

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



CQ 14108

01
02

Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

*De fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Ingénieur d'Etat en
Biologie moléculaire et cellulaire*

Option : Contrôle de Qualité et Analyses

Thème

Le contrôle de la qualité physicochimique
et pharmacotoxicologique de deux médicaments de l'appareil respiratoire
cas du Salbutamol et la Bromhexine

Membres du jury

- ✦ Président : M^{lle} BENGUEDOUAR Lamia
- ✦ Examineur : Dr. BOUDJERDA Djamel
- ✦ Encadreur : Dr. LAHOUEL Mesbah

Présenté par :

BOUCHICHA CHERIFA
AOUIFER BADRAA
GUEMBOUR YASMINA

Promotion : 2008



Remerciements

Nous tenons en premier lieu à remercier le bon Dieu de nous avoir donné la force et le courage pour réaliser ce travail

Nos plus sincères remerciements vont également à :

-Notre encadreur M. LAHOUEL M., pour avoir accepté de diriger la réalisation de ce mémoire, pour son aide et ses conseils

-M^{elle} BENQUEDOUAR L., M BOUDJERDA D., pour avoir répondu favorablement et accepté de Juger ce jury.

Nous voudrions remercier, autant q'un devoir,

M^{me} RACHA H., directrice du laboratoire de contrôle de qualité (groupe PHARMAL-CONSTANTINE)

SADAL et M^{me} MENSARD., pour la patience qu'elles nous ont accordé tout au long de notre période de stage.

Ainsi que tout le personnel du laboratoire de contrôle de qualité

en particulier, M^{me} Queladi, M^{me} Lilia , M^{me} Iness H ,

M^{me} Souhila , M^{me} Ghania , M^{elle} Amel , sans oublier M

Benmakhlouf et Nacef.

Nous tenons enfin à remercier tous nos anciens enseignants des

trois cycles, primaire, moyen, secondaires, ainsi que nos

enseignants du département de biologie, et tous ce qui nous ont

aidé de près ou de loin à réaliser ce modeste travail.



Cherifa, Badua Et Yasmina

Sommaire

I.	Introduction.....	1
II.	Etude bibliographique	
	Chapitre 1 : généralités sur les médicaments	
II.1.1.	La composition.....	3
II.1.2.	Origine.....	3
	-Origine végétale.....	3
	-Origine animale.....	4
	-Origine synthétique.....	4
	-Origine biogénétique.....	4
II.1.3.	Fonction du médicament.....	5
	-Fonction thérapeutique.....	5
	-Fonction diagnostique.....	5
II.1.4.	Dénomination des médicaments.....	5
II.1.5.	Classification des médicaments.....	6
II.1.6.	Les différentes formes pharmaceutiques.....	8
	a) Les formes solides.....	8
	b) Les formes semi – solides.....	8
	c) Les formes liquides.....	8
	1. Les avantages et les inconvénients des sirops.....	8
	2. Conservation des sirops.....	9
	Chapitre 2 : La recherche des nouveaux médicaments	
II.2.1.	Le premier tri	11
II.2.1.A.	La préformulation.....	13
II.2.1.B.	La formulation.....	15
	B.1. De la chimie au principe actif.....	16
	B.2. La stratégie de screening pharmacologique et sa dynamique.....	17
	B.3. La sélection pour le développement.....	17
II.2.2.	Les étapes expérimentales chez l’animal.....	18
II.2.2.A.	Evaluation de l’efficacité.....	18

II.2.2.B.Evaluation de la toxicité.....	18
II.2.3. Les étapes cliniques.....	19
II.2.4. L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.....	20
II.2.4.1. Le dossier « qualité ».....	21
II.2.4.2. Le dossier « sécurité ».....	21
II.2.4.3.Le dossier « efficacité ».....	21

Chapitre 3 : Le médicament générique

II.3.1.Le médicament princeps.....	23
II.3.1.1. Définition de l'OMS.....	23
II.3.1.2. Les avantages de la spécialité pharmaceutique.....	23
II.3.2. Le groupe générique.....	23
II.3.2.1. Définition et présentation.....	23
II.3.2.1.1. Définition.....	23
II.3.2.1.2. L'autorisation de mise sur le marché des spécialités Génériques.....	24
II.3.2.1.3. Inscription au répertoire des génériques.....	24
II.3.2.1.4.La dénomination des génériques.....	25
II.3.2.2. Intérêt des médicaments génériques.....	25
II.3.2.3. Les excipients à effet notoire.....	27

Chapitre 4 : De la qualité à l'assurance qualité des produits

Pharmaceutiques

II.4.1. Notion de qualité.....	29
-Maîtrise de la qualité.....	30
II.4.2. Notion de l'assurance qualité.....	30
-Le système d'assurance qualité.....	31
-Les éléments de l'assurance qualité.....	31
II.4.2.1. Bonnes pratiques de fabrication industrielle.....	32
- Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.....	32
II.4.2.1.1. Gestion des résultats hors spécification.....	32
II.4.2.1.2.Personnel.....	33
II.4.2.1.3. Locaux et matériel.....	33

II.4.2.1.4. Documents.....	33
II.4.2.1.5. Le contrôle de la qualité.....	34
II.4.2.1.6. Auto- inspection.....	34
II.4.2.1.7. Validation de procédés.....	35
II.4.2.1.8. Production.....	35
II.4.2.2. Les bonnes pratiques de laboratoire BPL.....	35
II.4.2.3. Organisation Internationale de Standardisation	37
II.4.2.3.1. Norme ICH.....	37
II.4.2.3.2. Norme ISO 9000.....	37
II.4.2.3.3. La norme ISO 9001 version 2000.....	38
II.4.2.4 : qu'est ce que la pharmacopée ?.....	38
II.4.3. Les niveaux de contrôle de la qualité.....	39
II.4.3.1 Le contrôle des matières premières et des articles de Conditionnement.....	40
II.4.3.2. Le contrôle pendant le processus de fabrication.....	41
II.4.4. Les méthodes de contrôle de la qualité.....	42
II.4.4.1. L'enregistrement.....	43
II.4.4.2. Contrôle physicochimique.....	44
4.4.2.1. Le choix d'une méthode d'analyse.....	44
4.4.2.2. Méthodes physiques.....	46
2.1. La spectrophotométrie.....	46
2.2. La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible.....	46
2.3. La spectrophotométrie infrarouge (IR).....	47
2.4. La détermination du point de fusion.....	48
2.5. Détermination du pouvoir rotatoire.....	48
2.6. Détermination de l'indice de réfraction.....	48
2.7. La conductivité.....	49
2.8. Perte à la dessiccation.....	49
4.4.2.3. Méthodes physico-chimiques.....	49
3.1. La chromatographie.....	49

3-2. Détermination du pH.....	50
II.4.4.3 Contrôle pharmacotoxicologique.....	51
4.4.3.1. Evaluation de la toxicité aiguë.....	51
4.4.3.2 Evaluation de la toxicité chronique et sub-aiguë.....	52
4.4.3.3. Examen de la fonction reproductrice.....	53
4.4.3.4. Toxicité embryo-foetale et toxicité périnatale.....	53
4.4.3.5. Pouvoir mutagène.....	53
4.4.3.6. Pouvoir cancérogène.....	54
4.4.3.7. Toxicité locale.....	54
II.4.4.4. Contrôle de bioéquivalence.....	54
4.4.4.2. La biodisponibilité et la bioéquivalence.....	54
4.2.1. La biodisponibilité.....	55
4.2.2. La bioéquivalence.....	56
4.2.3. L'exemption d'études de bioéquivalence.....	57
4.2.4. L'étude de bioéquivalence.....	58
Chapitre 5 : Les médicaments de l'appareil respiratoire	
II-5-1. Les maladies du système respiratoire.....	60
II-5-2- Les moyens thérapeutiques.....	62
A/Classification.....	62
B/Le Salbutamol (sirop).....	65
C/La Bromhexine 0,2% (sirop).....	69
III- Matériel et méthodes	72
III-1: Le contrôle physicochimique.....	73
III-1-1: Contrôle du Salbutamol.....	73
III-1-1-a: Contrôle des matières premières.....	73
a-1: Contrôle du principe actif "Salbutamol sulfate".....	73
a-2: Contrôle des excipients.....	77
a-2-1: Contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle.....	77
a-2-2: Contrôle du Saccharose.....	80
a-2-3: Contrôle du rouge azorubin.....	82
a-2-4: Contrôle de l'essence de cerise.....	83

a-2-5: Contrôle de l'eau purifiée.....	83
III-1-1-b: Les étapes de fabrication du Salbutamol sirop.....	85
III-1-1-c: Contrôle du produit fini (sirop) Salbutamol 2mg/5ml.....	88
III-1-2: Contrôle de la Bromhexine	91
III-1-2-a: Contrôle des matières premières.....	91
a-1: Contrôle de principe actif "Bromhexine chlorhydrate"	91
a-2: Contrôle des excipients.....	95
a-2-1: Contrôle de parahydroxybenzoate de propyl.....	95
a-2-2: Contrôle de Sorbitol 70%.....	98
a-2-3: Contrôle de hydroxyde de sodium.....	102
III-1-2-b: Les étapes de fabrication de la Bromhexine (sirop).....	104
III-1-2-c: Contrôle du produit fini (sirop) Bromhexine 0.2%.....	105
III-2: Contrôle pharmacotoxicologique.....	109
III-2-1: Matériel.....	109
-Entretien des animaux.....	109
-Traitement des animaux.....	110
III-2-2: Méthodes.....	111
1: Etude toxicologique.....	111
2: Dosage des paramètres biochimiques	111
2-1: FNS.....	111
2-2: Dosage du glucose.....	111
2-3: Dosage du cholestérol.....	113
IV-Résultats et interprétation	116
IV-1: Le contrôle physicochimique.....	116
IV-1-1: Contrôle du Salbutamol.....	116
IV-1-1-a: Contrôle des matières premières.....	116
a-1: Contrôle du principe actif "Salbutamol sulfate"	116
a-2: Contrôle des excipients.....	118
a-2-1: Contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle.....	118
a-2-2: Contrôle du Saccharose.....	119
a-2-3: Contrôle du rouge azorubin.....	120

a-2-4: Contrôle de l'essence de cerise.....	121
a-2-5: Contrôle de l'eau purifiée.....	121
IV-1-1-b: Contrôle du produit fini (sirop) Salbutamol 2mg/5ml.....	122
IV-1-2: Contrôle de la Bromhexine	126
IV-1-2-a: Contrôle des matières premières.....	126
a-1: Contrôle de principe actif "Bromhexine chlorhydrate"	126
a-2: Contrôle des excipients.....	127
a-2-1: Contrôle de parahydroxybenzoate de propyl.....	128
a-2-2: Contrôle de Sorbitol 70%.....	129
a-2-3: Contrôle de hydroxyde de sodium.....	131
IV-1-2-b: Contrôle du produit fini (sirop) Bromhexine 0.2%.....	132
IV-2-: Contrôle toxicologique.....	135
2-1: test d'innocuité.....	135
2-2: Résultats de l'analyse de formule numération sanguine.....	136
(a): Le taux des globules rouges.....	136
(b): Le taux des globules blancs.....	137
(c): Le taux des plaquettes.....	139
2-3: Dosage de glucose.....	140
2-4: Dosage du cholestérol.....	142
V- Discussion.....	144
Conclusion.....	147

Liste des abréviations :

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

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AUC: Area under the cuve.

BPC: Bonnes pratiques cliniques.

BPCO: Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire.

°C : Degré Celsius.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CEE : Commission économique européenne.

CGL : Chromatographie gaz-liquide.

CGS : Chromatographie gaz-solide.

CLL : Chromatographie liquide-liquide.

CLS : Chromatographie liquide-solide.

C_{\max} : Concentration plasmatique maximale.

d : Densité.

DCI : Dénomination commune internationale.

DL₅₀ : Dose létale 50.

D_{max} : Dose maximale.

D_{min} : Dose minimale.

DMT : Dose maximale tolérée.

DO : Densité optique.

fl : Flacon.

HPLC : Chromatographie en phase liquide haute performance.

ICH : Internationale conférence of harmonisation.

IR : Infrarouge.

ISO : Organisation International de la Normalisation.

LAL : Limulus amoebocyte lysat.

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

MS : Spectre de masse.

N : Normale.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P : Poids.

P_e : Poids de la prise d'essai.

pH : Pouvoir hydrogène.

ppm : Partie par million.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

R_f : Rapport frontal.

RMN : Spectre de résonance magnétique nucléaire.

S : Siemens.

SCR : Substance chimique de référence.

T : Titre.

T_f : Température de fusion.

T_{max} : Délai d'apparition maximale.

UE : Union européenne.

μS : Micro Siemens.

UV : Ultra violet.

UV Visible : Ultra violet visible.

V : Volume.

V_m : Volume moyen.

Liste des figures :

Figure-01-	Schéma du développement d'un médicament	12
Figure-02-	Les étapes de la pré-formulation	14
Figure-03-	Les étapes de la recherche d'une nouvelle molécule	15
Figure-4-	Diagramme des causes et des effets	30
Figure-5-	Evolution du contrôle	34
Figure-6-	Place du contrôle de la qualité dans les phases de fabrication d'un médicament	39
Figure-7-	La vitesse d'absorption	55
Figure-8-	Profils plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents	57
Figure -9-	Schéma d'une bronche normale et autre en cas d'une crise d'asthme	62
Figure-10-	Chaîne de fabrication du Salbutamol	87
Figure-11-	Chaîne de production de la Bromhexine	104
Figure-12-	L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur le taux des GR chez les souris	137
Figure-13-	L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur le taux des GB chez les souris	138
Figure-14-	L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur les plaquettes chez les souris	140
Figure- 15-	L'effet de Salbutamol et de la Bromhexine sur la glycémie chez les souris	141
Figure- 16-	L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur la cholestérolémie chez les souris	143

Liste des tableaux

Tableau 1	Problème de qualité du médicament multi source	26
Tableau 2	Excipients à effet notoire : Quelques exemples	27
Tableau-3-	Présentation du sirop	65
Tableau -4-	Les excipients et le rôle du Salbutamol sirop	66
Tableau-5-	La composition de la Bromhexine sirop	69
Tableau -6-	Le rôle des excipients dans la Bromhexine	69
Tableau-7-	La composition de la solution témoin JB₆	75
Tableau-8-	Mode gradient HPLC	89
Tableau-9-	Séquence d'échantillonnage HPLC	90
Tableau-10-	Composition des réactifs du dosage de glucose	112
Tableau-11-	Dosage du glucose	112
Tableau-12-	Composition des réactifs de dosage du cholestérol	114
Tableau-13-	Dosage du cholestérol	114
Tableau-14-	Poids du standard et essai et volumes de l'acide titrant	117
Tableau-15-	Dosage titrimétrique du principe actif	127
Tableau-16-	Dosage titrimétrique du Propyl paraben	128
Tableau -17-	Relation entre masse volumique, densité relative et teneur en éthanol	134
Tableau -18-	Résultats d'étude de la toxicité aigue (test d'innocuité) du Salbutamol et de la Bromhexine	135
Tableau-19-	Résultats de comptage des globules rouges. T (témoin), S (Salbutamol), B (Bromhexine)	136
Tableau-20-	Evolution du taux des globules rouges après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg	136
Tableau-21-	Résultats du comptage des globules blancs des différents lot d'animaux	137

Tableau -22- Evolution du taux des globules blancs après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg	138
Tableau-23- Résultats du comptage des plaquettes sanguines chez la Souris nmri swiss au cours de différents traitements	139
Tableau-24- Evolution du taux des plaquettes après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg	139
Tableau-25- Résultats de dosage du glucose sanguin (g/l) chez les souris traitées par le Salbutamol (S) et la Bromhexine (B)	140
Tableau-26- Evolution du taux de glucose après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg	141
Tableau-27- Résultats de dosage du cholestérol sanguin des animaux traités par le Salbutamol et la Bromhexine	142
Tableau-28- Evolution du taux de cholestérol après traitement par le Salbutamol et Bromhexine 0.5mg/kg	142

I. INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le contrôle de la qualité des médicaments est une préoccupation majeure des responsables de l'industrie pharmaceutique. Ce contrôle s'impose aussi bien aux princeps qu'aux produits génériques et la même rigueur est imposée aux deux catégories de produits. Les contrôles sont effectués à différents stades du développement des médicaments et aussi lors des appels d'offre pour s'assurer de la qualité des produits, de même, durant la vie du médicament dans le circuit pharmaceutique, pour vérifier qu'il conserve ses caractéristiques et ses qualités thérapeutiques.

A ce sujet, le renforcement des capacités de contrôles de qualité est une priorité des autorités de Santé des Pays et des Entreprises du Médicament. En Algérie, la sécurité des médicaments est assurée par le laboratoire national du contrôle des produits pharmaceutiques.

Les Pays en développement se fournissent aujourd'hui sur le marché international du médicament générique pour répondre aux besoins de leurs populations, en général à partir d'une liste de fournisseurs audités par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Ainsi la maîtrise des méthodes et des outils de contrôle des médicaments et particulièrement du générique (étant une copie du princeps ne subit pas les étapes de contrôle de l'AMM) serait une mission que l'université et instituts spécialisés doivent assurer. En effet, maîtriser le contrôle c'est s'assurer de l'équivalence pharmaceutique entre princeps et générique et ainsi éviter les risques de toxicité et d'inefficacité des génériques. Il faut dire que beaucoup de médicaments génériques préparés par de grandes firmes pharmaceutiques et destinés aux pays en développement surtout n'ont pas l'efficacité requise ou sont dangereux.

Ce sont autant de préoccupations sur la qualité du générique en particulier qui nous ont incité à vérifier certains de ces médicaments produits par l'entreprise Algérienne Saïdal. Nous nous sommes intéressés à deux médicaments de l'appareil respiratoire

(Salbutamol et Bromhexine sirops) produits par la filiale Pharmal de Constantine. Le contrôle a été effectué aux différents stades de leur fabrication (avant, in process et après) par la vérification physico-chimique et pharmacotoxicologique des deux médicaments.

III. ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

***GENERALITES SUR LES
MEDICAMENTS***

II.1- Généralités sur les médicaments

Selon l'OMS :

<<On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, aussi que toute produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organique.>>(1)

I-1-Composition :

Le médicament est composé de deux sortes de substances :

Principe actif :

Le ou les principes actifs sont constitués d'une quantité de molécules actives ayant un effet pharmacologique démontré et un intérêt thérapeutique également démontré chimiquement. Il est à remarquer que toute substance pharmacologiquement active ne constitue pas nécessairement la base d'un médicament et encore moins d'une thérapie médicamenteuse (2).

Les excipients :

Ce sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique.

Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. Les excipients permettent de formuler le ou les principes actifs de présenter le principe actif sous une forme galénique déterminée.

La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement (2).

I-2-Origine :

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

-Origine végétale :

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité (ou recherche toujours des << principes actifs >> dans les recettes de << médecine traditionnelle >> ou de façon systématique dans des extraits végétaux).

Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

*/ Les alcaloïdes: comme les alcalins: EX: quinine, strychnine, émétine, papavérine, réserpine.

*/ Les gommes: mucilages laxatifs, gommes pour suspension (arabique, adragante)

*/ Les glycosides: Ils contiennent des sucres dans leur structure chimique: digitoxine, digoxine.(2)

Origine animale :

- extraits de sang humain : Ex : fibrinogène, PPSB.
- hormones polypeptidiques extractives : Ex : insuline, gonadotrophines.
- enzymes : Ex : trypsine, chymotrypsine.
- kinases : Ex : urokinase, streptokinase.
- substances diverses obtenus par techniques de génie génétique : interféron, interleukines, insulines, hormones et croissance ...etc.
- excipients pharmaceutique : Ex : lanoline, axonge.
- aliments et substituant nutritifs thérapeutiques. (2)

Origine synthétique :

La plupart des médicament actuellement commercialisé sont l'origine synthétique obtenue par :

—————> Synthèse totale

—————> Hémi synthèse : EX : certaines pénicillines, une chaîne latérale est greffée sur une structure de base fournie par un organisme vivant et cette adjonction confère à la molécule des propriétés nouvelles,comme une résistance aux pénicillinases(2)

Origine biogénétique :

Les méthodes de <<génie génétique>>sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention de médicaments

Elles permettent de faire fabriquer par des cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes des substances naturelles, polypeptidiques présentant toutes les

caractéristiques de leur modèles humains, puisque le code génétique en a été établi, puis incorporé dans le génome des cellules sources ; celles-ci mises en culture se multiplient ensuite à l'infini en produisant la substance dont elles portent le code.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments (3).

I-3-Fonction du médicament :

Un médicament peut exercer des fonctions fort diverses :

***Fonction thérapeutique :**

C'est la plus habituelle, elle peut être :

a-Préventive :

- Individuelle : vaccination, prévention Individuelle du paludisme, chimioprophylaxies diverses.
- Collective : chimioprophylaxies collectives de ma méningite, de la tuberculose.

b-Curative :

- Etiologique : Le médicament s'attaque à la cause de la maladie.
- Substitutive : Il apporte l'élément manquant à l'organisme
- Symptomatique : Il s'attaque seulement aux manifestations de la maladie, sans pouvoir en traiter la cause.

***Fonction diagnostic :**

Il peut s'agir d'opacifications, de traceurs, d'agents pharmacodynamiques divers, utilisés pour réaliser des explorations fonctionnelles. (3)

I-4-Dénomination des médicaments :

→ Un nom chimique (dénomination chimique):

Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règle nomenclature très strictes édictés par l'IUPAC (international union of pure and applied chemistry), elle est la traduction littérale de la formule développée

→ Une dénomination commune internationale ou «DCI» : Cette DCI est attribuée par l'OMS, c'est-à-dire un organisme international

indépendant des firmes pharmaceutiques, selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant le regroupe, selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique.

Ainsi les DCI sont généralement construites à partir d'un segment clé, qui permet de repérer à simple lecture ou audition, l'activité principale des produits. Cependant, en dépit des efforts et recommandations, en raison aussi des cas particuliers, les DCI peuvent quelque fois fournir des indications imprécises ou trompeuses et il faut s'avoir resté méfiants.

→ Un nom de " spécialité" ou "nom de marque"

Dans ce domaine du nom de spécialité, l'imagination est reine et la création d'un nom de marque se réfère aux seuls impératifs commerciaux. (3)

I-5 classification des médicaments:

Les médicaments sont classés d'après:

Leur mode d'emploimédicament interne ou externe.

Leur constitutionmédicament simple ou composé.

Leur préparationmédicament magistraux ou officinaux.

Leur nature.....médicament chimique ou galénique.

Leur mode de prescription.....médicament homéopathie ou allopathique.

(4)

Ils peuvent aussi être classés selon leurs voies d'administration:(5)

I-5-1: voie parentérale: les formes principales sont des solutions aqueuses.

I-5-2: voie rectale: les suppositoires.

I-5-3: voie vaginale: comprimés, solutions aqueuses.

I-5-4: voie ophtalmique: solutions aqueuses.

I-5-5: voie "ORL": solution aqueuses pulvérisées ou non.

I-5-6: voie percutanée: pommades et solution.

I-5-7: La voie orale :

La voie orale constitue la voie la plus fréquemment utilisée pour l'administration de la plus part des médicaments. Cependant ; certains d'entre

eux (benzylpénicilline ; insuline) sont sensible aux enzymes ou à l'acidité de l'estomac et doivent être administrés par voie parentérale (6)

I-5-7-1/Caractéristiques :

Absorption par diffusion passive donc différente au niveau de l'estomac (ou les acides faibles seront bien absorbés) et au niveau de l'intestin grêle (ou les bases faibles seront bien absorbées). D'autre part, la surface d'absorption (très grande dans le cas des villosités intestinales) et la vascularisation sanguine et lymphatique (également très importante au niveau du grêle) jouent un rôle considérable dans l'absorption des médicaments. (6)

I-5-7-2/Les avantages de la voie orale :

- Traitement d'un grand nombre de patients en même temps.
- Pas de risques d'infection.
- Facile, puisqu'elle ne nécessite aucun matériel spécifique.
- Possibilité de faire un lavage gastrique en cas d'intoxication récente.
- Bien accepté. (6)

I-5-7-3/les inconvénients de la voie orale :

- Non utilisable pour un traitement d'urgence.
- Dégradation partielle ou totale possible au court du premier passage hépatique avant l'arrivé dans la circulation générale, ceci notamment pour l'isoprénaline, certains bêta-bloquants et contraceptifs oraux.
- Inutilisable pour les produits ne passant pas la barrière digestive, en dehors de la recherche d'un effet locale.
- Non utilisables pour les substances irritantes pour le tube digestif ou de mauvais goût.
- Dégradation possible par les sucs digestifs (insuline).
- Oblige à tenir compte de la motilité gastro-intestinale ainsi que de l'heure de l'administration par rapport aux repas.
- Interférence possible entre deux médicaments donnés simultanément par cette voie (Pansement gastrique).

- Rôle de l'excipient qui peut faire varier de façon importante la biodisponibilité des principes actifs. (6)

I-6: Les différentes formes pharmaceutiques:

Une forme galénique ou une forme pharmaceutique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient, on distingue (7)

A/ Les formes solides: ces formes sont réalisées à partir de poudres qui peuvent être non divisées, divisées ou agglomérées (8)

B/Les formes semi solides: ces formes sont réalisées à partir des poudres. Parmi toutes les formes galéniques utilisées par la voie rectale, les suppositoires sont de loin les plus utilisés (8)

C/ Les formes liquides: sont homogènes et de concentration déterminée (8)

Parmi ces formes pharmaceutiques nous retiendrons celle qui intéresse notre travail à savoir les "sirops".

✚ Les sirops :

Un **sirop** (en latin *siropus*, lui-même de l'arabe *sharab*) est un liquide visqueux et épais dans lequel a été dissoute une importante quantité de sucre, au point que, par endroit, ce dernier cristallise. La viscosité provient des nombreuses liaisons hydrogènes entre les molécules de sucre dissoutes, porteuses de groupements hydroxyle et l'eau. Techniquement, le terme sirop est aussi employé pour qualifier des liquides visqueux contenant autre chose que du sucre en solution. (7)

Du fait de leur très forte teneur en sucre, les sirops se dénaturent très peu par attaque microbienne (par osmose, l'eau est attirée vers l'extérieur des germes, ce qui les dessèche), et se conservent longtemps. (7)

1. Les avantages et les inconvénients des sirops:

A)- Les avantages :

- facile à administrer, à fabriquer,...etc.

- ils sont généralement préparés à partir du saccharose qui a une concentration minimale de 45% le saccharose leur assure sous certaines conditions, une protection antimicrobienne.

- Sur le plan galénique, les sirops et les formes liquides sont homogènes, de concentration connue et déterminée (en poids par unité de volume par exemple) et peuvent être divisés avec une précision suffisante en doses mesurées en volume (ml, gouttes, cuillères...etc.). ce sont des formes multi doses.

- Sur le plan économique le saccharose n'est pas cher.

B)- Les inconvénients :

- Irritation possible de tube digestif
- Ils peuvent être contaminés dans certaines conditions et conduire alors à des fermentations susceptibles de porter soit sur le sucre (fermentation alcoolique) soit encore sur le principe actif.

- Ils peuvent être sujets à divers types d'altérations qui sont dues principalement à une concentration trop forte en sucre ou trop faible.

- Si le sirop est très concentré, en particulier le saccharose, peut cristalliser.

2. Conservation des sirops:

Pour assurer la bonne qualité du sirop, il est indispensable de prévoir une conservation adéquate, qui permet de soustraire le sirop aux influences néfastes du milieu extérieur et protéger les principes actifs durant la vie du sirop.

Alors, il est recommandé de tenir bien fermé les flacons renfermant le sirop et même d'enduire le bouchon de cire ou de paraffine; ces bouteilles doivent être bien séchées, et stérilisées pour éviter toute contamination bactérienne. (7)

CHAPITRE 2

***LA RECHERCHE DES
NOUVEAUX MEDICAMENTS***

II.2-La recherche des nouveaux médicaments :

La mise sur le marché d'une nouvelle molécule est l'aboutissement d'un long parcours qui peut demander plus de dix ans, impliquant la collaboration de nombreux partenaires.

La recherche d'une molécule active nécessite une évaluation rigoureuse des moyens, en hommes, en matériel et financiers dont il est possible de se doter pour réaliser le projet. Cette entreprise devra être menée dans le respect scrupuleux de l'éthique et des lois. Lorsque l'évaluation préalable est favorable et la nécessité thérapeutique évidente, les premières étapes de cette longue recherche peuvent commencer. La rentabilité thérapeutique du nouveau médicament sera alors déterminante pour son avenir. Il pourra remporter un grand succès médical et commercial comme voir sa carrière abrégée par un retrait prématuré du marché, lié à la détection d'effets indésirables graves ou par l'émergence de nouveaux concurrents. (9)

La plupart des nouveaux médicaments testés sont le fruit de la recherche des firmes pharmaceutiques. C'est donc d'elles que viendra l'initiative de lancer des études thérapeutiques chez les malades, après avoir fait les premiers essais chez l'animal et testé la tolérance du produit chez des sujets volontaires sains. (10)

On peut décrire le processus de développement selon les étapes suivantes :

- recherche d'une molécule originale candidate au statut de candidat médicament selon plusieurs méthodes : modélisation informatique, criblage (screening), observation de médecines traditionnelles (médecine man), étude des caractéristiques des plantes ou substances naturelles (pharmacognosie), et parfois par les faveurs du hasard (serendipity) lors d'observations cliniques.
- Les molécules candidates sont alors brevetées (brevet = titre de propriété des droits intellectuels permettant l'exploitation commerciale d'un

médicament). La protection des droits intellectuels est attribuée pour une durée maximale de 20 ans.

- Étude de l'effet de la molécule "in vitro" sur des micro-organismes en culture, "ex vivo" sur des organes isolés ou sur des récepteurs biologiques purifiés, puis "in vivo" c'est-à-dire sur l'animal de laboratoire vivant.
- recherche d'une forme galénique adaptée. On cherche tant que possible à obtenir une forme orale stable, celle-ci étant la plus simple à prendre par le futur patient.
- Les dernières phases de recherche enclenchées dans le développement d'un nouveau médicament sont les études cliniques. (2)

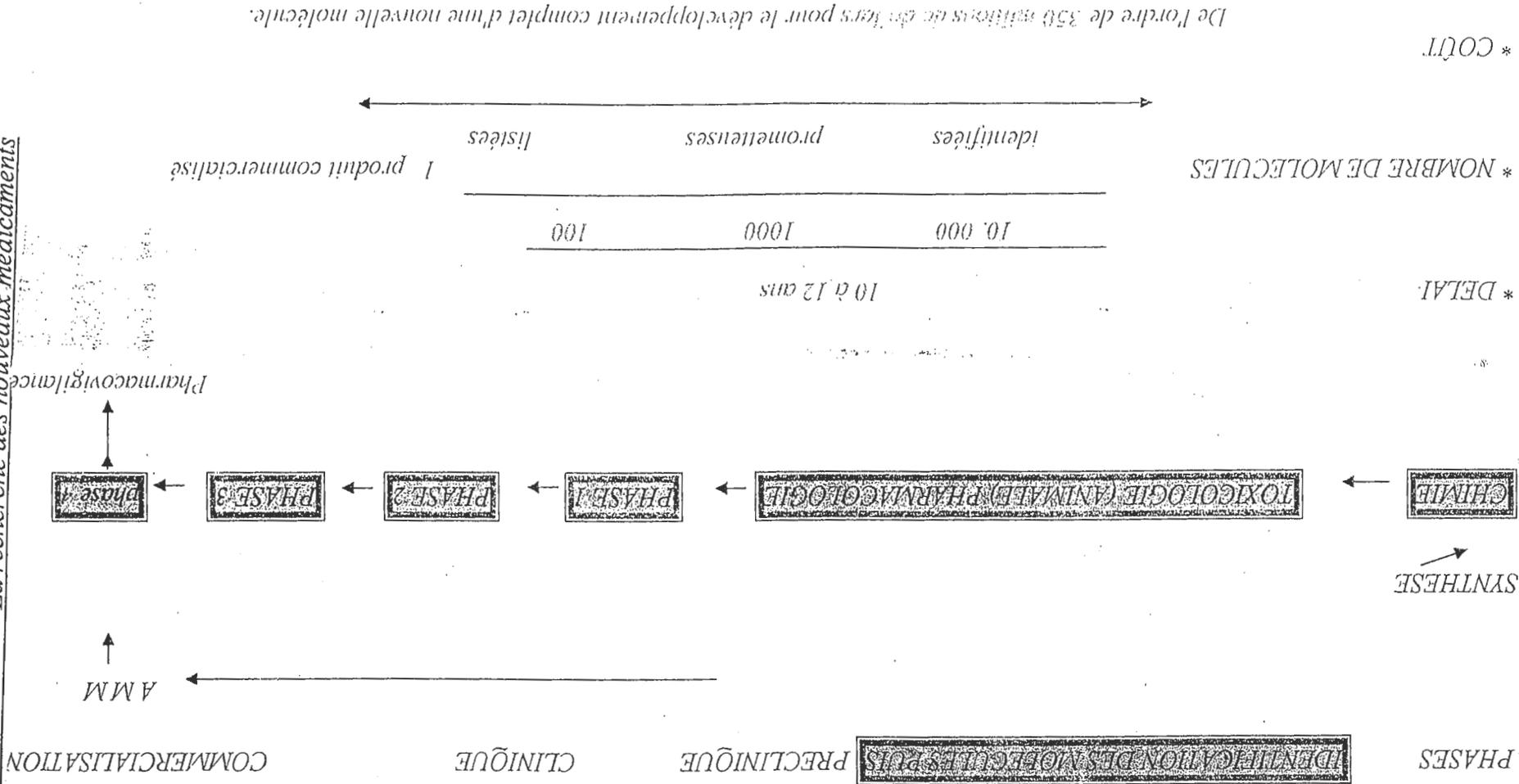
Deux outils sont utilisés :

- **les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)**
- **l'assurance qualité**. (9)

II-2-1: le premier tri:

Le développement des médicaments en terme simple: c'est "transformer des idées en principes actifs potentiels pour le développement". L'objectif du développement est de transformer un principe actif en un produit médicament en vue de l'enregistrement et donc de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M) et enfin de sa commercialisation. Le développement doit répondre à des contraintes: Economiques; Technologiques; Commerciales; Scientifiques; Réglementaires....

A Titre indicatif, le coût du développement d'un nouveau médicament est actuellement estimé à plus de 500 millions de dollars dont une grande partie représente le coût des produits échoués (sur 10 000 molécules, une seule sera médicament) comme le montre le schéma suivant: (fig-01-)



De l'ordre de 350 millions de dollars pour le développement complet d'une nouvelle molécule.

Fig-01--schéma du développement d'un médicament (11)

II-2-1-A: La pré-formulation:

Le développement d'un médicament innovant est donc long, coûteux et aléatoire. C'est pour cela que beaucoup de travaux sont orientés vers les produits déjà connus dans le but d'améliorer l'effet thérapeutique, de minimiser les effets secondaires et enfin si possibles d'améliorer le confort du patient.

Le médicament générique en fait partie et représente une place importante sur le marché actuel du médicament vu son intérêt sur le plan économique d'être à qualité égal à moindre coût.

A échéance du brevet de protection, tout produit peut être développé, enregistré et commercialisé.

Le développement peut se faire même pendant la période de protection du produit pour se préparer à l'avance.

Le développement du générique regroupe les étapes depuis la pré-formulation jusqu'à la transposition industrielle y compris les études de stabilité comme suit: (fig-02-)

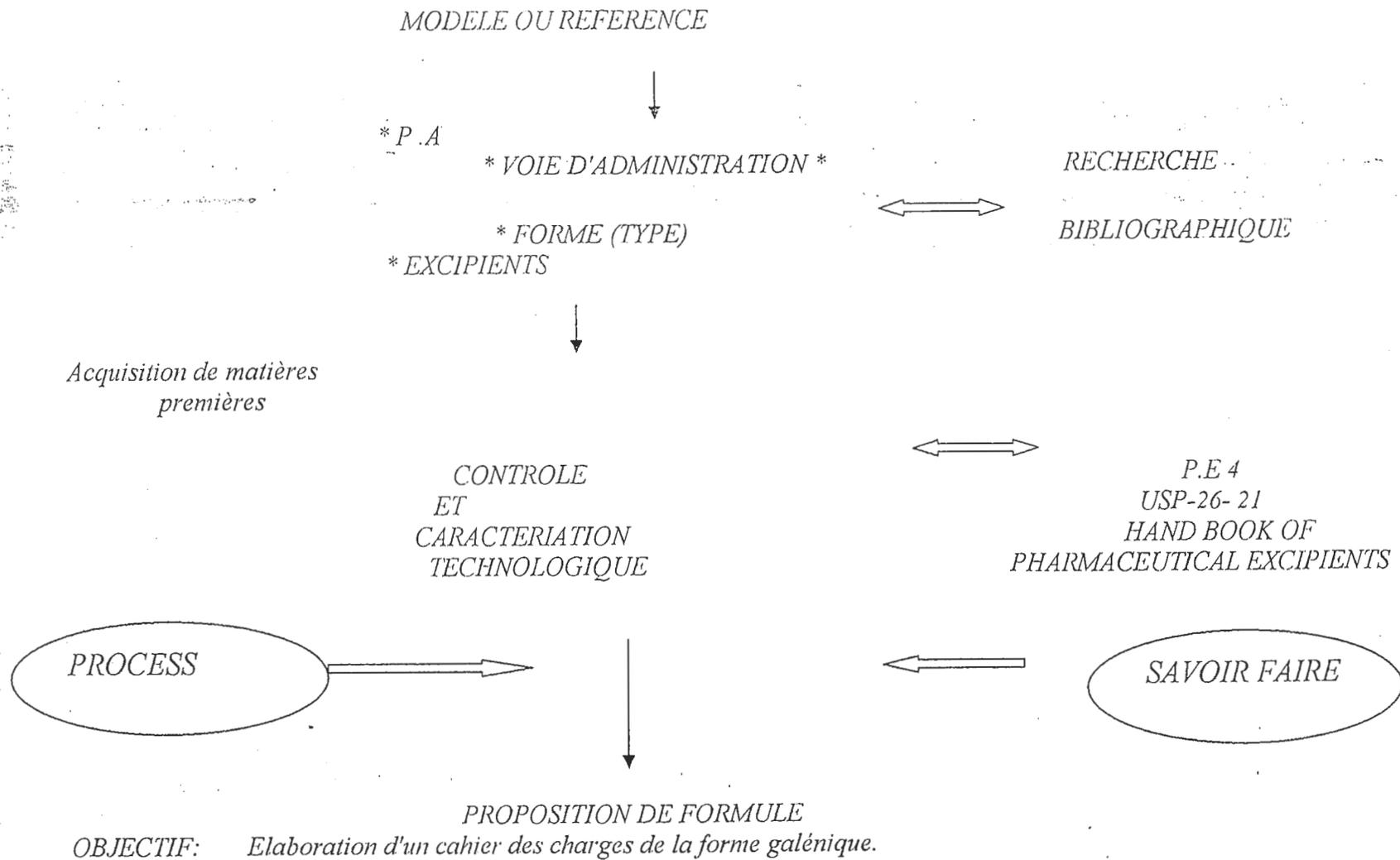


Fig-02: Les étapes de la pré-formulation : (11)

II-2-1-B: La formulation:

L'objectif est de réaliser une succession de choix en ce qui concerne le PA, les excipients, la technologie de fabrication, le conditionnement et les conditions de conservation: (fig-03-).

