République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr.Yahia Fares de Médéa

Faculté des Sciences

Département des Sciences Naturelles et de la Nature

MEMOIRE

Pour l'obtention de diplôme Master Académique

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

- Réalisé par : **MOUDOUD Wissal**

  MERAH Wafaà

Evaluation comparative de deux pommades génériques (MYCOCIDE® 15g et MYCOCINE® 15g) contenant Triamcinolone, Nystatine et Néomycine

Devant les membres de jury :

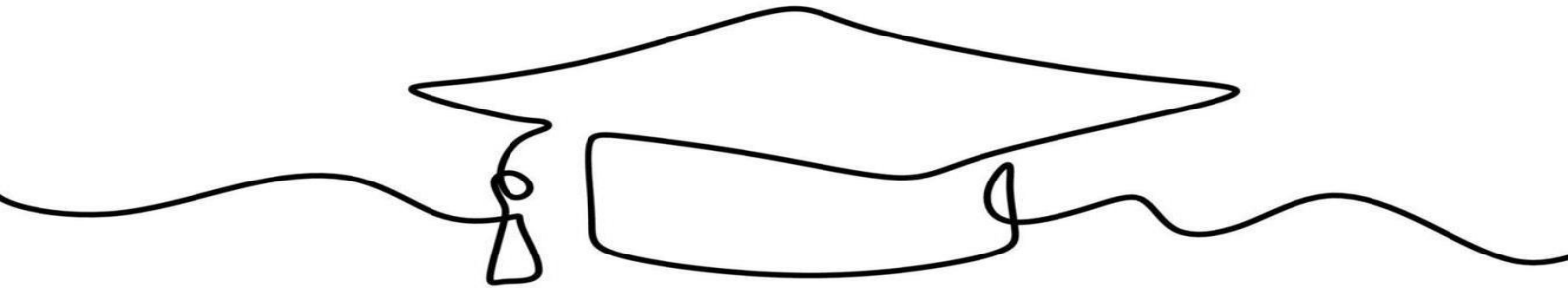
Président **CHAMI. B**	MAA	SNV Médéa
Examinateur **DAHMANI. H**	MCA	ISV Blida 1
Encadreur **CHAABANE A**	Docteur	SAIDAL
Co-encadreur **KAABOUB. E**	MCB	SNV Médéa

Année universitaire : 2024/20



“The only person you are destined to become, is the person you decide to be”

Ralph Waldo Eme



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier ***« Dieu »****, le tout puissant de nous avoir donné la patience, la force et le courage nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.*

Nous adressons nos sincères remerciements à ***Mr. CHABANE Ahmed****, notre encadreur, pour ses orientations précieuses, ses conseils éclairés et son accompagnement constant tout au long de cette recherche. Sa rigueur scientifique et sa bienveillance ont été pour nous une véritable source d'inspiration.*

Nous exprimons également notre profonde gratitude à notre co-encadrant, ***Mr. KAABOUB Elaid****, pour son soutien pédagogique, ses remarques constructives et ses encouragements continus. Sa patience et sa disponibilité ont grandement contribué à la réussite de ce travail.*

Un grand merci à tous les membres du ***département contrôle qualité (DCQ)*** *du groupe* ***SAIDAL****, pour leur accueil, leur encadrement et leur collaboration.*

Nous tenons à remercier tout particulièrement ***Mr. AGOUN Youcef****,* ***Mr BRAHMI Salim****,* ***Mr. LAIDI Karim****,* ***Mr. Oussama****,* ***Mme. Abir****,* ***Mme. Rachida*** *et* ***Mme. Chaima****, pour leur assistance technique, leurs conseils avisés et leur bienveillance tout au long de notre stage.*

Enfin, nos pensées les plus respectueuses vont à ***l'Université Yahia Fares****, qui nous a offert une formation de qualité ainsi que les compétences nécessaires à notre parcours académique et professionnel.*

Nous exprimons nos remerciements les plus vifs et les plus sincères à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin à la réalisation de ce travail, et pour leur amitié que nous n'oublierons jamais.

Dédicaces

Pour chaque début, il y a une fin, et ce qui est beau dans toute fin, c'est la réussite et l'atteinte du but.

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail comme un geste de gratitude :

*À l'homme, mon précieux cadeau de Dieu, à qui je dois la vie, la réussite et tout mon respect : **mon cher père Naçer**.*

*À la femme qui a souffert sans jamais me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : **ma chère mère Fatma**.*

*À ma binôme **MERAH Wafaà**, avec qui j'ai partagé la réalisation de ce mémoire, je tiens à exprimer ma reconnaissance pour sa collaboration et son engagement tout au long de ce travail, en lui souhaitant succès et réussite.*

*Je tiens également à remercier de tout cœur **mes collègues de travail : Mme. ASAKRI Ikram, Mme. Nassira, Mme. SADOUKI Atika**, **Mme. BELAKHAL Sihame, Mme KHANFRI Nour Elhouda , Mme. ALI KHOUDJA Ibtissem** et **Mme. DOUGDAG Chérifa** qui ont été à mes côtés, m'ont soutenue dans les moments difficiles, et n'ont jamais hésité à m'encourager tout au long de ce parcours. Leur bienveillance et leur amitié ont été d'un précieux réconfort.*

Un très grand merci à tous et à toutes.

À tous ceux qui m'ont toujours aidée, encouragée, qui ont été à mes côtés et qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours universitaire.

Wissal

Dédicaces

Et dis : « Seigneur, accrois mes connaissances » [Sourate Taha : 114]

Car derrière chaque réussite se cache un cœur aimant, un regard bienveillante une main tendue...

*À ma mère **MOUZAOUI Chérifa** et à mon père **MERAH Mohamed**, pour votre amour inconditionnel, vos prières et vos sacrifices...*

Je vous dois tout, et je vous aime profondément.

Je tiens à me remercier sincèrement pour ma persévérance, ma patience et pour le chemin que j'ai parcouru jusqu'a aujourd'hui grâce à mes efforts et àmon travail acharné. Un remerciement tout particulier à moi-même.

À mes chers frères et sœurs :

Ahlam, Fatima Zahra, Yamina, Mohamed Ali, Mohamed Ilyes, Imad

***Eddine, Ihsan,** vous avez toujours été ma lumière et mon soutien à chaque étape.*

À ma précieuse binôme et fidèle partenaire de parcours :

***MOUDOUD Wissal**, ce travail est le fruit de nos efforts conjoints.*

*À ma tante bien-aimée **MOUZAOUI Houria**, ma gratitude éternelle pour ton amour et ton soutien.*

À mes chères amies :

***Anfel, Maissaà, Nour El Houda, Amal,** merci d'avoir embelli mon chemin de votre présence lumineuse.*

*À mon estimé professeur **MAAMRI Allal**, et à mon directeur d'école d'enfance, merci pour votre patience, vos conseils et votre inspiration.*

À mes collègues de la pharmacie Ben Khoucha :

***Faïza, Najoua, Asma, Fairouz, Mariem, Wafaà**, merci pour les souvenirs partagés et l'esprit d'équipe chaleureux.*

Enfin, « Et mon succès ne dépend que de Dieu » [Sourate Houd : 88]

Wafaa

Résumé

Cette recherche porte sur l'évaluation comparative de deux pommades génériques formulées à partir des mêmes principes actifs : la Triamcinolone, la Nystatine et la Néomycine. L'objectif est de déterminer leur conformité aux normes pharmaceutiques, en analysant leurs caractéristiques physico-chimiques, microbiologiques et leur potentiel thérapeutique.

Les investigations ont inclus des tests d'identification des substances actives par HPLC (chromatographie liquide à haute performance), CCM (chromatographie sur couche mince) et spectrophotométrie UV, l'observation macro et microscopique des formulations, ainsi que des dosages quantitatifs microbiologiques. Les deux produits ont présenté des profils analytiques conformes, bien que des différences physiques aient été notées : une texture plus épaisse pour MYCOCIDE®, contre une texture plus fluide accompagnée de microbulles pour MYCOCINE®.

Les résultats démontrent une qualité pharmaceutique satisfaisante pour les deux pommades, appuyée par l'absence d'impuretés, de contamination microbienne, et le respect des spécifications analytiques. Ces données confortent l'idée d'une équivalence thérapeutique, malgré des variations formulatoires mineures.

Mots-clés : Pommades, génériques, Triamcinolone, Néomycine, Nystatine, contrôle de qualité.

Abstract

This study focuses on the comparative evaluation of two generic ointments formulated with the same active pharmaceutical ingredients: Triamcinolone acetonide, Nystatin, and Neomycin sulfate. The main objective is to assess their compliance with pharmaceutical standards by analyzing their physicochemical properties, microbiological quality, and potential therapeutic equivalence.

The investigations included identification tests of the active ingredients using high-performance liquid chromatography (HPLC), thin-layer chromatography (TLC), and UV spectrophotometry, in addition to macro- and microscopic examinations of the formulations. Quantitative microbiological assays were also conducted.

Both products demonstrated analytical profiles that comply with pharmacopeial specifications, although slight physical differences were noted: MYCOCIDE® showed a thicker consistency, while MYCOCINE® appeared more fluid with occasional microbubbles.

The results highlight satisfactory pharmaceutical quality for both ointments, evidenced by the absence of impurities and microbial contamination, as well as full compliance with regulatory analytical criteria. These findings support the hypothesis of therapeutic equivalence despite minor formulation differences.

Keywords: Ointments, generic drugs, Triamcinolone, Nystatin, Neomycin, quality control.

ملخص

تركزت دراستنا على التقييم المقارن بين مرهمين جنيسين يحتويان على نفس المواد الفعالة الصيدلانية: تريامسينولون,أسيتونيد، نيستاتين، ونيوميسين سلفات. الهدف الرئيسي هو التحقق من مدى مطابقة هذين المستحضرين للمعايير الصيدلانية من خلال تحليل خصائصهما الفيزيائية والكيميائية، وجودتهما الميكروبيولوجية، وإمكانية تكافؤهما العلاجي.

شملت التحاليل اختبارات تحديد المواد الفعالة باستخدام تقنيات الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء(HPLC) ، والكروماتوغرافيا على طبقة رقيقة(CCM) ، والتحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية(UV) ، بالإضافة إلى الفحوصات العينية والمجهرية للتركيبتين. كما تم إجراء اختبارات ميكروبيولوجية كمية.

أظهرت كلا التركيبتين مطابقة للمواصفات التحليلية المعتمدة، رغم تسجيل اختلافات فيزيائية طفيفة؛ إذ امتاز مرهم ®MYCOCIDEبقوام أكثر كثافة، في حين تميز ®MYCOCINE بقوام أكثر سيولة مع وجود فقاعات مجهرية نادرة.

تؤكد النتائج جودة صيدلانية مُرضية لكلا المنتجين، مدعومة بغياب الشوائب والتلوث الميكروبي، والامتثال التام للحدود التحليلية التنظيمية. وتدعم هذه المعطيات فرضية التكافؤ العلاجي بين المستحضرين، رغم وجود اختلافات طفيفة في التركيبة.

الكلمات المفتاحية :مراهم، أدوية جنيسة، تريامسينولون، نيستاتين، نيوميسين، مراقبة الجودة.

Table des matières

- **LISTE DES FIGURES**
- **LISTE DES TABLEAUX**
- **LISTE DES PHOTOS**
- **LISTE DES ABREVIATIONS**
- **INTRODUCTION**
- **PARTIE 1 SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES POMMADES MEDICAMENTEUSES

I.1 Rappels sur la peau **3**

I.1.1 Constitution… 3

I.1.2 Mécanismes d'absorption cutanée 4

I.2 Les pommades **5**

I.2.1 Classification des pommades **6**

I.2.1.1 Selon leur base 6

I.2.1.2 Selon leur fonction…. 7

I.3 Importance des formes topiques en dermatologie **8**

I.4 Avantages et défis des formulations génériques **9**

I.4.1 Avantages des pommades génériques…. 9

I.4.2 Défis des formulations génériques 9

CHAPITRE II : COMPOSITION DES MEDICAMENTS

II.1 Introduction **10**

II.2 Principe actif (PA) **10**

II.2.1 Définition 10

II.2.2 Classification des principes actifs 10

II.2.2.1 Selon l'effet thérapeutique (Classification ATC)…. 10

II.2.2.2 Selon la structure chimique…. 10

II.2.2.3 Selon le mécanisme d'action 11

II.2.2.4 Selon l'origine 11

II.2.2.5 Selon la pharmacocinétique (Classification BCS) 11

II.2.3 Formulations combinées : Triamcinolone + Nystatine + Néomycine 12

II.3 Les principes actifs formant les deux pommades Mycocide® et Mycocine® **12**

II.3.1 Triamcinolone **12**
II.3.1.1 Définition…. 12
II.3.1.2 Mécanisme d'action…. 13
II.3.1.3 Propriétés pharmacologiques… 13
II.3.1.4 Indications thérapeutiques 14
II.3.2 Nystatine **15**
II.3.2.1 Définition 15
II.3.2.2 Mécanisme d'action… 15
II.3.2.3 Spectre d'activité… 16
II.3.2.4 Pharmacocinétique 16
II.3.3 Néomycine **17**
II.3.3.1 Définition…. 17
II.3.3.2 Mode d'action…. 18
II.3.3.4 Propriétés antibactériennes… 19
II.3.3.5 Résistances éventuelles…. 19
II.4 Excipients **19**
II.4.1 Origine des excipients 19
II.4.2 Principaux rôles des excipients 19
II.4.3 Différents types d'excipients 20
II.4.4 Critères de choix des excipients 22
II.4.5 Excipients Formant une Pommade…. 22
II.4.6 Classification des excipients des pommades…. 22
II.4.6.1 Bases grasses ou hydrophobes **22**
II.4.6.2 Bases absorbantes **23**
II.4.6.3 Bases hydrosolubles **23**
II.4.7 Additifs fonctionnels 24
CHAPITRE III : CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS
III.1 Contrôle de la qualité (QC) **25**
III.2 Contrôle physico- chimiques des pommades **25**
III.2.1 L'analyse qualitative 26
III.2.2 L'analyse quantitative 28
III.3 Contrôle microbiologique **30**

PARTIE 2 ETUDE EXPERIMENTALE

- **OBJECTIF**

CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES

IV.1 Lieu et période de stage Lieu et période de stage 32

IV.1.1 Présentation générale de l'entreprise SAIDAL 32

IV.1.2 Présentation de site de production -MEDEA.....33

IV.2 Présentation des pommades dermiques MYCOCIDE® 15g, MYCOCINE® 15g 34

IV.3 Matériels 35

IV.3.1 Matières premières.....35

IV.3.2 Excipients… 37

IV.3.3 Les équipements 39

IV.3.4 Réactifs 40

IV.4 Description de la processus de fabricaion de la pommade MYCOCIDE®..... 41

IV.4.1 Préparation du mélange..... 41

IV.5 Contrôle qualité Physico-chimique 44

IV.5.1 Vérification de la conformité de la masse moyenne….....44

IV.5.2 Caractère organoleptique (aspect des pommades) 45

IV.5.3 Identification de Triamcinolone par HPLC 46

IV.5.4 Identification de la nystatine par UV\VIS 47

IV.5.5 Identification de néomycine par CCM..... 48

IV.6 Contrôle de qualité microbiologique.....51

IV.6.1 Contrôle l'activité microbiologique des PA néomycine et nystatine.....51

IV.6.1.1 Préparations de standard pour la Néomycine..... 51

IV.6.1.2 Préparation des standards pour la Nystatine 51

IV.6.1.3 Préparation des échantillons 52

IV.6.1.4 Préparation de la solution d'échantillon pour le dosage de l'activité microbiologique de la nystatine.....52

IV.6.1.5 Préparation des boîtes de Pétri 53

IV.6.1.6 Pour le PA Néomycine 53

IV.6.1.7 Pour le PA Nystatine 54

IV.6.1.8 Mesure des diamètres des zones d'inhibition..... 55

IV.6.2 Charge bactérienne des pommades.....56

IV.6.2.1 Préparation de l'échantillon 56

IV.6.2.2 Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales……56

CHAPITRE V : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

V Résultats et interprétations des produits finis (MYCOCIDE®, MYCOCINE®) 57

V.1 Résultats du contrôle physico-chimique.....58

V.1.1 Aspect….....58
V.1.2 Identification Triamcinolone actéonidé (HPLC).....61
V.1.3 Identification de Néomycine par CCM.....65
V.1.4 Identification de Nystatine par UV..... 66
V.1.5 Poids moyen.....68
V.1.6 Dosage Triamcinolone actéonidé par HPLC.....69

V.2 Résultats de contrôle microbiologique.....71

V.2.1 Dénombrement 72
V.2.2 Recherche des germes pathogènes.....74
V.2.3 Dosage de Néomycine 76
V.2.4 Dosage de Nystatine 80

- **CONCLUSION**
- **REFERENCES BILIOGRAPHIQUES**
- **ANNEXES**

LISTE DES FIGURES

Figure N° 01 : Schéma descriptif du revêtement cutané.....4

Figure N° 02 : Pommade Bepanthen 100g.....3

Figure N°03 : Efficortcrème 4

Figure N° 04 :Céram Betazinc… 4

Figure N° 05 : Structure chimique de Triamcinolone.....8

Figure N° 06 : Mode d'action Triamcinolone 9

Figure N° 07 : Structure chimique de Nystatin.....12

Figure N° 08 : Mode d'action Nystatine.....13

Figure N° 09 : Structure chimique de Néomycine 15

Figure N° 10 : Mode d'action Néomycine 16

Figure N° 11 : Schéma Chromatographie sur couche mince (CCM). 20

Figure N° 12 : Schéma Chromatographie sur couche mince (CCM)….....21

Figure N° 13 : Schéma de la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)….....22

Figure N° 14 : Schéma de principe du spectrophotométrie l'UV/ Visible….....23

Figure N° 15 : La carte géographique de SAIDAL ANTIBIOTICAL.....30

Figure N° 16 : Schéma représente les étapes de fabrication de pommadeMYCOCIDE®15g 40

Figure N° 17 : Schéma des étapes de remplissage du pommades MYCOCIDE®15 g….....50

Figure N° 18 : Chromatogramme de standard principe actif Triamicinolone acétonide par HPLC 60

Figure N° 19 : Chromatogramme de l'échantillon MYCOCIDE® lot 399 par HPLC 70

Figure N° 20 : Chromatogramme de l'échantillon MYCOCINE® lot 1317 par HPLC 80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différentes types d'excipients et leurs rôles 21

Tableau II : Excipients de base des pommades et leurs propriétés fonctionnelles..... 23

Tableau III : Additifs fonctionnels utilisés dans pommades et leurs propriétés fonctionnelles..... 24

Tableau IV : Résumé des caractéristiques des pommades dermiques MYCOCIDE®, MYCOCINE®..... 34

Tableau V : Spésification technique du principe actif Triamcinolone actéonidé..... 35

Tableau VI : Spésification technique du principe actif Néomycine..... 36

Tableau VII : Spésification technique du principe actif Nystatine 37

Tableau VIII : Résine PE 520 granule (cire de Polyéthylène PE 520)..... 37

Tableau IX : Huile De Vaseline Epaisse (Paraffine Liquide Epais) 38

Tableau X : Liste des matériels et des équipements utilisés..... 39

Tableau XI : Liste des réactifs utilisés 40

Tableau XII : Les Résultats d'analyse des deux pommades (MYCOCIDE®, MYCOCINE®)… 57

Tableau XIII : Résultats d'aspect Macroscopique..... 59

Tableau XIV : Analyse des résultats d'aspect macroscopique..... 59

Tableau XV : Résultats d'aspect microscopique 60

Tableau XVI : Analyse des résultats d'aspect microscopique..... 60

Tableau XVII : Caractères physico-chimiques..... 61

Tableau XVIII : Identification de la Néomycine par CCM dans les deux pommades..... 65

Tableau XIX : Identification de la Nystatine par UV dans les deux pommades..... 66

Tableau XX : Résultats du test du poids moyen des pommades..... 68

Tableau XXI : Résultats du dosage de la Triamcinolone acétonide par HPLC 69

Tableau XXII : Résultats des analyses microbiologiques de la pommade..... 71

Tableau XXIII : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade..... 73

Tableau XXIV : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade..... 75

Tableau XXV : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade 79

Tableau XXVI : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade..... 83

LISTE DES PHOTOS

Photo N° 01 : Les images des équipements de production 43

Photo N° 02 : La chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC) 46

Photo N° 03 : La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (Spectrum BX) 47

Photo N° 04 : La chromatographie sur couche mince 48

Photo N° 05 : Les disques papier filtre sur les boites de pétrie pour le PA Néomycine 54

Photo N° 06 : Les cylindres sur les boites pétries pour le PA Nystatine 55

Photo N° 07 : Lecture de zone d'inhibition Fisher Lilly SCAN 1200 55

Photo N° 08 : Chromatogramme d'identification du principe actif Néomycine sur les deux produits MYCOCIDE® et MYCOCINE® par CCM 65

Photo N° 09 : Spectres d'identification du principe actif Nystatine dans le produit MYCOCIDE® et MYCOCINE® par UV 67

Photo N° 10 : Le spectre de superposition les pommade MYCOCINE® et MYCOCIDE® par UV 67

Photo N° 11 : Echantillon MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200, DGAT 72

Photo N° 12 : Echantillon MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200, DMLT 72

Photo N° 13 : Résultats de recherche PSEUDOMONAS AERUGENOSA dans les échantillons MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200 74

Photo N° 14 : Résultats de recherche STAPHYLOCOCCUS AUREUS dans les échantillons MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec SCAN 1200® 74

Photo N° 15 : Résultats de dosage principe actif Néomycine dans l'échantillon MYCOCIDE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200 76

Photo N° 16 : Résultats de dosage PA Néomycine sur pommade MYCOCIDE® 77

Photo N° 17 : Résultats de dosage principe actif Néomycine dans l'échantillon MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,..... 78

Photo N° 18 : Résultats de dosage PA Néomycine sur pommade MYCOCIDE®..... 79

Photo N° 19 : Résultats de dosage principe actif Nystatine dans l'échantillon MYCOCIDE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,..... 80

Photo N° 20 : Résultats de dosage PA Nystatine sur pommade MYCOCIDE®..... 81

Photo N° 21 : Résultats de dosage principe actif Nystatine dans échantillon MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200 82

Photo N° 22 : Résultats de dosage PA Nystatine sur pommade MYCOCINE®..... 83

LISTE DES ABREVIATIONS

® : Registered

ADME : Adsorption- Distribution-Métabolisme-Elimination.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

API : Active Pharmaceutical Ingrédient

ARN : Acide Ribonucléique

ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique

ATR : Atténuated Total Réflectance

BCS : Biopharmaceutics-Classification-System

BHA : Butylhydroxyanisole

BHT : Butylhydroxytoluéne

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CQ : Contrôle de Qualité

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobies Totaux

DMLT : Dénombrement des Levures et Moisissures Totaux

E/H : Eau-dans-Huile

Ech : Echantillon

FDA : Food and Drug Administration

FT : Transformée de Fourier

Hg : Hydrargyrum (Mercure)

HPLC : Chromatographie liquide à Haute Performance

IL-6 : Interleukine-6

IL-8 : Interleukine-8

MCP-1 : Protéine Chimiotactique des Monocytes-1

NF-kB : Facteur Nucléaire Kappa B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principes Actifs

PE : Pharmacopée Européenne

PEG : Polyéthyléne Glycol

Rf : Rapport frontal

RSD : Relative Standard Déviation

SAB : Sabouraud Agar

Std : Standard

Tr : Temps de rétention

UFC : Unité Formant Colonie

UI : Unité International

UV : Ultra-violet



Introduction générale

INTRODUCTION

L'application cutanée des médicaments vise principalement un effet local, ce qui permet de limiter les effets indésirables des traitements systémiques. Les formes topiques, telles que les pommades, crèmes ou gels, ont connu une évolution importante grâce à une meilleure tolérance cutanée et une meilleure stabilité.

Les infections cutanées inflammatoires, qu'elles soient d'origine bactérienne, fongique ou mixte, représentent une part significative des consultations en dermatologie. Parmi celles-ci, les dermatites avec surinfection ou les candidoses cutanées inflammatoires nécessitent une prise en charge thérapeutique combinée, associant un antifongique, un corticostéroïde et parfois un antibiotique pour couvrir l'ensemble des agents pathogènes impliqués.

L'administration topique de ces traitements est privilégiée en dermatologie car elle permet une action ciblée, une réduction des effets systémiques, et une meilleure observance chez les patients. Les médicaments topiques combinés, notamment les pommades associant un antifongique, un anti-inflammatoire et un antibiotique, permettent de traiter simultanément plusieurs facteurs pathogènes, en améliorant l'efficacité thérapeutique et en réduisant le risque de complications.

Avec l'essor des formulations génériques, l'accessibilité aux soins dermatologiques s'est grandement améliorée. Ces alternatives aux médicaments permettent de réduire significativement les coûts de traitement tout en assurant une efficacité équivalente, à condition de respecter les normes de bioéquivalence et de conformité pharmacopée.**[1]**

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La présence sur le marché de plusieurs formulations génériques de pommades à base de **Triamcinolone – Nystatine – Néomycine** nécessite une **évaluation comparative** afin de garantir leur efficacité thérapeutique et leur conformité pharmaceutique.

Problématique :

Sur le marché pharmaceutique, plusieurs spécialités génériques existent, comme MYCOCIDE® et MYCOCINE®, qui contiennent ces trois principes actifs. Toutefois, malgré leur composition similaire, des différences peuvent exister en termes de formulation, de biodisponibilité locale, de stabilité ou encore d'efficacité clinique, en raison des excipients utilisés, de la méthode de fabrication, ou encore de la qualité des matières premières.

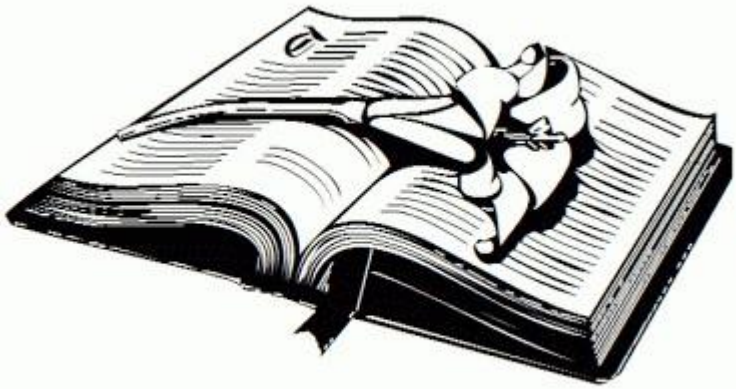
Il est donc essentiel d'évaluer l'équivalence pharmaceutique et thérapeutique de ces deux produits pour garantir leur interchangeabilité, leur efficacité et leur innocuité pour les patients. Cette étude vise à apporter une base scientifique pour éclairer les professionnels de santé, les autorités de régulation et les patients dans le choix du traitement topique le plus adapté.

Objectifs de l'étude

1. **Comparer les propriétés physico-chimiques et microbiologiques** de deux pommades génériques (MYCOCIDE® et MYCOCINE®) à base de **triamcinolone, nystatine et néomycine.**

Partie 1

Synthèse bibliographique



Chapitre I Généralités sur les pommades médicamenteuses

I.1 Rappels sur la peau

I.1.1 Constitution :

La peau est un organe vivant et multifonctionnel occupant environ 1,8 m² et représentant jusqu'à 15–20 % du poids corporel. Elle constitue la première barrière de défense de l'organisme contre les agressions extérieures et intervient aussi dans la thermorégulation, la perception sensorielle et le métabolisme cutané. Sur le plan structurel, elle est divisée en trois couches principales aux rôles complémentaires : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme, auxquelles s'ajoutent les annexes cutanées.

