

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



**Université Frères Mentouri Constantine 1**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie Appliquée**



## *Mémoire*

**Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant**  
**Filière : Sciences biologiques, Spécialité: Bioindustrie, Analyse et Contrôle**

**Par : Bouchareb Amina**  
**Hayoun Wassila**

## *Thème*

**Contrôle qualité physico-chimique**  
**Application aux matières premières**  
**« Expandol 500 et 1000 mg »**

**Jury d'évaluation :**

<b>Président de jury: Mr KACEM CHAUCHE N.</b>	<b>Prof. UFM. Constantine 1.</b>
<b>Rapporteur : Mme CHOUARFA F.</b>	<b>Dr. UFM. Constantine 1.</b>
<b>Examineur: Mme MOSBAH A .</b>	<b>Dr. UFM. Constantine 1.</b>
<b>Maitre de stage : Mme BENLAHZIL I.</b>	<b>Société BIOGALENIC</b>

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018**



## *Remerciement*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude, notre reconnaissance, et nos sincères remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

*Nous remercions le Professeur KACEM CHAOUCH N de l'université de Constantine 1. Nous sommes honorées par sa présence comme président du jury.*

*On remercie Mme CHOVARFA F, docteur à l'université de constantine1, d'avoir accepté de diriger ce mémoire avec bienveillance. D'avoir été d'une grande patience.*

*Nous remercions Mme BENLAHZIL Ilhem "Chef laboratoire contrôle qualité physico-chimique" pour les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période du stage.*

*Nous remercions aussi Mme MOSBAH A Maître de conférences à l'Université Constantine 1, pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail.*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail....*

*A mes chers parents que je remercie beaucoup pour  
m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes  
études.*

*A mon frère : Djamal*

*A mes sœurs : Sabah, Hakima et Karima*

*A mes nièces et mes neveux : Hibat Allah, Khadija,  
Ayat Allah, Mariam, Ghofran, Omayma , Moatasim  
bilah, Mohamad abd arahman , Saif allah*

*A mon binôme : wassila*

*A tous mes collègues et amies*

*Amina*





## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail comme un geste de  
gratitude :*

*A mes très chers parents, pour leur soutien, leur  
conseil et leur sacrifice tout au long de mes études.*

*A mes sœurs et mes frères.*

*A mon binôme Amina.*

*A toute ma famille, mes amies et mes camarades.*



*Wassila*

## *Table des matières*

Remerciements et dédicaces.....	
Liste des abréviations.....	i
Liste des tableaux.....	ii
Liste des figures.....	iii
Introduction.....	1

### PARTIE I : Revues bibliographiques

#### *Présentation de la société BIOGALENIC*

1- Information générale.....	3
2- Différents compartiments de la société BIOGALENIC.....	4
3- Activités principales et secondaires.....	4
3.1- Activités principales de la société BIOGALENIC.....	4
3.2- Activités secondaires.....	4
4- Les objectifs du BIOGALENIC.....	5

#### *CHAPITRE I : Généralités sur les médicaments et présentation d'Expandol 500mg et 1000mg comprimé*

1- Généralité sur les médicaments.....	6
1.1- Définition d'un médicament.....	6
1.2- Composition d'un médicament.....	6
1.3- Origine des médicaments.....	7
1.4- Dénomination des médicaments.....	7
1.5- Différents types des médicaments.....	7
2- Présentation d'Expandol Paracétamol 500 et 1000mg comprimé.....	8
2.1- Définition.....	8
2.2- Dénomination d'Expandol 500mg et 1000mg.....	9
2.3- Composition d'Expandol 500mg et 1000mg.....	9
2.4- Indications thérapeutiques.....	10
2.5- Posologie et voie d'administration.....	10
2.6- Effets indésirables.....	11
2.7- Procédé de fabrication d'Expandol 500mg et 1000mg.....	11

## *CHAPITRE II : Paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique*

1- Qualité .....	13
2- Contrôle Qualité .....	13
2.1- Physico-chimique .....	13
2.2- microbiologique .....	13
3- Bonnes pratiques de fabrication (BPF) .....	13
4- Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) .....	14
5- Assurance de qualité .....	14
6- Référentiels .....	14
6.1- Pharmacopée .....	15
6.2- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) .....	15
6.3- Monographies générales .....	16

## *CHAPITRE III : Méthodes d'Analyses*

1- Echantillonnage de matières premières .....	17
1.1- Définition d'échantillonnage .....	17
1.2- Plans d'échantillonnage .....	17
2- Méthodes d'analyses .....	18
2.1- Méthodes physiques .....	18
2.1.1- Point de fusion .....	18
2.1.2- Microscope .....	19
2.2- Méthodes chimiques .....	19
2.2.1- Solubilité .....	19
2.2.2- Perte a la dessiccation .....	19
2.2.3- Cendres sulfuriques .....	19
2.2.4- Indice d'acide .....	20
2.2.5- Métaux lourds .....	20
2.2.6- Dosage .....	20
2.3- Méthodes physicochimiques .....	20
2.3.1- pH mètre .....	20
2.3.2- Spectrophotomètre d'absorption dans UV/Visible .....	21
2.3.3- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) .....	22

## **PARTIE II : Matériel et méthodes**

1- Matériel .....	24
1.1- Réactifs .....	24
2.2- Appareillage .....	24

2- Méthode .....	25
2.1-Contrôle physico-chimique du Principe actif.....	25
2.1.1- Contrôle qualité du Paracétamol.....	25
2.1.1.1- Caractères.....	25
2.1.1.2- Identification .....	25
2.1.1.3- Essai .....	27
2.1.1.4- Dosage.....	32
2.1.2- Contrôle qualité du Paracétamol DCP-4 .....	33
2.1.2.1- Caractère .....	33
2.1.2.2- Identification .....	33
2.1.2.3- Essai .....	33
2.1.2.4- Dosage.....	35
2.2- Contrôle qualité du Excipients .....	36
2.2.1- Contrôle qualité de l'amidon de maïs.....	36
2.2.1.1- Caractères.....	36
2.2.1.2- Identification .....	36
2.2.1.3- Essai .....	38
2.2.2- Contrôle qualité du stéarate de magnésium.....	40
2.2.2.1- Caractères.....	40
2.2.2.2- Identification .....	40
2.2.2.3- Essais.....	41
2.2.2.4- Dosage.....	43

### PARTIE III : Résultats et discussion

1. Résultats de Principe actif .....	44
1.1- Résultats de Contrôle qualité du Paracétamol .....	44
1.1.1-Caractères.....	44
1.1.2-Identification .....	45
1.1.3- Essai .....	49
1.1.4- Dosage.....	55
1.2-Résultats de Contrôle physico-chimique du Paracétamol DCP-4 .....	55
1.2.1- Caractère .....	55
1.2.2- Identification .....	56
1.2.3- Essai .....	58
1.2.4- Dosage.....	61
2- Résultats des excipients.....	61
2.1- Résultats de contrôle physico-chimique d'amidon de maïs .....	61
2.1.1- Caractères.....	61
2.1.2- Identification .....	62
2.1.3 - Essai .....	65
2.2 - Résultats de contrôle physico-chimique du Stéarate de magnésium .....	68
2.2.1- Caractères.....	68

2.2.2- Identification .....	70
2.2.3- Essai .....	72
2.2.4- Dosage.....	76
Conclusion.....	77
Résumé .....	78
Abstract .....	79
ملخص.....	80
Références bibliographiques .....	81
Annexe .....	

## Liste des abréviations

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BPL</b>	Bonnes Pratiques de Laboratoire
<b>°C</b>	Dégréé Celsius
<b>Cm</b>	Centimètre
<b>DCI</b>	Dénomination Internationale Commune
<b>DCP-4</b>	Directement compressible polyvinylpyrrolidone – 4 %.
<b>HCl</b>	Acide chlorhydrique
<b>HPLC</b>	Chromatographie Liquide à Haute Performance
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization
<b>g</b>	Gramme
<b>l</b>	Litre
<b>M</b>	Mole(s) par litre
<b>ml</b>	Millilitre
<b>mg</b>	Milligramme
<b>min</b>	Minute
<b>NaOH</b>	Hydroxyde de sodium
<b>nm</b>	Nanomètre
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>Ph. Eu</b>	Pharmacopée Européenne
<b>pH</b>	Potentiel Hydrogène
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>SCR</b>	Substance Chimique de Référence
<b>S .A.R.L</b>	Société à Responsabilité Limitée
<b>UV</b>	Ultra Violet

