulsion est un système biphasique préparé en combinant deux liquides non miscibles, dans lesquels de petits globules d'un liquide sont dispersés uniformément dans l'autre liquide. Le liquide dispersé en petites gouttelettes est appelé la phase dispersée, interne ou discontinue. L'autre liquide est le milieu de dispersion, la phase externe ou la phase continue. Lorsque l'huile est la phase dispersée et une solution aqueuse est la phase continue, le système est désigné comme une émulsion huile dans eau (H/E). Inversement, lorsque l'eau ou une solution aqueuse est la phase dispersée et que l'huile ou la matière grasse est la phase continue, le système est désigné comme une émulsion eau dans huile (E/H). Les émulsions peuvent être utilisées par voie orale, topique ou parentérale, en fonction des ingrédients de la formulation et de l'application prévue.

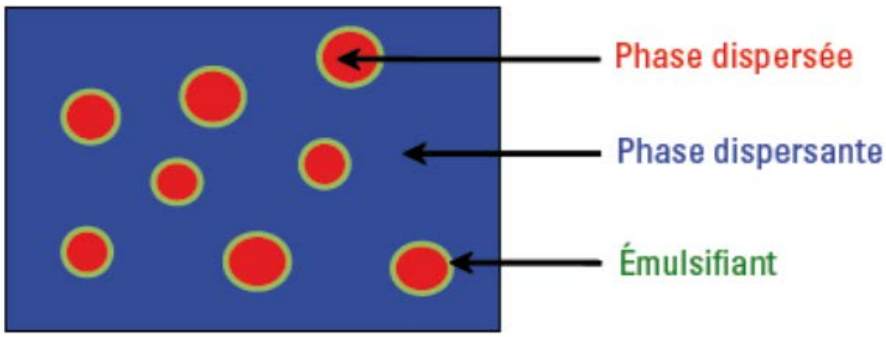


Figure 1: Schémas d'une émulsion [8].

Les émulsions possèdent un certain nombre d'avantages importants par rapport aux autres formes liquides [8]:

- Les médicaments peu solubles dans l'eau peuvent être facilement incorporés avec des taux de dissolution et une biodisponibilité améliorés.
- Le goût désagréable ou l'odeur des huiles peut être masqué partiellement ou totalement, par émulsification.

- Le taux d'absorption et la perméation des médicaments peuvent être contrôlés.
- L'absorption peut être augmentée par la taille diminuée de la phase interne.
- La formulation et la technique pour la livraison ciblée d'organe est disponible.

II.2 Les différents systèmes sous le terme « émulsion »

II.2.1 Les macro-émulsions ou émulsions :

Il s'agit de systèmes dispersés hors équilibre comportant deux phases liquides non miscibles. Les émulsions sont des systèmes instables du point de vue thermodynamiques, car la séparation des deux phases conduit à une diminution de l'énergie libre. Cependant, la cinétique de grossissement de gouttes peut être suffisamment retardée pour que l'émulsion reste stable pendant une durée déterminée. Le diamètre moyen de ces émulsions classiques est supérieur ou égal au micromètre. Compte tenu de leur taille, et en fonction de la viscosité de la phase continue, les gouttes des émulsions sédimentent (ou crèment) sous l'effet de la gravité [9].

II.2.2 Les nano/mini émulsions :

Ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, de taille de gouttes comprise entre 20 et 200 nm [10]. En raison de la taille des gouttes, les nano-émulsions sont transparentes ou translucides à l'œil et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nano-émulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétiques, comme la microfluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation énergétique, comme l'inversion de phase [9]. L'avantage des mini-émulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution [11].

II.2.3 Les microémulsions :

Ce sont des émulsions simples dans lesquelles les particules dispersées sont si fines qu'elles paraissent solubilisées dans la phase aqueuse. En effet, la taille des particules, qui est comprise entre 10 et 100 nanomètres (nm), confère une transparence aux préparations et une pénétration plus favorable des substances actives à travers la couche cornée de la peau [12]. Il convient de bien distinguer les émulsions de ces systèmes particuliers que l'on appelle microémulsions.

II.3 Les différents types d'émulsions :

Il existe plusieurs types d'émulsions. Les émulsions simples composées de deux phases (hydrophile et lipophile) et les émulsions multiples constituées de deux phases lipophiles et d'une phase hydrophile ou de deux phases hydrophiles et d'une phase lipophile. Étant donné la complexité des émulsions multiples [8].

II.3.1 Les émulsions simples :

Une émulsion simple est une émulsion composée d'une phase hydrophile, d'une phase lipophile et d'un émulsifiant [8]. Les émulsions simples sont appelées eau dans huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile dans eau (H/E) pour l'inverse [9].

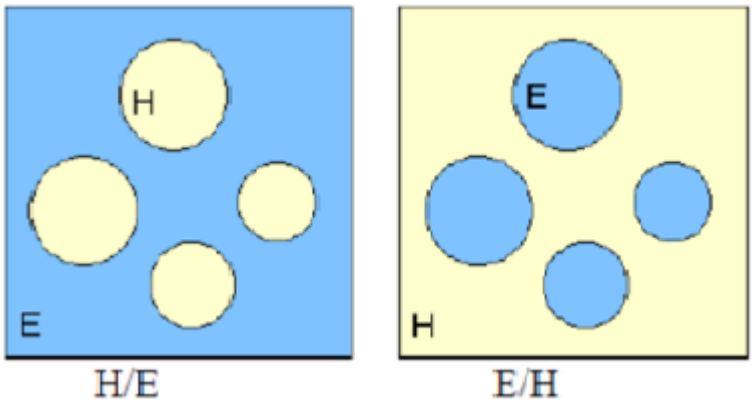


Figure 2 : les différents types d'émulsion simple [13].

II.3.2 Les émulsions multiples :

Les émulsions multiples sont des systèmes multiphasiques comprenant au moins deux liquides non miscibles, à savoir, deux émulsions H/L et L/H siègent des tensio-actifs hydrophiles et lipophiles qui sont utilisés pour stabiliser ces deux émulsions, respectivement et dont l'un est dispersé sous forme de fines gouttelettes uniformes dans l'autre , ainsi sont appelées «émulsions d'émulsions ». Le diamètre des gouttelettes dans les émulsions multiples peut varier de 0,1 à 100 µm [14].

Les gouttelettes de l'émulsion double E/H/E devraient être d'une taille comprise entre 10- 60 µm, de façon à optimiser sa stabilité. Le diamètre des globules d'huile devrait atteindre préférentiellement au moins 6 fois celui du diamètre des gouttelettes aqueuses internes. Ces valeurs sont les paramètres optimaux pour obtenir une émulsion multiple stable. De façon plus générale, les gouttelettes aqueuses internes devraient être inférieures à 10 microns et les gouttelettes externes, de taille inférieure à 100 microns [15].

Ce sont des systèmes thermodynamiquement instables, leur formulation constitue un paramètre critique à leur préparation [16].

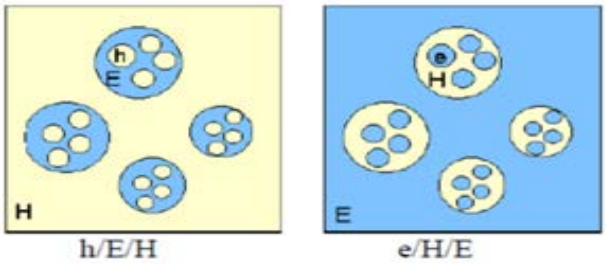


Figure 3: Schémas d'une émulsion multiple [13].

II.4 Caractères des émulsions : [9]

Les caractères des émulsions varient avec différents facteurs, notamment avec la nature et la proportion des deux phases, des émulsifiants ou des autres constituants, et avec la taille des globules dispersés.

- Ces préparations sont généralement liquides, cependant il existe des émulsions formées de globules dispersées dans un milieu plus ou moins consistant (certaines pommades par exemple).
- Elles ont le plus souvent un aspect laiteux. Elles peuvent présenter un reflet bleuté (effet Tyndall). elles sont translucides lorsque la taille des globules est très faible.
- Les globules d'une émulsion, sont d'une taille sensiblement identique, celle-ci variant, selon l'émulsion de 0.5 à 50 µm en général.
- La stabilité des émulsions est telle que leur aspect macroscopique reste inchangé au cours de la conservation. Exceptionnellement, suivant la densité des phases, un léger crémage où une faible sédimentation peut apparaitre, dans ce cas les émulsions doivent reprendre leur aspect initial après agitation manuelle.

CHAPITRE 2 : LAMIDAZ® Crème 1%

I. Présentation de LAMIDAZ1%

La crème dermique LAMIDAZ®1%, est une préparation semi-solide destinée à être administrée en usage topique par voie cutanée. Il est disponible en tube aluminium de 15 g. LAMIDAZ®1% est un antifongique de la famille des allylamines, Il est utilisé dans traitement de certaines maladies de la peau des ongles et muqueuses dues à des champignons.



Figure 4: LAMIDAZ1% présente sur le marché.

II. Dénomination commune internationale (DCI) :

La dénomination commune internationale (DCI) de la crème est : chlorhydrate de terbinafine.

III. Conditionnement et conditions de conservation des crèmes LAMIDAZ®1% présentes sur le marché national :

Le tableau suivant récapitule le type de conditionnement primaire et secondaire et les conditions de stockage de la crème LAMIDAZ®1% présente sur le marché national.

Tableau 1-- Conditionnement et condition de conservation de crèmes présentes sur le marché national.

Nom commercial :	Conditionnement primaire	Conditionnement secondaire	Conditions de stockage
LAMIDAZ®	Tube en aluminium de 15 g	Etui en carton	A conserver <25° C

IV. Propriétés de LAMIDAZ®1%

IV.1 Pharmacocinétique

Moins de 5 % de la dose sont absorbés après application topique, l'exposition systémique est donc très faible.

IV.2 Pharmacodynamique

LAMIDAZ®1% est un antifongique à large spectre, appartenant à la nouvelle classe des allylamines, il est actif sur les dermatophytes (***trichophyton, microsporum***), sur les levures (***candida, Malassezia furfur*** ...), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes.

LAMIDAZ®1% empêche la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène époxydase, l'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.

LAMIDAZ®1% ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas liée au système cytochrome P450).

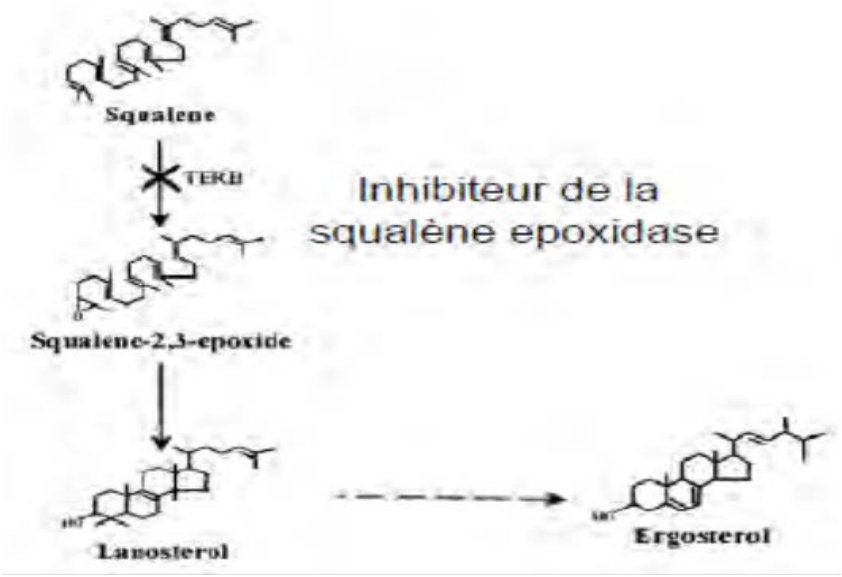


Figure 5: Mécanisme d'action de la terbinafine - Antifongiques

V. Contre indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allergie a les allylamines.

VI. Les effets secondaires possibles de LAMIDAZ®1%

La crème dermique LAMIDAZ®1% peuvent provoquer des effets secondaires

- un décollement de la peau ;
- une démangeaison ;
- une éruption cutanée ;

- une rougeur et sécheresse;
- une sensation de cuisson et de piqûre ;
- d'autres signes d'irritation cutanée qui n'étaient pas présents avant l'utilisation de ce médicament.

VII. Médicaments contenants le principe actif Chlorhydrate de Terbinafine

LAMIDAZ®1% est commercialisé sous différentes formes et appellations, le tableau ci-dessous présente ces formes :

Tableau 2-les déférentes formes de chlorhydrate de Terbinafine

CREMES	COMPRIME
Lamisil 1%	Lamisil 250 mg. Comprimé sécable
Terbinafine pierre fabre 1 %	Terbinafine ratiopharm 250 mg, comprimé sécable
Terbinafine mylan 1%	Terbinafine mylan 250 mg, comprimé sécable
Terbinafine eg 1 %	Terbinafine eg 250 mg, comprimé sécable
Terbinafine biogaran 1 %	Terbinafine biogran 250 mg, comprimé sécable
Terbinafine actavis 1 %,	Terbinafine actavis 250 mg, comprimé sécable

VIII. Formule qualitative et quantitative de la crème dermique

La crème dermique LAMIDAZ 1% est composent par un seul principe actif et neuf excipient:

Tableau 3-composition de LAMIDAZ®1% [17].

	Composition	Dose Centésimale %	Fonction
Principe Actif	Terbinafine chlorhydrate	1	P.A

EXCIPIENT	Myristate d'isopropyle	8	Emoliant/Composant Huileux
	Polysorbate 60	6.1	Emulsifiant
	Alcool Stearylique	4.0	Facteur de consistence
	Alcool Cétylique	4.0	Facteur de consistence
	Cetyle Palmitate	2.0	Facteur de consistence/Emulsifiant
	Sorbitan monostearate	1.9	Emulsifiant
	Hydroxyde de sodium	0.12	Ajusteur de PH
	Eau purifie	71.88	Solvant/ Diluant
	Alcool Benzylique	**1.0**	**Conservateur**

VIII.1 Propriétés physico-chimiques et thérapeutiques de principe actif (Chlorhydrate de Terbinafine) :

Définition : Le chlorhydrate de Terbinafine est un dérivé synthétique l'allylamine structurellement apparenté à la naftifine

Nom UIPAC : **[**Chlorhydrate de (2*E*)-*N*, 6,6-triméthyl-*N*-(naphtalén-1-ylméthyl) hept-2-én-4-yn-1-amine**]**

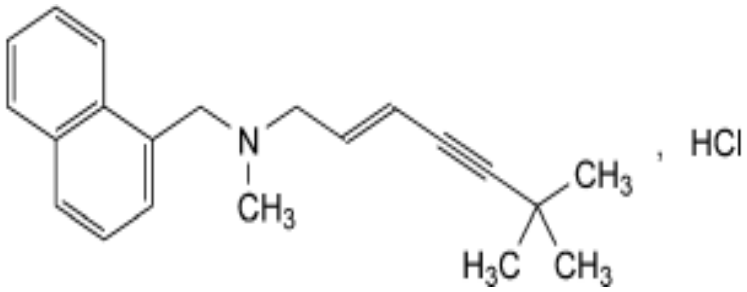


Figure 6: la formule de chlorhydrate de Terbinafine.

Les tableaux ci-contre récapitulent l'identification, les propriétés physico-chimiques et toxicologiques de Chlorhydrate de Terbinafine

Tableau 4-l'identification de chlorhydrate de Terbinafine

Identification du chlorhydrate de terbinafine

Nom UICPA	(2E)-N, 6,6-triméthyl-N-(naphtalén-1-ylméthyl) hept-2-én-4-yn-1-amine
No CAS	91161-71-6
Code ATC	D01AE15 D01BA02
Drug Bank	DB00857
Apparence	SOLIDE

Tableau 5-les Propriétés physico-chimique.

Propriétés physico-chimique	
Formule brute	$C_{21}H_{25}N$
Masse molaire	291,4299 ± 0,0188 g/mol C 86,55 %, H 8,65 %, N 4,81 %,
Point de fusion	195-198°c
Solubilité	très peu soluble ou peu soluble dans l'eau, Facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.
Teneur	99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).
L'aspect	poudre blanche ou sensiblement blanche

Tableau 6-les Propriétés toxicologique.

Ecotoxicologie	
DL50	4000 mg/kg souris oral 393 mg/kg souris i.v

VIII.2 Excipients

Les excipients incorporés pour l'élaboration de ce médicament à différentes étapes du processus de fabrication sont :

- ✓ **Hydroxyde de sodium** : « Natrii hydroxymum »

NaOH Mr : 40.00

Caractères : Masse blanche à structure cristalline, présentée sous forme de pastilles, de cylindre ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone, très solubles dans l'eau facilement solubles dans l'alcool.

- ✓ **Myristate d'isopropyle : «** Tétradécanoate de propan-2-yle »

Structure chimique :

$C_{17}H_{34}O_2$

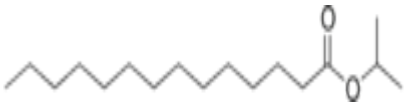
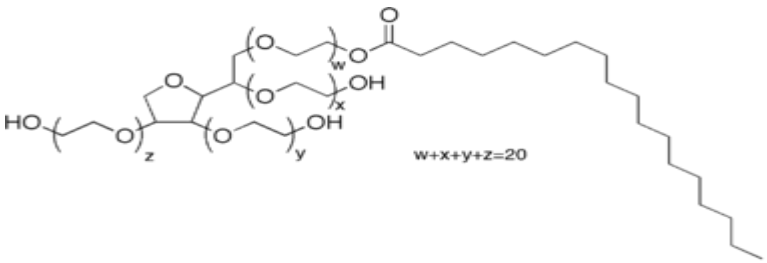


Figure 7: structure de Myristate d'isopropyle.

Caractère : Le myristate d'isopropyle, est l'ester de l'acide myristique et de l'isopropanol. À température ambiante, c'est un liquide incolore et huileux.

- ✓ **Polysorbate 60 :** « Monostéarate de poly oxyéthylène sorbitane (polysorbate 60) »

Structure chimique :



$C_{64}H_{126}O_{26}$ **Figure 8**: structure de Polysorbate 60.

- ✓ **Alcool stéarylique : «** L'octadécan-1-ol »

Structure chimique :

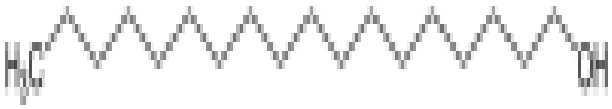
$C_{18}H_{38}O$  Mr : 270,49,

Figure 9: structure d'Alcool stéarylique.

Caractère : est un alcool primaire de la famille des alcools gras, il se présente sous la forme de granulés blancs et a une faible odeur

- ✓ **Alcool cétylique : «** n-hexadécanol »

Structure chimique :

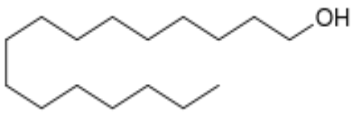
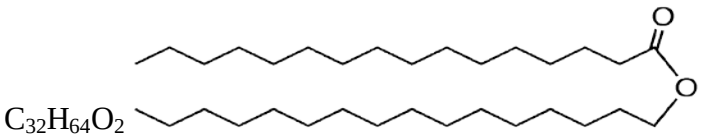
$C_{16}H_{34}O$  Mr : 242,4406,

Figure 10: structure d'Alcool cétylique.