- **L'épiderme**, couche la plus externe, est un tissu épithélial pluristratifié kératinisé. Il est principalement constitué de kératinocytes en perpétuel renouvellement (cycle de 28 jours), et joue un rôle fondamental dans la fonction barrière. La couche cornée, sa couche la plus superficielle, est particulièrement imperméable et limite la diffusion des substances exogènes.
- **Le derme**, situé en dessous de l'épiderme, est un tissu conjonctif riche en collagène, fibres élastiques, vaisseaux sanguins, lymphatiques et cellules immunitaires (fibroblastes, mastocytes, macrophages). Il assure la nutrition de l'épiderme, la cicatrisation, ainsi qu'un soutien mécanique de la peau.
- **L'hypoderme**, formé principalement de lobules d'adipocytes, a une fonction d'isolant thermique, de protection contre les traumatismes et de réserve énergétique. Il contient également des structures nerveuses et vasculaires.**[2]**
- **Les annexes cutanées** incluent les follicules pilosébacés, les glandes sudoripares, les glandes sébacées, ainsi que les phanères (cheveux, ongles). Ces structures peuvent jouer un rôle secondaire dans la pénétration cutanée, notamment pour des molécules de grande taille ou lors d'applications ciblées.**[3]**

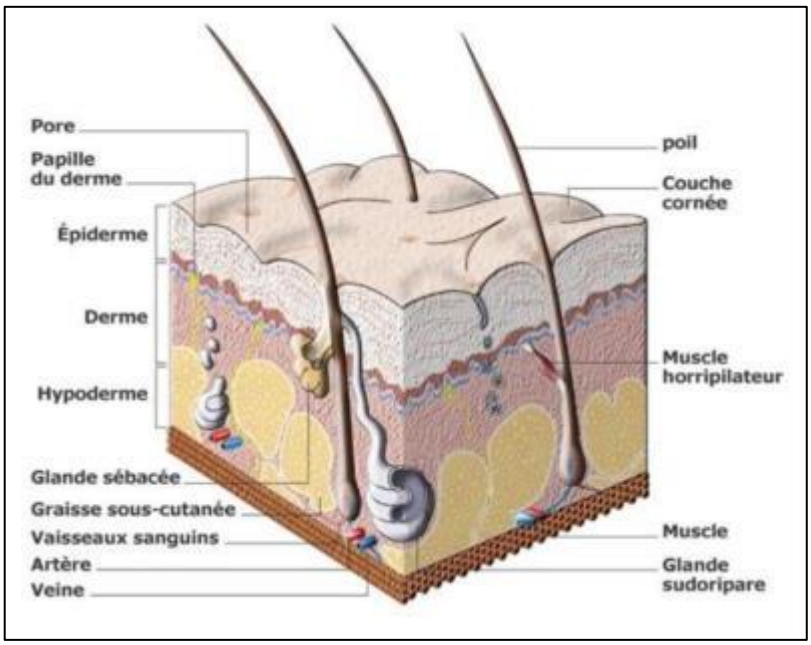


Figure N°01 : Schéma descriptif du revêtement cutané **[4]**

I.1.2 Mécanismes d'absorption cutanée

L'absorption percutanée comprend plusieurs étapes :

1. **Pénétration** : entrée de la substance dans la couche cornée.
2. **Perméation** : passage à travers les différentes couches de la peau, notamment vers les couches viables.
3. **Résorption** : diffusion vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques, entraînant un effet systémique.

➢ La perméation peut suivre plusieurs **voies spécifiques** :

- **Voie intercellulaire** : la plus fréquente, où la molécule circule entre les cellules kératinisées à travers les lipides du stratum corneum.
- **Voie transcellulaire** : à travers les cellules épidermiques, plus rare en raison de la complexité du transport.

- **Voie transappendiculaire** : à travers les annexes cutanées (follicules, glandes), représentant une surface mineure (0,1–1 %), mais qui peut être exploitée pour certaines molécules (grandes, polaires, ADN, nanoparticules).

➢ **Facteurs influençant la perméation**

Plusieurs facteurs conditionnent la capacité d'un principe actif à traverser la peau :

- **Propriétés physico-chimiques de la molécule** (masse moléculaire, lipophilie, solubilité),
- **État physiologique de la peau** (épaisseur, hydratation, lésions, âge),
- **Formulation du produit** (type de véhicule, excipients, utilisation de promoteurs de pénétration),
- **Surface d'application et durée d'exposition**.**[5]**

I.2 Les pommades

Les pommades sont des préparations de consistance semi solide ou pâteuses, destinées à être appliquée sur la peau ou sur certaines muqueuses, afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée des principes médicamenteux. Elles sont également utilisées en vue de leur action émolliente ou protectrice. Les pommades présentent un aspect homogène. La pommade se compose d'une base monophasique, constituée de corps gras, dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. Il n'y a souvent pas d'adjonction d'eau. La consistance de la pommade est fermée. Son effet émollient est dû à l'action occlusive qu'elle a sur la peau. Les pommades sont particulièrement recommandées pour le soin des peaux sèches, squameuses et déshydratées. Cependant, elles sont à éviter sur les plis et les lésions suintantes, en raison du risque de macération. Il existe des pommades pour application cutanée, ophtalmique, rectale ou nasale.

I.2.1 Classification des pommades

I.2.1.1 Selon leur base :

- Pommades hydrophobes : Elles peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus communément employés pour la formulation de telles pommades sont la paraffine solide ou liquide, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides, et les cires. On prend comme exemple la crème.



Figure N°02 : Pommade Bepanthen 100g. **[6]**

- Pommades hydrophiles : Elles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Ces pommades sont habituellement constituées de mélanges de macro gels liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau.



Figure N° 03 : Efficort crème **[7]**

- Pommades absorbant l'eau **:** Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau et conduire l'obtention d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau selon les agents émulsifiants employés.**[8]**



Figure N° 04 : Céram Betazinc**. [9]**

I.2.1.2 Selon leur fonction :

- **Les pommades antibactériennes** : contiennent des ingrédients actifs qui aident à prévenir ou à traiter les infections bactériennes à la surface de la peau, favorisant la guérison et réduisant le risque d'infection (ex. Mupirocine).

- **Les pommades antifongiques** : sont formulées pour lutter contre les infections fongiques. Les onguents antifongiques contiennent des ingrédients qui ciblent et éliminent les champignons, offrant un soulagement des conditions comme le pied ou la teigne de l'athlète (ex. Nystatine).

- **Les pommades stéroïdiennes** : contenant des corticostéroïdes, sont utilisées pour gérer l'inflammation, les démangeaisons et les affections cutanées telles que l'eczéma ou les réactions allergiques, provoquant un soulagement en réduisant l'inflammation et l'irritation (ex. Bétaméthasone).
- **Les pommades hydratantes** : sont conçues pour hydrater et nourrir la peau, offrant une humidité durable et aidant à atténuer la sécheresse et à restaurer la barrière naturelle de la peau (ex. Dexeryl).
- **Les pommades protectrices** : forment une barrière à la surface de la peau, offrant une couche protectrice qui protège la peau des irritants, de l'humidité ou de la friction, aidant à prévenir et à gérer des conditions telles que des éruptions couvertes ou des frottements (ex. Vaseline).
- **Les pommades de brûlure** : sont spécifiquement formulées pour apaiser et favoriser la guérison des brûlures mineures, soulager la douleur, prévenir l'infection et soutenir le processus de guérison (ex. Biafine).
- Il existe des pommades contenant plusieurs types de principes actifs, ce qui les rend multifonctionnelles hydratant, protectrice, antibactériennes, antifongiques et anti inflammatoire. (ex. MYCOCIDE® et MYCICINE®).

I.3 Importance des formes topiques en dermatologie

Les formes topiques, comme les pommades, jouent un rôle clé en dermatologie pour plusieurs raisons :

- Elles permettent une action ciblée, réduisant ainsi les effets secondaires systémiques.
- Leur effet occlusif favorise la pénétration des principes actifs et améliore l’hydratation de la peau.

- Elles constituent un traitement de choix pour des affections comme l'eczéma, le psoriasis, les infections fongiques et les brûlures.
- Certaines formulations combinent des agents anti-inflammatoires, antifongiques et antibactériens pour une action multiple. **[10]**

I.4 Avantages et défis des formulations génériques

I.4.1 Avantages des pommades génériques :

- Réduction des coûts : Moins chères que les médicaments de marque car elles ne nécessitent pas de nouveaux essais cliniques.
- Bioéquivalence avec les médicaments de référence : Elles doivent démontrer la même efficacité et sécurité.
- Meilleure accessibilité : Disponibles dans de nombreux pays et souvent remboursées par les systèmes de santé.

I.4.2 Défis des formulations génériques

- Différences d'excipients : Les excipients peuvent varier et influencer la texture, l'absorption et la tolérance cutanée.
- Acceptation par les patients : Certains patients perçoivent les génériques comme moins efficaces, bien que leur action soit prouvée.
- Stabilité et tolérance : Les génériques doivent prouver qu'ils offrent la même stabilité et sécurité que les produits de marque.**[11]**

*Chapitre **II** Composition des médicaments*

II.1 Introduction

La composition d'un médicament désigne l'ensemble des substances qui entrent dans la fabrication d'une forme pharmaceutique donnée. **[12]**

Elle comprend :

a) Le(s) principe(s) actif(s) (PA)
b) Les excipients

II.2 Principe actif (PA)

II.2.1 Définition :

Le principe actif est la substance pharmacologiquement active. Il est responsable de l'effet thérapeutique du médicament. Sa concentration, sa forme chimique, sa stabilité et sa biodisponibilité doivent être rigoureusement maîtrisées.**[13]**

II.2.2 Classification des Principes Actifs :

Les principes actifs (PA) sont classés selon plusieurs critères afin de mieux comprendre leur mode d'action, leur origine, leur effet thérapeutique ou encore leur comportement dans l'organisme.**[14]**

II.2.2.1 Selon l'effet thérapeutique (Classification ATC)

La classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique) est un système de classement officiel mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour organiser les médicaments en fonction de leur usage thérapeutique principal. Example :

Triamcinolone : Corticoïdes glucocorticoïdes

Nystatin : Antifongiques

Néomycine : Antibiotiques aminoglycosides **[15]**

II.2.2.2 Selon la structure chimique

La classification des principes actifs selon leur structure chimique regroupe les médicaments en familles basées sur la composition moléculaire et la forme des molécules, Cette méthode permet de rassembler des substances ayant des caractéristiques chimiques similaires, souvent avec des propriétés pharmacologiques proches. Examples: **[16]**

- Pénicillines → antibiotiques bêta-lactamines

- Statines → hypocholestérolémiants
- AINS → anti-inflammatoires non stéroïdiens **[17]**

II.2.2.3 Selon le mécanisme d'action

La classification des principes actifs selon le mécanisme d'action regroupe les médicaments selon la façon dont ils agissent sur une cible biologique spécifique (enzyme, récepteur, canal, etc.) dans l'organisme.**[18]**

Elle permet de comprendre comment le médicament produit son effet thérapeutique et aide à prévoir ses effets secondaires ou interactions. Example :

- Inhibition enzymatique (ex. : Enalapril)
- Blocage de récepteurs (ex. : Candesartan)
- Activation de récepteurs (ex. : Salbutamol) **[19]**

II.2.2.4 Selon l'origine

Les principes actifs sont classés selon leur origine en quatre grandes catégories :

- **Naturelle** : extraits directement de plantes, animaux ou micro-organismes (ex. : Morphine).
- **Synthétique** : fabriqués entièrement par synthèse chimique en laboratoire (ex. : Paracétamol).**[20]**
- **Hémisynthétique** : obtenus en modifiant chimiquement une molécule naturelle (ex. : Amoxicilline).
- **Biotechnologique** : produits par des techniques biotechnologiques, comme la génie génétique (ex. : Insuline recombinante).**[21]**

II.2.2.5 Selon la pharmacocinétique (Classification BCS)

La classification BCS (Biopharmaceutics Classification System) est un système qui classe les principes actifs en fonction de leurs propriétés pharmacocinétiques clés : la solubilité dans l'eau et la perméabilité à travers la paroi intestinale **[22]**

- Classe I : bonne solubilité et perméabilité (ex. : Paracétamol)
- Classe II : faible solubilité, bonne perméabilité (ex. : Ibuprofène) **[23]**

II.2.3 Formulations combinées : Triamcinolone + Nystatine + Néomycine

Des formulations topiques combinant ces trois agents, sont utilisées pour traiter des infections cutanées mixtes présentant une composante inflammatoire, bactérienne et fongique. Ces combinaisons permettent une approche thérapeutique synergique, ciblant simultanément l'inflammation, les infections bactériennes et les infections fongiques.

II.3 Les principes actifs formant les deux pommades Mycocide® et Mycocine®

II.3.1 Triamcinolone

II.3.1.1 Définition :

La triamcinolone est un corticostéroïde utilisé pour traiter diverses affections inflammatoires dans l'organisme, allant de la rhinite allergique aux exacerbations aiguës de la sclérose en plaques. Elle peut être administrée en traitement adjuvant ponctuel pour soulager la douleur liée à l'arthrose du genou, ou en traitement de première intention sous forme topique pour les dermatoses sensibles aux corticostéroïdes.

La triamcinolone a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) le 3 décembre 1957. En octobre 2021, une suspension injectable de triamcinolone acétonide a reçu l'approbation de la FDA pour une injection suprachoroïdienne, il s'agit de la première injection suprachoroïdienne à être approuvée par cet organisme pour le traitement des œdèmes maculaires associés à l'uvéite.**[24]**

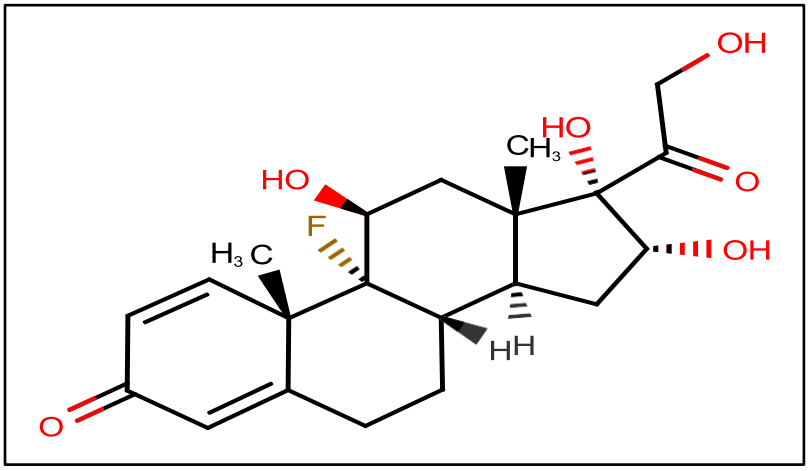


Figure N° 05 : Structure chimique de triamcinolone **[25]**

II.3.1.2 Mécanisme d'action :

Les corticostéroïdes comme la triamcinolone inhibent la phospholipase A2 au niveau des membranes cellulaires, empêchant ainsi la dégradation des membranes lysosomales des leucocytes. Cela empêche la formation de l'acide arachidonique, ce qui entraîne une diminution de l'expression des enzymes cyclooxygénase et lipoxygénase, inhibant ainsi la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

L'activité anti-inflammatoire résulte également de l'inversion de la dilatation vasculaire et de la réduction de la perméabilité capillaire, ce qui empêche la migration des macrophages et des leucocytes.

La triamcinolone inhibe aussi le facteur nucléaire kappa-B (NF-κB), réduisant ainsi la production de signaux pro-inflammatoires tels que l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8), et la protéine chimiotactique des monocytes-1 (MCP-1).

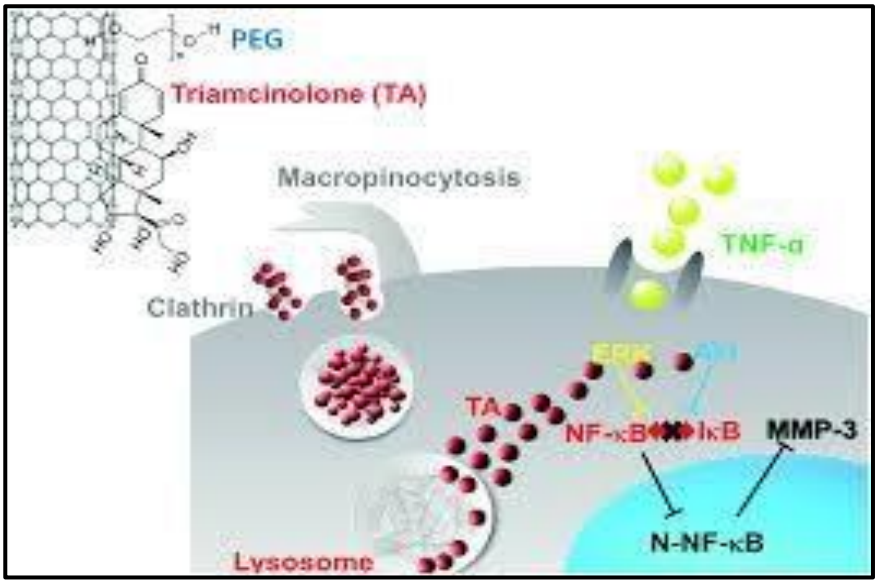


Figure N° 06 : Mode d'action triamcinolone [26]

II.3.1.3 Propriétés pharmacologiques :

La triamcinolone est un glucocorticoïde synthétique fluoré appartenant à la classe des corticostéroïdes. Elle est principalement utilisée pour ses effets anti-inflammatoires, antiprurigineux et vasoconstricteurs, ce qui la rend efficace dans le traitement de diverses affections inflammatoires et allergiques.

- ✓ **Activité anti-inflammatoire ;** La triamcinolone agit en inhibant la libération des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines et les leucotriènes. Elle stabilise les membranes lysosomales des leucocytes, réduisant ainsi la perméabilité vasculaire et l'infiltration cellulaire au site de l'inflammation.
- ✓ **Activité antiprurigineuse ;** En réduisant l'inflammation et en inhibant la libération des médiateurs responsables du prurit, la triamcinolone soulage efficacement les démangeaisons associées à diverses dermatoses.
- ✓ **Activité vasoconstrictrice ;** L'application topique de triamcinolone provoque une vasoconstriction locale, contribuant à diminuer l'œdème et l'érythème dans les zones inflammées.
- ✓ **Puissance relative ;** La triamcinolone est environ cinq fois plus puissante que l'hydrocortisone en termes d'activité anti-inflammatoire.

II.3.1.4 Indications thérapeutiques :

La triamcinolone est indiquée dans le traitement de nombreuses affections, telles que :

- Dermatoses inflammatoires (eczéma, psoriasis, dermatite topique)
- Affections rhumatismales (arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite)
- Allergies respiratoires (rhinite allergique)
- Œdème maculaire associé à l'uvéite
- Affections ophtalmiques inflammatoires
- Exacerbations aiguës de la sclérose en plaquesEffets secondaires :

Les effets indésirables peuvent inclure :

- Syndrome de Cushing
- Hyperglycémie
- Ostéoporose
- Atrophie cutanée
- Réactions au site d'injection
- Infections secondaires **[27]**

II.3.2 Nystatine

II.3.2.1 Définition :

La nystatine est un antifongique appartenant à la classe des polyènes, possédant une activité fongicide et fongistatique à large spectre contre de nombreuses levures et champignons, en particulier les espèces du genre *Candida*.

Elle figure parmi les agents antifongiques les plus efficaces d'origine bactérienne, synthétisée par une souche de Streptomyces noursei. La nystatine est structurellement très proche de l'amphotéricine B, ne s'en différenciant que par quelques modifications moléculaires mineures.

Elle présente une activité antifongique supérieure à celle de l'amphotéricine B. Toutefois, l'administration parentérale de la nystatine est associée à une toxicité élevée, et aucune forme galénique adaptée à un usage systémique n'est actuellement disponible.

Du fait de sa faible absorption après administration orale ou topique, l'utilisation thérapeutique de la nystatine se limite au traitement et à la prévention des infections fongiques cutanées, muco-cutanées et gastro-intestinales.

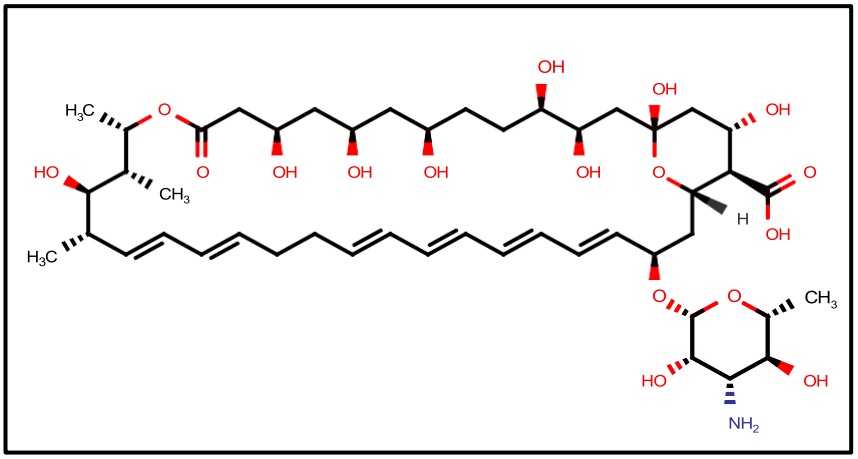


Figure N° 07 : Structure chimique de nystatine **[28]**

II.3.2.2 Mécanisme d'action :

La nystatine est un ionophore formateur de canaux, c'est-à-dire qu'elle exerce son effet thérapeutique par la formation d'un pore transmembranaire au niveau de la membrane plasmique fongique.

La formation de ce pore induit une modification de la perméabilité membranaire, permettant ainsi la fuite des composants intracellulaires et perturbant les gradients électrochimiques essentiels au bon fonctionnement cellulaire.

La sélectivité de la nystatine envers les cellules fongiques plutôt que les cellules mammifères est attribuée à sa plus grande affinité de liaison pour l'ergostérol, un stérol clé de la membrane des cellules fongiques, contrairement au cholestérol, son équivalent dans les membranes des cellules de mammifères.

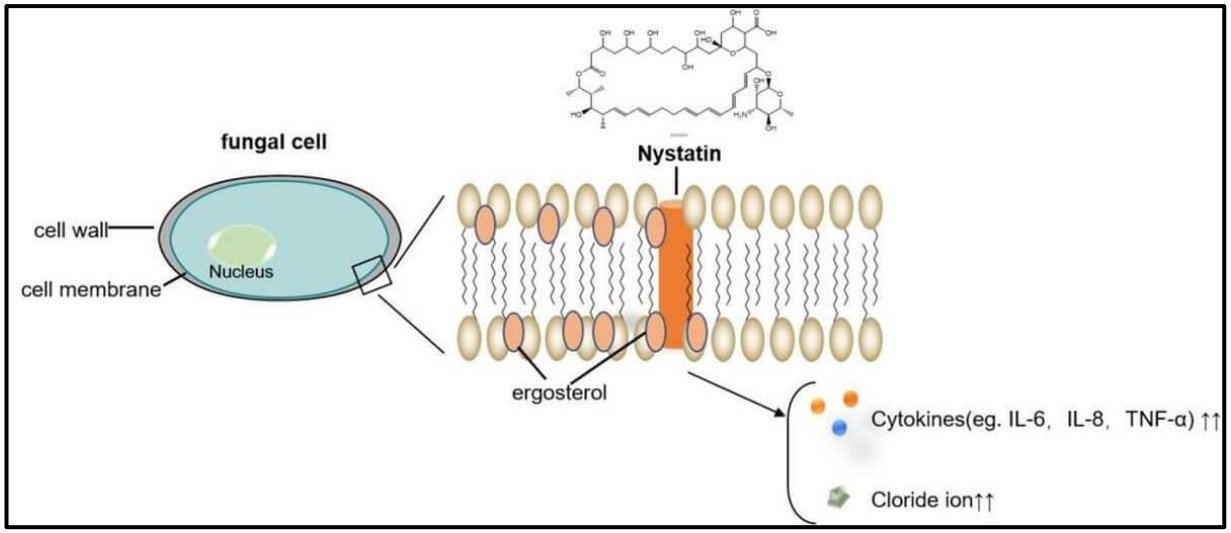


Figure N° 08 : Mode d'action nystatine **[29]**

II.3.2.3 Spectre d'activité :

Elle est principalement active contre les levures du genre *Candida*, notamment *Candida albicans*. Elle est également efficace contre d'autres espèces de *Candida* et certaines levures comme *Geotrichum*. Cependant, elle n'a pas d'activité significative contre les bactéries, les protozoaires ou les virus.

II.3.2.4 Pharmacocinétique :

La nystatine n'est pas absorbée par le tractus gastro-intestinal lorsqu'elle est administrée par voie orale, ce qui limite son action aux surfaces muqueuses du tractus digestif. Elle est donc utilisée pour traiter les candidoses buccales et digestives.**[30]**

II.3.3 Néomycine

II.3.3.1 Définition :

La néomycine est un antibiotique aminoglycosidique à large spectre, dérivé des produits métaboliques de *Streptomyces fradiae*. Il s'agit d'un complexe constitué de trois composants principaux : néomycine A, B et C. Parmi eux, la néomycine B, également appelée framycétine, est la forme la plus active, tandis que la néomycine C'est un isomère stéréochimique de la néomycine B -ces deux formes constituent les principaux agents actifs du complexe. La néomycine A, ou néamine, est un fragment structurel qui relie les molécules de néomycine B et C.

La néomycine est efficace contre les bactéries à Gram positif et Gram négatif, et exerce son effet pharmacologique en se liant aux ribosomes bactériens, inhibant ainsi la synthèse des protéines, un processus vital pour la survie des bactéries.

La forme la plus courante en préparation pharmaceutique est le sulfate de néomycine. Étant donné que le composé est un mélange complexe, la teneur en néomycine est mesurée en unités d'activité. Le sulfate de néomycine est disponible en solution orale en monothérapie pour le traitement adjuvant du coma hépatique.

Il est également utilisé en **association** avec le **sulfate de polymyxine B** et des **corticoïdes** :

- En suspensions otologiques, avec l'hydrocortisone, pour traiter les infections bactériennes du conduit auditif externe, notamment après des procédures médicales.
- En préparations ophtalmiques, avec la dexaméthasone, pour le traitement des affections inflammatoires et infectieuses de l'œil.
- La néomycine est aussi présente dans des produits topiques en vente libre, utilisés pour prévenir les infections cutanées mineures.

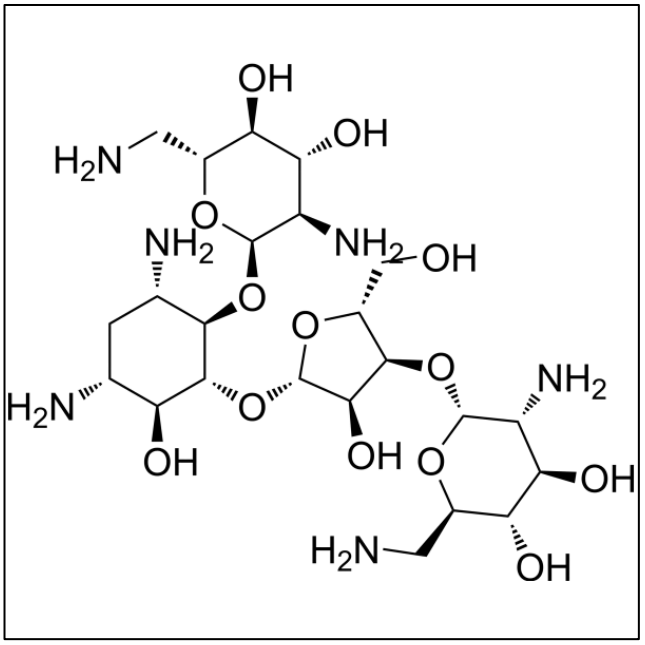


Figure N° 09 : Structure chimique de néomycine [31]

II.3.3.2 Mode d'action :

Comme d'autres antibiotiques aminoglycosides, la néomycine inhibe les ribosomes bactériens en se liant à la sous-unité ribosomique 30S des bactéries sensibles et en perturbant le mécanisme de traduction de la synthèse des protéines bactériennes. La traduction bactérienne est normalement initiée par la liaison de l'ARNm à la sous-unité ribosomique 30S et la liaison ultérieure avec la sous-unité 50S pour l'élongation. **[32]**

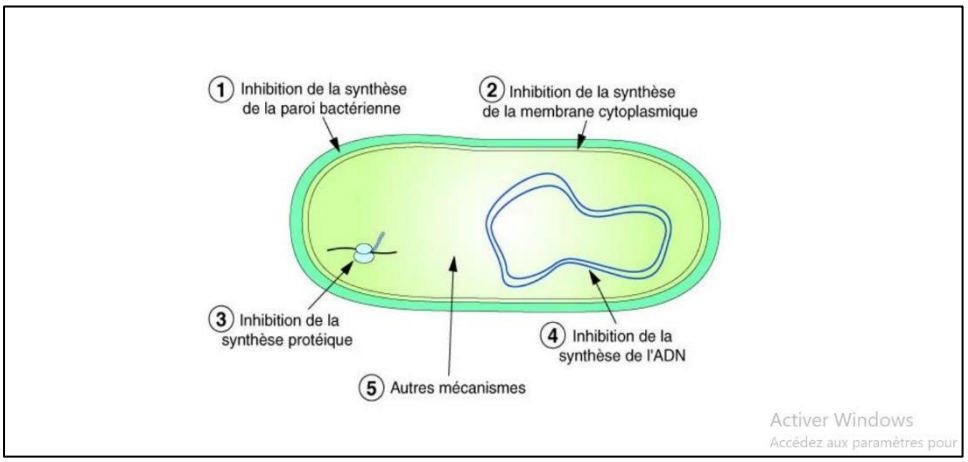


Figure N° 10 : Mode d'action néomycine [33]

II.3.3.4 Propriétés antibactériennes :

La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides, actif contre de nombreuses bactéries aérobies à Gram positif et Gram négatif, y compris *Corynebacterium, Listeria, Escherichia coli, Klebsiella*, et *Proteus.*

II.3.3.5 Résistances éventuelles :

Des résistances naturelles et acquises à la néomycine ont été observées chez certaines bactéries à Gram négatif et Gram positif. Une résistance croisée partielle peut également survenir avec d'autres aminoglycosides tels que la kanamycine et la paromomycine. **[34]**

II.4 Excipients

La pharmacopée européenne définit un excipient comme « tout composant autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur aux principe(s) actif(s) ou d'entrer dans la composition de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés de produits telles que la stabilité, le profile biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication ».