## Liste des tableaux

Tableau 01 : Procédé de fabrication d'Expandol 500 et 1000mg .	12
Tableau 02 : Solubilité des solvants.	19
Tableau 03 : Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du Paracétamol.	25
Tableau 04 : Paramètre de la colonne HPLC	29
Tableau 05 : Noms et structures chimique des impuretés	29
Tableau 06 : Différents solvants utilisés pour tester la solubilité d'amidon de maïs.	36
Tableau 07 : Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du stéarate de magnésium.	40
Tableau 08 : Aspect du Paracétamol.	44
Tableau 09 : Solubilité du Paracétamol.	45
Tableau 10 : Identification A de Paracétamol.	45
Tableau 11 : Point de fusion de Paracétamol.	46
Tableau 12 : Spectrophotométrie UV-Vis de Paracétamol.	48
Tableau 13 : Identification D du Paracétamol.	48
Tableau 14 : Temps de rétention et aire des substances apparentées	50
Tableau 15 : Concentration des impuretés (J, K, F)	51
Tableau 16 : Temps de rétention des solutions témoin a et témoin b	53
Tableau 17 : Perte à la dessiccation de Paracétamol.	54
Tableau 18 : Cendres sulfuriques.	55
Tableau 19 : Aspect de Paracétamol DCP-4.	55
Tableau 20 : Identification A de Paracétamol DCP-4.	56
Tableau 21 : Identification B de Paracétamol DCP-4.	57
Tableau 22 : Perte à la dessiccation de Paracétamol DCP-4.	60
Tableau 23 : Cendres sulfuriques.	60
Tableau 24 : Aspect d'amidon de maïs.	61
Tableau 25 : Solubilité d'amidon de maïs.	62
Tableau 26 : Identification A d'amidon de maïs.	62
Tableau 27 : Identification B d'amidon de maïs.	63
Tableau 28 : Identification C d'amidon de maïs.	64
Tableau 29 : pH d'amidon de maïs.	65
Tableau 30 : Eléments étrangers dans l'amidon de maïs.	66
Tableau 31: Test de substances oxydantes.	66
Tableau 32 : Perte à la dessiccation d'amidon de maïs.	67
Tableau 33 : Cendres sulfuriques d'amidon de maïs.	68
Tableau 34 : Aspect de stéarate de magnésium.	68
Tableau 37 : Solubilité de stéarate de magnésium.	69
Tableau 36 : Indice d'acide de stéarate de magnésium.	71
Tableau 37 : Précipitation de stéarate de magnésium.	71
Tableau 38 : Acidité ou alcalinité de stéarate de magnésium.	72
Tableau 39 : Perte à la dessiccation.	75

## Liste des figures

Figure 01 : localisation de la société BIOGALENIC.....	3
Figure 02 : Structure chimique de paracétamol .....	8
Figure 03 : Emballage d'Expandol 500mg .....	9
Figure 04 : Schéma explicatif du principe de spectrophotomètre double faisceau .....	21
Figure 05 : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC .....	23
Figure 06 : Fusiomètre. ....	26
Figure 07 : Spectrophotométrie UV/Vis. ....	27
Figure 08 : Dessiccateur de pentoxyde de diphosphore R .....	31
Figure 09 : Four à cendre. ....	32
Figure 10 : Norme d'Identification A de l'amidon de maïs .....	37
Figure 11 : Aspect du paracétamol.....	44
Figure 12 : Identification A du paracétamol. ....	46
Figure 13 : Identification D du paracétamol. ....	48
Figure 14 : chromatogrammes de standard du paracétamol témoin c.....	49
Figure 15 : chromatogrammes du paracétamol standard témoin d .....	50
Figure 16 : chromatogramme de la solution à examiner du paracétamol .....	51
Figure 17 : Chromatogrammes de témoin a du paracétamol .....	52
Figure 18 : Chromatogrammes de témoin b du paracétamol .....	52
Figure 19 : Métaux lourds du paracétamol.....	54
Figure 20 : Aspect de paracétamol DCP-4.....	56
Figure 21 : Identification A du Paracétamol DCP-4.....	57
Figure 22 : Identification B du Paracétamol DCP-4. ....	58
Figure 23 : Substances apparentées {4-Aminophénol} du Paracétamol DCP-4.....	59
Figure 24 : Métaux lourds du Paracétamol DCP-4. ....	59
Figure 25 : Aspect d'amidon de maïs.....	61
Figure 26 : Identification A d'amidon de maïs. ....	63
Figure 27 : Identification B d'amidon de maïs. ....	64
Figure 28 : Test de fer d'amidon de maïs.....	67
Figure 29 : Aspect de stéarate de magnésium. ....	69
Figure 30 : Solubilité de stéarate de magnésium.....	70
Figure 31 : Précipitation de stéarate de magnésium.....	71
Figure 32 : Teste d'acidité de stéarate de magnésium . ....	72
Figure 33 : Test d'alcalinité de stéarate de magnésium. ....	73
Figure 34 : Test de chlorure de stéarate de magnésium. ....	74
Figure 35 : Test de sulfate de stéarate de magnésium.....	75

## Liste des annexes

**Annexe 1 :** les calcule.

**Annexe 2 :** Préparation des solutions pour le contrôle physico-chimiques.

**Annexe 3 :** Monographie de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**Annexe 4 :** Bulletins d'analyses des matières premières.

**Annexe 5 :** Notice.

# *INTRODUCTION*

### Introduction

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé, il présente le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.

L'industrie pharmaceutique se développe sérieusement à partir des années 1950 à la suite du développement d'une approche systématique et scientifique, d'une meilleure compréhension du corps humain (en particulier avec l'ADN) ainsi que l'apparition de procédés manufacturiers plus sophistiqués.

Durant les années 1950, plusieurs nouveaux médicaments sont développés et sont ensuite, dans les années 1960, distribués en grande quantité.

De nombreuses molécules brevetées dans les années 1980 par les grandes firmes pharmaceutiques ou *Big Pharma* tombent dans le domaine public et deviennent ainsi copiables. Ces copies des médicaments princeps dont le brevet a expiré, appelées médicaments génériques, gagnent des parts de marché importantes du fait de leurs prix compétitifs et représentent un manque à gagner pour les *Big Pharma*. La concurrence mondiale est de surcroît forte sur ce marché dans la mesure où de nombreux pays émergents ont profité de la non brevetabilité des médicaments pour développer de véritables industries pharmaceutiques locales basées sur la copie.

Le médicament générique a fait son apparition dans notre vie à la fin des années 1990, afin de tenter de limiter le dérapage des dépenses de santé. Malgré les nombreuses campagnes de promotions de l'assurance maladie au cours de ces dernières années, le médicament générique souffre d'un manque de confiance de la part des patients et des professionnels.

La production locale algérienne des produits pharmaceutiques couvre actuellement 60% des besoins du marché national. L'industrie pharmaceutique algérienne est en pole position pour aller à l'exportation, puisqu'il existe actuellement 80 unités de production et 150 projets de nouvelles unités, ce qui est considérable. C'est l'un des secteurs qui se développe le mieux en Algérie et ces atouts lui permettent d'aller rapidement vers l'exportation, surtout vers le continent africain.

La qualité des matières premières est d'une importance majeure pour garantir la qualité des médicaments, et l'industrie y porte une attention toute particulière du laboratoire de contrôle qualité, de ses missions et des différents types d'analyse disponibles.

Toutes les recherches ont élaborés l'étude des paramètres physico-chimiques et microbiologiques d'un médicament pour déterminer sa conformité avec les normes en vigueur et donc sa qualité. Les contrôles de qualité des matières premières et des substances actives incluent la vérification de l'identité, de la pureté et de la teneur et se font suivant les directives de la pharmacopée ou du fabricant.

Le présent travail a été effectué au sein de la société pharmaceutique BIOGALENIC précisément au laboratoire de contrôle qualité physico-chimique qui contrôlent de manière approfondie les matières premières à la réception pour déceler les éventuelles non-conformités avant mise en fabrication.

L'objectif de ce travail est de réaliser les différents essais qui existent pour contrôler la qualité des matières premières d'un médicament générique « Expandol 500 et 1000mg comprimé » et mettre la conformité des substances testées.

Notre travail est présenté sous forme des parties suivantes :

- ✚ Introduction.
- ✚ Partie bibliographique : cette partie commence par une présentation de l'entreprise BIOGALENIC, et traite plus particulièrement l'aspect théorique d'Expandol 500 et 1000 mg, les paramètres à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique et les différentes méthodes d'analyses sont ensuite indiqués.
- ✚ Deuxième partie : est consacrée aux études expérimentales.
- ✚ Troisième partie : est consacrée à la présentation des résultats obtenus lors de cette étude et à la discussion de ces résultats ont fait l'objet d'une affirmation de la qualité des matières premières.
- ✚ Cette étude est terminée par une conclusion générale qui résume le travail entamé et les principaux résultats obtenus et propose d'éventuelles perspectives pour des recherches future.

# *PARTIE I*

## *Revue bibliographique*

*Présentation de la société*  
**BIOGALENIC**

### 1- Information générale

La société à responsabilité limitée S.A.R.L BIOGALENIC est l'une des sociétés de droit algérien, créée en 1999 et régie par le livre 5 du code de commerce abrogé par l'ordonnance du 26 / 09 / 1975 et révisé par le décret législatif n° 93-08 du 25 / 04 / 1993 et l'ordonnance n° 96 - 27 du 09 / 12 / 1996 (**Référence 01**). Elle est dotée d'un capital social de 700 000 000.00 DA

La « SARL BIOGALENIC » se situe dans LA ZONE INDUSTRIELLE ZIGHOUD YUCEF 25200 CONSTANTINE (**figure 01**) et est implanté sur un terrain qui s'étend sur une superficie total de « 8200 m<sup>2</sup>».