Caractère : est un alcool gras, prend la forme d'un solide blanc cireux ou de paillettes

- ✓ **Palmitate de cétyle : «**

Structure chimique :



$C_{32}H_{64}O_2$ Mr : 480,85,

Figure 11: structure de Palmitate de cétyle.

Caractère : Le palmitate de cétyle est l'ester dérivé de l'acide palmitique et l'alcool cétylique. Il est le constituant principal du spermaceti, la cire trouvée dans le crâne des cachalots.

- ✓ **Sorbitan monostearate:** « Octadecanoicacid [2-[(2R, 3S, 4R)-3,4-dihydroxy-2-tetrahydrofuranyl]-2-hydroxyethyl] ester »

Structure chimique :

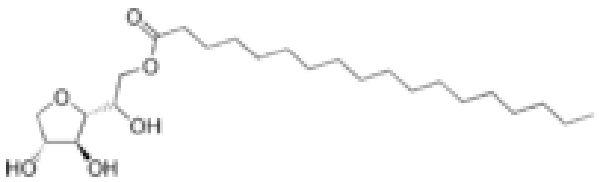
$C_{24}H_{46}O_6$  Mr : 430.62

Figure 12: structure de Sorbitan monostearate.

Caractères : Blanc à bronzé solide cireux, avec légère odeur.

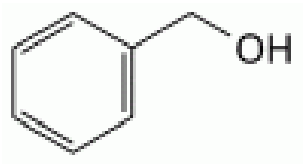
- ✓ **Eau purifiée :**

H_2O Mr : 18.02

Caractères : il présente une faible teneur en contaminants inorganiques, organiques ou colloïdaux.

- ✓ **L'alcool benzylique : « Alcool benzylicus »**

Structure chimique :



C_7H_8O Mr : 108,1

Figure 13: structure d'Alcool benzylique.

Caractères : L'alcool benzylique est un liquide huileux ; limpide, incolore, réfringent, soluble dans l'eau, miscible à l'alcool, à l'éther, aux huiles grasses et aux huiles essentielles. (plus détaillé en chapitre 03)

IX. La conservation des médicaments : [18]

Les conservateurs jouent plusieurs rôles dans la protection des produits pharmaceutiques. Ils permettent tout d'abord la protection des produits pharmaceutiques des contaminations pouvant être apportés lors de leur production par :

- les matières premières (principes actifs, eau, colorants...) ;
- les articles de conditionnement ;
- l'atmosphère des locaux ;
- le personnel.

Or, les contaminations génèrent la dégradation anticipée des médicaments, le rendant inapte à l'utilisation, voire dangereux pour le consommateur.
Ils ont également un rôle de protection lors de l'utilisation du produit par le consommateur qui la pollue lors du prélèvement.

Tous les médicaments doivent donc contenir des conservateurs. Néanmoins, selon leur nature, composition ou packaging, leur présence et concentration peuvent être très différentes.

D'une façon générale, les médicaments en solution et les crèmes ne sont pas aussi stables que les formes solides, ils sont donc plus sensible à la dégradation ainsi qu'a la contamination microbiologique [19]

Parmi les conservateurs les plus utilisés dans les émulsions : l'Alcool Benzylique.

Chapitre 3 :L'Alcool benzylique

I. Définition d'Alcool Benzylique « phényle méthanol »

L'alcool benzylique est un alcool de formule brute $C_6H_5CH_2OH$. C'est un liquide incolore, inflammable et irritant. Cannizzaro le découvre en 1853 par l'action de l'hydroxyde de potassium sur le benzaldéhyde [20]

L'alcool benzylique est un type d'alcool, que l'on trouve naturellement dans certaines plantes, mais qui peut aussi être synthétisé. L'alcool benzylique n'est pas soluble dans l'eau. Il est utilisé dans l'industrie cosmétique, notamment pour stabiliser les parfums, ou comme solvant dermatologique. Dans l'industrie pharmaceutique, il permet d'empêcher le développement de microbes, de bactéries ou de champignons, notamment dans les préparations conservées à température ambiante. [21]

I.1 Formule brute : C_7H_8O

I.2 Structure chimique :

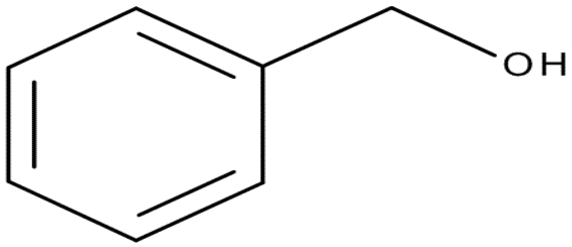


Figure 14: la structure de l'Alcool Benzylique.

II. Propriétés d'Alcool Benzylique : [22]

II.1 Informations générales:

Tableau 7-information générale sur l'Alcool benzylique.

Aspect physique	Liquide
Odeur	Odeur aromatique Odeur faible
Couleur	Incolore

II.2 Propriétés physiques :

L'alcool benzylique est un liquide sirupeux, incolore, d'odeur douce et aromatique, décelable dès la concentration de 5,5 ppm. Il est soluble dans l'eau (4 % à 20 °C) et forme avec elle un azéotrope (à 91 % d'eau) qui bout à 99,9 °C à la pression atmosphérique.

Miscible à l'éthanol et à l'oxyde de diéthyle, il est soluble dans la plupart des solvants organiques usuels.

C'est un bon solvant des matières plastiques (cellulosiques notamment), des résines naturelles, des cires et des gommes

Tableau 8-propriétés physiques de l'Alcool benzylique.

Propriétés physiques	
N° CAS	100-51-6
Etat Physique	Liquide
Masse molaire	108,13
Point de fusion	15,3 °C
Point d'ébullition	205,3 °C à la pression atmosphérique
Densité	1,045
Densité gaz / vapeur	3,72
Pression de vapeur	13,3 Pa à 30 °C 133 Pa à 58 °C
Indice d'évaporation	1750
Point d'éclair	100,5 °C (coupelle fermée) 104,4 °C (coupelle ouverte)
Température d'auto-inflammation	436 °C
Limites d'explosivité ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite inférieure : 1,3 % Limite supérieure : 13 %

II.3 Propriétés chimiques : [23]. [24]. [25]

L'alcool benzylique, alcool aromatique à chaîne latérale saturée, a les réactions fonctionnelles des alcools primaires saturés, avec une mobilité particulière de l'hydroxyle (facilité d'éthérification et de déshydratation) et avec des possibilités de substitution sur le noyau.

En l'absence d'oxygène, c'est un produit stable.

Sous l'action de l'oxygène de l'air, il s'oxyde lentement en aldéhyde benzylique ou acide benzoique ; la lumière, l'humidité et la chaleur accélèrent la réaction.

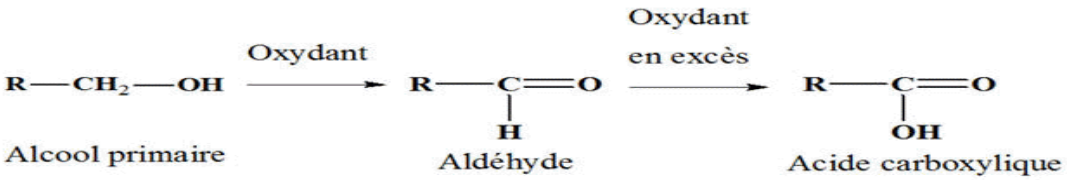


Figure 15: réaction d'oxydation d'Alcool benzylique.

À des températures supérieures à 300 °C et en présence de cuivre réduit, la décomposition est plus complète et donne un mélange de benzène, de toluène, d'hydrogène, de monoxyde et de dioxyde de carbone.

L'alcool benzylique peut réagir vivement avec les oxydants puissants.

L'explosion d'un mélange d'alcool benzylique et d'acide sulfurique hydraté a été observée vers 180 °C.

D'une façon générale, en présence de composés acides et de traces de fer, l'alcool benzylique peut réagir vivement, avec formation d'un polycondensat.

La plupart des métaux sont insensibles à l'action de l'alcool benzylique. L'aluminium peut être attaqué à chaud.

Tableau 9-propriétés chimiques d'Alcool benzylique.

Formule brute	C_7H_8O
Masse molaire	108.1378 ± 0.0065 g/mol C 77.75%, H 7.46%, O 14.8%
pKa	15.40
Moment dipolaire	1.71 ± 0.09 D
Diamètre moléculaire	0,596 nm

II.4 Propriétés toxicologique :

a) Toxicité aiguë:

Alcool benzylique DL50 orale (rat) : 1230 mg/kg

b) Toxicité chronique:

- Aucun effet cumulatif.
- Non repris dans classe de cancérogénicité (IARC, CE, TLV, MAK).
- Non repris dans classe de mutagénicité (CE, MAK).
- Non classifié comme toxique pour la reproduction (CE).

c) Effets aigus/symptômes: [26], [27], [28]

- **Inhalation**:

Exposition a de fortes concentrations peut causer : Gorge sèche/mal de gorge ; Toux ; Irritation des voies respiratoires et des muqueuses nasales ; Nausées ; Maux de tête et Vertiges.

- **Contact cutané:**

Localement l'alcool pur est irritant pour la peau et les muqueuses (Teint rouge, Troubles de perception de la douleur), mais les solutions aqueuses à 4 % où moins sont bien tolérées.

- **Contact oculaire:**

Un contact oculaire bref se traduit par une sensation de brûlure qui disparaît rapidement ; Rougeur du tissu oculaire ; Irritation du tissu oculaire ; Vision trouble.

- **Ingestion**:

En cas d'ingestion accidentelle de quantité importante d'alcool benzylique, les premiers signes de l'intoxication sont digestifs (sensation de brûlure, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) ; ils s'accompagnent ensuite d'une atteinte neurologique centrale.

d) Effets chroniques:

Après exposition, contact prolonge ou répète d'alcool benzylique il causait : douleurs gastro-intestinales ; perte de poids ; maux de tête ; éruption /dermatite.

III. Prévention

III.1 Précautions individuelle

- Prévoir une aspiration des vapeurs aux postes de travail faisant intervenir des températures élevées, ainsi qu'une ventilation générale des locaux.
- Prévoir également des appareils de protection respiratoires pour certains travaux de courte durée, à caractère exceptionnel, ou pour des interventions d'urgence.
- Éviter le contact du produit avec la peau et les yeux.
- Mettre à la disposition du personnel des vêtements de protection, des gants et des lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage. En cas de fuite ou de déversement accidentel, récupérer le produit en l'épongeant avec un matériau absorbant non combustible, puis laver à grande eau la surface ayant été souillée. Si le déversement est important, évacuer le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis d'un équipement de protection.
- Conserver les déchets imprégnés de solvant dans des récipients clos, spécialement prévus à cet effet.

  L'alcool benzylique peut être régénéré ou détruit par incinération.

  Dans tous les cas, traiter les déchets dans les conditions autorisées par la réglementation (traitement dans l'entreprise ou dans un centre spécialisé).

III.2 Précautions pour la protection de l'environnement

- Pomper/recueillir produit libéré dans récipients appropriés Boucher la fuite,
- Couper l'alimentation

III.2.1 Méthodes de nettoyage

- **A**bsorber liquide répandu dans matériaux tels pue: sable, terre, vermiculite.
- Mettre le produit absorbé dans un récipient qui se referme.
- Rincer les surfaces souillées abondamment à l'eau.
- Nettoyer le matériel et les vêtements après le travail.

IV. Premières secoures

IV.1 Après inhalation

- Emmener la victime à l'air frais.
- Troubles respiratoires: consulter médecin/service médical.

IV.2 Contact avec la peau

- Rincera l'eau.
- Du savon peut être utilisé.
- Ne pas utiliser des produits (chimiques) neutralisants.
- Consulter un médecin si l'irritation persiste.

IV.3 Contact avec les yeux

- Rincer immédiatement et abondamment à l'eau.
- Ne pas utiliser de produits neutralisants.
- Consulter un ophtalmologue si l'irritation persiste.

IV.4 Après ingestion

- Rincer la bouche à l'eau.
- Immédiatement après l'ingestion: faire boire beaucoup d'eau.
- Donner du charbon médicinal.
- Ne pas faire vomir.
- Consulter un médecin/le service médical en cas de malaise

V. Utilisations

V.1 Industriel : L'alcool benzylique est employé dans certains secteurs industriels

- Solvant pour vernis, peintures, encres, bains de teinture pour fibres naturelles et synthétiques
- On l'utilise aussi dans les liquides qui permettent de développer les photographies,
- Constituant de bain de développement pour photographie couleur
- Matière première en synthèse organique, notamment pour la fabrication des esters benzyliques très utilisés dans l'industrie des parfums et des arômes et comme plastifiants.

V.2Cosmétiques

- conservateur dans certains produits cosmétiques et en tant qu'additif dans l'industrie alimentaire
- plastifiant et matière première dans l'industrie des parfums
- Conservation d'émulsions (crèmes, laits)
- Conservation de produits lavants (shampooings, gels douche, démaquillants)
- Conservation de gels et lotions aqueuses

V.3Pharmaceutiques

- Dans le secteur médical, l'alcool benzylique est apprécié pour ses propriétés antiseptiques, anesthésiques et analgésiques.
- Il est associé au benzalkonium chlorure ou aux chlorhexidines pour traiter des plaies.
- Conservateur pour produits pharmaceutiques, phytosanitaires et cosmétiques.
- Conservateur antibactérien et antifongique à large spectre, assure la conservation des préparations pharmaceutiques contenant une phase aqueuse (eau, hydrolat).

VI. Médicaments contenant de l'alcool benzylique

L'alcool benzylique entre en association avec d'autres substances dans la composition des médicaments suivants :

- Antiseptique : Biseptine ®, Biseptine spraid, les pastilles médicinales Vicks (Menthol et Eucalyptus)
- Antifongique : Lamisil 1% ; Terbinafine pierre fabre 1 %, Terbinafine mylan 1% et la crème dermique LAMIDAZ1%

Chapitre 04 :
Méthodes Expérimentales

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

La spectrophotométrie d'absorption dans l'UV-Visible est l'une des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire. C'est une technique basée sur l'absorption des radiations lumineuses par la matière dans le domaine s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm. Cette partie du spectre est désignée par l'UV-visible, parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain. [29]

I.1 Principe

Le principe de la spectrophotométrie UV-Visible repose sur la transition d'un état fondamental vers un état excité, d'un électron d'une molécule, due à l'excitation par une onde magnétique. [30]

Le domaine spectral est divisé en trois plages de longueur d'onde appelées proches UV (185-400 nm), visible (400-700 nm) et très proche infrarouge (700-1200 nm).

L'origine de l'absorption lumineuse est due à l'interaction des incidents avec les espèces de l'échantillon. Ainsi lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV-Visible, l'énergie d'un ou plusieurs électrons de valence se trouve accrue en entrainant des perturbations.

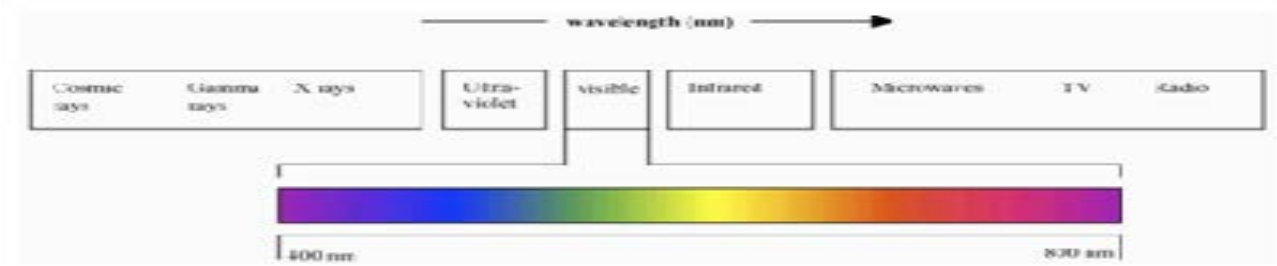
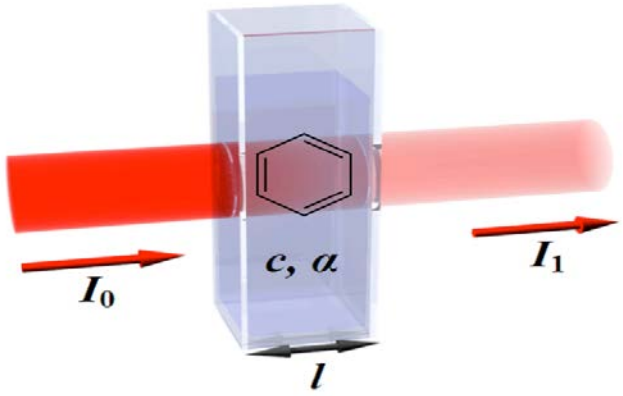


Figure 16: Domaine spectrale d'UV.

I.2 Loi de l'absorption :

Lorsqu'un faisceau d'intensité I_0 traverse une solution de molécule absorbante, le faisceau transmit (émergent) présente une intensité I inférieure à I_0, Il y a eu absorption énergétique (photons) par les molécules en solutions.



Avec $I_1<I_0$ **Figure 17**: phénomène d'absorption.

L'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration et à la longueur de l'échantillon comme indiqué la loi de Beer-Lambert.