II.4.1 Origine des excipients :

Les excipients sont d'origine soit minérale, soit organique

- Excipients d'origine minérale.
  - Excipients minéraux liquides et semi solides ;
  - Excipients minéraux solides ;
- Excipients d'origine organique.

II.4.2 Principaux rôles des excipients

Les principales qualités attendues des très nombreux excipients présents dans les médicaments permettent :

- La réalisation technique de la forme galénique en fonction de la voie d'administration (liants, diluants…) ;
- Des stabiliser le principe actif (conservateurs, antioxydants…) ;
- Des solubiliser le principe actifs' iles hydrophobe (huiles, émulsions…) ;
- D'assurer une dissolution dans un milieu particulier, verre d'eau, bouche, estomac ou intestin ce qui conditionne notablement la biodisponibilité du principe actif (délitant…) ;
- D'assurer pour les formes à voie orale, un goût et un aspect si possible agréable (édulcorant, colorants…).**[35]**

II.4.3 Différents types d'excipients

On distingue plusieurs types d'excipients (tableau ci-dessous) :

Tableau I : Différentes types d'excipients et leurs rôles **[36]**

Excipients	**Role**
Diluents	Ils ont un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour obtenir la masse de comprimé voulue.
Liants ou agglutinants	Leur rôle est de lier entres-elles les particules quine peuvent pas l'être sous la seule action de la pression.
Disintegrant ou disagreement	Ils permettent la désagrégation de la forme galénique afin de favoriser la libération du principe actif dans l'organisme.
Regulators décollement	Il s'améliorent la fluidité des grains ou des poudres.
Lubrifiants	Ils ont un triple rôle : Pouvoir glissant, Pouvoir antiadhérent, Pouvoir antifriction.
Colorants	Il sont pour but d'améliorer l'aspect oula présentation d'un médicament ou encore de donner une couleur correspondant au goût.
Arômes	Ils sont utilisés pour donner un goût agréable aux formes orales ou masquer le goût amer de certains principes actifs.

Edulcorants	Ils sont souvent associés aux arômes.
Agents de pellicle	Pour protéger le principe actif de l'environnement, le personnel des poussières lors du conditionnement.
Mouillants	Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution.
Stabilisants	Leur rôle est d'assurer la stabilité du principe actif au cours du temps.
Solvants	Le rôle des solvants est de faciliter la solubilité ainsi que l'administration des principes actifs.
Conservateurs	Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation.

II.4.4 Critères de choix des excipients

Plusieurs paramètres entrent en considération lors du choix qualitatif des excipients ; à savoir :

- Voie d'administration et forme galénique ;
- Cinétique de libération du principe actif ;
- Caractéristiques du principe actif ;
- Compatibilité principe actif/ excipients ;
- Procédé de fabrication ;
- Critère économique.**[37]**

Les excipients, nommés également "**véhicules**" ou "**adjuvants**", sont des substances inactives par elles-mêmes, mais qui facilitent l'administration et la conservation du principe médicamenteux.

II.4.5 Excipients Formant une Pommade

Une pommade est une préparation semi-solide, généralement hydrophobe, destinée à être appliquée sur la peau ou les muqueuses. Elle contient un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans une base (ou excipient) qui facilite l'application et l'efficacité du traitement.**[38]**

II.4.6 Classification des excipients des pommades

II.4.6.1 Bases grasses ou hydrophobes :

Les bases grasses ou hydrophobes sont des excipients non miscibles à l'eau, principalement composés de substances grasses (comme la vaseline, la lanoline ou les cires). Elles sont utilisées dans les pommades pour former une barrière protectrice sur la peau, limitant l'évaporation de l'eau et favorisant ainsi l'hydratation.

Elles sont occlusives, protectrices, peu irritantes et permettent une libération prolongée du principe actif liposoluble. Ces bases donnent également de la consistance et facilitent l'application de la pommade.**[39]**

Tableau II : Excipients de base des pommades et leurs propriétés fonctionnelles.

Excipient	Type	Exemple	Propriétés / Rôle
Vaseline	Hydrocarbure	Vaseline blanche ou jaune	Occlusif, protecteur, bon pouvoir couvrant
Huile de vaseline	Huile minérale	Paraffine liquide	Fluidifiant de la phase grasse, facilite l'étalement
Cire d'abeille	Cire naturelle	-	Donne de la consistance, épaissit la pommade
Lanoline anhydre	Corps gras animal	Graisse de laine	Absorbe l'eau, hydratant, favorise la pénétration du PA
Beurre de karité	Corps gras végétal	-	Nourrissant, émollient, apporte souplesse

II.4.6.2 Bases absorbantes :

Les bases absorbantes sont des excipients utilisés dans les pommades qui ont la capacité d'absorber de l'eau tout en conservant une consistance semi-solide. Bien qu'elles soient initialement anhydres, elles peuvent former des émulsions eau-dans-huile (E/H) lorsqu'on y ajoute de l'eau. Cela permet d'incorporer des principes actifs hydrosolubles dans une base grasse.

Elles sont souvent composées de lanoline, de cire émulsifiante, ou de silice colloïdale. Ces bases sont occlusives, hydratantes, et particulièrement adaptées aux préparations dermatologiques contenant des substances actives en solution aqueuse.**[40]**

II.4.6.3 Bases hydrosolubles :

Les bases hydrosolubles sont des excipients non gras et solubles dans l'eau, utilisés dans les pommades, gels ou crèmes. Contrairement aux bases grasses, elles sont facilement lavables et ne laissent pas de film occlusif sur la peau. Elles sont particulièrement adaptées aux zones muqueuses, pileuses ou lésées, et conviennent aux principes actifs hydrosolubles.

Parmi les excipients courants, on retrouve les macrogols (PEG), les carbomères (Carbopol®) et le Sepigel®. Ces bases sont idéales pour des préparations dermatologiques légères, non occlusives et à effet rafraîchissant.**[41]**

II.4.7 Additifs fonctionnels

Les additifs fonctionnels sont une catégorie d'excipients ajoutés aux médicaments sans effet thérapeutique direct, mais qui jouent un rôle essentiel dans la stabilité, la sécurité et l'acceptabilité du produit.

Ils permettent :

- De protéger le médicament contre la dégradation (oxydation, contamination),
- D'améliorer son apparence, son goût ou son odeur,
- Et d'assurer une meilleure conservation pendant sa durée de vie.**[42]**

Tableau III : Additifs fonctionnels utilisés dans les pommades.

Type	Exemples	Fonction
Antioxydants	Vitamine E, BHT, BHA	Empêchent le rancissement des corps gras
Conservateurs	Parabènes, phénoxyéthanol	Protègent contre les contaminations microbiennes
Parfumants	Huiles essentielles	Améliorent l'acceptabilité sensorielle
Colorants	Dioxyde de titane	Aspect visuel (facultatif)

*Chapitre **III** Contrôle de qualité des médicaments*

III.1 Contrôle de la qualité (QC)

Le contrôle qualité des médicaments constitue une étape cruciale du développement pharmaceutique et de la mise sur le marché d'un produit fini. Il a pour objectif de garantir que le médicament, tel qu'il est administré au patient, est conforme aux exigences réglementaires, efficaces, sûres, stables et reproductibles d'un lot à l'autre. Dans notre des pommades contenant trois principes actifs, le contrôle qualité revêt une complexité particulière en raison de la nécessité d'assurer la stabilité, l'uniformité et la compatibilité des différents composants dans une base semi-solide.**[44]**

La pommade, en tant que forme galénique topique, doit présenter une homogénéité parfaite des substances actives et excipients pour garantir une action thérapeutique cohérente sur l'ensemble de la surface d'application. De ce fait, plusieurs paramètres doivent être rigoureusement contrôlés. Parmi eux, on retrouve l'aspect visuel (homogénéité, absence de particules, couleur), la consistance et viscosité, ainsi que la teneur en principes actifs, qui doit être vérifiée pour chacun des trois composés, à l'aide de méthodes analytiques spécifiques, sensibles et validées (telles que la HPLC ou la spectrophotométrie UV-visible).**[45]**

Un autre point crucial est l'uniformité du contenu, qui permet de s'assurer que chaque dose appliquée contient la même quantité de principes actifs.

En outre, un contrôle microbiologique est indispensable, surtout pour les préparations non stériles, afin d'exclure toute contamination bactérienne, fongique ou pathogène susceptible de nuire à la sécurité du produit. **[46]**

L'ensemble de ces contrôles s'inscrit dans un cadre strict de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), assurant la traçabilité, la reproductibilité et la fiabilité des résultats. Le respect de ces exigences garantit que le produit final délivré au patient est sûr, efficace et conforme à ses spécifications pharmaco techniques et réglementaires.**[47]**

III.2 Contrôle physico- chimiques des pommades

Le contrôle physico-chimique de pommades multi-composant constitue une étape essentielle pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Une pommade contenant trois principes actifs (API) doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse afin de s'assurer de la stabilité de la formulation, de la compatibilité des substances actives entre elles,

ainsi que de la reproductibilité du procédé de fabrication. Ces contrôles permettent également d'anticiper d'éventuelles interactions ou dégradations. **[48]**

Les méthodes physico-chimiques utilisées pour caractériser les pommades :

III.2.1 L'analyse qualitative :

a. Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode chromatographique simple, rapide et économique, utilisée pour l'analyse qualitative et semi-quantitative de mélanges complexes. Elle permet la séparation, l'identification et la surveillance de substances, notamment dans les domaines pharmaceutique, chimique, cosmétique et phytothérapeutique. Elle est particulièrement utile en contrôle qualité pour vérifier la présence de principes actifs, d'impuretés ou de produits de dégradation.**[49]**

Le principe de la CCM repose sur la migration différentielle des constituants d'un mélange entre deux phases : une phase stationnaire solide, généralement constituée de silice (SiO_2) ou d'alumine (Al_2O_3) déposée sur un support inerte (verre, aluminium ou plastique), et une phase mobile, composée d'un solvant ou d'un mélange de solvants appelé éluant. La migration des composés sur la plaque se fait par capillarité, et leur vitesse dépend de leur affinité relative avec chaque phase. Les substances fortement retenues par la phase stationnaire migrent lentement, tandis que celles qui ont une plus grande affinité pour la phase mobile migrent plus rapidement, chaque composé forme une tache distincte à une hauteur spécifique. Ces taches peuvent être visualisées directement ou après révélation (lumière UV, réactif chimique, etc.). L'identification des composés se fait en comparant leur rapport frontal (Rf) à celui de substances de référence. Le Rf est défini comme le rapport entre la distance parcourue par la substance et celle parcourue par le front du solvant **[50]**

Rf = distance parcourue par la substance / distance parcourue par le solvant

Ce Rf est spécifique pour chaque composé dans des conditions données et permet l'identification par comparaison avec des standards.**[51]**

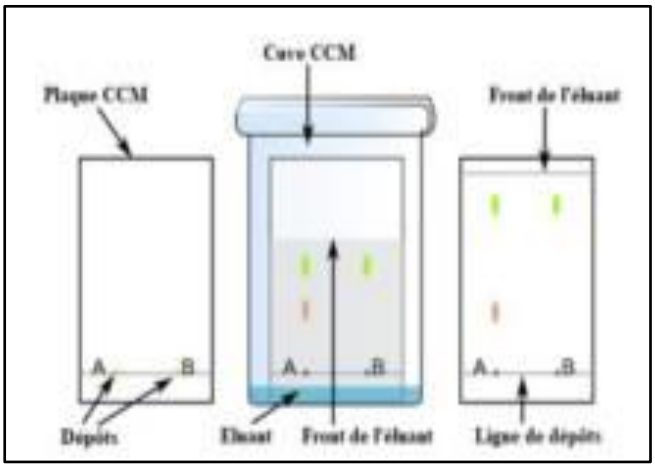


Figure N° 11 : Schéma Chromatographie sur couche mince (CCM)**.[52]**

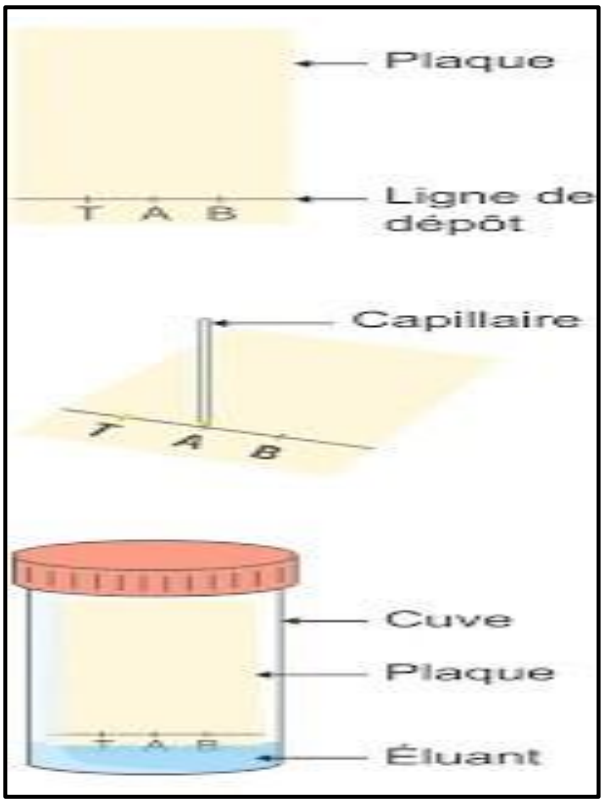


Figure N° 12 : Schéma Chromatographie sur couche mince (CCM)**.[53]**

b.**Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR-ATR) :**

La spectroscopie FTIR-ATR est une technique d'analyse infrarouge utilisée pour l'identification des groupes fonctionnels d'une molécule sans préparation complexe de l'échantillon. Elle repose sur la réflexion totale atténuée d'un faisceau infrarouge à travers un cristal à indice de réfraction élevé (ex. : diamant, germanium).

Lorsque l'échantillon est placé en contact avec le cristal ATR, une onde évanescente pénètre quelques microns dans la surface de l'échantillon. Si les liaisons chimiques présentes absorbent certaines longueurs d'onde du rayonnement IR, le signal est atténué de façon caractéristique. Ce signal est ensuite converti en spectre via une transformée de Fourier (FT).

Cette méthode permet d'obtenir rapidement et de manière non destructive un spectre IR de substances solides, liquides, pâteuses ou en film. Elle est largement utilisée pour l'identification rapide de matières premières, la vérification d'excipients, le contrôle qualité de comprimés ou encore l'analyse de polymères.**[54]**

III.2.2 L'analyse quantitative :

a. Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) :

La HPLC (High Performance Liquid Chromatography) est une technique analytique utilisée pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un mélange. Elle repose sur la migration différentielle des analytes entre une phase mobile liquide, entraînée à haute pression, et une phase stationnaire solide contenue dans une colonne chromatographique.

L'échantillon est injecté dans la phase mobile, qui traverse la colonne sous haute pression. Chaque composé interagit différemment avec la phase stationnaire en fonction de ses propriétés (polarité, affinité, taille…), ce qui permet leur séparation. Les analytes sont ensuite détectés en sortie de colonne, le plus souvent par détection UV, et donnent un signal sous forme de chromatogramme, où chaque pic représente un composé distinct.

La HPLC est largement utilisée en pharmacie pour le dosage des principes actifs, la détection des impuretés et le contrôle de qualité des médicaments.**[55]**

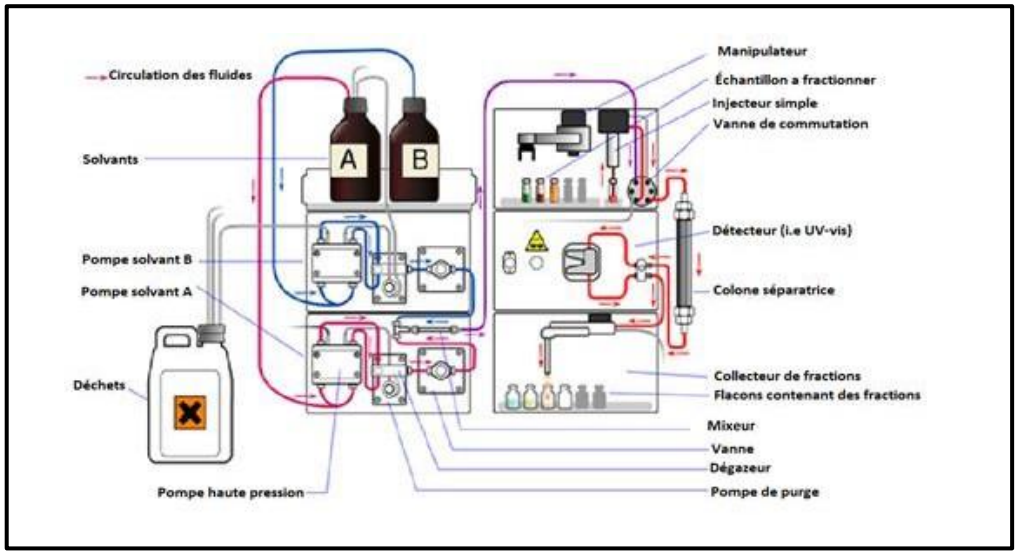


Figure N° 13 : schéma de la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC**) [56]**

b. Spectrophotométrie UV-Visible :

La spectrophotométrie UV-Visible est une technique analytique utilisée pour mesurer l'absorbance de la lumière par une substance dans le domaine ultraviolet (200–400 nm) et visible (400–800 nm) du spectre électromagnétique. Elle permet de quantifier une substance en solution ou de suivre une réaction chimique en fonction de l'évolution de l'absorbance.**[57]**

Le principe repose sur la loi de Beer-Lambert, qui établit que l'absorbance (A) est proportionnelle à la concentration (C) de l'analyte, à l'épaisseur de la cuve (l) et au coefficient d'absorption molaire (ε) :

$A = \varepsilon \times l \times C$

Dans un spectrophotomètre UV-Vis :

1. Un faisceau lumineux traverse un monochromateur qui sélectionne une longueur d'onde précise.

2. La lumière passe à travers une cuve contenant l'échantillon.

3. Le détecteur mesure l'intensité de la lumière transmise (I) comparée à l'intensité initiale (I_0).

4. L'absorbance est calculée et peut être reliée à la concentration grâce à une courbe d'étalonnage.

Cette technique est largement utilisée dans les laboratoires pharmaceutiques, biologiques et environnementaux pour le dosage de substances actives, la vérification de pureté ou le suivi de réactions chimiques.**[58]**

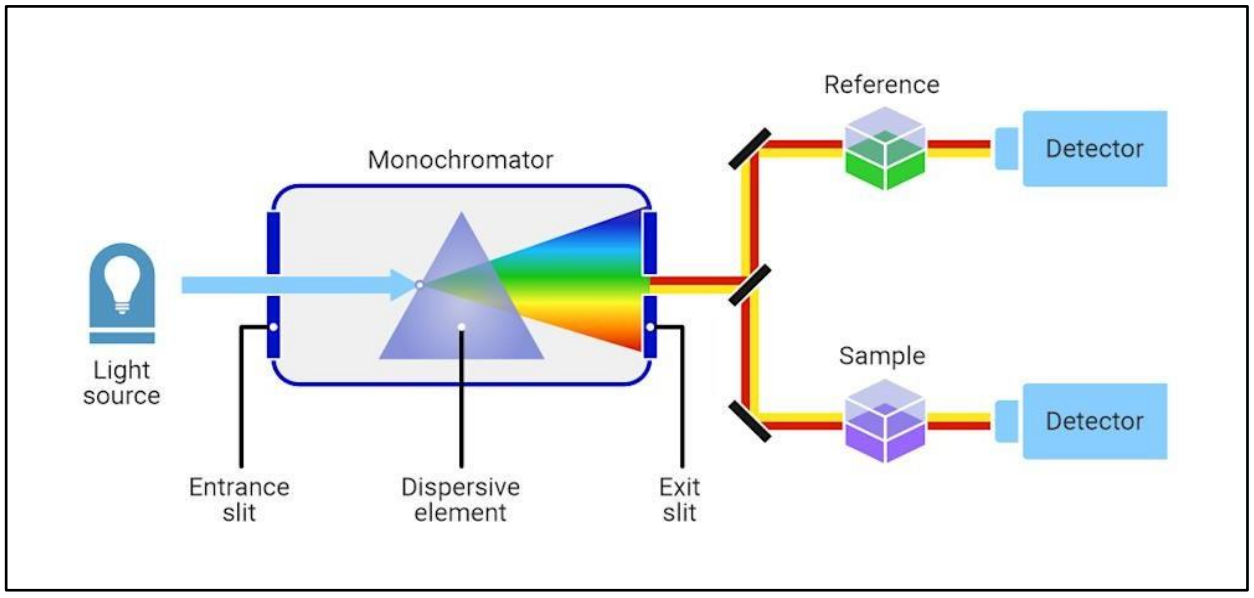


Figure N° 14 : Schéma de principe de la spectrophotométrie l'UV/ Visible. **[59]**

III.3 Contrôle microbiologique

Le contrôle microbiologique des pommades consiste à vérifier la qualité microbiologique du produit fini afin de garantir sa sécurité, son efficacité et sa conformité aux exigences pharmaceutiques. Ce type de contrôle est essentiel pour détecter une contamination microbienne potentielle, notamment dans les pommades contenant plusieurs principes actifs (API), comme un antibiotique, un antifongique ou un anti-inflammatoire.

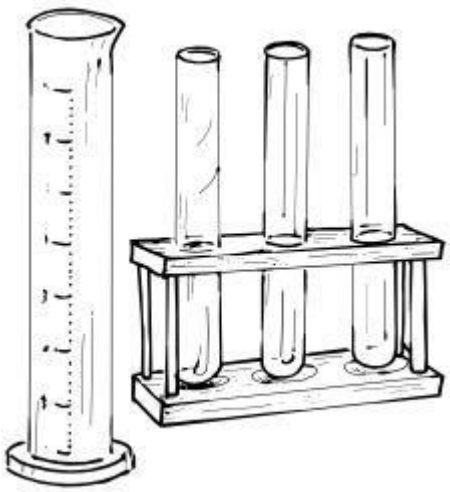
Les essais principaux incluent la détermination de la charge microbienne totale (bactéries et moisissures) ainsi que la recherche de germes pathogènes spécifiques tels que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. Ces tests sont réalisés selon les méthodes de la Pharmacopée Européenne (chapitres 2.6.12 et 2.6.13).

Dans les pommades contenant des substances à effet antimicrobien, une étape de neutralisation est nécessaire pour éviter que les principes actifs n'inhibent la croissance des micro-organismes lors des essais. Cette validation de méthode garantit que les résultats sont fiables malgré la présence de substances interférentes.

Le respect des limites microbiologiques fixées pour les formes non stériles à usage cutané (ex. : $\leq 10^3$ UFC/g pour les bactéries et $\leq 10^2$ UFC/g pour les levures/moisissures) permet de libérer le produit en toute sécurité.**[60]**

Partie 2

Etude expérimentale



Chapitre IV Matériels et méthodes

IV.1 Lieu et période de stage :

Un stage d'un mois a été effectué au sein du site de production Médéa du Groupe Industriel SAIDA. Ce stage s'est déroulé spécifiquement au laboratoire de contrôle qualité et au sein du bâtiment de production non pénicillique, dans le service des produits non injectables.

IV.1.1 Présentation générale de l'entreprise SAIDAL :

Le Groupe Industriel SAIDAL est une entreprise pharmaceutique publique algérienne, leader dans la fabrication, le développement et la commercialisation de médicaments génériques. Créé en 1982, SAIDAL joue un rôle stratégique dans la politique nationale de santé, en assurant une disponibilité continue de médicaments essentiels et de qualité sur le marché algérien.

Avec plusieurs unités de production réparties à travers le pays, le groupe couvre une large gamme thérapeutique incluant les formes solides, liquides, injectables, et les produits dermatologiques.

- **Le groupe SAIDAL se compose de plusieurs unités :**

- Six sites (6) de production située à Alger (DAR El BEIDA, El HARRACH et Gue de CONSTANTINE), MEDEA, CONSTANTINE et ANNABA. Ces usines totalisent une production moyenne annuelle de 140 millions d'unités vente.
- Trois centres (3) régionaux de distribution situés à ALGER, BATNA et ORAN assurant la commercialisation des produits de SAIDAL à travers le territoire national.
- Un centre de recherche et de développement.
- Un centre de Bioéquivalence (Une structure dédiée aux études de bioéquivalence).

Le site de production de MEDEA, connu sous le nom ANTIBIOTICAL, constitue l'une des principales unités industrielles du Groupe SAIDAL. Il est spécialisé dans la fabrication de produits pharmaceutiques pénicilliniques et non pénicilliniques, couvrant aussi bien les formes injectables que non injectables. Parmi les formes produites, on retrouve : des solutions injectables, des poudres pour solutions injectables, des sirops, des poudres pour suspension buvable, des formes orales sèches (comprimes et gélules), ainsi que des formes topiques telles que les crèmes, pommades ophtalmiques et pommades dermiques ; cette dernière catégorie étant celle qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de ce travail.

IV.1.2 Présentation de site de Production Médéa (ANTIBIOTICAL) :

- **Situation géographique de l'unité ANTIBIOTICAL**

La position géographique de la filiale ANTIBIOTICAL de Médéa est représentée dans la **figure N° 15.**

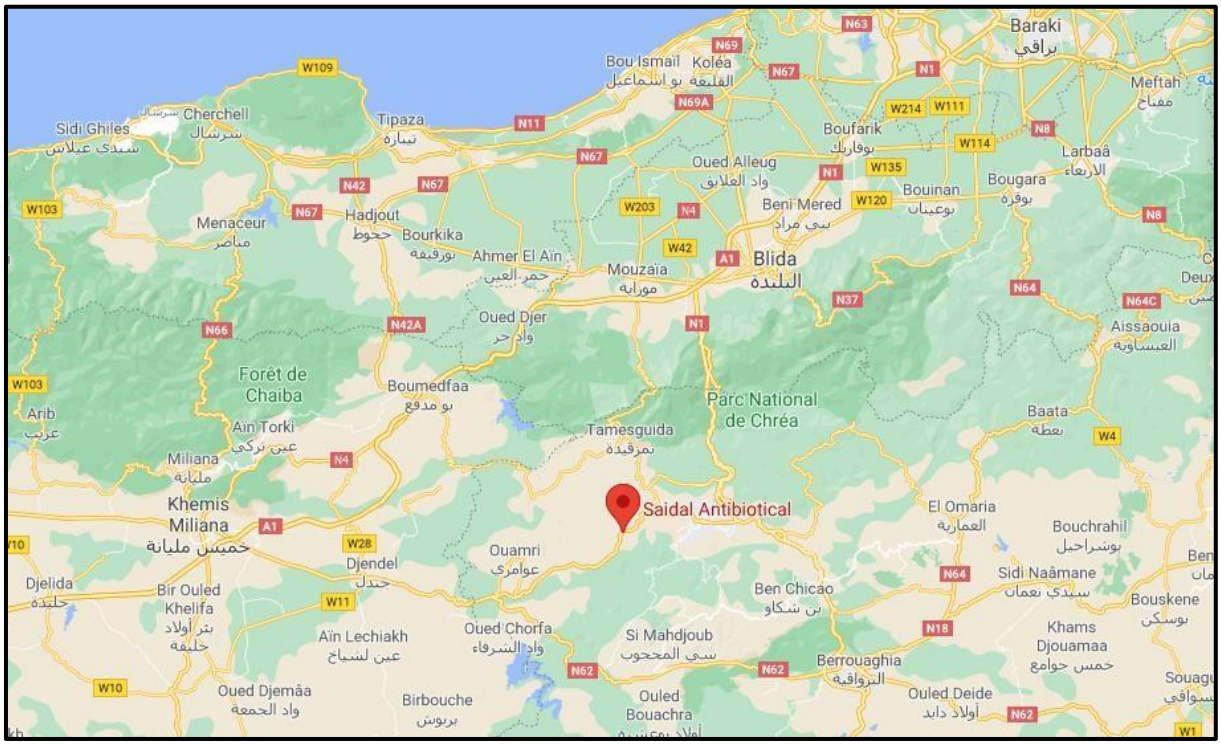
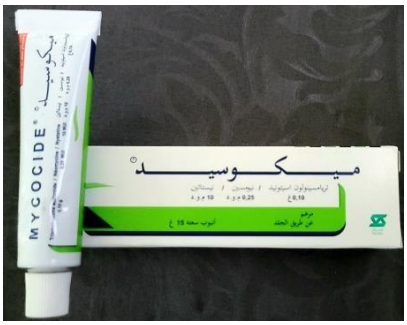


Figure N° 15 : La carte géographique de SAIDAL ANTIBIOTICAL.