Le site est éloigné des habitations, des points d'eau et des dépôts de carburants et aisément accessible a tout véhicule (fournisseur, client, secours ...etc.).

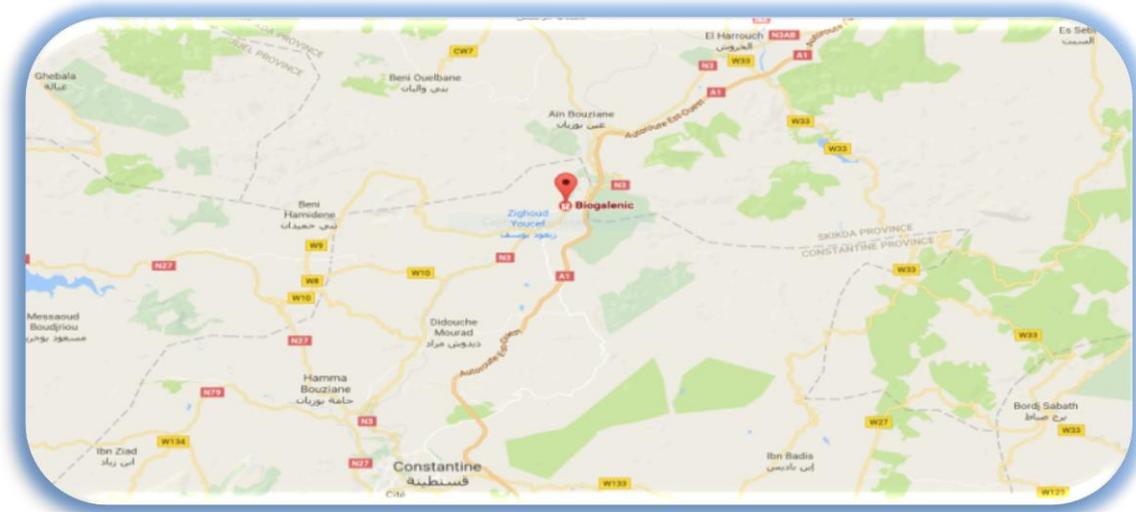


Figure 01 : localisation de la société BIOGALENIC(**Référence 2**) .

- ✓ **Tél :** 031 90 78 89.
- ✓ **Fax :** 031 90 79 21.
- ✓ **Email :** [contact@biogalenicpharma.com](mailto:contact@biogalenicpharma.com) .
- ✓ **Logo :**



## *2- Différents compartiments de la société BIOGALENIC*

La répartition des espaces au niveau de « S.A.R.L BIOGALENIC » est comme suit :

- ✓ Département commercial.
- ✓ Département assurance.
- ✓ Atelier de maintenance.
- ✓ Hangar de production.
- ✓ Laboratoires :
  - Laboratoire de microbiologie.
  - Laboratoire de physico-chimie.
- ✓ Atelier de maintenance.

## *3- Activités principales et secondaires*

### **3.1- Activités principales de la société BIOGALENIC**

Fabrication de différentes formes de médicaments à savoir :

- ✓ Formes sèches non antibiotiques (comprimés, gélules, sachets et granulés pour suspensions buvable).
- ✓ Liquide non stérile à usage oral.
- ✓ Liquides non stériles à usage nasal (solutions nasales).

Soit soixante dix(70) produits fabriqués sous forme sèche & liquide.

La diversité des équipement permet de satisfaire toutes les demandes dans un environnement de bonnes pratiques de fabrication, le savoir faire acquis a naturellement assuré l'engagement qualité sur tous les produits fabriqués.

Nous représentons pierre Fabre médicament sur trois produits, les laboratoires Expanpharm sur deux produits.

### **3.2- Activités secondaires**

l'activité principale de la société a été renforcée par la délivrance d'un autorisation d'exploitation d'un laboratoire d'analyse qui a permis la réduction des couts de sous-traitances des analyses des matières premières et des produits finis.

#### *4- Les objectifs du BIOGALENIC*

Les objectifs du BIOGALENIC sont de développer dans la mesure de ses possibilités et compétences les substances médicamenteuses en réponse aux besoins prioritaires de ses patients, ainsi que fournir au secteur de la pharmacie des médicaments génériques avec une assurance qualité contrôlée et un approvisionnement approuvé pour la CNAS. Ces objectifs sont trace grâce à un groupe de professionnels dans le domaine du commerce et de la chimie galénique et thérapeutique (**Référence1**).

# *CHAPITRE I*

*Généralités sur les médicaments et  
présentation d'Expandol 500mg et 1000mg  
comprimé*

## 1- Généralité sur les médicaments

### 1.1- Définition d'un médicament

Un médicament c'est toute substance utilisée pour prévenir, atténuer, ou guérir une maladie ou ses symptômes (**Gaignault, 1982**).

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (**Willopuet, 2015**).

### 1.2- Composition d'un médicament

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, c'est les matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments c'est-à-dire : les substances actives et excipients. (**Housson, 2011**).

#### A. Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, et est donc à la base de l'effet thérapeutique (**Talbert et al, 2001**).

#### B. Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharma-ceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication (**Le Hir, 2001**).

### *1.3- Origine des médicaments*

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés aux trois catégories les quelles : (Amraoui et Hafism , 2017)

- **Naturelle** : les principes actifs sont isolés dans ce cas à partir du :  
-règne animal    -règne végétal    -règne minérale
- **Semi-synthétique** : substance naturelle + substance chimique.
- **Synthétique** : Molécule nouvelle qu'on ne trouve pas dans la nature, qui ne dérive pas de substance naturelle : elles sont obtenues par synthèse organique.

### *1.4- Dénomination des médicaments*

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial (**Référence 3**).

#### ➤ **Nom chimique**

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

#### ➤ **Dénomination Commune Internationale (DCI)**

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

#### ➤ **Nom commercial**

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

### *1.5- Différents types des médicaments*

Les médicaments peuvent être classés en deux types :

## A. Princeps

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'Autorisation de la Mise sur le Marché (AMM) (**Référence 4**).

## B. Médicament générique

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original (**Abelli, et al, 2001**).

## 2. Présentation d'Expandol Paracétamol 500 et 1000mg comprimé

### 2.1- Définition

Le paracétamol est une substance active d'un certain nombre de médicaments de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Cette substance est indiquée contre la fièvre et les douleurs d'intensité moyenne à forte (**Référence 05**).

Le paracétamol ou N-(4-Hydroxyphényl) acétamide (**Figure 02**), a une formule brute de  $C_8H_9NO_2$  et une masse molaire de 151,2 g/mol (**Ph .Eu 2017**).

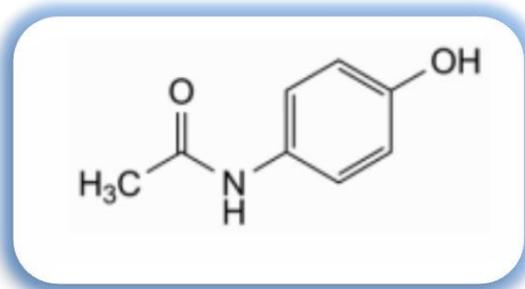


Figure 02: Structure chimique de paracétamol ( **Ph.Eu 2017**).

## 2.2- Dénomination d'Expandol 500mg et 1000mg

- ✓ Nom de la spécialité ou nom commercial du médicament : Expandol
- ✓ Dénomination Commune Internationale {DCI}: Paracétamol



Figure 03 : Emballage d'Expandol 500mg (Référence 01).

## 2.3- Composition d'Expandol 500mg et 1000mg

Expandol est sous forme de comprimés, selon la pharmacopée européenne, Expandol est composé de principe actifs ainsi que de deux excipients (**Notice annexe 5**).

### A.Principes actifs

- ✓ Paracétamol .....500mg
- ✓ Paracétamol .....1000mg

Sous forme de paracétamol DCP-4

## B. Excipients

### B.1 Stéarate de magnésium

Stéarate de magnésium est composé du magnésium et d'un mélange d'acides organiques solides principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables d'origine animale ou végétale ( **Ph.Eu 2017** ) .

Le stéarate de magnésium est une poudre blanche, insoluble dans l'eau. Ses applications exploitent leur douceur, leur insolubilité dans de nombreux solvants et une faible toxicité. Il est utilisé comme agent de démoulage et comme composant ou lubrifiant dans la production de produits pharmaceutiques et cosmétiques (**Pifferi. and Restani . 2003**).

### B.2 Amidon de maïs

L'amidon de maïs est retiré du caryopse de *Zea mays* L.

L'amidon de maïs est une poudre d'un blanc mat a faiblement jaunâtre, insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol a 96%(**P h.Eu 2017**).

Il est utilisé comme substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue ou diluant dans la production de produits pharmaceutiques.