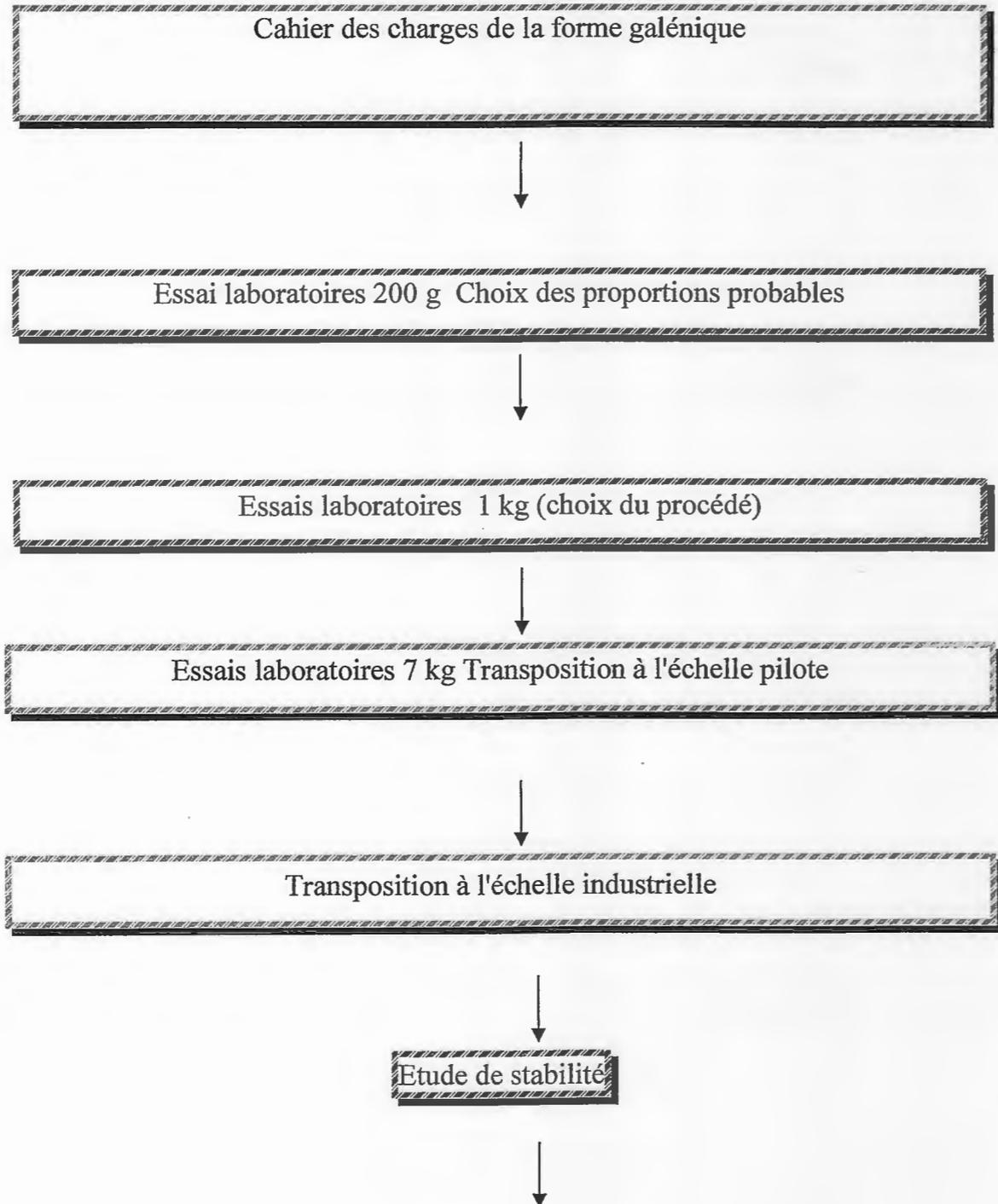


Fig-03-: les étapes de la recherche d'une nouvelle molécule. (11)

B-1:De la chimie au principe actif:

Si la méthodologie chimique peut conduire à court, moyen ou long terme à la synthèse de molécules actives, encore faut-il, au départ, avoir une piste originale de recherche. Ainsi, l'étape initiale peut procéder selon trois modalités:

✚ /- à partir des effets biologiques observés avec certaines substances naturelles:

Les effets biologiques de certaines molécules issues du règne animal, végétal ou de micro-organismes peuvent être mis à profit pour la caractérisation d'un principe actif.

✚ /-à partir d'une molécule active des structures connues:

C'est une démarche aboutissant à la synthèse de " copies thérapeutiques " faisant prendre peu de risques sinon celui de ne pas obtenir une molécule plus active, plus spécifique ou avec moins d'effets secondaires. Dans tous les cas, la relation structure-activité est étudiée tant en pharmacologies qu'en toxicologie sur des modèles expérimentaux déjà connus puisque déjà développées pour le médicament original, ce qui nécessite peu d'investissements.

✚ /-à partir d'un acquis scientifique :

Alors que les autres approches font le plus souvent appel au hasard (observations, découvertes inattendues), celle-ci s'appuie sur des méthodes utilisées en biochimie, pharmacologie et biologie moléculaire permettant une meilleure caractérisation des récepteurs et des systèmes enzymatiques.

Dans ce type d'approche, l'utilisation de l'outil informatique permet la mise au point de nouveaux médicaments aux mécanismes hautement spécifiques et dont la structure est optimisée. Cette structure adaptée est déduite de la géométrie et de la structure moléculaire du récepteur sur lequel le futur médicament devrait agir. La conception assistée par ordinateur (ou modélisation moléculaire) est maintenant très utilisée et permet une

augmentation de la sélectivité dans une série chimique donnée d'où une prédiction des composés actifs permettant ainsi une économie dans le développement des synthèses.(9)

B-2: La stratégie de screening pharmacologique et sa dynamique:

Le passage de l'avant-projet au projet requiert deux préalables :

- Le premier concerne la définition du cahier des charges décrivant *a priori* les propriétés du composé idéal dont la sélection est souhaitée: type d'activité pharmacologique, intérêt de la voie d'administration, durée d'action, mécanismes d'action, difficulté et coût des synthèses chimiques, etc.

- Le second préalable s'adresse à la mise au point des tests pharmacologiques et à l'étude du positionnement des produits de référence sur ces tests afin de définir précisément la stratégie de screening et les critères de sélection des composés étudiés.(9)

B-3: La sélection pour le développement:

La sélection pour le développement du futur médicament représente naturellement une phase extrêmement cruciale dans la vie du projet. Il s'agit en effet de choisir la molécule qui va entrer en développement, parmi les plus intéressantes qui ont franchi les barrières du screening. Il faut aussi savoir décider du choix en fonction du moment, sachant qu'en poursuivant les synthèses chimiques, il est possible d'espérer obtenir des substances dont l'intérêt serait plus grand.

En réalité la décision se fait après réévaluation des trois ou quatre substances qui épousent le mieux le cahier des charges prédéfini et après quelques essais pharmacologiques complémentaires pouvant faire emporter la décision.(9)

II-2-2 : Les étapes expérimentales chez l'animal :(étape pré-clinique):

L'étude préclinique évalue l'efficacité, la toxicité du produit avant son éventuelle administration à l'homme.

II-2-2-A-Évaluation de l'efficacité :

Quel que soit le médicament que l'on désire sélectionner il est nécessaire :

- de déterminer d'une manière approfondie sa propriété principale
- de préciser par une étude systématique tout autre effet concomitant éventuel sur les autres appareils : cardio-vasculaire, respiratoire, rénal, etc. Ceci explique qu'une exploration systématique de tous les effets possibles d'un médicament soit nécessaire.

Ces études se font sur l'animal entier, sur des organes isolés, des cellules isolées, des fractions cellulaires isolées, enzymes, récepteurs. Elles précisent les propriétés et les mécanismes d'action des médicaments. (12)

II-2-2-B- Evaluation de la toxicité :

Les essais toxicologiques représentent la charnière entre les autres études précliniques, principalement pharmacodynamiques et les essais cliniques. Ils doivent tenir compte des connaissances acquises chez l'animal et évaluer au mieux le risque thérapeutique chez l'homme malade. Le toxicologue doit définir, d'une part la limite de l'innocuité du produit et, d'autre part, les organes ou fonctions atteints lorsque la dose devient toxique.

Différentes étapes standardisées sont prévues :Toxicité aiguë :(D.L. 50).

↓ **Toxicité chronique**

↓ **Examen de la fonction reproductrice**

✚ **Effet périnatal.**

✚ **Risque mutagène.**

✚ **Risque cancérigène. (12)**

II-2-3 : Les étapes cliniques :

Les essais cliniques des médicaments se définissent comme l'ensemble des stratégies visant à obtenir des informations valides et généralisables sur les médicaments utilisés en thérapeutique humaine. Ces stratégies reposent sur une méthode, la méthodologie des essais cliniques (13) et des règles de bonne pratique, les fameuses Bonnes Pratiques Cliniques ou BPC(14).

Les résultats des essais cliniques correctement réalisés guident le thérapeute, ressource l'enseignant, constituent la base de l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) des nouveaux médicaments, représentent les jalons de la publicité et de l'information sur les thérapeutiques et évitent la pérennisation d'erreurs (13).

✚ **La phase I (l'étude de la tolérance) :**

C'est au cours de la phase I qu'est réalisée la première administration du médicament à l'Homme. Elle se fait sur des volontaires sains (sauf pour les anticancéreux cytotoxiques et certains antiviraux) au sein de structures particulières agréées. (9)

✚ **La phase II (l'étude de l'efficacité) :**

La phase dite II (a) se pratique aussi sur le volontaire sain alors que la phase II(b) vise des patients modérément atteints par la pathologie cible de la molécule étudiée. (9)

✚ La phase III (l'essai comparatif) :

C'est le classique essai clinique contrôlé, comparatif, qui définit la place du produit comparativement aux autres composés reconnus efficaces dans la maladie. Il est réalisé sur un groupe important de patients constituant la cible thérapeutique ; le nombre de sujets à inclure est fixé *a priori* en fonction de considérations statistiques. (9)

✚ La phase IV (la période post-AMM) :

Certains essais de phase IV poursuivent un but clairement médical ou scientifique. Ces essais nécessitent la définition et la mise en oeuvre d'un nouveau protocole relevant d'une méthodologie similaire à celle des essais de phase I, II ou III selon le cas. (9)

◆ La pharmacovigilance :

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme : la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance, se produisant fortuitement aux doses thérapeutiques utilisées chez l'Homme.(9)

II-2-4 :L'obtention de l'autorisation de Mise sur le Marché :

La constitution du dossier d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) exige plusieurs années d'efforts et à un coût considérable. Est un passage obligé pour tout médicament. (15)

✚ - Trois étapes avant la mise sur le marché :

Le développement d'un médicament jusqu'à l'obtention de son AMM passe par trois étapes fondamentales. Elles sont inscrites dans un cadre réglementaire rigide qui indique pas à pas aux laboratoires les démarches exigées par les autorités d'enregistrement.

Rassembler toutes ces informations exige plusieurs années d'efforts. Le coût du développement d'un nouveau produit est évidemment considérable. Mais c'est une nécessité pour donner aux consommateurs les garanties d'innocuité, et, aux utilisateurs, les garanties d'efficacité qu'ils exigent. (15)

II-2-4-1-Le dossier « qualité » :

L'étape « qualité » nécessite une connaissance parfaite du principe actif du produit. Il est nécessaire de disposer d'une méthode de dosage physico-chimique dont la sensibilité et la spécificité sont connues. Cette méthode doit être validée pour pouvoir doser le principe actif dans le médicament et le retrouver dans les tissus.

C'est aussi sur cette base que l'on établit la régularité des lots et leur stabilité au cours du stockage et que l'on définit la durée de validité du médicament. (15)

II-2-4-2-Le dossier « sécurité» (les études d'écotoxicité) :

Le dossier toxicologique doit être complété par des études d'écotoxicité, pour évaluer l'impact de l'utilisation du médicament sur l'environnement.

Cette étude peut être fondée sur un calcul théorique dans les cas les plus simples, mais lorsque le produit est toxique, très stable ou mal connu, il doit faire l'objet d'une étude complète avec essais sur les vers de terre et autres invertébrés.(15)

II-2-4-3-Le dossier « efficacité » :

La partie consacrée à l'efficacité comporte des études pré-cliniques et cliniques. Dans les premières, sont précisées le mode d'action du produit, son spectre d'action, les modalités d'apparition des résistances pour les antimicrobiens et antiparasitaires, et le protocole prévu pour le suivi actualisé de cette résistance. La pharmacocinétique permet de vérifier la distribution tissulaire, la persistance du principe actif dans le sang et les tissus. Ces propriétés sont fortement influencées par l'excipient, qui peut prolonger la durée d'action, améliorer la tolérance, permettre d'utiliser une voie d'administration plutôt qu'une autre. Une étape critique est la détermination de la dose et du schéma d'administration. Ils doivent être précisés par des essais

standardisés en station expérimentale, et sont confirmés par des essais à plus grande échelle, dans les conditions normales d'utilisation. (15)

CHAPITRE 3

LE MEDICAMENT

GENÉRIQUE

II.3-Le médicament générique:

II-3-1-Le médicament princeps :

II-3-1-1-Définition de l'OMS :

Un médicament de référence est un médicament avec lequel le nouveau produit est censé être interchangeable dans la pratique chimique (16)

II-3-1-2- Les avantages de la spécialité pharmaceutique :

Les spécialités présentent de nombreux avantages, elles offrent en effet :

- 1- des formes pharmaceutique irréalisables à l'officine : comprimés. Dragées.
- 2- une garantie de conservation grâce à des conditionnements que seule une installation industrielle peut assurer.
- 3- un contrôle analytique rigoureux (16)

II-3-2Le groupe générique :

Le médicament générique remplit les mêmes critères de qualité, d'efficacité et de sécurité que le médicament original. Par ailleurs, toute la chaîne de fabrication et de distribution est l'objet de contrôles aussi nombreux et rigoureux que pour les autres médicament. (17)

1-Définition et présentation :

1-1-Définition :

Selon l'OMS, « le médicament générique, est un médicament qui possède par rapport à un produit princeps, dit produit de référence et dont le brevet est tombé dans le domaine public – les caractéristiques suivantes :

- *même composition qualitative et quantitative en principe actif.
- *même forme pharmaceutique (toute les formes orales à libération immédiate : comprimés, gélules, sachets...sont considérées comme une même forme pharmaceutique).
- *dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés de principes actifs sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils

présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de l'efficacité et de la sécurité ».(18)

1-2-L'autorisation de mise sur le marché des spécialités génériques (L'AMM) :

-les spécialités génériques bénéficient d'une procédure d'autorisation allégée dans la mesure où elles sont essentiellement similaires à une spécialité autorisée depuis 10ans au moins en France ou dans un autre pays de l'Union européenne et commercialisée en France. Elles sont alors dispensées de fournir les études toxicologique, pharmacologique et chimique habituellement demandées pour l'obtention de l'AMM (art.R.5121-29,2°c du CSP).La décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionne la qualification de générique d'une spécialité (art.R.5212-5 du CSP). (18)

- pour les médicaments génériques, copies légales de médicaments innovants, il est possible de faire une demande d'AMM à l'aide d'un dossier simplifié. (19)

-le dossier de fabrication et les dossiers d'expertise analytique assureront le critère qualité du médicament générique. Son efficacité sera garantie par des études de pharmacocinétique prouvant que les principes actifs du générique et du produit de référence sont libérés dans l'organisme selon le même «profil » (quantitatif en fonction du temps- études de bioéquivalence)

Le marché des médicaments multi-sources est international et en matière de qualité le pire peut côtoyer le meilleur.

1-3-Inscription au répertoire des génériques :

Après obtention de l'AMM, la spécialité est inscrite au répertoire des spécialités génériques par le directeur général de L'AFSSAPS (art.L5212-10 du CSP). Cette inscription est nécessaire pour permettre la substitution de la spécialité par le pharmacien.

L'inscription au répertoire des génériques se fait par groupe. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique.

La spécialité de référence (ou spécialité princeps) est une spécialité ayant obtenu une AMM grâce à un dossier pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique, et chimique complet, et qui est ou a été commercialisée en France (art.R.521-5desCSP).

L'inscription au répertoire des génériques ne signifie pas nécessairement que la spécialité est commercialisée. Dans certains cas, cette commercialisation est temporairement impossible.

Le répertoire mentionne pour chaque spécialité (princeps ou générique) la présence éventuelle dans sa composition d'excipients à effets notoires (art.R.5212-8.2°al. du CSP). Sont qualifiés d'excipients à effet notoire les excipients dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certains utilisateurs (art.R.5212-1.8° du DCP). La liste des excipients à effet notoire figure en annexe du répertoire.

Cette présence doit être prise en compte par le pharmacien en cas de substitution. (18)

1-4-La dénomination des génériques :

Les médicaments génériques remboursés par l'assurance maladie doivent porter un nom constitué soit de la dénomination commune internationale (DCI) suivie d'une marque ou du nom du fabricant, soit d'un nom de fantaisie assorti du suffixe Gé (art.L.162-17-1 et R.163-7 ||| du code de la sécurité sociale). Ce suffixe doit figurer dans tous les documents d'information (notice, étiquetage) ou promotionnels relatifs à la spécialité. (18)

2-Intérêt du médicament générique :

Un médicament générique est vendu à un prix moindre, car la firme productrice n'a aucun frais de recherche et de développement. (2)

Le plus bas prix des médicaments génériques ne signifie bien évidemment pas l'utilisation de matériaux de moindre qualité. (20)

-La présentation des génériques sous leur dénomination commune internationale (DCI) en facilite la reconnaissance quelle que soit la langue du prescripteur ce qui simplifie grandement leur utilisation dans le cadre de l'aide humanitaire. (19)

-Il est possible de trouver de multiples origines de princeps actifs d'où la terminologie d'« médicaments multisource » utilisée par l'OMS. (19)

Tableau 1 : problèmes de qualité du médicament multi source :(19)

Origine	Opération	Altération	Risques	Contrôle
Matières première : principe actif	Différentes voies de synthèse	Risque d'impuretés différentes : (précurseur, catalyseur, solvants...)	Toxicité diminution de la stabilité	DMF ou CEP : recherche chimique des impuretés spécifiques
	Procédés de purification cristallisation	Modification des caractéristiques physiques (polymorphisme, habitus, granulométrie)	Solubilité différente : risque de biodisponibilité différente dans le produit fini	Cinétique de solubilité
Formulation galénique	Même forme galénique mais : différents excipients, conditions de fabrication différentes	Modification de la biodisponibilité du principe actif	Altérations de l'efficacité	Bioéquivalence in vivo ou cinétique de dissolution sur produit fini.
Conditions climatiques pays de destination	Transport, stockage	Mauvaise stabilité altération du principe actif toxicité (produit de dégradation)	Perte de l'efficacité avec le temps : diminution de la durée de vie	Etudes de stabilité conditions zones ICH

3-les excipients à effet notoire :

Si le principe actif d'un médicament générique doit toujours être identique, la nature des excipients peut différer d'un produit à l'autre.

Certains excipients peuvent être dotés d'effets notoires, c'est – à –dire que leur présence peut nécessiter des précautions d'emploi, avec éventuellement une dose seuil acceptable.

Ces excipients notoires peuvent éventuellement être à l'origine de manifestations allergiques ou d'intolérance. (Voir tableau 02). (21)

Tableau 2 : Excipients à effet notoire : Quelques exemples. (22)

Substance	signalement		Information
	Voie	Dose seuil	
Amidon de blé	Systémique	Pas de dose seuil	-peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé. Peut provoquer des intolérances chez les personnes souffrant de maladies coeliaques.
Aspartam	systemique	Pas de dose seuil	Source de phénylalanine contre indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
	systemique	Pas de dose seuil	-Voie orale:contre indiqué chez les personnes souffrant du syndrome de malabsorption du glucose ou galactose. -Si la quantité de glucose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5g/jour:en tenir compte dans la ration journalière.
Huile d'arachide	Toutes les voies	Pas de dose seuil	-non recommandé chez l'enfant de moins de 3ans. -risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

Lactose	orale	Pas de dose seuil	<p>-contre indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose ou galactose ou d'un déficit en lactase.</p> <p>-si la quantité de lactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse:5g/jour:en tenir compte dans la ration journalière.</p>
Saccharose	orale	Pas de dose seuil	<p>Source de glucose et de fructose contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose ou galactose ou un déficit en sucrase isomaltase.</p> <p>-si la quantité de saccharose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5g/jour: en tenir compte dans la ration journalière.</p>

CHAPITRE 4
DE LA QUALITE A
L'ASSURANCE QUALITE
DES MEDICAMENTS

II.4- de la qualité à l'assurance qualité des médicaments :

Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise. Pour cela, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé (23)

En effet, toute entreprise industrielle doit entraîner de qualité, répondre aux exigences réglementaires et aux demandes de ces clients. Le médicament doit répondre alors à de bonnes pratiques de fabrication « B.P.F » et de laboratoire « B.P.L » (24)

4.1. Notion de qualité :

La qualité est définie selon la norme ISO 8402 comme étant : « Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites »

La notion de qualité revêt des définitions différentes selon le point de vue sous lequel on se place.

- Pour le client ou l'utilisateur, la qualité d'un produit de maintenance est son aptitude à satisfaire les besoins de ses utilisateurs ;
- Pour la production, la qualité d'une production réside dans son aptitude à générer au moindre coût des produits ;
- Pour l'entreprise, la qualité totale consiste en la mise en œuvre de politique qui tend à la mobilisation permanente de tout le personnel en vue d'améliorer la qualité de ses produits et l'efficacité de ses modes de fonctionnement.

De ces notions fondamentales de la qualité découlent deux domaines d'action :

- Mise en place du système qualité
- Mise en œuvre de l'assurance de la qualité

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, à l'efficacité et à l'acceptabilité des médicaments.

Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité.

Visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

(25)

Maîtrise de la qualité :

La maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit :

- Milieu (maîtrise de l'environnement selon sa criticité : intérieure et extérieure).
- Main d'œuvre (qualification, motivation, formation des opérateurs).
- Méthodes (procédés et procédures, importance de la documentation écrite).
- Matériel (locaux et équipements, importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils).

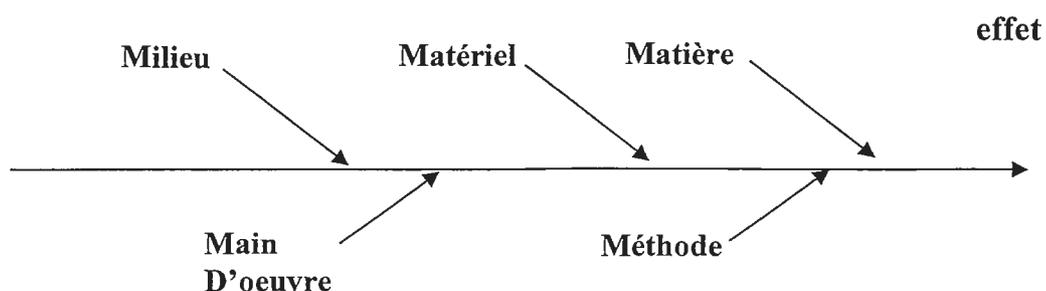


Figure-4-Diagramme des causes et des effets. (5)

4.2. Notion de l'assurance de qualité :

L'assurance de qualité se définit comme un ensemble des activités préétablies et systémique mise en œuvre dans le cadre du système qualité, et

démontrées en tant que besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité aux exigences pour la qualité.

Elle ne modifie pas la moyenne mais diminue la dispersion « c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype » (5).

Le niveau de cette qualité est établi une fois pour tout, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception, c'est pour quoi, on peut dire que la qualité se fabrique mais ne se contrôle pas.

*** le système d'assurance qualité :**

Au sens général, pour assurer le maintien de la qualité, l'assurance qualité peut se résumer en une démarche qui tend vers le Zéro défaut ou qualité totale.

L'assurance qualité est donc un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit.

Dans un établissement pharmaceutique, la qualité des fabrications révèle d'une personne qualifiée et compétente, et représente donc l'ensemble des mesures prise pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. (5)

Assurance Qualité + Contrôle Qualité = 0 défaut.

Mesures Préventive

Mesures des actions Passées.

Pour ce biais, le champ d'application de système d'assurance qualité s'est élargi à la recherche, au développement, à la distribution, l'approvisionnement et à la sous-traitance. Au niveau de la production, le découpage du procédé en étapes de fabrication avec des contrôles systématiques en cours de production, permet d'aboutir à une plus grande sûreté quant à la qualité de médicament [25].

*** les éléments de l'assurance qualité :**

Pour lancer une fabrication industrielle, il ne suffit pas :

- D'avoir au point la formule la mieux adaptée au mode 'administration choisi ;

- De s'être assuré de sa stabilité dans des conditions de conservation ;
- D'avoir écrite et d'augmenter tout cela dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M). il faut de plus que l'entreprise maîtrise les 9 éléments essentiels qui interviennent dans l'assurance de qualité de produits médicamenteux. Ces éléments sont donnés par : Des guides de Bonne pratique de Fabrication des médicaments.

4.2.1. Bonnes pratiques de fabrication industrielle :

A fin de répondre à un vœu de l'Organisation Mondiale de la Santé et garantir la qualité des médicaments entrant dans le commerce international, l'instruction ministérielle française a élaboré le premier texte officiel le 03 octobre 1978 qui a été « Des pratique de Bonne Fabrication ». (5)

La mise en application des principes fondamentaux de ce premier document a fait apparaître très vite la nécessité de les compléter pour conduire à une meilleur efficacité de la gestion de la qualité ce qui conduit à l'élaboration d'une deuxième instruction ministérielle industrielle « Bonne Pratique de Fabrication Industrielle » qui comprend les 9 éléments essentiels.

❖ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments :

Ou (BPF) la notion BPF est définit dans le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication comme étant un des éléments de l'assurance de la qualité ; Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'Autorisation de Mise sur Marché. (23)

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

4.2.1.1. Gestion des résultats hors spécification :

La gestion et l'analyse des résultats hors spécification sont un domaine du contrôle de la qualité qui prend de plus en plus d'importance. L'objectif de cette gestion et de cette analyse des résultats hors spécification est d'analyser

les origines et les causes et de s'assurer que le résultat hors spécification est réel et n'est pas dû à une cause analytique.

4.2.1.2. Personnel :

Dans un système d'assurance de la qualité tout repose sur la compétence et la disponibilité du personnel. Ceci suppose :

- Une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles ;
- Une formation appropriée aux tâches attribuées ;
- Une définition des tâches qui ne doivent être excessives ;
- Une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise. (5)

4.2.1.3. Locaux et matériel :

Selon les BPF, les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.

Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre d'une part à minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage et un entretien faciles, en vue d'éliminer les sources de contamination de toute sorte, contaminations croisées entre médicaments comprises. (5)

Pour répondre à ces deux préoccupations, les moyens sont :

- Une qualification des équipements, préalablement indispensable à la validation des procédés.
- Une conception des locaux telle qu'elle permette une maîtrise aisée du flux matière
- Un nettoyage et un entretien du matériel parfaitement maîtrisés.(5)

4.2.1.4. Documents :

Un système d'assurance de la qualité ne peut se concevoir sans le support d'une documentation rigoureusement gérée, d'où ils doivent être écrits ou informatisés à fin de supprimer les risques de la transmission et pour qu'ils demeurent même après les changements de personnel.

On distingue deux types de documents écrits :

- Les instructions écrites ou procédures dont le rôle est de donner des instructions précises pour produire et pour contrôler ;
- Les recueils de données (relevés, compte-rendu, documents dit de suivi, enregistrement, etc.) dont le but est de recueillir toutes les informations sur les opérations en cours de production et de contrôle. (5)

4.2.1.5. Le contrôle de la qualité :

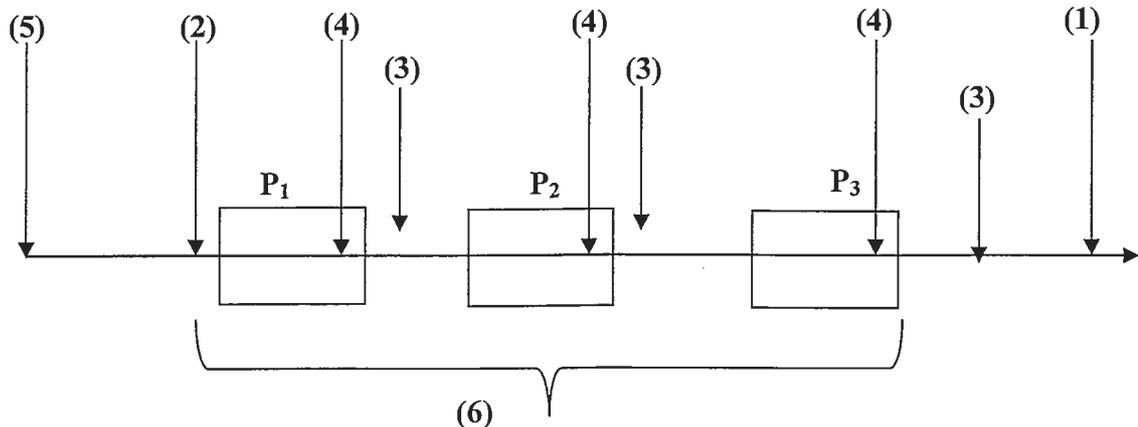


Figure-5-: Evolution du contrôle.

- (1) : le contrôle du produit fini avant l'expédition ;
- (2) : Le contrôle des matières premières c'est-à-dire le contrôle à la réception ;
- (3) : le contrôle après les opérations (ou procédés successifs P_1, P_2, \dots, P_n), donc en cours de fabrication ;
- (4) : le développement de l'autocontrôle, c'est-à-dire ses contrôles effectués par l'opérateur lui-même ;
- (5) : le partenariat avec le fournisseur entraînant la suppression de tout ou d'une partie des contrôles à la réception ;
- (6) : la maîtrise des procédés qui rend superflu dans certains cas le contrôle à posteriori : pour certaines opérations. (5)

4.2.1.6. Auto-inspection :

L'Auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité. Il s'agit d'une inspection interne qui a pour objectifs :

- D'assurer du respect des BPF ;
- De vérifier le bon fonctionnement et l'efficacité du système d'assurance qualité ;
- De proposer des mesures correctives, si nécessaire. (5)

4.2.1.7. Validation de procédés :

Le rôle de la validation de procédé est de démontrer :

- Qu'on utilise un procédé défini en recherche et développement avec une bonne connaissance des paramètres critiques ayant une influence sur la qualité ;
- Qu'on utilise de l'appareillage qualifié et calibré localisé dans les locaux qualifiés et adaptés.
- Qu'en faisant appel à du personnel formé et qualifié on obtient une parfaite reproductibilité des caractéristiques du produit.(5)

4.2.1.8. Production :

Les différentes étapes de production doivent être effectuées selon les instructions et procédures préétablies et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.

Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.

Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent être périodiquement revalidées. (5)

4.2.2. Les bonnes pratiques de laboratoire : BPL

Les BPL sont la traduction moderne de la recherche de la qualité. Elles se présentent comme un ensemble de recommandations sur la façon de procéder pour réaliser une étude expérimentale (26)

Les bonnes pratiques de laboratoire exigent alors notamment la mise en place d'un système de contrôle interne au laboratoire.

Les BPL pour l'industrie pharmaceutique font partie intégrante des BPL. Leurs principaux éléments s'appliquent aux essais de sécurité non cliniques requis par la réglementation à des fins d'homologation ou d'autorisation des éléments contenus dans les produits pharmaceutiques :

Ces éléments, appelés éléments d'essai, sont :

- Soit des produits d'origine naturelle ou biologique.
- Soit des organismes vivants.
- Soit des produits chimiques de synthèse.

Les essais effectués sur ces éléments visent à fournir des données sur leurs propriétés et leur innocuité du point de vue de la santé humaine.

Les normes BPL ont pour but d'assurer la qualité et l'intégrité des données lors d'études expérimentales. Ces principes concernant d'une part l'installation d'essai (elle comprend les personnes, les locaux et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation de l'étude).

Sous forme de recommandations, ces BPL constituent des règles de bon sens qui confèrent une plus grande rigueur et une meilleure qualité des essais précliniques, et contribuent donc à améliorer la qualité du médicament théoriquement, ces règles devraient permettre de recommencer une étude dans des conditions expérimentales identiques.

Les procédures (Standard Opérative Procédure ou SOP) sont des documents créés par chaque laboratoire et qui garantissent une exécution continue, formelle, sans distorsion des actes techniques, ainsi, le marquage des animaux, l'étiquetage du matériel, des produits, des appareils et des prélèvements sont les bases élémentaire d'une expérimentation rigoureuse.

En effet, les données brutes (cahiers de laboratoire, enregistrements, observation...) sont datés et signés lorsqu'elles sont manuscrites, elles ne doivent pas comporter de surcharges ; les rectification éventuelles sont à expliciter. L'unité de contrôle de qualité en vérifiant le respect du protocole et devant impérativement être indépendante du laboratoire d'expérimentation et d'autre part les conditions dans lesquelles les études effectuées sont planifiées, exécutées, surveillées, enregistrées, rapportées et archivées.(27)

4.2.3. Organisation Internationale de Standardisation :

L'Organisation Internationale de Standardisation ISO est un organisme de normalisation international composé de représentants d'organisations nationales de normalisation de 161 pays. Cette organisation a pour but de produire des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux appelées normes ISO. L'ISO définit deux (02) grands types de normes :

Des normes techniques et des normes de gestion ainsi que les procédures de certification à suivre.

La norme est un document écrit non obligatoire accessible à tout donnant les recommandations utiles pour une action correcte et d'utilisation répétée ou continue.

4.2.3.1. Norme ICH :

L'objectif de l'Internationale Conférence of Harmonisation est de faire des recommandations tendant à mieux harmoniser.

L'interprétation et l'application des directions techniques et des exigences relatives à l'homologation des produits afin de diminuer les cas d'application des expériences aux quelles on procède durant la recherche et le développement des nouveaux médicaments et à leur mise à disposition, tout en maintenant toutes les précautions relatives à la qualité, à leur sécurité d'emploi et à l'efficacité des produits, ainsi qu'aux règles à protéger la santé publique. (5).

4.2.3.2. Norme ISO 9000 :

Les normes ISO sont basées sur une démarche volontaire, consensuelle entre client et fournisseur.

- **ISO 9000 :** Les normes de la série 9000 ainsi que les certifications de produit de nombreuses exigences quant à la maîtrise d'équipements de contrôle de mesure d'essais.

- **ISO 9001** : Norme pour l'assurance de la qualité en conception/développement, production, installation et soutien après la vente.
- **ISO 9002** : Norme pour l'assurance de la qualité en production et installation.
- **ISO 9003** : Norme pour l'assurance de la qualité en contrôle et essais finals.
- **ISO 9004** : Gestion de la qualité et élément de système qualité. Lignes directives.

4.2.3.3. La norme ISO 9001 version 2000 (utilisé à SAIDAL) :

La norme ISO 9001 version 2000 représente une étape vers un gestion de la qualité totale en s'écartant de l'esprit assurance qualité des version 87 et 94. Dans un sens, on peut dire que cette nouvelle version s'attache plus au fond (orientation client, système, amélioration continue) qu'à la forme. Le titre de cette nouvelle version est : « système de management de la qualité - exigences ».

Avant 2000, la norme ISO 9001 était divisé en 3 normes :

- ISO 9001.
- ISO 9002.
- ISO 9003.

Elles ont été supprimées et remplacées par la version 2000 de la norme ISO 9001. (5)

4.2.4 : qu'est ce que la pharmacopée ?

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrants dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettent d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Le rôle de la pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique, ces normes font autorité pour toute substance figurant dans la pharmacopée ; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour .

La pharmacopée est donc indispensable à tous les utilisateurs de matière première pharmaceutique, aux laboratoires chargés des contrôles de qualité et aux services d'enregistrement des médicaments (28).

4.3: Les niveaux de contrôle de qualité :

Dans la fabrication de médicaments, le contrôle de qualité occupe une place très importante pour des raisons évidentes de santé publique. Les contrôles- appelés analyses dans l'industrie pharmaceutique- sont donc incontournables et sont soumis à une réglementation très stricte. Plusieurs types d'analyses sont effectués à différents stades de fabrication des médicaments : analyses physiques, chimiques et biologiques sur des prélèvements de matière première, de produits semi- fini ou de produits finis.

La figure illustre la place qu'occupe le contrôle de la qualité entre les principales phases de fabrication d'un médicament. (29)

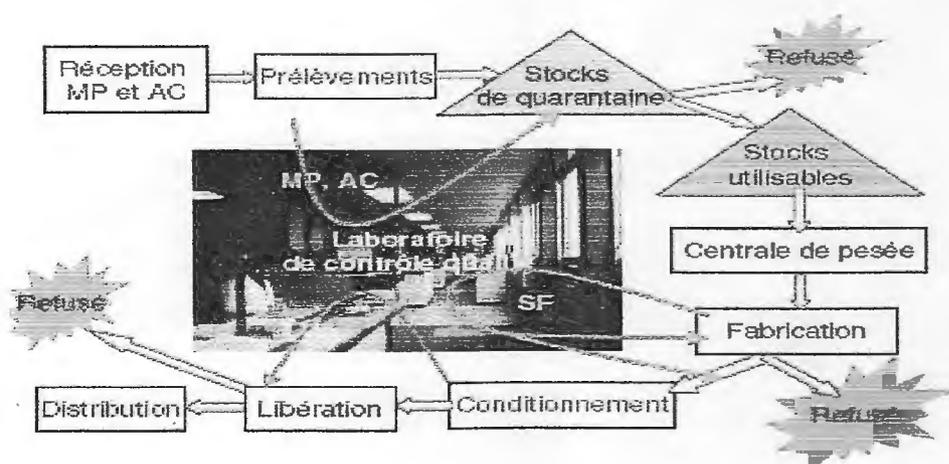


Figure-6- : Place du contrôle de la qualité dans les phases de fabrication d'un médicament (29)

Echantillonnage :

Echantillonnage peut être nécessaire à diverses fins par exemple : autorisation de mise en circulation des lots, contrôle en cours de fabrication, inspection pour le dédouanement pour la recherche d'une détérioration, etc..

Les opérations relatives à l'échantillonnage doivent être effectuées avec soin, au moyen des matériels et des outils appropriés, Toute contamination de l'échantillon risque de compromettre la validité des analyses ultérieures (30)

La méthode d'échantillonnage doit être adaptée au but recherché, aux types de contrôle à pratiquer sur les échantillons et à la substance à échantillonner, la méthode d'échantillonnage doit être décrite sur un protocole écrit. (23)

La méthode d'échantillonnage doit tenir de l'homogénéité et de l'uniformité du matériel.

Les échantillons doivent être conservés conformément aux instructions de stockage pour le médicament en question ; la fermeture et l'étiquette du récipient doivent être d'un modèle qui permette de déceler toute ouverture non autorisée.

On nome échantillon de réserve les échantillons suffisamment de chaque lot des médicaments utilisé pour l'étude, avec leur caractéristiques et le résultat des analyses effectuées et qui doivent être conservés pour référence dans les conditions appropriés conformément à la réglementation nationale. Les autorités compétentes peuvent demander que ces échantillons de réserve leur soient remis pour une nouvelle vérification des produits. (26)

4.3.1 le contrôle des matières premières et des articles de conditionnement :

L'inspection d'arrivée est l'inspection de produits (matière première, produit semi-fini, composants, ... etc.) à leur livraison par les fournisseurs le but de l'inspection d'arrivée est d'empêcher que des produits qui ne répondent pas aux exigences de la qualité, soient incorporés dans la production et y causent des problèmes ou en altérant la qualité. Il s'ensuit que l'inspection ou le contrôle d'arrivée est effectué avant l'emmagasinage des produits reçus, ou leur utilisation dans la fabrication. (31)

Le contrôle est porté sur la pureté et l'identification des matières premières que ce soit des matières ou substance actives d'origines minérales ou organiques, substances additives, et matériaux de conditionnement (de même que l'étiquetage et la documentation).

4.3.2. Le contrôle pendant le processus de fabrication :

L'inspection du processus de production a pour but d'éviter la fabrication de produits dont la qualité est inacceptable, de plus elle fournit des données qui seront utilisées pour prendre une décision relative au produit (l'accepter ou le rejeter) et au processus de fabrication (le laisser tourner ou l'arrêter).

L'inspection du processus de fabrication peut prendre plusieurs formes :

- Inspection du premier produit sorti de la chaîne.
- Inspection volante.
- Inspection par l'opérateur.
- Inspection du dernier produit sorti de la chaîne
- Inspection hors atelier. (31)

Le contrôle est effectué généralement avant le lancement de la production à l'échelle industrielle ; les prélèvements devant se faire en des points où il serait capable de rectifier une erreur avant que le produit n'arrive au stade irrécupérable par des mesures simples et rapides comme le pH, l'humidité, densité, friabilité,....

Un deuxième niveau de contrôle sera au cours de la fabrication (contrôle en ligne) durant lequel nous pouvons décider de la continuation ou de l'arrêt de la production. (32)

Le contrôle en cours de fabrication est porté sur

- locaux et matériels.
- Personnel.
- La documentation.
- Atelier de production (inspection des procédés).
- Produits finis.
- La conservation.
- La distribution

Quant à l'inspection des procédés et avant de lancer une production, il faut impérativement vérifier :

- Le vide de l'atelier, c'est-à-dire l'absence de toutes traces du lot précédant (produit ou document), en suivant une procédure préétablie ;
- L'inspection à l'entrée de l'atelier et éventuellement sur les machines du non médicament et du numéro de lot à fabriquer ;
- La présence des procédures à suivre y compris la formule de produit pour assurer la conformité aux exigences réglementaires inscrites sur l'étiquette et le document type de production servant à la fabrication de chacun des produits, lequel sera évalué et le cas échéant, approuvé par un préposé à l'assurance de la qualité. (33)
- Le bon état du matériel.
- Le réglage de la ventilation et des conditions d'ambiance.
- La présence de toutes les matières premières ainsi que la concordance des dénominations et des quantités avec les documents de fabrication du lot à fabriquer.