IV.2 Présentation des pommades dermiques MYCOCIDE® 15g, MYCOCINE® 15g :

Dans ce tableau comparatif, une analyse de MYCOCIDE® et MYCOCINE® a été effectuée en tenant compte de plusieurs critères essentiels **[61-62]** :

Tableau IV : Résumé des caractéristiques des pommades dermiques MYCOCIDE®, MYCOCINE®.

	Produit	
Nom commerciale	MYCOCIDE® 	MYCOCINE® 
Laboratoire	SAIDAL Groupe	Pharmaghreb
Forme pharmaceutique	Pommade dermique	Pommade dermique
Conditionnement	Tube de 15 g	Tube de 15 g
Numéro enregistrement	003/07C020/97/09	088/07C020/03
Classe thérapeutique	Dermatologie	Dermatologie
Classe pharmacologique	Antibactériens locaux	Antibactériens locaux
Liste	Liste I	Liste I
Pays	Algérie	Algérie
Prix public	120 DA	180 DA
Remboursable	Oui	Oui
Principes actifs	• Nystatine 10 MUI • Triamcinolone acétonide 0.10 % • Néomycine 0.25 MUI	• Nystatine 10 MUI • Triamcinolone acétonide 0,1 % • Néomycine 0,250 MUI

Excipients	Résine Huile de vaseline	Oléogel

IV.3 Matériels :

IV.3.1 Matiéres premiéres :

- **Principe actif (Triamcinolone actéonidé, Nystatine, Néomycine) :**

La Spésification technique de l'analyse physico-chimique du principe actif (PA) sont regroupés dans les tableaux suivants :

Tableau V : Spésification technique du principe actif Triamcinolone actéonidé

Tests	**Spécifications**	**Résultats**
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, présentant le phénomène du polymorphisme	Conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 %.	Conforme
Identification		
Spectrophotométrie D'absorption dans l'IR	Le spectre obtenu à partir de la substance à examiner correspond à celui obtenu à partir de l'étalon de référence	Conforme
HPLC	Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic Principal du chromatogramme obtenu avec la Solution témoin (c).	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	+ 110 à + 117 (substance anhydre).	+ 115,81
Teneur en eau (KF)	<= 2,00 %	1,66
Impureté B	<= 0,20 %	0,024
Impureté C	<= 0,15 %	0,046
Impuretés non spécifiées	<= 0,10 %	0,03
Total des impuretés	<= 0,50 %	0,19
DOSAGE (HPLC)	97,50 % à 102,00 % (substance anhydre).	99,49

Tableau VI : Spésification technique du principe actif Néomycine

Tests	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre blanche ou blanc jaune, hygroscopique.	
Solubilité	Très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.	Conforme dans l'eau et l'acétone
A. CCM	La tâche principale d chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	
B. Colorimétrie	Formation d'une couleur rouge rosé	
C. Réaction des sulfate	Test répondant	
pH	5,0 à 7,5	6,44
Perte à la dessiccation	<= 8,0 %	3,98
Microbiologique	> 600 µg /mg de Néomycine (sur base Desséchée).	735,108

Tableau VII : Spésification technique du principe actif Nystatine

Tests	Spécifications	Résultats
Aspect	Poudre blanche ou blanc jaune, hygroscopique.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.	Conforme dans l'eau et l'acétone

A. CCM	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	Conforme
B. Colorimétrie	Formation d'une couleur rouge rosé	Conforme
C. Réaction des sulfates	Test répondant	Conforme
pH	5,0 à 7,5	6,44
Perte à la dessiccation <= 8,0	<= 8,0 %	3,98
Microbiologique	>600 µg /mg de Néomycine (sur base Desséchée).	735,108 Analystes

IV.3.2 Excipients :

Après la conformité du principe actif, on passe à la conformité des excipients.

Tableau VIII : Résine PE 520 granule (cire de Polyéthylène PE 520)

Tests	**Spécifications**	**Résultats**
Aspect	Poudre granulée, de couleur presque blanche, légèrement transparent	Conforme
Solubilité	Insoluble ou très peu soluble dans les solvants organiques, elle est soluble à chaud dans les hydrocarbures aliphatiques aromatiques et chloré	Conforme
Densité à 23 °C	0,910 - 0,930	0,911
Point de fusion.	Voisin de 110° C	110
Indice d'acide.	0	Conforme 0,0
Viscosité à 140°C	Environ 650 mPa.s	NA

Tableau IX : Huile De Vaseline Epaisse (Paraffine Liquide Epais)

Tests	Spécifications	Résultats
Aspect	Liquide huileux, incolore, transparent, ne présentant pas de fluorescence à la lumière du jour.	Conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 %, miscible aux hydrocarbures.	Conforme sauf dans l'éthanol
Deuxième identification : B, C		
B. Chimique	La solution vire au rouge.	Conforme
C. Viscosité	Satisfait à l'essai de viscosité	Conforme
Acidité ou Alcalinité	Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,1 mL de NaOH 0,1 M.	Conforme
Densité	0,827 à 0,890.	0,876
Viscosité	110 mPa·s à 230 mPa·s.	175
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	A aucune longueur d'onde entre 260 nm et 420 nm, l'absorbance de la solution à examiner ne dépasse le tiers de l'absorbance de la solution témoin mesurée à 275 nm.	Conforme
Substances facilement carbonisables	La phase inférieure n'est pas plus fortement colorée (Procédé I) qu'un mélange de 0,5 mL de solution bleue primaire, de 1,5 mL de solution rouge primaire, de 3,0 mL de solution jaune primaire et de 2 mL d'une solution d'HCl à 10 g/L.	Conforme
Paraffines solides	Le liquide est suffisamment limpide pour permettre de distinguer facilement une ligne noire d'une largeur de 0,5 mm, sur fond blanc disposée verticalement derrière le tube.	Conforme

IV.3.3 Les Equipments :

Liste des équipements utilisé pour la fabrication et contrôle des pommades sont présenter dans le tableau suivant :

Tableau X : Liste des matériels et des équipements utilisés.

Agitateur racleur	Fioles et matras jaugés
Agitateur Vortex	Filtre membrane de 0.45 Um
Appareil de lecture des zones d'inhibition	Homogénéisateur
Ampoule à décanté de 250 ml	HPLC
Bain marie Bain glacé	Incubateur
Balance électronique	Microscope optique
Bain ultrason	La haute
Boite de pétri en plastique de dimension 20x100mm	La chromatographie sur couche mince(CCM
capsule pour séchage	Pompe électrique
Centrifugeuse	Pipettes (jaugées, graduées, pasteur)
Colonne C 18 (5µm	Pompe à vide,
Cylindre en inox 6 mm int, 8 mm ext, L=10 mm)	Pince inox
Cuve de préparation	Poire
Chromatographie sur couche mince (CCM)	Réacteur
Disques de papier buvard(9 mm)	Spatule
Etuve sous vide	Spectrophotomètre UV/VIS
Éprouvettes	Verreries

IV.3.4 Réactifs :

Tableau XI : Liste des réactifs utilisés.

Réactifs	Grade	Utilisation
Acétonitrile	Grade HPLC	Utilisé dans la préparation de la phase mobile
Chloroforme	Analyse	Solvant pour extraction et purification
Ammoniaque	Analyse	Ajustement du PH ,nettoyage ,réactions chimiques
Dioxyde e silicium (Silice 60 F254)	chromathographie	Phase stationnaire en CCM
Eau distillée	Pure	Solvant universel , dilution, lavage
Ethanol	Analyse	Désinfectant, solvant,extraction
Ether diethylique	Analyse	Solvant pour extraction organiques
Hexane	Analyse	Solvant pour extraction de lipides
Isopropanol(Alcool isopropylique)	Analyse	Désinfection ,Solvant, nettoyage
Méthanol	HPLC ou Analyse	Solvant pour HPLC ou extraction
Milieu antibiotique n°19 ou sabouraud agar	Stérile prêt à lemploi	Culture de champignons et test dantibiotiques
Milieu antibiotique n°11	Stérile prêt à lemploi	Culture bactiriennes et test dantibiotiques
N.N.Dimethylformamide	Analyse	Solvant polaire pour synthése organique et réactions chimiques

IV.4 Description de la processus de fabricaion de la pommade MYCOCIDE® :

IV.4.1 Préparation du mélange :

A- Étapes Préparation de la phase huileux 1 (phase1) :

La majorité de l'huile de vaseline épaisse (88 %) est transférée dans la cuve de prémélange **Premix A** et la quantité totale de la résine PE250. Le mélange est chauffé progressivement jusqu'à atteindre une température de 121 °C, qui est maintenue pendant 25 minutes. Cette étape permet la fusion complète de la résine et assure une homogénéisation pour obtien une solution limpide et homogène.

B- **Étape Dispersion des principes actifs :**

La quantité restante d'huile de vaseline épaisse est transférée dans la cuve de prémélange **Premix B,** les trois principes actifs (Nystatine, Triamcinolone acétonide et Néomycine sulfate) sont ensuite incorporés progressivement sous agitation, à température de 30 °C.

L'agitation est maintenue pendant une heure afin d'assurer une dispersion homogène des substances actives et leur dissolution complète.

C- Étape Homogénéisation :

Le contenu de la cuve **Premix B**, contenant la phase active dispersée, est transféré vers l'homogénéisateur en passant à travers un filtre clarifiant de 105 µm, afin d'éliminer toute particule résiduelle ou agglomérat indésirable. Le mélange est ensuite refroidi sous agitation continue jusqu'à 60 °C.

Par la suite, le contenu de la cuve Premix A, correspondant à la phase grasse préalablement chauffée à 60 °C, est incorporé dans l'homogénéisateur contenant la dispersion des principes actifs.

L'ensemble est alors soumis à une homogénéisation pendant 10 minutes, afin d'assurer une répartition uniforme des phases et garantir une consistance homogène du produit.

Enfin, le mélange est progressivement refroidi à 25 °C, tout en maintenant l'agitation, afin de stabiliser la préparation et d'obtenir la texture finale souhaitée.

D- Étape Prélèvement et analyse de l'échantillon : Un échantillon représentatif du lot est prélevé par l'échantillonneur en vue d'un contrôle qualité au laboratoire. Les

analyses portent principalement sur l'aspect physique de la pommade ainsi que sur le dosage des trois principes actifs (Nystatine, Triamcinolone acétonide et Néomycine sulfate), conformément aux spécifications.

Le transfert du lot vers la cuve de stockage ne peut être effectué qu'après confirmation de leur conformité par le laboratoire de contrôle qualité.

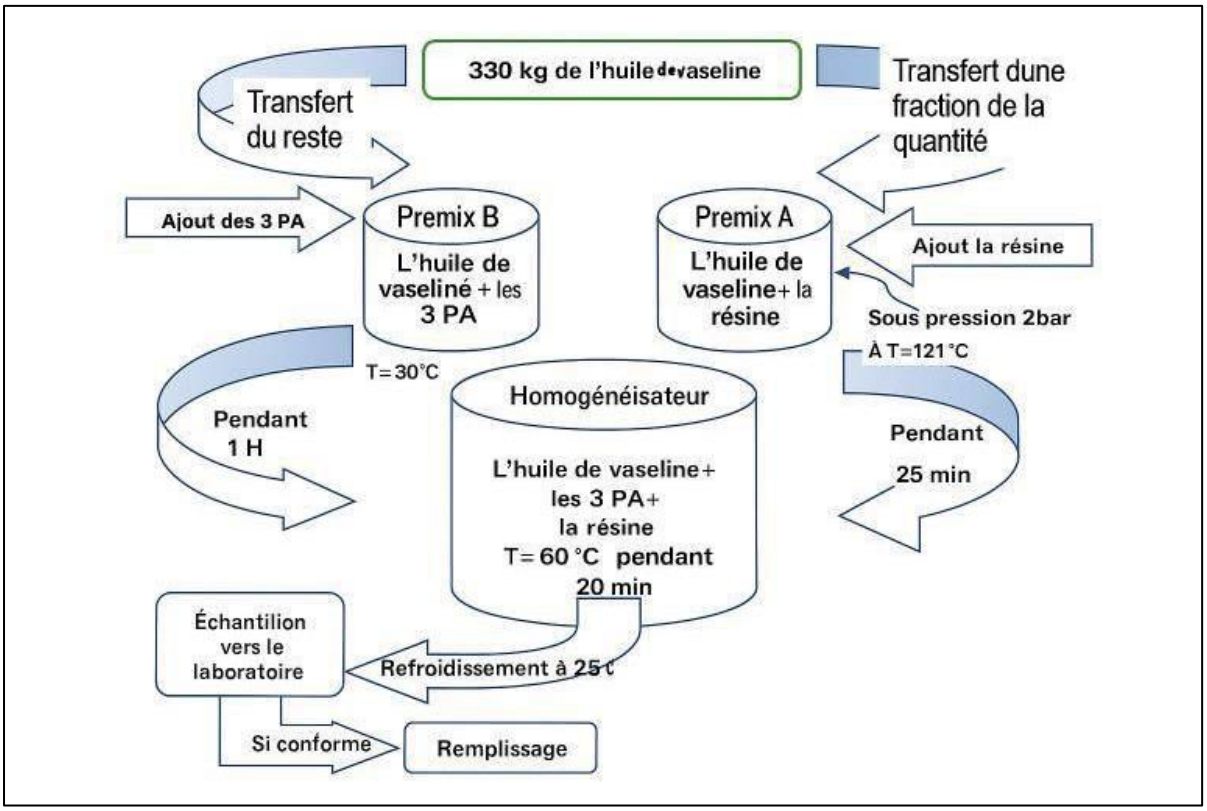


Figure N° 16 : Schéma représente les étapes de fabrication de pommade MYCOCIDE® 15 g **[63]**



(a) **Balance**



(b) Mélangeurs A et B

Cuves de préparation Premix A et B



L'homogénéisateur

Photo N° 01 : Les images des équipements utilisé pour la production

E- Stockage du mélange avant conditionnement :

Le mélange de pommade a été transféré dans des cuves de stockage en acier inoxydable, préalablement nettoyées et stérilisées. Ces cuves ont permis de maintenir la préparation dans des conditions appropriées de température et d'homogénéité avant le conditionnement.

F- Conditionnement :

Après obtention des résultats conformes émis par le laboratoire de contrôle qualité, le contenu de la cuve de stockage est transféré vers la ligne de conditionnement.

Le processus débute par le remplissage automatique des tubes avec la pommade, suivi du scellage hermétique. Le numéro de lot et la date de péremption sont ensuite imprimés directement sur chaque tube, conformément aux exigences réglementaires.

Chaque tube est ensuite inséré dans un étui cartonné, accompagné de sa notice d'information destinée à l'utilisateur. Une vignette d'identification, mentionnant le numéro de lot, la date de péremption et le prix du produit, est ensuite apposée sur chaque étui.

Les étuis sont regroupés, conditionnés en cartons d'expédition, puis palettisés pour le stockage ou l'acheminement vers les circuits de distribution.

Afin d'assurer la conformité du produit, un contrôle du poids net de remplissage est réalisé toutes les 15 minutes durant la phase de conditionnement, garantissant l'homogénéité du dosage et le respect des spécifications définies. Toutes les opérations sont effectuées dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), assurant qualité et traçabilité.

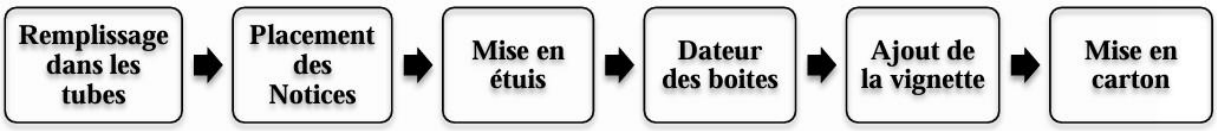


Figure N° 17 : Schéma des étapes de remplissage du pommades MYCOCIDE® **[63]**

I- Livraison et Stockage du Produit Fini :

À la fin du conditionnement, le produit fini est livré au magasin des produits finis sur la base d'un bon de livraison établi par le contremaître, après vérification rigoureuse des informations figurant dans le dossier de lot et sur les étiquettes cartons (quantité, numéro de lot, numéro de caisse, présentation).

Le produit est alors stocké dans la zone jaune (quarantaine), en attente des résultats du laboratoire de contrôle qualité. Aucun produit ne peut être distribué tant qu'il n'a pas été analysé et libéré. Si les résultats sont conformes, le produit est transféré en zone verte, autorisé à la livraison ou à la distribution.

IV.5 Contrôle qualité Physico-chimique :

IV.5.1 Vérification de la conformité de la masse moyenne :

- Prendre 10 tubes despommades avec leur bouchon les numérations par ordre 1 à 10.
- Peser les tubes individuellement.
- Chauffage à (40C°) ces derniers dans une étuve pendant une heure pour faciliter l'écoulement de la pommade.
- Vider soigneusement le contenu de chaque tube.
- Rincer ces derniers à l'aide d'un solvant approprie (acetone).

- Placer ensuite les tubes rincés dans l'étuve à 40 °C pendant 15 minutes pour permettre un séchage complet.
- Retirer les tubes de l'étuve et les laisser refroidir à température ambiante.
- Peser chaque tube vide et enregistrer les valeurs.
- Pour chaque tube, calculer la masse nette de pommade selon la formule :

Poids net= Poids du tube rempli – Poids du tube vide

- Calculer la masse moyenne nets obtenus pour les 10 tubes.

$$\text{Masse Moyenne} = \sum_{1}^{10} \left(\frac{Pi}{10} \right)$$

- La masse moyenne doit être comprise dans la plage spécifiée de 13,5 g à 16,5 g.

IV.5.2 Caractère organoleptique (aspect des pommades):

Un contrôle macroscopique a été réalisé à l'œil nu en étalant une quantité représentative de chaque pommade sur un papier blanc non brillant. L'aspect visuel a été évalué en observant la couleur, l'homogénéité, la texture et l'odeur. Cette vérification visait à détecter d'éventuelles anomalies telles que des grumeaux, une séparation de phase ou des impuretés visibles.

Vérification qui les deux pommade conforme par rapport à la spécification (Pommade lisse, brillante, sans impuretés visibles, de couleur jaune à jaune ambré.

IV.5.3 Identification de Triamcinolone par HPLC :

L'identification du principe actif a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Cette méthode repose sur la comparaison du temps de rétention du pic obtenu dans l'échantillon avec celui d'une substance de référence analysée dans des conditions identiques. Les chromatogrammes obtenus lors du test de dosage ont été utilisés pour confirmer cette identification.



Photo N° 02 : La chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC).

IV.5.4 Identification de la nystatine par UV\VIS :

L'identification de la nystatine par spectrophotométrie UV-Visible consiste à enregistrer son spectre d'absorption dans l'intervalle de 250 à 350 nm. L'analyse doit révéler trois maximas d'absorption caractéristiques, situés à 291 nm, 305 nm et 319 nm, confirmant ainsi la présence du principe actif.

Préparation des solutions pour l'identification de la nystatine par UV-Visible :

- **Solution standard :**

Peser précisément 5,76 mg de nystatine standard de référence et le dissoudre dans 10 mL de chloroforme. Ajouter ensuite 40 mL de méthanol et agiter vigoureusement pour homogénéiser la solution. Filtrer ensuite la préparation pour éliminer les particules insolubles. Prélever 1 mL du filtrat et diluer dans 25 mL de méthanol.

- **Solution échantillon :**

Prélever une quantité des pommades contenant 25 000 UI, soit environ 0,25 g, et la disperser dans 10 mL de chloroforme. Ajouter 40 mL de méthanol, puis agiter soigneusement pour assurer une bonne dissolution. Filtrer la solution obtenue.

Prélever 1 mL du filtrat et diluer dans 25 mL de méthanol.



Photo N° 03 : La Spectrophotomètre UV/VIS

➢ **Analyse spectrale :**

Les spectres d'absorption des solutions standard et échantillon ont été enregistrés dans la plage de 250 à 350 nm. Trois maximums d'absorption caractéristiques ont été observés à 291 nm, 305 nm et 319 nm.

➢ **Spécification d'identification :**

- Le rapport des absorbances à 291 nm et 305 nm doit être compris entre 0,61 et 0,73.
- Le rapport des absorbances à 319 nm et 305 nm doit être compris entre 0,83 et 0,96.

IV.5.5 Identification de néomycine par CCM :

L'identification par chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode qualitative utilisée pour confirmer la présence d'un principe actif. Elle repose sur la comparaison des migrations entre l'échantillon et une référence. La séparation se fait sur une plaque de gel de silice avec une phase mobile spécifique. Réf (partie théorique CCM)

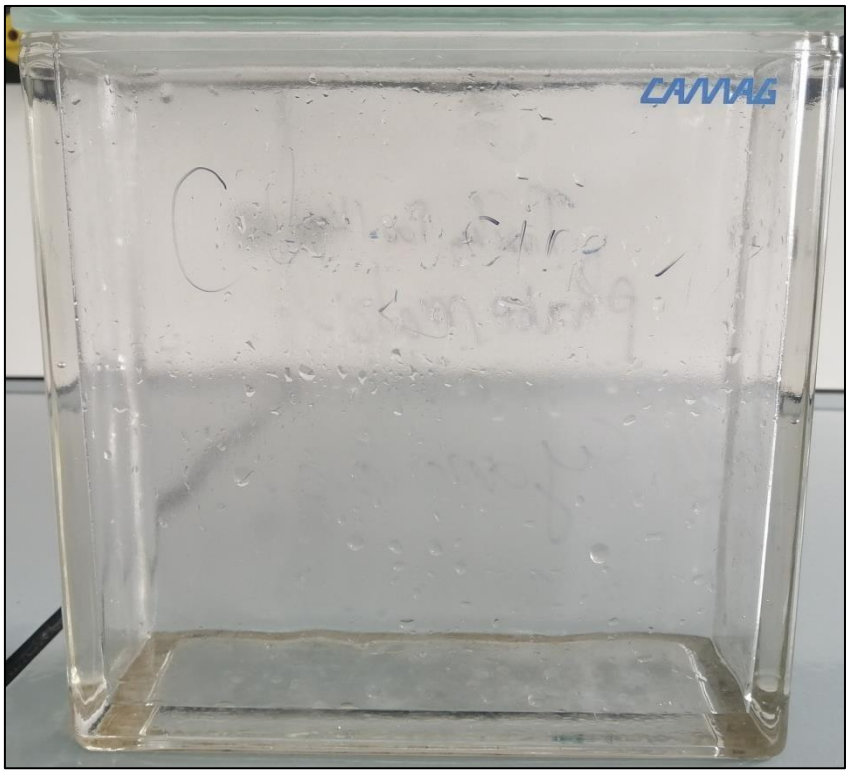


Photo N° 04 : La chromatographie sur couche mince

Préparation des solutions pour l'identification de la néomycine par CCM :

- **Solution (1) – Standard :** Une solution à 0,4 % (p/v) de néomycine sulfate standard de référence a été préparée dans de l'eau purifiée.
- **Solution (2) – Échantillon :** Une quantité de crème équivalente à 5 600 UI de néomycine (environ 2,16 g) a été prélevée, puis dispersée dans 10 mL de chloroforme. L'extraction a été réalisée avec 2 mL d'eau, et la phase aqueuse obtenue a été utilisée.
- **Solution (3) – Mélange :** Un mélange à parts égales des solutions (1) et (2) a été préparé.

Conditions chromatographiques : La chromatographie a été effectuée sur une plaque de gel de silice sil anisée 60. La phase mobile utilisée était un mélange de chloroforme, d'ammoniaque 13,5 M et de méthanol dans les proportions 20 :40 :60 (V/V/V). Un volume de 2 µL de chaque solution a été déposé sur la plaque, qui a ensuite été développée sur une distance de 15 cm.
Après le développement, la plaque a été séchée à l'air libre, pulvérisée avec une solution de ninhydrine à 1 % dans le butan-1-ol, puis chauffée à 105 °C pendant 2 minutes pour révéler les taches.

Critères d'identification : La tâche principale (spot rouge) observée sur le chromatogramme de la solution (1) doit coïncider en position et en intensité avec celle de la solution (2). Le chromatogramme de la solution (3) doit présenter une seule tache rouge, confirmant ainsi l'identité de la néomycine dans l'échantillon.

IV.5.6 Dosage de Triamcinolone actéonidé par HPLC :

Le dosage par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) a été réalisé afin de quantifier avec précision la teneur en triamcinolone acétonide dans les deux pommades. Cette méthode, reconnue pour sa sensibilité et sa reproductibilité.

Conditions Chromatographique :

Mode d'élution : Isocratique

Phase mobile : Acétonitrile grade HPLC / Eau (35:65)

Colonne : C18, 25 cm × 4,6 mm × 5 µm

Détection : UV à 254 nm

Volume d'injection : 25 µL

Débit : 1,6 mL/min

- **Préparation de la solution standard :**

Dans une fiole jaugée de 50 mL, une prise d'essai exactement pesée de 38 mg de triamcinolone acétonide a été introduite, dissoute dans de l'alcool isopropylique, puis complétée au volume avec ce même solvant. Ensuite, 2 mL de cette solution ont été prélevés dans une fiole jaugée de 20 ml, puis dilués au volume avec de l'alcool isopropylique. Enfin, 10 mL de cette seconde dilution ont été prélevés, introduits dans une fiole jaugée de 20 mL et complétés au volume avec la phase mobile.

- **Préparation de la solution échantillon :**

Une prise d'essai exactement pesée de 1,5 g de MYCOCIDE® pommade a été introduite dans un bécher, à laquelle ont été ajoutés 10 mL d'alcool isopropylique. Le bécher a été fermé, puis le mélange a été chauffé pendant 10 minutes à 50 °C, suivi d'une agitation vigoureuse d'une minute. Cette séquence de chauffage et d'agitation a été répétée trois fois. La solution obtenue a ensuite été refroidie pendant 20 minutes dans un bain glacé de méthanol.

Après refroidissement, la solution a été centrifugée pendant 15 minutes. Un volume de 5 mL du surnageant a été prélevé, complété avec 5 mL d'alcool isopropylique, puis ajusté à 20 mL avec la phase mobile. La solution finale a été de nouveau refroidie pendant 15 minutes dans un bain glacé de méthanol, tout en étant agitée, puis filtrée à travers une membrane de 0,45 µm afin d'obtenir une solution limpide.

Formule de calcul utilisée : $$\boldsymbol{T}(\%) = \frac{\boldsymbol{S_e * C_{st} * puiss(st)}}{\boldsymbol{S_{st} * C_e}}$$

- **T** : Teneur en triamcinolone acétonide (%)
- $\mathbf{S_e}$: Surface du pic de la triamcinolone acétonide dans l'échantillon
- $\mathbf{S_{st}}$: Surface du picde la triamcinolone dans la solution standard
- $\mathbf{C_{st}}$: Concentration de la solution de substance de référence (mg/mL)
- $\mathbf{C_e}$: Concentration de l'échantillon (mg/mL)
- **Puiss(st)** : Pureté de la substance standard (%)

IV.6 Contrôle de qualité microbiologique :

Le contrôle de qualité microbiologique des pommades dermiques a eu pour objectif de vérifier la conformité du produit vis-à-vis des normes pharmaceutiques en matière de charge microbienne. Ce contrôle a permis de s'assurer que le produit ne contenait pas de micro-organismes pathogènes (tels que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Candida albicans*) et que la charge microbienne totale restait dans les limites acceptables. Il a ainsi garanti la sécurité d'utilisation du médicament, notamment en prévenant les risques d'infections cutanées chez l'utilisateur.

IV.6.1 Contrôle l'activité microbiologique des PA néomycine et nystatine :

IV.6.1.1 Préparations de standard pour la Néomycine :

- Une quantité appropriée de poudre d'étalon interne a été séchée dans un four sous vide à une pression ne dépassant pas 5 mmHg et à une température de 60 °C pendant 3 heures.
- Après séchage, 50 mg de sulfate de néomycine ont été pesés avec précision et placés dans un flacon volumétrique de 50 ml.
- Un volume suffisant de tampon stérile (pH 8, 0,1 M) a été ajouté pour préparer une solution mère avec une concentration finale de 1 mg/ml.
- La solution mère ainsi préparée a été conservée à 4 °C et était stable pendant une période maximum de 15 jours.
- Pour construire la courbe d'étalonnage, des dilutions supplémentaires de la solution mère ont été effectuées avec le même tampon stérile (pH 8) pour obtenir les concentrations suivantes : 6,4 µg/ml, 8 µg/ml, 10 µg/ml, 12,4 µg/ml et 15,6 µg/ml.
- La concentration de 10 µg/ml a été arbitrairement fixée comme la valeur médiane de la référence.