I.2.1 Loi de Beer- Lambert

La relation de Beer-Lambert décrit que, à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration, et à la longueur du trajet optique(distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Avec :

$$A = \varepsilon.l.c$$

- **A** : absorbance
- **ε**: le coefficient d'absorption molaire en $L.mol^{-1}.cm^{-1}$
- **l** : la largeur de cuve en cm
- **c** : la concentration de la solution en mol/L

La loi de Beer-Lambert est utile pour caractériser de nombreux composés, elle ne doit pas être considérée comme une relation universelle pour caractériser la concentration et l'absorption de toutes les substances. Une relation polynomiale du deuxième ordre entre le coefficient d'extinction et la concentration est parfois considérée pour les très grandes molécules complexes, par exemple les colorants organiques comme l'orange de xylénol ou le rouge neutre. [31]

I.3 Appareillage

a) Source de lumière monochromatique
   - Visible : Lampe à incandescence à Tungstène et iode
   - UV : Lampe à arc à Deutérium ou à Xénon, ou mercure

b) Monochromateur (sélection de la longueur d'onde)
   - Prisme
   - Réseau

c) Cuve
   - Visible : Verre
   - UV : Quartz = silice

d) Détecteur = Photomultiplicateur ou photopiles

e) Appareil de mesure

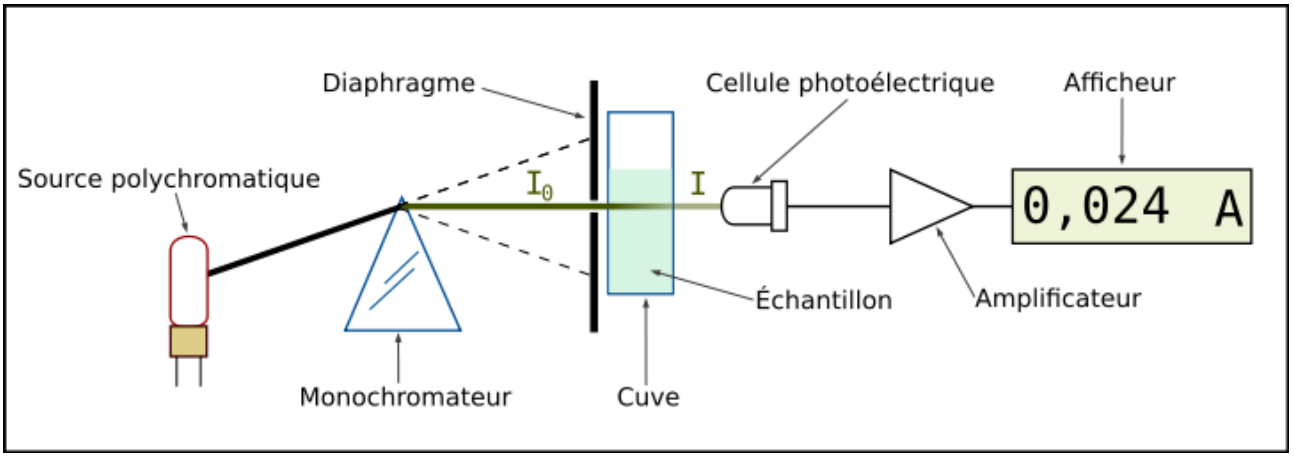


Figure 18: Schéma d'appareillage de spectrophotomètre.

I.4 Domaine d'application

I.4.1 Détermination d'une concentration inconnue :

Connaissant le spectre d'absorption d'une substance chimique, on peut mesurer, à l'une de ses longueurs d'onde les variations de l'intensité d'un faisceau lumineux traversant une même épaisseur de solutions de concentrations diverses, ceci permet d'établir expérimentalement la courbe d'étalonnage. [32]

I.4.2 Suivi de la cinétique d'une réaction chimique

Lorsqu'au cours d'une réaction chimique dont on veut étudier la cinétique de l'une des substances chimiques en solution, on peut par spectrophotométrie d'absorption suivre la concentration de cette substance (généralement colorée). [32]

II. Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP)

La chromatographie liquide à haute pression (le terme haute performance est également employé), elle est souvent appelée du nom de son abréviation CLHP, ou HPLC (Hight performance liquid chromatography) en anglais [33]

Cette chromatographie est une technique de séparation analytique et préparative des molécules, elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimique dans un composé ou un mélange de composés.

Elle dérive d'ancienne chromatographie liquide sue colonne dont les performances, en termes de sélectivité et de résolution, se sont trouvées grandement améliorées par la miniaturisation et l'utilisation de phases stationnaires très élaborées [34].

L'HPLC est une technique analytique en croissante évolution pour l'analyse des médicaments, Sa simplicité, haute spécificité et large intervalle de sensibilité, font que cette méthode soit l'idéale pour le dosage des formes pharmaceutiques et des fluides biologiques. [35]

II.1 Principe :

La chromatographie liquide à haute performance est une technique utilisée pour séparer des composés chimique dans un mélange. Son principe repose sur la séparation de ces composés dans une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différentes temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement. [36]

II.2 Notions de base en HPLC :

Un système chromatographique est composé de :

- Soluté (éluant, substrat).
- Phase mobile (éluant, solvant).
- Phase stationnaire (support).

II.2.1 Soluté :

a) Définition :

C'est la substance existant dans un échantillon, qui est séparé par élution. Celle-ci est suivie selon un protocole bien précis, de sorte à avoir une affinité du soluté vis-à vis de l'une des deux phases.

b) Mode de séparation des solutés :

Les techniques de chromatographie peuvent être classées, en fonction du mécanisme de séparation (tableau 10) des solutés retenus au niveau de la phase stationnaire. [37]

Tableau 10-modes de séparation des solutés.

Mode de chromatographie	**Principe de rétention**
Adsorption	Polarité
Partage	Solubilité (affinité)
Echange ionique	Charge
Affinité	Spécificité biochimique ou chimique (nucléophilie, acidité, basicité, ct)
Exclusion moléculaire	Forme des molécules et poids relatifs à des dimensions moléculaires du même ordre que la taille des pores de la phase stationnaire

II.2.2 Phase mobile :

a) Définition

La phase mobile est un vecteur liquide (pour HPLC) servent le soluté à travers la phase stationnaire. La préparation se produit suivant un protocole (tampon+ solvant) selon la molécule du composé à analyser.

b) Principaux solvants en HPLC.

Les solvants utilisés (tableau 11) ont des combinaisons miscibles d'eau et de divers liquide organique. La solution (phase mobile) préparée doit être agitée, filtrée, et dégazée [38]

Tableau 11-principaux solvants en HPLC.

Phénomène	**Solvants**
Adsorption	Hexane, méthanol, acétonitrile,
Partition	Méthanol, acétonitrile
Echange d'ions	Solution tampon (ph contrôlé) aqueuse
Exclusion	Tétra hydro furane, toluène

II.2.3 Phase stationnaire

a) Définition

La phase stationnaire est un support plus au moins poreux (silice ou polymère) recouvert ou non d'un liquide, qui par ces affinités avec le soluté, va permettre la séparation la séparation des constituants d'un mélange au cours de leurs entrainement par la phase mobile.

b) Types de phase stationnaire

La chromatographie de partage est la plus usuelle et permet la mise en œuvre de deux types de phase stationnaire

- La phase normale
- La phase inverse

II.3 Appareillage :

II.3.1 Différents organes de HPLC

L'installation de l'HPLC nécessite un assemblage d'organes bien spécifiques afin d'avoir une bonne séparation des constituants. Elle est composée des éléments suivants :

- Un four dans lequel se met une colonne qui contient la phase mobile
- Un module dans lequel se fait l'injection automatique, une vanne d'injection pour l'injection manuelle ;
- Un système de pompage à deux pistons, munit d'un filtre qui communique avec le réservoir des éluant (solvants) ;
- Un dégazeur ;
- Une unité de pilotage par ordinateur et d'impression, pour traitement des données et enregistrement des chromatogrammes (un contrôleur) ;
- **Un détecteur UV-vis** : Le détecteur UV-visible (celui que nous utilisons) mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne. On opère une longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixée par l'opérateur

II.3.2 Principe de fonctionnement

Au départ, le mélange à séparer est déposé en une couche mince au sommet d'une colonne, là ou s'entasse la phase stationnaire sous forme de particules de petite taille.

L'échantillon à analyser est poussée par un débit élevé de la phase mobile, ce qui entraine une augmentation de la pression dans le système. Ainsi, le mélange à séparer se déplace progressivement vers le haut, à grande vitesse et sous une très forte pression.

En descendant, ils tendent à se séparer quand ils atteignent l'extrémité inferieur de la colonne. A cet endroit, la phase mobile traverse un dispositif de détection qui permet de déceler la présence des composés dans la phase mobile, et de tracer un chromatogramme (évolution des pics à une longueur d'onde donnée dans UV-vis, en fonction du temps). Les pics obtenus sont plus étroits, donc la séparation de la solution est améliorée. Le seuil de détection est également plus bas [39]

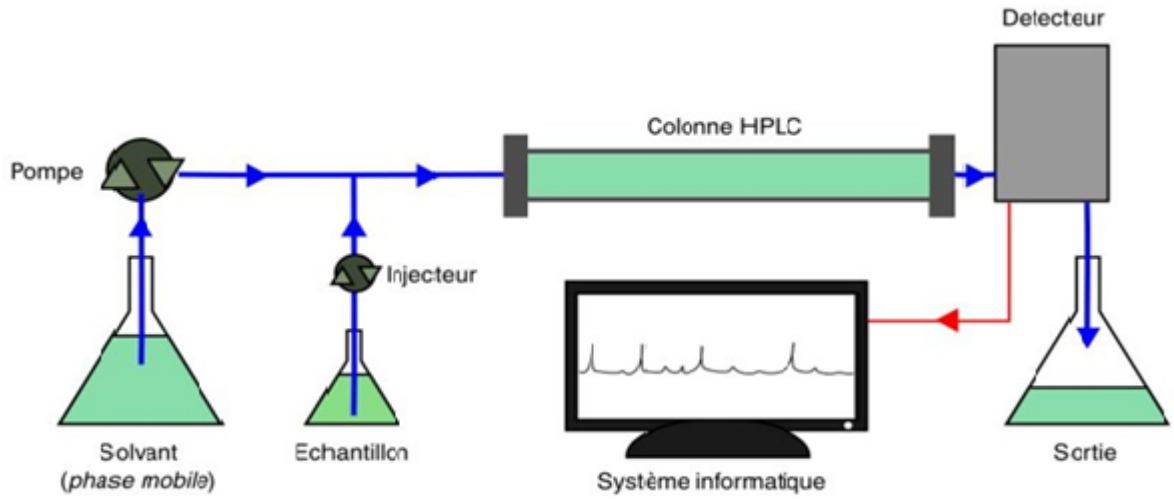


Figure 19: principe de fonctionnement de HPLC.

II.4 Domaine d'application de l'HPLC

La Chromatographie à produit un effet pour le moins explosif dans le monde scientifique, si bien qu'elle connait aujourd'hui des applications dans tous les secteurs ou les sciences comme la biochimie, chimie analytique et la biologie sont présentes, notamment au niveau de l'industrie pharmaceutique, clinique, alimentaire, l-industrie des polymères et le secteur de la protection de l'environnement [40]

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Objectifs de l'étude

I.1 Introduction

Notre étude a été réalisée à l'unité ANTIBIOTICAL de SAIDAL (Médéa), le mois de février 2018. Cette unité fabrique et contrôle environ 71 produits pharmaceutiques sous différentes formes, telles que : gélules, comprimés, sirops, solutions et suspensions buvables, poudre pour solutions injectables, les solutions injectables, pommades et crèmes dermiques.

Pour ces derniers, nous avons effectué le dosage du conservateur l'alcool benzylique dans la crème dermique LAMIDAZ®1% qui est l'un des 06 nouveaux produits de l'unité ANTIBIOTICAL.

Le matériel utilisé pour notre étude est un matériel de routine, que nous rencontrons dans tous les laboratoires de chimie (balance, pH-mètre, etc.…), aussi toutes les méthodes utilisées sont décrites dans la Pharmacopée Européenne 2004.

I.2 Objectif

Dans cette pratique nous avons essayé de mettre au point une méthode de dosage d'un conservateur l'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1%, en identifiant au premier lieu la crème dermique LAMIDAZ®1% par une étude comparative avec le standard ,Ensuite nous allons faire le dosage d'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1%, ces tests sont faits par deux méthodes : spectrophotométrie UV-Visible et La chromatographie liquide à haute performance HPLC.

I.3 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude essentiellement expérimentale.

II. Matériels et équipements

II.1 Matériels : dans notre expérience, nous avons utilisé les matières et les réactifs suivants :

II.1.1 Matières

LAMIDAZ®1% : est une crème dermique blanche homogène avec une texture lisse et une légère odeur caractéristique, il est disponible en tube aluminium de 15 g, elle est produite par l'unité ANTIBIOTICAL de Médéa, on utilise aussi chlorhydrate de terbinafine (principe actif)

II.1.2 Réactifs et produits chimiques

Les réactifs que nous avons utilisés dans notre expérience sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 12- les réactifs utilisés.

Réactif	Propriété physico-chimique	Marque
Acétonitrile	Formule : C_2H_3N Masse molaire : 41.05 g/mol Pureté : 99.85%	Signa Aldrich -grade HPLC
Méthanol	Formule **:** CH_3OH Masse molaire : 32.04g/mol Pureté : 99.8%	Honeywell-grade HPLC
Acide phosphorique	Formule : H_3PO_4 Masse molaire : 97.99 g/mol	Sigma Aldrich
Tampon phosphate	Formule **:** KH_2PO_4 Masse molaire : 136,086 g/mol	Sigma Aldrich
Alcool benzylique	Formule : C_7H_8O Masse molaire : 108.14 g/mol Pureté : 99.20%	Honeywell-grade HPLC
Acétate d'ammonium	Formule : $C_2H_7NO_2$ Masse molaire : 77.082g/mol	Signa Aldrich -grade HPLC
Eau distillée	Formule : H_2O Masse molaire : 18.015 g/mol Pureté : 100%	Groupe saidal

II.2 Equipements :

- ✓ Appareil de chromatographie HPLC

Nous avons utilisé l'appareil HPLC de marque SHIMADZU qui se compose :d'un détecteur UV-Visible de marque SPD-10 A vp qui est connecté à un ordinateur pour le traitement des données par logiciel : CLASS-vp (version 4.5), une pompe à deux pistons de marque Lc-10 ADvp, une électrovanne de marque Fev-10ALvp, un dégazeur de marque DGU-12A, un four de marque CTO-10Avp dans lequel se trouve la colonne de marque C8 Waters (4,6mm*250mm) avec une phase stationnaire :gel de silice symmetrey



Figure 20 : Appareillage de l'HPLC-Shimadzu

- ✓ Autre équipements :

Pour réaliser notre travail, nous nous sommes servies d'un appareillage de laboratoire indiqué au tableau suivant :

Tableau 13- appareillage de laboratoire.

Appareillage	Marque	Rôle
pH mètre	Metrohm	Mesure du pH
Dispositif de filtration sous vide	Ficher Scientific	Filtration
Bain à ultrasons	Ficher Scientific Fb15052	Dégazage de la phase mobile
Agitateur magnétique	Metrohm	Homogénéisation d'un milieu
Balance numérique	Sartorius, type :NEWCLASSIC MF,	Pesées de matières premières et réactives
Spectrophotométrie UV-Vis	Biobase marque BK-UV1800PC	mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne.

- ✓ Verrerie et autres petits matériels: béchers (50-100-500 ml), spatules, fiole jaugée (25-50-100 ml), pipette graduée de 5ml, éprouvette graduée (200 ml) et erlenmeyer (50-100 ml).

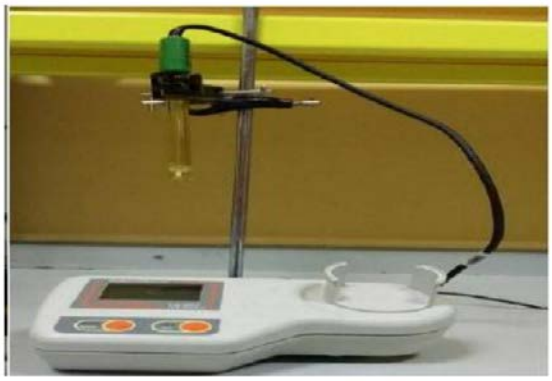


Figure 21: pH mètres.



Figure 22: Agitateur magnétique Chauffant.



Figure 23: balance analytique



Figure 24: bain ultrason

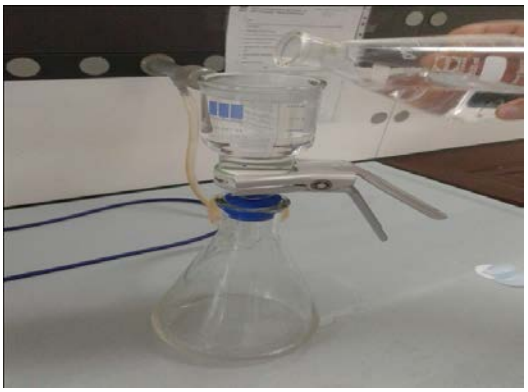


Figure 25: balance analytique



Figure 26 : spectrophotomètre

III. Identification du chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ®1%

Nous allons faire le dosage du principe actif chlorhydrate de Terbinafine dans le mélange LAMIDAZ1% qui est comparé avec les normes en vigueurs par spectrophotométrie UV-visible, et par Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

III.1 Identification du chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ®1% par spectrophotométrie UV-Visible :

Préparation des solutions

- **Préparation de la solution standard**

- Dans une fiole jaugée de 50 ml, nous pesons 50mg de Terbinafine chlorhydrate SCR. dans du méthanol puis nous remplissons jusqu'au trait jaugé avec le même solvant, ensuite dans une fiole jaugée de 100 ml nous introduisons 2 ml de la solution précédente puis nous remplissons jusqu'au trait jauge avec le même solvant.

- **Préparation de la solution échantillon :**

- Dans un bécher, nous introduisons une prise d'essai pesée de 0.2g de mélange final LAMIDAZ1% ,nous le dispersons et homogénéisons avec quelques gouttes de méthanol dans un bain ultrason, puis nous transvasons dans une fiole jaugée de 100 ml puis nous ajoutons le méthanol jusqu'au trait jauge.
- Dans un spectrophotomètre (UV-Vis) nous déterminons les densités optiques de la solution finale standard et échantillon à λmax = :283 nm, solution blanc : méthanol.

III.2 Identification du chlorhydrate de terbinafine par La chromatographie liquide à haute performance (HPLC):

- **Conditions opératoire :**
  - Température de four : 25°C
  - Longueur d'onde : 220 nm
  - Débit : 2ml/min
  - Quantité injectée : 20 µl
  - Colonne : C8 (250*4.6mm)

Préparation des solutions :

- **la phase mobile :**

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

- **Solution standard :**

Nous dissolvons une prise d'essai, de 50 mg pesée avec précision de chlorhydrate de terbinafine étalon, dans une fiole de 50 ml avec la phase mobile nous mettons dans un bain ultrason pendant 15 mn, nous complétons

au volume avec le même solvant. Puis nous transférons 5.0 ml de cette solution dans une fiole de 100 ml, nous diluons au volume avec le même solvant

- **Solution essai :**

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

III.3 Résultats et interprétation d'Identification du chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ1% par spectrophotométrie UV-Visible

Les résultats d'identification de LAMIDAZ®1% de concentration (0.02 mg/ml) et chlorhydrate de terbinafine (0.02mg/ml) par spectrophotométrie UV-VIS sont représentés dans la figure suivante :

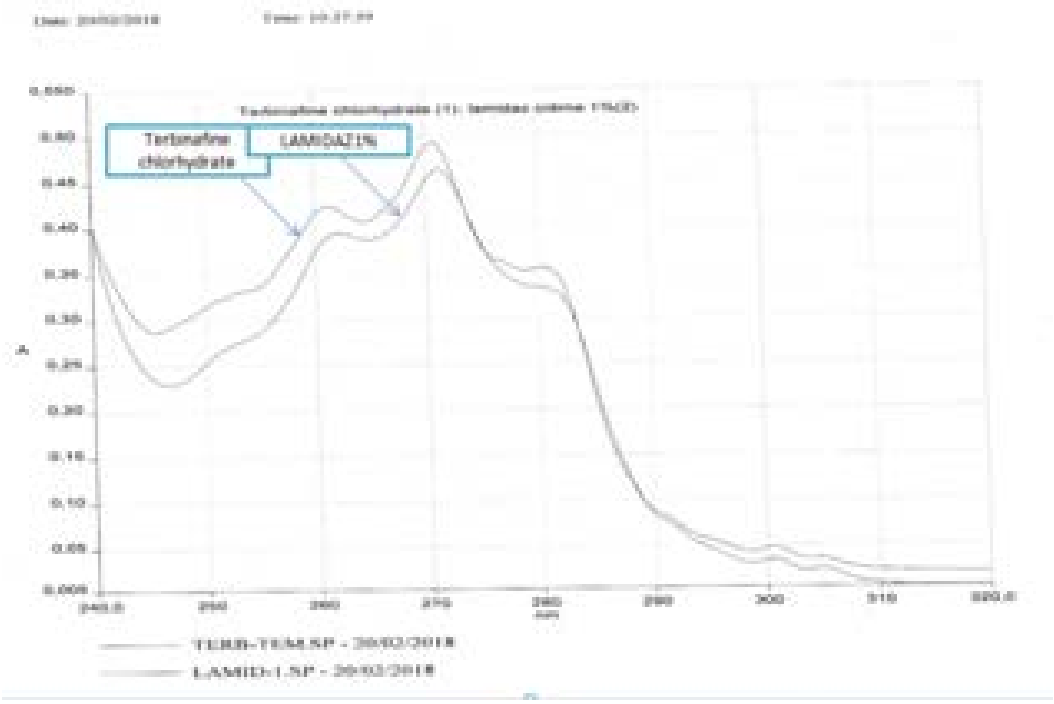


Figure 27: Spectre UV de LAMIDAZ 1% (0.02 mg/ml) et terbinafine chlorhydrate (0.02 mg/ml).blanc: méthanol.