### 2.4- Indications thérapeutiques

Ce médicament est un antalgique et un antipyrétique :(**Notice annexe 5**)

- ✓ Maux de tête.
- ✓ Etats grippaux.
- ✓ Douleurs dentaires.
- ✓ Courbatures.
- ✓ Règles douloureuses.

### 2.5- Posologie et voie d'administration

La posologie usuelle est de 02 comprimés à 500 mg ou 1 comprimé à 1000 mg par prise selon l'intensité de la douleur. Renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3g Paracétamol par jour, soit 3 comprimés (Expandol 1000mg) ou 6 comprimés (Expandol 500mg) par jour.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses la dose maximale peut être augmentée jusqu'à 4g de Paracétamol par jour, soit 4 comprimés par jour (Expandol 1000mg) ou 8 comprimés ( Expandol 500mg ).

Voie orale, comprimés à avaler avec une boisson (eau, lait, jus de fruits)(**Notice annexe 5**).

### *2.6- Effets indésirables*

- Dans certains cas rares :

Il est possible que survienne une éruption ou une rougeur cutanée ou une réaction allergique pouvant se manifester par un brusque gonflement du visage et du cou ou par un malaise brutal avec chute de la pression artérielle.

- Exceptionnellement :

Des modifications biologiques nécessitant un contrôle du bilan sanguin ont pu être observées :taux anormalement bas de certains éléments du sang (plaquettes) pouvant se traduire par des saignements de nez ou des gencives (**Notice annexe 5**).

### *2.7- Procédé de fabrication d'Expandol 500mg et 1000mg*

La fabrication l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF.

Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments et leur bonne conformité aux normes de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (**Talbert,2001**).

La production d'Expandol une suite des étapes, le Tableau suivant (**Monographie interne de la société**).

Tableau 01 : Procédé de fabrication d'Expandol 500 et 1000mg.

Opérations	Etapas	Contrôles en cours
	0	Vérification générale selon les bonnes pratiques de fabrication : ✓ Matériel ✓ Atmosphère ✓ Conformité des matières premières
Paracétamol DCP-4 Amidon de maïs Stéarate de Magnésium	1	✓ Ouverture des mailles ✓ Intégrité de la grille avant et après l'utilisation
Paracétamol DCP-4 Amidon de maïs Stéarate de Magnésium	2	✓ Masses
Paracétamol DCP-4 Amidon de maïs	3	✓ Durée de mélange ✓ Vitesse de mélange
Stéarate de Magnésium	4	✓ Durée de mélange ✓ Vitesse de mélange ✓ Contrôle physico-chimique
	5	✓ Masse moyenne ✓ Uniformité de masse ✓ Aspect des comprimés ✓ Dureté ✓ Epaisseur ✓ Temps de désagrégation
Plaquette thermoformée	6	✓ Aspect des comprimés ✓ Conformité des textes ✓ Date de péremption ✓ N° de lot
Notice Etui –carton	7	✓ Conformité des textes de la notice et de l'étui-carton ✓ Date de péremption ✓ N° de lot

*CHAPITRE II*  
*Paramètres à maîtriser dans l'industrie*  
*pharmaceutique*

### *1- Qualité*

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (**Willya, 1996**).

### *2- Contrôle Qualité*

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (**Ansm. 2013**).

#### **2.1- Physico-chimique**

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (**Albert et al, 1974**).

#### **2.2- microbiologique**

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication (**Scriban, 1999**).

### *3- Bonnes pratiques de fabrication (BPF)*

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'ASSURANCE de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité (**Ansm. 2013**).

#### *4- Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)*

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire BPL se définissent comme une allure qualité basée sur des principes qu'à garantir une qualité optimale au sein du laboratoire. Elles apposent notamment dans le domaine pharmaceutique **(Le Dorze, 2003)**.

La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face à une ouverture de confiance résultant des pratiques laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques. Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études. La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série des mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés **(Withers et Long, 1996)**.

#### *5- Assurance de qualité*

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité voulue pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est acquise par la mise en œuvre d'un ensemble adapté à des activités préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise **(Fonteneau et Klusiewicz, 2008)**.

Le but de l'assurance de qualité des produits pharmaceutiques est à la fois de garantir immédiatement la qualité des médicaments et de garantir la qualité de toutes les activités et prestations pharmaceutiques professionnelles qui influent sur la qualité des médicaments **(Alexandre, 2014)**.

#### *6- Référentiels*

Les méthodes de contrôle qualité des médicaments et leurs spécifications sont contenues dans les pharmacopées en vigueur dans les pays fabricants et/ou importateurs. Ces pharmacopées traitent de différentes substances chimiques, formes pharmaceutiques et préparations. Mais lorsqu'il s'agit du contrôle qualité d'une spécialité pharmaceutique bien déterminée, on peut se référer à la partie pharmaceutique du dossier d'AMM **(Koissi joel, 2008)**.

## 6.1- Pharmacopée

Les pharmacopées constituent l'ouvrage de référence pour le contrôle qualité des médicaments et de leurs matières premières dans leurs zones géographiques. Les normes qui y sont publiées fixent une base juridique et scientifique pour les contrôles qualité au cours du développement, de la production et de la commercialisation de produits pharmaceutiques.

Elles décrivent la composition quantitative et qualitative des substances et des matières de même que les examens qui doivent être réalisés sur les produits finis et intermédiaires ainsi que sur les matières premières. Tous les producteurs de médicaments ou de substances utilisées pour la fabrication de médicaments doivent donc respecter les normes de qualité décrites dans les pharmacopées afin de pouvoir mettre leurs produits sur le marché (**Ph. Eu 2011**).

## 6.2- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'Autorisation de Mise sur le Marché est « demandée » par le fabricant à la direction de la pharmacie et du médicament au sein du ministère de la santé. Le dossier de demande d'AMM a pour objectif de définir :

- Le médicament.
- Les conditions de fabrication.
- Les contrôles effectués sur les matières premières en cours de production et sur le produit fini.
- La demande est examinée par une commission technique indépendante formée d'experts qui donnent avis sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.
- L'avis de la commission est ensuite présenté au ministère responsable de la santé, C'est lui qui délivre L'AMM.

L'AMM est attribué à un produit pour permettre sa commercialisation sous forme de spécialité pharmaceutique.

### 6.3- Monographies générales

Une monographie est un ensemble de spécifications définissant des caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou produits finis pharmaceutiques en vue d'assurer une qualité optimale (**Dr.ounas ,2015**).

Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale (**Guide technique pour l'élaboration des Monographies, 2015**).

Les monographies se décomposent en plusieurs rubriques:

- Titre.
- Définition.
- Caractères.
- Identification.
- Essai.
- Dosage.
- Impuretés.

*CHAPITRE III*  
*Méthodes d'Analyses*

### *1- Echantillonnage de matières premières*

#### 1.1- Définition d'échantillonnage

L'échantillonnage est une opération importante, parfois sous-évaluée, au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot.

La représentativité de l'échantillon est fondamentale, puisque les résultats obtenus sur l'échantillon sont ensuite extrapolés à l'ensemble du lot. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance qualité (**Référence 06**).

#### 1.2- Plans d'échantillonnage

Plans d'échantillonnage des matières premières classés en 3 types :

##### A. Le plan n

Le plan n doit être utilisé avec prudence et uniquement lorsque la substance est jugée uniforme et provient d'un fabricant bien connu. Les échantillons peuvent être prélevés dans n'importe quelle partie du récipient. Le plan n est fondé sur la formule  $n = \sqrt{N}$ , N étant le nombre d'unités d'échantillonnage dans l'arrivage. La valeur de n est arrondie à l'unité supérieure. Suivant ce plan, les échantillons originaux sont prélevés dans n unités d'échantillonnage choisies au hasard puis mises dans des récipients individuels. Le laboratoire de contrôle examine l'aspect de la substance et vérifie l'identité de chaque échantillon original en fonction des normes pertinentes, si les résultats concordent, les échantillons originaux sont groupés en un échantillon final à partir duquel on prépare un échantillon d'analyse, et on conserve le reste comme échantillon de dépôt.

##### B. Le plan p

Le plan p peut être utilisé lorsque la substance est uniforme, qu'elle provient d'une source bien connue et que l'objectif principal du contrôle est la vérification de l'identité du produit. Le plan p est fondé sur la formule  $p = 0.4\sqrt{N}$ , N étant le nombre d'unités d'échantillonnage.

### C. Le plan r

Le plan r peut être utilisé lorsqu'on soupçonne la substance de n'être pas uniforme et/ou lorsqu'elle provient d'une source mal connue.

Le plan r peut également être utilisé pour des matières premières végétales. Il est fondé sur la formule  $r = 1.5\sqrt{N}$ , N étant le nombre d'unités d'échantillonnage.

## 2- Méthodes d'analyses

### 2.1- Méthodes physiques

#### 2.1.1- Point de fusion

Le point de fusion déterminé par la méthode au tube capillaire correspond à la température à laquelle la dernière particule solide de substance introduite dans un tube en colonne compacte passe à l'état liquide (point de fusion complète)(**Ph. Eu 2017**) .