IV.6.1.2 Préparation des standards pour la Nystatine :

- Une quantité appropriée de poudre de standard de nystatine a été soumise à un séchage dans une étuve sous vide, à une pression inférieure ou égale à 5 mmHg et à une température de 40 °C, pendant une durée de 2 heures.
- Par la suite, une masse de 50 mg de nystatine séchée a été pesée et introduite dans une fiole jaugée de 50 ml.

- Un volume adéquat de N,N-diméthylformamide a été ajouté afin d'obtenir une solution mère à une concentration finale de 1 mg/ml. Cette solution a été préparée et utilisée le jour même.
- Les solutions destinées à l'établissement de la courbe d'étalonnage ont été obtenues par dilution de la solution mère dans un tampon stérile à pH 6 à 10 %, permettant d'obtenir les concentrations suivantes : 8 µg/ml, 10 µg/ml, 12,5 µg/ml, 15,5 µg/ml et 19,5 µg/ml.
- La concentration de 12,5 µg/ml a été retenue comme valeur moyenne de référence pour l'étalon.

IV.6.1.3 Préparation des échantillons :

- Préparation de solution d'échantillon pour le dosage de l'activité microbiologique Néomycine

- Préparation de la solution d'échantillon pour le dosage du sulfate de néomycine :
- Une quantité de 1 g de la pommade MYCOCIDE ®(produit fini) a été pesée avec précision dans un bécher de 100 ml.
- Un volume de 50 ml d'éther a été ajouté au bécher, suivi d'une agitation continue jusqu'à dissolution complète de la pommade.
- Le mélange obtenu a été transféré dans une ampoule à décanter de 250 ml en vue d'une extraction à l'aide d'une solution tampon à pH 8. La phase aqueuse, contenant le principe actif, a été soigneusement récupérée.
- Les extraits aqueux obtenus ont été transférés dans une fiole jaugée de 100 ml, puis dilués jusqu'au trait de jauge avec le même tampon pH 8. La solution a ensuite été homogénéisée par agitation.
- Une dilution supplémentaire dans le tampon pH 8 a été réalisée à partir de cette solution afin d'obtenir une concentration finale de 10,4 µg/ml, correspondant à la concentration moyenne de référence. Cette préparation a été répétée trois fois de manière identique.

IV.6.1.4 Préparation de la solution d'échantillon pour le dosage de l'activité microbiologique de la nystatine :

- Un gramme de la pommade MYCOCIDE® (produit fini) a été pesé dans un bécher de 100 ml.

- Un volume de 25 ml de N,N-diméthylformamide a été ajouté, puis le mélange a été agité jusqu'à dissolution complète de la nystatine.
- La solution obtenue a été transférée dans une fiole jaugée et complétée avec le même solvant (N,N-diméthylformamide) jusqu'au trait de jauge.
- Un volume approprié de cette solution a été ensuite dilué dans un tampon pH 6, afin d'obtenir une concentration finale de 12,5 µg/ml, correspondant à la concentration moyenne de référence de l'étalon. Cette opération a également été répétée trois fois.

IV.6.1.5 Préparation des boîtes de Pétri :

- Pour chaque contrôle (PA Néomycine et PA Nystatine), 12 boîtes de Pétri ont été préparées pour l'étalon, soit 3 boîtes par solution fille (4 solutions filles au total). Pour chaque boîte correspondant à une solution fille, une solution de concentration moyenne de l'étalon a également été préparée.
- La couche de semence a été préparée en ajoutant un volume suggéré de la suspension de Staphylococcus epidermidis au milieu antibiotique, afin d'obtenir une suspension homogène.
- 4 ml de cette gélose inoculée ont été ajoutés dans chaque boîte contenant la couche de base non inoculée. Les boîtes ont été couvertes et laissées à se solidifier.
- Pour chaque série de 3 boîtes correspondant aux solutions filles de l'étalon (Cf1 = 6,4 ; Cf2 = 8 ; Cf3 = 12,4 ; Cf4 = 15,6 µg/ml), 3 disques de papier filtre de 9 mm, préalablement imprégnés de la solution de concentration moyenne de l'étalon (10,4 µg/ml), ont été déposés, ainsi que 3 disques imbibés de la solution fille correspondante.
- De même, pour la solution d'échantillon préparée, 3 séries de boîtes de Pétri ont été réalisées, chacune contenant 2 boîtes.

IV.6.1.6 Pour le PA Néomycine :

- Le milieu antibiotique n°11 (gélose fondue) a été préparé, puis refroidi à une température comprise entre 46 et 48 °C.
- La couche de base a été réalisée en ajoutant 21 ml de ce milieu dans chaque boîte de Pétri, en veillant à bien répartir le milieu. Les boîtes ont ensuite été laissées à se solidifier.

- Dans la première boîte, 3 disques de papier filtre imbibés de la solution moyenne de l'étalon ont été déposés, ainsi que 3 disques contenant la solution moyenne de l'échantillon.
- Le même protocole a été répété pour les deuxièmes et troisièmes séries.

- Toutes les boîtes (étalon et échantillon) ont été placées à 4 °C pendant 1 heure afin d'améliorer la sensibilité et favoriser la diffusion. Ensuite, elles ont été incubées entre 32 et 35 °C pendant 16 à 18 heures.



Photo N° 05 : Les disques papier filtre sur les boites de pétrie pour le PA Néomycine.

IV.6.1.7 Pour le PA Nystatine :

- Le milieu Sabouraud a été préparé.
- Une seule couche a été utilisée, composée de 10 ml de Sabouraud contenant la souche Saccharomyces, à raison de 1 ml de suspension pour 100 ml de milieu.
- Les boîtes de Pétri ont été préparées de manière similaire à celles du PA Néo, mais avec l'utilisation de cylindres en inox au lieu de disques de papier filtre.
- Pour chaque série de 3 boîtes de Pétri de l'étalon, 3 cylindres ont été déposés dans chaque boîte :
  - 3 cylindres remplis avec la solution de concentration moyenne de l'étalon (12,5 µg/ml)
  - 3 autres cylindres remplis avec une des solutions filles (Cf1 = 8 ; Cf2 = 10 ; Cf3 = 15,2 ; Cf4 = 19,5 µg/ml).

Pour les boîtes de l'échantillon, le même protocole que celui du PA Néo a été suivi, avec substitution des filtres par des cylindres en inox.

- Pour chaque série de boîtes, 3 cylindres ont été remplis avec la solution moyenne préparée à partir de l'échantillon, et 3 autres avec la solution moyenne de l'étalon standard.

Toutes les boîtes (étalon et échantillon) ont été incubées à 29–30 °C pendant 18 à 20 heures.

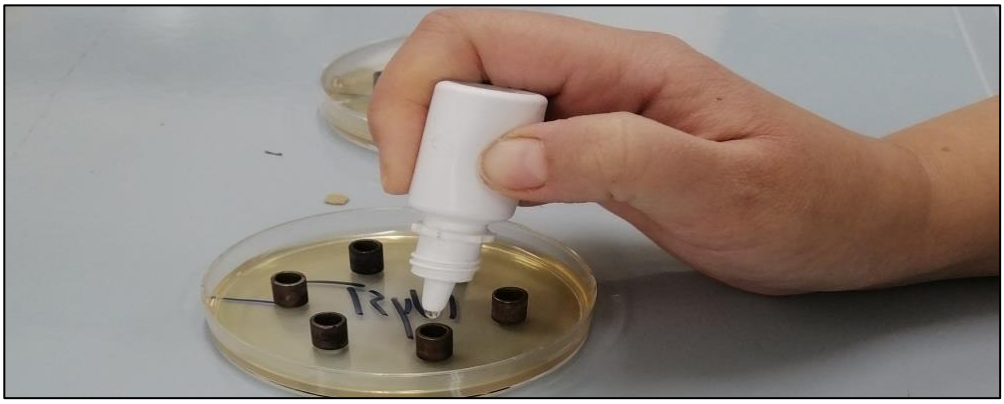


Photo N° 06 : Les cylindres sur les boites pétries pour le PA Nystatine.

IV.6.1.8 Mesure des diamètres des zones d'inhibition :

Après incubation des boîtes de Pétri (PA Néomycine et PA Nystatine), les disques de papier filtre (pour le PA Néomycine) et les cylindres en inox (pour le PA Nystatine) ont été retirés. Les diamètres des zones d'inhibition ont ensuite été mesurés à l'aide d'un appareil Antibiotique Zone Reader de marque Fisher Lilly.

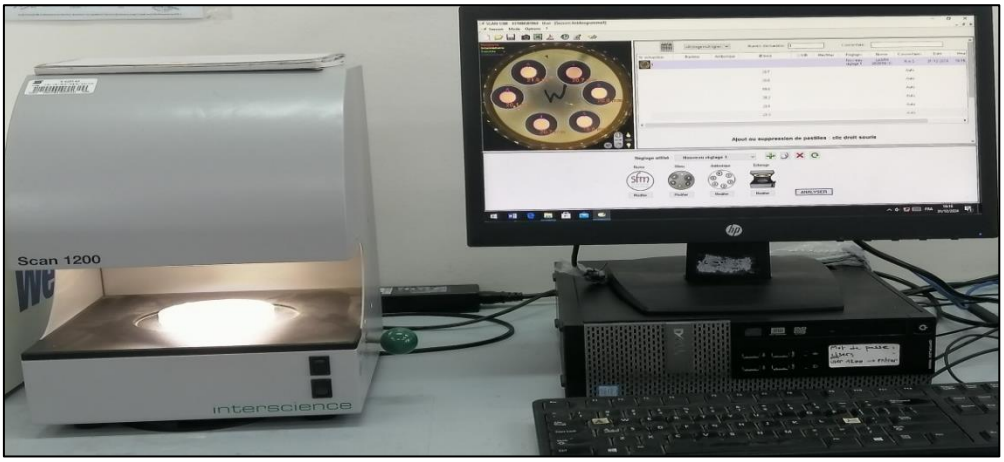


Photo N° 07 : Appareil Antibiotique Zone Reader de marque Fisher Lilly Scan 1200.

IV.6.2 Charge bactérienne des pommades :

IV.6.2.1 Préparation de l'échantillon :

L'échantillon a été désinfecté avec de l'alcool éthylique, puis exposé à la lumière UV sous une hotte à flux laminaire pendant 20 minutes. Ensuite, 10 g de pommade ont été pesés et introduits dans une solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7 et de soja contenant du polysorbate 80 à 1 g/L (Solution A).

IV.6.2.2 Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totales :

- **Technique d'étalement en surface :**

Dans chaque boîte de Pétri, 15 à 20 ml de milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja, maintenu à une température ne dépassant pas 45°C, ont été versés.

La même procédure a été réalisée avec le milieu Sabouraud dextrose-gélosé. Un volume mesuré d'au moins 0,1 ml de la Solution A a été étalé à la surface de chaque milieu.

Les premières boîtes ont été incubées à 30–35°C, et les deuxièmes à 20–25°C. Après incubation, le nombre d'unités formant colonies (UFC) par millilitre ou par gramme de produit a été calculé.

- **Recherche des germes pathogènes :**

Pseudomonas aeruginosa :

10 ml de la Solution A ont été prélevés et ensemencés dans 90 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja. Le mélange a été agité, puis incubé à 30–35°C pendant 18 à 24 heures. Ensuite, un repiquage a été effectué sur du milieu CAB, suivi d'une incubation à 30–35°C pendant 18 à 72 heures.

Staphylococcus aureus :

10 ml de la Solution A ont été également prélevés et ensemencés dans 90 ml de milieu aux peptones de caséine et de soja. Le mélange a été agité, puis incubé à 30–35°C pendant 18 à 24 heures.

Un repiquage a ensuite été réalisé sur un milieu mannitol-sel, suivi d'une incubation à 30–35°C pendant 18 à 72 heures.

Chapitre V Résultats et interprétations

V Résultats et interprétations des produits finis (MYCOCIDE®, MYCOCINE®)

Ce tableau regroupe l'ensemble des résultats des essais physico-chimiques, microbiologiques et de dosage effectué sur la pommade, conformément aux exigences de la pharmacopée en vigueur, sont illustrées dans le **Tableau XII.**

Tableau XII : Les Résultats d'analyse des deux pommades (MYCOCIDE®, MYCOCINE®).

Tests	**Spécifications**	**Résultats MYCOCIDE® Lot N° 399**	**Résultats MYCOCINE® Lot N° 1317**
Aspect.	Pommade lisse, brillante, sans impuretés visibles, de couleur jaune à jaune ambré.	Conforme	Conforme
Triamcinolone acétonide (HPLC)	Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la Solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du celui obtenu avec la solution standard	Conforme	Conforme
Néomycine (CCM)	La tache principal rouge dans le chromatogramme Obtenu avec la solution (1) correspond à celui obtenu avec la solution (2) et le chromatogramme obtenu avec la solution (3) présente une seule tache rouge	Conforme	Conforme
Nystatine (UV)	La solution examinée dans l'intervalle de 250 nm à350nm présente trois maximas d'absorption à 291,305 et 319 nm. Le rapport des absorbances à 291nm et 305nm est de 0,61à 0,73. Le rapport des	Conforme 0,65 ; 0,90	Conforme 0,65 ; 0,91

	absorbances à 319nm et 305 mn est de 0,83 à 0,96		
Poids moyen.	13,00 - 17,00 g	15,31	15,47
DGAT	<= 100 UFC/g	< 01	< 01
DMLT	<= 10 UFC/g	< 01	< 01
Staphylococcies aureus.	Absence dans 1 g	Absence	Absence
Pseudomonas aeruginosa.	Absence dans 1 g	Absence	Absence
Dosage: Triamcinolone Acétonide (HPLC)	(0,090 - 0,110) g/100 g soit 90,00% à 110,00 % du Déclaré	0,1028 soit 102,83	0,0977 soit 97,79
Dosage : Néomycine (Microbiologique)	(0,225 - 0,350) M UI/100 g soit 90,00 % à 140,00 % du déclaré	0,2486 soit 99,42	0,2399 soit 95,94
Dosage : Nystatine (Microbiologique)	(9,00 - 14,00) M UI/100 g soit 90,00 % à 140,00 % du déclaré	11,275 soit 112,75	10,712 soit 10712

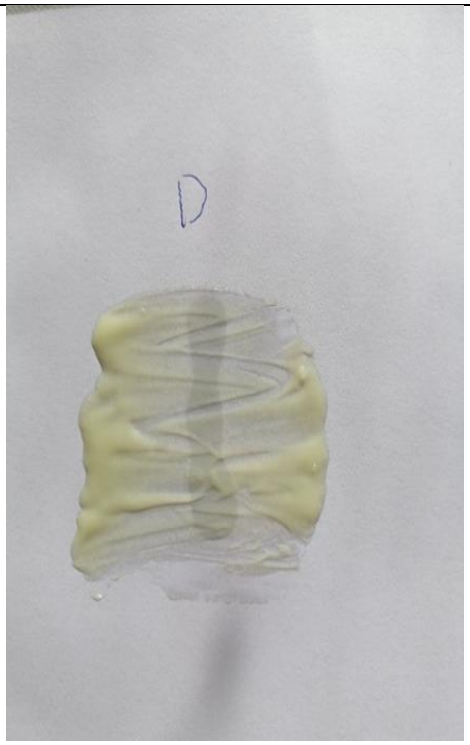
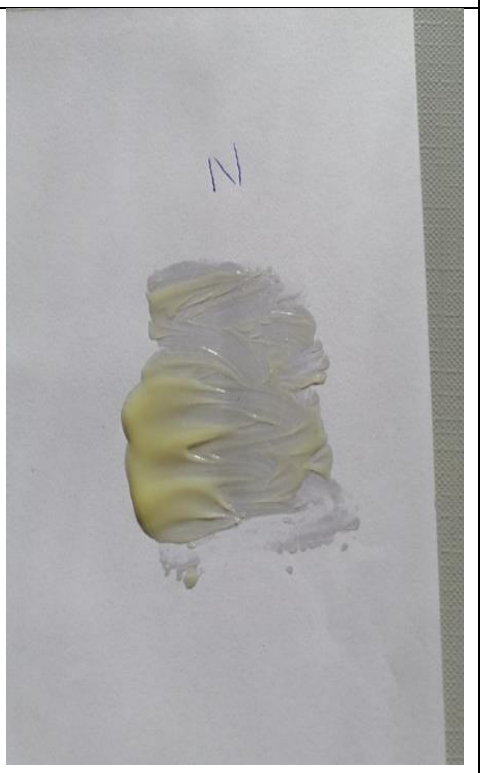
V.1 Résultats du contrôle physico-chimique :

V.1.1 Aspect :

- **Aspect Macroscopique (à l'œil nu) :**

Les résultats du test visuel les deux pommades concernant son aspect, sont présentés dans le **Tableau XIII.**

Tableau XIII : Résultats d'aspect macroscopique.

Test /produit	MYCOCIDE®	MYCOCINE®
Aspect Macroscopique à l'œil nu		

- **Analyse :** dans le tableau **Tableau XIV**

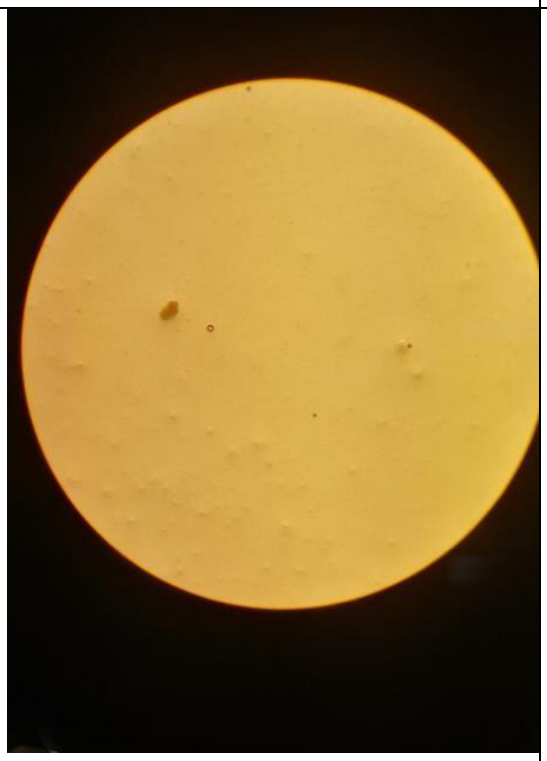
Tableau XIV : Analyse des résultats d'aspect macroscopique.

Test	MYCOCIDE®	MYCOCINE®	Conformité
Aspect Macro	Pommade lisse, brillante, sans impuretés visibles, de couleur jaune à jaune ambré, de texture épaisse, elle libère lentement ses composants lipidiques	Pommade lisse, brillante, sans impuretés visibles, de couleur jaune à jaune ambré, de texture fluide, elle diffuse rapidement ses composants lipidiques,	Conforme

➢ **Aspect Microscopique (sous microscope optique) :**

Les résultats de la solubilité de l'AT sont illustrés dans le **Tableau XV.**

Tableau XV : Résultats d'aspect microscopique.

Test /produit	MYCOCIDE®	MYCOCINE®
Aspect Microscopique Sous microscope optique		

- **Analyse :** dans le **TableauXVI**

Tableau XVI : Analyse des résultats d'aspect microscopique.

Tests	MYCOCIDE®	MYCOCINE®	Conformité
Aspect Micro	Rare des bulles d'air et d'eau (environ 1 et 2 microbulles)	Quelques bulles d'air et d'eau (environ 10 microbulles)	Conforme

➢ **Interprétation de caractère d'aspect :**

Sur le plan macroscopique (texture observée à l'œil nu) : La pommade MYCOCIDE® présente une texture plus épaisse, tandis que MYCOCINE® se distingue par une texture plus fluide. Cette différence peut être liée à une variation dans la composition ou la proportion des excipients (comme la base grasse, les agents épaississants,

etc.), ce qui peut influencer la vitesse de libération des principes actifs sans pour autant altérer leur efficacité.

Cette observation visuelle a permis de constater une texture homogène et lisse, sans granules ni grumeaux, une bonne brillance, ainsi qu'une absence d'impuretés visibles.

Sur le plan microscopique (observation au microscope) :
Lors de l'examen au microscope, la pommade MYCOCINE® a montré la présence de quelques bulles d'air et d'eau, suggérant une possible incorporation de microbulles durant le processus de fabrication (mélange, agitation, ou refroidissement). En revanche ‹ces bulles sont rarement observées, voire absentes dans MYCOCIDE®.
En conclusion, malgré ces légères différences physiques entre les deux pommades, toutes deux respectent les normes de qualité et sont aptes à l'usage thérapeutique prévu.

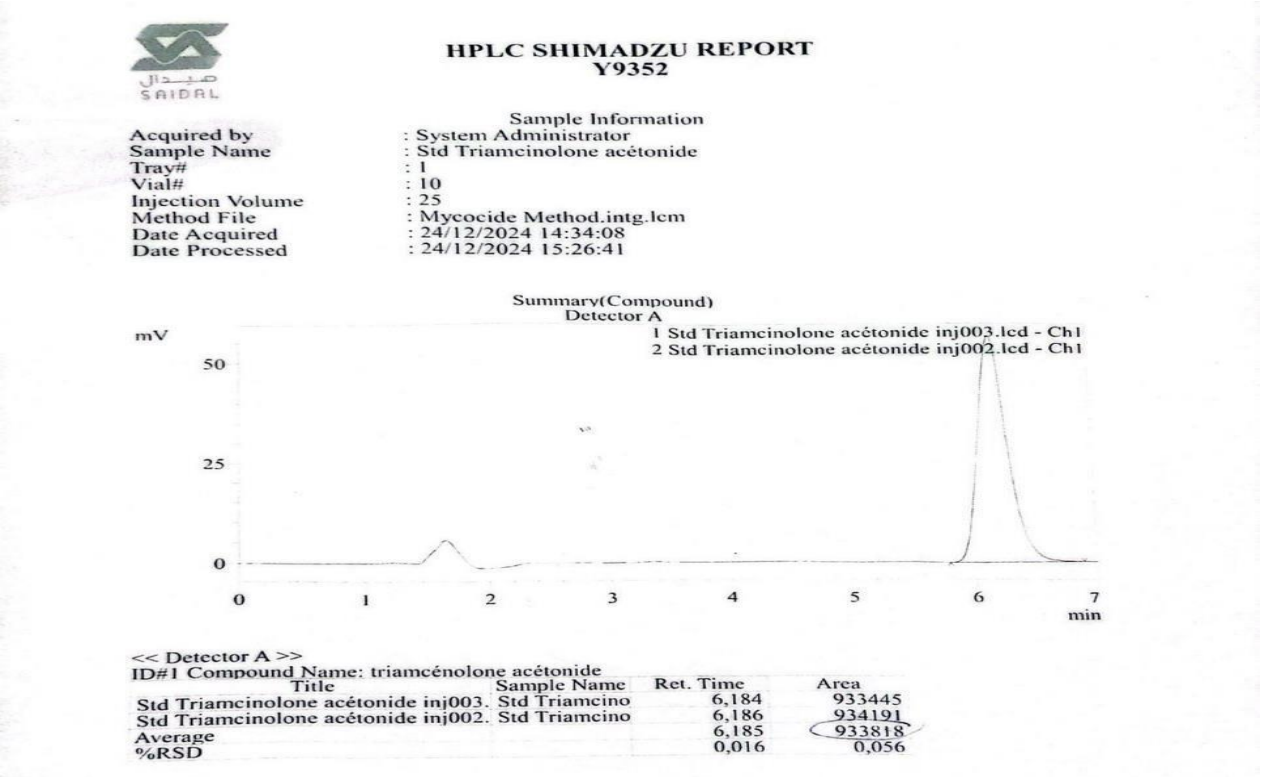
La présence de telles bulles, bien qu'elle n'affecte pas directement l'efficacité du médicament ‹pourrait avoir un impact mineur sur l'uniformité locale ou la stabilité physique à long terme de la formulation.

Les deux produits, MYCOCIDE® et MYCOCINE®, sont conformes aux spécifications pharmaceutiques exigées, garantissant ainsi leur qualité, sécurité et efficacité thérapeutique. Cependant ‹quelques différences physiques ont été observées entre les deux formulations.

V.1.2 Identification Triamcinolone actéonidé (HPLC) :

Tableau XVII : Caractères physico-chimiques

Test	**Spécification**	**MYCOCIDE ®**	**MYCOCINE®**
Identification de Triamcinolone actéonidé par HPLC	Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du celui obtenu avec la solution standard	Conforme	Conforme



HPLC SHIMADZU REPORT
Y9352

Sample Information

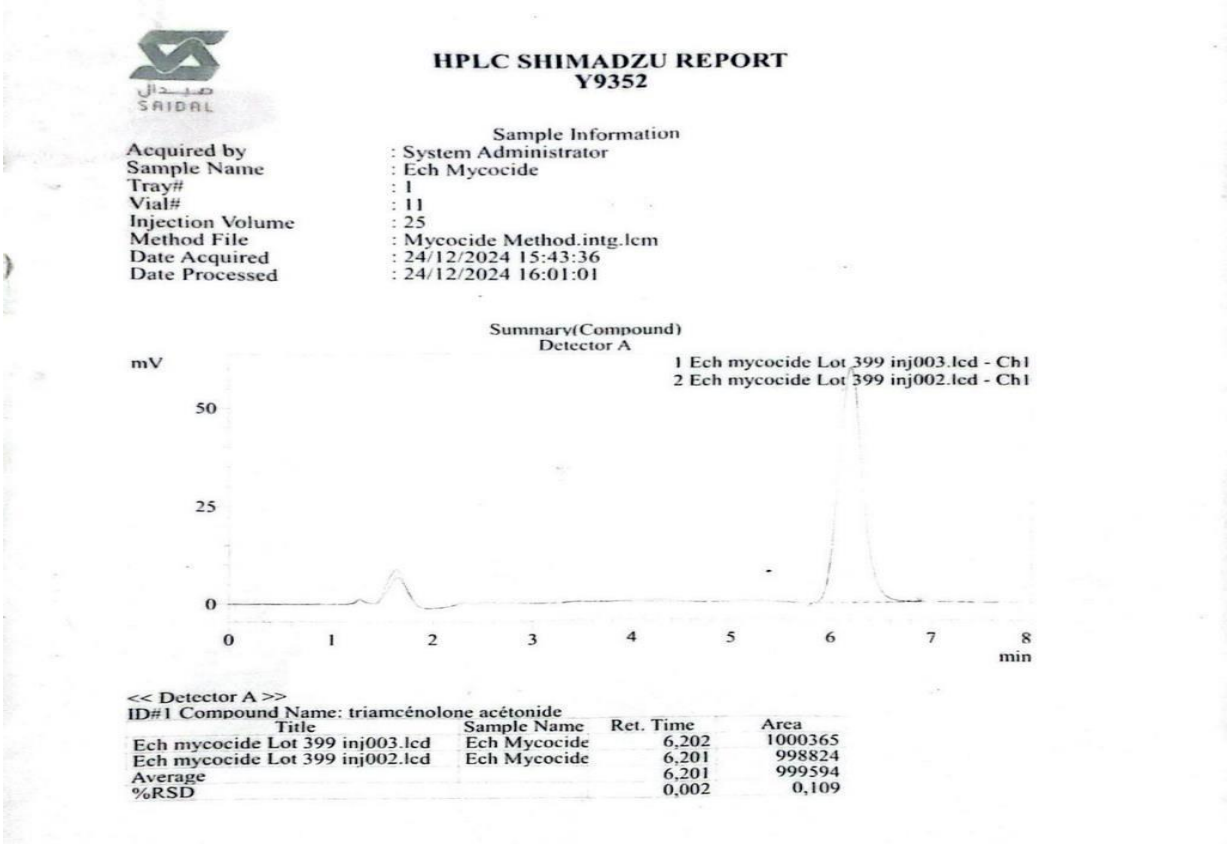
Acquired by	: System Administrator
Sample Name	: Std Triamcinolone acétonide
Tray#	: 1
Vial#	: 10
Injection Volume	: 25
Method File	: Mycocide Method.intg.lcm
Date Acquired	: 24/12/2024 14:34:08
Date Processed	: 24/12/2024 15:26:41

Summary(Compound)
Detector A

<< Detector A >>
ID#1 Compound Name: triamcénolone acétonide

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
Std Triamcinolone acétonide inj003.	Std Triamcino	6,184	933445
Std Triamcinolone acétonide inj002.	Std Triamcino	6,186	934191
Average		6,185	933818
%RSD		0,016	0,056

Figure N° 18 : Chromatogramme de standard principe actif Triamicinolone acétonide par HPLC.



HPLC SHIMADZU REPORT
Y9352

Sample Information

Acquired by	: System Administrator
Sample Name	: Ech Mycocide
Tray#	: 1
Vial#	: 11
Injection Volume	: 25
Method File	: Mycocide Method.intg.lcm
Date Acquired	: 24/12/2024 15:43:36
Date Processed	: 24/12/2024 16:01:01

<< Detector A >>
ID#1 Compound Name: triamcénolone acétonide

Title	Sample Name	Ret. Time	Area
Ech mycocide Lot 399 inj003.lcd	Ech Mycocide	6,202	1000365
Ech mycocide Lot 399 inj002.lcd	Ech Mycocide	6,201	998824
Average		6,201	999594
%RSD		0,002	0,109

Figure N° 19 : Chromatogramme de l'échantillon MYCOCIDE® lot 399 par HPLC.