D'après La courbe obtenue, nous constatons qu'à partir de la longueur d'onde 270 nm les deux courbes de LAMIDAZ 1% et de chlorhydrate de terbinafine se superposent. L'absorbance de l'échantillon et du standard donne les mêmes maximums à 262 nm et 272 nm et 283 nm

Les résultats montrent que la concentration du standard chlorhydrate de terbinafine 0.02mg/ml est la même avec la concentration de l'échantillon chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ®1%

0.02mg/ml, donc l'identification du chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ®1% par spectrophotomètre UV-Visible est positive.

III.4 Résultat et interprétation d'identification de LAMIDAZ ®1% et du chlorhydrate de terbinafine par La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Les résultats obtenus par l'identification de chlorhydrate de terbinafine dans LAMIDAZ®1% par (HPLC) représentés dans le chromatogramme de la figure suivante :

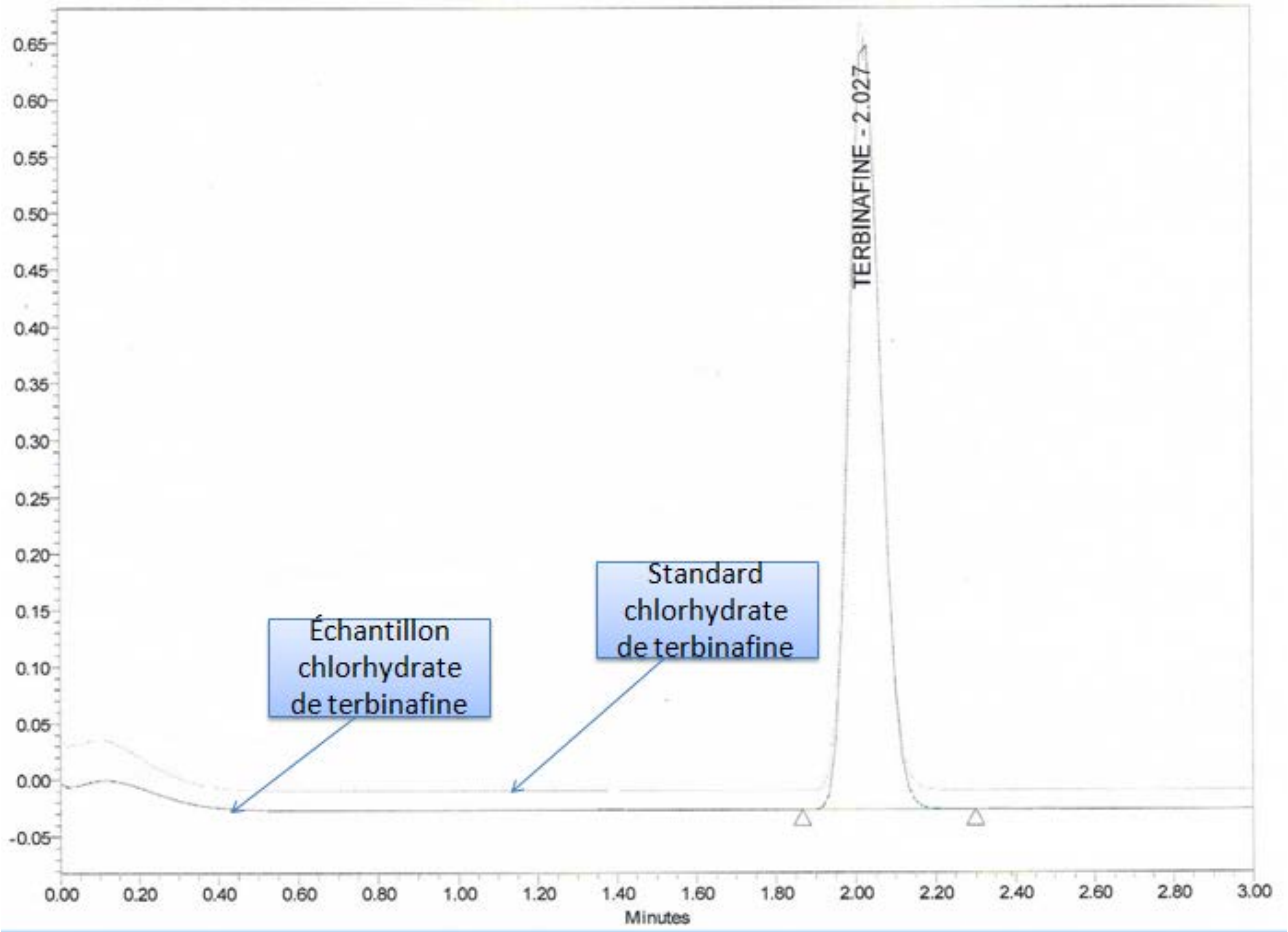


Figure 28 : LAMIDAZ1%(0.05mg/ml) et chlorhydrate de terbinafine (0.05 mg/ml); phase mobile acétonitrille /Tampon phosphate (50/50), λmax= 283nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°, v.d= 20µl.

D'après l'analyse du chromatogramme nous avons obtenu le tableau ci-dessous :

Tableau 14-résultat d'identification de LAMIDAZ1% par HPLC.

Nom	Injection	Temps de rétention (min)	Surface	Surface%	Hauteur

Std LAMIDAZ	1	2.027	3810012	100.00	677026
Ech LAMIDAZ	2	2.024	3819409	100.00	682734

D'après l'analyse du chromatogramme du mélange de la figure 28 nous n'avons constaté que le résultat du standard et l'échantillon respectivement: temps de rétention (2.027-2.024 min), surface (3810012-3819409), hauteur (677026-682734) est identique donc le produit: crème LAMIDAZ® 1% est conforme.

III.5 Conclusion

D'après les résultats obtenus de l'identification de LAMIDAZ®1% par UV-Visible et HPLC nous constatons que la crème LAMIDAZ®1% et conforme selon les normes en vigueur (monographie de saidal).

IV. Détermination de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ ®1%

Après l'identification de LAMIDAZ1% nous allons vérifier le dosage de l'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% par deux méthodes spectrophotométrie UV-Visible et chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

IV.1 Détermination de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ®1% par UV-VIS

Préparation des solutions :

- **Préparation de la solution standard :**

- Dans une fiole jaugée de 50 ml, nous pesons 50mg de l'Alcool Benzylique, nous le dissolvons avec le méthanol puis nous remplissons jusqu'au trait jaugé avec le même solvant.
- Dans une fiole jaugée de 10 ml nous introduisons 5 ml de la solution précédente puis nous remplissons jusqu'au trait jaugé avec le même solvant.

- **Préparation de la solution échantillon :**

- Dans un bécher, nous utilisons une prise d'essai pesée de 1 g de mélange final LAMIDAZ ®1% dispersée et homogénéisée avec quelques gouttes de méthanol dans un bain ultrason. Ensuite, nous transvasons dans une fiole jaugée de 20 ml puis nous ajoutons du méthanol jusqu'au trait jaugé.après, nous filtrons la solution par filtre seringue 0.45 µm

-- Dans un spectrophotomètre (UV-Vis) nous déterminons les densités optiques de la solution finale standard et échantillon à $200 < \lambda max < 400$ nm, solution blanche : méthanol.

IV.2 Détermination de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ ®1% par HPLC

- **Conditions opératoire :**

- Température de four : 25°C
- Longueur d'onde : 220 nm pendant 4 min puis 252 nm
- Débit : 1ml/min
- Quantité injectée : 10 µl
- Colonne : C8 (250*4.6nm)

Préparation des solutions :

- **Préparation de la phase mobile :**

La phase mobile est composée du mélange méthanol/Acétate d'ammonium (V/V : 65/35), Pour obtenir 500 ml de la phase mobile nous préparons 325 ml de méthanol et 175 ml d'acétate d'ammonium

Le tampon Acétate d'Ammonium d'une concentration de 6.9 g/l a été préparé comme suit : en dissolvant une masse de 1.38g d'Acétate d'Ammonium dans 200 ml d'eau distillée, le pH de cette solution a été ajusté par l'acide phosphorique.

Puis nous dégazons par bain ultrason pendant 5 min à 40 C° ensuite, nous filtrons sous vide la solution par filtre (0.45 µm), après nous mettons la solution dans un bain ultrason une 2ème fois pendant 5 min à 40 C°

- **Préparation de la solution standard**

✓ préparation de la solution mère [Ter : 4mg/ml] ; [AB : 8mg/ml].

Nous pesons 200 mg du principe actif chlorhydrate Terbinafine et 400 mg d'alcool benzylique dans une fiole jaugée de 50 ml, ils sont été dissous dans 50 ml de méthanol, nous agitons pour bien dissoudre. Cette solution standard mixte a été diluée avec la phase mobile et elle a été utilisée pour préparer la courbe d'étalonnage.

✓ Préparation des solutions filles :

On prépare six (06) dilutions de 0.4 mg/ml jusqu'à 2.4 mg/ml à partir de la solution mère. Ces dilutions sont données dans le tableau suivant :

Tableau 15- Préparation des solutions filles.

Cde la solution fille TC (mg/ml)	0.2	0.4	0.6	0.8	1	1.2
C de la solution fille AB (mg/ml)	0.4	0.8	1.2	1.6	2	2.4
Volume de la solution mère (ml)	1	2	3	4	5	6
Volume de la phase mobile (ml)	19	18	17	16	15	14

Exemple : pour préparer la dilution de 0.4 mg/ml, nous prélevons 1 ml de la solution mère et nous complétons jusqu'au 20 ml par la phase mobile.

- **Préparation des échantillons**

Environ 03 g de crème (LAMIDAZ®1%) contenant Chlorhydrate de terbinafine est extrait avec 10 ml de méthanol et nous faisons passer la solution dans un bain à ultrason pour le dégazer pendant 5 min à 40 C°.Après le refroidissement, l'extrait est filtré à travers un filtre Whatman de 0,45µm. 2 ml de la solution filtrée est diluée à 10 ml avec la phase mobile.

IV.3 Résultat et interprétation de dosage de l'Alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% par spectrophotométrie UV-Visible

Le spectre Alcool Benzylique standard de référence à une concentration de 0.5 mg/ml dans le méthanol est représenté dans la figure suivante :

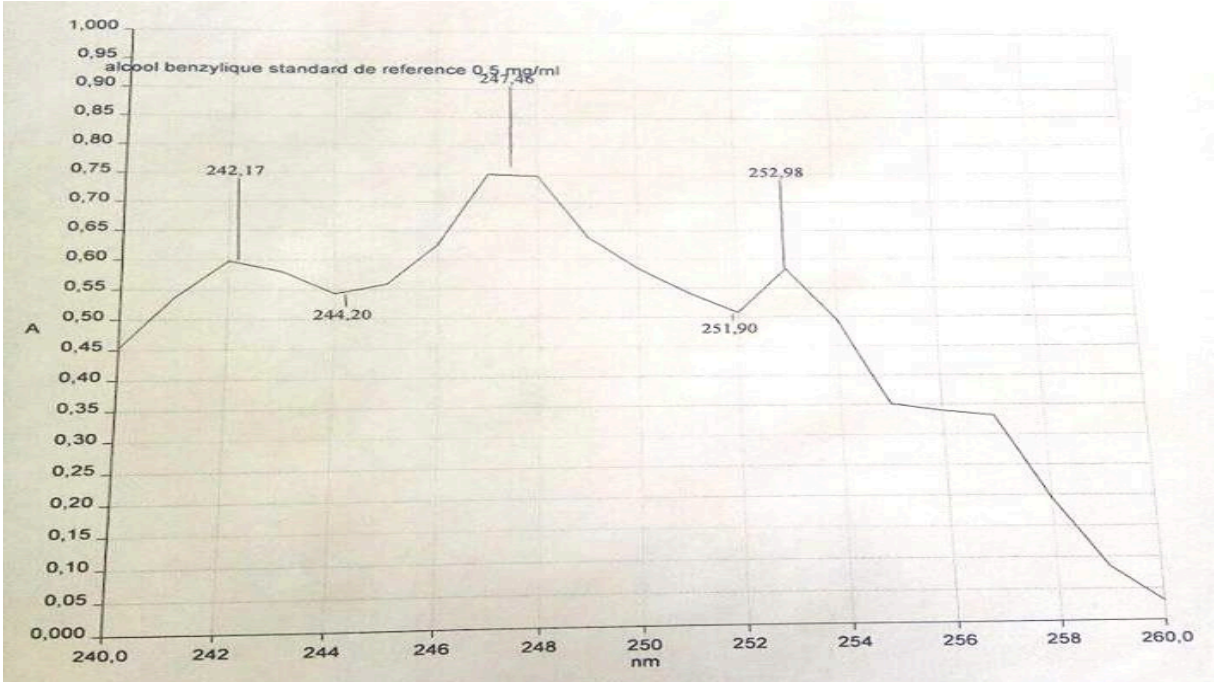


Figure 29 : Spectre UV de l'alcool benzylique de concentration 0.5mg/ml.

Le résultat obtenu par la figure 29 est ordonné dans le tableau suivant :

Tableau 16-λmax et DO obtenue par UV-Visible.

λmax (nm)	**DO**
242.17	0.5980
247.46	0.7501
252.98	0.5834

D'après l'analyse de ces résultat nous avons constaté que l'Alcool Benzylique standard est absorbé en 3 λmax (Tableau16) à DO<1.

Le spectre de l'échantillon d'alcool benzylique à une concentration de 0.5 mg/ml dans le méthanol est représenté dans la figure suivante :

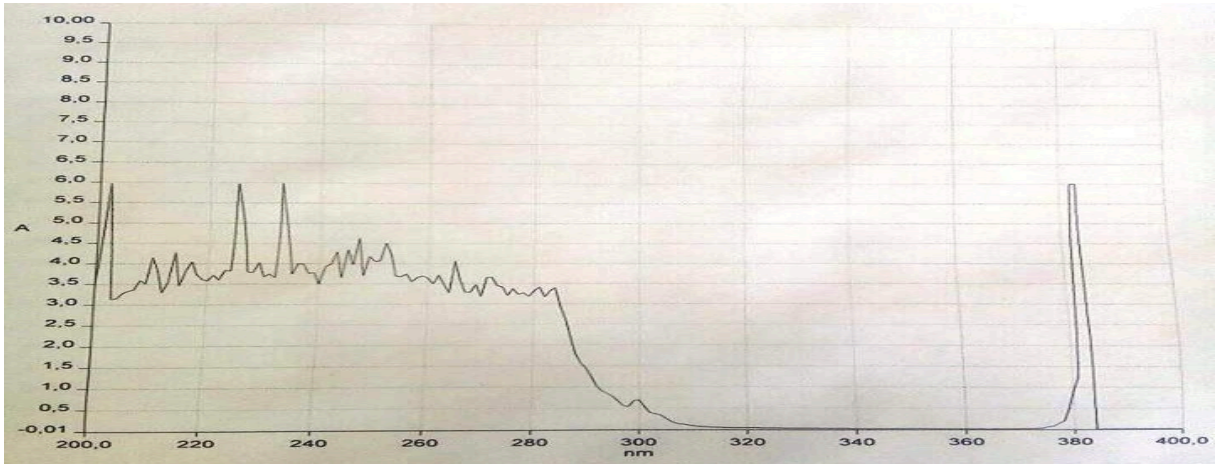


Figure 30: Spectre UV de l'échantillon (l'AMIDAZ®1%) de concentration 0.5 mg/ml, blanc: méthanol

En comparaison avec λ max du standard (tableau-16), nous avons obtenu d'après cette figure le tableau suivant :

Tableau 17-λ max et DO obtenue par UV-Visible.

λ max (nm)	**DO**
242	3.9869
247	4.6300
253	4.2292

En comparant ces résultats (tableau 17) avec les résultats de standard (tableau 16), nous constatons qu'aux mêmes λmax :(242-247-253 nm) nous trouvons que les DO du standard (0.5980-0.7501 - 0.5834) sont<1, mais les DO d'échantillon (3.9869-4.6300-4.2292) sont >1, donc les résultats ne sont pas identiques.

Cette différence est due à l'existence de plusieurs excipients dans LAMIDAZ®1%, qui peuvent être absorbés dans les mêmes λ max comme le principe actif (chlorhydrate de terbinafine)

En conclusion, les résultats de cette étude montrent que l'absorbance d'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% n'est pas nettement acceptable donc le choix du dosage d'alcool benzylique dans LAMIDAZ ®1% par UV-VIS n'est pas adéquat.