La T° de fusion de la plupart des composés organiques se situe entre 50 et 300 °C. Une substance solide pure présente un point de fusion bien net.

Le point de fusion d'un produit est un indice de sa pureté (**contrôle des matières premières**).

L'appareil est constitué par un bloc chauffant métallique comportant un ou plusieurs compartiments destinés à recevoir les tubes capillaires, ou par un récipient de verre approprié contenant un bain liquide (eau, paraffine liquide ou huile de silicone par exemple), associé à un dispositif approprié d'agitation et de chauffage. L'appareil est équipé d'une sonde de température ou d'un thermomètre certifié approprié, permettant la lecture à au moins 0.1°C près.

Les échantillons sont introduits dans l'appareil dans des tubes capillaires en verre dont les dimensions sont choisies conformément aux spécifications du fabricant, typiquement avec un diamètre externe de 1.3-1.5mm et une épaisseur de paroi de 0.1-0.3mm. Certains appareils utilisent des lames porte-objet au lieu des tubes capillaires. L'appareil est capable d'assurer le chauffage des échantillons à une vitesse de 1°C/min ou moins. L'exactitude de l'instrument est d'au moins  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  (**Ph. Eu 2017**).

### 2.1.2- Microscope

Le microscope est un instrument d'optique qui permet d'examiner des objets ou des éléments invisibles ou difficilement visibles à l'œil nu, grâce à une lentille(**Référence07**).

## 2.2- Méthodes chimiques

### 2.2.1- Solubilité

Les indications de solubilité figurant sous la section caractères sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour une température de 15°C à 25°C.

Tableau 02 : Solubilité des solvants.

<i>Termes descriptifs</i>	<i>Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance</i>			
<b>Très soluble</b>	Inférieur à	1		
<b>Facilement soluble</b>	De	1	à	10
<b>Soluble</b>	De	10	A	30
<b>Assez soluble</b>	De	30	A	100
<b>peu soluble</b>	De	100	A	1000
<b>Très peu soluble</b>	De	1000	A	10000
<b>Pratiquement insoluble</b>	Plus de			10000

Le terme pratiquement insoluble est utilisé dans le cas d'un mélange dont seuls certains constituants se dissolvent (**Ph. Eu 2017**).

### 2.2.2- Perte a la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimés en pourcentage, Correspondre à une perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation (**Aiche et al, 2001**).

### 2.2.3- Cendres sulfuriques

Cette recherche met en évidence la quantité de matière minérale contenue dans une substance organique. (Par exemple : catalyseurs minéraux utilisés lors d'une synthèse)

(L'analyse pratique du médicament, biogalenic).

### 2.2.4- *Indice d'acide*

C'est le nombre qui exprime en milligramme la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides présents dans 1g de corps gras (**Coutouly et al. 2006**).

### 2.2.5- *Métaux lourds*

Les métaux lourds sont des impuretés élémentaires provenant des procédés de fabrication des substances pharmaceutiques. Elles ont pour origine les réactifs, les ligands ou les catalyseurs utilisés (**Dr. OUNAS 2016**).

### 2.2.6- *Dosage*

Doser ou titrer une espèce chimique en solution consiste à déterminer la concentration molaire de cette espèce dans la solution.

Cela revient aussi à déterminer la quantité de matière de cette espèce présente dans un volume donné de cette solution (**Référence08**).

## 2.3- Méthodes physicochimiques

### 2.3.1- *pH mètre*

Le pH mètre est un appareil permettant de mesurer le pH d'une solution. Il est constitué de deux éléments : un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH et une électrode qui mesure cette valeur (**Référence 09**).

Le pH est un potentiel hydrogène et il est basé sur la connaissance de la concentration en ions hydronium des solutions (**Anne Claude 2010**).

2.3.2- Spectrophotomètre d'absorption dans UV/Visible

La spectrophotométrie d'absorption dans UV/Visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Bér-Lambert (Référence10).

$$A = \log \frac{1}{T} = \log \frac{I_0}{I}$$

A : l'absorbance.

$$T : \frac{I_0}{I}.$$

$I_0$ : Intensité du rayonnement monochromatique incident.

I : Intensité du rayonnement monochromatique transmis.

Les spectrophotomètres utilisés pour l'étude des régions ultraviolette et visible du spectre sont constitués par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-800nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance (Ph. Eu 2017).

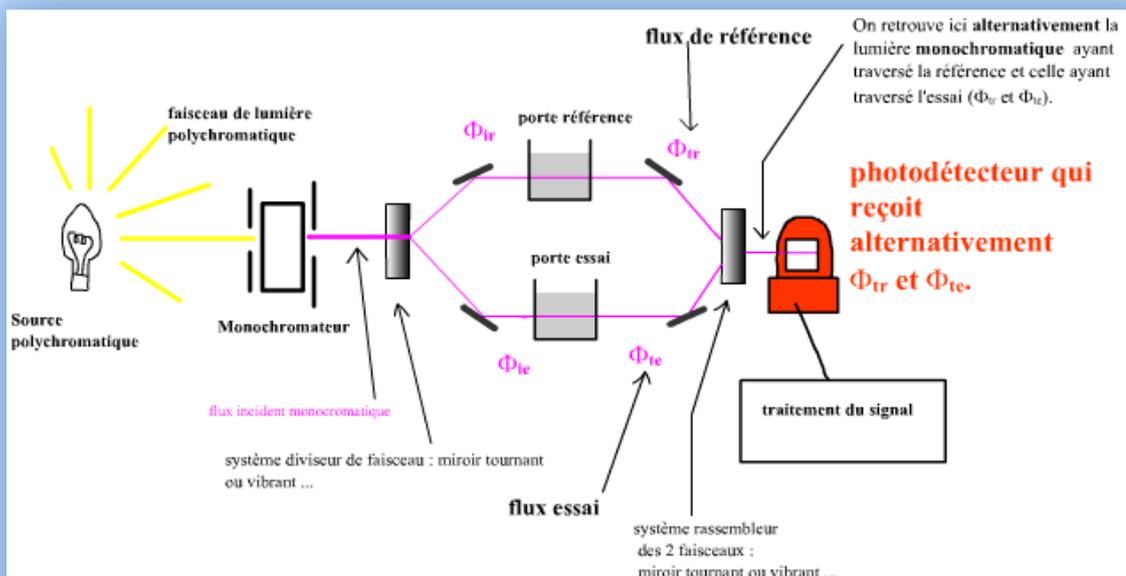


Figure 04 : Schéma explicatif du principe de spectrophotomètre double faisceau (Référence11).

### 2.3.3- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP), mais on trouve plus fréquemment l'abréviation anglaise HPLC (high performance liquid chromatography).

Est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécules présentes dans un mélange.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution d'abord, puis elle sera introduite dans la phase mobile liquide (éluant). Grâce à la répartition sélective des solutés entre la phase mobile et la phase stationnaire, chaque soluté est donc soumis à une force de rétention exercée par la phase stationnaire, et une force de mobilité due à la phase mobile. Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile, poussée par une pompe sous forte pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté à travers le système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont représentés par des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (**Audigié CL 1995**).

Le mécanisme de la séparation chromatographique s'explique par les différences de répartition des molécules des composés d'un mélange entre deux phases non-miscibles : l'une mobile et l'autre stationnaire. Ce principe est traduit par le schéma suivant :

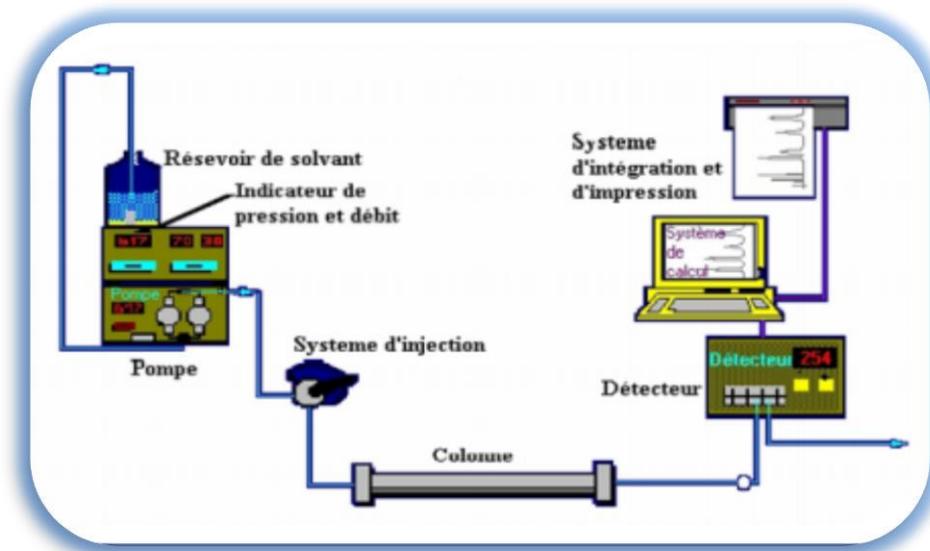


Figure 05 : Principe de fonctionnement d'une chaîne HPLC(Référence 12).