Pendant les opérations elles mêmes, le personnel doit veiller à la mise en œuvre et au bon déroulement de chaque opération, il effectue les vérifications selon une périodicité définie et note les résultats à la fin des opérations, le rendement global est enregistré, les produits en vrac sont placés dans des récipients bien adaptés, convenablement étiquetés et acheminés, avec le dossier de lot vers un lieu de stockage ou l'atelier de conditionnement, les produits défectueux sont réunis pour être, selon les cas, détruits ou retraités, le vide d'atelier et le nettoyage sont vérifiés (5).

4-4-Les méthodes de contrôle de la qualité:

4.4.1. L'enregistrement:

Sont présentés ci-après les principes et les règles qui régissent l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament délivrée lors de son enregistrement. (1)

1.1. l'enregistrement d'un médicament :

Pour enregistrer un médicament, il existe différents types de procédures : nationale, par reconnaissance mutuelle, centralisée.

Dans les trois cas, le dossier est évalué en France par l'AFSSAPS selon les critères d'une AMM qui quelque soit la procédure choisie sont, la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. L'évaluation de ces critères repose sur un système d'expertise externe et interne au sein de groupes de travail spécialisés. (1)

1.2. Les types de procédures d'enregistrement :**1.2.1. La procédure d'enregistrement au niveau national :**

Les rapporteurs internes ou externes à l'AFSSAPS rédigent chacun un rapport. Ces rapports sont ensuite la base de la discussion qui a lieu lors des réunions du groupe de travail, afin de fournir un avis de la commission d'AMM. Après avoir pris avis de la commission d'AMM et après avoir éventuellement notifié à la firme demandeuse des mesures d'instruction ou un « projet de rejet » de directeur général de l'AFSSAPS ou son délégué accorde ou rejette la demande d'AMM au niveau national. (1)

1.2.2. La procédure de reconnaissance mutuelle :

Elle est obligatoire depuis le 1^{er} Janvier 1998 pour obtenir l'AMM dans plusieurs pays de l'Union Européenne (UE). Les pays concernés sont appelés états membre concernés ou CMS, le pays qui a donné la 1^{er} AMM est appelé état membre de référence ou RMS. Dans un délai de 90 jours, les CMS doivent reconnaître l'AMM proposé par le RMS et se mettre d'accord sur le même résumé des caractéristiques autrement une procédure d'arbitrage est enclenchée. Lorsque la France est CMS ou RMS, c'est l'AFSSAPS qui gère la procédure selon les critères et le mode de fonctionnement. (1)

1.2.3. La procédure centralisée :

La procédure centralisée permet l'accès direct d'un médicament à l'ensemble du marché communautaire avec un dossier unique, une seule évaluation scientifique ; un même libellé de l'AMM et une information commune en 22 langues incluant un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice

d'information du patient et l'étiquetage, un seul titulaire et un seul nom commercial. (1)

La procédure est coordonnée par l'EMA (Agence européenne des médicaments basée à Londres), chargée de coordonner les ressources scientifique existantes mises à sa disposition par les états membre en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments.

Après réponse de la firme aux questions résiduelles, un rôle a lieu au sein du comité pour les spécialités pharmaceutiques à usage humain (CHMP) après opinion positive du CHMP, la commission européenne émet une décision et les documents suivants sont émis :

- RCP/ notice d'information du patient/ étiquetage.
- Conditions de fabrication et d'importation.
- Conditions de prescription et de délivrance.
- Rapport d'évaluation du CHMP et éventuellement lettre d'engagement de la firme de se conformer aux demandes du CHMP. (1)

4.4.2 : contrôle physicochimique :

Il est bien évident que le premier geste de l'analyse en face d'un médicament, principe actif ou excipient est de s'assurer de l'authenticité du produit qu'il a mission de contrôler. L'identification pourra dans certains cas être déjà un critère de pureté en particulier lorsqu'elle sera réalisée au moyen d'une mesure physique. (34)

.Toute fois, la tâche d'identifier une substance ne doit pas être confondue avec l'évaluation de sa pureté ou la détermination de sa concentration- même si, ces trois aspects sont complémentaires. (35)

4.4.2.1 : le choix d'une méthode d'analyse :

En contrôle de produit fini, l'analyste doit développer une méthode parfaitement spécifique du produit à doser, toutes les interférence avec d'autres principes actifs associés, excipients doivent être évitées. La sensibilité de la technique est une notion qui peut paraître surprenant en contrôle de médicament.

Les critères de choix sont nombreux, il faut citer entre autres :

- Les contextes de l'analyse (équipement du laboratoire).
- La physicochimie du principe actif et des excipients (36)

4.4.2.1.1. Le contexte de l'analyse :

D'une manière générale, le dosage doit permettre de s'assurer avec de maximum garantie pour la santé publique, de la qualité de produit dans un minimum de temps et au moindre coût.

Il ne faut pas oublier que le produit fabriqué à partir de matière première pharmaceutique conforme, soit à une monographie officielle (pharmacopée), soit un cahier de charge analytique très strict. Ainsi le contrôle des matières premières étant très complet, la démarche logique voudra que le contrôle des produits finis soit le plus simple possible tout en garantissant la sécurité d'utilisation. (36)

4.4.2.1.2. La physicochimie de principe actif et la forme pharmaceutique :

Les médicaments se définissent par leur infinie variabilité de dose et parfois par leur complexité de formulation galénique ; il faut abandonner l'idée que la forme pharmaceutique est un milieu simple, posant peu de problèmes, la simple variation d'un excipient, d'un conservateur, le changement de la nature du sel de principe actif, peuvent rendre absolue une méthode de dosage par ailleurs parfaitement validée.

C'est dans ce sens que concevoir un dosage d'une molécule médicamenteuse en dehors de son véhicule galénique. (36)

a- les médicaments acides :

pour ces molécules, les techniques acidimétriques ne peuvent pas être employées qu'en milieu neutre ou quand le pH n'est pas ajusté pour une raison de stabilité des principes actifs dans tous les autres cas (ajustement d'un pH en cours de fabrication, addition d'un principe actif basique), l'acidimétrie directe est impossible. (36)

b- les médicaments basiques :

Ce groupe constitue la majorité de médicament (sous forme de base et de sel de base). Ici les bases et leurs sels forment un même ensemble car les méthodes

directes de protométrie en milieu non aqueux ne sont que rarement applicables dans le contrôle des formes pharmaceutiques.

En effet, les techniques en milieu non aqueux exigent par définition l'évaporation à sec de toutes les prises d'essais liquides, cette évaporation est longue et peut dégrader chimiquement le principe actif ainsi que l'excipient (caramélisation du glucose par exemple). L'analyste devra donc se tourner vers des méthodes physiques de type absorptiomètre dans l'UV/vis. (36)

4.4.2.2. Méthodes physiques :

2.1. La spectrophotométrie :

La spectrophotométrie est une analyse d'une particule par un spectrophotomètre qui mesure en fonction de la longueur d'onde le rapport des valeurs d'une même grandeur photométrique relative au faisceau de rayonnement. Le faisceau de rayonnement est le type de propagation de l'énergie sous forme d'onde ou particule. Les méthodes spectrophotométriques les plus importantes sont :

- spectres dans le domaine de la lumière visible ou ultra violette (UV/visible) ;
- spectre dans le domaine de la lumière infrarouge (IR) ;
- spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) ;
- spectre de masse (MS). (37)

En contrôle, c'est généralement la reconstitution d'un témoin contenant l'excipient qui est adaptée car elle est plus simple et ne nécessite aucun appareillage particulier.

La Bromhexine d'Hcl (principe actif) absorbe dans l'UV donc les réactions colorées ne doivent pas être mise en œuvre, en effet, leur utilisation s'accompagne toujours de consommation de réactif et de manipulation qui peut diminuer la précision des techniques.(37)

2.2. La spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible :

2.2.1. Introduction :

L'absorption moléculaire dans la région ultraviolette du spectre électromagnétique présente un très grand intérêt pour le chimiste, car elle dépend de la structure électronique de la molécule.

Chaque molécule organique qui absorbe dans l'UV est définie par son spectre d'absorption (une ou plusieurs bandes) et chaque bande d'absorption est caractérisée par la longueur d'onde du maximum d'absorption. (37)

Les spectrophotomètres sont construits de la manière suivante :

- Source de lumière (UV ou/et Visible) avec un spectre continu.
- Monochromateur (filtre, prisme ou réseau, permettant d'obtenir de la lumière monochromatique).
- Fixation pour deux cuvettes de même épaisseur :
 - Cuvette de référence pour un solvant pur.
 - Cuvette pour l'échantillon.
- Détecteur assurant la transformation du signal optique en électrique.
- Amplificateur électrique (amplifie le signal).
- Afficheur. (37)

2.2.2. Application :

a. Applications qualitatives :

Les spectres UV fournissent généralement moins de renseignement sur la structure moléculaire des composés comparés aux spectres infra rouge, néanmoins on les utilise soit pour confirmation, soit pour identification grâce à la comparaison avec les spectres de référence. (37)

b. Applications quantitatives :

C'est une méthode rapide et précise, basée sur l'exploitation de la relation de Beer-Lambert qui relie l'absorption à la concentration des molécules en solution pour une longueur d'onde donnée. (37)

2.3. La spectrophotométrie infrarouge : (IR)

La spectrophotométrie infrarouge IR, est une méthode physique d'analyse fondée sur l'absorption de photons très énergétiques permettant de modifier l'énergie de vibration des molécules (vibration, rotation par les composés gazeux). (38)

2.4. La détermination du point de fusion :

Parmi les méthodes utilisées, on trouve celle en tube capillaire, le point de fusion déterminé par cette méthode correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte, passe à l'état liquide.(38)

2.5. Détermination du pouvoir rotatoire :

Le pouvoir rotatoire d'un liquide est l'angle dont tourne le plan de polarisation de la lumière polarisée traversant ce liquide.

Selon que le plan de polarisation tourne dans le sens des aiguilles d'une montre ou en sens inverse, l'observateur regardant en direction de la source lumineuse, la substance est dite dextrogyre (+) ou lévogyre.(38)

2.6. Détermination de l'indice de réfraction :

L'indice de réfraction d'une substance, est le rapport de la vitesse de la lumière dans le vide à sa vitesse dans la substance. Il dépend de la longueur d'onde de la lumière utilisée pour la mesure ainsi que la température. (38)

Pour mesurer l'indice de réfraction d'un échantillon liquide, on suit les étapes suivantes :

- mettre en marche le système de contrôle de la température.
- Après allumage de l'appareil, mettre quelques gouttes d'échantillon entre les deux faces des « prismes ».
- Regarder dans l'oculaire et tourner le bouton de réglage de l'indice de réfraction pour amener les zones sombres et éclairées au centre du réticule.
- Noter la valeur de l'indice de réfraction d'après le point de rencontre du trait vertical avec l'échelle supérieure.

A noter que la surface des prismes est fragile et il est facile de les rayer, c'est pourquoi on prend quelques précautions quand on se sert d'un réfractomètre :

- Eviter de toucher le prisme avec la pointe du compte gouttes au moment de déposer l'échantillon ;

- Nettoyer les prismes avec du papier très doux ou du coton hydrophile imbibé d'alcool ou d'éther de pétrole selon la nature de l'échantillon.
(39)

2.7. La conductivité :

La conductivité d'une solution (K) ou (C) est par définition l'inverse de la résistivité, celle-ci est définie comme étant le quotient du champ électrique par la densité du courant. L'unité de la conductivité dans le système international est le siemens par mètre (s.m^{-1}). Dans la pratique, la conductivité électrique d'une solution est exprimée en siemens par centimètre (s.cm^{-1}) ou en microsiemens par centimètre ($\mu\text{s.cm}^{-1}$).

L'appareil utilisé est le conductimètre.

La conductivité de la solution à examiner est déterminée après étalonnage de l'appareil avec l'une des solutions étalons, la cellule de mesure doit être rincée à plusieurs reprises avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R préparée à partir d'eau distillée R, puis deux (02) fois au moins avec la solution aqueuse à étudier à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ou à la température prescrite dans la monographie puis les mesure successives seront effectuées. (35)

2.8. Perte à la dessiccation :

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m. la dessiccation est effectuée à la température prescrite $\pm 2^\circ\text{C}$ soit dans un dessiccateur, sous vide, sous vide poussé, ou à l'étuve avec indication d'un intervalle de température.

La substance à examiner est placée dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner. la dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante, ou pendant la durée prescrite à l'aide d'un des procédés décrits ci-dessus.(35)

4.4.2.3. Méthodes physico-chimiques :

3-1- la chromatographie :

La chromatographie est un procédé physico-chimique de séparation des constituants d'un mélange homogène liquide ou gazeux. Il s'agit d'un procédé

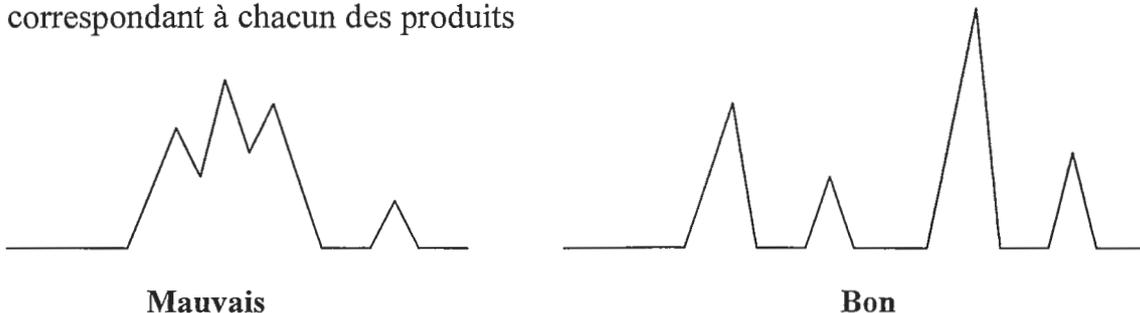
dont l'application est très vaste d'autant plus que beaucoup de mélanges hétérogènes ou sous forme solide peuvent être transformés en phase liquide par emploi d'un solvant. De toutes les méthodes analytiques instrumentales, la chromatographie est celle qui a le plus grand domaine d'application et par-là elle occupe une position dominante; aucun laboratoire d'analyse ne saurait l'ignorer. (40)

❖ -Chromatographie à haute performance : (HPLC)

L'HPLC a pour objet plus qu'une analyse quantitative que qualitative, car il paraît difficilement envisageable de balayer tout l'intervalle de longueurs d'onde accessibles pour détecter n'importe quel produit contenu dans la solution étudiée. (41)

Application de la chromatographie (HPLC) à l'analyse :

Une bonne séparation se traduira par une séparation distincte des pics correspondant à chacun des produits



Un chromatogramme doit être parfaitement reproductible. La composition de la phase mobile est un paramètre particulier à l'HPLC, il faut donc préciser pour chaque analyse :

- Le type de colonne : marque, nature, diamètre, longueur....
- La nature de l'éluant : solvant, si c'est un mélange, préciser sa composition, débit, mode de détection.
- La quantité injectée, le début de l'injection sur le chromatogramme, la sensibilité du détecteur. (37)

3-2. Détermination du pH :

Le pH est un terme indiquant la concentration des ions hydrogène dans une solution. C'est une mesure de l'acidité de la solution, par définition, le pH

« pouvoir hydrogène » est l'opposé du logarithme de la concentration des ions H^+ (protons) : $pH = -\log_{10} [H^+]$, $[H^+]$ étant la concentration des ions H^+ en moles/litres. (37)

Effectuer trois déterminations sur le même échantillon pour essai. (37)

4-4-3: Contrôle pharmacotoxicologique:

La toxicologie contribue à définir la sécurité d'emploi du médicament dans un laboratoire pharmaceutique, elle a pour rôle de trier et de hiérarchiser les molécules dans une série chimique dans un premier temps, en s'appuyant sur des critères et des modèles définis simples et de rechercher, dans un second temps, à l'aide d'études beaucoup plus sophistiquées, les effets indésirables potentiels des produits qui n'ont pas été rejetés. (42)

Un produit est reconnu comme toxique, lorsqu'il provoque des troubles parfois mortels, après pénétration dans l'organisme ou contact local à dose unique et forte, ou à doses faibles et répétées. (42)

4-4-3-1: Evaluation de la toxicité aigue:

Est une toxicité après une administration unique, elle se définit comme l'étude quantitative et qualitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament. (43)

A/ Détermination de la DL_{50} :

La DL_{50} c'est la dose ou la concentration pouvant entraîner 50% de mortalité (d'animaux d'expérience) dans un délai de 72 Heures. La DL_{50} est exprimée en mg (g)/Kg. La détermination de la DL_{50} consiste à établir une relation entre une dose et un ou des effets considérés comme toxiques. (42)

B/Le test d'innocuité:

Ce test permet de rechercher une toxicité non commune du produit :

- la dose étudiée est égale à la dose maximale tolérée (DMT) pendant une durée de 72 Heures.
- L'observation des animaux durant toute la période du traitement
- L'examen des principales fonctions de l'organisme (44).

C/Recherche des pyrogènes:

Les pyrogènes sont des endotoxines libérés par des germes dans le produit et qui provoquent une élévation de température de l'organisme, donc les préparations liquides doivent être apyrogènes c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par administration une brusque élévation de température.(5)

-Essais :

Deux tests sont utilisés pour la mesure de la température de l'organisme :

- un test in vivo (sur le lapin)
- un test in vitro (le test au LAL). (5)

D/Test de tolérance cutané-muqueuse et ophtalmologique**4-4-3-2: Evaluation de la toxicité chronique et sub-aigue**

Selon la CEE: " les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et anatomopathologique consécutives aux administrations répétées de la substance actif ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie et des rythmes d'administration". [CEE, 1983]. (42)

L'appréciation de l'effet toxique varie en fonction des épreuves, des techniques et des critères de classification. (42)

Deux épreuves doivent être réalisées:

- L'une à "court terme", d'une durée de 2 à 4 semaines.
- L'autre à "long terme", 3 à 6 mois voire d'avantage en fonction de la durée du traitement chez l'homme. Cette épreuve ayant pour but de quantifier les limites d'innocuité du produit pour l'espèce traitée. (43)

Les produits imposant une étude de toxicité chronique sont: les substances actives, les excipients utilisés pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, l'association de substances actives, le produit fini. (42)

4-4-3-3:Examen de la fonction reproductrice:

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments faisant soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité male ou femelle, la fonction reproductrice doit être contrôlée de manière adéquate.(43)

➤ Conditions de l'examen de fertilité:

- au moins 1 espèce (rat en général)
- 03 niveaux de dose.
- 24 animaux de chaque sexe.
- Suffisamment tôt avant la phase de copulation (si rat: male=7j, Femelle=14j). (44)

4-4-3-4:Toxicité embryo-foetale et toxicité périnatale:

Ces études ont pour but d'examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament est administré à la femelle au cours de la gestation. Ces résultats n'ont qu'une valeur prévisionnelle limitée pour l'homme mais ils permettent de recueillir des informations physiopathologiques importantes lorsqu'ils mettent en évidence une toxicité pour une espèce animale donnée. (43)

4-4-3-5:Pouvoir mutagène:

L'étude du pouvoir mutagène doit révéler les changements occasionnés par une substance sur le matériel génétique d'individus ou de cellules, ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs.

Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance. Ces changements causés au patrimoine génétique peuvent se situer au niveau des gènes, des chromosomes ou du génome.

4-4-3-6:Pouvoir cancérogène:

Les effets cancérogènes doivent être recherchés:

- 1) Pour les produits présentant une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes.
- 2) Pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes.
- 3) Pour les produits ayant donné des résultats douteux aux tests de mutagenèse ou à d'autres tests courts de cancérogenèse.
- 4) Eventuellement, pour les substances entrant dans la composition de médicament susceptibles d'être régulièrement administrés au cours d'une période substantielle de la vie. (43)

4-4-3-7:toxicité locale:

Ces essais doivent montrer que le médicament est toléré aux sites du corps humain avec lesquels il peut être en contact. Les méthodes de recherche doivent être permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physico-chimiques liés à l'administration des médicaments, des effets toxicologiques ou pharmacodynamique. (43)

4.4.4. Contrôle de bioéquivalence :

La bioéquivalence est le troisième critère de qualité au sens large du terme mais qui, selon les recommandations ICH (International Conférence on Harmonisation), se rapporte indirectement à la notion d'efficacité (45).

4.4.4.2. La biodisponibilité et la bioéquivalence :

La notion de bioéquivalence recouvre plusieurs aspects: équivalence pharmaceutique, biodisponibilité, valeurs de C_{\max} (pic de concentration

plasmatique) et T_{max} (délai d'apparition de ce pic après la prise du médicament) similaires, ce qui permet d'assurer l'équivalence thérapeutique (21)

4.2.1. La biodisponibilité :

Elle est définie par la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action (45).

La biodisponibilité est un paramètre qui rend compte de la quantité de principe actif qui passe dans la circulation générale et de la vitesse à laquelle elle y parvient.

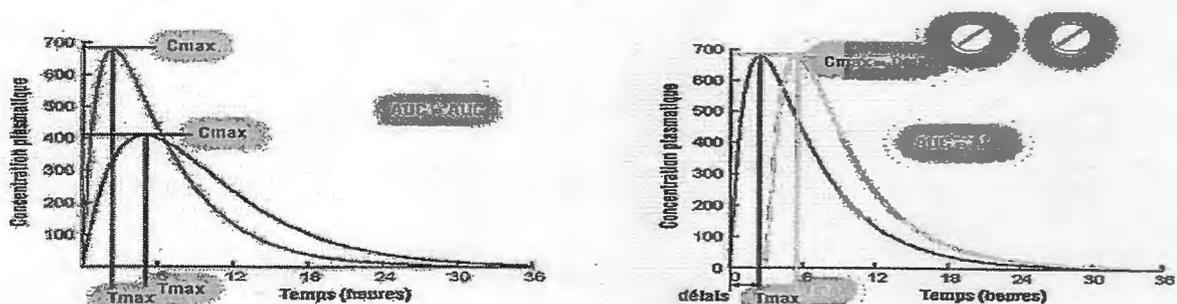


Figure-7:-la vitesse d'absorption

- La biodisponibilité absolue :

Représente la fraction totale du produit qui atteint la circulation sanguine.

La biodisponibilité d'un médicament se situe donc toujours entre 1(100%) et 0(0%). Idéalement, cette valeur devrait être élevée pour des raisons de reproductibilité dans des conditions physiologiques variables (21)

- La biodisponibilité relative :

Elle est la biodisponibilité de la forme orale d'une substance par rapport à celle de la forme orale d'un produit de référence.

La biodisponibilité relative d'un médicament générique sera ainsi comparée à celle de produit princeps administré par la même voie et donc par la voie intraveineuse qui représente la biodisponibilité maximale..... (21).

4.2.2. La bioéquivalence :

Elle est définie par l'équivalence des biodisponibilités. A l'heure actuelle, la connaissance des problèmes de qualité se doit de prendre de plus en plus d'importance dans les approvisionnements en médicament. Il importe donc d'adopter une démarche pragmatique concernant la notion de bioéquivalence... (45)

Deux médicaments sont réputés bioéquivalents si leur biodisponibilité, c'est-à-dire la quantité de principe actif qui atteint la circulation générale sous forme inchangée et la vitesse à laquelle il y parvient, est identique... (46).

Le paramètre pharmacocinétique qui mesure la quantité de principe actif ayant atteint la circulation est l'aire sous la courbe (area Under the curve, AUC), tandis que la vitesse d'absorption est quantifiée par la concentration (C_{\max}) et le temps au pic (T_{\max}) ... (20).

Le non - bioéquivalence peut être due à des différences de quantités absorbées ou de décalage temporel de l'absorption, que cela soit souhaité ou non. Dans ces cas, on ne peut alléguer d'une équivalence thérapeutique (46)

La preuve de la bioéquivalence est apportée par une méthode d'évaluation statistique appropriée (par exemple intervalle de confiance, puissance du test). Si cela s'avère opportun (par exemples : pour les médicaments topiques), la concentration plasmatique peut être remplacée par la mesure quantitative de l'effet pharmacodynamique significatif (par exemple : bronchodilatation pour adrénergiques-béta)... (47)

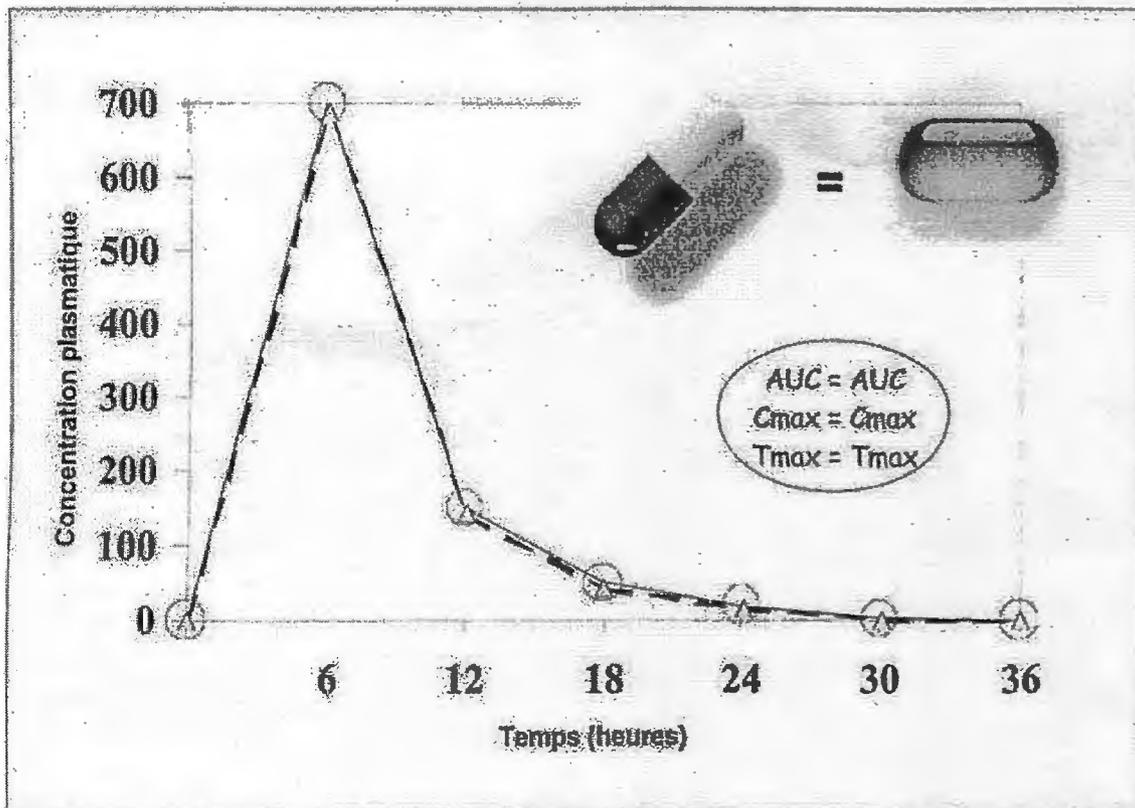


Figure-8:-profils plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents (20)

4.2.3. L'exemption d'études de bioéquivalence:

L'exemption de démonstration de bioéquivalence signifie que les médicaments sont présumés bioéquivalents.

Selon la ligne directrice « Guidelines for the conduct of bioéquivalence studies for veterinary medicinal products », il existe 7 cas d'exemption de bioéquivalence pour un médicament générique d'un médicament ayant la même composition quantitative et qualitative en substance active et la même forme galénique :..... (48).

A/ Solution administrée par voie intraveineuse ;

B/ Solution administrée par une voie parentérale ou orale, contenant les mêmes excipients en même quantité et de même qualité.

C/ Formulation identique (substance active et excipients identiques ainsi que les propriétés physico- chimiques (concentration identique, profil de

dissolution, forme cristalline, dosage et distribution similaire de la taille des particules avec procédé de fabrication identique) et démonstration de la biodisponibilité de la formulation de référence dans les espèces cibles ;

D/ Médicament administré par voie orale qui n'est pas absorbé ;

E/ Forme soluble orale (solution, sirop,..) Sans excipients pouvant modifier l'absorption de la substance active ;

F/ Même fabricant et même composition à l'exception des colorants, arômes et conservateurs qui n'ont pas d'influence sur l'absorption de la substance active ;

G/ solution anesthésique volatile pour inhalation.

Si les conditions des sept cas d'exemption sont remplies, les deux médicaments sont présumés bioéquivalents.

Donc sur ce principe, leurs temps d'attente doivent être identiques (le temps d'attente d'un médicament générique est égale au temps d'attente du médicament de référence sauf si une démonstration contraire est fournie). (48)

4.2.4. L'étude de bioéquivalence :

Les études de bioéquivalence sont indispensables pour la mise sur le marché de médicaments génériques. Il s'agit d'études randomisées croisées, d'administration de doses uniques dans des conditions contrôlées.

Ces études se font chez le volontaire sain et sur un nombre de douze sujets au moins. Le nombre de sujets dépend bien entendu de la variabilité inter-individuelle.... (21).

4.2.4.1. Etude de bioéquivalence (In vivo) :

Pour certains médicaments et formes galéniques, les preuves de bioéquivalence in vivo sont considérées comme particulièrement importantes.

On peut citer comme exemples :

A/ les produits à libération immédiate administrés par voie orale dotés d'une action systémique.

B/ les produits à action systémique destinés à être administrés par une voie autre que la voie orale ou la voie parentérale (dispositifs transdermique, suppositoires, etc.).

C/ les produits à libération continue et autre types de produits à libération modifiée destinés à agir par absorption systémique.

D/ les associations en proportion fixes, ayant une action systémique.

E/ les produits à action non systémique ne se présentant pas sous forme de solution (26)

4.2.4.2. Etude de dissolution comparative (bioéquivalence In vitro) :

Une étude de dissolution comparative (épreuve de dissolution In vitro) va permettre de comparer les profils de dissolution de deux médicaments.

Cette étude peut « dispenser » d'une étude de bioéquivalence en cas de similarité ou de très grande rapidité de mise en solution.

L'étude de dissolution doit être complétée de données permettant de faire une extrapolation In vitro – in vivo (notamment information sur le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale), selon la ligne directrice «Guideline for the conduct of bioéquivalence studies of veterinary medicinal products». Dans le cas d'un médicament générique (même composition qualitative et quantitative de substance active), il y a deux situations où une étude de dissolution comparative est possible et limite le nombre d'étude de bioéquivalence :

A/ pour une gamme de comprimés qui présentent une cinétique linéaire, et dont la proportion en substance active dans les médicaments A et B est la même ; l'étude de bioéquivalence entre les médicaments peut être réalisée avec la taille la plus élevée.

Et des études de dissolution comparative peuvent être réalisées entre les différentes tailles de médicament B. ceci évite de réaliser des études de bioéquivalence entre A et B pour chaque taille.

B/ pour des formes orales à libération immédiate avec une mise en solution rapide et dont la substance active est hautement soluble et présente une perméabilité élevée, une étude de dissolution comparative peut être réalisée sans qu'il soit nécessaire de réaliser une étude de bioéquivalence(48)

CHAPITRE 5

***LES MEDICAMENTS DE
L'APPAREIL RESPIRATOIRE***

II-5-1. Les maladies du système respiratoire :

Le système respiratoire est particulièrement vulnérable aux maladies infectieuses, parce qu'il est exposé aux agents pathogènes de l'air. Nous nous pencherons ici sur les troubles respiratoires que les solutions buvables « BROMHEXINE » et « SALBUTAMOL » peuvent les traiter : la Broncho-pneumopathie chronique obstructive, la bronchite et l'asthme. (49)

- **La bronchite aiguë :**

Elle se déclare généralement à la suite d'un rhume ou d'une grippe chez les personnes en bonne santé, elle dure à peine quelques jours (10 à 11 jours) et ses manifestations restent bénignes.

Elle peut cependant prendre des proportions plus graves chez celles dont le système respiratoire est déjà fragilisé par une autre maladie.

- **La bronchite chronique :**

Cette maladie se caractérise par une inflammation des bronches qui provoque le rétrécissement des voies respiratoires et leur obstruction par le mucus afin de tenter de libérer ses voies respiratoires obstruées, la personne tousse beaucoup.

- **L'emphysème :**

Dans cette maladie moins fréquente, les alvéoles des poumons perdent leur élasticité, se déforment peu à peu ou se rompent lorsque les alvéoles sont détruites ou endommagés les poumons perdent leur élasticité et deviennent incapables de se vider de leur air.

- **La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) :**

Cette maladie se caractérise par un lentement progressif des voies aériennes et des poumons caractérisés par la diminution non complètement réversible des débits expiratoires. (50)

Le tabagisme est le principal facteur de risque de BPCO, elle se traduit typiquement par une toux productive, une expectoration, un essoufflement d'effort, l'infection respiratoire est habituelle et peut aggraver l'évolution de la maladie. (53).

- **Trachéite :**

La trachéite est une inflammation de la muqueuse de la trachée (couche de cellules recouvrant l'intérieur de la trachée) de courte ou de longue durée, plus ou

moins importante mais généralement sans gravité. La trachéite est généralement infectieuse (virale le plus souvent, ou bactérienne), mais elle peut être due également à une irritation après inhalation de substance toxique.

Les trachéites d'origine virale sont les plus fréquentes et se voient essentiellement en automne et au printemps. Elles s'accompagnent généralement de rhume, d'inflammation des voies pulmonaires ou de rhinopharyngite... (49)

- **Toux :**

La toux est la réaction normale à une irritation des voies respiratoires, en particulier des bronches, le plus souvent en lien avec une infection ou une allergie, elle permet d'éliminer les sécrétions des bronches et de la trachée.

La toux est parfois inutile, pénible, et peut épuiser le patient physiologiquement et physiquement, elle est composée :

- D'une phase inspiratoire, pendant laquelle l'air entre dans les poumons.
- D'une phase de compression de l'air à l'intérieur des poumons, alors que la respiration est arrêtée.
- D'une phase d'expulsion, faisant sortir un courant d'air brutal permettant d'éliminer les corps étrangers et le mucus accumulé dans les voies aériennes.

1. Formes de la toux :

La toux est un bon symptôme dans la mesure où elle permet l'élimination du mucus bronchique envahi par les microbes et les toxines, donc il faut distinguer plusieurs formes de toux :

1.1. La toux grasse :

C'est la toux de la grippe et de la bronchite, elle permet de se débarrasser des sécrétions bronchiques infectées.

1.2. La toux sèche :

Correspond le plus souvent à des trachéites. Elle peut également signaler un processus allergique ou un problème vermineux chez l'enfant, ou s'inclure un contexte grippal.

- **L'asthme :**

L'asthme est une maladie inflammatoire non-contagieuse qui affecte les bronches. On trouve dans l'asthme :

- Une inflammation de l'épithélium bronchique, avec notamment un gonflement
- Une broncho-contraction : contraction des muscles lisses bronchiques, ou spasme.
- Une hypersécrétion de mucus.

Tout ceci entraîne une obstruction partielle des bronches, donc une augmentation des résistances des voies aériennes (51)

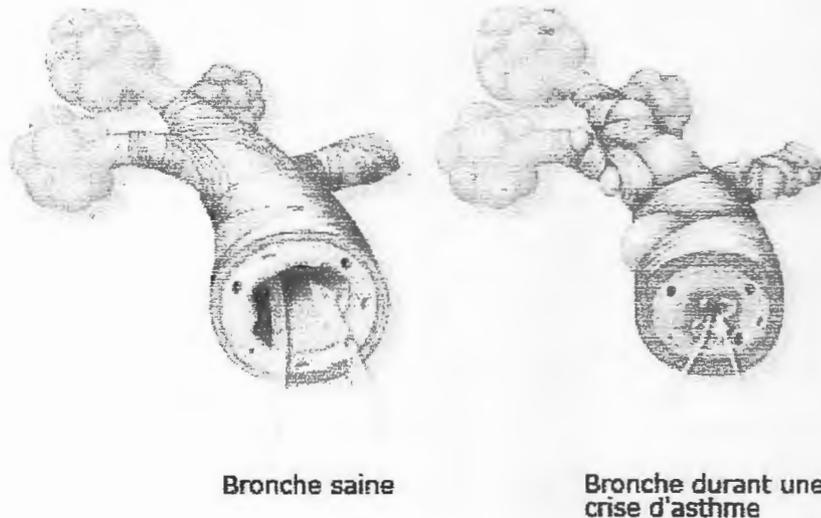


Figure -9-: schéma d'une bronche normale et autre en cas d'une crise d'asthme.
(52)

II-5-2- Les moyens thérapeutiques :

A/Classification :

Les médicaments de l'appareil respiratoire sont des substances qui exercent leur action sur la muqueuse respiratoire, les principaux agents utilisés en thérapeutique sont :

1- Les Mucolytiques :

Un agent mucolytique est une substance (un agent chimique, un médicament) qui fluidifie le mucus pulmonaire « fluidifiant bronchique ».

1-a : Muco-régulateurs :

Ils corrigent les désordres de l'activité cellulaire des éléments glandulaires sécréteurs.

1-b : Mucolytiques vrais :

Ils sont doués d'une action intense et rapide qui se traduit par une diminution de la viscosité et de l'élasticité favorable au transport mucociliaire si la viscoélasticité de la sécrétion bronchique est élevée. (53)

• **Intérêt clinique des mucolytiques administré per os :**

Les mucolytiques administrés par voie orale possèdent quelques avantages et inconvénients :

- Ce sont en général de bons adjuvants
- Ils agissent sur les composants surjectifs de la toux
- Ils ont peu d'effets indésirables
- Par contre leur effet clinique en monothérapie n'a pas toujours été démontré car ils sont souvent associés à des antibiotiques.
- Enfin le prix de certains est élevé (53)

2 - les expectorants :

Le terme expectorant désigne de façon générale ce qui facilite le rejet par la bouche des substances, qui encombrant les voies respiratoires.

Un expectorant est un médicament qui augmente l'expulsion du mucus de la trachée ou des bronches par l'expectoration ou de la toux (51)

3 - les antitussifs :

Un antitussif ou médicament antitussif est un médicament censé arrêter la toux. Les antitussifs se présentent généralement sous forme de sirop et parfois sous forme de comprimés ou pâte à mâcher

Le type d'antitussif adéquat dépend de la nature de la toux :

3-a contre la toux sèche :

Les médicaments utilisés pour traiter la toux sèche sont des antitussifs qui diminuent ce réflexe en agissant sur les centres nerveux de la toux

3-b contre la toux grasse :

En cas de toux grasse, les médicaments destinés à diminuer la viscosité des sécrétions et à faciliter leur remontée et leur élimination. Lors de la toux grasse, les

antitussifs utilisés pour traiter la toux sèche sont bien sur déconseillés car ils entraîneraient une accumulation des sécrétions dans les bronches. (53)

4 - les broncho-dilatateurs :

Un broncho-dilatateur est médicament destiné à traiter ou prévenir la broncho constriction ou bronchospasme, dans des maladies telles que l'asthme, mais aussi l'emphysème et la bronchite.

Les broncho-dilatateurs sont capables d'augmenter le calibre des bronchons en relâchant les fibres musculaires lisses bronchiques. (53)

- **Les médicaments de l'asthme :**

- Les bronchodilatateurs inhalés :**

Deux nombreux médicaments appartiennent à cette catégorie. Ils sont classés en (02) deux groupes : les Béta2-mimétiques et les anti- cholinergiques.

- 1) Les béta2-mimétiques :** (Salbutamol, Fénotérol, Terbutaline)

Ce sont les bronchodilatateurs les plus utilisés. Ils s'agissent sur les récepteurs Béta2 du système (nerveux) sympathiques. Les neurotransmetteurs sont l'adrénaline et la noradrénaline. Ils agissent surtout en décontractant les muscles lisses (des bronches), mais également d'autres organes, par exemple de l'utérus). Ils agissent aussi sur le système cardio-vasculaire en accélérant la fréquence cardiaque.