IV.4 Résultat et interprétation du dosage de l'Alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% par La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

a) Le dosage d'Alcool Benzylique dans le standard de LAMIDAZ®1% par HPLC est la détection à deux différents λ : 220 et 252 nm

- Les chromatogrammes à **λ max= 252 nm**

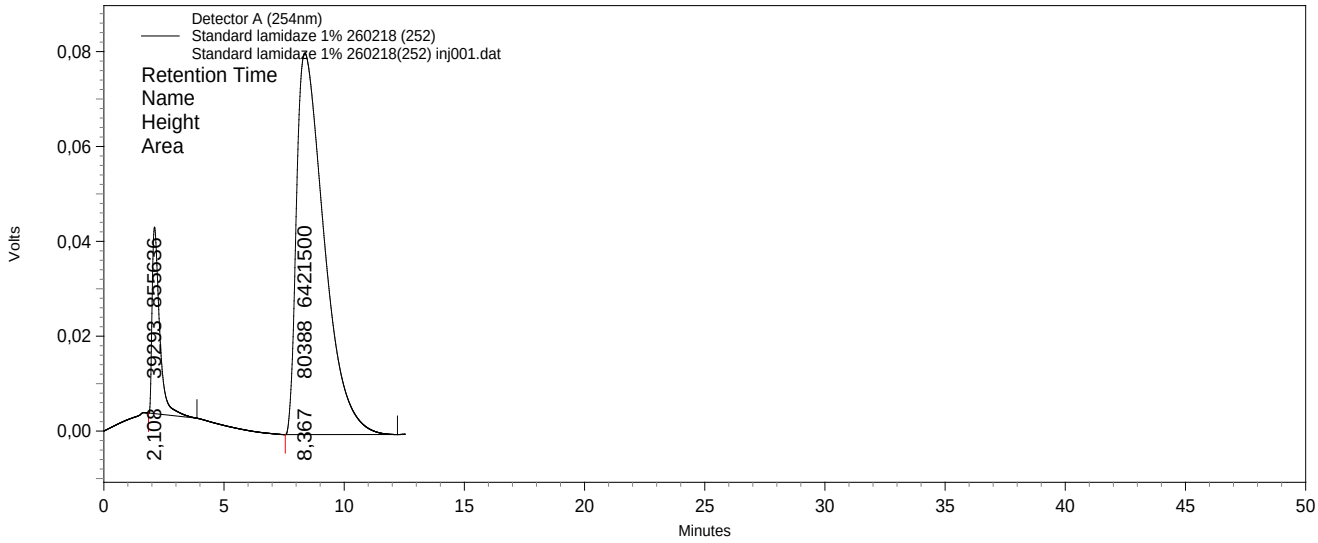


Figure 31 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 0.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

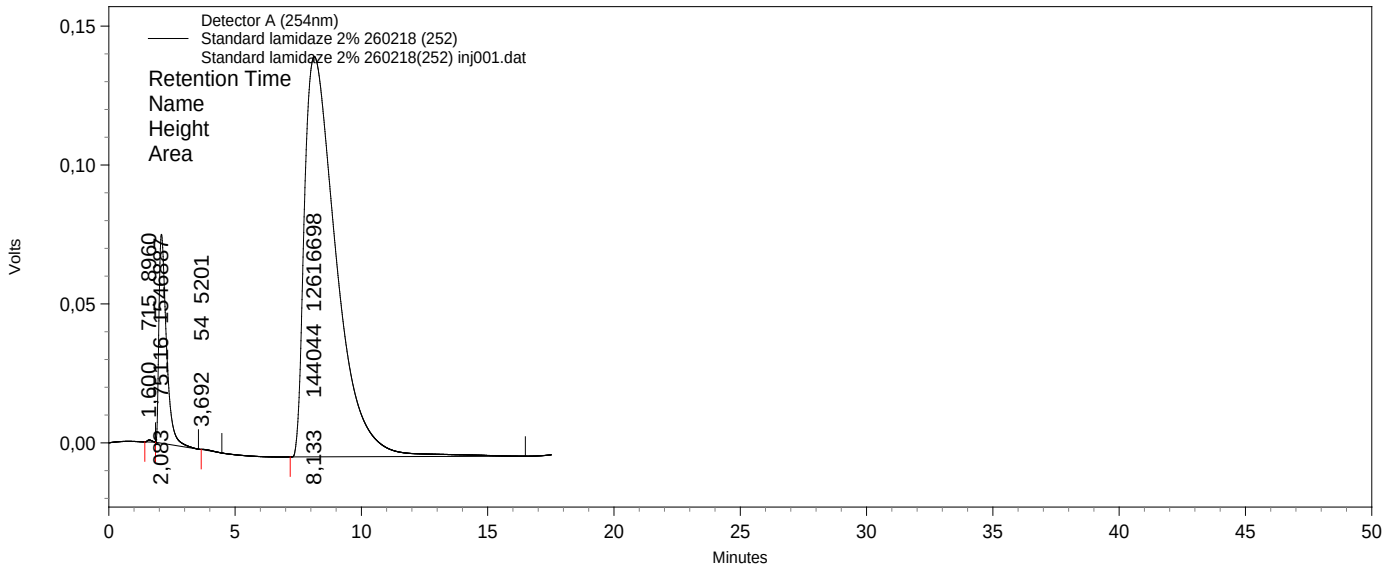


Figure 32 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 0.8 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

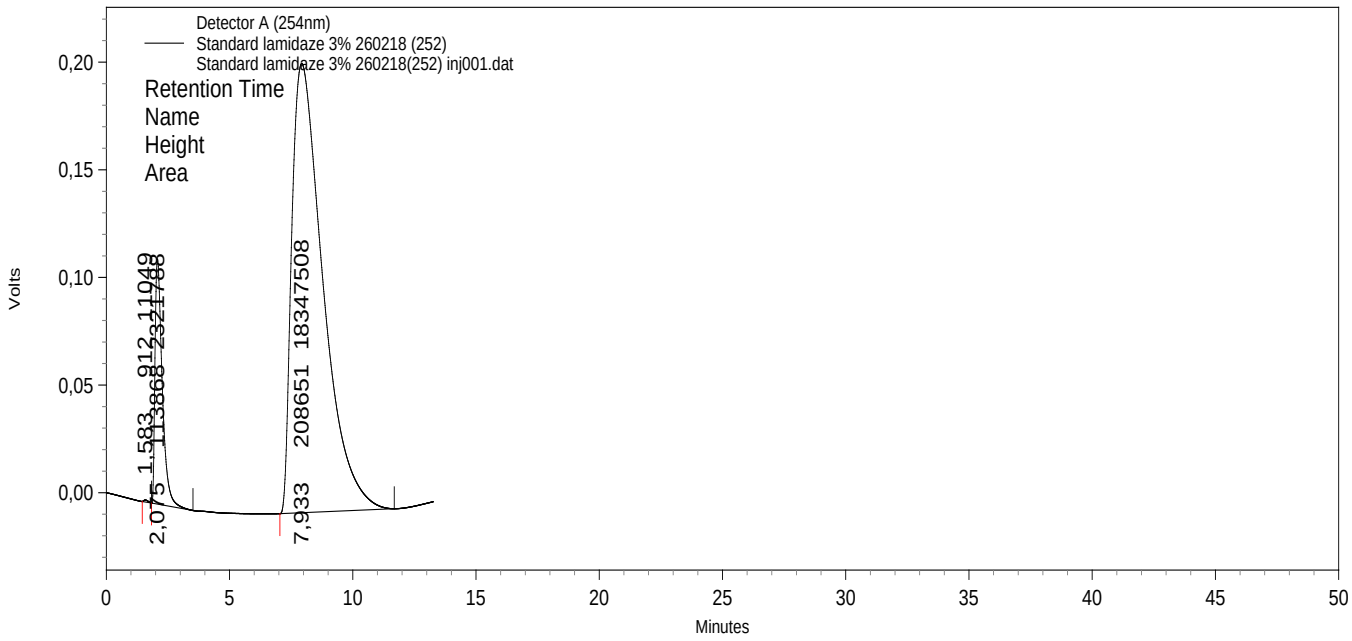


Figure 33 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ®1% 1.2 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

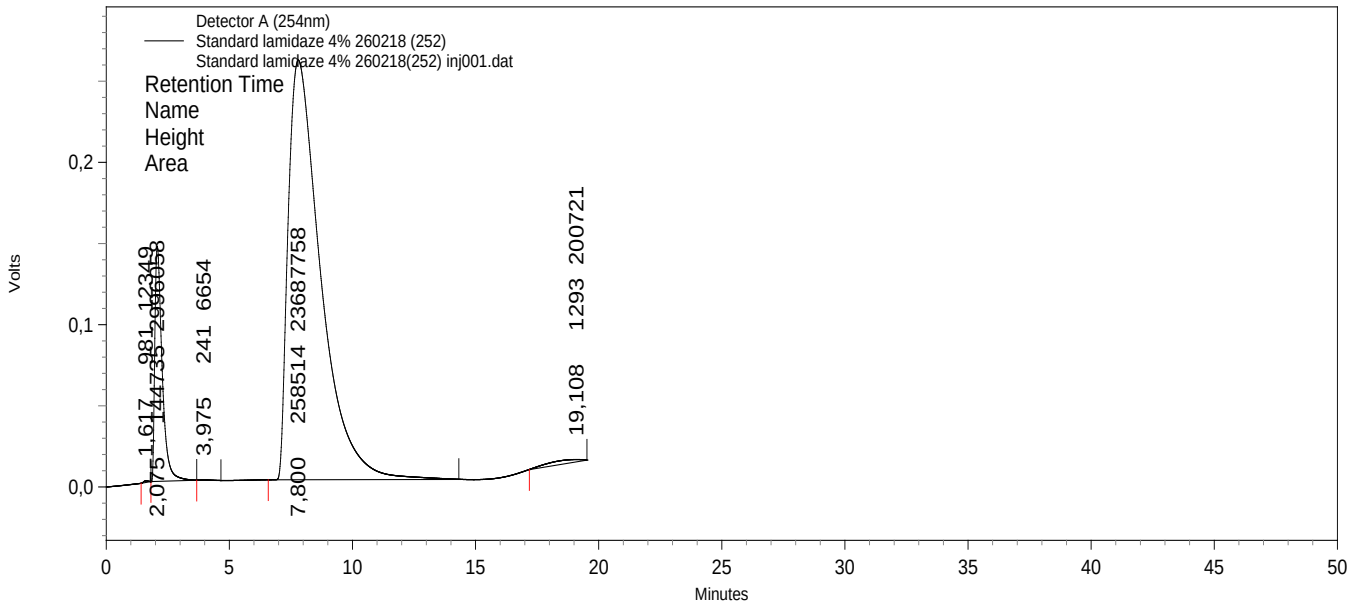


Figure 34 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ®1% 1.6 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

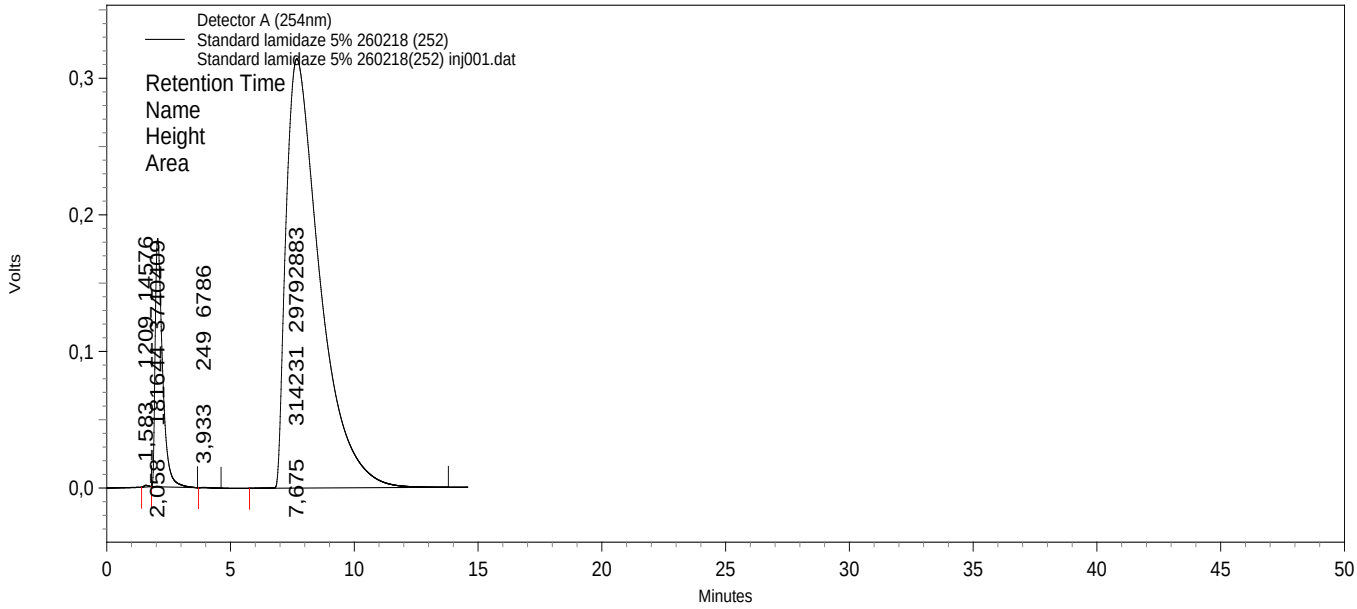


Figure 35 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ®1% 2.0 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

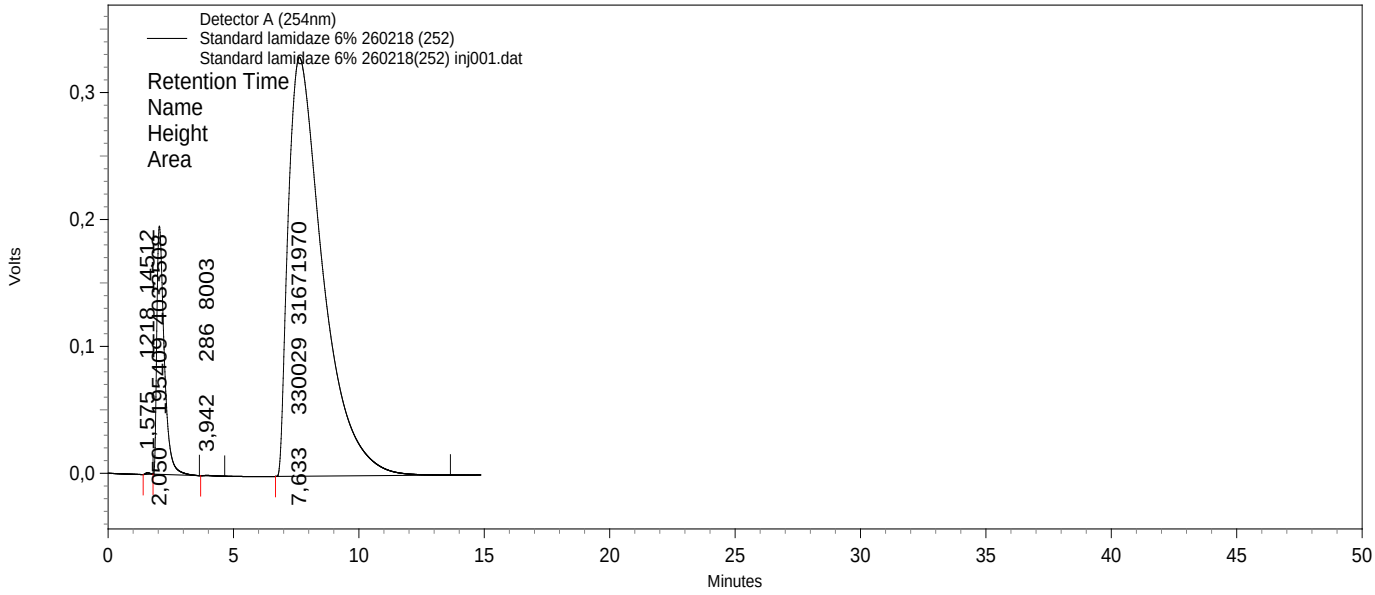


Figure 36 : Chromatographie du dosage standard de LAMIDAZ®1% 2.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

Les informations obtenues par les chromatogrammes à λ= 252 nm sont groupées dans le tableau 18.

Tableau 18- résultats obtenues par les chromatogrammes à λ= 252 nm.

	Alcool benzylique			
Concentration (mg/ml)	Temps de Rétention	Surface	Hauteur	Absorbance
0.4	2.108	855636	39293	0.042
0.8	2.083	1546887	75116	0.075
1.2	2.075	2321788	113868	0.11
1.6	2.075	2996058	144735	0.15
2.0	2.058	3740409	181644	0.18
2.4	2.056	4033508	195409	0.19

D'après l'analyse du tableau 18 nous trouvons que :

- Quand la concentration est augmentée de 0.4 jusqu'à 2.4 mg/ml, le temps de rétention reste le même, tandis que les valeurs de la surface, la Hauteur et l'Absorbance dans λ=252 nm sont élevées, c'est une relation proportionnelle.

D'après ce tableau nous traçons les courbes suivantes :

Courbe représente la surface en fonction de la concentration : S=f(c) à λ= 252 nm.

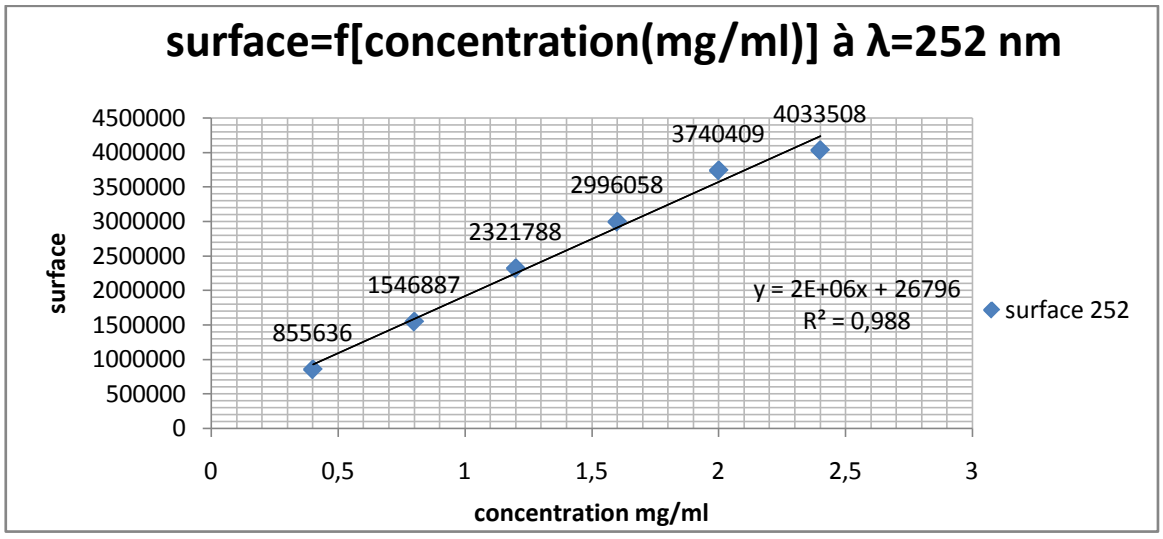


Figure 37 : Courbe représente la surface en fonction de la concentration : S=f(c) à λ= 252 nm.

Courbe représente la Hauteur en fonction de la concentration : H=f(c) à λ=252 nm.