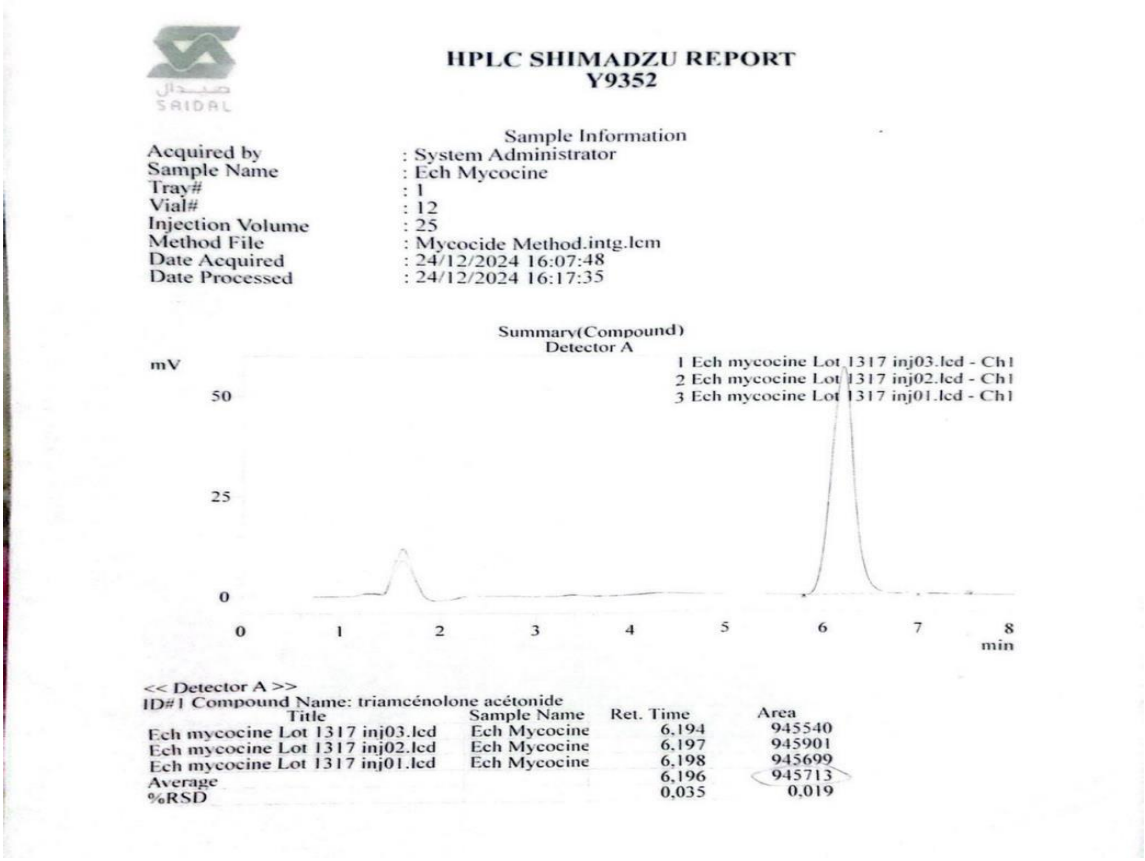


Figure N°20 : Chromatogramme de l'échantillon MYCOCINE® lot 1317 par HPLC.

- **Interprétation des résultats :**

L'analyse HPLC réalisée sur les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® a permis d'identifier avec précision la Triamcinolone acétonide comme principe actif dans les deux formulations. Le pic principal observé dans chaque chromatogramme d'échantillon présente un temps de rétention comparable à celui de la solution standard de Triamcinolone acétonide.

La superposition des profils chromatographiques entre les échantillons testés et le standard, sans apparition de pics supplémentaires, témoigne de l'absence d'impuretés ou de produits de dégradation. Cela reflète non seulement la pureté du principe actif, mais aussi la maîtrise du procédé de fabrication.

V.1.3 Identification de Néomycine par CCM :

Tableau XVIII : Identification de la Néomycine par CCM dans les deux pommades

Test	**Spécification**	**MYCOCIDE®**	**MYCOCINE®**
Identification de Néomycine par CCM	La tache principal rouge dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1) correspond à celui obtenu avec la solution (2) et le chromatogramme obtenu avec la solution (3) présente une seule tache rouge	Conforme	Conforme

Résultats : Le test d'identification du principe actif Néomycine des deux produits finis par chromatographie sur couche mince est illustré dans **la photo N° 08**.

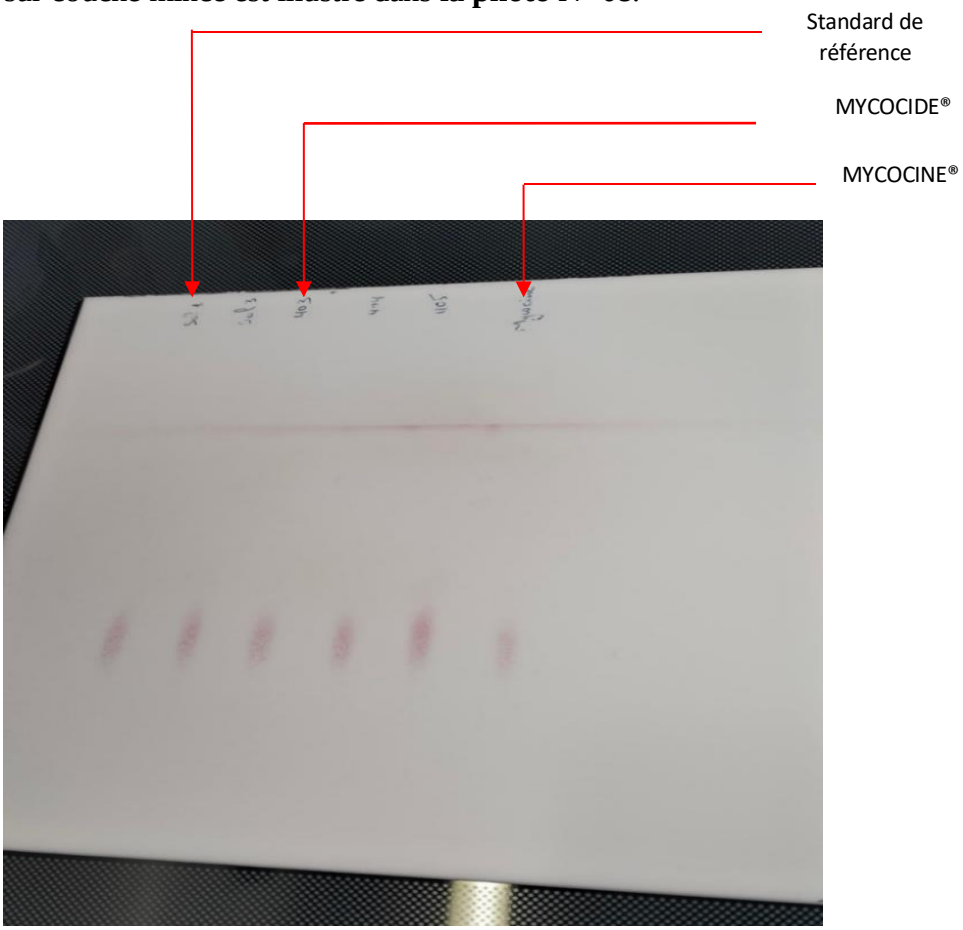


Photo N° 08 : Chromatogramme d'identification du principe actif Néomycine sur les deux produits MYCOCIDE® et MYCOCINE® par CCM.

➢ **Interprétation :**

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® a montré que les deux tâches rouge principale obtenue avec les solutions des échantillons MYCOCIDE® et MYCOCINE® coïncide parfaitement avec celle observée dans la solution standard (2), et ce pour les deux produits testés. Cette correspondance confirme clairement la présence de la néomycine comme principe actif dans chaque formulation.

Par ailleurs, l'analyse de la solution (3), représentant les substances éventuellement présentes en impuretés, n'a révélé qu'une seule tache rouge, identique à celle du principe actif, ce qui témoigne de l'absence d'impuretés visibles ou de produits de dégradation.

Ces résultats confirment que les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® renferment une néomycine, conforme aux spécifications du produit finis.

V.1.4 Identification de Nystatine par UV :

Tableau XIX : Identification de la Nystatine par UV dans les deux pommades

Test	**Spécification**	**MYCOCIDE®**	**MYCOCINE®**
Identification de Nystatine par UV-VISIBL	La solution examinée dans l'intervalle de 250 nm à 350nm présente trois maximas d'absorption à 291,305 et 319 nm. Le rapport des absorbances à 291nm et 305nm est de 0,61à 0,73. Le rapport des absorbances à 319nm et 305 mn est de 0,83 à 0,96	Conforme 0,65 ; 0,90	Conforme 0,65 ; 0,91

- Identification du principe actif Nystatine par UV dans les produits Std/MYCOCIDE® et Std/MYCOCINE® :

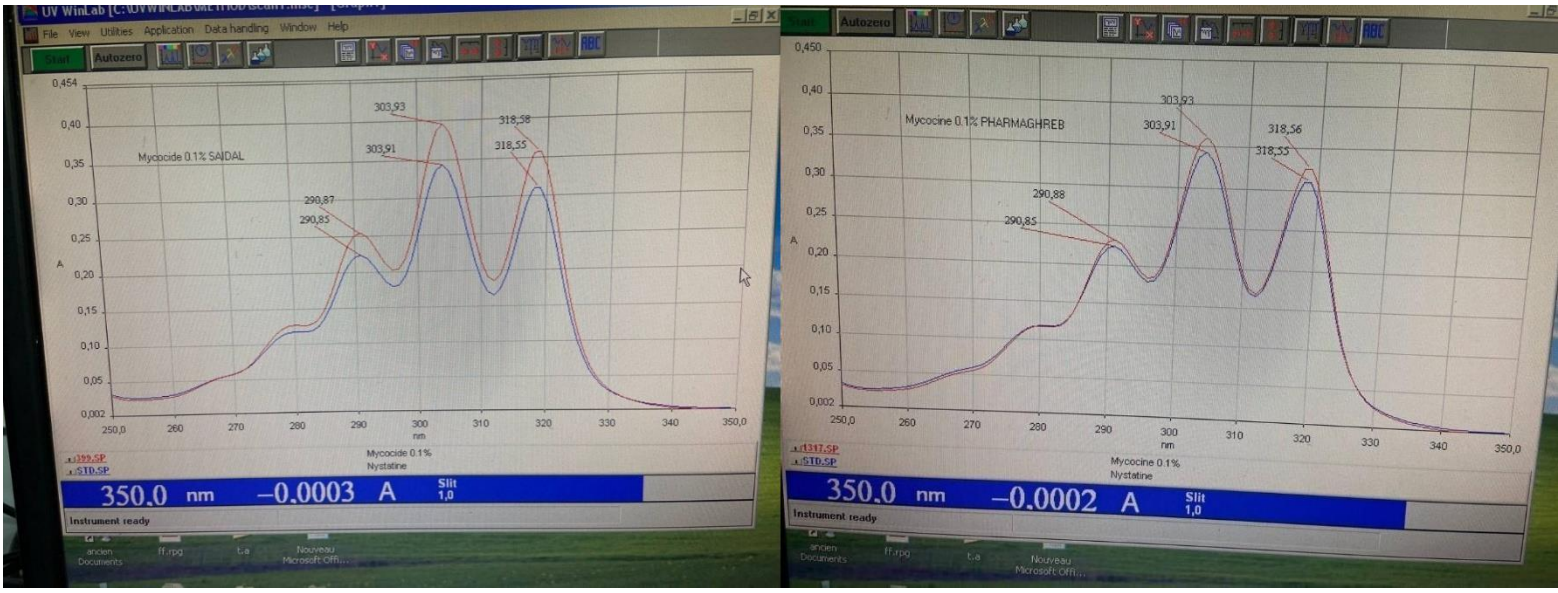


Photo N° 09 : Spectres d'identification du principe actif Nystatine dans le produit MYCOCIDE® et MYCOCINE® par UV

- **Superposition les pommade MYCOCIDE® et MYCOCIDE® :**

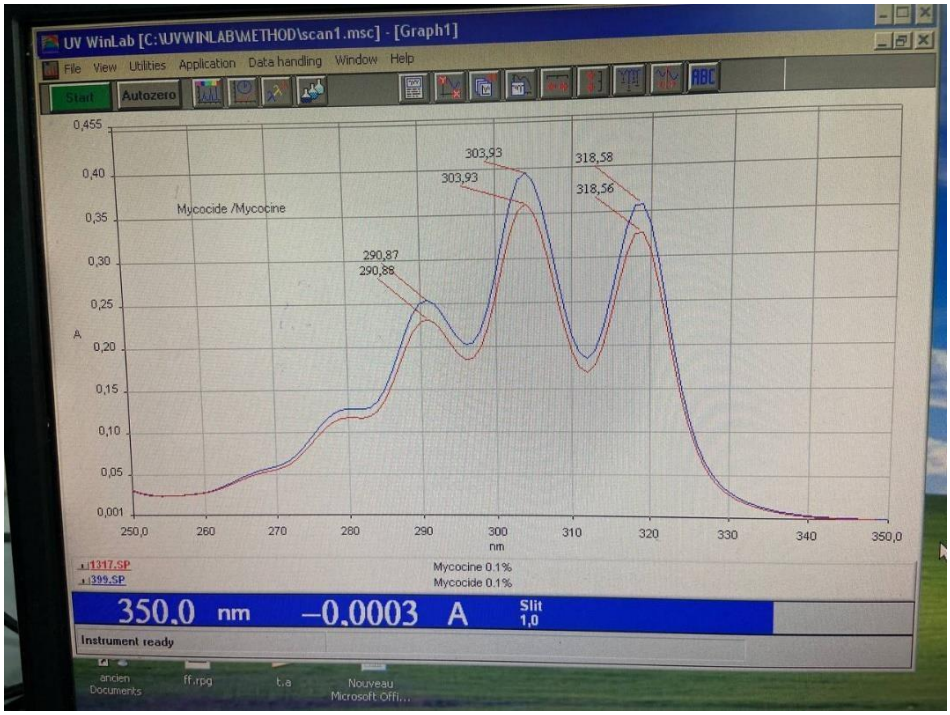


Photo N° 10 : Le spectre de superposition les pommade MYCOCIDE® et MYCOCIDE® par UV.

➢ **Interprétation :**

Le test de spectrophotométrie UV effectué sur les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® a révélé trois maximas d'absorption caractéristiques à 291 nm, 305 nm et 319 nm, correspondant parfaitement aux spécifications attendues pour la Nystatine. Les rapports d'absorbance mesurés à 291 nm/305 nm sont de 0,65 pour les deux pommades, ce qui est conforme à l'intervalle spécifié (0,61 à 0,73). De même, les rapports 319 nm/305 nm s'élèvent à 0,90 pour MYCOCIDE® et 0,91 pour MYCOCINE®, également en conformité avec les spécifications (0,83 à 0,96).

La superposition des spectres UV des deux échantillons avec celui du standard de Nystatine confirme l'identité du principe actif dans les deux formulations. De plus, la similitude des spectres UV entre MYCOCIDE® et MYCOCINE® traduit une équivalence qualitative, suggérant une composition comparable en Nystatine.

Cette conformité des longueurs d'onde d'absorption et des rapports d'intensité témoigne non seulement de la présence de la Nystatine, mais aussi de sa pureté.

V.1.5 Poids moyen :

Tableau XX : Résultats du test du poids moyen des pommades

Tests	***Spécifications***	***MYCOCIDE®***	***MYCOCINE®***
Poids moyen.	13,00 - 17,00 g	15,31	15,47

➢ **Interprétation des résultats :**

Les mesures du poids moyen des pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® ont respectivement donné des valeurs de 15,31 g et 15,47 g, toutes deux situées dans la plage spécifiée de 13,00 à 17,00 g. Cette conformité aux spécifications démontre une bonne maîtrise du processus de remplissage.

V.1.6 Dosage Triamcinolone actéonidé par HPLC :

Tableau XXI : Résultats du dosage de la Triamcinolone acétonide par HPLC

Test	Spécification	MYCOCIDE®	MYCOCINE®
Dosage : Triamcinolone acétonide par HPLC	(0,090 - 0,110) g/100 g soit 90,00% à 110,00 % du déclaré	0.1028 soit 102,83	0.0977 soit 97,79

- **Formule de Calcul de dosage de Triamcinolone actéonidé :**

$$T\% = \frac{surface\ ech}{surface\ std} \times \frac{[Std]}{[Ech]} \times puissance.$$

Avec :

T = Teneur de triamcinolone acétonide en pourcentage.

$\boldsymbol{Surface\ ech}$ = aire de l'échantillon déterminée par le chromatogramme d'HPLC pour l'échantillon,

Surface Std= aire de standard de référence déterminée par Le chromatogramme d'HPLC de standard de référence (STD1),

[Std] = la concentration de standard en mg/ml,

Puiss std = la pureté de standard de référence.

[Ech] = la concentration de l'échantillon en mg/ml.

Puiss std = la pureté de standard de référence en pourcentage.

- **Calcul de dosage de Triamcinolone dans le produit fini Mycocide :**

La surface du pic correspondant à la Triamcinolone acétonide obtenue à partir du chromatogramme du standard de référence est9338818

Surface de Triamcinolone Acétonide obtenus à partir le chromatogramme l'échantillon de la pommade MYCOCIDE® est de 999 594

Pesé de l'échantillon MYCOCIDE® analysé est 1548,2mg

Pesé de standard de référence de Triamcinolone acétonide est 38,2mg

Puissance de standard de référence de Triamcinolone acétonide est 97,33%

$$T = \frac{999594}{933818} \times \frac{38,2}{50} \times \frac{2}{20} \times \frac{10}{20} \times \frac{10}{1548,2} \times \frac{20}{5} \times 97.33$$

T=0.1028

- **Calcul de dosage de Triamcinolone dans le produit fini Mycocine :**

La surface du pic correspondant à la Triamcinolone acétonide obtenue à partir du chromatogramme du standard de référence est9338818

Surface de triamcinolone Acétonide obtenus à partir le chromatogramme l'échantillon de la pommade MYCOCINE® est de 945713

Pesé de l'échantillon MYCOCIDE® analysé est 1540,8 mg

Pesé de standard de référence de Triamcinolone acétonide est 38,2mg

Puissance de standard de référence de Triamcinolone acétonide est 97,33%

$$T = \frac{945713}{933818} \times \frac{38.2}{50} \times \frac{2}{20} \times \frac{10}{20} \times \frac{10}{1540.8} \times \frac{20}{5} \times 97.33$$

T=0.0977

- **Interprétation des résultats :**

Le dosage de la Triamcinolone acétonide a été réalisé par chromatographie liquide haute performance (HPLC) selon une méthode validée et précise, permettant la quantification du principe actif dans les deux pommades génériques MYCOCIDE® et MYCOCINE®.

Les résultats ont montré une teneur de 0,1028 g/100 g dans la pommade MYCOCIDE®, soit 102,83 % de la teneur déclarée, et une teneur de 0,0977 g/100 g dans la pommade MYCOCINE®, soit 97,79 %. Ces valeurs se situent dans les limites spécifiées par la pharmacopée, à savoir entre 90,00 % et 110,00 % de la teneur théorique (0,090 à 0,110 g/100 g), ce qui atteste de la conformité des deux produits vis-à-vis de ce critère.

On remarque que la concentration de Triamcinolone acétonide est légèrement plus élevée dans MYCOCIDE® que dans MYCOCINE®, mais cet écart reste tolérable et non significatif sur le plan pharmaceutique. Les deux formulations respectent les normes de qualité et assurent ainsi une efficacité thérapeutique comparable concernant cette molécule à effet anti-inflammatoire.

Ces résultats confirment donc la qualité, la stabilité et la conformité des deux pommades analysées, et soutiennent leur équivalence sur le plan quantitatif pour le principe actif Triamcinolone acétonide.

V.2 Résultats de contrôle microbiologique

Tableau XXII : Résultats des analyses microbiologiques de la pommade

Tests	**Spécifications**	**Résultats**
DGAT	<= 100 UFC/g	< 01
DMLT	<= 10 UFC/g	< 01
Staphylococcus aureus.	Absence dans 1 g	Absence
Pseudomonas aeruginosa.	Absence dans 1 g	Absence

V.2.1 Dénombrement :

- **DGAT des pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE®**

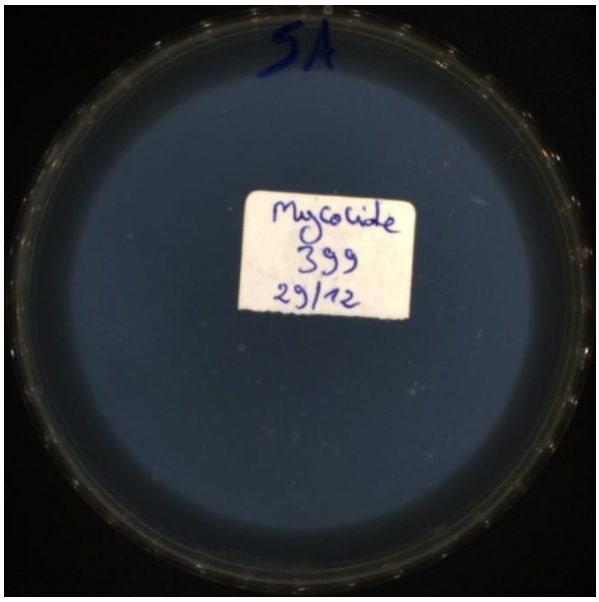
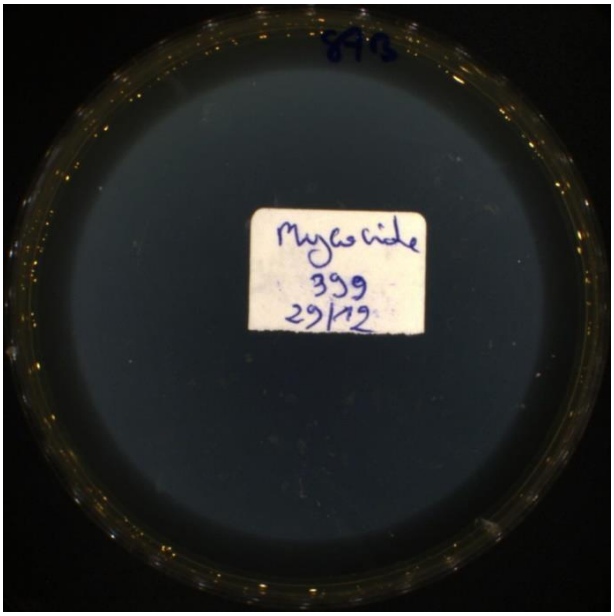




Photo N° 11 : Echantillon MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200, DGAT

- **DMLT des pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE®**



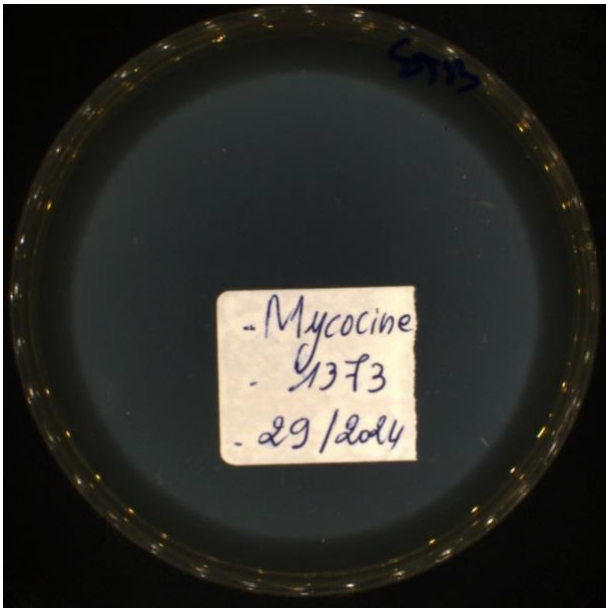


Photo N° 12 : Echantillon MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200, DMLT

- **Analyse des résultats :**

Tableau XXIII : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade

Produits	**Test**	**Spécification**	**Résultats**
MYCOCIDE®0.1g/0.25MUI/10MUI	**DGAT**	<100 UFC/g	**< 01**
	DMLT	<10 UFC/g	**< 01**
MYCOCINE®0.1g/0.25g/10MUI	**DGQT**	<100 UFC/g	**< 01**
	DMLT	<10 UFC/g	**< 01**

- **Interprétation des résultats :**

Les analyses microbiologiques réalisées sur les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® ont montré une conformité totale aux exigences réglementaires en vigueur, attestant d'une excellente qualité microbiologique des produits.

Les dénombrements de germes aérobies totaux (DGAT) sont restés inférieurs à 1 UFC/g pour les deux formulations, soit bien en dessous de la limite maximale fixée à 100 UFC/g. De même, les teneurs en levures et moisissures (DMLT) ont également été < 1 UFC/g, ce qui reflète un niveau de contamination extrêmement faible, largement inférieur à la spécification de 10 UFC/g.

Ces résultats traduisent une maîtrise rigoureuse du processus de fabrication, notamment en matière d'hygiène, d'environnement et de manipulation, assurant ainsi la stérilité relative des produits (Respectant le BPF).