- 2) Les anti-cholinergiques :**

Rarement utilisés seuls car leur effet bronchodilatateur est moins rapide et moins puissant que les Béta2mimétiques. Ils sont utilisés en association avec eux dans les aérosols doseurs, les inhalateurs de poudre ou lors de la nébulisation. (54)

B/Le Salbutamol (sirop) :

Le Salbutamol est un agoniste des récepteurs B₂-adrénergiques à courte durée d'action, utilisé dans le soulagement des bronchospasmes dans des états tels l'asthme et les broncho-pneumopathies chronique obstructives.(55)

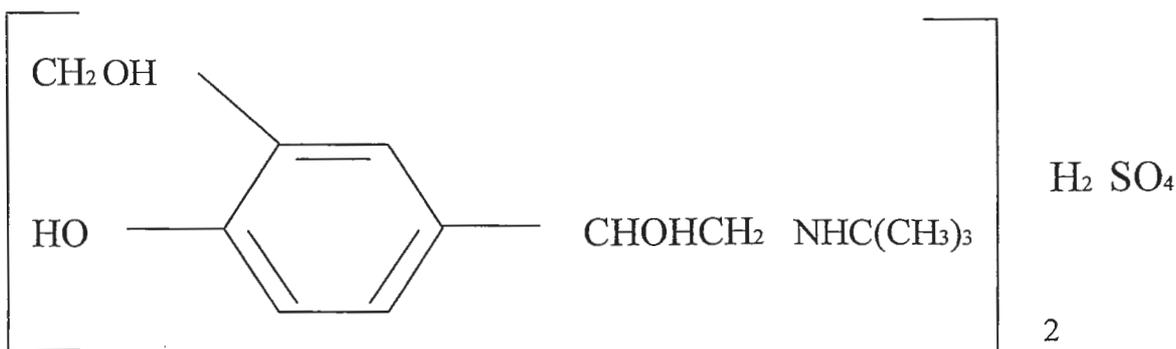
- **Forme et présentation:**

1/La composition:

Tableau-3-: présentation du sirop Salbutamol(55)

Solution buvable	Pour 2 ml	Pour 150 ml
Sulfate de Salbutamol	5 mg	60 mg

2/La formule chimique(57)



3/ La formule brute: $\text{C}_{26} \text{H}_{44} \text{N}_2 \text{O}_{10} \text{S}$

4/ Les excipients et leurs rôles :

Tableau -4-: Les excipients et le rôle du Salbutamol sirop (55) :

Nom	Fonction
Acide citrique monohydrate	Ajustement du PH
Alcool éthylique 96%	Solvant
PHB méthyle	Conservateur antibactérien et antifongique
PHB éthyle	Conservateur antibactérien et antifongique
Saccharose	Edulcorant
Essence de cerise	Aromatisant
Eau purifiée	Solubilisant
Rouge azorubin	colorant

5/ présentation: Salbutamol 2 mg/ 5ml : solution buvable limpide 150 ml.(57)

-Formule chimique (55)

TERT-BUTYLAMINO-2(HYDROXY-4HYDROXYMETHOL-3PHENYL)-1ETHANOL-1.

-Classes chimiques (55)

- AMINOALCOOL
- ETHANOL
- PHENETHYLAMINE

-Indications thérapeutiques:

Traitement symptomatique de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles. (55)

-Propriétés pharmacologiques (55)

- SYMPATHOMIMETIQUE
- SYMPATHOMIMETIQUE BETA
- BETA-2STIMULANT
- BRONCHODILATATEUR
- TOCOLYTIQUE
- VASODILATATEUR

-Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques:

Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action retardée et de courte durée, le SALBUTAMOL est un agoniste des récepteurs bêta adrénergiques, présentant une action plus sélective sur les récepteurs bêta-2 (en particulier bronchiques, utérins et vasculaire) que sur les récepteurs bêta-1 cardiaque. En raison de cette sélectivité, les effets cardiaques sont modérés aux doses thérapeutiques usuelles mais peuvent apparaître à fortes doses.

L'effet bronchodilatateur se manifeste 30 minutes après l'administration orale du sirop, atteint son maximum au bout de deux heures et persiste au moins 5 heures. (55)

1) La biodisponibilité:

La biodisponibilité absolue du SALBUTAMOL, variable d'un sujet à un autre est d'environ 40% en raison, notamment, d'un effet de premier passage hépatique.

Les taux plasmatiques atteignent leur maximum en 2 à 3 heures.

Le métabolite principal, sulfoconjugué est dépourvu d'effets sur les bêtarécepteurs.

La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. (55)

2) L'élimination:

L'élimination, essentiellement urinaire (75 à 80%) se fait en partie sous forme active, en partie sous forme de métabolites inactifs. (55)

3) Effets indésirables:

Peuvent être observés :

- Tachycardie sinusale, troubles de rythme cardiaque, érythème, sueurs, céphalées.
- Allergie cutanée.
- Troubles digestifs (nausées, vomissements).
- Vertiges, tremblement des extrémités, crampes d'origine musculaire.
- Modifications biologiques réversible à l'arrêt du traitement, telles qu'hypokaliémie et augmentation de la glycémie. (55)

« Salbutamol » efficacité et Toxicité:

- **Atténuation des lésions cutanées du lupus érythémateux subaiguë après application cutanée de Salbutamol**

Les lésions cutanées du lupus érythémateux chronique ou subaiguë sont habituellement traitées par corticothérapie locale et antipaludéenne de synthèse parfois par la thalidomide, le méthotrexate ou les rétinoïdes. Mais une place demeure pour de nouvelles possibilités;

Le Salbutamol est « anti-inflammatoire » par ses effets sur les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles. Il inhibe la prolifération des lymphocytes T et leur production d'interféron. Il inhibe également la production de peroxydes et la libération de peroxydase par les granulocytes.

Dans une étude ouverte menée par CLUB DERMAWEB sous responsabilité de DDL Médias, le groupe des chercheurs a traité par une crème contenant 0,5% de Sulfate de Salbutamol 09 (neuf) patients dont le lupus érythémateux résistait au traitement classique.

Les quatre patients atteints de lupus érythémateux (L.E) aigu ont été améliorés en quelques jours et ont obtenu en deux à trois semaines

Une réponse complète ou quasi complète (disparition de l'érythème permanent, avec, au plus de roseurs intermittentes). Sur les cinq patients atteints de l'E chronique, deux seulement ont eu une très bonne réponse.

La crème au Salbutamol a amélioré les lésions débutantes .mais s'est montrée moins active sur les lésions anciennes type kératosique. Une dermatite de contact plutôt irritative qu'allergique s'est produite après quatre à six semaines de traitement dans deux cas, Il n'y a eu ni tremblement ni tachycardie ni aucun effet indésirable systémique.

la toxicité à long terme a été récemment publiée dans une recherche Pubmed de même que dans les sites de la Food and drug administration ; portée sur l'aggravation de l'asthme par les B2agonistes. (56)

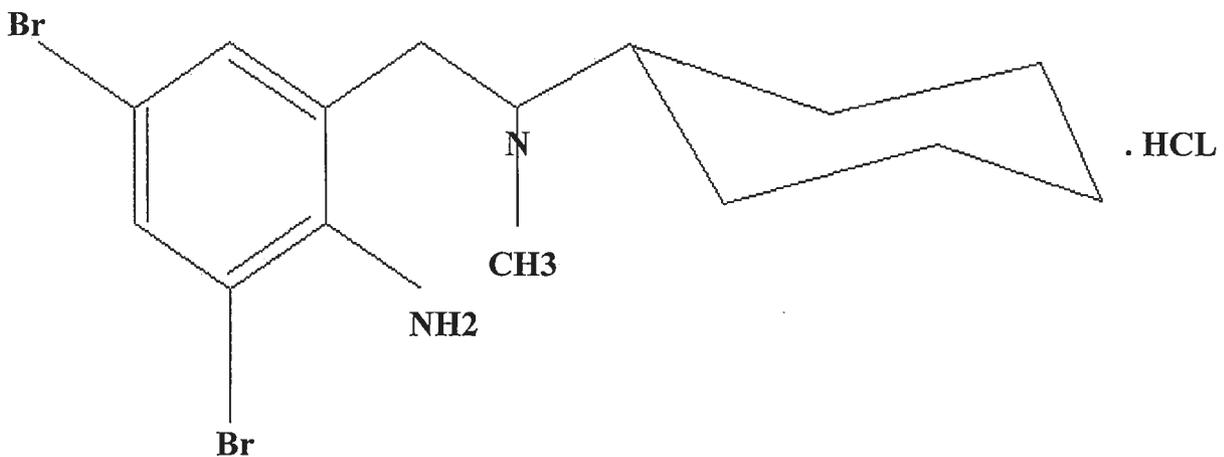
C/La Bromhexine 0,2% (sirop) :

1/Forme et présentation :

Tableau-5:- La composition de la Bromhexine sirop (57)

solution buvable	Pour 5ml	Pour 60ml
Bromhexine 0.2%	10mg	120mg

- La formule chimique (59)



- La formule brute :

C14 H21 Br2 CIN2

Tableau -6-: le rôle des excipients dans la Bromhexine(55) :

Nom	fonction
Acide citrique monohydrate	correcteur du PH
Alcool éthylique 96%	Solvant
PHB méthyle	Conservateur antibactérien et antifongique
	//
PHB propyl	Edulcorant

Sorbitol 70%	Véhicule / édulcorant
Glycérine 1.26	Base permet de solubiliser le PA
NaOH 30%	Aromatisant
Essence de cerise	Solubilisant
Eau purifiée	

-Indications thérapeutiques et propriétés pharmacologiques:

La Bromhexine est préconisée dans le traitement symptomatique adjuvant des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections des voies respiratoires comportant une augmentation de la viscosité du mucus : bronchite aiguë et chronique, autres broncho pneumopathies chroniques obstructives, trachéite. (57)

- Elle est utilisée comme mucolytique, antitussif, Expectorant, antiseptique pulmonaire.
- Les sécrétions bronchiques sont constituées de 95% d'eau et 5% de matières solides dans le mucus.

La capacité du Bromhexine chlorhydrate de dépolymérisation des mucopolysaccharides acides entraînant une fluidification de ces sécrétions, elle exerce son action sur le phase gel du mucus en activation la synthèse de mucines riches en acide sialique, ce qui réduit l'hyperviscosité des sécrétions bronchiques, et permet une action anti-inflammatoire, elle favorise l'expectoration par un drainage bronchique efficace; par cette action elle atténue la toux et facilite la respiration.

Sa fixation aux protéines plasmatiques se situe entre 90-99%, la viscosité du mucus bronchique diminue généralement après 5 jours.

A l'examen microscopique, les épaisses fibres de mucopolysaccharides se fragmentent en une dizaine de jours. Ces effets indiquent que l'efficacité thérapeutique optimale n'est obtenue qu'après quelques jours de traitement.

La Bromhexine augmente la perméabilité des alvéoles ce qui entraîne une augmentation de la concentration des agents antibactériens dans la sécrétion respiratoire... (55)

-Propriétés pharmacocinétiques :

La biodisponibilité: la Bromhexine est bien résorbée par le tractus gastro-intestinal. Les pics de concentration sanguine sont atteints en une demi-heure à une heure. Par la suite d'un effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité est de l'ordre de 15 à 20%.(55)

Demi-vie d'élimination: sa durée de demi-vie varie selon les sujets entre 12 et 25 heures. La Bromhexine est éliminée dans les urines 85% sous forme métabolites, dont l'Ambroxol est également doué de propriétés mucolytiques. (55)

III. MATERIEL

ET

METHODES

III. Matériel et méthodes:

Notre présente étude a été réalisée au sein du laboratoire de contrôle de qualité du Groupe industriel SAIDAL, Filiale PHARMAL de Constantine.

Le travail porte sur le contrôle physicochimique des médicaments de l'appareil respiratoire (Salbutamol et Bromhexine sirops) fabriqués par l'unité. Différents tests d'identification, essais et dosages ont été effectués sur les matières premières et les produits finis en vue de confirmer la qualité et l'innocuité des deux médicaments et la conformité aux normes établies par la pharmacopée et la monographie interne.

Un contrôle pharmaco toxicologique a eu lieu, également au niveau du laboratoire de pharmacologie de l'université de Jijel et le laboratoire de biochimie (Hôpital de Jijel).

Echantillonnage :

- Le prélèvement des échantillons pour analyse est assuré par le service technico-administratif.
- 16 échantillons sont prélevés pour chaque lot:

*09 échantillons sont destinés pour le laboratoire de contrôle physicochimique.

*05 échantillons sont orientés vers le laboratoire de contrôle microbiologique.

*02 échantillons restent à la disposition du service technico-administratif en cas d'éventuelles anomalies.

III-1: Le contrôle physico chimique

III-1-1- Contrôle du Salbutamol

III-1-1-a: contrôle des matières premières:

(a)-1- contrôle de principe actif «Salbutamol sulfate»:

Le but du contrôle est de permettre l'indentification et le dosage du principe actif.

✚ **domaine d'application:**

Concerne le sulfate de Salbutamol comme matière première utilisée pour la fabrication du sirop au niveau de l'usine.

Le sulfate de Salbutamol contient au minimum 98% et au maximum l'équivalent de 101% de di [(RS-2-test-butylamine-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phényle) éthanol].

✚ **-Analyse:**

A-Caractères:

Selon la monographie interne, le sulfate de Salbutamol est une poudre cristalline blanche au sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther, très peu soluble dans le chlorure de Méthylène.

L'étude du caractère est réalisée par la détermination du degré de la solubilité de la matière dans chaque solvant par l'estimation à l'œil nu.

Très soluble..... ≤1 partie
Facilement soluble.....1-10 parties
Soluble.....10-30 parties
Assez soluble..... 30-100 parties
Peu soluble.....100-1000 parties
Très Peu soluble.....1000-10000 parties
Pratiquement insoluble..... > 1000 parties

•On nome "partie" le nombre de millilitres de solvant dans lequel est soluble un gramme 1g de solide.

On dissout une quantité de principe actif dans des tubes à essai contenant chacun le volume déterminé des différents solvants.

La détermination du degré de solubilité dans chaque milieu se fait par un simple examen, en se basant sur les degrés de turbidité de chaque milieu.

B-Identification:

1/ Nous avons examiné le standard (Salbutamol sulfate SCR) et l'essai par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.

Les spectrophotomètres utilisés pour l'enregistrement de spectres comprennent une source de lumière appropriée, un monochromateur ou un interféromètre, et un détecteur.

Le spectre est généralement présenté en fonction de la transmittance, c'est-à-dire le rapport de l'intensité du rayonnement transmis à celle du rayonnement incident. Comme il peut être présenté également en fonction de l'absorbance.

➤ -Préparation de l'échantillon:

Nous avons préparé notre échantillon (essai) en triturant une quantité de Salbutamol sulfate (1 mesure) à l'aide d'une spatule avec 9 mesures de bromure de potassium (KBr) en poudre dans un creuset en porcelaine. Ensuite le mélange est broyé soigneusement puis étendu uniformément dans une matrice spéciale et soumise à une pression pour déshydratation. Plusieurs facteurs comme un broyage insuffisant ou excessif, l'humidité ou d'autres impuretés peuvent provoquer la formation de Pastilles imparfaites. La pastille sera rejetée si un examen visuel révèle un manque d'uniformité ou de la transparence.

- ❖ Nous avons procédé de la manière citée ci-dessus pour la préparation des pastilles du standard.

➤ Examination par spectrophotométrie d'absorption dans l'IR:

Les substances sous forme de pastilles à base de bromure de potassium (KBr), sont examinées enfin par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

La lecture se fait par comparaison des spectres obtenus avec le standard et l'essai.

2/Réaction (a) des sulfates:

45 mg de la substance à examiner Salbutamol sulfate sont dilués avec 5ml d'H₂O, puis additionnés de l'Hcl dilué et 1ml de la solution de chlorure de baryum 0.1M (chlorure de baryum 0.1M= 24.4 g de chlorure de baryum R dans de l'eau et complètes à 1000.0 ml avec le même solvant).

✦ Essais :

A-Solution « S »:

Nous avons dissout 0.25g de Salbutamol sulfate dans l'H₂O exempte de dioxyde de Carbone et nous avons complété à 25 ml avec le même solvant.

-Aspect de la solution:

La solution « S » ainsi obtenue est introduite dans un tube à essai pour être comparé avec la solution témoin JB₆.

La solution JB₆ est une solution témoin préparée à partir des solutions dites primaires utilisées pour apprécier le degré de coloration des liquides dans les teintes: brun – jaune – rouge. (Voir annexe)

Le tableau ci- après, résume la composition de la solution témoin JB₆ :

Tableau-7-: la composition de la solution témoin JB₆:

JB	Solution jaune	Solution rouge	Solution bleue	Acide chlorhydrique à 10 g /l de Hcl
	2.4	1	0.4	
JB ₆	JB			HCL à 10 g / l
	5.0			95.0

Avec: JB: solution « étalon » préparée à partir des 3 solutions primaires (jaune, rouge et bleue)

-Acidité ou alcalinité:

A 10ml de la solution « S », nous avons ajouté 0.15 ml de la solution de Rouge de méthyle R et 0.2 ml de NaOH 0.01 N, et nous avons

calculé le volume de HCl 0.01 N nécessaire pour le virage de la couleur au rouge.

B-La perte à la dessication :

La perte à la dessication est déterminée à l'étuve à 100- 105 °C sur 1.00g de Salbutamol sulfate. La perte à la dessication ne doit pas être supérieure à 0.5 % selon la pharmacopée Européenne 1997.

Nous avons placé le creuset vide pendant une demi-heure (1/2 H) à l'étuve. À la sortie de l'étuve, dans un dessiccateur. après pesée, le creuset et la matière à tester sont introduits pendant 4 heures à l'étuve à la température indiquée jusqu'à dessication complète.

Le poids est enregistré, c'est le poids après dessication (P_F).

⚡ Dosage :

Nous avons procédé à la titration par l'acide perchlorique 0.1 N, nous Déterminons ainsi le point de fin de titrage par potentiométrie.

Avant de commencer le dosage, nous avons desséché les matières premières (standard et essai) à l'étuve.

Nous avons pesé une quantité de 0.4 g de la matière première (Salbutamol sulfate) à laquelle nous avons ajouté 5 ml d'acide Formique anhydre et 35 ml d'acide acétique anhydre.

Après agitation, nous avons ajouté quelques gouttes (50 µl) de réactif au Cristal violet qui est un indicateur de l'acide perchlorique.

Nous procédons au titrage par de l'acide perchlorique 0.1 N ensuite nous calculons son volume nécessaire pour le premier virage de la couleur.

N.B :

Nous avons procédé de la même manière avec le Salbutamol sulfate SCR.

- 1 ml d'acide perchlorique 0.1 N correspond à 57.67 mg de $C_{26}H_{44}N_2O_{16}S$ (Salbutamol sulfate)
- Le principe du dosage repose sur l'utilisation des solutions titrantes qui réagissent avec la substance à doser et permettant de déterminer la concentration en fonction du volume utilisé.

(a) -2 : Contrôle des excipients

Le Salbutamol renferme les excipients suivants: Conservateurs (PHB méthyle et PHB éthyle), saccharose, Essence de cerise, eau purifiée, rouge azorubine, acide citrique, et l'alcool éthylique.

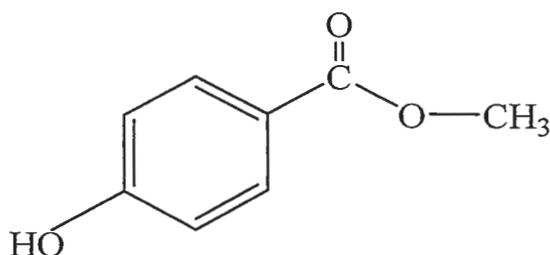
- Nous avons effectué le contrôle du PHB méthyle, saccharose, essence de cerise, eau purifiée, rouge azorubine.

(a)-2-1. Contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle :

✚ **Nom chimique :**

4-hydroxy benzoate de méthyle.

✚ **Formule développée :** Mr = 152,1



✚ **Définition:**

Le parahydroxybenzoate de méthyle contient au minimum 99%, et au maximum l'équivalent de 101% de 4-hydroxybenzoate de méthyle.

✚ **Caractère :**

Le parahydroxybenzoate de méthyle est une Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores.

• **Solubilité :**

Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans le méthanol.

✚ **Identification :**

A) Le point de fusion :

Nous avons mesuré la température de fusion à l'aide d'un fusiomètre. Le point de fusion du parahydroxybenzoate de méthyle est de 125°C à 128°C.

B) Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

Dans un mortier nous avons met 300 fois le poids de KBr, par rapport au poids PHB de méthyle, en pulvérisant le mélange.

-à l'aide d'une presse nous avons formé une très fine pastille, et nous avons la fait passer dans un spectrophotomètre dans l'IR.

Selon la monographie interne, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le parahydroxybenzoate de méthyle (SCR).

✚ .Essai :

• **Solution S :**

Nous avons Dissout 1,0g de parahydroxybenzoate de méthyle dans l'alcool et nous avons complété le volume à 10 ml avec le même solvant.

• **Acidité :**

A 2 ml de solution S, nous avons ajouté 3 ml d'alcool, 5ml d'eau exempte de dioxyde de carbone et 0,1 ml de solution de vert de Bromocrésol. Le virage de l'indication ne nécessite pas plus de 0,1ml d'hydroxyde de sodium 0,1N.

• **Substances apparentées:**

Nous avons opéré par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice HF₂₅₄R.

Solution à examiner : 0,10g de parahydroxybenzoate de méthyle sont dissout dans du méthanol et complété à 5 ml avec le même solvant.

Solution témoin :

Nous avons prélevé 1 ml de la solution à examiner et complété à 100 ml avec du méthanol R.

Après avoir déposer séparément sur plaque 5 μ l de chaque solution. Nous avons développé sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2 volumes d'acide formique anhydre, de 10 volumes d'acétate d'éthyle et de 88 volumes de chlorure de méthylène. Par la suite, nous avons séché la plaque dans un courant d'air chaud. L'examen se fait en lumière ultraviolette à 254 nm.

✚ **Dosage :**

Dans une fiole à bouchon rodé, nous avons introduit 80,0mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 25ml de Solution diluée d'hydroxyde de sodium. Le chauffage se fait doucement à reflux pendant 30 min.

Nous avons laissé à refroidir, puis nous avons ajouté 25,0 ml de bromate de potassium 0,2N et 5,0 ml d'une solution de bromure de potassium à 12,5 pour cent m/V et 40 ml d'acide acétique glacial.

Nous avons fait le refroidissement dans de l'eau glacée puis nous avons ajouté 10ml d'acide chlorhydrique.

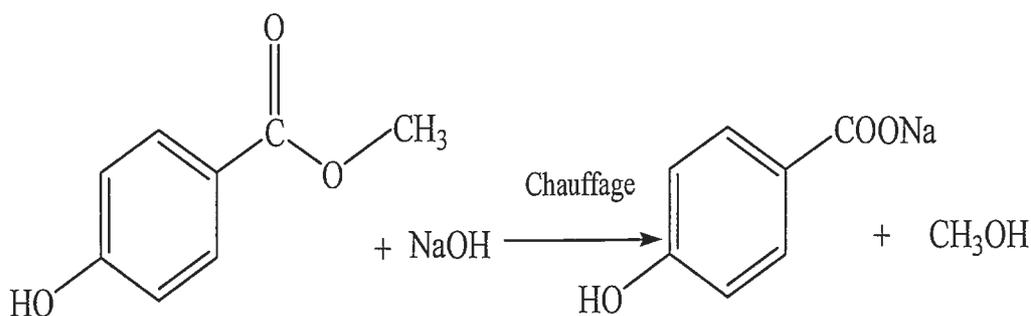
Nous avons bouché la fiole immédiatement et la laissé reposer pendant 15 min. nous avons ajouté 15 ml de solution d'iodure de potassium, bouché la fiole et la mélangé.

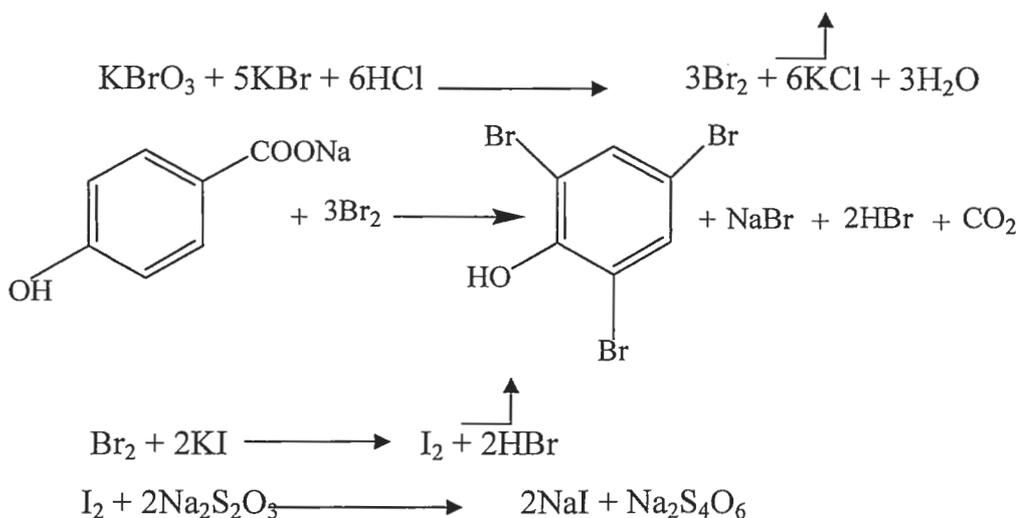
Nous avons titré par le thiosulfate de sodium 0,1 N en présence de 2 ml Solution d'amidon, ajoutés vers la fin du titrage.

Nous avons effectué un titrage à blanc.

1 ml de bromate de potassium 0,2 N correspond à 5,072 mg de $C_8H_8O_3$.

-Les réactions chimiques :





$$T = \frac{(V_{\text{blanc}} - V_{\text{essai}})}{P_E} \times 5,072 \times 100$$

Où:

V_{blanc} = volume du blanc utilisé pour le titrage.

V_{essai} = volume d'essai utilisé pour la titrage.

P_E = prise d'essai.(40)

(a)-2-2 : Contrôle de saccharose :

↓ Essais :

- **solution « S »**: nous avons dissout 50 g de saccharose dans de l'eau exempte de dioxyde de Carbone R préparé dans de l'eau distillée, le volume est par la suite complété à 100 ml avec le même solvant.

-Aspect de la solution : l'essai est réalisé sur la solution « S »,selon la monographie interne la solution "S" doit être limpide, n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₆, qui est préparée avec 5 ml de la solution étalon J (jaune) et 95 ml acide chlorhydrique à 10 g/l d'HCl.

la solution étalon « J » est formée :

- Solution jaune.....2.4 ml
- Solution rouge0.6 ml
- Solution bleue0 ml
- Acide chlorhydrique à 10g/l7 ml

Nous avons préparé un volume de 10 ml avec 0.5 ml de la solution J et 9.5 ml d'HCl à 10g/l.

-Acidité ou alcalinité : à 10 ml de la solution « S », nous avons ajouté 0.3 ml de solution de phénophtaléine R. la solution est incolore le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.3 ml d'hydroxyde de sodium (Na OH) 0.01 N. donc nous procédons à l'ajout de Na OH 0.01 N par une micro pipette de 20 μ l.

- **Conductivité** : nous avons dissout 31.3 g de saccharose dans de l'H₂O exempte de dioxyde de carbone préparée avec de l'H₂O distillée, le volume est ramené à 100 ml avec le même solvant.

Nous mesurons la conductivité de la solution C₁ tout en maintenant doucement son agitation magnétique, et celle de l'eau utilisée pour préparer la solution C₂. La mesure se fait à l'aide d'un conductimètre, selon la monographie interne, les valeurs obtenues ne varient pas de plus de 1 % sur une durée de 30 secondes. La conductivité de la solution de saccharose est donnée par la formule:

$$C_1 - 0.35 C_2 \text{ et ne doit pas être supérieure à } 35 \mu\text{s. cm}^{-1}$$

- **Pouvoir rotatoire spécifique** :

Préparation de la solution à examiner:

Nous avons dissout 26.0 g de saccharose dans l'H₂O et complété à 100 ml avec le même solvant. Le blanc étant H₂O de la préparation.

Nous avons rempli avec le blanc, le tube et évité la formation des bulles d'air, l'appareil est mis à blanc puis on procède au réglage jusqu'à obtention d'un aspect grisâtre (zéro du polarimètre).

Remplir à nouveau le tube mais par la solution à examiner.

La lecture se fait en déterminant l'angle de rotation α .

N.B: selon la monographie interne, le pouvoir rotatoire spécifique est de: 66.30° à 67.0°.

(a)-2-3 : Contrôle du rouge azorubine :

✚ **Caractères :**

Selon la monographie interne; la matière est une poudre rouge foncée, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène. (Étude de la solubilité).

La solution à 0.1 % m/v est rouge écarlate.

✚ **Identification :**

a) nous avons prélevé 1 ml de la solution « S » (la solution S est préparée en dissolvant 40 mg d'azorubine dans de l'eau et complétant à 50 ml avec le même solvant) et complété à 100 ml avec de l'HCl 0.1 N. nous avons examiné de 230 nm à 550 nm.

b) Nous avons prélevé 1 ml de la solution « S », et complété à 100 ml avec de l'hydroxyde de sodium NaOH 0.1N.

Nous avons examiné de 230 nm à 550 nm.

✚ **Essai:**

➤ **Substances apparentées:**

-Colorants apparentés : nous avons opéré par chromatographie sur couche mince CCM en utilisant une plaque recouverte de gel de silice GR.

-Solution à examiner (a) : nous avons dissout 40 mg d'azorubine dans un mélange de 50 V eau et 50V méthanol R et complété à 10 ml avec le même mélange de solvant.

-Solution à examiner (b) : nous avons prélevé 2 ml de la solution à examiner (a) et complété à 10 ml avec le mélange 50 V eau, 50 V méthanol R.

-Solution témoin (a): nous avons dissout 40 g d'azorubine SCR dans un mélange de: 50 V eau et 50V méthanol – eau et complété à 50 ml avec le même mélange de solvant.

Solution témoin (b): 5ml de la solution témoin (a) sont complétés à 100 ml avec un mélange de 50 V eau et 50 V méthanol R.

Nous avons déposé séparément sur la plaque 5 µl de chaque solution, et développé sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 V d'ammoniaque concentré, de 25 V eau et de 25 V éthanol et de 50 V butanol R.

Après séchage de la plaque sous courant d'air chaud, l'examen des taches se fait en lumière UV à 254 nm à l'aide d'une lampe de Wood (vil ber Laurmat 254 – 365nm).

S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles ne doit être plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

(a)-2-4 : Contrôle de l'essence de cerise :

-Etude de la réfraction: (indice de réfraction) :

Dans un « réfractomètre », on dépose 100 µl de l'essence de cerise puis nous l'étalons. Selon la monographie interne, l'indice de réfraction « I » doit être compris entre 1.434 et 1.436.

-Etude de la densité:

Elle est déterminée à l'aide d'un pycnomètre. Nous avons pris le poids du pycnomètre vide à l'aide d'une balance analytique, puis le pycnomètre est rempli par « l'essence de cerise » et le poids est déterminé.

Enfin le poids du pycnomètre avec de l'eau, en évitant toujours la formation des bulles d'air.

Selon la monographie interne, la densité de la matière doit être comprise entre 1.035 et 1.039.

(a)-2-5. Contrôle de qualité de l'eau purifiée :

↓ Caractères :

L'eau purifiée rentrant dans la fabrication des sirops, des solutions antalgiques; il doit être limpide, incolore, inodore et insipide.

↓ **Essai :**

1)- L'acidité :

A 10 ml d'eau purifié conditionnée en récipients récemment bouillie puis refroidie dans un flacon de verre, nous avons ajouté 0,05 ml de solution de rouge de méthyle. La solution ne se colore pas en rouge.

2)-L'alcalinité :

A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, nous avons ajouté 0,1 ml de la solution de bleu de Bromotymol.

La solution ne se colore pas en bleu.

3)- Substances oxydables :

Nous avons chauffé à l'ébullition pendant 5min un mélange de 100ml d'eau purifiée conditionnée en récipients avec de 10 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) dilué et 0,1 ml de permanganate de potassium ($AgNO_3$) 0,02 M.

La solution reste légèrement rose.

4)- Chlorures :

A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, nous avons ajouté 1 ml d'acide nitrique (HNO_3) dilué et 0,2 ml de nitrate d'argent ($AgNO_3$).

L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15min.

5)- Sulfates :

A 10 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, nous avons ajouté 0,1 ml d'acide chlorhydrique (HCl) dilué et 0,1 ml d'une solution de chlorure de baryum ($BaCl_2$).

L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins de 1h.

6)- Ammonium : au max 0,2 ppm

A 20 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, nous avons ajouté 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium. Après 5min nous avons examiné la solution suivant l'axe vertical de tube.

La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément, par l'addition de 1 ml de solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium à mélange de 4 ml de solution à 1 ppm d'ammoniaque et de 16 ml d'eau exempte d'ammonium.

7)- Magnésium et calcium :

A 100 ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, nous avons ajouté 2 ml de la solution tampon chlorure d'ammonium pH = 10 et 50 ml de mélange composé au mordant noir et 0,5 ml d'édédate de sodium (EDTA) 0,01M.

Il apparaît une coloration bleue franc. On procède à des observations de changement de couleur des solutions des tests précédents.

8)- Résidu à l'évaporation :

On évapore à siccité, au bain marie, 100ml d'eau purifiée conditionnée en récipients, puis nous avons desséché le résidu à l'étuve à 100°C – 105°C.

III-1-1-b. Les étapes de fabrication de Salbutamol (sirop) :

A. Vérifier que :

- Les tickets de balance des matières premières par rapport au protocole de pesée ;
- Présence du numéro de lot de la matière première ;
- La valeur de la quantité pesée est adéquate a la valeur théorique indiquée sur le protocole de pesée ;

B. Préparation du Salbutamol :

B.1. Préparation du mélange dans la cuve de 3000 litres :

- Verser dans la cuve 1250 L d'eau déminéralisée ;
- Mettre la quantité pesée de Salbutamol ;
- Rincer le récipient 03 fois avec de l'eau déminéralisée dans la cuve ;
- Laisser sous agitation pendant 10 minutes ;
- Mettre la quantité pesée du sucre

B.2. Préparation de la solution des parabènes dans un conge de 25 L :

- Mettre la quantité pesée de « l'éthanol » ;
- Mettre la quantité pesée de méthyle parabène ;
- Rincer le récipient 03 fois avec de l'eau déminéralisée dans la cuve ;
- Mettre la quantité pesée de l'éthyle parabène ;
- Rincer le récipient 03 fois avec de l'eau déminéralisée dans la cuve ;

- Mettre la quantité pesée de l'essence de cerise ;
- Rincer le récipient 03 fois avec de l'eau déminéralisée dans la cuve ;
- Laisser sous agitation pendant 05 minutes ;
- Incorporer les mélanges dans la cuve de 3000 L ;

B.3. Préparation de la solution d'acide citrique dans un conge de 5 L :

- Mettre 03 L d'eau déminéralisée ;
- Mettre la quantité pesée de l'acide citrique ;
- Laisser sous agitation jusqu'à dissolution ;
- Arrêter l'agitation, ajuster le volume avec de l'eau déminéralisé jusqu'à 5L.

B.4. Préparation du colorant dans un conge de 15 L :

- Mettre 12.5 L d'eau déminéralisé ;
- Mettre la quantité pesée du rouge Azorubine ;
- Agiter jusqu'à dissolution ;
- Rincer le récipient 03 fois avec de l'eau déminéralisée dans la cuve

B.5. Préparation du mélange finale dans la cuve de 3000 L :

- Laisser sous agitation pendant 10 minutes ;
- Mettre le mélange de l'acide citrique dans la cuve ;
- Rincer le récipient 03 fois avec de l'eau déminéralisée dans la cuve ;
- Arrêter l'agitation, ajuster le volume avec de l'eau déminéralisé jusqu'à 2500 L ;
- Laisser sous agitation pendant 10 minutes

B.6. Prélèvement des échantillons pour la mesure du pH et de la Densité :

- La quantité prélevée pour la mesure du pH et la densité est 100 ml ;
- La valeur du pH doit être comprise entre 2.7 et 3.7 ;
- La valeur de la densité doit être comprise entre 1.19 et 1.23

B.7. Filtration du mélange.

B.8. Répartition dans des cuves de stockage :

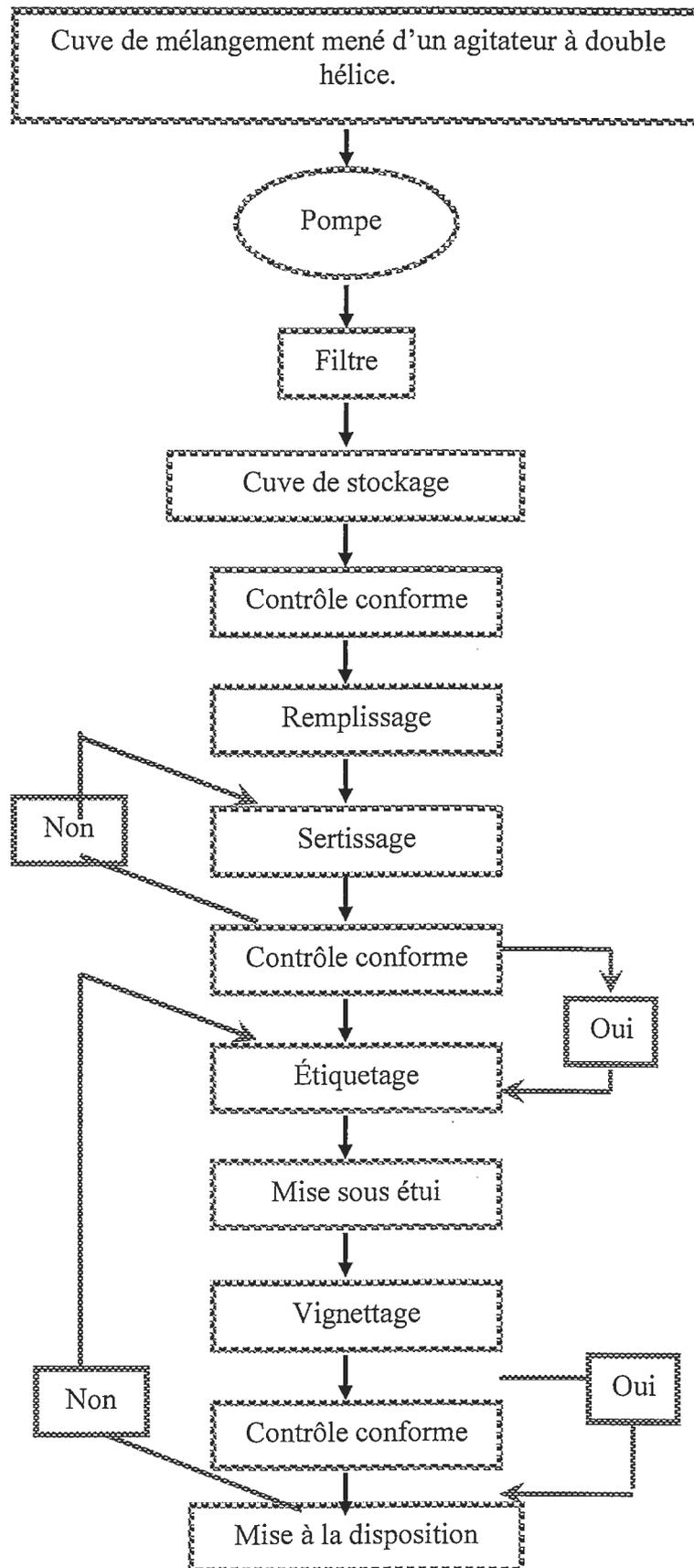


Figure-10- : Chaine de fabrication du Salbutamol.

III-1-1-c. Contrôle du produit fini (sirop) Salbutamol 2mg/5ml:

✦ **Essai :**

➤ **pH de la solution :**

A l'aide d'un pH-mètre La valeur du pH de la solution doit être comprise entre 2.7 et 3.7.

➤ **Densité:**

Déterminée au pycnomètre, en évitant la présence des bulles, la densité est voisine de 1,19 à 1,23.

$$\text{densité} = (P_{\text{sirop}} - P_{\text{vide}}) / (P_{\text{H}_2\text{O}} - P_{\text{vide}})$$

Où :

P_{sirop} : Poids de flacon rempli de sirop

P_{vide} : Poids de flacon vide

$P_{\text{H}_2\text{O}}$: Poids de flacon rempli d'H₂O

✦ **Les volumes individuels et le volume moyen:**

Nous avons pris 09 flacons de sirop de Salbutamol 2mg /5ml puis nous avons calculé le volume de chaque flacon à l'aide d'une éprouvette.