# *PARTIE II*

## *Matériels et Méthodes*

Le présent travail ayant pour objet, le contrôle de qualité physico-chimique des matières premières du produit Expandol 500 et 1000mg comprimé.

Le contrôle physico-chimique de la matière première est nécessaire pour assurer la qualité et la continuité d'un produit dans le temps. La conformité du principe actif ( Paracétamol DCP-4) et contrôle supplémentaire de Paracétamol et des différents excipients ( amidon de maïs, stéarate de magnésium) aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs analyses qui sont exigés par la pharmacopée européenne 4<sup>ème</sup> , 8<sup>ème</sup> , 9<sup>ème</sup> édition et le certificat de fournisseur, à savoir : les essais visuel, les essais d'identification, les essais pharmaco-techniques (métaux lourds, perte à la dessiccation, cendres sulfuriques, pH, substance oxydantes....etc) et le dosage .

### **1- Matériel**

#### *1.1- Réactifs*

- ✓ Acide chlorhydrique.
- ✓ Ethanol.
- ✓ Hydroxyde de sodium.
- ✓ Hydroxyde de potassium.
- ✓ Méthanol.
- ✓ Thiosulfate de sodium.
- ✓ Sulfate d'ammonium et de cérium.
- ✓ Acide sulfurique.
- ✓ Acide citrique.
- ✓ Acide nutrique.
- ✓ Sulfate de zinc.
- ✓ Acétone.
- ✓ Thioacétamide.
- ✓ Ammoniaque.
- ✓ Acide sulfurique.
- ✓ D'édétate de sodium.

#### *2.2- Appareillage*

- ✓ Balance électronique.
- ✓ Fusiomètre.

- ✓ Four pour calcination.
- ✓ Four a cendre.
- ✓ Spectrophotomètre UV/Visible.
- ✓ Chromatographie Liquide à Haut Performance (HPLC)

## 2- Méthodes

### 2.1- Contrôle physico-chimique du Principe actif

Le contrôle physico-chimique du principe actif (Paracétamol DCP-4, Paracétamol) a été effectué au niveau de laboratoire de contrôle qualité physico-chimique.

#### 2.1.1- Contrôle qualité du Paracétamol

##### 2.1.1.1- Caractères

###### A. Aspect

Le contrôle visuel de principe actif est réalisé pour vérifier l'aspect du Paracétamol.

*Norme* : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

###### B. Solubilité

La solubilité a été testée dans différents solvants (tableau 03).

Tableau 03 : Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du Paracétamol.

Solvants	Volume (ml)	Quantité de Paracétamol (g)
Eau	100	1
Éthanol	10	1
Chlorure de méthylène	100	0.01

##### 2.1.1.2- Identification

Quatre testes (A, B, C et D) ont été effectués afin d'identifier le principe actif.

### *A- paracétamol*

0.1g de Paracétamol a été dissous dans 10ml d'eau R, puis ajouté 1goutte d'une solution de chlorure ferrique 105g/l(*annexe2*).

La couleur observée a été comparée par rapport à la norme de la pharmacopée européenne.

*Norme* : une couleur bleu violet est observé.

### **B- Point de fusion**

La technique consiste à utiliser des tubes capillaires. Le tube à hauteur de 2-3 mm a été rempli de Paracétamol à l'état solide et introduit dans le fusiomètre (**figure 06**), ensuite, la température a été augmentée progressivement.

Selon la norme ce teste est considéré conforme si le point de fusion est entre 168°C et 172°C.

*Norme* : température de Point de fusion est entre 168°C et 172°C.



*Figure 06 : Fusiomètre.*

### ➤ *Spectrophotomètre UV/ Vis*

0.05g de Paracétamol ont été dissous dans du méthanol R, le mélange obtenu a été complété à 50ml avec le même solvant. 1ml de ce dernier a été prélevé et additionné avec 0.5ml d'une solution d'acide chlorhydrique R à 10.3g/l puis complété à 100ml avec du méthanol R. La solution a été protégée de la lumière vive et mesuré immédiatement l'absorbance au maximum 249nm.

*Norme* : L'absorbance spécifique à ce maximum est de 860 à 980.



*Figure07 : Spectrophotométrie UV/Vis.*

**D-** 0.1g de Paracétamol a été mélangé avec 1ml d'acide chlorhydrique R, chauffé à l'ébullition pendant 3min, puis 1ml d'eau R a été ajouté. Le mélange obtenu a été refroidi dans un bain de glace, il ne se forme aucun précipité. Ensuite, 0.05ml d'une solution de dichromate de potassium R à 4.9g/l ont été ajoutés.

*Norme* : il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge.

### 2.1.1.3 - Essai

Afin de déterminer la conformité du Paracétamol la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition exigée plusieurs essais pour tester les différents paramètres de cette substance.

#### A. substances apparentées

La recherche des substances apparentées a été réalisée par la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC).

Toutes les substances apparentées contenues dans le principe actif ont été recherchées et identifiées quantitativement et qualitativement. Avant lancer HPLC, cinq solutions et une phase mobile ont été préparées comme suite :

### ***Phase mobile***

375 volumes d'une solution de phosphate disodique dodécahydraté R à 17.9g/l ont été mélangés avec 375 volumes d'une solution de phosphate monosodique R à 7.8g/l et 250 volumes de méthanol R contenant 4.6g/l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400g/l.

### ***Solution à examiner***

0.200g de Paracétamol ont été dissous dans 2.5ml de méthanol R contenant 4.6g/l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400g/l et complétés à 10ml avec un mélange à volumes égaux d'une solution de phosphate disodique dodécahydraté R à 17.9g/l et d'une solution de phosphate monosodique R à 7.8g/l.

### ***Solution témoin (a)***

1ml de solution à examiner a été prélevé et complété à 50ml avec la phase mobile. 5ml de cette solution ont été prélevés et complétés à 100ml avec la phase mobile.

### ***Solution témoin (b)***

1ml de la solution témoin (a) a été prélevé et complété à 10ml avec la phase mobile.

### ***Solution témoin (c)***

5mg de 4-aminophénol R, 5mg de Paracétamol SCR et 5mg de chloroacétanilide R ont été dissous dans du méthanol R et complétés à 20ml avec le même solvant. 1ml a été prélevé de la solution obtenue et complété à 250ml avec la phase mobile.

### ***Solution témoin (d)***

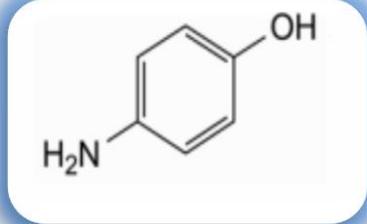
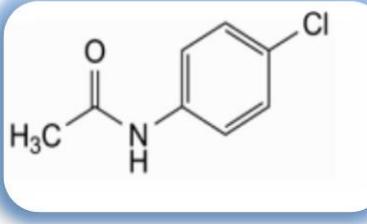
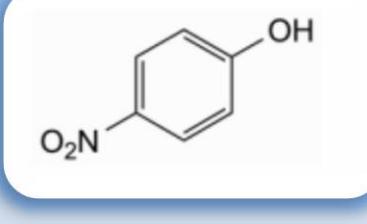
20mg de 4-nitrophénol R ont été dissous dans du méthanol R et complétés à 50ml avec le même solvant. 1ml de solution a été prélevé et complété à 20ml avec la phase mobile. Les paramètres de la colonne utilisés pour HPLC sont illustrés dans le tableau suivant.

Tableau 04 : Paramètre de la colonne HPLC (Ph.Eu 2014).

Phase stationnaire	Gel de silice octylsilylé pour chromatographie R C8, (porosité 5µm).
Température	35°C
Dimensions	L = 0.25m, Ø = 4.6mm
Débit	1.5ml/min
Détection	245nm
Injection	20µl

Les noms et les structures chimiques des impuretés sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 05 : Noms et structures chimique des impuretés (Ph.Eu 2014).

Impureté	Nom	Structure chimique
<b>K</b>	4-aminophénol	
<b>J</b>	Chloroacétanilide	
<b>F</b>	4-nitrophénol	

### B. Métaux lourds

Le contrôle d'existence des métaux lourds dans le principe actif nécessite la préparation des trois solutions : la solution à examiner, la solution témoin, la solution à blanc.

#### **Solution à examiner**

1g de Paracétamol a été dissous dans le mélange de solvants (*annexe 2*) et complété à 20ml avec le même mélange, puis prélevé 6ml de cette solution et mis dans un tube.

#### **Solution témoin**

Dans un tube, 5ml de solution 1ppm de plomb (Pb) R (*annexe 2*) obtenue par dilution de la solution 100ppm de plomb (Pb) R (*annexe 2*) ont été ajoutés à 1ml de la solution à examiner.

#### **Solution à blanc**

Dans un tube, 5ml de mélange de solvants ont été ajoutés à 1ml de la solution à examiner. 1ml du tampon (PH 3.5) et 0.6ml de réactif au thioacétamide R (*annexe 2*) ont été placés dans les 3 tubes, puis agités. La lecture a été faite par examen visuel après 5min.