V.2.2 Recherche des germes pathogènes :

- **Recherche *PSEUDOMONAS AERUGENOSA:***

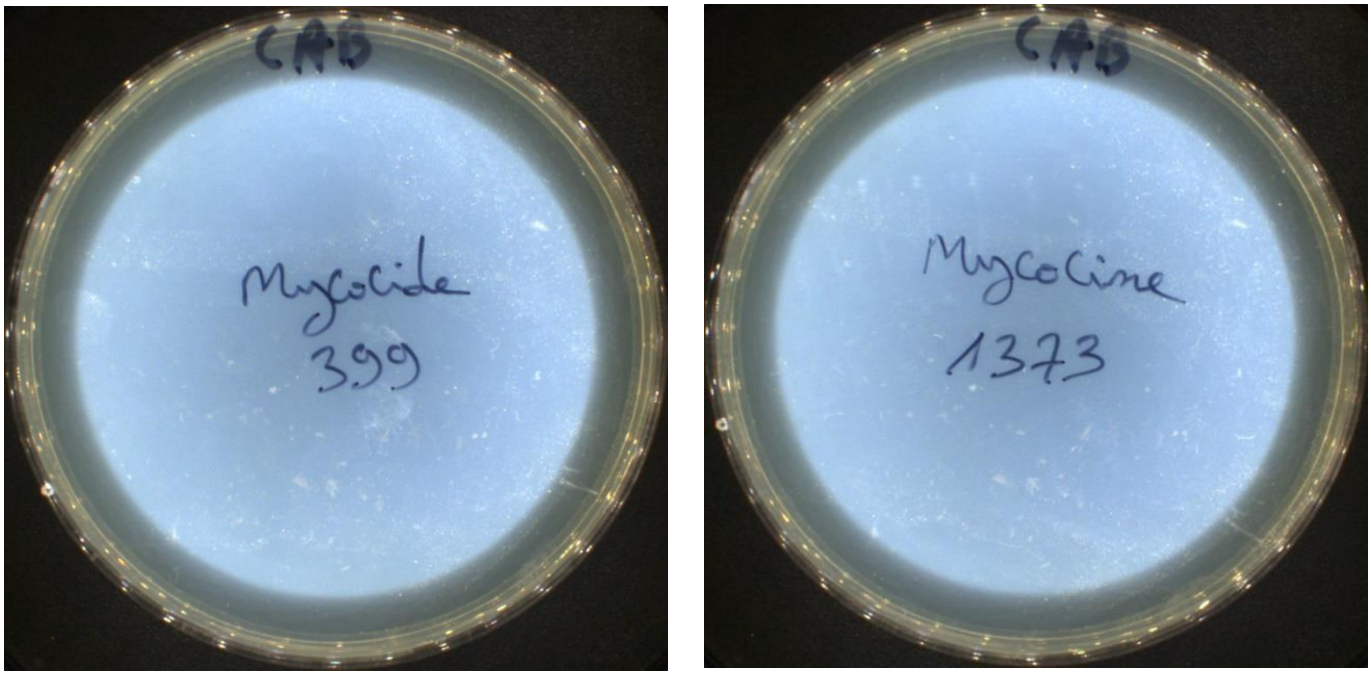


Photo N° 13 : Résultats de recherche *PSEUDOMONAS AERUGENOSA* dans échantillon MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,

- **Recherche *STAPHYLOCOCCUS AUREUS:***

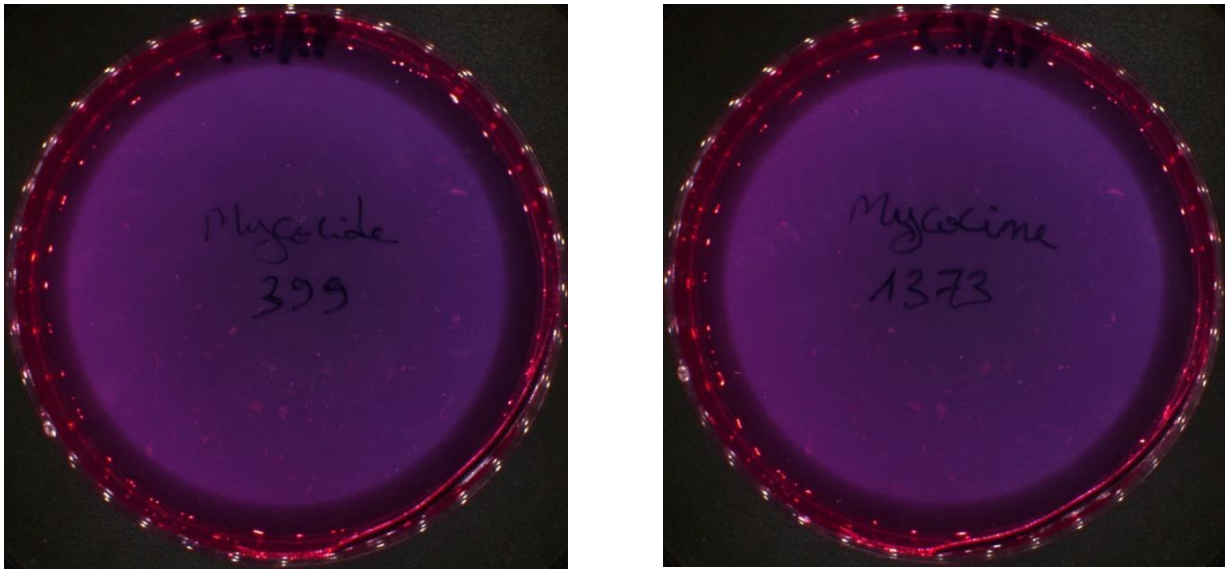


Photo N° 14 : Résultats de recherche *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*dans échantillon MYCOCIDE® et MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,

- **Analyse des résultats :**

Tableau XXIV : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade

Produit	Test	Spécification	Résultat
Mycocide 0.1g/0.25MUI/10MUI	***PSEUDOMONAS AERUGENOSA***	**Absence**	**Absence**
	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	**Absence**	**Absence**
Mycocine 0.1g/0.25g/10MUI	***PSEUDOMONAS AERUGENOSA***	**Absence**	**Absence**
	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	**Absence**	**Absence**

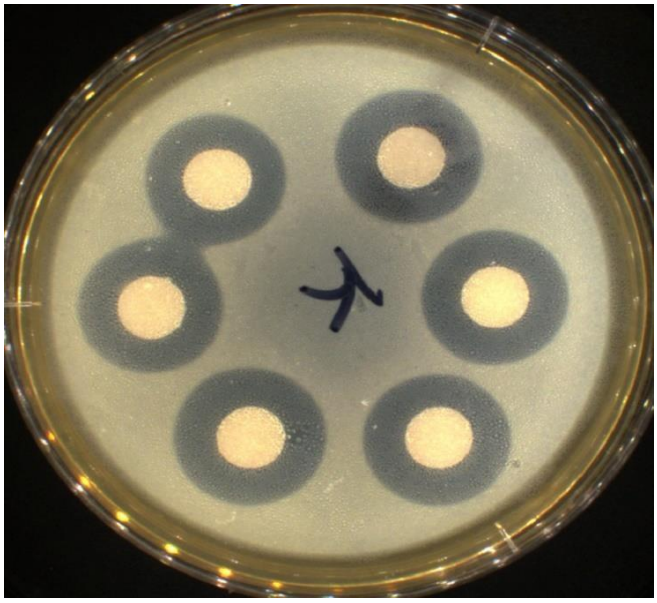
- **Interprétation :**

Par ailleurs**,** aucune présence de micro-organismes pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* n'a été détectée dans 1 g de produit, ce qui élimine tout risque d'infection pour l'utilisateur final.

En résumé, les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® répondent pleinement aux normes microbiologiques, garantissant leur sécurité d'utilisation, même pour des applications cutanées prolongées.

V.2.3 Dosage de Néomycine :

- **Dosage de principe actif Néomycine pour pommade MYCOCIDE® :**



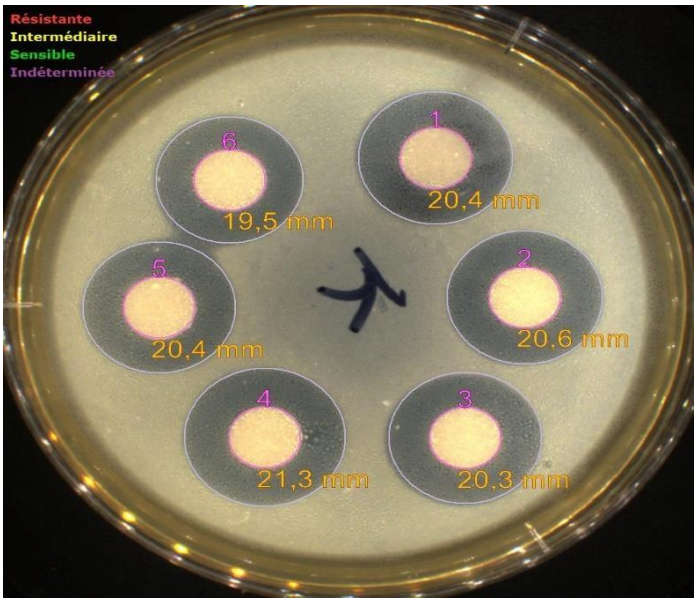
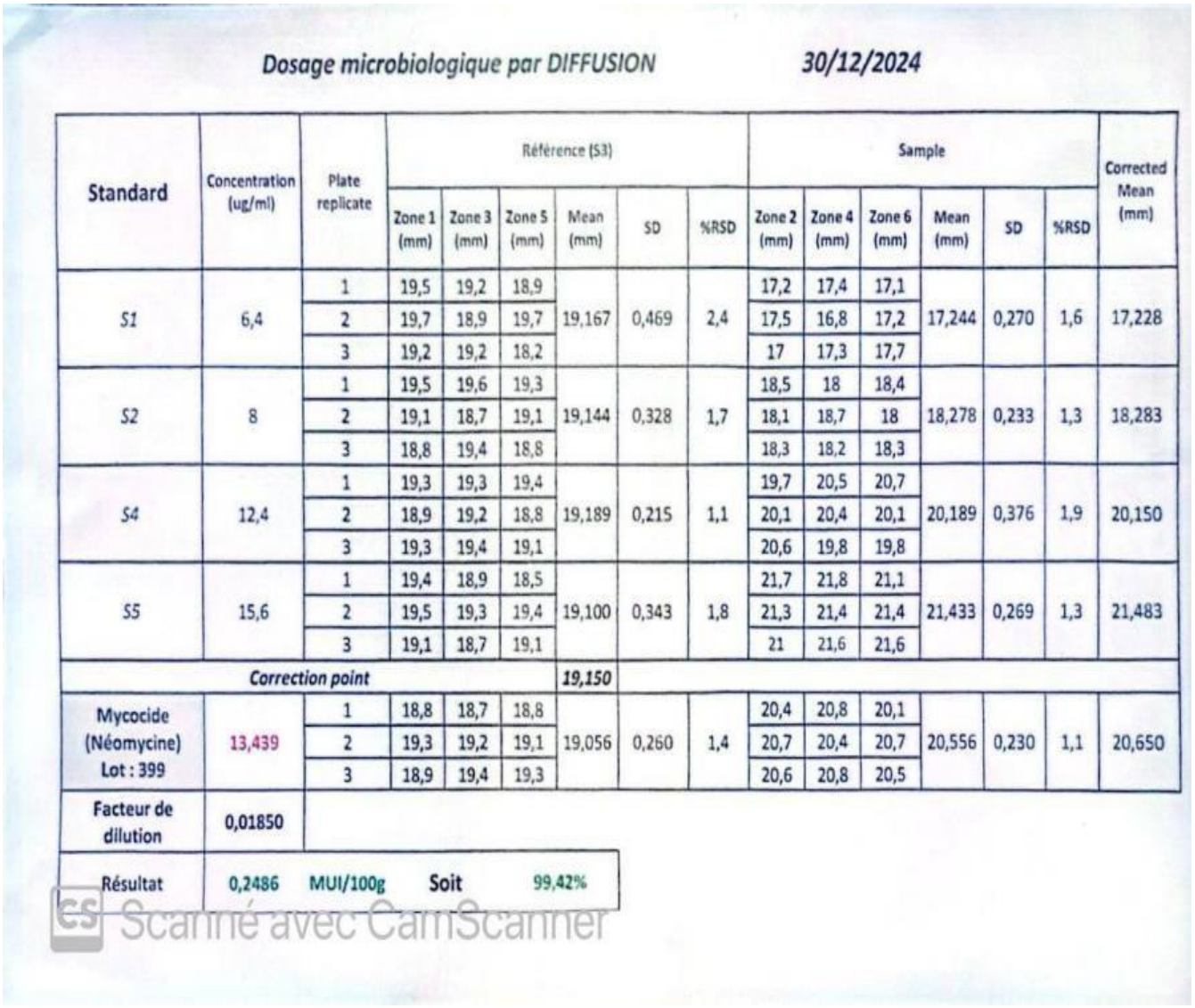


Photo N° 15 : Résultats de dosage principe actif Néomycine dans échantillon MYCOCIDE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,

Photo N° 16 : Résultats de dosage PA Néomycine sur pommade MYCOCIDE®.



Dosage microbiologique par DIFFUSION *30/12/2024*

Standard	Concentration (ug/ml)	Plate replicate	Référence (S3)						Sample						Corrected Mean (mm)
			Zone 1 (mm)	Zone 3 (mm)	Zone 5 (mm)	Mean (mm)	SD	%RSD	Zone 2 (mm)	Zone 4 (mm)	Zone 6 (mm)	Mean (mm)	SD	%RSD	
S1	6,4	1	19,5	19,2	18,9	19,167	0,469	2,4	17,2	17,4	17,1	17,244	0,270	1,6	17,228
		2	19,7	18,9	19,7				17,5	16,8	17,2				
		3	19,2	19,2	18,2				17	17,3	17,7				
S2	8	1	19,5	19,6	19,3	19,144	0,328	1,7	18,5	18	18,4	18,278	0,233	1,3	18,283
		2	19,1	18,7	19,1				18,1	18,7	18				
		3	18,8	19,4	18,8				18,3	18,2	18,3				
S4	12,4	1	19,3	19,3	19,4	19,189	0,215	1,1	19,7	20,5	20,7	20,189	0,376	1,9	20,150
		2	18,9	19,2	18,8				20,1	20,4	20,1				
		3	19,3	19,4	19,1				20,6	19,8	19,8				
S5	15,6	1	19,4	18,9	18,5	19,100	0,343	1,8	21,7	21,8	21,1	21,433	0,269	1,3	21,483
		2	19,5	19,3	19,4				21,3	21,4	21,4				
		3	19,1	18,7	19,1				21	21,6	21,6				
Correction point						*19,150*									
Mycocide (Néomycine) Lot : 399	13,439	1	18,8	18,7	18,8	19,056	0,260	1,4	20,4	20,8	20,1	20,556	0,230	1,1	20,650
		2	19,3	19,2	19,1				20,7	20,4	20,7				
		3	18,9	19,4	19,3				20,6	20,8	20,5				
Facteur de dilution	0,01850														
Résultat	0,2486 MUI/100g Soit 99,42%														

Scanné avec CamScanner

Formule et calcul :

$$T = \left[\frac{\text{Pesée Etalon}}{\text{Dilu.Théo}}\right]\left[\frac{\text{Vol. Prélevé}}{\text{Dilu. Théo}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Pesée Ech}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Vol pré}}\right]\left[\frac{X}{\text{Conc.Ref}}\right] * \text{puissance standard}$$

D'où X = concentration de l'échantillon recherchée sur la courbe.

T= 0,2486 MUI/100g Soit 99,42%

- **Dosage de principe actif Néomycine pour pommade MYCOCINE® :**

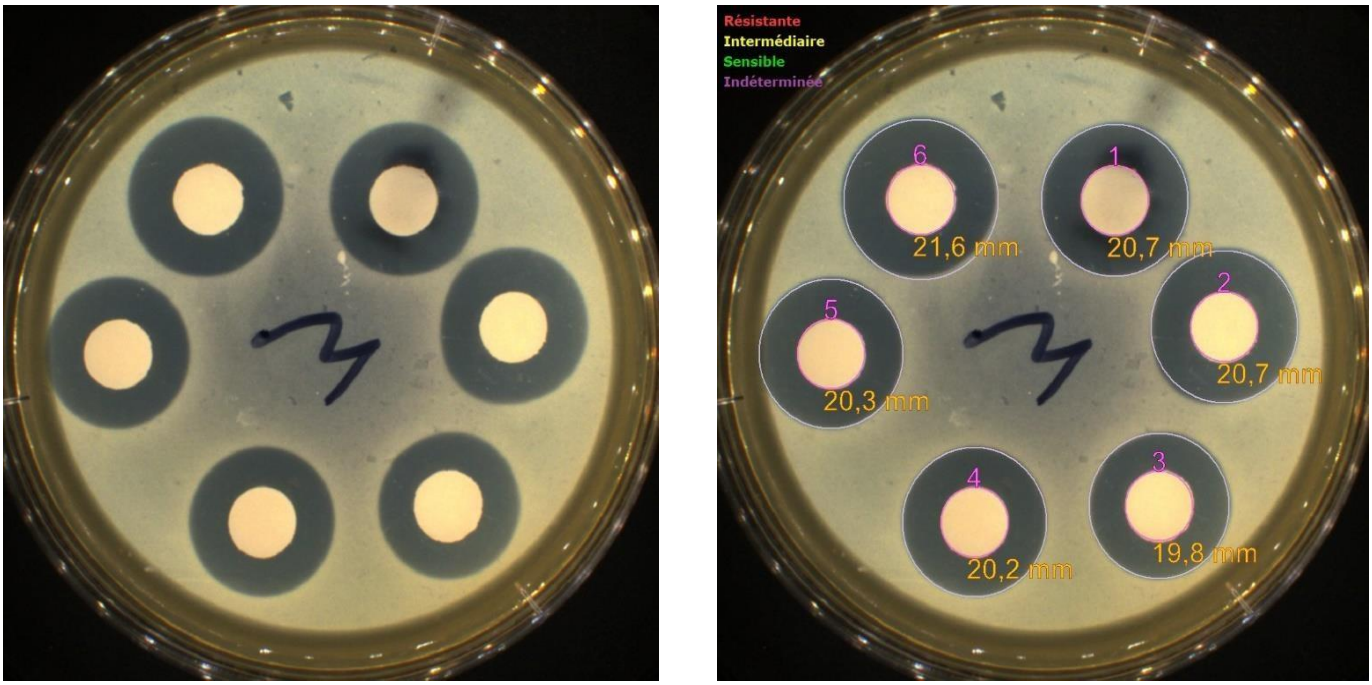
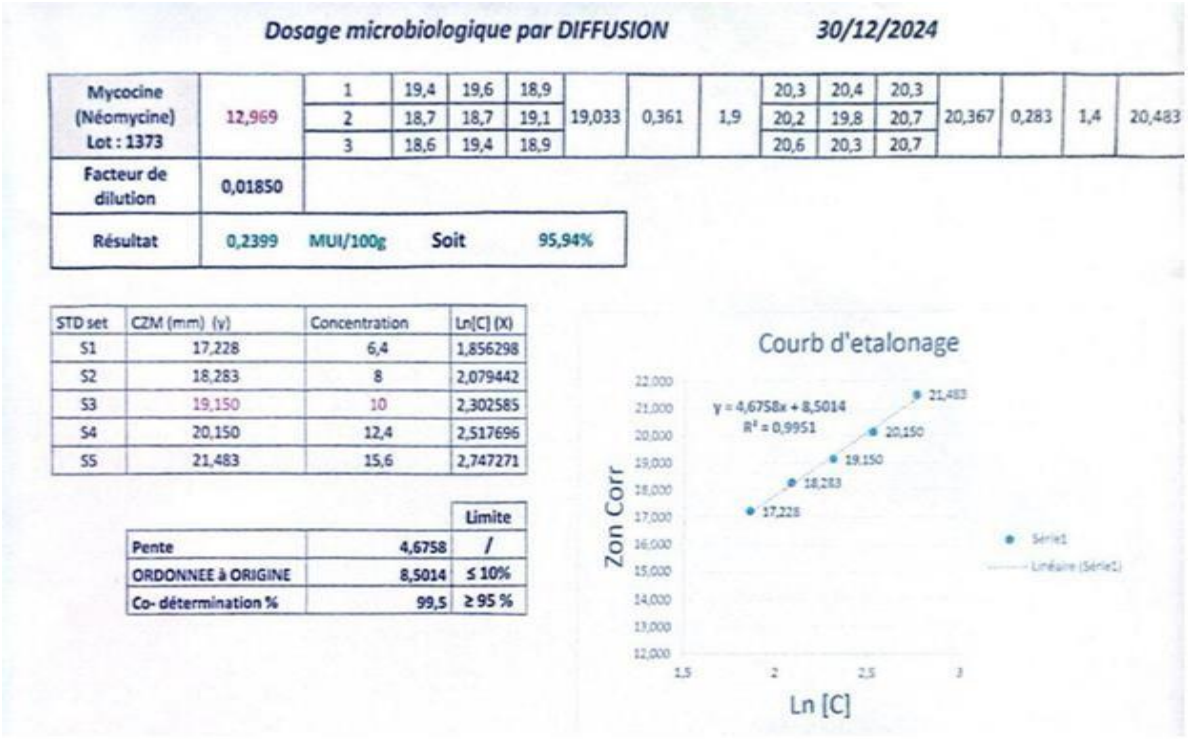


Photo N° 17 : Résultats de dosage principe actif Néomycine dans échantillon MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,

Photo N° 18 : Résultats de dosage PA Néomycine sur pommade MYCOCIDE®.



Dosage microbiologique par DIFFUSION *30/12/2024*

Mycocine (Néomycine) Lot : 1373	12,969	1	19,4	19,6	18,9	19,033	0,361	1,9	20,3	20,4	20,3	20,367	0,283	1,4	20,483
		2	18,7	18,7	19,1				20,2	19,8	20,7				
		3	18,6	19,4	18,9				20,6	20,3	20,7				
Facteur de dilution	0,01850														
Résultat	0,2399 MUI/100g Soit 95,94%														

STD set	CZM (mm) (y)	Concentration	Ln[C] (X)
S1	17,228	6,4	1,856298
S2	18,283	8	2,079442
S3	19,150	10	2,302585
S4	20,150	12,4	2,517696
S5	21,483	15,6	2,747271

		Limite
Pente	4,6758	/
ORDONNEE à ORIGINE	8,5014	≤ 10%
Co- détermination %	99,5	≥ 95 %

Formule et calcul :

$$T = \left[\frac{\text{Pesée Etalon}}{\text{Dilu.Théo}}\right]\left[\frac{\text{Vol. Prélevé}}{\text{Dilu. Théo}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Pesée Ech}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Vol pré}}\right]\left[\frac{X}{\text{Conc.Ref}}\right] * \text{puissance standard}$$

D'où X = concentration de l'échantillon recherchée sur la courbe.

T= 0,2399 MUI/100g Soit 95,94%

- **Analyse des résultats :**

Tableau XXV : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade

Tests	**Spécifications**	**MYCOCIDE®**	**MYCOCINE®**
Dosage Microbiologique de Néomycine	(0,225 - 0,350) M UI/100 g soit 90,00 % à 140,00% du déclaré	0,2486 soit 99,42	0,2399 soit 95,94

- **Interprétation des résultats :**

Les résultats du dosage microbiologique de la Néomycine dans les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® ont montré des concentrations respectives de 0,2486 M UI/100 g (99,42 %) et 0,2399 M UI/100 g (95,94 %). Ces deux valeurs se situent parfaitement dans la plage spécifiée de 0,225 à 0,350 M UI/100 g, soit 90 % à 140 % de la teneur déclarée.

Les résultats démontrent que les pommades MYCOCIDE® et MYCOCINE® respectent pleinement les spécifications requises pour la Néomycine. Elles peuvent être considérées comme conformes sur le plan de leur activité antimicrobienne.

V.2.4 Dosage de Nystatine :

- **Dosage de principe actif Nystatine pour pommade MYCOCIDE® :**

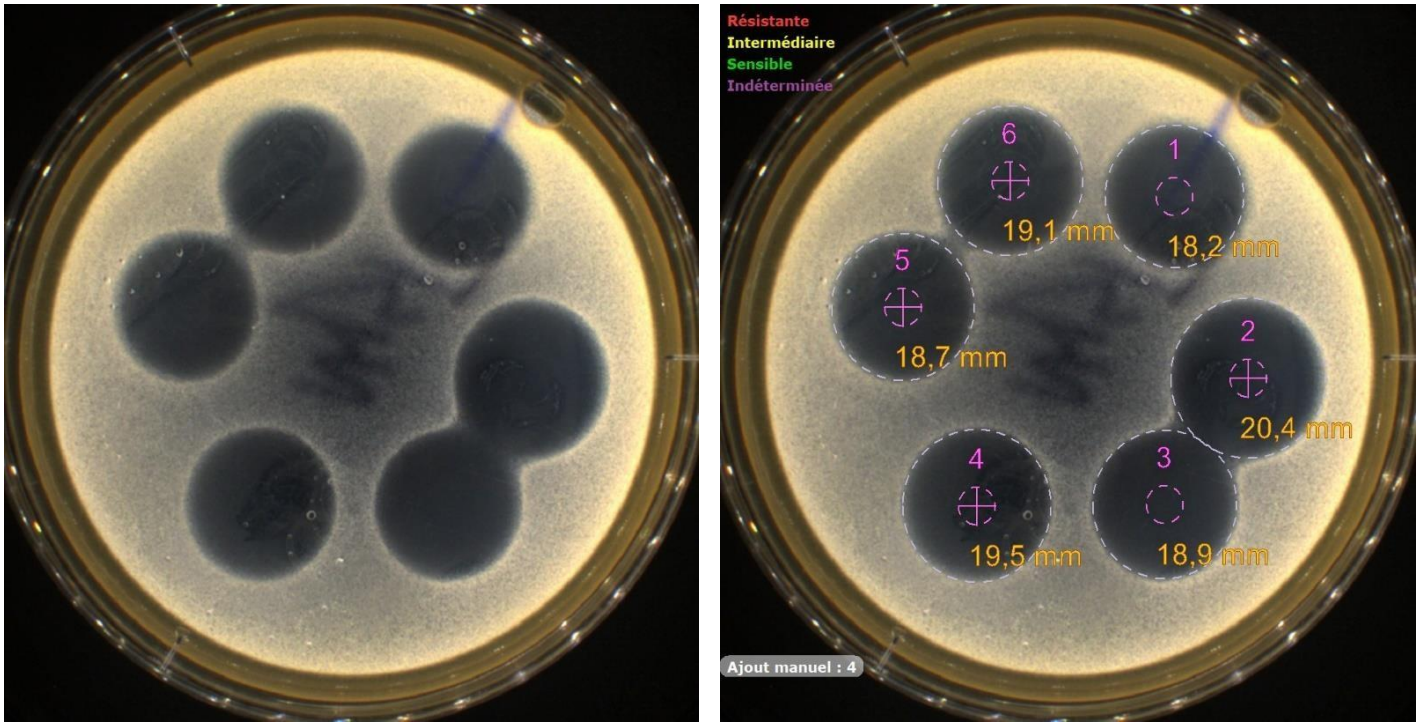
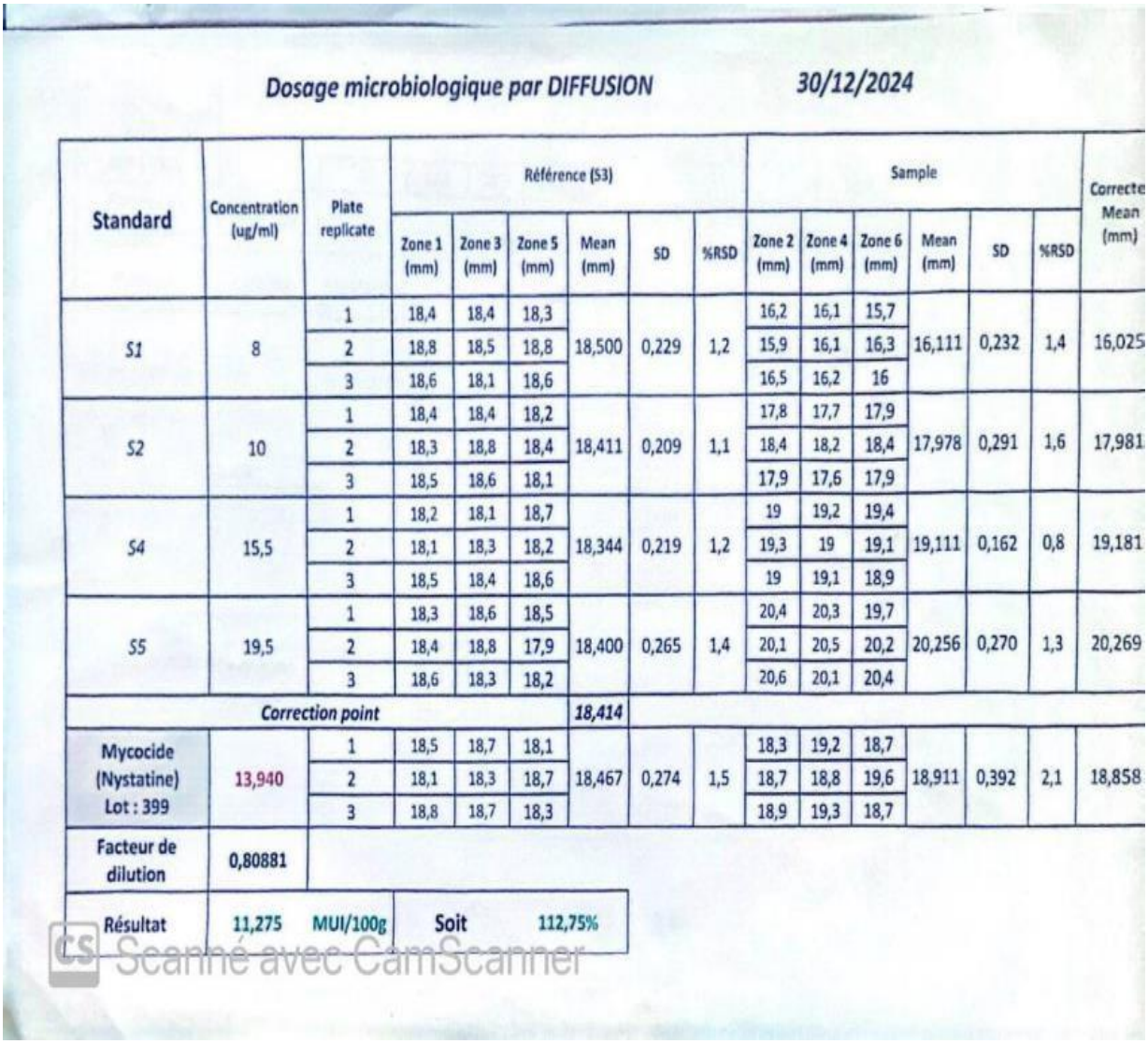


Photo N° 19 : Résultats de dosage principe actif Nystatine dans échantillon MYCOCIDE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,

Photo N° 20 : Résultats de dosage PA Nystatine sur pommade MYCOCIDE®.