Le volume moyen est égal à la somme des volumes sur le nombre des flacons.

Norme 145ml à 155ml.

✦ **Dosage :**

1-Dosages du principe actif par HPLC:

a-Préparation de la phase mobile :

La solution tampon est l'acétate d'ammonium

Acétate d'ammonium : cristaux très purs avec odeur caractéristique.

La phase mobile (A) : nous avons mélangé 98.5 volume d'une solution acétate d'ammonium 0.1M déjà ajustée au pH = 4.5 avec l'acide acétique glacial CH₃COOH, avec 1.5 volume de propan-2-ol.

Le PH de la solution acétate d'ammonium état de 6.374.

La phase mobile (B) : propan-2-ol

Pour une solution de 2000ml on doit avoir un volume d'acétal d'ammonium équivalent à 1970ml

b-Préparation des solutions :

- **Solution standard :** nous avons pesé 4.8mg de Salbutamol sulfate (équivalent à 4mg de Sal base) dans une fiole de 10ml et jaugé avec la phase (A).
- **Solution essai :** les produite à tester sont des trois lots différents :
 - *SO4O48
 - *SO5O48
 - *SO6O48

Nous avons introduit 5ml du sirop (pour chaque dans une fiole de 50ml et complété le volume au trait de jauge avec la phase mobile (A).

Les solutions ainsi obtiennes sont introduit dans des viols à travers des filtres 0.45µm (un d'entre eux contient de l'eau).

c-Préparation d'équipement de HPLC :

- **Installation HPLC waters 2695 :**

Détecteurs 2487µv, λ : 276nm

Régulateur de T° HEAT/cooler

Colonne Lc 18

T° de colonne T°=30°c

- **Tableau-8- :Mode gradient HPLC :**

Temps (mn)	Ø (A)	Ø (B)
0 – 5	100%	0%
5 – 20	100 – 86%	0 – 14%
20 – 30	86%	14%

Equipement HPLC :

Débit : 1ml/min

Volume à injecter : 10µl

Durée de l'analyse : 30min.



• **Tableau-9-Séquence d'échantillonnage HPLC :**

Echantillon	Nombre d'injection	Volume	Durée d'analyse
Eau	1	10 μ l	30min
Standard	2	10 μ l	30min
Essai 1	1	10 μ l	30min
Essai 2	1	10 μ l	30min
Essai 3	1	10 μ l	30min

2-Dosage des conservateurs dans la solution Sirop Salbutamol :

A-préparation de la solution standard :

Le standard est une référence ou une matière première d'un titre connue, on se base sur elle pour composer le dosage des conservateur ou principe actif, dans le produit à analyser .les conservateurs dans préparation Salbutamol sont : Parahydroxybenzoate de méthyle, Parahydroxybenzoate d'éthyle.

Nous avons pesé une quantité de 85mg méthyle parabène et 15mg 2thyle parabène que nous avons dissout avec H₂O distillée H₂O R dans une fiole de 100ml et complété le volume à 100ml avec le même solvant on obtient ainsi : la solution mère standard.

* /Nous avons pris 3ml de la solution mère standard et 50ml d'Hcl 0.1N et 75ml du chloroforme CHCl₃ dans une ampoule à décanter. Le volume du chlorure est introduit en trois étages de 25ml la phase chloroformique ainsi obtenue est extraite puis on ajoute 50ml de Na₂CO₃ (carbonate dissodique) à 1% en deux étages.

Les phases aqueuses obtenues sont récupérées dans une fiole de 100ml, le volume est complété à 100ml avec le même solvant 10ml de la solution sont dilués encore à 50ml avec le même solvant on effectue les lectures de la solution fille obtenue à $\lambda = 296\text{nm}$ (spectrophotométrie UV- visible).

Dosage des conservateurs dans le produit fini :

B-Méthodologie :

Dans une ampoule à décantes, nous avons introduit 50ml d'Hcl 0.1N, 3ml du sirop et 75ml du chloroforme en trois étages (voir solution standard). La récupération de la phase chloroformique est réalisée avec filtrage pour éviter le passage de la phase aqueuse .les procédures de dilutions sont identiques à celles citée dans la préparation du standard.

C-Lecture :

A $\lambda = 296\text{nm}$ pour mesurer de la D.O

Le blanc : Na_2CO_3 sert pour étalonnage de l'appareil.

Dans un deuxième temps nous avons remplis les deux cuves dans chacun :

1^{ère} cuve : Standard
2^{ème} cuve : Essai

} L'ensemble est introduit dans l'appareil

Pour mesurer la densité optique D.O

N.B :

Le dosage quantitatif est réalisé aussi par le contrôle de « l'efficacité de ces agents » cela par des testes microbiologiques qui donnent une idée réelle sur le pouvoir antimicrobien de ces agents conservateurs.

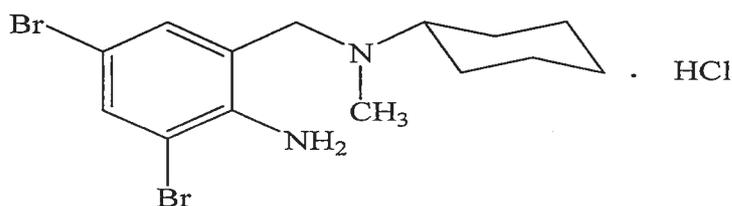
III-1-2- Contrôle de la Bromhexine :

III-1-2-a:contrôle des matières premières

(a)-1-contrôle de principe actif «Bromhexine chlorhydrate»:

1.1/nom chimique :

Chlorhydrate de N-(2-amino-3,5-dibromophenyleméthyle)-N-méthylcyclohexylamine.

1.2/Formule développée :

$$Mr = 412,6$$

1.3/Formule brute:

C 40,76% ; H 5,13% ; Br 38,73% ; N 6,79% ; Cl 8,59%

1.4/Définition :

La chlorhydrate de Bromhexine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,5 pour cent de Chlorhydrate de N-(2-amino-3,5-dibromophenylméthyle)-N-méthylcyclohexylamine.

1.5/Les caractères :**A/Aspect :**

La Bromhexine chlorhydrate est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

B/Solubilité :

Nous avons met dans 03 tubes à essai, 1g de la substance à examiner dans chaque tube, puis nous avons verse :

Tube 01: 4 ml d'eau.

Tube 02: 5 ml de l'alcool.

Tube 03: 5 ml de chlorure de méthyle.

1.6/Identification :**1/- spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.**

Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec la Bromhexine chlorhydrate SCR.

A l'état solide, le spectre de la substance à examiner et celui de la Bromhexine chlorhydrate SCR présentent des différences, nous avons dissout respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans la volume minimal nécessaire de méthanol et nous avons évaporé à siccité au bain marie ; nous avons préparé des pastilles à base sel halogéné nous avons enregistré de nouveaux spectres.

2/- nous avons dissout 20mg environ de la Bromhexine chlorhydrate dans 1ml de méthanol et nous avons ajouté 1ml d'eau. La solution donne la réaction (a) des chlorures.

La réaction (a) des chlorures: Nous avons dissout une quantité de la substance à examiner correspondant à 20mg environ de chlorure (Cl-) dans 2ml d'eau, ou on utilise 2ml de la substance prescrite. Nous avons acidifié par l'acide nitrique dilué .nous avons ajouté 0,4ml de solution de nitrate d'argent .nous avons agité le mélange et le laisse reposer.

Il se forme un précipité blanc caillebotté.

Nous avons centrifugé et lavé 03 fois avec 1ml d'eau, nous avons effectué cette opération rapidement, à l'abri de la lumière vive, sans tenir compte du fait que le liquide surnageant ne devient pas parfaitement limpide. Nous avons met le précipité en suspension dans 2ml d'eau puis nous avons ajouté 1,5ml d'ammoniaque .le précipité se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement.

1.7/Essai :

A/ Substances apparentées:

Solution à examiner (a) : nous avons dissout 0,1g de chlorhydrate de Bromhexine dans le méthanol puis nous avons complète le à 5ml avec le même solvant.

-Solution à examiner (b) : nous avons prélevé 1ml de la solution à examiner (a) et nous avons complète le volume à 10ml avec le méthanol.

-Solution témoin (a) : nous avons prélevé 0,5ml de la solution à examiner (b) et nous avons complété le volume à 20ml avec du méthanol.

-Solution témoin (b) : nous avons prélevé 7,5ml de la solution témoin (a) puis nous avons complété le volume à 10ml avec du méthanol.

* nous avons déposé sur une plaque 20µl de chaque solution puis nous avons développé sur parcours de 15cm avec un mélange de :

17volume d'acide acétique glacial +17 volume d'eau+66volume de butanol.

Le séchage de cette plaque se fait à l'air libre. L'examen se réalise en lumière UV à **254nm**.

S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme de la solution essai (a) aucune n'est plus intense que la tache obtenue avec le témoin (a).

B/ La perte de dessiccation:

L'examen se détermine à étuve à 100°C-105°C sur 1g de la Bromhexine chlorhydrate pendant 3h.

La perte à la dessiccation de la substance à examiner n'est pas supérieure à 1%.

$$P_D = \frac{P_E - (P_F - P_V)}{P_E} \times 100$$

Où:

P_E : prise d'essai.

P_F : poids (final) après la dessiccation.

P_V : poids vide.

1.8 Dosage (Le titrage) :

- Nous avons dissout 0,3g de la Bromhexine chlorhydrate dans 70ml d'alcool puis nous avons ajouté 1ml d'acide chlorhydrique 0,1N nous avons titré l'hydroxyde de sodium 0,1N puis nous avons tracé la courbe potentiométrique, il faut mesurer le volume de NaOH 0,1N utilisé entre les deux (02) points d'inflexion.

1ml de NaOH = 41,26mg de C₁₄H₂₁Br₂ cl N₂.

$$T = \frac{(V_{\text{essai}} - V_{\text{blanc}}) \times 0,04126}{P_E} \times 100$$

Où:

V_{essai} : volume de NaOH.

V_{blanc} : volume du blanc.

P_E : prise d'essai.

Titre entre 98,5% à 101,5% par rapport à la substance desséchée.

(a) -2 : contrôle des excipients

La Bromhexine renferme les excipients suivants: Conservateurs (PHB méthyle et PHB propyle), Sorbitol 70%, Essence de cerise, eau purifiée, Hydroxyde de sodium, acide citrique, et l'alcool éthylique.

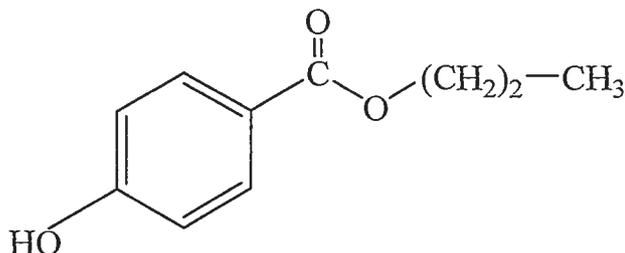
- Nous avons effectué le contrôle du PHB propyle, Sorbitol, Hydroxyde de sodium.

(a)-2- 1. Contrôle de parahydroxybenzoate de propyl :

1.1/nom chimique :

4-hydroxy benzoate de propyle.

1.2/Formule brute : Mr = 180,2



1.3/Définition :

Le parahydroxybenzoate de propyle, contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-hydroxybenzoate de propyle.

1.4/Caractères :

Le parahydroxybenzoate de propyle est une poudre cristalline blanche.

1.5/Solubilité:

Nous avons met dans 03 tubes à essai, 1g de la substance à examiner dans chaque tube, et nous avons versé :

Tube 01: 4 ml d'eau.

Tube 02: 5 ml de l'alcool.

Tube 03: 5 ml de méthanol.

1.6/Identification:

A)-Point de fusion :

Le point de fusion du parahydroxybenzoate de propyle est de 96°C à 99°C. A l'aide d'un fusiomètre, nous avons obtenu la température de fusion.

B)- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

-Dans un mortier, nous avons met 300 fois le poids de KBr, par rapport au poids PHB de propyle, en pulvérisant le mélange.

-A l'aide d'une presse nous avons formé une très fine pastille, et nous avons la passé dans un spectrophotomètre dans l'Infrarouge.

• **Constatation :**

Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le parahydroxybenzoate de propyle (SCR).

1.7/ Essai :

- Solution S :

Nous avons dissout 1,0g de parahydroxybenzoate de propyle dans l'alcool et nous avons complété le volume à 10 ml avec le même solvant.

***/ Acidité :**

A 2 ml de solution S, nous avons ajouté 3 ml d'alcool, 5ml d'eau exempte de dioxyde de carbone et 0,1 ml de solution de vert de bromocrésol.

Le titrage est effectué par hydroxyde de sodium 0.1 N.

1.8/dosage:

-Dans une fiole à bouchon rodé, nous avons introduise 80,0mg de parahydroxybenzoate de propyle et 25 ml de Solution diluée d'hydroxyde de sodium. Nous avons chauffé doucement à reflux pendant 30 min.

-Nous avons le laisse refroidir, nous avons ajouté 25,0ml de bromate de potassium 0,2N, 5.0 ml d'une solution de bromure de potassium R à 12,5 pour cent m/v et 40 ml d'acide acétique glacial.

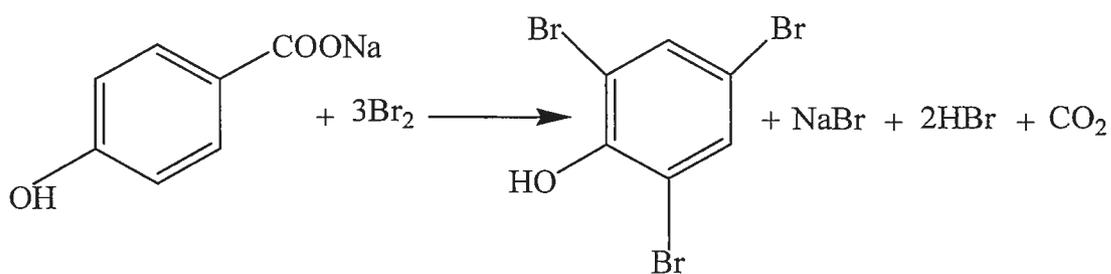
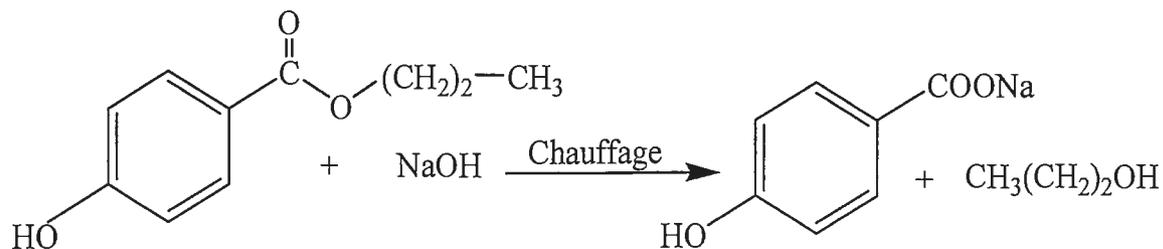
-Nous avons refroidis dans de l'eau glacée et nous avons ajouté 10ml d'acide chlorhydrique.

-Nous avons bouché la fiole immédiatement et la laisse reposer pendant 15 min. nous avons ajouté 15ml de solution d'iodure de potassium et nous avons bouché la fiole et la mélangé.

-Nous avons titré par le thiosulfate de sodium 0,1N en présence de 2ml Solution d'amidon ajoutés vers la fin du titrage. Nous avons effectué un titrage à blanc.

-1 ml de bromate de potassium 0,2 N correspond à 6,007 mg de $C_{10}H_{12}O_3$.

***/ Les réactions chimiques :**

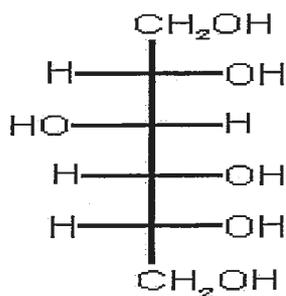


$$T = \frac{(\text{V}_{\text{blanc}} - \text{V}_{\text{essai}}) \times 6,007 \times 100}{P_E}$$

(a)-2-2-Contrôle de qualité de sorbitol 70%

1/Nom chimique: D-glucitol

2/Formule développée:



3/Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$

4/Définition:

Le sorbitol 70% (non cristallisable) est une solution aqueuse d'un hydrolysat partiel d'amidon hydrogéné. Il contient au minimum 68,0 % et au maximum 72% m/m de produits solides, au minimum 62,0% m/m de polyols exprimés en D-glucitol.

5/Caractères organoleptiques :

Le Sorbitol 70% est un liquide sirupeux, limpide, incolore et inodore.

6/Solubilité:

Nous avons mis dans 03 tubes à essai, 1g de la substance à examiner dans chaque tube, et nous avons versé :

Tube 01: 3 ml d'eau.

Tube 02: 5 ml de glycérol à 85%.

Tube 03: 5 ml de propyléneglycol.

7/Identification :

A)- A 3 ml de solution récemment préparée de pyrocatechol R à 10% m/v, nous avons ajouté 6ml d'acide sulfurique, en refroidissant dans de l'eau glacée. A 3ml du mélange refroidi, nous avons ajouté 0,3ml de la solution S et nous avons chauffé doucement à feu nu pendant 30 S environ. Il se développe une coloration rose qui vire au rouge-brun foncé.

8/Essai:

• Solution S :

Nous avons dilué 7.0g de substance à examiner dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et nous avons complété le volume à 50 ml avec le même solvant.

○ Acidité et alcalinité :

A 10 ml de solution S, nous avons ajouté 10ml d'eau exempte de dioxyde de carbone.

A/Acidité:

A 10 ml de la solution S, nous avons ajouté 0,05 ml de solution de phénophtaléine

Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2ml de hydroxyde de Na 0,01N.

B/alcalinité :

Aux 10 autres millilitres de la solution S, nous avons ajouté 0,05ml de solution de rouge de méthyle R.

Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3ml d'acide chlorhydrique 0,01N.

○ **Densité relative:**

$$d = \frac{(P_e - P_v)}{(P_e - P_{eau})} , \quad d \geq 1.290$$

Où:

P_e : Poids de la prise d'essai

P_v : Poids de creuset

P_{eau} : Poids de l'eau

○ **Indice de réfraction :**

A l'aide d'un réfractomètre, on obtient l'indice de réfraction supérieur à **1,455** et inférieur à **1,465**.

○ **Sucres réducteurs :**

A 5,0g de substances à examiner, nous avons ajouté 3 ml d'eau 20 ml de solution cupri-citrique et quelque bille de verre, nous avons chauffé de façon à assurer l'ébullition en 4min.

Nous avons maintenu l'ébullition 3 min .nous avons refroidi rapidement et ajoutant 100 ml d'une solution de d'acide acétique glacial à 2,4 % v/v, puis 20 ml d'iode 0,05N.nous avons ajouté sans cesse d'agiter, 25ml d'un mélange de 6 volumes d'acide chlorhydrique et de 94 volumes d'eau . Lorsque le précipité

est dissous, nous avons titré l'excès d'iode par thiosulfate de sodium 0,05N; en ajoutant 1 ml de solution d'amidon vers la fin de titrage.

La quantité de thiosulfate de sodium 0,05N utilisée n'est pas inférieure à 12.8ml.

○ **Sucre réducteur après hydrolyse :**

A 6.0 de substances à examiner, nous avons ajouté 35 ml d'eau, 40 ml d'acide chlorhydrique 1N et quelque bille de verre, nous avons chauffé à reflux pendant 4h à ébullition, nous avons refroidi le mélange puis le neutralise au bleu de Bromotymol par la solution diluée de NaOH R.

Nous avons refroidi et complété à 100ml avec de l'eau. A 3,0ml de cette solution, nous avons ajouté 5 ml de l'eau, 20 ml de solution cupri-citrique et quelques billes de verre. nous avons chauffé de façon à s'assurer l'ébullition en 4 min. nous avons maintient l'ébullition pendant 3 min.

Nous avons refroidi rapidement et ajouté 100ml d'une solution d'acide acétique glacial à 2,4% v/v et 20 ml d'iode 0,05N. nous avons ajouté sans cesse d'agiter, 25 ml d'un mélange de 6 volumes d'acide chlorhydrique et 94 volumes d'eau.

Lorsque le précipité est dissous, nous avons titré l'excès d'iode par thiosulfate de sodium 0,05N, en ajoutant 1 ml de solution d'amidon R vers la fin de titrage.

La quantité de thiosulfate de sodium 0,05N utilisée n'est pas inférieure à 8 ml, ni supérieure à 14,8 ml.

9/Dosage:

• **Produit solide :**

Nous avons desséché sous vide à 80°C 1,000 g de substances à examiner puis nous avons pèse le résidu.

$$X = \frac{(P_a - P_v)}{P_e} \times 100$$

Où :

P_a: poids après le séchage

P_v : poids de creuset.

P_e : poids de la prise d'essai.

• **Polyols :**

Nous avons prélevé 0,600g de substances à examiner et nous avons complété le volume à 100 ml avec l'eau.

A 10,0 ml de cette solution, nous avons ajouté 20,0 ml d'une solution de periodate de sodium à 2,14% m/v et 2 ml d'acide sulfurique dilué puis la chauffé au bain-marie pendant 15min exactement. Nous avons refroidi et ajouté par petites quantités 3g de bicarbonate de sodium et 25 ml d'arsénite de sodium 0,2N, puis nous avons mélangé et ajouté 5 ml d'une solution d'ioduré de potassium R à 20% m/v. puis le laisse reposer pendant 15min.

Nous avons titré par iode 0,1N jusqu'à apparition d'une coloration jaune.

Nous avons effectué un titrage à blanc.

1 ml d'iode 0,1N correspond à 1,822 mg de $C_6H_{14}O_6$.

• **Le calcul :**

$$T = \frac{(V_{\text{blanc}} - V_{\text{essai}})}{P_E} \times 1,822 \times 100$$

Où :

V_{blanc} : volume de l'iode 0.1 N.

V_{essai} : VOLUME DU BLANC.

P_E : poids de la prise d'essai.

(a)-2-3- Contrôle de qualité de hydroxyde de Na :

1/Nom chimique : Hydroxyde de sodium.

2/Définition :

L'hydroxyde de sodium NaOH contient au minimum 97% et au maximum l'équivalent de 100,5% d'alcali total, calculé en NaOH.

3/Caractères organoleptiques :

Masses blanches à structure cristalline, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone. Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

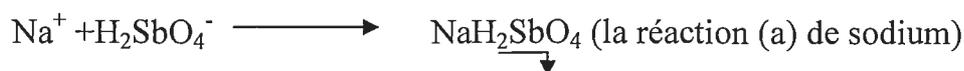
4/Identification :

A- Mesure de pH :

Nous avons Dissout 0,1g d'hydroxyde de sodium dans 10ml d'eau, et on prélève 1ml de solution puis on complète à 100ml avec de l'eau. Le pH de cette solution n'est pas inférieur à 11,0.

B- Réaction de Sodium :

2ml de la solution S donnent la réaction (a) de sodium.



Constations : formation d'un précipité blanc cristallin.

5/Essai :

➤ **Solution S** : on effectue l'opération décrite ci-dessous avec précaution.

On Dissout 5g d'hydroxyde de sodium dans 12ml d'eau distillée. Et on Ajoute 17ml d'acide chlorhydrique R1, puis on neutralise à pH = 7 avec l'acide chlorhydrique 1N et on complète à 50ml avec de l'eau distillée.

Aspect de la solution :

Nous avons dissout 1,0g d'hydroxyde de sodium dans 10ml d'eau.

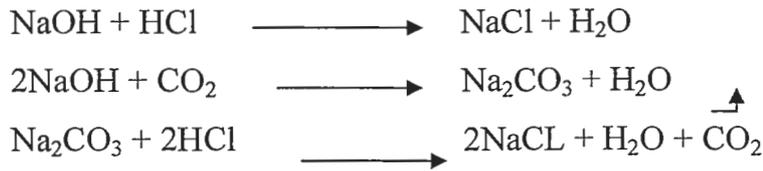
➤ **Carbonates** : Déterminée conformément au dosage et calculée en Na_2CO_3 , la teneur en carbonates n'est pas supérieure à 2,0%.

6/Dosage:

On dissout 2,00g d'hydroxyde de sodium dans 80ml environ d'eau exempte de dioxyde de carbone R,on titre par l'acide chlorhydrique 1N en présence de 0,3ml de solution de phénophtaléine R. on Ajoute ensuite 0,3ml de solution de méthylorange R,et on continue le titrage par l'acide chlorhydrique 1N.

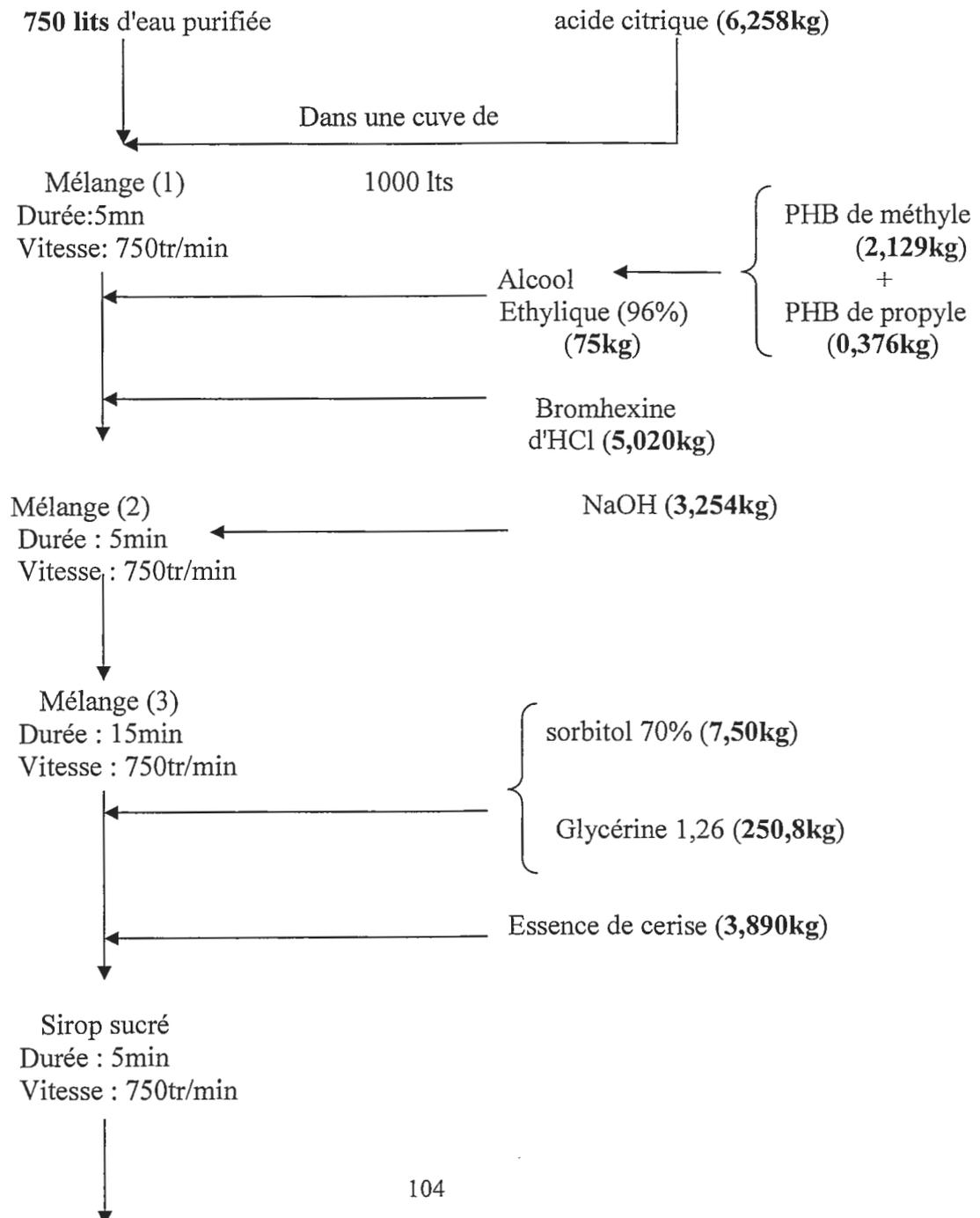
1ml de l'acide chlorhydrique 1N, utilisé dans les 2 titrages correspond à 40mg d'alcali total, calculé en NaOH.

1ml de l'acide chlorhydrique 1N, utilisé dans le seconde titrage correspond à 0,106g de Na_2CO_3 .



Le dosage titrimétrie de l'hydroxyde de sodium est réalisé à l'aide d'une agitation sur plaque chauffante.

III-1-2-b. Les étapes de fabrication de la Bromhexine (sirop) :



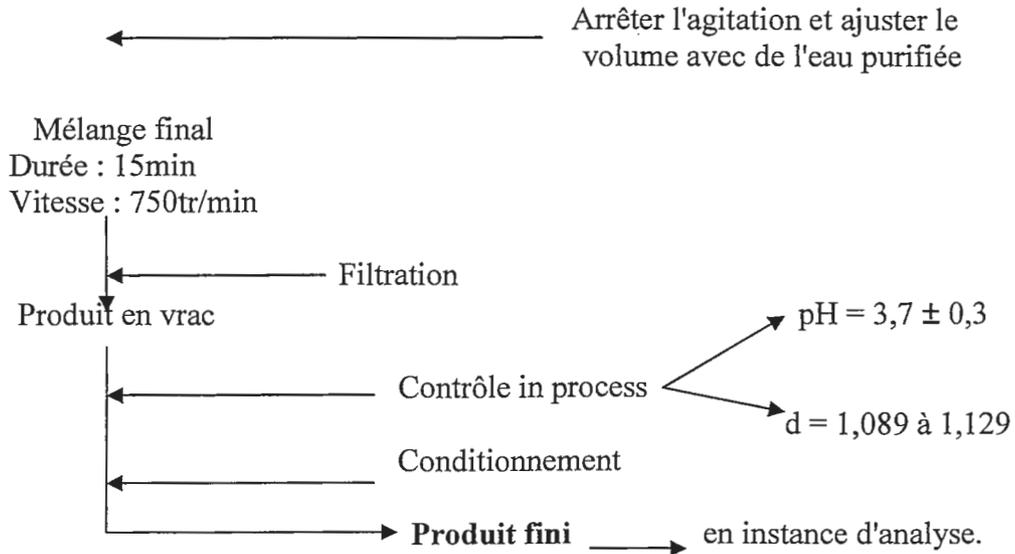


Figure-11- : chaîne de production de la Bromhexine

III-1-2-c .Contrôle du produit fini (sirop)Bromhexine 0,2%:

2/Aspect : Liquide limpide à odeur de cerise et à goût doux.

3/Couleur : Incolore.

4/ Identification :

L'identification du principe actif est effectuée par spectrophotométrie dans l'UV/Vis. (L'appareil utilisé est de type PARKIN ELMER lambda 25).

La solution préparée pour détermination quantitative présente les mêmes maximums d'absorption que la solution standard.

5/ Essai :

➤ **pH de la solution :**

A l'aide d'un pH-mètre La valeur du pH de la solution doit être comprise entre **3,4** et **4,00**.

➤ **Densité:**

Déterminée au pycnomètre, en évitant la présence des bulles, la densité est voisine de **1,089 à 1,129**.

$$d = (P_{\text{sirop}} - P_{\text{vide}}) / (P_{\text{H}_2\text{O}} - P_{\text{vide}})$$

Où :

P_{sirop} : Poids de flacon rempli de sirop

P_{vide} : Poids de flacon vide

$P_{\text{H}_2\text{O}}$: Poids de flacon rempli d'H₂O

6/ Dosage :

A. Dosage du principe actif:(Détermination quantitative):

a/Solution échantillon :

10 ml du sirop doivent être dilués à 50ml avec l'acide sulfurique 0,1N.
10ml de cette solution se diluent encore à 50 ml de sulfurique 0,1N.

b/Solution standard :

Nous avons transféré 40mg du Bromhexine chlorhydrate à titre connu dans un ballon jaugé de 100ml avec environ 70ml d'acide sulfurique 0,1N, nous avons agité jusqu'à dissolution puis nous avons amène au volume avec le même solvant, puis nous avons dilué 10ml de cette solution à 50ml d'acide sulfurique 0,1N.

c/Procédé :

Les solutions échantillons et standards sont lues au spectrophotomètre à 311nm, dans les cuvettes de quartz, contre un blanc d'acide sulfurique 0,1N.

d/Calcul :

$$\% \text{ Bromhexine HCl} = \frac{\text{Extinction solution essai} - 0,020}{\text{Extinction solution standard}} \times 100$$

Norme 0,19 % à 0,21 %

Extinction solution essai: Densité optique de la solution échantillon.

Extinction solution standard : Densité optique de la solution standard.

B.Dosage des agents conservateurs:(Détermination quantitative):

Solution essai: la solution non diluée (nous avons utilisé le sirop directement).

Solution témoin: Dans une fiole jaugée de 100ml, nous avons dissout 85mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 15mg de parahydroxybenzoate de propyle dans de l'eau et nous avons complété le volume à 100ml avec le même solvant.

- Dans 02 ampoules à décanter, nous avons introduit 50ml d'Hcl, plus 3ml de la solution essai sans l'une et 3ml de la solution témoin dans l'autre.

Nous avons extrait 03 fois avec 25ml de chloroforme à chaque fois, les fractions chloroformique sue filtre siliconé en rinçant à 03 reprises avec 5ml de chloroforme.

Nous avons extrait 02 fois avec 25ml de carbonate dissodique (Na_2CO_3) à 1% dans l'eau.

Nous avons recueilli les phases aqueuses et complété le volume à 100ml avec le carbonate dissodique à 1%.

Nous avons dilué 10ml de ces solutions avec le carbonate dissodique à 1% et nous avons complété le volume à 50ml avec le même solvant.

A/Calcul :

Nous avons mesuré les extinctions des solutions essai et témoin finales à 296 nm vis-à-vis du carbonate dissodique à 1%.

La teneur en mg d'agent de conservateur par 100ml de solution est donnée par l'expression :

$$\text{La teneur en agent de conservateur} = \frac{E_E \times P_T}{E_T}$$

E_E : Extinction lue avec la solution essai.

E_T : Extinction lue avec la solution témoin.

P_T : prise d'essai total du témoin en mg.

Norme:

La teneur en agents conservateurs doit être comprise entre

97,5mg /100ml et 102,5 mg/100ml de Bromhexine chlorhydrate 0,2%.

N.B: le dosage quantitatif est réalisé aussi sous forme de contrôle de l'efficacité de ces agents .cela est effectué par des tests microbiologiques qui donnent une idée réelle sur le pouvoir anti-microbien de ces agents.

7/Les volumes individuelles et le volume moyen:

Nous avons pris 09 flacons de sirop de Bromhexine chlorhydrate 0,2 % puis nous avons calculé le volume de chaque flacon à l'aide d'une éprouvette.

Le volume moyen est égal à la somme des volumes sur le nombre des flacons.

Norme 55ml à 65ml.

8/ Degré alcoolique :

***/ Teneur en éthanol :**

Les préparations liquides pharmaceutiques contenant de l'éthanol et auxquelles s'applique seulement la présente méthode, contiennent aussi des substances dissoutes, qu'il est nécessaire de séparer par **distillation** de l'éthanol à doser.

Quand cette distillation entraîne des substances volatiles autres que l'alcool et l'eau, les précautions éventuelles à prendre sont indiquées à la monographie.

La teneur en éthanol d'un liquide est exprimée par le nombre de volumes d'éthanol mesurés à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ est contenue dans 100 volumes de ce liquide. Ce nombre donne le « Titre alcoométriques » exprimé en pourcentage : « pour cent V/V ». Cette teneur peut également être exprimée en grammes d'éthanol pour 100g, ce nombre correspondant donne le « Titre alcoométriques massiques » : « pour cent m/m ». Dans le ballon à distiller, nous avons introduit 25,0ml de la préparation mesurée à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$; puis nous avons dilué avec 100ml à 150ml d'eau distillée. Nous avons adapté l'allonge et le réfrigérant, puis nous avons distillé et recueilli au moins 90ml du distillat dans un ballon jaugé. Nous avons amené la température du distillat $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ et nous avons complété à 100 ml avec de l'eau distillée à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$. La détermination est à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ la densité relative à l'aide d'un pycnomètre.

Les valeurs indiquées dans le tableau "**voir l'annexe**" à la colonne 3 doivent être multipliées par 4 pour obtenir le pourcentage v/v d'éthanol contenu dans la préparation.

III-2-2 : Méthodes :

1. Etude toxicologique :

La toxicité s'intéresse aux lésions morphologiques et fonctionnelles produites par des substances chimiques ou non dans les organismes vivants.

Le travail est divisé en deux temps :

- Le premier temps correspond à l'étude de la toxicité aiguë (l'effet d'une dose 0.5mg/kg/j du Salbutamol et de la Bromhexine) pendant une durée de 72 heures.
- Le deuxième temps a été consacré à l'étude de la toxicité sub-chronique pendant une durée de 14 jours ;

La première semaine étant pour l'administration (journalière), la deuxième pour l'évaluation du développement des différentes fonctions de l'organisme, et le 14^{ème} jour pour les prélèvements sanguins.

2. dosage des paramètres biochimiques:

FNS (formule numération sanguine):

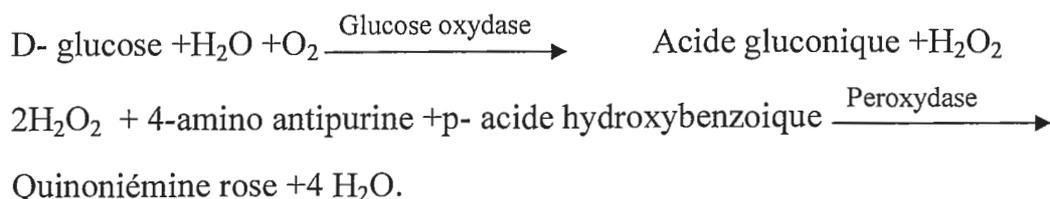
Le test a été réalisé automatiquement à l'aide d'un compteur d'hématologie (compteur des éléments figurés) « particule counter, model (PCE-210) » sur l'échantillon du sang entier.

Dosage du glucose (glycémie):

Le sang est centrifugé à 3500rpm pendant 3 minutes puis le sérum est récupéré pour les dosages biochimiques.

Le glucose a été dosé sur sérum par une méthode enzymatique (à la glucose oxydase)

(a)- principe :



(b)- composition des réactifs :

Tableau-10- : Composition des réactifs :

La solution de travail	Phosphate buffer	100m mol/l
	pH=6.8.	
	p-acide hydroxybenzoïque	39.5m mol/l
	4-amino-antipurine	0.8m mol/l
	phénol	4.5m mol/l
	glucose oxydase	≥ 18μk/l
	peroxydase conservé et stabilisé à 2-8c°	≥ 1.1μk/l
Etalon		100mg/dl
	glucose standard	1g/l
		5.5m mol/l

(c)-Mode opératoire:

Le protocole du dosage est le suivant :

Tableau-11- : dosage du glucose.

	B1	Et	T1	T2	S1	S2	S3	S4	B1	B2	B3
Etalon (μl)	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Echantillon (μl)	—	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Réactif (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Le contenu des tubes est mélangé et les concentrations de l'étalon et des échantillons sont mesurées contre le blanc à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde 505nm.

La glycémie est exprimée en g/l et calculée selon la formule suivante :

$$\text{Glycémie} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO standard}} \times \eta$$

$\eta = 100$ concentration mg de glucose /dl

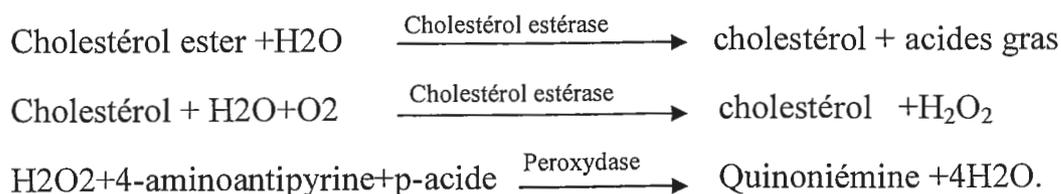
$\eta = 10$ concentration g de glucose /l

2.3 Dosage du cholestérol :

Ce sont des lipides complexes élaborés par le foie, variétés de stérol (alcools secondaires), présent dans les tissus. Il est estérifié dans le foie principalement dans le plasma, à partir d'acétate. Il intervient dans la formation des hormones sexuelles des corticoïdes et des acides biliaires.