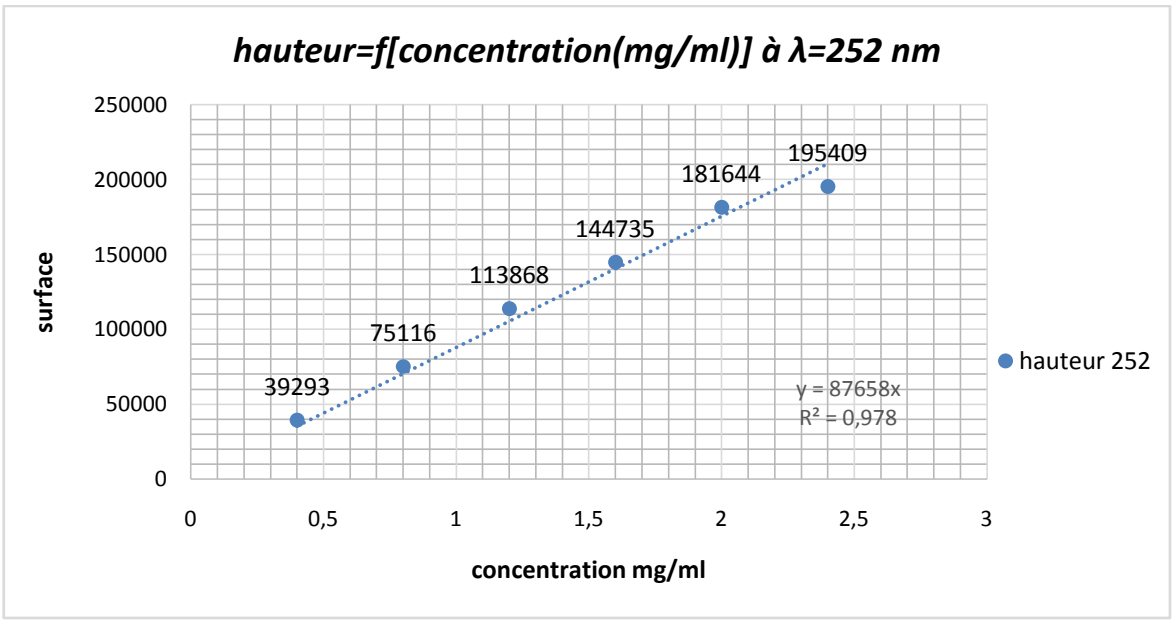


Figure 38 : Courbe représente la Hauteur en fonction de la concentration : H=f(c) à λ=252 nm

Courbe représente l'Absorbance en fonction de la concentration : A=f(c) à λ=252 nm.

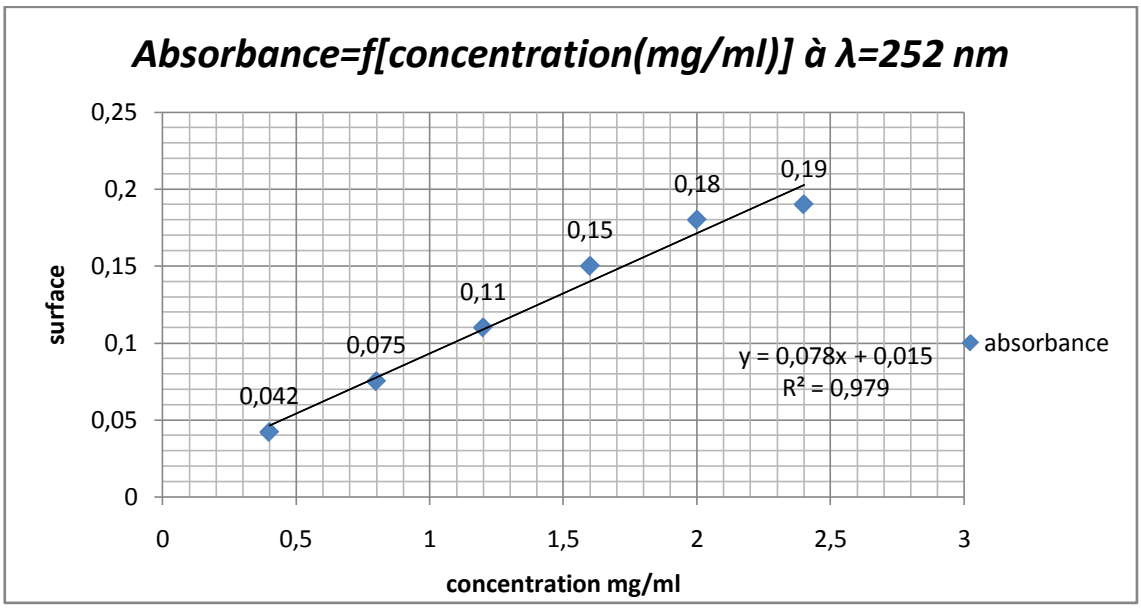


Figure 39 : Courbe représente l'Absorbance en fonction de la concentration : A=f(c) à λ=252 nm.

Les chromatogrammes à λmax =220nm

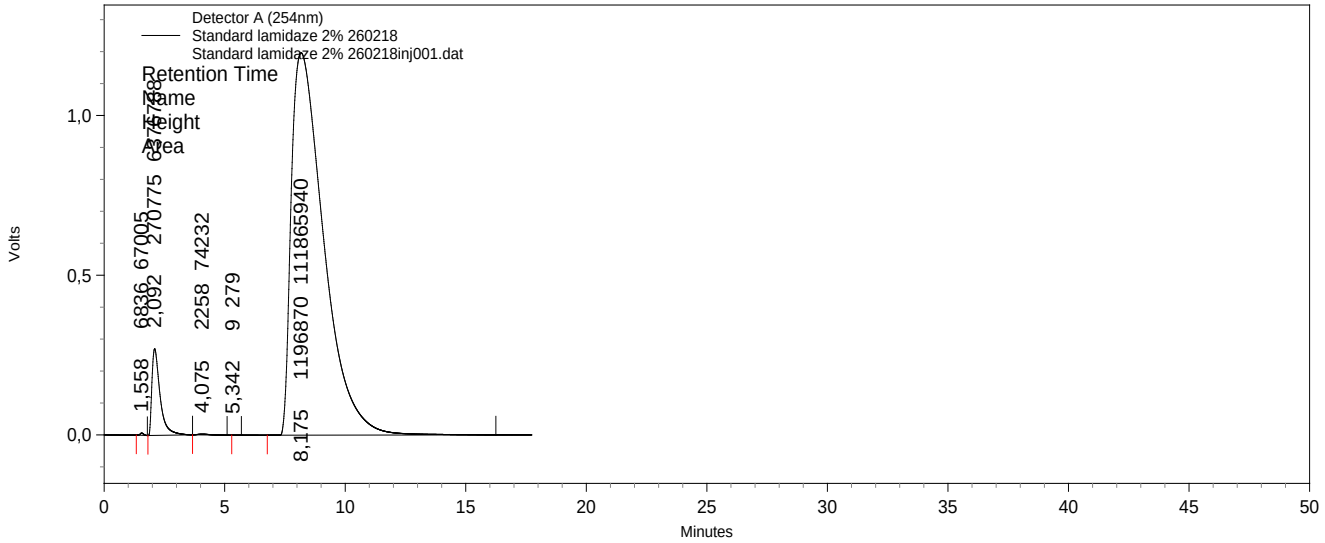


Figure 40 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 0.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax=252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

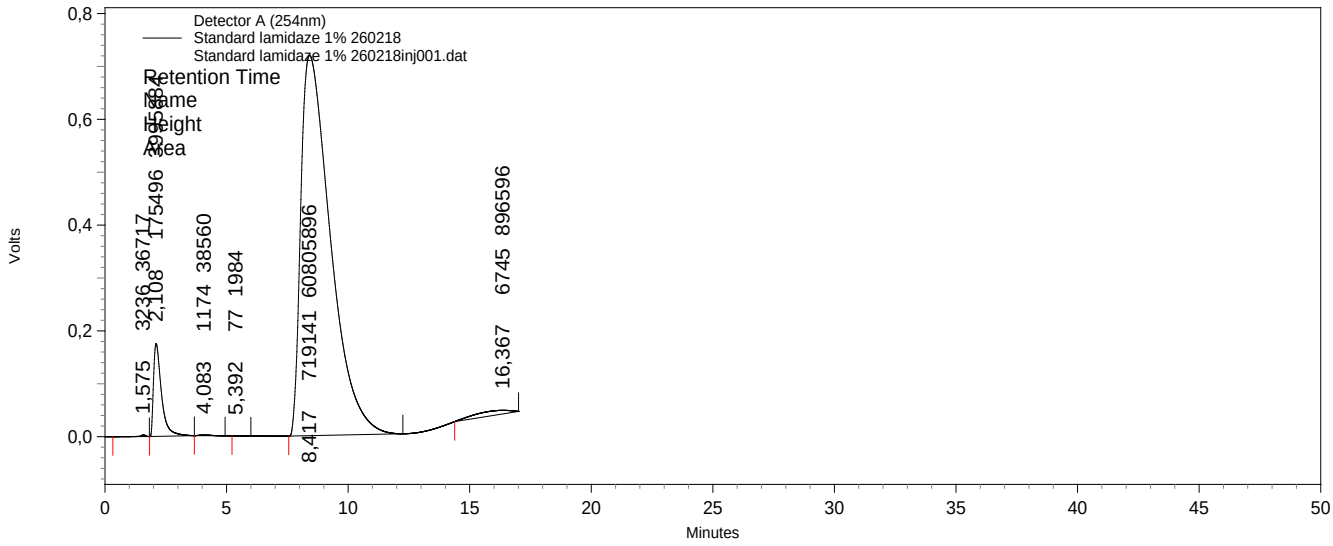


Figure 41 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 0.8 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax=220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

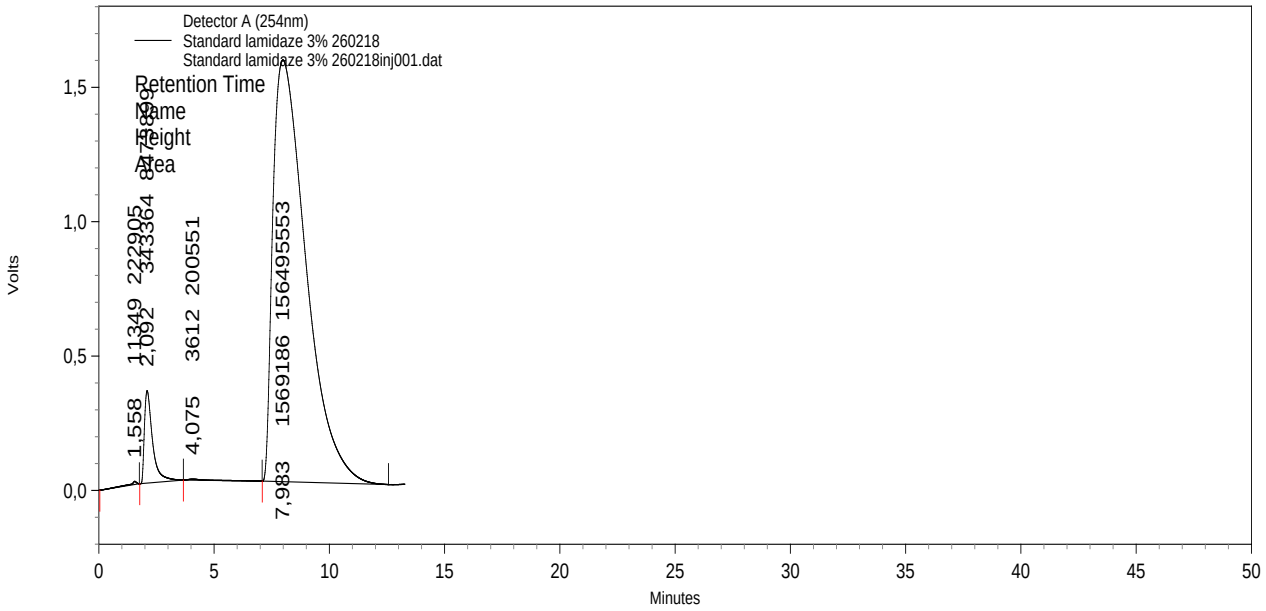


Figure 42 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 1.2 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

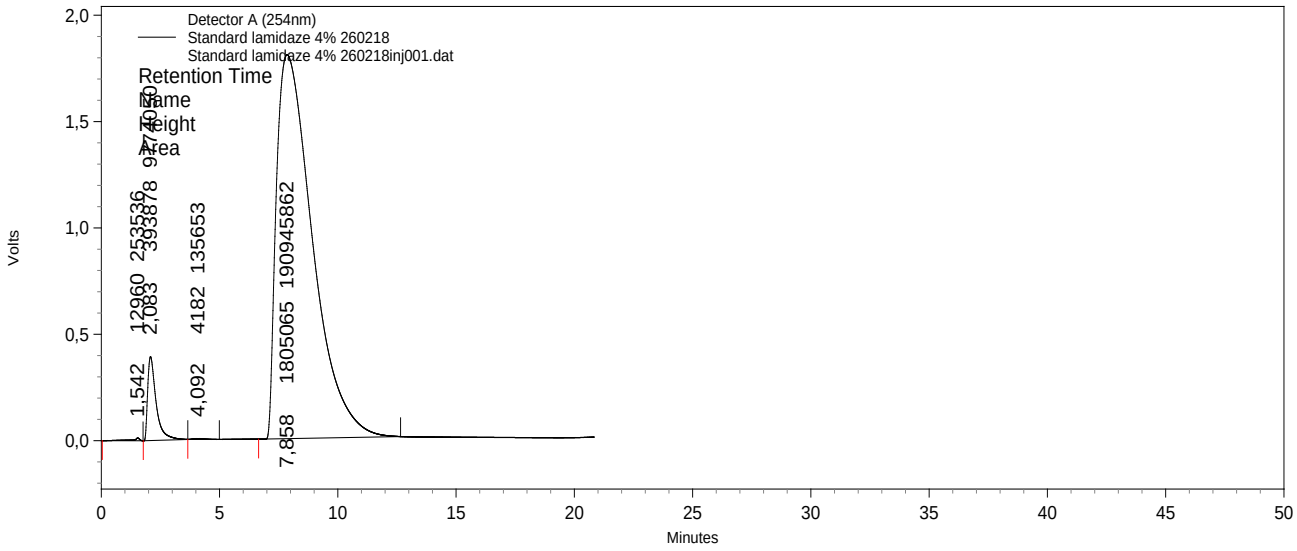


Figure 43 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 1.6 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

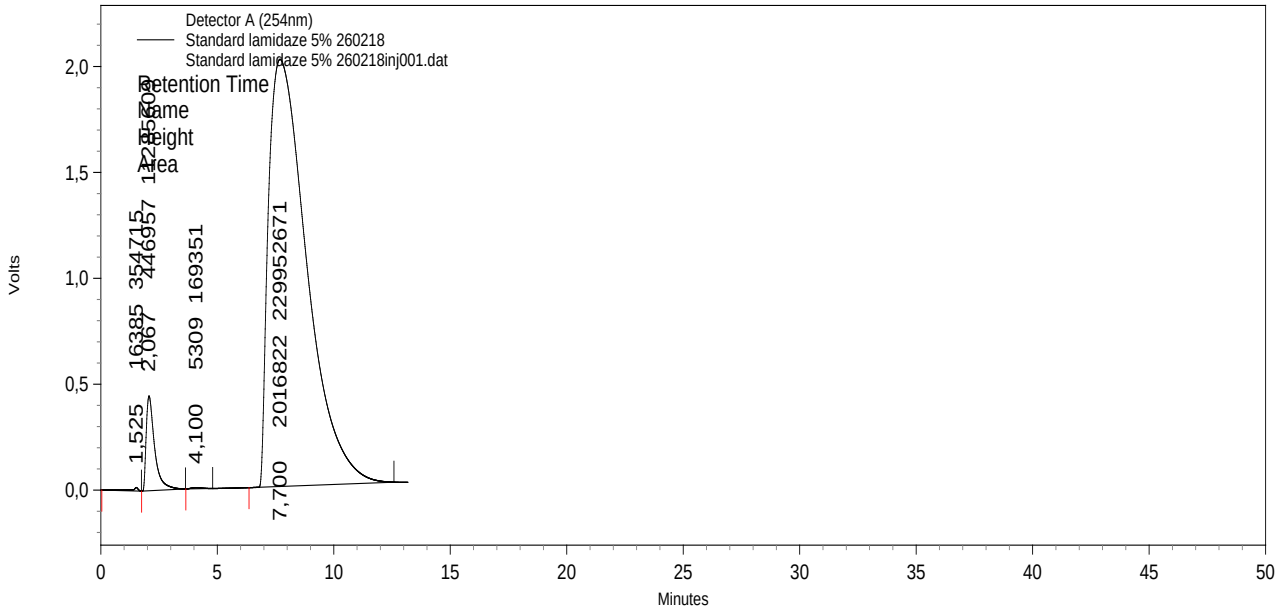


Figure 44 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 2.0 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

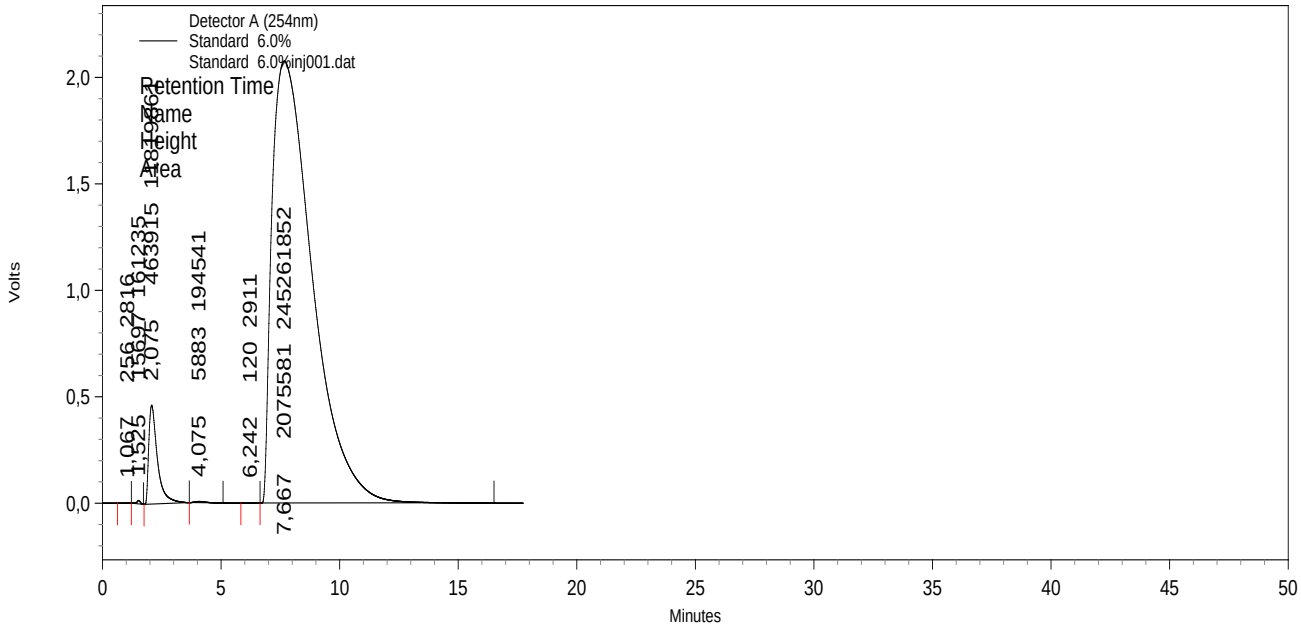


Figure 45 : Chromatogramme du dosage standard de LAMIDAZ®1% 2.4 mg/ml. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax= 220 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

Les informations obtenues par les chromatogrammes à λ= 220 nm sont groupées dans le tableau 19.