Le test est considéré conforme si la couleur de la solution à examiner est moins intense que celle du témoin.

*Norme* : Métaux lourds au maximum 20 ppm.

### C. Perte à la dessiccation

Un creuset a été introduit dans un dessiccateur (**figure 08**) pour éliminer l'humidité, pesé le creuset vide, ensuite, 1g de Paracétamol a été introduit dans le creuset tare et pesé puis placé l'ensemble dans un four pour calcination à 105°C pendant 90min. Après refroidissement pendant 1h dans un dessiccateur, le creuset a été pesé à nouveau.

Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé par la formule suivante :

$$P(\%) = \frac{(P_V + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$$

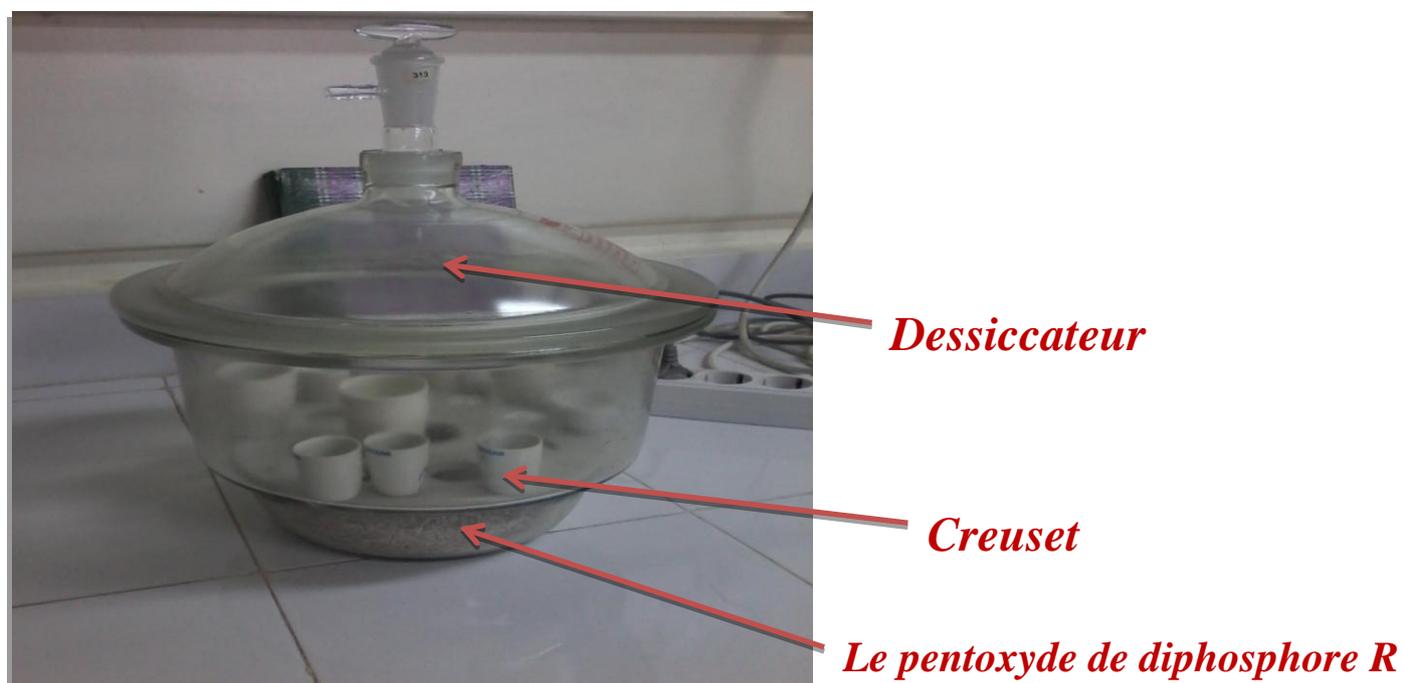
P(%) : Perte à la dessiccation.

P<sub>V</sub> : Poids vide du creuset (g).

P<sub>e</sub> : Prise d'essai (g).

P<sub>f</sub> : Poids final du creuset (g).

*Norme* : Perte à la dessiccation au maximum 0.5%.



*Figure 08 : Dessiccateur de pentoxyde de diphosphore R.*

### *D. Cendres sulfuriques*

Un creuset a été séché dans un four à cendre (**Figure 09**) à  $600 \pm 50^\circ\text{C}$  pendant 30min, après le refroidissement dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore R, le creuset a été pesé, ensuite, 1g de Paracétamol a été introduit dans le creuset tare et pesé. Le paracétamol a été humecté par 1ml d'acide sulfurique R et chauffé doucement à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, humecté le résidu avec 1ml d'acide sulfurique R. Chauffé doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calciné à  $600 \pm 50^\circ\text{C}$  jusqu'à incinération complète du résidu.

Veillez à ce qu'il n'y ait aucune émission de flammes lors du procédé, refroidi le creuset dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore R, puis pesé à nouveau et calculé le pourcentage de résidu.

Le pourcentage des cendres sulfuriques est calculé par la formule suivante :

$$C_s (\%) = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$$

$C_s$  : Pourcentage des cendres sulfuriques.

$P_v$ : Poids vide du creuset (g).

$P_f$ : Poids final du creuset (g).

$P_e$ : Prise d'essai (g).

*Norme* : Cendres sulfuriques au maximum 0.1%.



*Figure 09 : Four à cendre.*

### 2.1.1.4- Dosage

0.3g de Paracétamol ont été dissous dans un mélange de 10ml d'eau R et 30ml d'acide sulfurique R dilué (*annexe 2*). Chauffés à reflux pendant 1h après refroidissement et complétés à 100 ml avec de l'eau R. 20ml de la solution obtenue ont été mélangés avec 40ml d'eau R, 40g de glace, 15ml d'acide chlorhydrique R dilué (*annexe 2*) et 0.1ml de ferroïne R, puis titrés par le sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M (Détermination du titre (*annexe 2*)) jusqu'à coloration jaune-vert. Un titrage blanc a été effectué dans les mêmes conditions mais n'ajouté pas la prise d'essai.

1ml de sulfate d'ammonium et de cérium correspond 7.56mg de Paracétamol.

*Norme* : Teneur de Paracétamol entre 99 % à 101% (substance desséchée).

### 2.1.2- Contrôle qualité du Paracétamol DCP-4

#### 2.1.2.1- Caractère

Le contrôle visuel de Paracétamol DCP-4 est réalisé pour vérifier l'aspect. Dans les tests on utilise le certificat du fournisseur pour déclarer que la poudre est conforme ou non.

#### 2.1.2.2- Identification

##### A- Paracétamol

0.1g de Paracétamol DCP-4 a été dissous dans 10ml d'eau R et ajouté une goutte d'une solution de chlorure ferrique 105g/l(*annexe 2*). La couleur observée a été comparée par rapport à la norme.

*Norme* : une couleur bleu violet est observé.

##### B- Polyvinylpyrolidone

2g de Paracétamol DCP-4 ont été agités dans 10ml d'eau R pour dissoudre la polyvinylpyrolidone, puis filtrés et additionnés 0.5ml d'une solution aqueuse 0.5N d'iode (*annexe 2*) au filtrat. La couleur observée a été comparée par rapport à la norme de la pharmacopée européenne.

*Norme* : On observe une couleur rouge foncée.

#### 2.1.2.3- Essai

##### A. substances apparentées {4-Aminophénol}

0.5g de Paracétamol DCP-4 ont été dissous dans un mélange contenant le même volume de méthanol R et d'eau R, puis complétés à 10ml avec le même mélange. 0.2ml d'une solution récemment préparé contenant 1% (m/v) de nitroprussiate (*annexe 2*) et de sodium R et 1% (m/v) de carbonate de sodium anhydre R (*annexe 2*).

Dans les mêmes conditions une solution témoin a été préparée comme suit : 0.5g de Paracétamol DCP-4 ont été dissous exempt de 4-aminophénol R dans 10ml d'une solution de 4-aminophénol à 0.005% (m/v)(*annexe 2*) puis agités et laissés pendant 30min. S'il apparait une coloration bleue dans la solution à examiner elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

*Norme* : la Teneur limite de {4-Aminophénol} est 0.005 %.

### *B. Métaux lourds*

Le contrôle d'existence des métaux lourds dans le principe actif nécessite la préparation de deux solutions : la solution à examiner, la solution témoin.

#### ***Solution à examiner***

1g de Paracétamol DCP-4 a été dissous dans le mélange de solvants (*annexe2*) et complété à 20ml avec le même mélange, 6ml de la solution obtenue ont été introduits dans un tube.

#### ***Solution témoin :***

Dans un tube, 5ml de solution 1ppm de plomb (Pb) R (*annexe2*) obtenue par dilution de la solution à 100 ppm de plomb (Pb) R (*annexe2*) ont été mélangés avec 1ml de solution à examiner.

1ml du tampon (PH 3.5) et 0.6ml de réactif au thioacétamide R (*annexe 2*) ont été ajoutés dans les 2 tubes, puis mélangés. La lecture a été faite par examen visuel après 5min.