(a)-principe :

Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifier présents dans l'échantillon, donnent selon les réactions couplées décrites ci- dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.



(b)-composition des réactifs :

Tableau-12- : Composition des réactifs :

Réactif de travail (solution de travail)	Pipe pH 6.7	100m ml /l
Réactif instable	p-acide	
	hydroxybenzoïque	15m ml/l
	amino -4-antipyrine	0.5m ml/l
	cholestérol estérase	≥350 μmol/l
	cholestérol oxydase	≥200μk/l
	peroxydase	≥1000μk/l
	surfactants	1%
Réactif étalon	cholestérol	200mg/dl 2g/l 5.18m mol/l

(c)-Mode opératoire:

Le sang est centrifugé à 3500rpm pendant 3 min.

Le cholestérol a été dosé sur le sérum. le protocole de dosage est le suivant :

Tableau-13-: Dosage du cholestérol

	B1	Et	T1	T2	S1	S2	S3	S4	B1	B2	B3
Etalon (μl)	--	10	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Echantillon (μl)	--	--	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Réactif (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Après agitation, nous avons effectué la lecture de l'absorbance (A) dans un spectrophotomètre, de l'étalon et de l'échantillon en comparaison avec le blanc à 500nm.

La concentration en cholestérol des échantillons est calculée selon la formule suivante :

$$\frac{A \text{ échantillon}}{A \text{ étalon}} \times C \text{ étalon}$$

C étalon =200mg /dl

C étalon =5.18m mol/l (m mol de cholestérol/l)

IV. RESULTATS

ET INTERPRETATION

IV- Résultats et interprétations:

IV-1:Le contrôle physico chimique

IV-1-1- contrôle du Salbutamol

IV-1-1-a:contrôle des matières premières:

(a)-1-contrôle de principe actif «Salbutamol sulfate»:

✦ Identification :

L'examen par spectrophotométrie dans l'infrarouge de la matière à examiner (Salbutamol Sulfate) et le standard (Salbutamol Sulfate SCR) sous forme de pastilles à base de bromure de potassium démontre que les maximums d'absorption avec le Salbutamol sulfate correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le Salbutamol sulfate SCR. Le résultat est identique à la norme établie par la pharmacopée européenne 2005 et les monographies internes (Annexe -1-).

-Réaction (a) des sulfates :

Nous avons obtenu la formation d'un précipité blanc ce qui montre que le sulfate de Salbutamol donne la réaction (a) des sulfates établie par la monographie interne.

✦ Essai :

1- Aspect de la solution :

La solution « S » est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6. Le résultat est conforme aux normes établies par la monographie interne.

2- Acidité ou Alcalinité :

La solution est jaune, le virage de l'indication au rouge a nécessité l'ajout de 0.3ml de Hcl 0.01N ce qui est dans la norme établie dans la monographie (le virage de l'indication au rouge ne nécessite pas plus de 0.4ml d'acide Hcl 0.01N).

3- la perte à la dessiccation :

La perte à la dessiccation est donnée par la formule suivante :

$$P_D = \frac{P_E - (P_F - P_{vide})}{P_E} \times 100$$

Avec :

P_E : 1.010 g.

P_{vide} : 15.358g.

P_F : 16.367g.

Donc :

$$P_D = \frac{1.010 - (16.367 - 15.358)}{1.010} \times 100$$

$P_D = 0.099\% < 0.5\%$. Ce qui est conforme à la norme de la monographie interne

↓ **Dosage :**

$$T\% = \frac{V_{Essai}}{V_{STD}} \times \frac{P_{std}}{P_{Essai}} \times 100$$

- le dosage (titre) doit être compris entre 98% - 101% (Norme).

Le tableau ci-après résume les prises d'essais en (g) et les volumes de l'acide perchlorique nécessaire pour avoir le virage de la couleur pour le standard et l'essai :

Tableau-14- : poids du standard et essai et volumes de l'acide titrant :

	Poids (g)	Volume d'acide perchlorique
Standard	0.4062	8.10
Essai	0.4012	8.0

Calcul du titre T% :

$$T = \frac{8 \times 0.4062}{8.10 \times 0.4012} \times 100$$

$$T\% = 99.98\%$$

La norme étant T% [98 – 101] %, Le résultat obtenu est dans les normes.

(Certificat d'analyse -1-)

(a) -2 : contrôle des excipients

(a)-2-1. Contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle :

⚡ Caractères :

Le parahydroxybenzoate de méthyle est une poudre cristalline, blanche ou cristaux incolores.

⚡ Solubilité :

Il est très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans le méthanol

⚡ Identification :

A/ point de fusion :

La température pour laquelle la dernière particule passe à l'état liquide est égale à $T_f = 126.2 \text{ C}^\circ$.

B/ absorption dans l'IR :

Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec SCR.(Annexe-2-)

⚡ Essai :

A/Aspect de la solution :

La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB₆.

B/Acidité :

Le virage de la couleur a nécessité l'ajout de 0.06 ml d'hydroxyde de sodium 0.1 N.

C/Substances apparentées :

En examinant le chromatogramme obtenu avec le méthyle paraben, on constate une seule tache qui est la tache principale obtenu avec la solution à examiner (a).(Annexe-3-)

⚡ Dosage du méthyle paraben:

$$P_{\text{essai}} = 80.0 \text{ mg}$$

$$V_{\text{blanc}} = 51.5 \text{ ml (volume de thiosulfate)}$$

$V_{\text{essai}} = 19.15 \text{ ml}$ (volume de thiosulfate de l'essai)

Calcul :

51.5 ml de thiosulfate (blanc) \longrightarrow 25 ml de Bromate de potassium.

19.15 ml de thiosulfate \longrightarrow V de Bromate de potassium ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$).

$$\rightarrow V_{\text{KB}} = \frac{25 \times 19.15}{51.5} = 9.296 \text{ ml}$$

Donc : $V_{\text{blanc}} - V_{\text{essai}} = 25 - 9.29611 = 15.7038 \text{ ml}$

$$\rightarrow T = \frac{15.7038 \times 5.072}{80} = 99.43 \%$$

Le résultat est dans la norme indiquée par la monographie : [99% à 101%].

(Certificat d'analyse -2-)

(a)-2-2. Contrôle de Saccharose :

• **aspect de la solution :**

La solution S est limpide et en comparant avec la solution témoin J_6 , elle n'est pas plus fortement colorée.

• **Acidité ou Alcalinité :**

Le virage au rose de l'indicateur a nécessité l'ajout d'un volume équivalent à 0.28ml d'Hydroxyde de sodium NaOH 0.01N. Donc d'après la norme établie par la monographie interne.

• **Conductivité :**

Nous avons obtenu les résultats ci-après :

C_1 : Conductivité de la solution = $3.78 \mu\text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ mesurée à 20°C .

C_2 : Conductivité de l'eau = $0.32 \mu\text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ mesurée à 20°C .

-Calcul :

Conductivité = $3.78 - 0.35 \times 0.32 = 3.66 \mu\text{s}/\text{cm}$.

La conductivité est inférieure à $35 \mu\text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$.

• **le pouvoir rotatoire :**

Le pouvoir rotatoire spécifique est donné par la relation suivante :

$$\text{Le P.R.S} = \frac{\text{Angle de rotation}}{\text{Prise d'essai}} \times 100.$$

$$\text{Le P.R.S} = \frac{17.35}{26} \times 100 = 66.73$$

$$\text{P.R.S} = 66.73^\circ$$

La norme exige un intervalle de + 66.3° à 67.0.

A la lumière des résultats obtenus avec le saccharose, nous constatons une conformité aux normes de la monographie interne ; la solution S présente une couleur caractéristique, l'acidité et alcalinité la conductivité ainsi que le pouvoir rotatoire sont conformes à la norme.

(a)-2-3. Contrôle du rouge azorubin :

⚡ Caractère:

La substance est une poudre rouge foncée,

L'étude du degré de solubilité du rouge azorubine dans l'eau, éthanol, acétone et le chlorure de méthylène en déterminant le degré de turbidité du mélange (MI + solvant) donne :

Eausoluble

Ethanol.....peu soluble

Acétone.....pratiquement insoluble

Chlorure de méthylène ou chloroforme.....pratiquement insoluble

⚡ Identification :

(a)/la solution présente deux (02) maximums d'absorption respectivement à 321 ± 3 nm et à 516 ± 5 nm.

Les résultats obtenus sont identiques à ceux exigés dans la norme

(Annexe 4(a))

Les maximum d'absorption de la matière à l'UV sont respectivement à 332.16 et 505.93 nm ce qui est conforme à la norme : 330 ± 3 nm à 505 ± 5 nm.

(Annexe4 (b))

(b)/En examinant le chromatogramme obtenu avec le « rouge azorubine », on constate une seule tache qui est la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).(Annexe –5-)

Le rouge azorubin présente une couleur et une solubilité caractéristique dans les différents solvants. L'identification par la spectrophotométrie dans l'UV et par CCM donne des résultats répondants aux normes exigées.

(a)-2-4. Contrôle de l'essence de cerise :

✚ **Etude de réfraction** : la lecture sur le réfractomètre de l'indice de réfraction révèle une valeur de 1.435. Ce qui traduit la conformité à la norme donnée par la monographie interne I [1.434 – 1.436].

✚ **Etude de densité :**

$$P_{\text{vide}} = 14.164 \text{ g}$$

$$P_{\text{eau}} = 19.515 \text{ g}$$

$$P_{\text{essai}} = 19.723 \text{ g}$$

La densité est donnée par la relation :

$$d = \frac{P_{\text{essai}} - P_{\text{vide}}}{P_{\text{eau}} - P_{\text{vide}}}$$
$$d = \frac{19.723 - 14.164}{19.515 - 14.164} = 1.0388$$

$$d = 1.0388.$$

L'étude de réfraction et la mesure de la densité pour l'arôme donnent des résultats conformes aux normes de la monographie.

(a)-2-5. Contrôle de l'eau purifiée :

✚ **Caractères organoleptiques :**

-Aspect :

L'eau purifiée est un liquide, limpide et incolore.

↓ **Essais :**

L'ensemble des résultats des essais réalisés sont dans les normes fixées par la monographie interne.

-Acidité :

L'addition de rouge de méthyle a donné une coloration jaune.

-alcalinité :

L'addition du bleu de Bromothymol donne une coloration verte.

-Substances oxydables :

La solution reste légèrement colorée en rose.

-Chlorures :

L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant 20min.

-Sulfates :

L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant 1h 30min.

-Ammonium :

La solution n'est pas fortement colorée qu'un témoin.

-Calcium et magnésium :

La coloration est bleue.

-Résidu à l'évaporation :

Après séchage, la masse du résidu est égale à 0.6mg.

(Certificat d'analyse -3-)

IV-1-1-b : Contrôle du produit fini Salbutamol sirop :

↓ **Caractères organoleptiques :**

Pour les 03 lots analysés, le sirop est un liquide limpide de couleur rouge rubis d'odeur de cerise, goût doux.

↓ **Essais :**

- Mesure du pH :

S 04048 : 3.260

S 05048 : 3.348

S 06048 : 3.300

-Mesure de la densité :

- Lot N° S04048:

$$P_{\text{vide}} = 14,160\text{g}$$

$$P_{\text{essai}} = 20,720\text{g}$$

$$P_{\text{eau}} = 19,519\text{g}$$

$$d = \frac{P_{\text{essai}} - P_{\text{vide}}}{P_{\text{eau}} - P_{\text{vide}}} = \frac{20,720 - 14,160}{19,516 - 14,160} = \frac{6,5600}{5,3560}$$

$$d = 1,2248$$

-Lot N° S05048 :

$$\text{Poids}_{\text{vide}} = 14,162 \quad , \quad \text{poids}_{\text{eau}} = 19,512 \quad , \quad \text{poids}_{\text{sirop}} = 20,739 \text{ g}$$

$$d = \frac{20,739 - 14,162}{19,512 - 14,162} = 1,229$$

-Lot N° S06048:

$$\text{Poids}_{\text{vide}} = 14,162 \text{ g} \quad , \quad \text{poids}_{\text{eau}} = 19,512 \text{ g} \quad , \quad \text{poids}_{\text{sirop}} = 20,727 \text{ g}.$$

$$d = \frac{20,727 - 14,162}{19,512 - 14,162} = 1,227$$

-Volume moyen :

S 04048 : 151.11ml

S 05048 : 150.78ml

S 06048 : 150.77ml

↓ Dosage :

1-Dosage du principe actif par HP LC à $\lambda = 276 \text{ nm}$:

La teneur en principe actif « Salbutamol sulfate » du Salbutamol sirop exprimée en g / 100 ml est donnée par la formule :

$$E_{\text{essai}} / E_{\text{STD}} \times 0.0400$$

La teneur en principe actif doit être comprise entre 0.036 g par 100 ml et 0.044g / 100ml soit théoriquement 0.04 g / 100 ml [0.04g /100 ml \pm 10 %].

- lot N° S04048:

$$A_{\text{essai}} = 138269 \quad A_{\text{std}} = 142798$$

$$T = \frac{A_{\text{essai}}}{A_{\text{std}}} \times 0,04 = \frac{138269}{142798} \times 0,04$$

$$T = 0,0387 \text{ g / 100 ml}$$

-lot N° S05048:

$$A_{\text{std}} = 142798 \quad , \quad A_{\text{S05}} = 138732$$

$$T = \frac{138732}{142798} \times 0,04 = 0,03886 \text{ g / 100 ml}$$

-lot N° S06048:

$$A_{\text{essai}} = 137601 \quad , \quad A_{\text{STD}} = 142798$$

$$T = \frac{137601}{142798} \times 0,04 = 0,0385$$

$$T = 0,0385\text{g / 100 ml}$$

[Annexe -6-, Annexe -7-, Annexe-8-, Annexe-9-]

2-Dosage des conservateurs $\lambda = 296 \text{ nm}$:

$$T = \text{Titre de la solution} = \frac{D.O_{\text{essai}}}{D.O_{\text{STD}}} \times P_{\text{STD}}$$

D.O_{essai} : extinction lue avec la solution essai

D.O_{STD} : extinction lue avec la solution standard

P_{STD} : prise d'essai du standard (100g)

$$T = \frac{1.2}{0.8} = 150.37$$

Donc : 150.37 mg des conservateur MPB et EPB sont contenues dans le sirop.

Norme : la teneur en agents conservateurs doit être comprise entre 147.5 mg et 152.5 mg par 100 ml de Salbutamol sirop.

-lot N° S04048:

P_{std} = 100 mg DO_{std} = 0,012 DO_{essai} = 1,2210

$$T = \frac{DO_{essai}}{DO_{std}} \times 100 = 150,3700 \text{ mg / 100 ml}$$

-lot N° S05048:

DO_{std} = 0,812 , DO_{essai} = 1, 2357

$$T = \frac{1, 2357}{0,812} \times 100 = 152,17 \text{ mg / 100 ml}$$

-lot N° S06048:

DO_{std} = 0,812 , DO_{essai} = 1,2162

$$T = \frac{1,2162}{0,812} \times 100 = 149,778 \text{ mg / 100ml}$$

(Certificat d'analyse -4-)

IV-1-2. Contrôle de la Bromhexine

IV-1-2-a: Contrôle des matières premières:

(a)-1-Contrôle de principe actif «Bromhexine chlorhydrate»:

✦ -Caractères :

La substance à examiner est une poudre cristalline blanche ; les caractères sont déterminés par l'étude du degré de solubilité de la Bromhexine chlorhydrate dans l'eau, l'alcool et le chlorure de méthylène. En déterminant le degré de la turbidité du mélange (Matière première + solvant) :

EauTrès peu soluble.

Alcool.....Peu soluble.

Chlorure de Méthylène.....Peu soluble.

✦ -Identification :

A / le spectre d'absorption de la substance à examiner et celui de la référence sont identiques quant en intensité et en position.

Les résultats obtenus sont identiques à ceux exigés dans la norme.(Annexe -10-)

B /Le précipité se dissout facilement à l'exception d'éventuelles particules importantes qui se dissolvent lentement, La solution donne la réaction (a)des chlorures.

✦ -Essais :

A/Substances apparentées :

pas d'apparition d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme de la solution essai(a).(Annexe-11-)

B/la perte à la dessiccation :

$$P_d = P_e - (P_v - P_a) \times 100 / P_e.$$

$P_e = 1,006g.$

$P_v = 47,615g.$

$P_a = 46,612g.$

$P_d = 0,300 \% \leq 1,0 \%$

Le résultat est conforme à la norme présente dans la monographie interne.

✦ **-Dosage:**

Tableau-15- : Dosage titrimétrique du principe actif :

	V _b (ml)	V _e (ml)	P _e (g)
essaiI	1,3	8,6	0,3
EssaiII	1,3	8,65	0,3
EssaiIII	1,3	8,6	0,3

-calcule du titre "T"(%):

$$T = (V_e - V_b) \times 0,04126 \times 100 / P_e.$$

Le titre doit être compris entre [98,5– 101,5].

-ESSAI I:

$$T1 = (8,65 - 1,3) \times 0,04126 \times 100 / 0,3.$$

$$T1 = 100,4\%$$

-Essai II :

$$T2 = (8,6 - 1,3) \times 0,04126 \times 100 / 0,3.$$

$$T2 = 101,1\% .$$

-EssaiIII :

$$T3 = (8,65 - 1,3) \times 0,04126 \times 100 / 0,3 .$$

Donc on fait la moyenne des trois titres T1, T2, T3 pour obtenir "T" :

$$T = (T1 + T2 + T3) / 3.$$

$$T = 100,633\%.$$

Le résultat obtenu est dans la norme fixée par la monographie.

(Certificat d'analyse -5-)

(a) -2 : Contrôle des excipients :

(a)-2-1. Contrôle de parahydroxybenzoate de propyl :

✦ **Caractères :**

Déterminés par l'étude du degré de solubilité du Propylparaben dans l'eau, l'Alcool et le méthanol.

Eau.....Très peu soluble.

Alcool.....Facilement soluble.

Méthanol.....Facilement soluble.

✚ **-Identification :**

A/ Point de fusion :

$T_f = 96,23^\circ\text{C}$; qui est dans la fourchette de la norme : $T_f [96^\circ\text{C} - 99^\circ\text{C}]$.

B/ Identification Spectrale :

Les maximums d'absorption du spectre obtenus avec le Propylparabène correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le Parahydroxybenzoate de Propyl SRC.(Annexe -12-)

✚ **-Essai :**

A/ Aspect de la solution :

La solution S est limpide et elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6. Ce qui est conforme aux normes établies dans la monographie interne.

B/ Acidité :

Le volume utilisé pour l'obtention d'un virage au bleu est $V_{\text{NaOH}} = 0,07\text{ml}$. Ce volume est inférieur à 0,1ml ce qui est en faveur d'un résultat selon la norme fixée.

✚ **-Dosage :**

Tableau-16- : Dosage titrimétrique du Propyl paraben :

	Vb (ml)	Ve (ml)	Pe (g)
Essai I	42	22,5	0,08
Essai II	42	22,5	0,08
Essai III	42	22,5	0,08

-Calcul du Titre "T"(%):

$$T = (V_b - V_e) \times 0,06007 \times 100 / 0,08.$$

- Essai :

$$T_1 = (42 - 22,5) \times 0,06007 \times 100 / 0,08.$$

$$T_1 = 99,095\%.$$

-EssaiII :

$$T2 = (42 - 22,5) \times 0,06007 \times 100 / 0,08.$$

$$T2 = 99,095\%.$$

-EssaiIII :

$$T3 = (42 - 22,5) \times 0,06007 \times 100 / 0,08.$$

$$T3 = 99,095\%.$$

$$T = T1 + T2 + T3 / 3.$$

$$T = 99,095\%.$$

Le résultat est dans la fourchette de la norme : [99% à 101%].

(Certificat d'analyse -6-)

(a)-2-2 .Contrôle du Sorbitol 70% :

✚ -Caractères :

Le Sorbitol est un liquide sirupeux, limpide, incolore et inodore.

Les caractères déterminés par l'étude du degré de turbidité du sorbitol 70% dans l'eau, dans le glycérol à 85% et dans le propylène glycol.

-Eau..... mixible.

-Glycérol..... mixible.

-Propylène glycol..... mixible.

✚ -Identification :

Il se développe une coloration rose qui vire au rouge-brun foncé après le chauffage comme montre la monographie interne.

✚ -Essais :

-Aspect de la solution :

La solution S est limpide et incolore. Comme dit la monographie interne.

-Acidité :

Le volume nécessaire pour l'obtention d'un virage au rouge est : $V_{NaOH} = 0,1 \text{ ml}$.

Il est dans la norme établie dans la monographie interne ($V_{NaOH} \leq 0,2 \text{ ml}$) ;

-Alcalinité :

Le volume nécessaire pour l'obtention d'un virage au rouge est : $V_{HCl}=0,2ml$
Ce qui est indiqué par la norme ($V_{HCl} \leq 0,3ml$).

-Densité relative :

$$d = (P_e - P_v) / (P_{eau} - P_v).$$

$$P_e = 21,155g$$

$$P_v = 14,161g$$

$$P_{eau} = 15,807g$$

$$d = 1,3078 \geq 1,290$$

-Indice de réfraction :

Le réfractomètre signe la valeur : $I=1,460$.

Cette valeur est dans la fourchette de la norme I [1,455 à 1,465].

-Sucres réducteurs :

Le volume de thiosulfate de sodium 0,05N utilisé : $V_{Na_2SO_4} = 18,5ml$.

Cette valeur est supérieur à 12,8ml donc conforme à la norme présente dans la pharmacopée européenne 2005.

-Sucres réducteurs après hydrolyse :

Le volume de thiosulfate de sodium 0,05 N utilisé : $V_{Na_2SO_4} = 14,2ml$.

Le résultat est dans la norme = 8ml à 14,8ml.

↓ Dosage :

-Produits solides :

$$X = (P_a - P_v) \times 100 / P_e.$$

$$P_a = 50,254g.$$

$$P_v = 49,562g.$$

$$P_e = 1g. \quad X = 69,2\%$$

Le résultat est dans la norme établie dans la monographie interne.

$X[68\% - 72\%]$.

-Polyols :

$$T = (V_b - V_e) \times 1,822 \times 100 / P_e.$$

$$V_b = 26ml.$$

$$V_e = 31ml.$$

$P_e = 0,601\text{g}$.

$T = 69,4239\% > 62\%$.

Le résultat est dans la norme établie par la monographie interne.

(Certificat d'analyse -7-)

(a)-2-3. Contrôle de l'Hydroxyde de sodium (NOaH) :

✚ **Caractères :**

a- Aspect :

Masses blanches à structure cristalline, présentées sous forme de pastilles, absorbant facilement le dioxyde de carbone.

b- Solubilité :

La substance à analyser est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'Alcool.

Eau Très soluble.

Alcool.....facilement soluble.

✚ **-Identification :**

A/ Détermination de pH :

Lot : 01D8 : pH= 11,57 > 11.

Lot : 02D8 : PH= 11,51 > 11.

Ce que indique la norme (monographie interne).

B / Réaction (a) du sodium :

Formation d'un précipité blanc cristallin dans les deux lots. Ce qui est indiqué à la norme.

✚ **-Essai :**

A/ Aspect de la solution :

Solution S est limpide et incolore, Ce qui indique conforme à la norme.

B/ Carbonates :

La monographie montre que la solution S satisfait à l'essai limite des carbonates ($\leq 2,00\%$). La teneur en carbonates = 0,01% pour le lot : 01D8 et 0,0% pour le lot : 02D8.

✚ **-Dosage Titrimétrique:**

$$T_{\text{NaOH}} = V_{\text{HCl}} \times \text{eq} \times 100 / P \text{ (mg)}.$$

Lot: 01D08:

$$T_{\text{NaOH}} = 49,70 \times 40 \times 100 / 2024.$$

$$P_{\text{NaOH}} = 2,024 \text{g}.$$

V1 = 49,70ml. (Pour les deux titrages).

V2 = 0,25ml. (Pour le second titrage).

$$T_{\text{NaOH}} = 98,23\% \text{ D'alcali total.}$$

- Dosage des carbonates :

$$T_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 0,25 \times 0,106 \times 100 / 2024.$$

$$T_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 0,01\% \text{ de Na}_2\text{CO}_3.$$

Lot 02D08:

$$V1 = 49,20 \text{ml}.$$

$$V2 = 0,1 \text{ml}.$$

$$P_{\text{(NaOH)}} = 2,007 \text{g}$$

$$T_{\text{NaOH}} = 49,20 \times 40 \times 100 / 2007$$

$$T_{\text{NaOH}} = 98,06\% \text{ D'alcali total.}$$

- Dosage des carbonates :

$$T_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 0,1 \times 0,106 \times 100 / 2007. \quad T_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 0,0005\%.$$

(Certificat d'analyse -8-)

IV-1-2-b : Contrôle du produit fini Bromhexine Chlorhydrate 0 .2% sirop :

✚ **Caractères :**

C'est un liquide limpide à odeur de cerise et à goût doux.

✚ **Identification :**

1/Détermination du PH :

La valeur de pH est égale à 3,983 se trouvant dans la fourchette fixée par la norme [3,4-4,0].

2/Mesure Densité :

$$d = (P_{\text{sirop}} - P_{\text{vide}}) / (P_{\text{eau}} - P_{\text{vide}}).$$

$$d = (20,019 - 14,160) / (19,51 - 14,160).$$

$$P_{\text{vide}} = 14,160 \text{g}.$$

$$P_{\text{eau}} = 19,51 \text{g}.$$

$$P_{\text{sirop}} = 20,019\text{g.}$$

$$d = 1,095.$$

La valeur est dans la fourchette des normes [1,089- 1,129].

3/Volume moyen :

$$V_m = 60,77\text{ml/fl.}$$

la valeur du volume est dans la norme établie dans la monographie : [55à 65] (ml/fl).

✚ Dosage :

1-Dosage du principe actif :

$$\% \text{ Bromhexine HCl} = (\text{DO}_{\text{essai}} - 0,02) \times 100 / \text{DO}_{\text{std}}$$

$$\text{DO}_{\text{std}} = 0,5809.$$

$$\text{DO}_{\text{essai}} = 0,6261.$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Bromhexine HCl} &= (0,6261 - 0,02) \times 100 / 0,5809. \\ &= 104,34\%. \end{aligned}$$

Le pourcentage du Bromhexine HCl est dans la norme établie : [95%-105%].

- la teneur en gramme du principe actif :

$$0,2 \longrightarrow 100\%.$$

$$X \longrightarrow 104,34\%.$$

$$X = 0,2087\text{g}/100\text{ml}.$$

La teneur en principe actif est dans l'intervalle : [0,19-0,21] (g/100ml).

2-Dosage des conservateurs :

$$T = \text{DO}_{\text{essai}} \times 100 / \text{DO}_{\text{std}}$$

$$\text{DO}_{\text{std}} = 0,7915.$$

$$\text{DO}_{\text{essai}} = 0,8066.$$

$$T = 101,90\text{mg}/100\text{ml}.$$

La valeur du titre est dans la fourchette de norme : [97,5mg-102,5] (mg/100ml).

3-Dégré Alcoolique :

- calcul de la densité du distillat:

$$d = (P_{\text{essai}} - P_{\text{vide}}) / (P_{\text{eau}} - P_{\text{vide}}). \quad d = 0,9989.$$

La teneur en Alcool est égale à 2,9552%VN à 20°C, conforme à la norme établie : [2,53% à 3,10%].

Tableau -17-: Relation entre masse volumique, densité relative et teneur en éthanol :

P_{20} (Kg.m ⁻³)	d_{20}^{20} Densité Relative du distilla mesurée à l'air	Teneur en éthanol % à V/V 20°C
968.0	0.9697	25.09
986.5	0.9702	24.64
969.0	0.9707	24.19
969.5	0.9712	23.74
970.0	0.9717	23.29
970.5	0.9722	22.83
971.0	0.9727	22.37
971.5	0.9733	21.91
972.0	0.9738	21.45
972.5	0.9743	20.98
973.0	0.9748	20.52
973.5	0.9753	20.05
974.0	0.9758	19.59
974.5	0.9763	19.12
975.0	0.9768	18.66
975.5	0.9773	18.19
976.0	0.9778	17.73
976.5	0.9783	17.25
977.0	0.9788	16.80
977.5	0.9793	16.34
978.0	0.9798	15.88
978.5	0.9803	15.43
979.0	0.9808	14.97
979.5	0.9813	14.52
980.0	0.9818	14.07
980.5	0.9823	13.63
981.0	0.9828	13.18
981.5	0.9833	12.74
982.0	0.9838	12.31
982.5	0.9813	11.87

P_{20} (Kg.m ⁻³)	d_{20}^{20} Densité Relative du distilla mesurée à l'air	Teneur en éthanol % à V/V 20°C
983.0	0.9848	11.44
983.5	0.9853	11.02
984.0	0.9858	10.60
984.5	0.9863	10.18
958.0	0.9868	9.76
985.5	0.9873	9.35
986.0	0.9878	8.94
986.5	0.9883	8.53
987.0	0.9888	8.13
987.5	0.9893	7.73
988.0	0.9898	7.34
988.5	0.9903	6.95
989.0	0.9908	6.56
989.5	0.9913	6.17
990.0	0.9918	5.79
990.5	0.9923	5.42
991.0	0.9928	5.04
991.5	0.9933	4.67
992.0	0.9938	4.30
992.5	0.9943	3.94
993.0	0.9948	3.58
993.5	0.9953	3.22
994.0	0.9958	2.86
994.5	0.9963	2.54
995.0	0.9968	2.16
995.5	0.9973	1.82
996.0	0.9978	1.47
996.5	0.9983	1.13
997.0	0.9988	0.80
997.5	0.9993	0.46
998.0	0.9998	0.13

(Certificat d'analyse -9-)

IV-2. Contrôle toxicologique :

2-1. Test d'innocuité :

Tableau -18-: résultats d'étude de la toxicité aiguë (test d'innocuité) de Salbutamol et de la Bromhexine :

	3h	6h	12h	24h	36h	48h	72h
Système nerveux comportement	-	-	-	-	-	-	-
Mouvement	-	-	-	-	-	-	-
Réaction stimulant	-	-	-	-	-	-	-
Système cardiaque Fréquence cardiaque	-	-	-	-	-	-	-
Système pulmonaire fréquence pulmonaire	-	-	-	-	-	-	-
Système digestif transit	-	-	-	-	-	-	-
Abdomen	-	-	-	-	-	-	-
Fèces	-	-	-	-	-	-	-

(-) aucune réaction.

(+) réaction positive (changement).

L'étude de l'effet toxique des deux médicaments (Salbutamol et Bromhexine) administrés à une dose de 0.5mg/kg et une observation (suivie des principales fonctions de l'organisme) pendant une durée de 72 heures (test d'innocuité) n'a révélé aucune anomalie fonctionnelle et donc une absence de toutes manifestations anormales (pas de perturbations) pour le 2^{ème} et le 3^{ème} lot comparées à celles du témoin. Ce résultat traduit l'absence de toxicité anormale et donc l'innocuité des médicaments.

2. Résultats de l'analyse de Formule Numération Sanguine :

a. Le taux des globules rouges (GR) :

Tableau-19- : Résultats de comptage des globules rouges. T(témoin), S (Salbutamol), B (Bromhexine).

	T1	T2	S1	S2	S3	B1	B2	B3	B4
Taux Des globules rouges x10 ⁶ /ml	7.7	7.21	5.69	3.94	9.28	7.06	7.43	5.77	4.73

Tableau-20- : Evolution du taux des globules rouges après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg :

Lots	Témoin	Salbutamol	Bromhexine
14 ^{ème} Jour (X 10 ⁶ ml)	7.7 7.21	5.69 3.94 9.28	7.06 7.43 5.77 4.73
Moyenne±Ecart type (X 10 ⁶ ml)	7.455±0.34	6.30±2.72	6.24±1.23
Norme	7 x 10 ⁶ /ml		

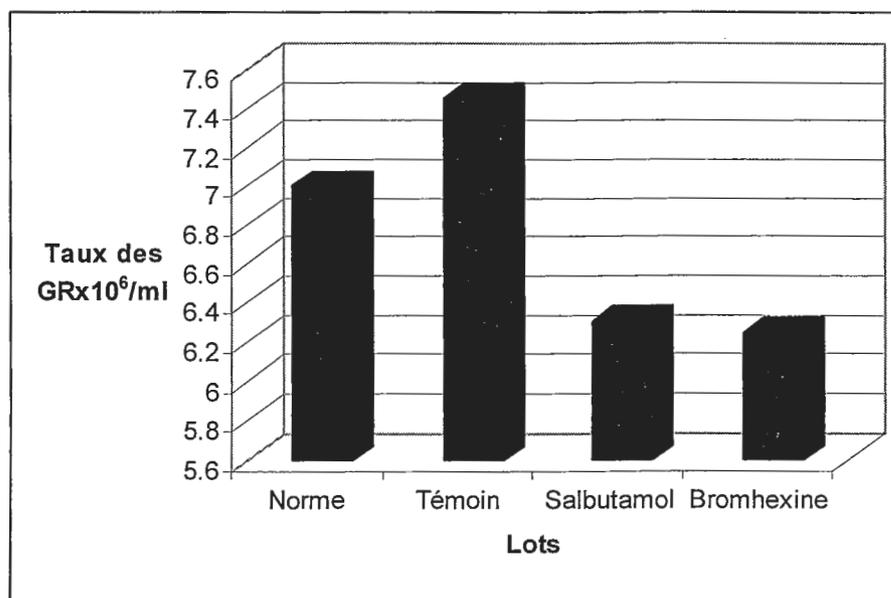


Figure-12- : L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur le taux des GR chez les souris :

Nous constatons dans le tableau (25), une légère diminution des globules rouges chez les souris traitées aussi bien par la Bromhexine ($6.24 \times 10^6/\text{ml}$) que par le Salbutamol ($6.3 \times 10^6/\text{ml}$) par rapport au témoin et à la norme ($7 \times 10^6/\text{ml}$)

b. Le taux des globules blancs (GB) :

Tableau-21- : Résultats du comptage des globules blancs des différents lots d'animaux.

	T1	T2	S1	S2	S3	B1	B2	B3	B4
Taux Des globules blancs x $10^3/\text{ml}$	6.2	8	5.3	9.6	6.6	5.8	9.3	4.7	3.9

Tableau -22- : Evolution du taux des globules blancs après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg :

Lot	Témoin	Salbutamol	Bromhexine
14 ^{ème} Jour (X 10 ³ ml)	6.2 8	5.3 9.6 6.6	5.8 9.3 4.7 3.9
Moyenne±Ecart type (X 10 ³ ml)	7.1±1.27	7.16±2.20	5.92±2.38
Norme	7×10 ³ /ml		

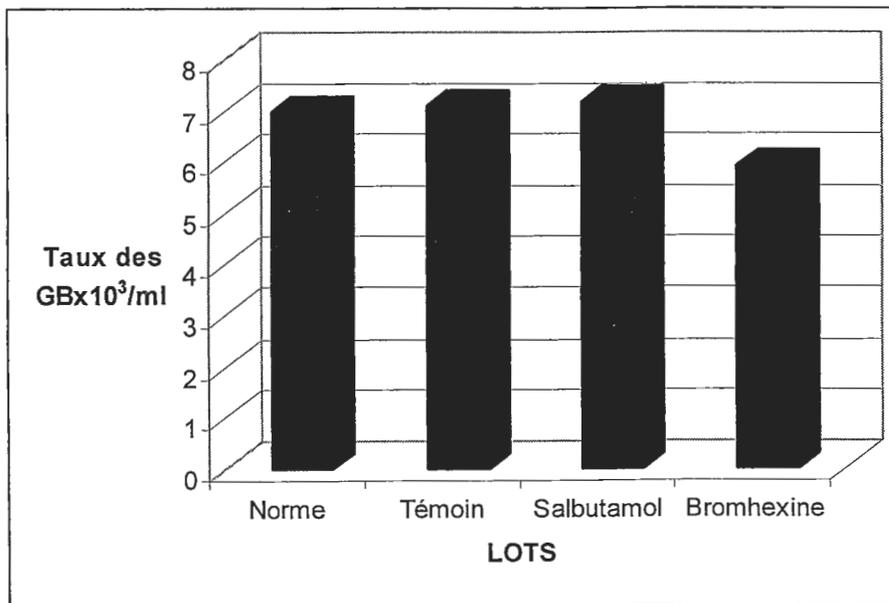


Figure-13- : L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur le taux des GB chez les souris :

L'administration du Salbutamol n'a provoqué aucune perturbation dans la lignée hématologique blanche chez la souris. Le taux estimé à $7.16 \times 10^3/\text{ml}$ est pratiquement celui du témoin et de la norme ($7 \times 10^3/\text{ml}$). Par contre on note une légère leucopénie secondaire au traitement par la Bromhexine ($5.92 \times 10^3/\text{ml}$).

c. Le taux des plaquettes :

Tableau-23- : Résultats du comptage des plaquettes sanguines chez la souris nmri swiss au cours de différents traitements.

	T1	T2	S1	S2	S3	B1	B2	B3	B4
Taux Des plaquettes X10 ³ /ml	186	422	/	/	508	391	600	506	256

Tableau-24-: Evolution du taux des plaquettes après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg :

Lot	Témoin	Salbutamol	Bromhexine
14 ^{ème} Jour (X 103/ml)	186 422	/ / 508	391 600 506 256
Moyenne±Ecart type (X 103/ml)	304±166.87	508± 0	438.25±148.54
Norme	304×10 ³ /ml		

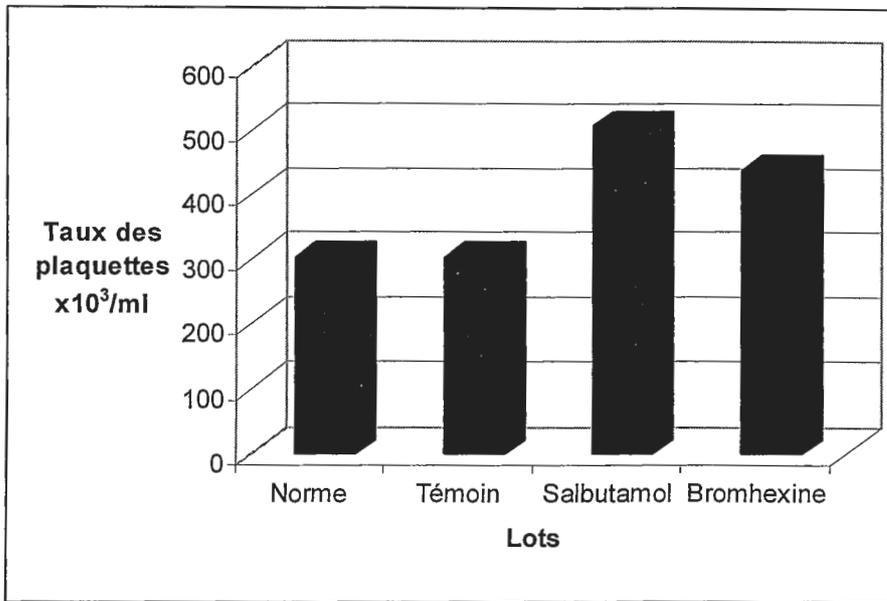


Figure-14- : L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur les plaquettes chez les souris :

Nous constatons d'après les résultats précédents une légère augmentation dans le taux des plaquettes ($508 \times 10^3 / \text{ml}$) pour les souris recevant du Salbutamol à une dose égale à 0.5mg/kg comparée à la norme ($304 \times 10^3 / \text{ml}$). Cette augmentation peut être la traduction d'une stimulation de la thrombopoïèse par le médicament. Cette augmentation si ça se confirme peut être gênante chez les sujets présentant des risques de thromboses et de phlébites. Le taux des plaquettes des souris après traitement par La Bromhexine (0.5mg/kg) est comparable à celui de la norme ($438 \times 10^3 / \text{ml}$).

3. Dosage du glucose :

Tableau-25- : résultats de dosage du glucose sanguin (g/l) chez les souris traitées par le Salbutamol (S) et la Bromhexine (B).