Tableau 19- résultats obtenues par les chromatogrammes à λ= 252 nm.

	Alcool benzylique			
Concentration (mg/ml)	Temps de Rétention	Surface	Hauteur	Absorbance
0.4	2.108	3995884	175496	0.19
0.8	2.092	6376788	270775	0.25
1.2	2.092	8473899	343364	0.39
1.6	2.083	9774050	393878	0.4
2.0	2.067	11285609	446957	0.42
2.4	2.075	11819861	463915	0.45

D'après l'analyse du tableau 19 nous trouvons que :

-Quand la concentration est augmentée de 0.4 jusqu'à 2.4 mg/ml, le temps de rétention reste le même, tandis que la surface ; la hauteur et l'absorbance sont augmentées, c'est une relation proportionnelle.

D'après ce tableau nous obtenons les courbes suivantes :

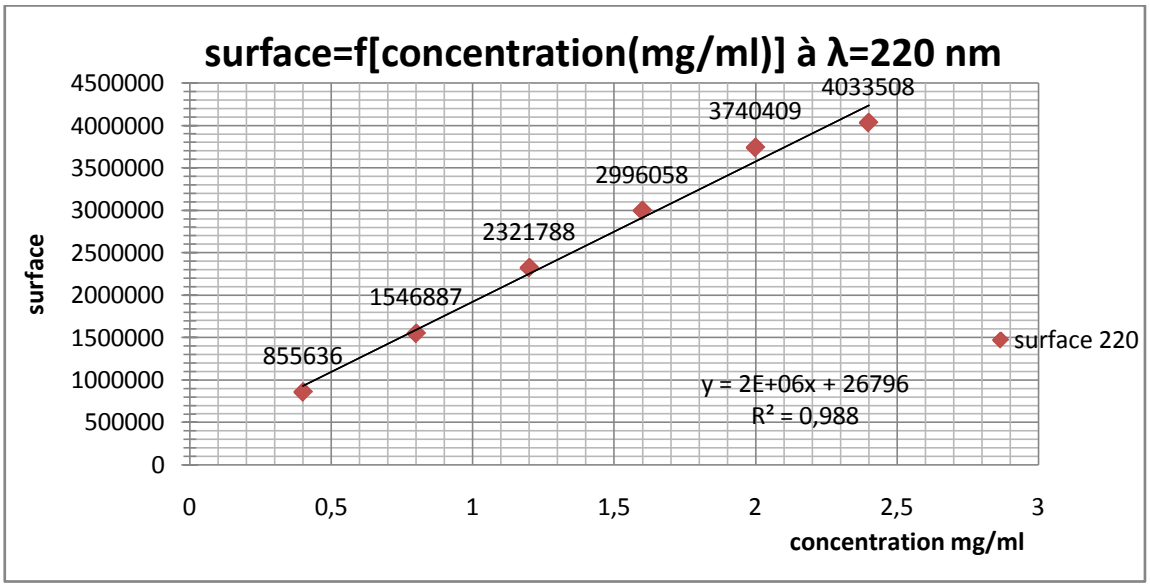


Figure 46 : Courbe représente la surface en fonction de la concentration : S=f(c) à λ= 220 nm.

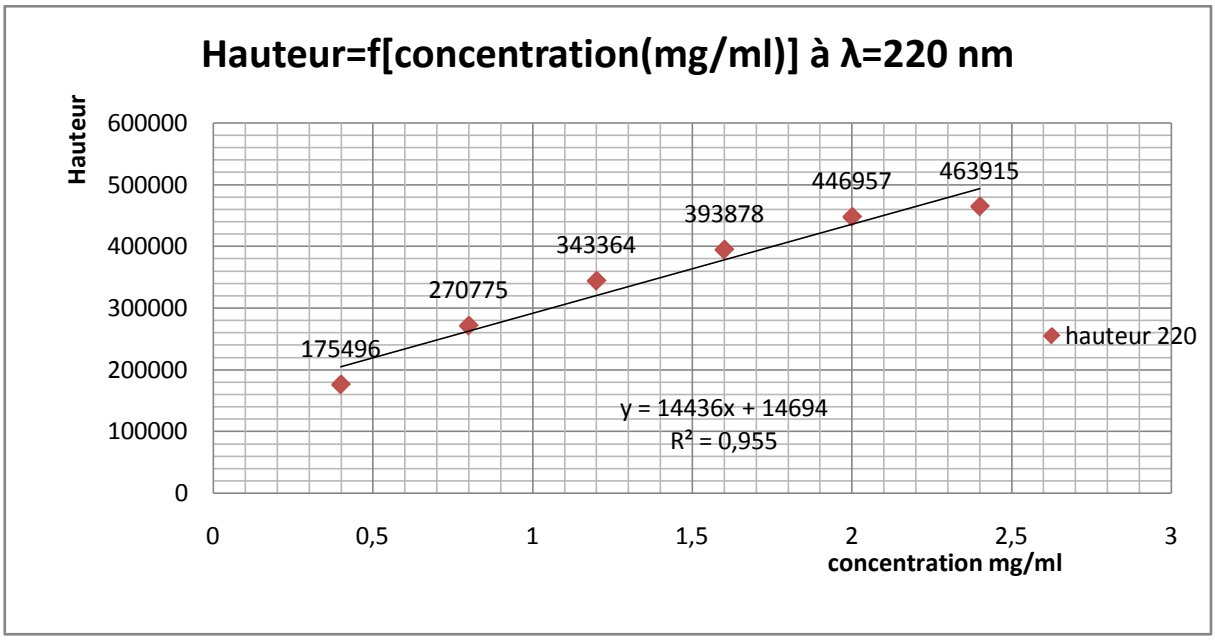


Figure 47 : Courbe représente la Hauteur en fonction de la concentration : Hauteur=f(c) à λ= 220 nm.

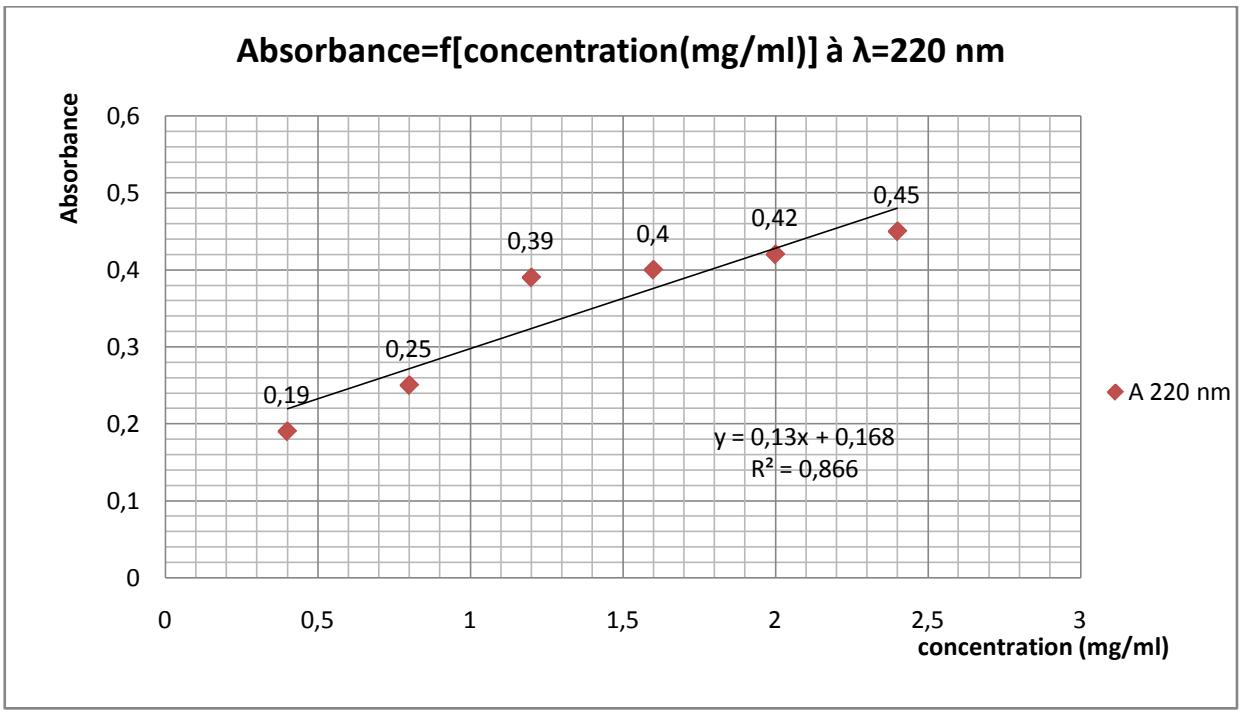


Figure 48 : Courbe représente l'Absorbance en fonction de la concentration : Absorbance =f(c) à λ= 220 nm.

b) Résultat de dosage d'Alcool Benzylique dans l'échantillon de LAMIDAZ®1% par HPLC à λmax = 220 nm

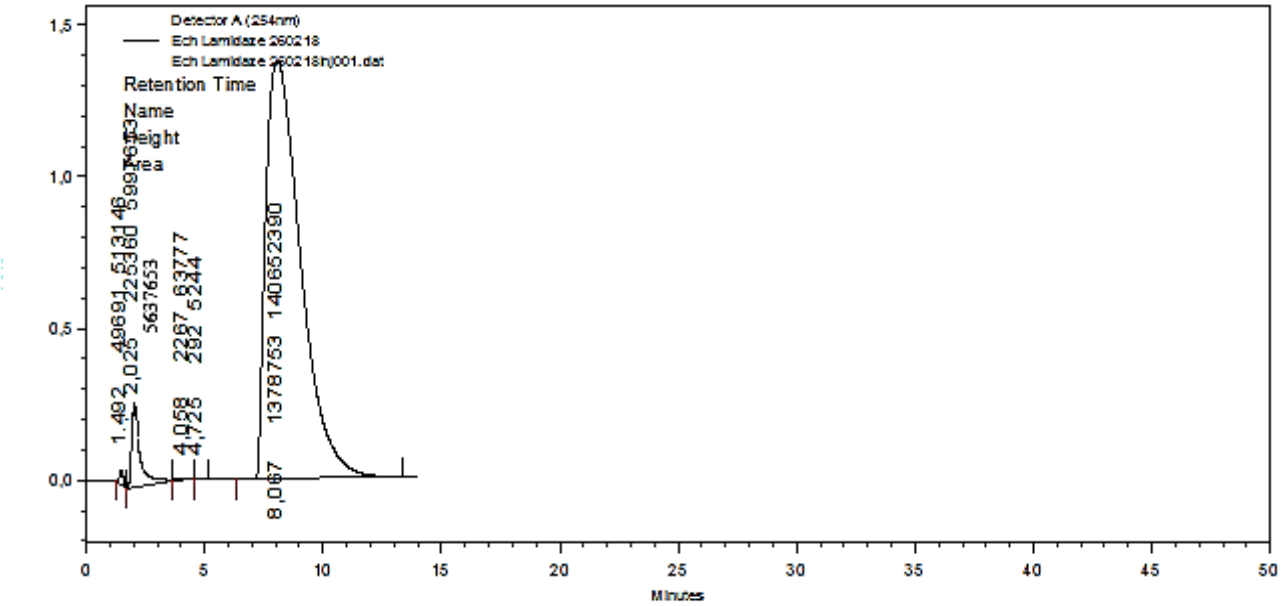


Figure 49 : Chromatographie du dosage échantillon. C8 nm ; phase mobile : méthanol /acétate d'ammonium (65/35), λmax=252 nm, D= 1.0 ml/min, t= 25C°.

Les résultats de chromatogramme de l'échantillon sont ordonnés dans le tableau suivant :

Tableau 20- résultat de l'échantillon à λ=220nm

Temps de rétention (min)	Surface	Hauteur	Absorbance
2,025	5637653	240788	0.25

Pour la détermination de la concentration l'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1%, nous avons comparé les résultats de : surface ; Hauteur et Absorbance d'échantillon (tableau-20) avec les résultats précédents de : surface ; Hauteur et Absorbance de standard, aux deux défirent λ (220-252 nm) par la projection.

Cette comparaison est appliquée sous la forme des courbes : surface ; Hauteur et Absorbance à λ : 252 et 220 nm, en fonction de la concentration (mg/ml).

Le tracé de la variation de la surface en fonction de la concentration d'AB est représenté par la figure suivante :

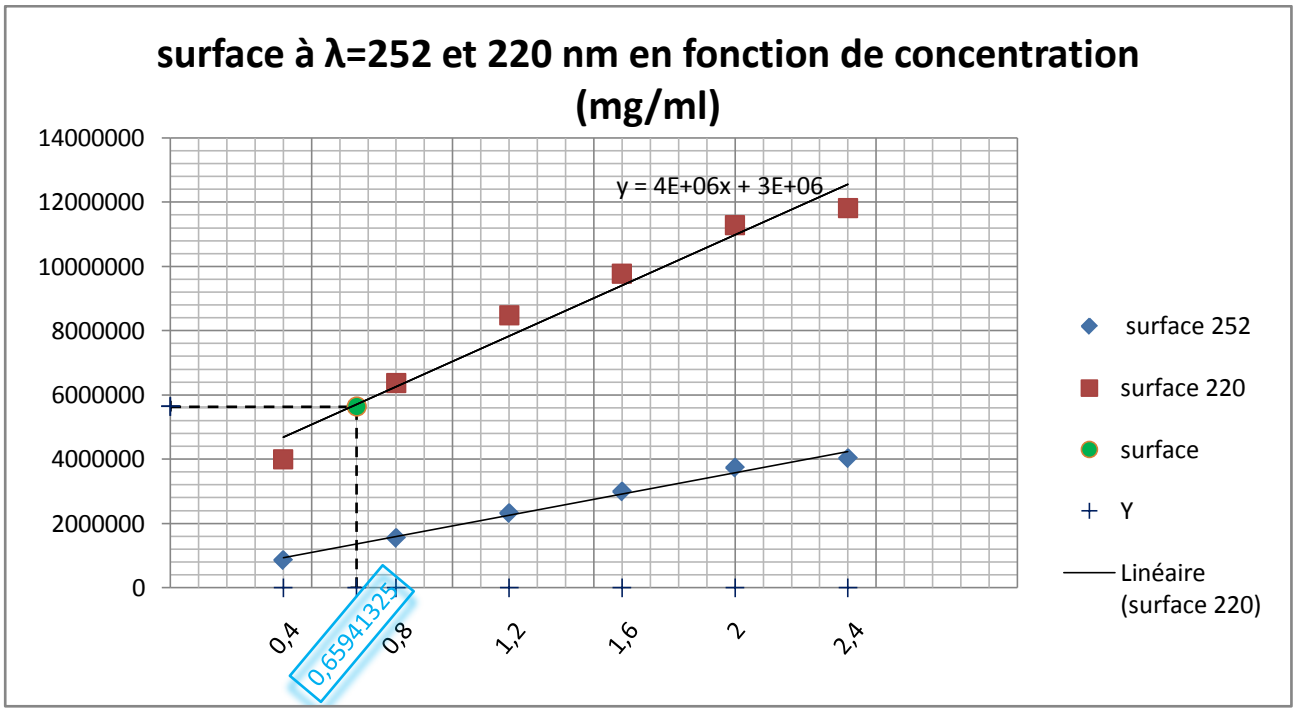


Figure 50 : variation de la surface en fonction de la concentration d'AB (mg/ml).

Le tracé de la variation de l'Hauteur en fonction de la concentration d'AB est représenté par la figure suivante :

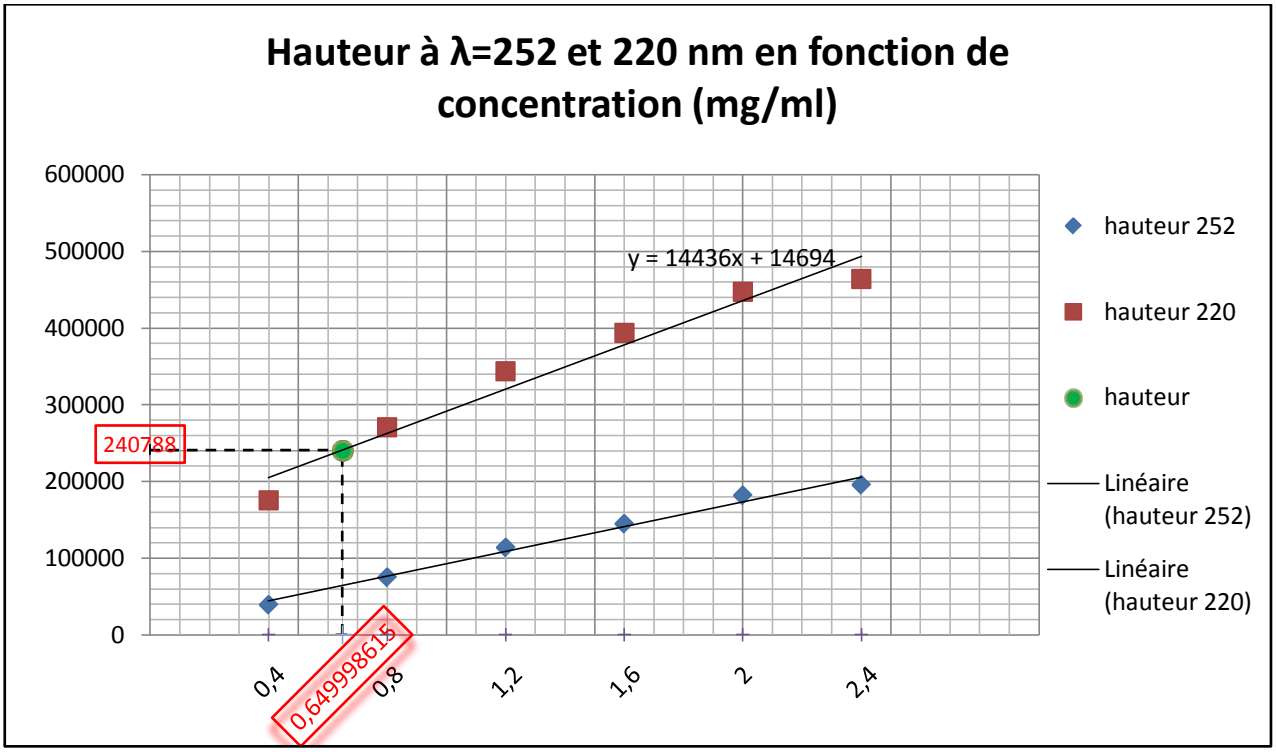


Figure 51: variation de l'Hauteur en fonction de la concentration d'AB (mg/ml).