Dosage microbiologique par DIFFUSION *30/12/2024*

Standard	Concentration (ug/ml)	Plate replicate	Référence (S3)						Sample						Correcte Mean (mm)
			Zone 1 (mm)	Zone 3 (mm)	Zone 5 (mm)	Mean (mm)	SD	%RSD	Zone 2 (mm)	Zone 4 (mm)	Zone 6 (mm)	Mean (mm)	SD	%RSD	
S1	8	1	18,4	18,4	18,3	18,500	0,229	1,2	16,2	16,1	15,7	16,111	0,232	1,4	16,025
		2	18,8	18,5	18,8				15,9	16,1	16,3				
		3	18,6	18,1	18,6				16,5	16,2	16				
S2	10	1	18,4	18,4	18,2	18,411	0,209	1,1	17,8	17,7	17,9	17,978	0,291	1,6	17,981
		2	18,3	18,8	18,4				18,4	18,2	18,4				
		3	18,5	18,6	18,1				17,9	17,6	17,9				
S4	15,5	1	18,2	18,1	18,7	18,344	0,219	1,2	19	19,2	19,4	19,111	0,162	0,8	19,181
		2	18,1	18,3	18,2				19,3	19	19,1				
		3	18,5	18,4	18,6				19	19,1	18,9				
S5	19,5	1	18,3	18,6	18,5	18,400	0,265	1,4	20,4	20,3	19,7	20,256	0,270	1,3	20,269
		2	18,4	18,8	17,9				20,1	20,5	20,2				
		3	18,6	18,3	18,2				20,6	20,1	20,4				
Correction point						*18,414*									
Mycocide (Nystatine) Lot : 399	13,940	1	18,5	18,7	18,1	18,467	0,274	1,5	18,3	19,2	18,7	18,911	0,392	2,1	18,858
		2	18,1	18,3	18,7				18,7	18,8	19,6				
		3	18,8	18,7	18,3				18,9	19,3	18,7				
Facteur de dilution	0,80881														
Résultat	11,275 MUI/100g		Soit 112,75%												

Scanné avec CamScanner

Formule et calcul :

$$T = \left[\frac{\text{Pesée Etalon}}{\text{Dilu.Théo}}\right]\left[\frac{\text{Vol. Prélevé}}{\text{Dilu. Théo}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Pesée Ech}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Vol pré}}\right]\left[\frac{X}{\text{Conc.Ref}}\right] * \text{puissance standard}$$

D'où X = concentration de l'échantillon. Recherchée sur la courbe d'étalonnage.

T= 11,275 MUI/100g Soit 112,75%

- **Dosage de principe actif Nystatine pour pommade MYCOCINE® :**

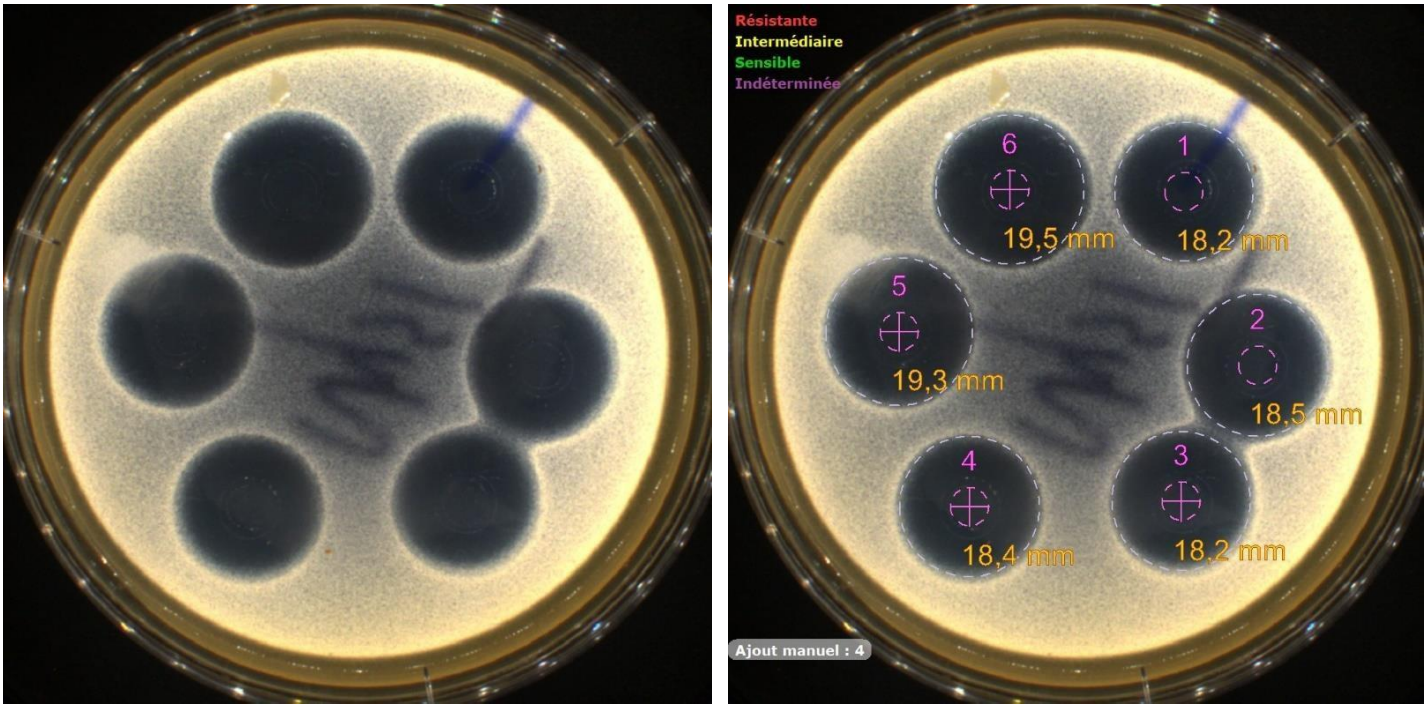
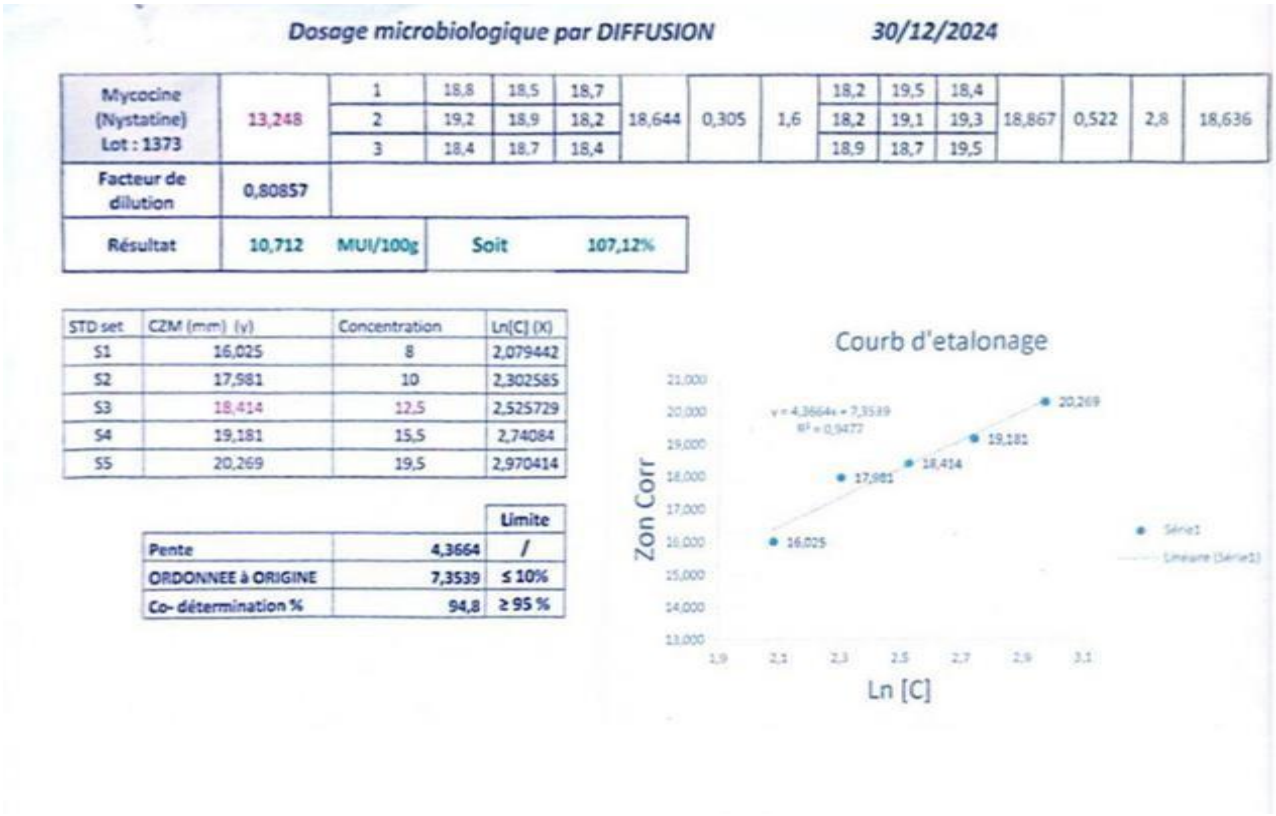


Photo N°21 : Résultats de dosage principe actif Nystatine dans échantillon MYCOCINE® analysé avec Fisher Lilly SCAN 1200,

Photo N° 22 : Résultats de dosage PA Nystatine sur pommade MYCOCINE®.



Dosage microbiologique par DIFFUSION *30/12/2024*

Mycocine (Nystatine) Lot : 1373	13,248	1	18,8	18,5	18,7	18,644	0,305	1,6	18,2	19,5	18,4	18,867	0,522	2,8	18,636
		2	19,2	18,9	18,2				18,2	19,1	19,3				
		3	18,4	18,7	18,4				18,9	18,7	19,5				
Facteur de dilution	0,80857														
Résultat	10,712	MUI/100g	Soit	107,12%											

STD set	CZM (mm) (y)	Concentration	Ln[C] (X)
S1	16,025	8	2,079442
S2	17,981	10	2,302585
S3	18,414	12,5	2,525729
S4	19,181	15,5	2,74084
S5	20,269	19,5	2,970414

		Limite
Pente	4,3664	/
ORDONNEE à ORIGINE	7,3539	≤ 10%
Co- détermination %	94,8	≥ 95 %

Formule et calcul :

$$T = \left[\frac{\text{Pesée Etalon}}{\text{Dilu.Théo}}\right]\left[\frac{\text{Vol. Prélevé}}{\text{Dilu. Théo}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Pesée Ech}}\right]\left[\frac{\text{Dilu. Théo}}{\text{Vol pré}}\right]\left[\frac{X}{\text{Conc.Ref}}\right] * \text{puissance standard}$$

D'où X = concentration de l'échantillon. Recherchée sur la courbe d'étalonnage.

T= 10,712 MUI/100g Soit 107,12%

- **Analyse des résultats :**

Tableau XXVI : Analyses des résultats microbiologiques de la pommade

Tests	**Spécifications**	**MYCOCIDE®**	**MYCOCINE®**
Dosage Microbiologique de Nystatine	(9,00 - 14,00) M UI/100 g soit 90,00 % à 140,00 % du déclaré	11,275 soit 112,75	10,712 soit 107,12

- **Interprétation des résultats :**

Les dosages microbiologiques de la Nystatine dans les deux pommades ont donné les valeurs suivantes :

- 11,275 M UI/100 g (112,75 %) pour MYCOCIDE®
- 10,712 M UI/100 g (107,12 %) pour MYCOCINE®

Ces concentrations sont toutes deux bien situées dans l'intervalle spécifié de 9,00 à 14,00 M UI/100 g, correspondant à 90 % à 140 % de la teneur déclarée.

Donc : Les deux produits MYCOCIDE® et MYCOCINE® présentent une teneur conforme en Nystatine, assurant ainsi la qualité, la sécurité, et l'efficacité du traitement antifongique.



Conclusion Générale

Conclusion

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'évaluation comparative de deux pommades génériques – MYCOCIDE® et MYCOCINE® – contenant trois principes actifs à usage dermatologique : la Triamcinolone acétonide (anti-inflammatoire), la Nystatine (antifongique), et la Néomycine (antibiotique). L'objectif principal était de vérifier leur conformité aux normes de la pharmacopée et d'évaluer leur équivalence pharmaceutique et potentiellement thérapeutique.

Les analyses effectuées ont couvert un large spectre de paramètres :
– L'identification qualitative des principes actifs par HPLC, CCM et spectroscopie UV ;
– Le dosage quantitatif de chaque substance active selon des méthodes validées (HPLC et méthode microbiologique) ;
– Les essais physico-chimiques, incluant l'aspect, la couleur, la texture et le poids moyen ;
–Le contrôle microbiologique, visant à écarter toute contamination pathogène ;
– L'observation macroscopique et microscopique, révélant des différences physiques notables entre les deux formulations.

Les résultats ont démontré que les deux produits sont conformes aux spécifications de la pharmacopée. MYCOCIDE® s'est distingué par une texture plus dense et homogène, tandis que MYCOCINE® présentait une consistance plus fluide avec présence de microbulles. Néanmoins, les dosages en principes actifs sont dans les plages acceptées, assurant leur efficacité potentielle.

En conclusion, malgré des différences mineures de formulation, MYCOCIDE® et MYCOCINE® présentent une qualité pharmaceutique équivalente, ce qui appuie leur interchangeabilité en pratique clinique, tant que les normes de fabrication et de stabilité sont respectées.

Références bibliographiatues

[1]Bolognia, J. L., Schaffer, J. V., &Cerroni, L. (2021).*Dermatology* (4th ed.). Elsevier

[2]Tran, H., et al. Propriétés mécanique multi-couches de la peau humaine in vivo. In Colloque National en Calcul des structures. 2005.

[3] Frelichowska, J., Emulsions stabilisées par des particules solides : études physicochimiques et évaluation pour l'application cutanée, 2009, université claude Bernard-Lyon I

[4] https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/

[5] Tran, H, -V., Caractérisation des propriétés mécanique de la peau humaine in vivo l'TRM, 2007, Université technologie de Compiègne.

[6] https://douniapharm.com/product/bepanthen-pommade-pour-bebe-100g/

[7] https://pharmaciemercier.mesoigner.fr/medicament-produit-parapharmacie/83636-efficort-hydrophile-0-127-creme

[8] R. SONOGO, Formulation d'une pommade dermique à base d'extraits de Mitracarpus ScaberDépartement Médecine Traditionnelle, B.P. 1746 Bamako-Mali, 2006.

[9] https://kadisse.com/product/dermilyne-betazinc-irritation-et-rougeurs-50-g/

[10]https://www.advacarepharma.com/fr/fabricant-de-pommades-medicales consulte le 02 mars 2025 à 16;23.

[11] Rapport de stage ; Processus de fabrication de la pommade MYCOCIDE (Groupe SAIDAL, unité de Médéa) : Production et Contrôle de qualité. Université de Bouira

[12] Sweetman S.C. (Ed.). Martindale: The Complete Drug Reference, 38th ed.,Pharmaceutical Press, 2014.

[13] Dighe S.V., et al. « Active Pharmaceutical Ingredients: Current Trends and FutureProspects."; Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(10): 1021–1029.

[14] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelinesfor ATC classification and DDD assignment, 2024. https://www.whocc.no

[15] Pantziarka P., et al. « The repurposing drugs in oncology (ReDO)project" ecancermedicalscience, 2014, 8:442.doi:10.3332/ecancer.2014.442.

[16] Wermuth C.G. The Practice of Medicinal Chemistry, 4th Edition, Academic Press,2015.

[17] Patrick G.L. An Introduction to Medicinal Chemistry, 7th Edition,Oxford University Press, 2020.

[18] Rang H.P., Dale M.M., et al. Rang and Dale's Pharmacology, 9th Edition,Elsevier, 2020.

[19] Sriram D., Yogeeswari P. Medicinal Chemistry, 2nd Edition, PearsonEducation India, 2010.

[20] Butler M.S., Robertson A.A.B., Cooper M.A. « Natural product andnatural product derived drugs in clinical trials" Natural ProductReports, 2014, 31(11): 1612–1661.

[21] Newman D.J., Cragg G.M. « Natural Products as Sources of New Drugsover the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019." Journal ofNatural Products, 2020, 83(3): 770–803.

[22] Amidon G.L., et al. « A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic DrugClassification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution andIn Vivo Bioavailability." Pharmaceutical Research, 1995, 12(3): 413–420.

[23] Yu L.X., et al. « Biopharmaceutics Classification System: The ScientificBasis for Biowaiver Extensions." Pharmaceutical Research, 2002, 19(7):921–925.

[24] Triamcinolone : Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Onlineconsulte le 14 avril 2025 à 20;03.

[25] Triamcinolone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online

[26] https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/tb/c5tb01693b/unauth

[27] Triamcinolone : substance active à effet thérapeutique - VIDAL consulte le 15 avril 2025 à 17,58.

[28] Nystatin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online

[29] https://www.bocsci.com/nystatin-and-impurities-list-1440.html

[30] Nystatin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online consulte 15 &vril 2025 à 13,44.

[31] https://www.medchemexpress.com/neomycin-c.html?locale=fr-FR

[32] Neomycin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online consulté le 15 avril 2025 à 14,00.

[33] https://ww1.bacteriologie.net/

[34] https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminosides

[35] Néomycine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL consulté le 16 avril 2025 à 17,58.

[36] Pharmacopée Européenne. (Dernière édition en vigueur). Conseil de l'Europe, Directioneuropéenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM).�� https://www.edqm.eu

[37] Aulton M.E., Taylor K. (2017). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines (5th Edition). Elsevier Health Sciences.

[38] Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th ed.). Pharmaceutical Press / APhA.

[39] Florence A.T., Attwood D. (2016). Physicochemical Principles of Pharmacy (6th Edition). Pharmaceutical Press.

[40] Nasr A., Tawfik A. (2020). Excipients Used in the Pharmaceutical Formulation: A Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 11(2), 1–10.DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.11(2).1-10

[41] Tadros T. (2010). Formulations of Semisolid Dosage Forms: An Overview. In: Colloids in Drug Delivery. Springer.

[42] Allen L.V. Jr., Popovich N.G., Ansel H.C. (2011). Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

[43] Bahl D., Bogner R.H. (2006). Amorphization of Drugs and the Role of Excipients. Journal of Pharmaceutical Sciences, 95(3), 543–553.DOI: 10.1002/jps.20564

[44] European Pharmacopoeia (11th ed.). (2023). *Council of Europe – EDQM*.

[45] ICH Q2(R1). (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. International Council for Harmonisation.

[46] United States Pharmacopeia USP 46–NF 41 (2023). *<61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests*; *<62> Tests for Specified Microorganisms.*

[47] WHO. (2021). *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products*. World Health Organization, Technical Report Series No. 1025.

[48] Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. Elsevier; 2018.

[49] European Pharmacopoeia. Chromatographic separation techniques. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2023.

[50] Sethi PD. Quantitative Analysis of Drugs in Pharmaceutical Formulations. 3rd ed. CBS Publishers; 2008.

[51] United States Pharmacopeia–National Formulary. USP 46 – NF 41. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; 2023.

[52] https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2020/cours%20Techniques%20d%27analyses%20BOUTAGHANE.pdf

[53] https://www.lelivrescolaire.fr/page/6226010

[54] Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2014). *Introduction to Spectroscopy* (5th ed.). Cengage Learning.

[55] Snyder, L. R., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2010). *Introduction to Modern Liquid Chromatography* (3rd ed.). Wiley.

[56] https://www.researchgate.net/figure/Principe-dune-analyse-HPLC-Le-principe-dune-analyse-HPLC-est-schematise-sur-la-figure_fig4_327882595

[57] Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2017). Principles of Instrumental Analysis (7th ed.). Cengage Learning.

[58] EuropeanPharmacopoeia (Ph. Eur.), 11e édition –Chapitre 2.2.25 : Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible

[59] https://measurlabs.com/methods/uv-visible-spectroscopy/

[60] Pharmacopée Européenne, 11e édition .Chapitre 2.6.12 : Essai de contamination microbienne des produits non stériles. Chapitre 2.6.13 : Essai pour les micro-organismes spécifiés. USP <61> et <62> – MicrobiologicalExamination of NonsterileProducts

WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for pharmaceuticalproducts

[61] Notice officielle MYCOCIDE® – Groupe SAIDAL, Algérie (consultée via pharmnet-dz.com).

[62] Notice officielle MYCOCINE® – PHARMAGHREB, Algérie (consultée via pharmnet-dz.com

[63] Processus de fabrication de la pommade MYCOCIDE (GroupeSaidal ,unité de Médéa).pdf

Annexes

Annexe N° 01 : matériels biologiques et non biologiques



Image N° 01 : Agitateur (Jouan)



Image N° 02 : Balance pour l'usage scientifique uniquement (GIBERTINI)

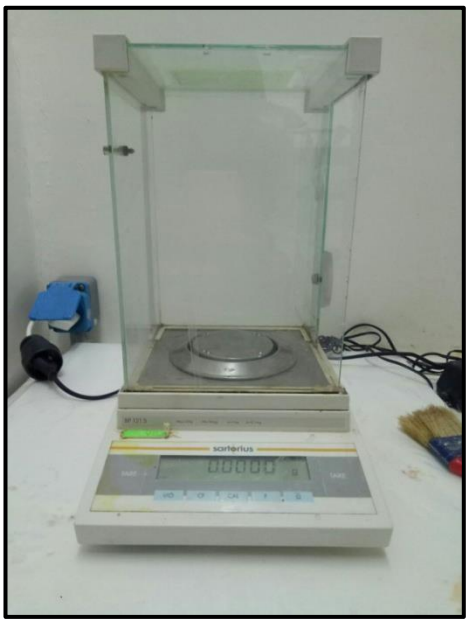


Image N° 03 : Balance analytique de précision (Sartorius).



Image N° 04 : Hotte à flux lumineux

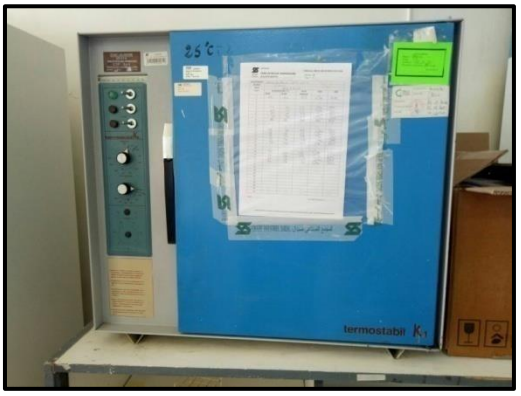


Image N° 05 : Hotte à flux lumineux



Image N° 06 : Vortex.



Image N° 07 : Baig benzène



Image N° 08 : Pompe à vide



Image N° 09 : Incubateur.





Image N° 11 : HPLC



Image N° 12 : l'appareil de SCAN 1200

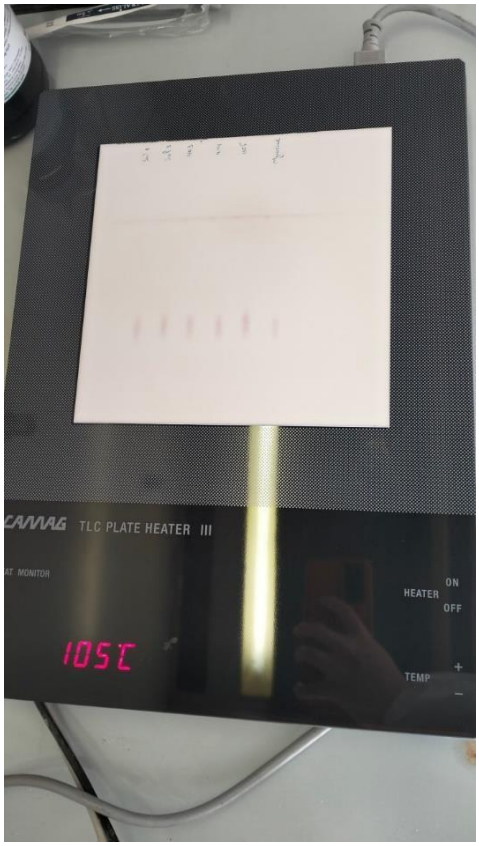
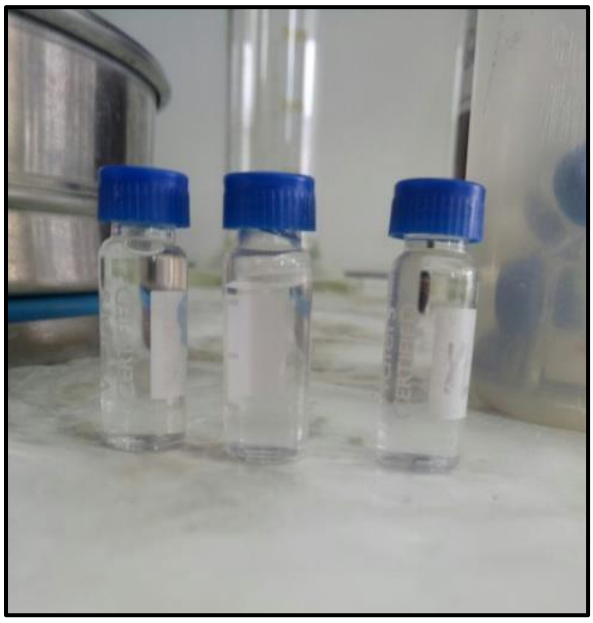


Image N° 13 : CCM.

Annexes N° 02 : Verreries et accessoires



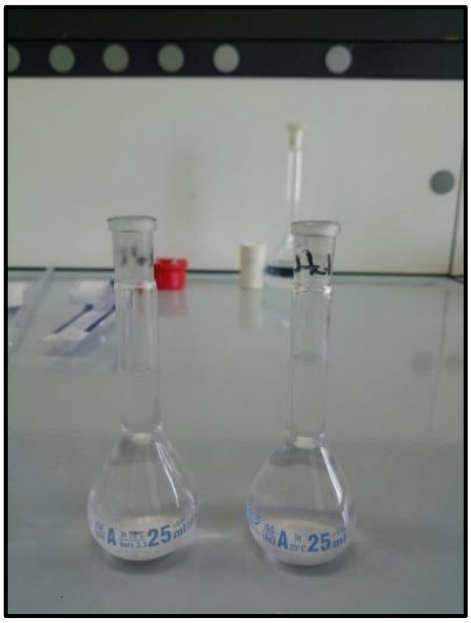




Image N° 01 : Les vial de l'HPLC.



Image N° 02 : Les fioles de 25 ml

Image N° 03 : Fiole de 20 ml.

Image N° 04 : Les fioles de 25 ml.



Image N° 06 : Bécher.



Image N° 07 : Gabarret de gavage.



Image N° 08 : Pipette graduait.

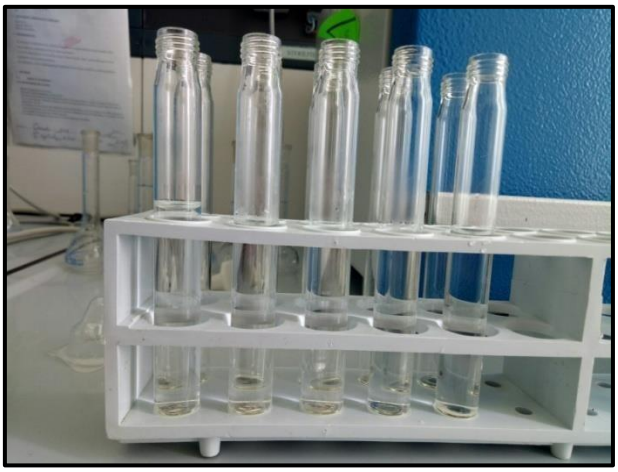


Image N° 05 : Les tubes d'essais.



Image N° 09 : Seringue avec filtre de 0,45µm.



Image N° 10 : Filtre de 0,45µm.



Image N° 11 : Filtre de 0,45 µm.

Annexe N° 03 : Milieux de culture

Sabouraud Agar

Composition : (formule en grammes par litre d'eau distillée)

- 40 g Dextrose.
- 15 g Gélose bactériologique.
- 10 g Mélange de digestion peptique de tissu animal et de digestion pancréatique de caséine (1:1).

Préparation :

Met en suspension de 65 grammes du milieu dans un litre d'eau distillée, mélanger bien et dissoudre en chauffant avec une agitation fréquente.Faire bouillir pendant une minute jusqu'à dissolution complète.Répartir dans des récipients appropriés et stériliser en autoclave à 118-121 °C pendant 15 minutes.ÉVITER LA SURCHAUFFE car elle facilite l'hydrolyse des composants et le milieu reste doux.

Final pH à 25°C : 5,6 ± 0,2



Soja Agar

Composition : (formule en grammes par litre d'eau distillée)

- 15,0 g Peptone de caséine.
- 5,0 g Peptone de farine de soja.
- 5,0 g Chlorure de sodium.
- 15,0 g Agar.

Préparation :

Dissoudre 40 g dans 1 litre d'eau déminéralisée par chauffage dans un bain-marie bouillant ou sous vapeur fluente ; autoclaver (15 min à 121°C)

Final pH à 25°C : 7,3 ±

Soja Bouillant

Composition : (formule en grammes par litre d'eau distillée)

- 17,0 g Digestion pancréatique de caséine.
- 3,0 g Digestion papaique de soja.
- 5,0 g Chlorure de sodium.
- 2,5 g Hydrogénophosphore dipotassique.

Préparation :

Suspendre 30,0 g de milieu dans un litre d'eau distillée et chauffer jusqu'à dissolution complète, stériliser en autoclave à 121°C pendant 15 minutes.



Tompon de pH= 7

Composition :(formule en grammes par litre d'eau distillée)

- 3,56 g KH_2PO_4
- 7,23 g Na_2HPO_4
- 4,30 g NaCl
- 1 g Peptone
- 1 ml – 10 ml Tween



Annexe N° 04 : Les résultats d'analyses