	B1	Et	T1	T2	S1	S2	S3	S4	B1	B2	B3
Glycémie (g/l)	0	0.338	1.79	1.71	1.21	1.51	1.78	1.37	1.25	1.44	0.57

Tableau-26- : Evolution du taux de glucose après traitement par le Salbutamol et la Bromhexine 0.5mg/kg :

Lots	Témoin	Salbutamol	Bromhexine
14 ^{ème} Jour	1.79	1.21	1.25
(g /l)	1.71	1.51	1.44
		1.78	0.57
		1.37	
Moyenne±Ecart type	1.75±0.056	1.46±0.24	1.08±0.45
(g /l)			

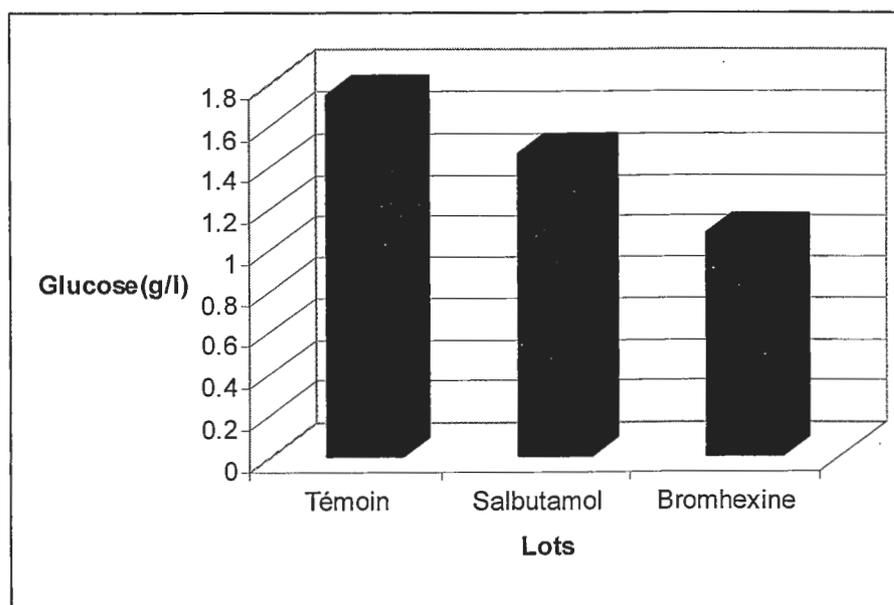


Figure- 15- : L'effet de Salbutamol et de la Bromhexine sur la glycémie chez les souris :

D'après les résultats qui figurent dans le tableau ci-dessus, nous pouvons constater l'effet des deux médicaments sur l'évolution de la glycémie chez la souris ; l'administration du Salbutamol n'a induit pratiquement aucun effet en comparant avec le témoin, alors que la Bromhexine a causée une légère

hypoglycémie traduite par une diminution du taux de glucose dans le sang par rapport à celui du témoin.

4. Dosage du cholestérol :

Tableau-27-: Résultats de dosage du cholestérol sanguin des animaux traités par le Salbutamol et la Bromhexine.

	B1	Et	T1	T2	S1	S2	S3	S4	B1	B2	B3
Cholestérolémie (g/l)	0.07	0.382	0.32	0.37	0.38	0.27	0.39	0.36	0.21	0.44	0.28

Tableau-28 : Evolution du taux de cholestérol après traitement par le Salbutamol et Bromhexine 0.5mg/kg :

Lots / Jour	Témoin	Salbutamol	Bromhexine
14 ^{ème} Jour (g /l)	0.32 0.37	0.38 0.27 0.39 0.36	0.21 0.44 0.28
Moyenne±Ecart type (g /l)	0.345±0.03	0.35±0.05	0.31±0.11

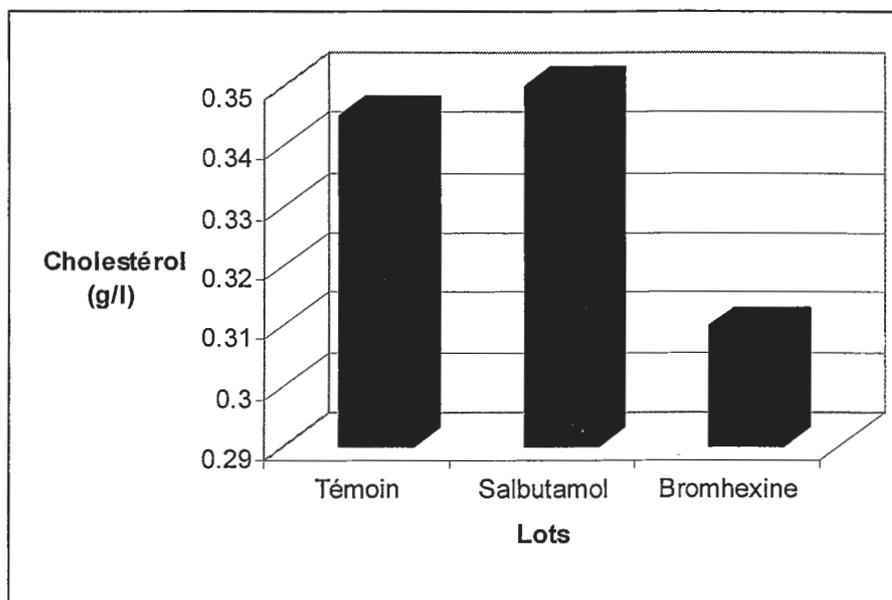


Figure- 16- : L'effet du Salbutamol et de la Bromhexine sur la cholestérolémie chez les souris

Les résultats du taux de cholestérol sanguin obtenus après administration de la Bromhexine (5mg/kg) et du Salbutamol (5mg/Kg) sont pratiquement comparables à ceux du témoin (dans la norme 0.30g/l). On peut alors conclure que les deux médicaments n'ont pas d'effet notable sur la cholestérolémie chez la souris.

V.DISCUSSION

V- Discussion:

L'évaluation de la qualité des produits pharmaceutiques porte essentiellement sur les caractéristiques des composants du médicament notamment le degré de pureté du principe actif, les modalités de préparation et les caractéristiques et la stabilité des performances de la forme pharmaceutique produite. Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne aussi les matières premières, le produit fini ainsi que le conditionnement et le processus de fabrication [bonnes pratiques de fabrication (1999)].

Le contrôle réalisé sur les deux médicaments de l'appareil respiratoire produits par SAIDAL à savoir le Salbutamol (2mg/5ml) et la Bromhexine (10mg/5ml) sirops, démontre que les principes actifs présentent une solubilité et une couleur caractéristique, la vérification de leur identité par la spectrophotométrie dans l'UV-Visible et l'HPLC et les différents essais, ainsi que leur dosage a révélé une conformité aux normes établies par les monographies internes et la pharmacopée Européenne.

La révélation de la pureté a été montrée par l'aspect des solutions, également par l'absence d'impuretés illustrée par la perte à la dessiccation.

Les excipients ont fait aussi l'objet d'un contrôle physicochimique comme nous l'avons ainsi démontré par la détermination de la purification des conservateurs par la spectrophotométrie UV-Visible.

La conformité de l'eau entrant dans la fabrication (contrôle in process) aux normes citées précédemment a été estimée par différents tests ce qui nous a permis de la considérer comme substance apyrogène.

Les produits finis issus des matières premières et des excipients présentent des propriétés physicochimiques de qualités souhaitables démontrées par des dosages

quantitatifs des conservateurs (la spectrophotométrie), et les principes actifs par spectrophotométrie et l'HPLC.

L'absence de toxicité des deux médicaments évaluée le test d'innocuité et les paramètres biochimiques (glycémie, FNS et cholestérolémie) rendent ces médicaments comme étant de qualité répondant aux exigences du consommateur et du praticien grâce aux trois critères qu'ils remplissent à savoir sécurité, efficacité et qualité.

La détermination de tous ces paramètres est un bon estimateur de la qualité des médicaments (identifications, tests de pureté, autres essais et l'étude de toxicité) Bien que indispensable, à ces paramètres s'ajoute l'étude de la bioéquivalence (deux médicaments contenant la même quantité de principe actif sont dits bioéquivalents si, pour un même groupe d'individus, leurs effets thérapeutiques sont estimés biologiquement équivalents.) qui n'a pas fait l'objet de notre travail vu que la littérature cite des cas où l'étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire (exemption d'étude) entre autres les sirops.

Plusieurs travaux (Elatrous et al 1997 ; Gimenez et al,2002 ; Saiag et al 2008), ainsi que l'ensemble des études montrent le rôle des β_2 agonistes (bronchodilatateurs) dans la détérioration de l'asthme, ainsi que l'absence de toxicité à court terme induite par ces médicaments .

Or, des études récentes apportées par(Kelly H William 2005) sur la toxicité à court terme dans une recherche, de la Food and drug administration(54) ; des études évaluant le potentiel des β_2 agonistes d'aggraver l'asthme de même que les études incluant un groupe recevant régulièrement des β_2 agonistes à courte ou longue durée par inhalation ; toutes ces données actuelles sur l'utilisation des β_2 agonistes supportent les lignes directrices du traitement de l'asthme à savoir l'emploi des β_2 agonistes à courte durée au besoin pour le traitement des bronchospasmes.

A la fin, par notre travail modeste nous avons pu affirmer que la qualité du générique est contrôlée avec la même rigueur que celle du princeps, de même, l'emploi des méthodes de contrôle et d'évaluation au sein de cette entreprise pharmaceutique répond aux exigences de bonnes pratiques de fabrication et aux normes de la pharmacopée ce qui nous a permis de juger la bonne qualité des médicaments génériques (Salbutamol et Bromhexine sirop) de l'entreprise Pharmal, Saïdal.

L'autre but visé par ce mémoire était justement de suivre, d'appliquer, et de maîtriser les techniques et les règles de contrôle de la qualité selon les normes de monographies afin de vérifier et de s'assurer de la conformité et de l'innocuité des produits issus de cette firme pharmaceutique. Ainsi donc, le stage que nous avons effectué dans cette dernière nous a été très bénéfique non seulement pour notre mémoire de fin d'études mais surtout pour notre formation et notre préparation aux tâches futures du contrôle de la qualité qui sont les nôtres.

VI. CONCLUSION

Conclusion :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments visent à assurer un maximum de garantie sur la qualité des produits et ce concept est bien connu des industriels .l'industrie pharmaceutique applique systématiquement ces principes au médicament depuis environ 25 ans.

L'auto inspection fait partie du système d'assurance de la qualité, et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler et de proposer les mesures correctives nécessaires, pour cela tout fabricant doit disposer d'un département de contrôle de la qualité qui doit être placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et indépendante des autres départements. L'objectif du travail que nous avons effectué était de vérifier la qualité des génériques fabriqués par l'entreprise algérienne Sidal (Filiale Pharmal-Constantine).

Nous avons contrôlé deux médicaments de l'appareil respiratoire fabriqué par l'unité, à savoir le Salbutamol (2mg/5ml) et la Bromhexine (10mg/5ml) et ce, par des contrôles physicochimiques et toxicologiques. Les résultats montrent que les médicaments sont conformes, puisque le dosage des matières premières ainsi que celui des produits finis répond aux normes exigées par la pharmacopée.

La toxicité signalée par la littérature sur les deux médicaments a été justement affirmée.

A la fin, nous pouvons noter que les médicaments génériques nécessitent des procédures d'approvisionnement rigoureuses qui garantissent une santé de qualité accessible à tous ; mais si « la santé n'a pas de prix », cette garantie de qualité a un coût et par contre, un médicament de mauvaise qualité sera toujours trop cher compte tenu du risque qu'il fait prendre au patient et à la santé publique.

Références bibliographiques :

- [1] Chevalme. Y.M. 2005. Réglementation Française et Européenne sur l'enregistrement des médicaments pharmaceutiques et radio pharmaceutiques .AFSSAPS (Paris), 29(4): 165-167.
- [2] Fr. Wikipédia. Org/WIKI/ Médicament.
- [3] Moulin. M et Coquerel .A .2002. Pharmacologie, Connaissance et pratique. Masson 2^{ème} édition, pp 240.
- [4] Goris.A., Liot.A et Janot.M.M.1949. Pharmacie galénique. Masson édition (Paris), 515(5).
- [5] Le Hir.A.2001.Pharmacie galénique, Bonne Pratique de Fabrication. Masson 8^{ème} édition (Paris) pp318.
- [6] Bourin .M, Pascale.J.1999. Pharmacologie générale et pratique. Masson 3^{ème} édition Paris, 109-110.
- [7] Vidal de la famille.1973.Dictionnaire des médicaments. France.
- [8] Charpentier.B, Harlay.A, Huard.A, Ridoux.L, et Chansellé.S.2004. Guide du préparateur en pharmacie. Masson édition, (Paris), pp 950.
- [9] Bentué-Ferrer.D, Lacroix.P, etReymaun.J.M.2002 .Les étapes de développement d'un médicament.
- [10] Léman.M. 1998. Comment teste-t-on un nouveau médicament dans les MICI. Revue de presse, AFA, Lettre de l'afa n°12,1-2.

- [11] Menser.J.2006. Problème du développement d'un médicament.Communication présentative au laboratoire de contrôle de la qualité physicochimique de SAIDAL, Constantine.
- [12] Allain.P. 2000. Les médicaments, Etude chez l'animal ou étude préclinique.3^{ème} édition.
- [13] Sprieta.A, Dupin-Spriet.T, et Simon.P .1996. Méthodologie des essais cliniques des médicaments. KARGER 3^{ème} édition.
- [14] Dupin-Spriet.T, Sprieta.A. 1996. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. KARGER 2^{ème} édition.
- [15] Arlette-laval.P, Nantes.E.Decembre 2003.Quatres étapes avant la mise sur le marché.
- [16] Benyahia.S et Boumala.A .2007. Le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques, mémoire d'ingénieur en contrôle de qualité, université de Jijel.
- [17] Agence Européenne des Médicaments.2007.Semaine du médicament, L'autorisation et surveillance des médicaments.OJD, MOULINEAUX Cedex, France.
- [18] Vidal.2007. Dictionnaire de médicament.83^{ème} édition Annales et guides
- [19] Videau.J-Y. 2002. Accès pour tous aux médicaments de qualité. Médecine tropicale : 396-400.
- [20] Desmeules.J.2003. Les médicaments génériques, Panacée ou illusion? Édition Médecine et hygiène.Pharma Flash, Volume30, n°1, Genève.
- [21] Jeanjean.A.P et Maloteaux.J.M. 2006. Les médicaments génériques .HIPPOCRATE édition. Dovain-Médical, Bruxelles.

[22] Rodriguez.F.2005.Les Génériques, Séminaire sur la qualité des génériques.Alger, 11et12 Avril.

[23] Commission Européenne.1999.Bonne Pratique de Fabrication, Médicaments à usage humain et médicaments vétérinaires.Volume4, 24.

[24] Bryskier.A, Lim.C et Husson J-M.1999. Antibiotique, Agents anti-bactériens et antifongiques.édition Ellipses, France, pp1017.

[25]ICH.1999.Good manufacturing practice guide line for active pharmaceutical ingredients.

[26]OMS.1998.Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques.

[27] Fillastre.J.P.1989.Règles de Bonne Pratique de Laboratoire in Bromontz et al, Evaluation de la sécurité d'emploi des médicaments. Doin édition, (Paris) ,317-326.

[28] OMS.Septembre 2005.La sécurité des médicaments.

[29] Dupuy.M, Nescon.C, Fontanili.F, Lamothe.J. 2006. Etude dynamique de l'ordonnancement d'un laboratoire de contrôle qualité pharmaceutique .6^{ème} conférence francophone de modélisation et simulation MOSIM (Rabat, Maroc).

[30] Anonyme.1995 .Technique d'ingénieur (P₁), Analyse et caractérisation, 224 -280.

[31] Centre du Commerce International CNUCED.1991.GATT, Genève.

[32] lahouel.M.2002. Le contrôle de la qualité des médicaments, Communication présentée au laboratoire de contrôle des médicaments et anti- dopage de Tunisie.

- [33] Ministère fédéral de Canada.2006 .Bonne Pratique de Fabrication. Santé Canada, (Ottawa) ,5-14.
- [34] Lespagnol.G, Lary.G, Lesieur.D.1974.Dimtes des médicaments.édition Tech et Doc, Paris, Tome 1, pp55.
- [35] Pharmacopée Européenne.2005. Prescriptions générales.Tome1.
- [36] Chavame.J.1990.Chimie organique expérimentale.2^{ème} édition.
- [37] Berberau-Santos.M-N.1990.Beer's Law Revisited, J.Chem.édition 67.
- [38] Pharmacopée Internationale. Méthode générale d'analyse.3^{ème} édition.
- [39] Pharmacopée Européenne. 2005. Direction Européenne de la qualité des médicaments, Guide technique pour l'élaboration des monographies.4^{ème} édition.
- [40] Rouessac.F.2000.Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales modernes.5^{ème} édition, DUNOD, 370-420.
- [41] Kerboua.M, Kherab.R. 1995. Méthodes et techniques d'analyse, Mémoire de fin d'étude DEUA, Université de Constantine.
- [42] Fillastre.J-P.1989.Toxicologie officielle : Les protocoles, Durée des épreuves de toxicologie chronique in Bromontz et al, Evaluation de la sécurité d'emploi des médicaments.Doin édition (Paris) ,30-54.
- [43] Bentué-Ferrer.D, Lacroix.P, Reyman.J-M.2002.Les étapes du développement d'un médicament.

[44] Bianchi.A.09Oct2002.Dossier technique, Médicament CNPH.Version3, CH charie ville mézères2.

[45] Videau.J.Y, Vennat.B, Pouget.M-P. 2001. Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. Pharma-Pratiques, 89-101.

[46] Balant.L, Mayer.J. 2002. Lecubeparmacocénitique. ASTRAL, (Genève).

[47] Instructions de l'Institut Suisse des produits thérapeutiques. 2002 .Instruction pour la présentation des demandes d'autorisation de médicaments à usage humain contenant des principes actifs connus, "Instructions sur les génériques ".

[48] Agence Nationale du Médicament vétérinaire. 2007. Position et clarification de l'AFSSA sur les études à conduire en matière de dossier génériques.AFSSA.

[49] Marieb.E.N.2005.Anatomie et physiologie humain.6^{ème} édition, Adaptation à la 6^{ème} édition Américaine.

[50] Garnier S et Delamare M. 2002.Dictionnaire des termes de médecine.Maloine éd, Paris.

[51] Glorges.C.1999.Pharmacologie intégrée.Traduction de la 1^{ère} édition anglaise, Paris.

[52]Bruton.A, Lewith.G-T.2005 .The Buteyko breathing technique far asthma: A Review complement there Med, 13(1):41-B.

[53]Cours de pharmacologie association des enseignants de pharmacologie.1993.Ellipses 3^{ème} édition.

[54] Kelly.H-W.2005 .What is new with the B₂-agonists: Issues in the management of asthma, the annals of pharmacotherapy ISSN, Volume39, n°5, pp: 931-938.

[55] Monographie interne Saïdal.2005.

[56] Saiay.P, Blanc.F, Dauendorffer.J.N.29Janvier2008 .Club Dermaweb, l'actualité hebdo en dermatologie.DDL Média, Revue de presse n°329.

[57] Djaboub.B.2007.Contrôle in process, Formateur de technique de production. Communication du groupe SAIDAL-FILIALE PHARMAL, Usine de Constantine.

[58] Bernard.C.1955.Rapport du canal cholédoque et du canal de wirsung.Masson et cie édition (Paris).pp1300 in traité de zoologie, Tome XVII, FasiculeII.Grassé pp. (éd).

[59] Elatrous.S, Elidrissi.A., Trabelsi.H, Boudjdaria.R, Boussarsar.M, Ouannes.L, Bouzouita.K, Noura.S, Abroug.M.F.1997.Effet dose de la nébulisation d'adrénaline dans l'asthme, Etude comparative avec le Salbutamol Pneumologie cliniqueISSN .35(4),pp187-191 .

[60] Gimenez.F, Brazier.M, Calop.J, Dine.T, Tchiakpe.L.2002 .Pharmacie clinique et thérapeutique.Masson2^{ème} édition (Paris), pp533-534.

Solutions préparées :

Acide sulfurique 1N :

Diluez 28 ml d'acide sulfurique (R) dans de l'eau et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Acide sulfurique 0,1 N :

Prélevez 100,0 ml d'acide sulfurique 1 N et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau distillée.

Acide sulfurique dilué R :

Contient 98 g/l de H_2SO_4

A 60 ml d'eau R, ajoutez 5,5 ml d'acide sulfurique R laissez refroidir et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Acide chlorhydrique 1N :

Prélevez 103,0g de l'Acide chlorhydrique R et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau R.

Acide chlorhydrique 0,1N :

Diluez 8,33 ml d'acide chlorhydrique (R) dans de l'eau et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Acide chlorhydrique R1 :

Contient 250g /l de HCl.

Prélevez 70 g d'acide chlorhydrique R et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

Acide nitrique dilué R :

Contient 125g/l environ de HNO_3 (Mr63, 0).

Prélevez 20g d'Acide nitrique R et complétez à 100ml avec de l'eau R.

Carbonate dissodique 1 % m/v :

Dissolvez 10,00 g de carbonate dissodique dans de l'eau et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Acide perchlorique 0.1 N :

Introduisez 8.5 ml d'acide perchlorique R dans un matras jaugé renfermant 900 ml environ d'acide acétique glacial R et mélangez. Ajoutez 30 ml d'anhydride acétique R et complétez à 1000.0 ml avec l'acide acétique glacial R. Mélangez et laissez reposer pendant 24 heures.

Déterminez la teneur en eau par semi- microdosage sans méthanol et nécessaire, ajustez la teneur en eau à 0.1 - 0.2 %, en ajoutant de l'anhydride acétique R ou de l'eau. Laissez reposer de nouveau pendant 24 heures.

Solution de violet cristallisé :

Dissolvez 0.5 g de violet cristallisé dans 100.0 ml d'acide acétique anhydre R.

Thiosulfate de sodium 0,1 M :

Dissolvez 25 g de thiosulfate de Na R et 0,2 g de carbonate de Na R dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Solution d'amidon :

Triturez 1,0 g d'amidon soluble R avec 5 ml d'eau R et versez, en agitant Continuellement, dans 100 ml d'eau R bouillante à laquelle ont été ajoutés 10 mg d'iodure mercurique R.

Solution diluée d'hydroxyde de sodium :

Dissolvez 8,5g d'hydroxyde de sodium R dans de l'eau R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

Hydroxyde de Sodium 1 M :

Dissolvez 40 g de NaOH R dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant.

Solution de méthylorange :

Dissolvez 0,1 g de méthylorange dans 80 ml d'eau R et complétez à 100 ml avec de l'alcool R.

Solution de phénophtaléine :

Dissolvez 0,1g de phénophtaléine R dans 80ml d'Alcool R et complétez à 100ml avec de l'eau R.

Solution de rouge de méthyle :

Dissolvez 50 mg de rouge de méthyle R dans un mélange de 1,86 ml d'hydroxyde de Na 0,1 M et de 50 ml d'alcool R, complétez à 100 ml avec de l'eau R.

Hydroxyde de sodium 0,1 M :

Prélevez 100,0 ml d'hydroxyde de sodium 1M et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Solution d'Acétate d'ammonium 0,1M :

Dissolvez une quantité exactement pesée de 15,416g d'Acétate d'ammonium dans de l'eau purifiée et complétez à 2000ml avec le même solvant avec agitation dans une fiole de 2000ml.

Solutions primaires pour apprécier le degré de coloration des liquides :

1-Solution jaune :

Dissolvez 46 g de chlorure ferrique R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même mélange. Titrez et ajustez la solution à 45,0 mg de $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ par millilitre, par addition du même mélange acide, conservez à l'abri de la lumière.

2. Solution rouge :

Dissolvez 60 g de chlorure de cobalt R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même mélange. Titrez et ajustez la solution à 59,5 mg de $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ par millilitre, par addition d'un mélange acide.

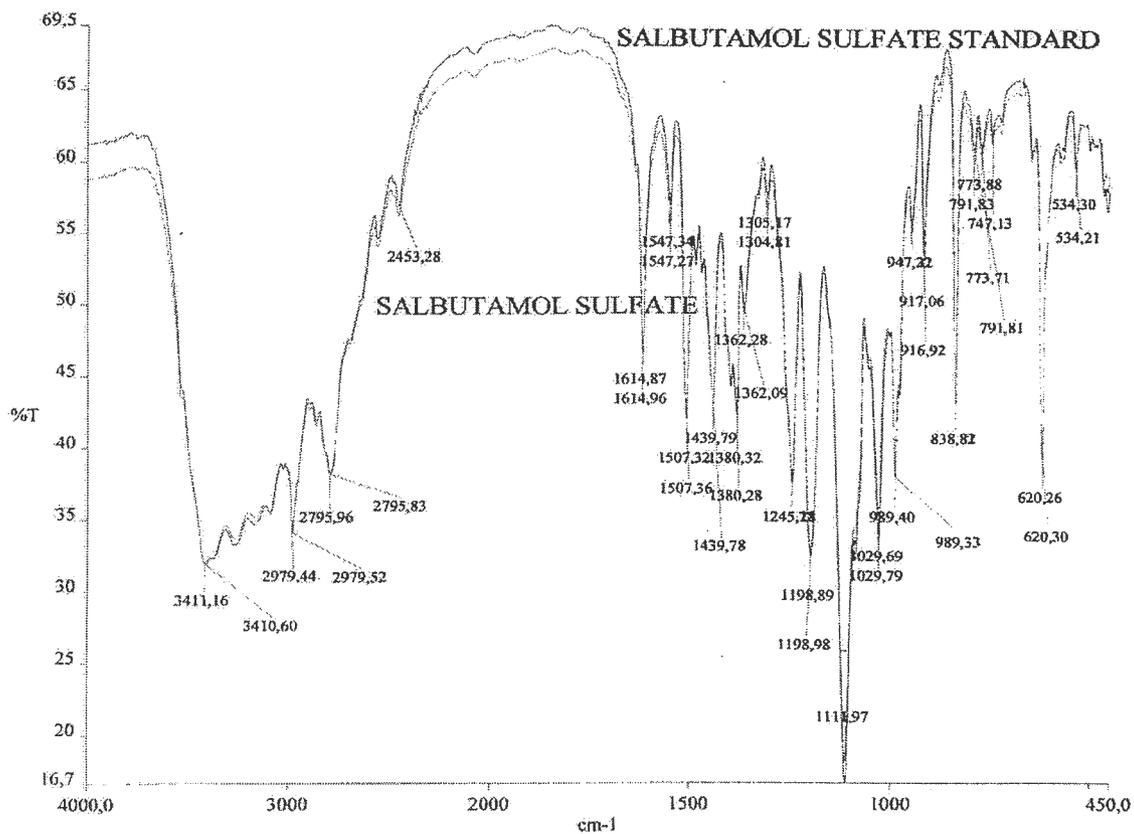
3. Solution bleue :

Dissolvez 63 g de sulfate de cuivre R dans 900 ml environ d'un mélange de 25 ml d'acide chlorhydrique R et de 975 ml d'eau R, puis complétez à 1000,0 ml avec le même mélange.

Titrez et ajustez la solution à 62,4 mg de $\text{CuSO}_4, 5 \text{H}_2\text{O}$ par millilitre, par addition d'un même mélange acide.

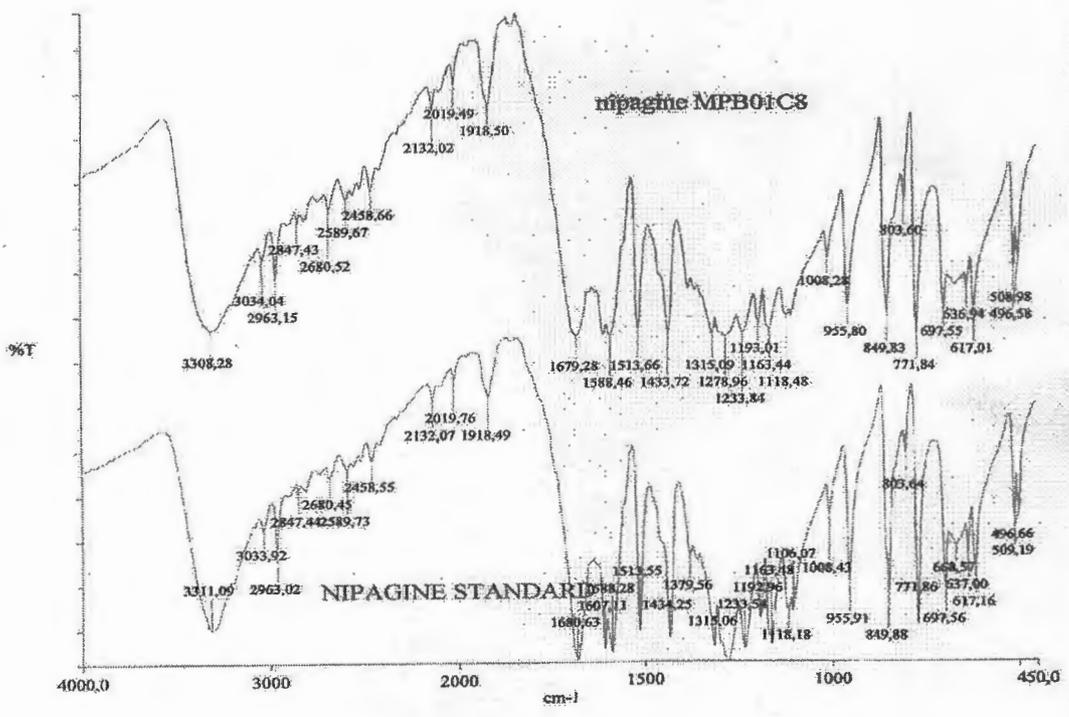
ANNEXES

Date: 05/05/2008



Annexe 1 : Spectre d'absorption dans l'IR du principe actif Salbutamol sulfate.

Date: 05/05/2008



Annexe 2 : Spectre d'absorption dans l'IR du parahydroxybenzoate de méthyle.

PAGINE
Code: MPB0108
No ANA: MOC 05013



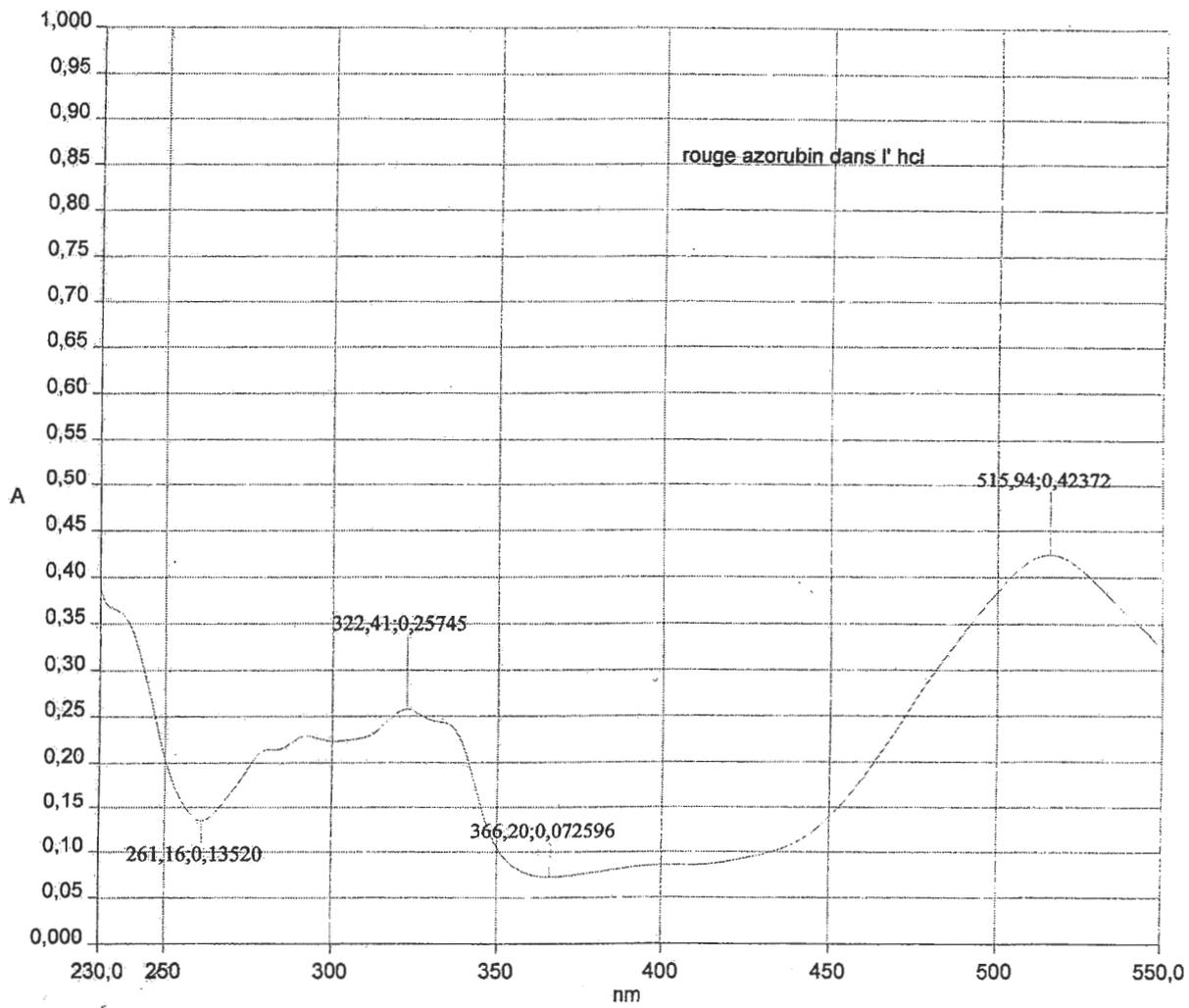
Sol. 1

Sol. 2

Annexe 3 : Chromatogramme CCM de parahydroxybenzoate de méthyle.

Date: 06/05/2008

Time: 12:08:27

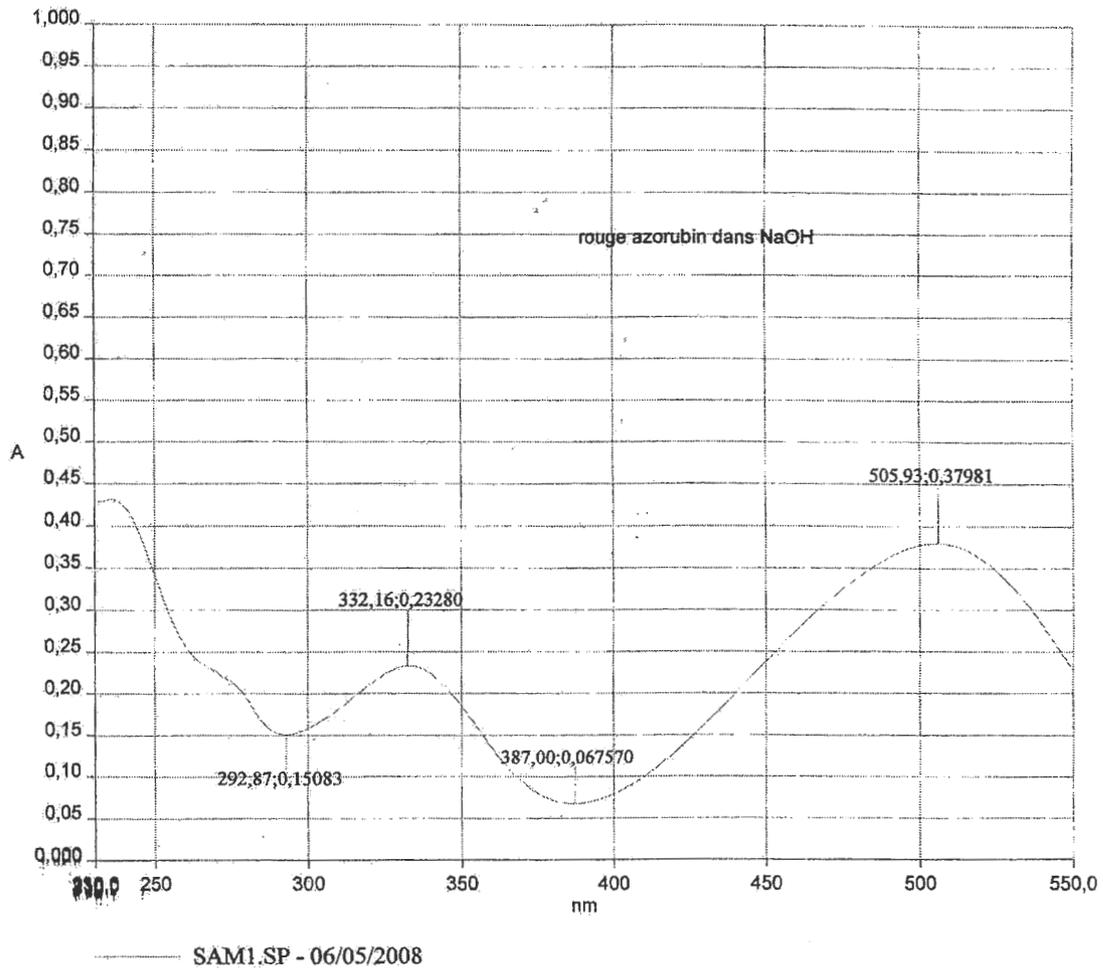


RAZ-HCL.SP - 06/05/2008

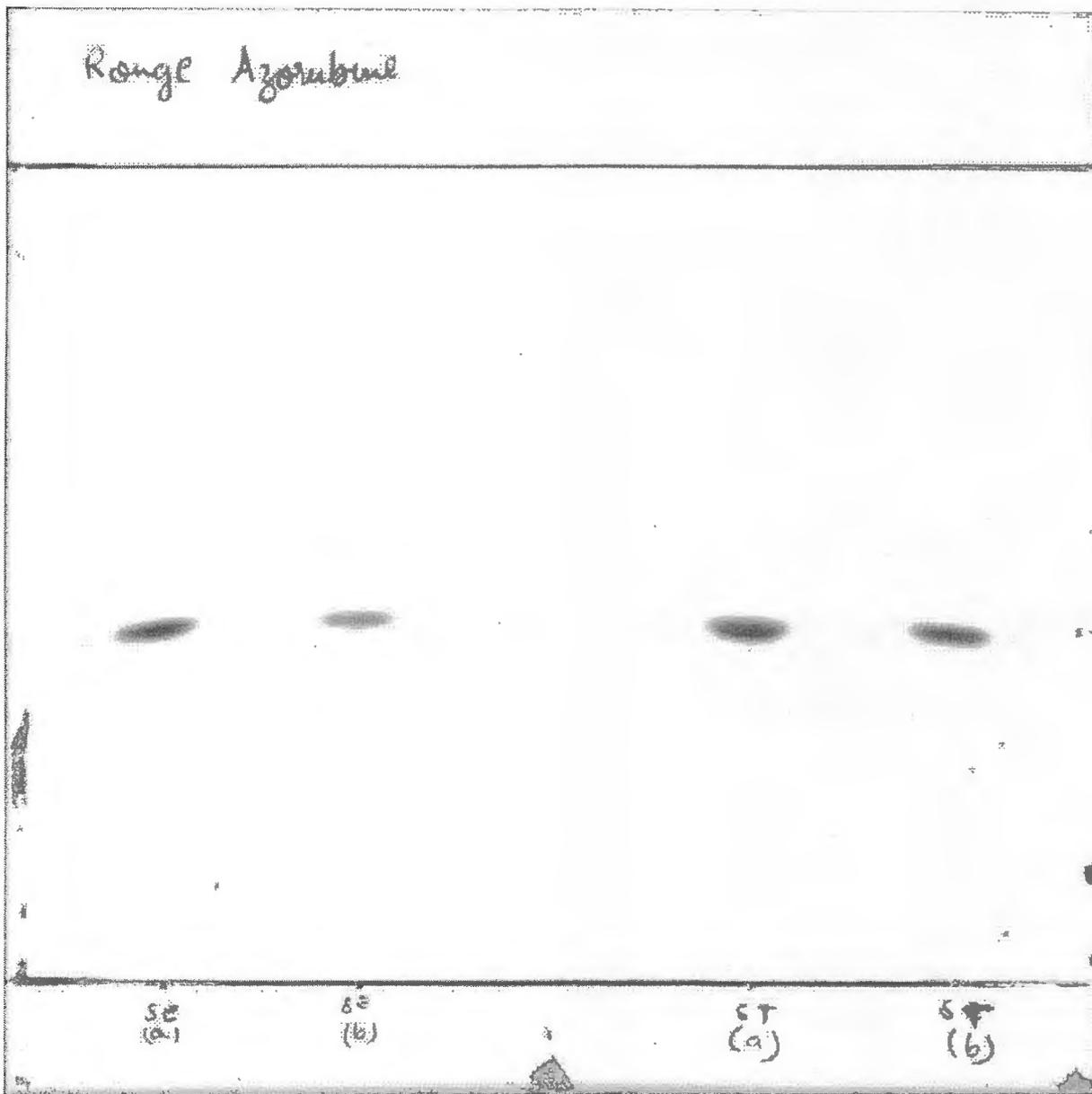
Annexe-4 (a) : Spectre d'absorption dans l'UV du rouge azorubin dans l'HCL.