Le tracé de la variation de l'Absorbance en fonction de la concentration d'AB est représenté par la figure suivante :

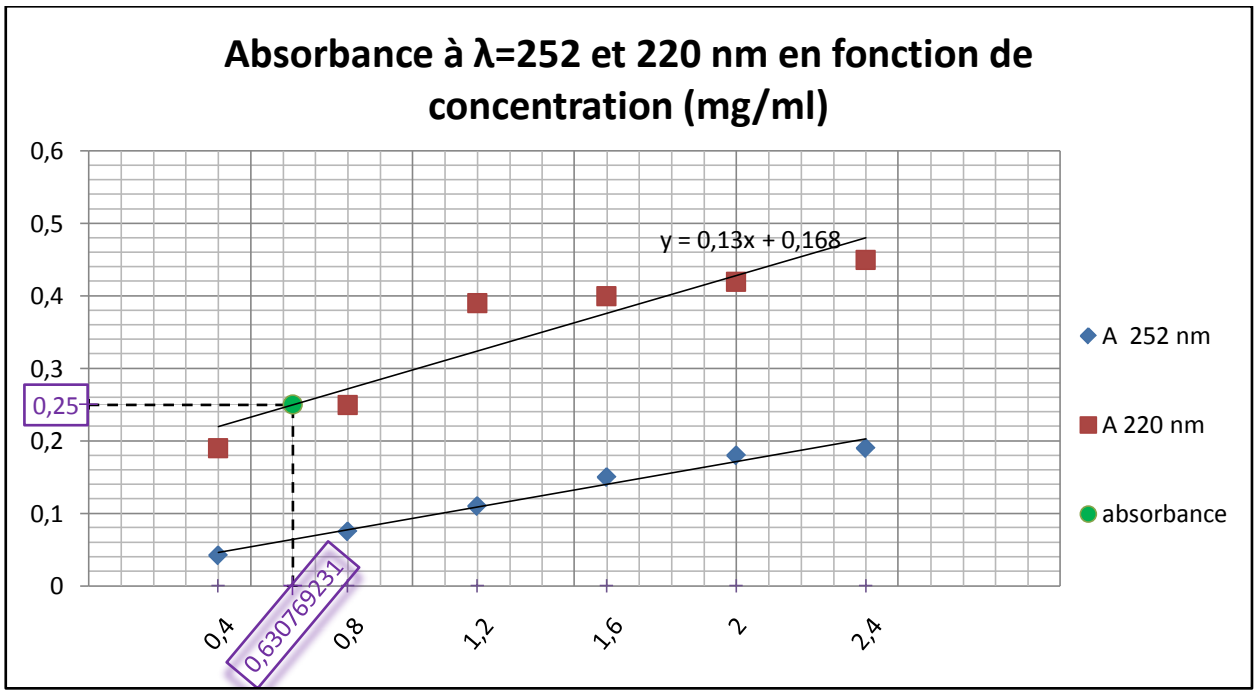


Figure 52: variation de l'Absorbance en fonction de la concentration d'AB (mg/ml).

D'après l'analyse des courbes d'étalonnage (figure : 50-51-52) nous trouvons que :

Dans la courbe de variation de la surface en fonction de la concentration d'AB (mg/ml) : la surface d'échantillon(5667653) traverse linéaire à λ=220 nm dans un point de concentration (**0.66 mg/ml**), mais il ne traverse pas linéaire à λ=252 nm.

Dans la courbe de variation de la Hauteur en fonction de la concentration d'AB (mg/ml) : la Hauteur d'échantillon(240788) traverse linéaire à λ=220 nm dans un point de concentration (**0.65 mg/ml**), mais il ne traverse pas linéaire à λ=252 nm.

Dans la courbe de variation de l'Absorbance en fonction de la concentration d'AB (mg/ml) : l'Absorbance d'échantillon (0.25) traverse linéaire à λ=220 nm dans un point de concentration (**0.63 mg/ml**), mais il ne traverse pas linéaire à λ=252 nm

Avec ce résultat, nous pouvons observer que les valeurs des concentrations obtenues sont très proches (**0.66-0.65-0.63 mg/ml**). A partir de ces concentrations nous avons calculé le pourcentage d'AB dans LAMIDAZ®1% pour la surface, la Hauteur et l'Absorbance selon le calcul suivant :

Le pourcentage d'AB dans LAMIDAZ®1% pour la surface :

60 mg/ml ⟶ 100 %

0.66 mg/ml ⟶ x

x = 1.1 %

Le pourcentage d'AB dans LAMIDAZ®1% pour l'Hauteur :

60 mg/ml ⟶ 100 %

0.64 mg/ml ⟶ x

x = 1.08 %

Le pourcentage d'AB dans LAMIDAZ®1% pour l'Absorbance :

60 mg/ml ⟶ 100 %

0.63 mg/ml ⟶ x

x = 1.05 %

La moyenne de ces trois valeurs donne le résultat suivant :

$$x = \frac{1.1+1.08+1.05}{3} \longrightarrow$$ **x = 1.07%**

On conclut que la concentration d'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1% est **0.64 mg/ml**, qui est l'équivalent de **1.07%**

IV.5 Conclusion

En guise de conclusion, la technique d'analyse par chromatographie liquide à haute performance présentée dans ce modeste mémoire est convenable pour le dosage d'AB dans LAMIDAZ®1%.

En effet les conditions chromatographiques et la méthode de dosage adaptée permettent une bonne séparation d'AB dans la crème LAMIDAZ®1% avec un temps d'analyse relativement court.

Ainsi les résultats de la mise au point montrent une bonne linéarité de la technique de dosage du conservateur dans le médicament étudié

Conclusion Générale

Conclusion Générale

L'Alcool benzylique est très utilisé dans les médicaments comme conservateur antimicrobien leur propriété dépendant de leur concentration, le but précis de ce mémoire est de déterminer le taux exact de l'alcool benzylique dans LAMIDAZ®1%, en identifient tout d'abord la crème LAMIDAZ®1%. Donc ce travail aspirait à deux parties :

Le premier est l'identification de la crème LAMIDAZ®1% par deux différentes méthodes Spectrophotométrie UV-visible et chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP)

Les résultats de cette étude montrent que ce médicament LAMIDAZ®1% répond aux normes et ne présente aucune insuffisance ou défaut et est très pur.

Le deuxième partie est la détermination d'alcool benzylique dans la crème LAMIDAZ®1% dont le but de montrer que la concentration du conservateur ne dépasse pas 2% par deux différentes méthodes Spectrophotométrie UV-visible et chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP)

Les résultats de dosage par Spectrophotométrie UV-visible montrent que l'absorbance d'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ®1% n'est pas nettement acceptable donc le choix du dosage d'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ® 1% par UV-VIS n'est pas adéquat.

Les résultats de dosage par chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP) montrer que :

Les valeurs de la Surface ; Hauteur et l'Absorbance sont généralement proportionnelles aux valeurs des concentrations d'Alcool benzylique.

La longueur d'onde optimale pour la détermination d'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ® crème 1% est λ=220 nm.

La concentration détectée de l'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ®1% crème 1% est **0.64mg/ml** ce qui équivaut à **1.07%**, cette valeur est dans l'intervalle de l'activité de l'alcool benzylique (1 à 3%).

La chromatographie liquide haute performance est la meilleure technique utilisée pour le dosage d'Alcool Benzylique dans LAMIDAZ® crème1% qui est bien séparée dans les conditions opératoires déjà décrites.

En effet, la procédure bio analytique de dosage proposée est acceptable et correspond à l'usage pour lequel le suivi thérapeutique pharmacologique est prévisible, ceci témoigne l'aspect pratique et efficace de la technique.

Références

Références :

[1] Pharmacopée européenne 6.0, 2006.

[2] A. Douglas, F. Scoog, J. Holler, A. Nieman, Chimie Analytique, 7e édition, 1997.

[3] Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.].

[4] P. Hallouët, J. Eggers, E. Malaquin-Pavan, Fiches de soins infirmiers ,2006, 2ème édition, 610 pages.

[5] Marti-Mestres G, Nielloud F. Emulsions in health care applications: an overview. J DispSciTechn, 2002. 23: 419-439.

[6] Rita Stiens. Guide pratique : La vérité sur les cosmétiques naturels. Leduc.S, Editions, 2007, 313p, Clamecy.

[7] Felton L. Remington. Essentials of pharmaceutics. Philadelphia.Pharmaceutical press; 2013.p.448- 449.

[8] Doumeix, O. Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1: Les Émulsions. CRDP d'Aquitaine. 2011.

[9] Nadine PIERAT. Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation. Thèse de Doctorat. UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1. 2010. p.7.

[10]Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Nano-emulsions. Current Opinion in Colloid and Interface Science. 10. 2005. 102-110.

[11] Brochette P. Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés. 1999. J2150 : 1-18.

[12] Beylot C. Place de la cosmétologie et de l'esthétique en dermatologie. Dans NouvDermatol. 1998 ; 4 : 244-48. Bibliographie Page 128.

[13] Joachim Allouche. Développement de nouvelles méthodes pour l'élaboration d'émulsions multiples eau/huile/eau. INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE Ecole National Supérieure des Industries Chimique. Discipline : Génie des Procédés. 2003. p.8.

[14] Bhandari, B.R., Dumoulin, E. et H. Richard. Techniques de préparation d'arômes élaborés (chapitre 7) dans Les arômes alimentaires, Éd. Lavoisier, Paris, 1992. 438p.

[15] Guimberteau, F., Dagleish, D. et J.M.J. Bibette. Emulsion multiple alimentaire composée d'une emulsion primaire inverse dispersée au sein d'une phase continue aqueuse. Brevet FR 2 828 378-A1. 2001. 22p.

[16] Anisha Agrawal, Sunisha Kulkarni, Shyam Bihari Sharma. Recent advancements and applications of multiple emulsions. School of Studies in Pharmaceutical Sciences, Jiwaji University, Gwalior, Madhya Pradesh, India.International Journal of Advances in Pharmaceutics. 2015.

[17] pharmacopée européenne 2003, 4éme édition.

[18] Audrey Kerdudo. Optimisation de la conservation des cosmétiques : Impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation. Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Sciences d'UNIVERSITE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS - UFR SCIENCES. 2014. p.18.

[19] A-M Sautter conservation des médicaments stabilité et dates limites d'utilisation CAPP-Info N°7, nov 1999.

[20] fiche(s) de sécurité du Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques [archive], consultée(s) le 9 mai 2009.

[21] Alcool benzylique - Indications, posologie et effets secondaires » issu de Journal des Femmes Santé (santemedecine.journaldesfemmes.com).

[22] Base de données Fiches toxicologiques, sur le site web de l'INRS : www.inrs.fr/fichetox 03/2016.

[23] Alcool benzylique. Notice technique et fiche de données de sécurité. Paris, Norsochimie, 1988

[24] KIRK-OTHMER - Encyclopaedia of chemical technology, 3 e éd., vol. 3. New York, John Wiley and sons, 1981, pp. 793-802.

[25] GRIGNARD V. - Traité de chimieorganique, vol. V. Paris, Masson, 1937, pp. 746-748.

[26] BROWNING E. - Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam, Elsevier, 1965, pp. 393396.

[27] SAX N.-I. - Hazardous chemicals information annual. New York, Van Nostrand Reinhold Information Services, 1986, 1, pp. 352-362.

[28] GRANT M.-W. - Toxicology of the eye. Springfield, Charles C. Thomas, 1974, pp. 184185.

[29] Rouessac Francis, Rouessac Annic, Analyse chimiques, Méthodes et techniques instrumentales modernes, 6e Edition, 2004, p (14-49)

[30] T. Teissier, N. Madet, Compte rendu de TP de spectrophotométrie UV-Visible, université de Créteil ; paris XII, p licence IUP SIAL, 2004.

[31] J. de Graeve, F. Berthou & M. Prost, Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse, Masson, Paris, 1986)

[32] James Henkel. Essentials of drug product quality 1978, The Mosby Company, (pp. 130,133).

[33] Rouessac Francis, RouessacAnnic, Gruche D, « Analyse chimique. Methodes et technique instrumentals modernes » 2eEdition :Dunod. 2004

[34] A. Pryde, M.T Gilbert. Application of hight performance liquid chromatography. John Wilyandsons, New York, 1979

[35] W.J. Munson, Pharmaceutical analysis : Modern Methods, Part B, 1984.

[36] Y.Shen, R.D. Smith, Electrophoresis, High Performance Liquid Chromatography, TELEDYNE ISCO, 2008.

[37] J. J, Kirland, Chromatographie en phase liquide, Pratique et applications modernes, Edition Gauthier-Villars, paris, 1973.

[38] René Laffont, Biologie et multimédia, Université Pierre et Marie Curie- UFR de biologie, 28 juin 2005.

[39] S. Lindsay, High Performance Liquid Chromatography, Acol, London, (1987) P 244

[40] M. Guemet, M, Hamon Abergé de chimie analytique, Tome I, Chimie des solutions, 2éme Edition, 1991, P 238.

Annexes

Annexe 01

Le Groupe SAIDAL

SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2 500 000 000 dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'Etat et les 20 % restants ont été cédés en 1999 par le biais de la Bourse à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques.

Organisé en Groupe industriel, SAIDAL a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.

Le Groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics.
La qualité d'entreprise publique confère à SAIDAL une double vocation:

•Assurer son autonomie financière et sa pérennité en sauvegardant ses équilibres financiers, en veillant à améliorer en permanence la compétitivité de ses produits, à réaliser ses objectifs de croissance et à développer ses ressources humaines.

•Réaliser les objectifs qui lui sont assignés par l'Etat, en sa qualité d'actionnaire principal.

Au titre de sa mission première, SAIDAL a défini les lignes d'actions devant lui permettre d'assurer sa croissance et de conforter sa position de leader dans la production de médicaments génériques.

Au premier rang de ces lignes d'action, figure un plan global et intégré de développement qui accompagne l'expansion du Groupe avec un programme d'actions centré sur la valorisation des ressources humaines, l'amélioration de l'organisation et du système d'information, la promotion de la culture d'entreprise et la mise en œuvre d'une politique efficace de communication:

- ✓ Promouvoir des règles éthiques tendant à la régulation et à l'assainissement du marché du médicament,
- ✓ Contribuer à la réduction des importations,
- ✓ S'ouvrir sur les marchés extérieurs,
- ✓ Accroître le degré de satisfaction des consommateurs.

Historique du Groupe SAIDAL

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

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

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

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

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20 % du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

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

En janvier 2014, Saidal a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : Pharmal, Antibiotical et Biotic.

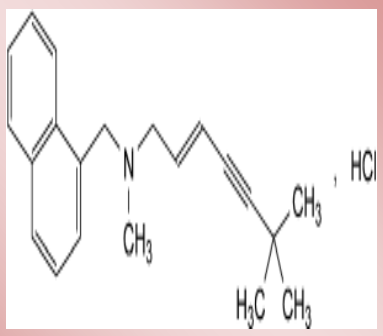
Annexe 02

Les antifongiques

- Les polyènes
- Les echinocandi
- Les azolés
- Les fluoro-pyrimidines

Les allylamines

Structure



Structure de la terbinafine - Antifongiques

Mécanisme action

Leur représentant, terbinafine agit au Niveau des premières étapes de la Synthèse de l'ergostérol en inhibant la Squalène epoxydase.

Elle inhibe ainsi la biosynthèse de l'ergostérol et conduit à La mort cellulaire.

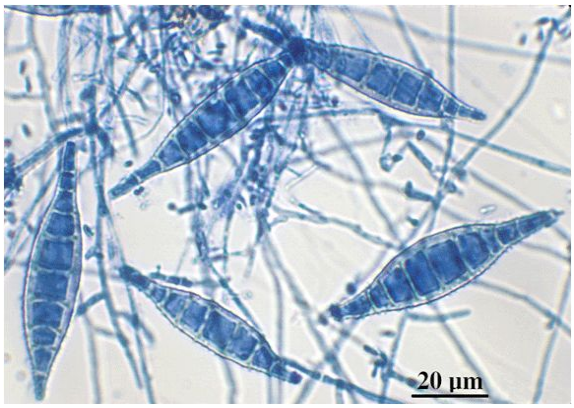
Il existe pour cette classe 2 actions

- **Fongistatique** : le déficit en ergostérol provoque l'arrêt de la croissance fongique.
- **Fongicide** : l'accumulation de squalène dans la cellule sous formes de vésicules lipidiques entraine une rupture des membranes cellulaires.

Annexe 03

Les allylamines est active sur les dermatophytes, levures et champignons suivants :

- les dermatophytes (Microsporum , trichophyton) :

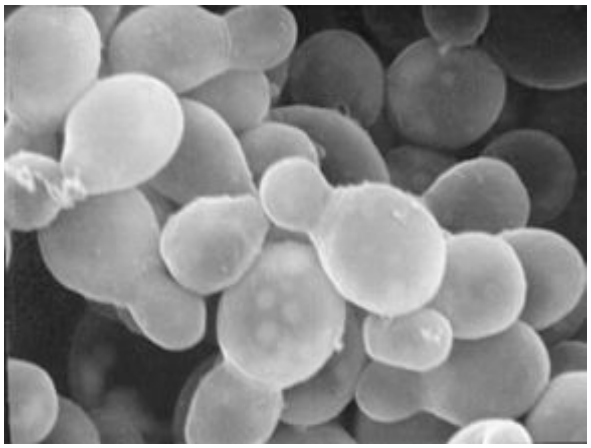


Microsporum

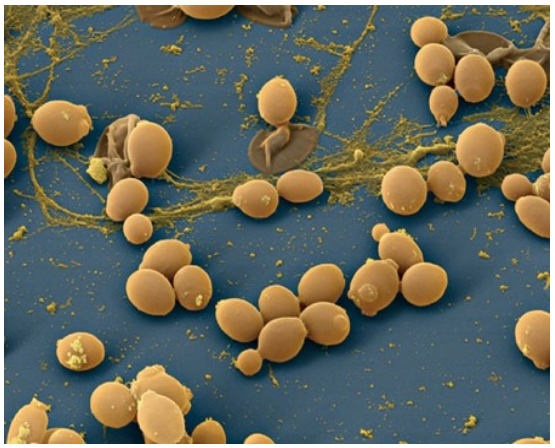


trichophyton

- Les levures (candida, Malassezia furfur ...) :



Malassezia furfur

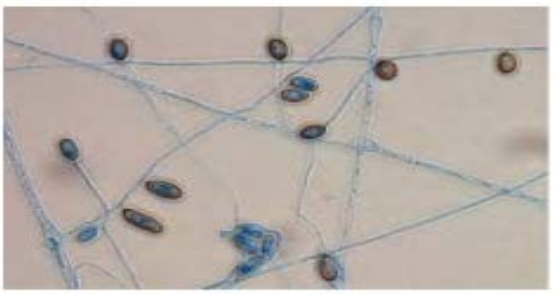


candida

- Certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes



Champignon dimorphe



champignon filamenteu

Annexe 04

Les différentes étapes de production de LAMIDAZ 1%