Date: 06/05/2008

Time: 12:20:08

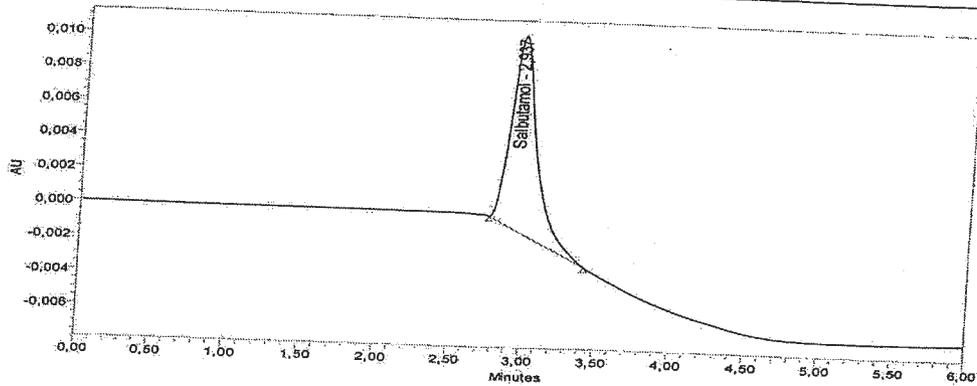


Annexe-4 (b) : Spectre d'absorption dans l'UV du rouge azorubin dans NaOH.



Annexe 5 : Chromatogramme CCM du rouge azorubine.

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	Standard	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	05/05/2008 13:10:04
Vial:	2	Acq. Method Set:	Salbutamol MS
Injection #:	2	Date Processed:	06/05/2008 12:59:00
Injection Volume:	10,00 µl	Processing Method:	Salbutamol PM
Run Time:	30,0 Minutes	Channel Name:	2487Channel 1
Sample Set Name:	SALBUTAMOL_05_05_08	Proc. Chnl. Descr.:	

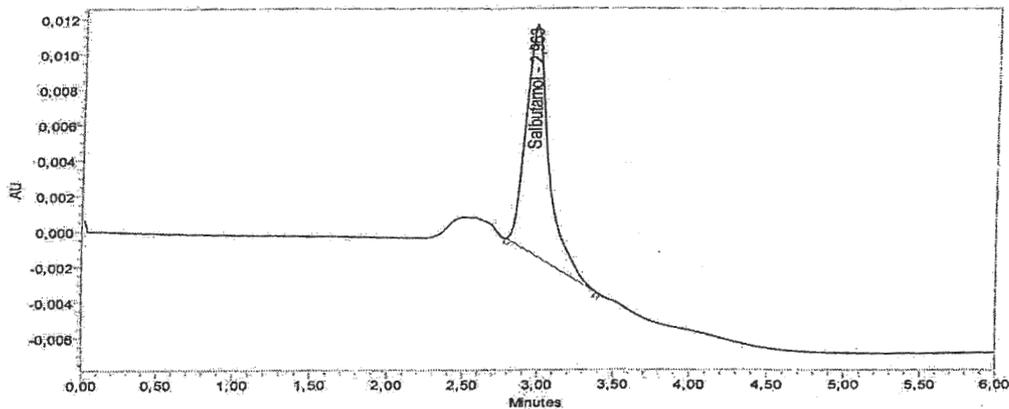


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1. Salbutamol	2,937	1427,98	100,00	1150,8

Annexe 6 : Chromatogramme de dosage du principe actif de Salbutamol sirop (solution standard).

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	S04	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	06/05/2008 10:28:35
Vial:	3	Acq. Method Set:	Salbutamol MS
Injection #:	1	Date Processed:	06/05/2008 12:58:14
Injection Volume:	10,00 ul	Processing Method:	Salbutamol FM
Run Time:	30,0 Minutes	Channel Name:	2487Channel 1
Sample Set Name:	SALBUTAMOL_05_05_08	Proc. Chnl. Descr.:	

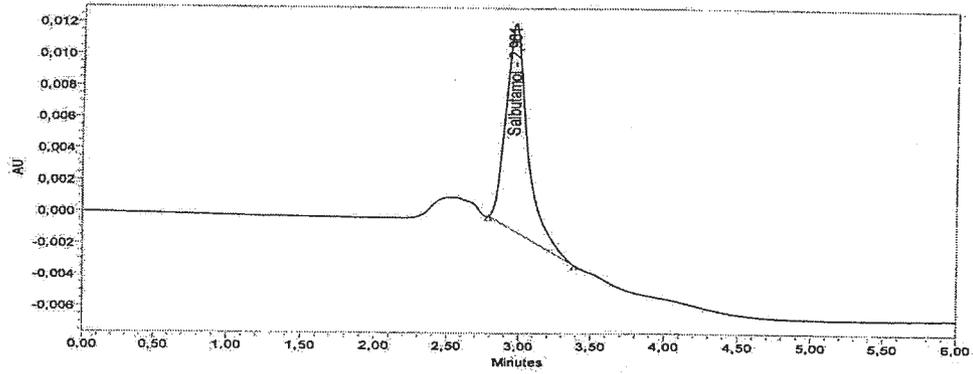


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Salbutamol	2,963	138269	100,00	12990

Annexe 7 : Chromatogramme de dosage du principe actif de Salbutamol sirop (S04048)

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	S05	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	06/05/2008 10:55:21
Vial:	4	Acq. Method Set:	Salbutamol MS
Injection #:	1	Date Processed:	06/05/2008 12:58:02
Injection Volume:	10,00 µl	Processing Method:	Salbutamol PM
Run Time:	30,0 Minutes	Channel Name:	2487Channel 1
Sample Set Name:	SALBUTAMOL_05_05_08	Proc. Chnl. Descr.:	

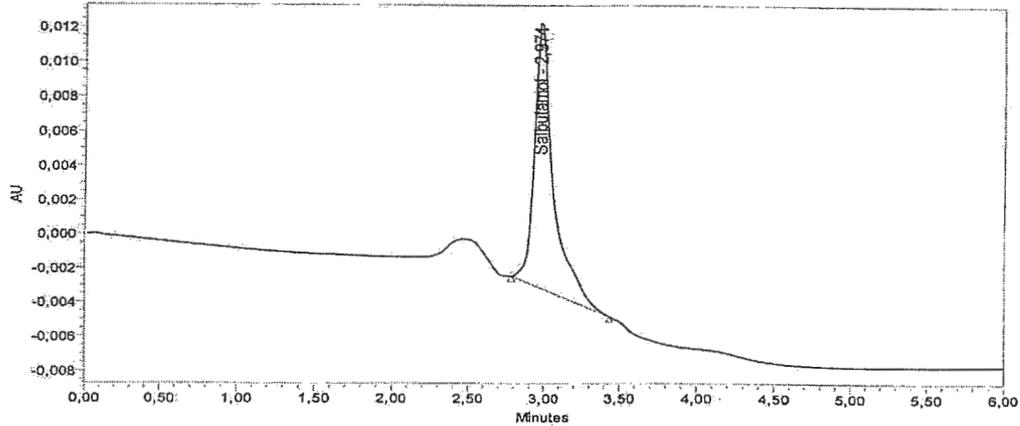


Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Salbutamol	2,961	138732	100,00	13165

Annexe 8 : Chromatogramme de dosage du principe actif de Salbutamol sirop (S05048)

SAMPLE INFORMATION

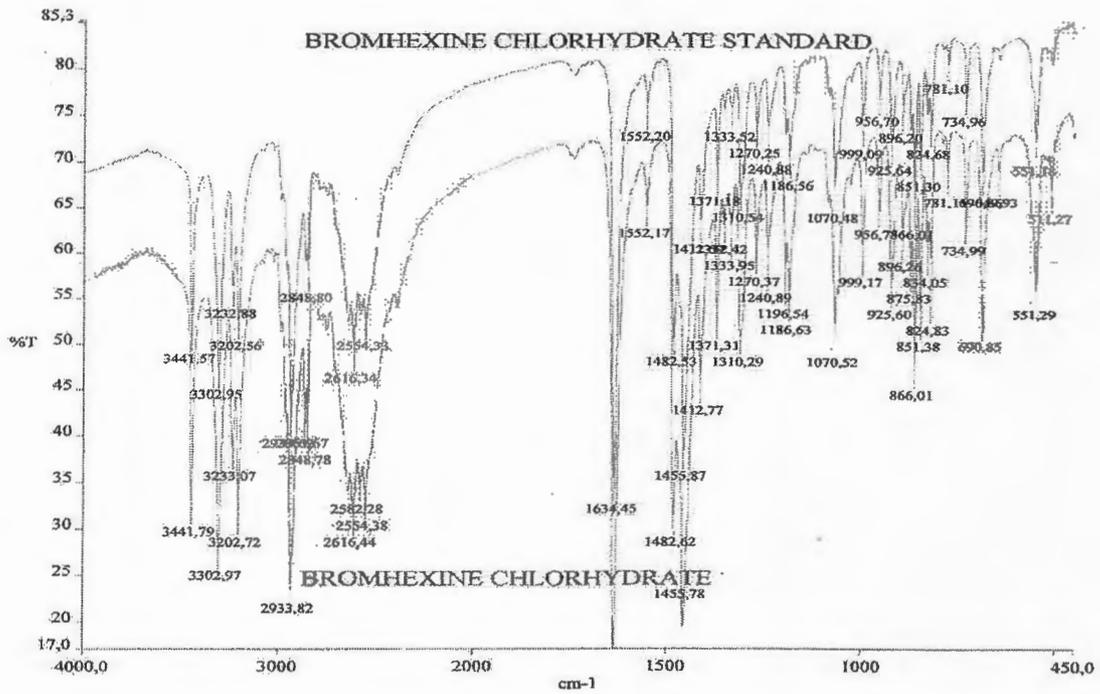
Sample Name:	S06	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	06/05/2008 11:30:41
Vial:	5	Acq. Method Set:	Salbutamol MS
Injection #:	1	Date Processed:	06/05/2008 12:57:42
Injection Volume:	10,00 ul	Processing Method:	Salbutamol PM
Run Time:	30,0 Minutes	Channel Name:	2487Channel 1
Sample Set Name:	SALBUTAMOL_05_05_08	Proc. Chnl. Descr.:	



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Salbutamol	2,974	137601	100,00	15519

Annexe 9: Chromatogramme de dosage du principe actif de Salbutamol sirop (S06048)

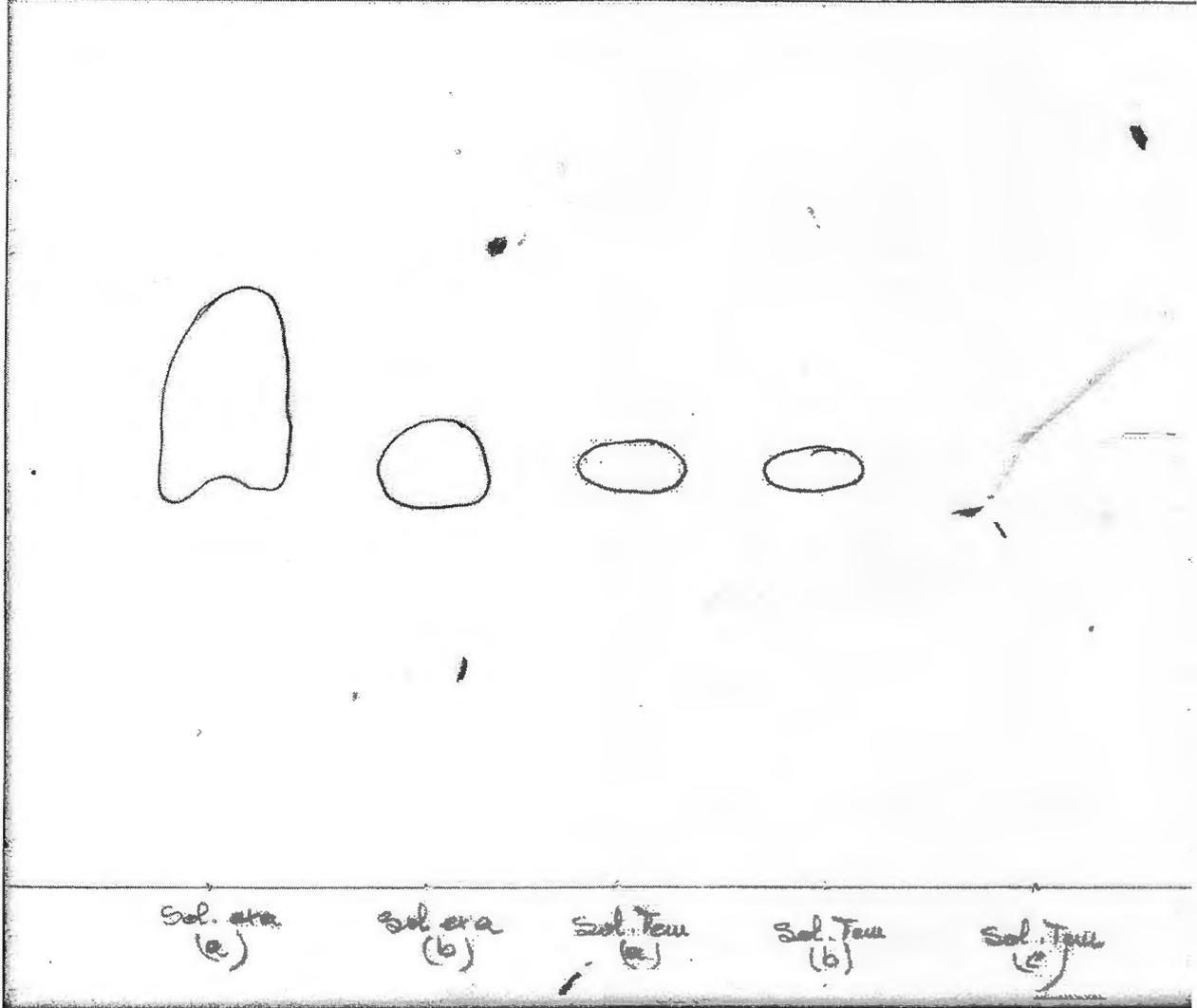
Date: 05/05/2008



Annexe 10 : Spectre d'absorption dans l'IR du principe actif Bromhexine chlorhydrate.

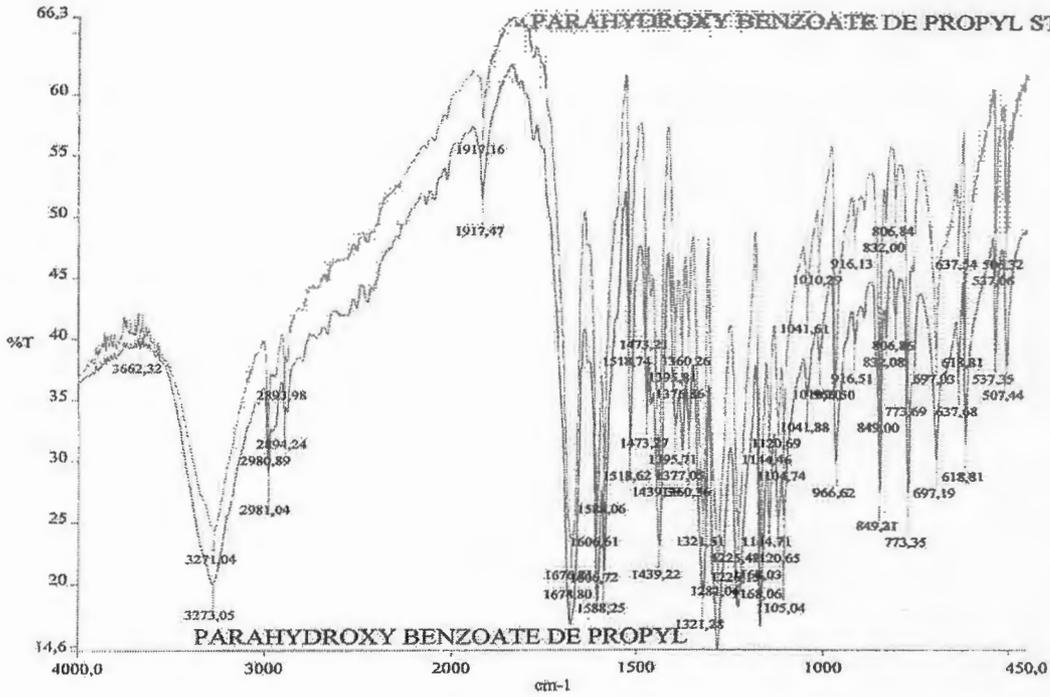
N° code : BR 00108
N° Analyse : 78031022
DPV : 31-03-08
DA : 04-04-08

BROMHEXINE HYDROCHLORIDE



Annexe 11 : Chromatogramme CCM du principe actif Bromhexine chlorhydrate

Date: 05/05/2008



Annexe 1 2: Spectre d'absorption dans l'IR du parahydroxybenzoate de propyl.



**GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA
FILIALE PHARMAL - USINE DE CONSTANTINE**

IMP : 001
Version : A

Zone industrielle 24 fevrier 1956 BP 68 D Constantine

CERTIFICAT D'ANALYSE(-1-) :

Produit : Salbutamol sulfate

N° de lot : /

Date fabrication:05/11/07

Fournisseur : EPE/ PHARMAL UNITE DE CONSTANTINE

Date de péremption:01/02/2013

N° d'analyse : M8D16031

N° de code : SAL01E8

Date de prélèvement : 07/04/2008

Date d'analyse: 05/05/2008

Référence bibliographique : Dossier du fournisseur

<u>ANALYSES</u>	<u>NORMES</u>	<u>RESULT</u>
<u>Caractères organoleptiques :</u> <u>Solubilité :</u>	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.	Conforme Conforme
<u>Identifications :</u> A/ L'IR B/ Réaction (a) des sulfates	Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre ob sulfate de Salbutamol SCR. Le sulfate de Salbutamol donne la réaction (a) des sulfates	Conforme Conforme
<u>Essais :</u> <u>-Aspect de la solution S:</u> <u>-Acidité ou Alcalin</u> <u>- La perte à la dessiccation ::</u>	-La solution « S » est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6. Le virage de l'indication au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'acide chlorhydrique 0,01 N. la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5%	Conforme 0,3ml Conforme 0.099% Conforme
<u>Dosage (Potentiométrique)</u>	98% à 101%	99.98% Conforme

Analyste :

Conforme : OUI



CERTIFICAT D'ANALYSE (-2-) :

Produit : Nipagine.

Fournisseur : EPE/Pharmal unité de constantine.

N° d'analyse : M7C06023.

N° de code : MPB01C7.

Date de prélèvement : 25/03/2007.

Date de prélèvement : 26/03/2007.

Référence bibliographie : Dossier de fournisseur.

Analyses	Nomes	Résultats
-Caractères organoleptiques : -Solubilité :	-Poudre cristalline, blanche ou cristaux incolores -Très peu solubles dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, dans l'éther et dans le méthanol	Conforme Conforme
Identification : A/ point de fusion : B/ absorption dans IR :	125C° à 128 C° Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec SCR.	126.2 C° Conforme
Essai : Aspect de la solution	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution	Conforme



CERTIFICAT D'ANALYSE (-3-)

- DESIGNATION : EAU PURIFIEE STATION
- FOURNISSEUR : EPE SPA PHARMAL CONSTANTINE
- CODE MECANOGRAPHIQUE : SEP8 P0755
- N° D'ANALYSE : U8E040755
- DATE DE PRELEVEMENT : 04/05/2008
- DATE D'ANALYSE : 04/05/2008

ANALYSE	NORME	RESULTAT
Aspect :	Liquide limpide et incolore	Conforme
Acidité :	Pas de coloration rouge avec le rouge de méthyle	Conforme
Alcalinité :	Pas de coloration bleue avec le bleu de bromothymol RI	Conforme
Substances Oxydables :	La solution reste légèrement colorée en rose	Conforme
Chlorures :	L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15 minutes	Conforme
Sulfates	L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins une heure.	Conforme
Ammonium :	La solution n'est pas fortement colorée qu'un témoin	Conforme
Calcium et magnésium	Il apparaît une coloration bleu franc	Conforme
Résidu à l'évaporation :	< 0.001 % Masse du résidu est au max 1 mg	Conforme

Observations : Analyses et normes selon dossier

Conforme :

Non Conforme :

Analyste

Chef de service analytique

Le Chef de Département CIP



**GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA
FILIALE PHARMAL - USINE DE CONSTANTINE**

Zone industrielle 24 février 1956 BP 68 D Constantine

**IMP : 001
Version : A**

CERTIFICAT D'ANALYSE (-4-) :

Produit : Salbutamol solution buvable (2mg/5ml)

N° de lot: S 04048

D.D.F: 04/08

S 05048

S 06048

D.D.P: 04/10

N° d'analyse: E 8D07108

F 8D08109

F8DO8110

<u>Analyses</u>	<u>Normes</u>	<u>Résultats</u>		
Caractères organoleptiques :	Liquide	S04048	S05048	S06048
	limpide de couleur rouge rubis odeur de cerise, goût doux	Conforme	Conforme	conforme
Volumes individuels :		150-152-150-150	152-152-150-150	151-152-152-151
		150-152-154-150	151-152-150-150	150-150-151-150
		152	150	150
Volume moyen :	145 à 155ml	151,11 ml /fl.	150,78 ml /fl.	150,77 ml /fl.
PH	2,7à 3,7	3,260	3,348	3,300
Densité	1,19 à 1,23	1,2248	1,229	1,227

Dosage des conservateurs à 296 nm :	147,5 à 152,5 mg / 100 ml	T= 150,3700 mg / 100ml	T=152 ,17mg/100ml	T=149,778 mg/100ml
Dosage du principe actif par HPLC	0,0360 – 0,044 g/100ml	T=0,0387g/100ml	T=0,03886g/1p00ml	T=0,0385g/100ml



CERTIFICAT D'ANALYSE (-5-):

- **MATIERE PREMIERE : BROMHEXINE CHLORHYDRATE**
- **CODE MECANOGRAPHIQUE : BRO01C8**
- **LABORATOIRE : PHARMAL E.P.E/ FILIALE USINE. DE CONSTANTINE**
- **N° D'ANALYSE : M8C31022**
- **DATE DE PRELEVEMENT : 01/04/2008**
- **DATE D'ANALYSE : 01/04/2008**

<u>ANALYSES</u>	<u>NORMES</u>	<u>RESULTAT</u>
<u>Caractères organoleptiques</u>	-Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
<u>Solubilité :</u>	-Très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le chloroforme.	Conforme
<u>Identifications :</u> <u>A/ l'infrarouge IR):</u>	-Les maximums d'adsorption du spectre obtenu Avec la substance à examiner correspondant en Position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de Bromhexine SCR	Conforme
<u>B/Colorimétrique</u>	- La solution donne la réaction (a) des chlorures.	Conforme
<u>Essais :</u> <u>1/ Substances apparentées:</u>	-s'il apparaît d'autres taches que la tache Principale dans le chromatogramme de la solution Essai (a) aucune n'est plus intense que la tache obtenue avec le Témoin (a).	Conforme
<u>2/ Perte à la dessiccation</u>	≤ 1.0%	0.30%
<u>Dosage (Titrimétrie) :</u>	98.5.....à.....101.5 % par rapport à la Substance desséchée	100,633%

Observations : Analyses et normes selon le dossier du même fournisseur.

Analyste:

**Conforme : OUI
Non Conforme : /**



**GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA
FILIALE PHARMAL - USINE DE CONSTANTINE**

Zone industrielle 24 fevrier 1956 BP 68 D Constantine

IMP : 001
Version : A

**CERTIFICAT D'ANALYSE (C) :
LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE**

Produit : PROPYLPARABEN

N° de lot : /

N° de code : PPB01E7

N° d'analyse : M7E27079

Date d'analyse: 27/05/2007

Fournisseur : Pharmal usine de Constantine

Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL

Date de fabrication: 06/2005

Date de péremption : 06/2008

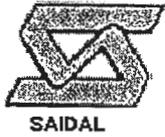
ANALYSES	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques :	Poudre cristalline blanche.	Conforme
Solubilité :	Très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le Méthanol.	Conforme
Identifications : A/Point de fusion :	* 96 °.....à.....99 °	85.23 ° C
B/ Identification Spectrale :	Les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le Parahydroxybenzoate de Propyle SCR	Conforme
Essais : A/ Aspect de la solution S:	La solution S est limpide et elle n'est pas plus fortement Colorée que la solution témoin JB6.	Conforme
B/ Acidité :	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1 ml de NaOH 0.1M.	Conforme
D/Substances apparentées :	L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente deux taches nettement séparées.	Conforme
Dosage (Titrimétrique) :	99.0.....à.....101.0 %	99.095 %

Analyste

Chef de département

Directeur du laboratoire

Date / Visa :



CERTIFICAT D'ANALYSE(-7-)

Produit : SORBITOL

N° de lot : /

Date fabrication:05/12/07

Fournisseur : EPE/ PHARMAL UNITE DE CONSTANTINE

Date de péremption:01/01/2013

N° d'analyse : M8D16031

N° de code : SOR01D8

Date de prélèvement : 09/04/2007

Date d'analyse: 08/05/2008

Référence bibliographique : Dossier du fournisseur

<u>ANALYSES</u>	<u>NORMES</u>	<u>RESULTATS</u>
<u>Caractères organoleptiques :</u>	Liquide sirupeux, limpide, incolore et inodore.	Conforme
<u>Solubilité :</u>	Miscible à l'eau, au glycérol à 85 % et au propyléneglycol.	Conforme
<u>Identifications :</u> A/ l'angle de rotation B/ colorimétrique	L'angle de rotation est de + 1,5 °à +3,5° Il se développe une coloration rose qui vire au rouge –brun.	2,39° Conforme
<u>Essais :</u> <u>Aspect de la solution S:</u> <u>Acidité ou Alcalinité</u>	-La solution S est limpide et incolore. -Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas Plus de 0,2 ml de NaOH 0,01 N . Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus 0.3 ml d'HCl 0,01 N.	Conforme 0,1ml 0,2ml
<u>Indice de réfraction</u>	1,455 à 1,465	1.461
<u>Sucre réducteurs :</u>	- Le volume de thiosulfate de sodium est \geq 12,8 ml	18,5ml
<u>Sucre réducteurs après hydrolyse:</u>	- Le volume de thiosulfate de sodium est \leq 14,8 ml	14,2ml
<u>endre sulfurique:</u>	< 0,1%	0,04%
<u>Dosage (Titrimétrie) :</u> <u>Produits Solides:</u>	68,0 % à 72 % (m/m) de produit solides	70,9 %
<u>Polyols :</u>	Au minimum 62 % m/m de polyols exprimés en D-glucitol	66,80 %

Analyste :

Conforme : OUI
Non conforme : /



GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA
FILIALE PHARMAL - USINE DE CONSTANTINE

Zone industrielle 24 fevrier 1956 BP 68 D Constantine

IMP : 001
Version : A

CERTIFICAT D'ANALYSE (-8-)

Produit : Hydroxyde de sodium

Fournisseur : EPE/Pharmal usine de Constantine

N° de code : HNA01D8

HNA02D8

N° d'analyse : M8D26034

M8D26035

Date de prélèvement : 26/04/2008

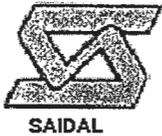
Date d'analyse : 03/05/2008

Référence bibliographique : Dossier fournisseur

TESTS	Normes	01D8	02D8
CARACTERES :			
Aspect	-Masses blanches à structure cristalline, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone. -Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.	Conforme	Conforme
Solubilité		Conforme	Conforme
IDENTIFICATION :			
A/ Mesure du pH B/ Réaction (a) du Sodium	$\geq 11,0$ Positive	11,57 Positive	11,51 positive
ESSAI :			
1)-Aspect de la solution S	La solution est limpide et incolore.	Conforme	Conforme
2)-Carbonates	$\leq 2\%$	0,01% Conforme	0,005% Conforme
DOSAGE (titrimétrie) :	97,0 % à 100,5 % d'alcali total, calculé en NaOH	98,23%	98,06 %

Analyste :

Conforme : OUI
Non conforme : /



**GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA
FILIALE PHARMAL - USINE DE CONSTANTINE**

Zone industrielle 24 février 1956 BP 68 D Constantine

IMP : 001
Version : A

CERTIFICAT D'ANALYSE (-9-) :

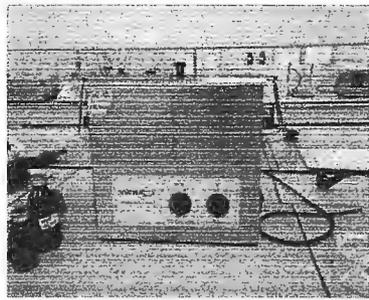
- **MATIERE PREMIERE :** BROMHEXINE SOLUTION BUvable 0,2%
- **CODE MECANOGRAPHIQUE :** B09048
- **LABORATOIRE :** PHARMAL E.P.E/ FILIALE USINE. DE CONSTANTINE
- **N° D'ANALYSE :** F8D27126
- **Date de fabrication :** 04/2008
- **Date de péremption :** 04/2008

<u>ANALYSES</u>	<u>NORMES</u>	<u>RESULTATS</u>
<u>Caractères organoleptiques :</u>	Liquide Limpide à Odeur de cerise et à gout doux	Conforme
<u>Volume Moyen :</u>	55.....à.....65ml/fl.	60,77ml/fl.
<u>Volumes Individuels (ml/FL) :</u>	60-62-61-62-60-60-62-60-60.	
<u>pH de la solution :</u>	3,4.....à.....4,0.	3,983
<u>Densité de la solution :</u>	1,089.....à.....1,129	1,095
<u>Dosage du principe actif à 311nm :</u>	0,19.....à0,21g/100ml. 95.....à.....105%.	0,2087g/100ml. 104,34%.
<u>Identification du P.A Spectrale :</u>	Essai et témoin donnent les mêmes spectres à 311nm.	Conforme
<u>Teneur en Alcool- Degré Alcoolique :</u>	2,53.....à.....3,10	2,9552
<u>Dosage des Esters parahydroxybenzoïque à 296nm :</u>	97,5mg.....à.....102,5mg/100ml.	101,90mg/100 ml.

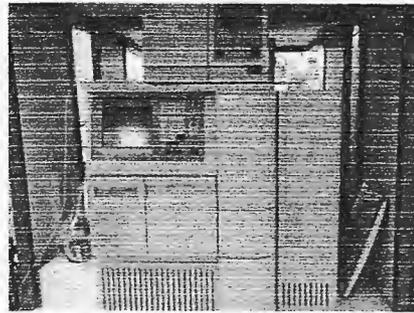
Observations : Analyses et normes selon le dossier du même fournisseur.

Analyste:

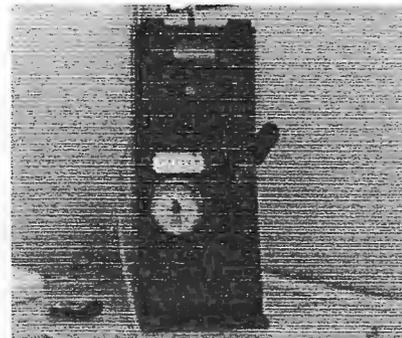
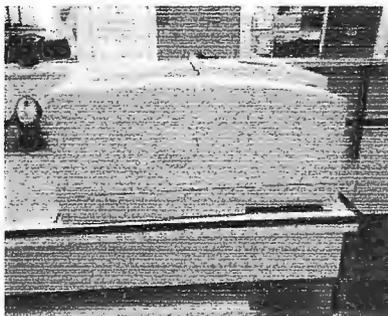
Conforme : OUI
Non-conforme : /



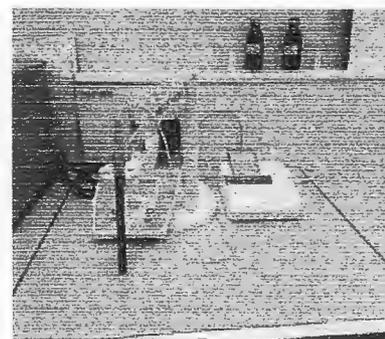
Ultrason



HPLC

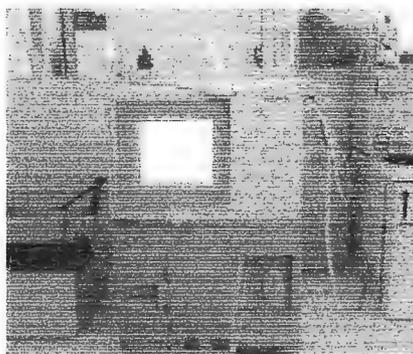


Spectrophotomètre IR

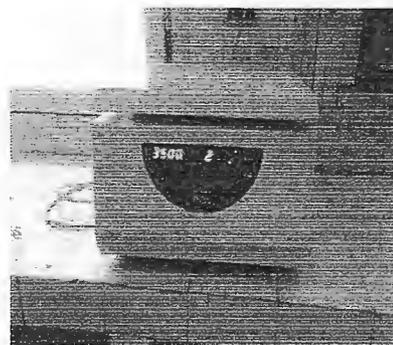


Spectrophotomètre UV

Conductimètre

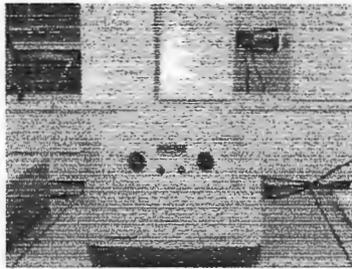


Compteur des particules

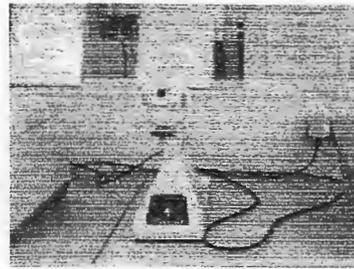


Centrifugeuse

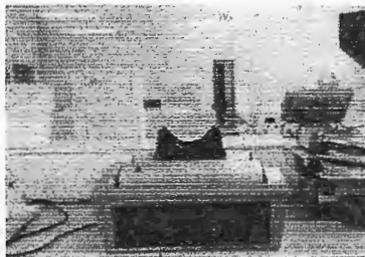
Appareils utilisés dans le contrôle physicochimique:



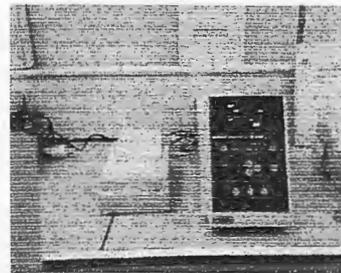
Centrifugeuse



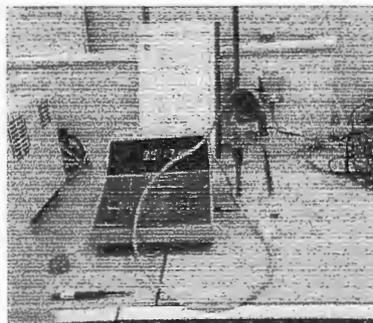
polarimètre



Lampe UV



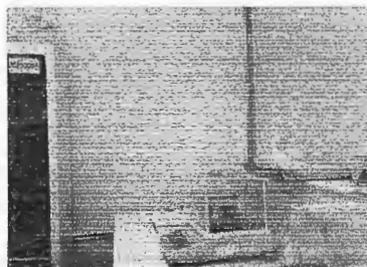
Fusiomètre



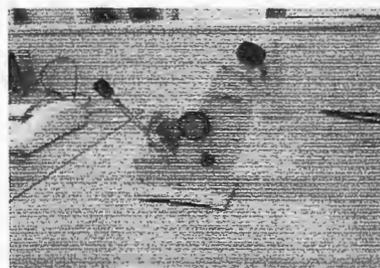
pH mètre



Pycnomètre



Balance sous vide



Réfractomètre

Résumé:

La mission première de l'industrie pharmaceutique est la recherche de nouveaux médicaments, leur production et leur vente. C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement, au monde. En effet, à lui seul le marché mondial de l'industrie pharmaceutique a été estimé en 2002 à 400,6 milliards de dollars. Mais le plus important à noter est la place occupée aujourd'hui sur ce marché par les médicaments génériques qui est de plus en plus importante, car ils sont favorisés par les politiques de réduction des coûts de santé réalisées dans les différents pays développés. Mais l'acceptation de ces génériques est souvent subordonnée à leur qualité.

L'unité industrielle SAIDAL de Constantine est caractérisée par l'extrême rigueur dans la fabrication et l'importance des contrôles de qualité. Ces contrôles portent sur la matière première, le produit semi fini, le produit fini, y compris les éléments de conditionnement afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ses produits pharmaceutiques.

Pour vérifier la qualité des produits pharmaceutiques et génériques en particulier, nous avons effectué une étude sur des médicaments de l'appareil respiratoire le Salbutamol (2mg/5ml) et la Bromhexine (10mg/5ml) sirops fabriqués par l'unité SAIDAL Constantine.

D'une part un contrôle physicochimique a été réalisé sur les matières premières et les produits finis; d'autre part, les produits finis ont fait également l'objet d'un contrôle toxicologique dans le but de garantir la meilleure qualité exigée par le consommateur.

Les résultats obtenus montrent la conformité aux normes de qualité des produits contrôlés.

Mots clés : industrie pharmaceutique, médicaments, génériques, contrôle de qualité, qualité, efficacité, sécurité, Salbutamol, Bromhexine, physicochimique, toxicologique.

الملخص:

تتمثل المهمة الأولى للصناعة الصيدلانية في البحث عن الأدوية الجديدة، إنتاجها وبيعها. وهي من أكثر الصناعات أهمية و مردودية من الناحية الاقتصادية في العالم. في الواقع وحدها السوق العالمية لصناعة الأدوية قدرت في عام 2002 ب 400.6 مليار دولار. ولكن الأهم والملاحظ اليوم، المكانة التي تحتلها الأدوية الجينية والتي هي ذات أهمية متزايدة لأنها معززة بسياسات للحد من تكاليف الرعاية الصحية في مختلف البلدان المتقدمة. ولكن قبول هذه الأدوية الجينية غالبا ما يكون تابعا لنوعيتها. تتميز الوحدة الصناعية صيدال بقسطنطينة بسياسة صارمة في الإنتاج، و مراقبة الجودة من خلال تطبيق قواعد حسن التصنيع والتحاليل. تتم مراقبة الجودة على المواد الأولية، المواد النصف مصنعة و المنتج النهائي بما فيها عناصر التعبئة والتغليف من أجل ضمان جودة فعالية و أمان منتجاتها الصيدلانية.

لمراقبة جودة المنتجات الصيدلانية و الجينية علي وجه الخصوص أجرينا دراسة علي أدوية الجهاز التنفسي السالبيتامول (2ملغ/5مل) و البرومكسين (10ملغ/5مل) التي تنتجها وحدة صيدال قسنطينة. من جهة قمنا بمراقبة فيزيوكيميائية على المواد الأولية و المنتجات النهائية، من جهة أخرى قمنا باختصاص المنتج النهائي لمراقبة صيدلانية سمية بهدف ضمان النوعية المطلوبة من طرف المستهلك. الكلمات المفتاح : الصناعة الصيدلانية، الأدوية، جينية، مراقبة الجودة، الجودة، الفعالية، أمان، السالبيتامول، البرومكسين، الفيزيوكيميائية، السمية

Summary:

The primary mission of the pharmaceutical industry is searching for new drugs, their production and sale. This is one of the most profitable industries and important economically in the world. Indeed, alone the world market for pharmaceutical industry has been estimated in 2002 to 400.6 billion dollars. But more important to note is the place today on the market by generic drugs which is increasingly important as they are fostered by policies to reduce health care costs made in various developed countries. But the acceptance of these generics is often subject to their quality.

The industrial unit SAIDAL Constantine is characterized by extreme rigour in the manufacturing and the importance of quality controls. These controls cover the raw materials, semi finished product, the finished product, including the packaging to ensure the quality, efficiency and safety of its pharmaceutical products.

To check the quality of generic pharmaceuticals and in particular, we conducted a study on medicines of the respiratory system Salbutamol (2mg/5ml) and Bromhexine (10mg/5ml) syrups produced by the unit SAIDAL Constantine.

On the one hand, a Physico-chemical control was carried out on raw materials and finished products on the other hand, finished products were also monitored toxicological in order to ensure the best quality demanded by consumers.

The results show compliance with the standards of product quality control.

Key words: pharmaceutical industry, medicines, generic, quality control, quality, efficiency, safety, Salbutamol, Bromhexine, Physico-chemical, toxicological.