Le test est considéré conforme si la couleur de la solution à examiner est moins intense que celle du témoin.

*Norme* : Métaux lourds au maximum 20 ppm.

### *C. Perte à la dessiccation*

Un creuset a été introduit dans un dessiccateur pour éliminer l'humidité, pesé le creuset vide, ensuite, 1g de Paracétamol DCP-4 a été introduit dans le creuset tare et pesé puis placé l'ensemble dans un four pour calcination à 105°C pendant 90min. Après refroidissement pendant 1h dans un dessiccateur, le creuset a été pesé à nouveau.

Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé par la formule suivante :

$$P(\%) = \frac{(P_V + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$$

P(%) : Perte à la dessiccation.

P<sub>V</sub> : Poids vide du creuset (g).

P<sub>e</sub> : Prise d'essai (g).

P<sub>f</sub> : Poids final du creuset (g).

*Norme* : Perte à la dessiccation est au maximum 0.5%.

### D. Cendres sulfuriques

Un creuset a été séché dans un four à cendre à  $600 \pm 50^\circ\text{C}$  pendant 30min, après le refroidissement dans un dessiccateur, le creuset a été pesé, ensuite, 1g de Paracétamol DCP-4 a été introduit dans le creuset tare et pesé. Le Paracétamol DCP-4 a été humecté par 1ml d'acide sulfurique R et chauffé doucement, à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, le résidu a été humecté avec 1ml d'acide sulfurique R.

Chauffé doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calciné à  $600 \pm 50^\circ\text{C}$  jusqu'à incinération complète du résidu.

Veillez à ce qu'il n'y ait aucune émission de flammes lors du procédé, le creuset a été refroidi dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore R, puis pesé à nouveau et calculé le pourcentage de résidu.

Le pourcentage des cendres sulfuriques est calculé par la formule suivante :

$$C_s (\%) = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$$

$C_s$  : Pourcentage des cendres sulfuriques.

$P_v$ : Poids vide du creuset (g).

$P_f$ : Poids final du creuset (g).

$P_e$ : Prise d'essai (g).

*Norme* : Cendres sulfuriques au maximum 0.1%.

### 2.1.2.4- Dosage

0.3g de Paracétamol DCP-4 ont été dissous dans un mélange de 10ml d'eau R et 30ml d'acide sulfurique R dilué (*annexe 2*). Chauffés à reflux pendant 1h, après refroidissement le mélange obtenu a été complété à 100 ml avec de l'eau R. 20ml de cette solution ont été additionnés avec 40ml d'eau R, 40g de glace, 15ml d'acide chlorhydrique R dilué(*annexe 2*) et 0.1ml de ferroïne R, puis titrés par le sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M

**(Détermination du titre *annexe 1*)** jusqu'à coloration jaune-vert. Un titrage blanc a été effectué dans les mêmes conditions mais n'ajouté pas la prise d'essai.

1ml de sulfate d'ammonium et de cérium correspond 7.56mg de paracétamol DCP-4 .

*Norme* : Teneur de paracétamol est entre 94.6 % à 97.4 % (substance desséchée).

### 2.2- Contrôle qualité du Excipients

Expandol 500 et 1000mg comporte deux excipients: l'amidon de maïs et stéarate de magnésium, ces derniers sont des substances inertes sur le plan pharmacologique de ce médicament.

#### 2.2.1- Contrôle qualité de l'amidon de maïs

##### 2.2.1.1- Caractères

###### A. aspect

L'aspect de l'amidon de maïs a été réalisé visuellement pour vérifier la qualité de ce excipient.

*Norme* : Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

###### B. solubilité

La solubilité a été testée dans différents solvants (tableau 06).

Tableau 06 : Différents solvants utilisés pour tester la solubilité d'amidon de maïs.

Solvants	Volumes (ml)	Quantité de substance (g)
Eau froide	100	0.01
Éthanol	100	0.01

##### 2.2.1.2- Identification

Trois identifications ont été réalisées pour déterminer la conformité de l'amidon de maïs avec les normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

**A- Examen microscopique**

En utilisant un mélange de glycérol R à 50% (v/v) et d'amidon de maïs.

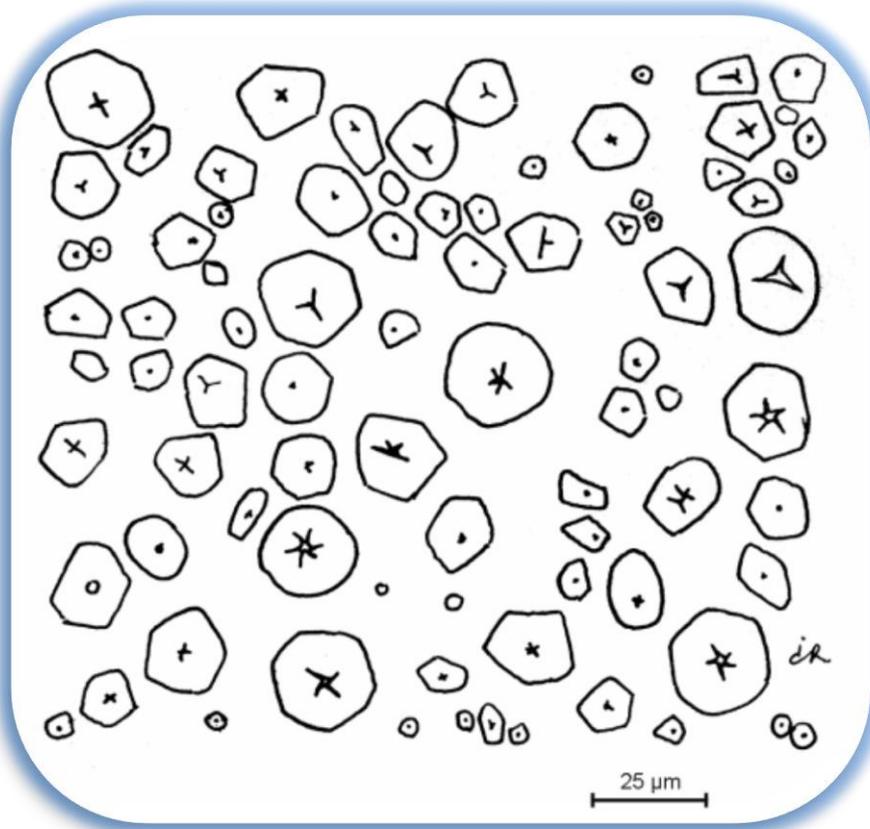


Figure 10 : Norme d'identification A de l'amidon de maïs.

**B** -0.5g d'amidon de maïs ont été dissous dans 25ml d'eau R puis chauffés à ébullition pendant 1min. après le refroidissement, la lecture a été faite par simple observation visuelle.

*Norme* : Il se forme un empois trouble et liquide.

**B-** 1ml de l'empois obtenu dans l'identification B a été mélangé avec 0.05ml de solution d'iode R1 (*annexe 2*), la lecture a été faite par simple observation visuelle.

*Norme* : Coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage.

### 2.2.1.3- Essai

#### A. pH

5g d'amidon de maïs ont été mélangés avec 25ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R (*annexe 2*), agités pendant 60s. Après 15 minutes le pH a été mesuré à l'aide d'un pH mètre.

*Norme* : pH entre 4,0 à 7,0.

#### B. Eléments étrangers

Cet essai a été examiné au microscope en utilisant un mélange de glycérol R à 50% (v/v) et d'amidon de maïs.

#### c. Substance oxydantes

4g d'amidon de maïs ont été introduits dans une fiole de 100 ml et additionnés à 50ml d'eau R, puis bouchés et agités par un mouvement rotatoire pendant 5min, transférés dans un flacon et centrifugés, puis transvasés 30ml du surnageant limpide dans une fiole de 50ml et ajoutés 1ml d'acide acétique glacial R et 0.5g d'iodure de potassium R, agités et laissés à l'obscurité pendant 25min.

1ml de solution d'amidon R (*annexe 2*) a été ajouté et titré par le thiosulfate de sodium 0.002M (*annexe 2*) jusqu'à disparition de la coloration brune de l'iode. Un essai à blanc a été effectué dans les mêmes conditions n'ajouté pas la prise d'essai d'amidon de maïs.

\* Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1.4ml de thiosulfate de sodium 0.002M. 1ml de thiosulfate de sodium correspond à 34µg de substances oxydantes.

*Norme* : Substance oxydante au maximum 20ppm.

#### D. Fer

1.5g d'amidon de maïs ont été dissous dans l'eau dilué R (*annexe 2*) et complétés à 15ml avec le même solvant, après le mélange a été filtré. 10ml de filtrat ont été additionnés avec 2ml d'une solution d'acide citrique monohydraté R à 200g/l (*annexe 2*) et 0.1ml d'acide thioglycolique R, le mélange obtenu a été alcalinisé avec l'ammoniaque R (*annexe 2*) et complété à 20 ml avec de l'eau R.

Le témoin a été préparé dans les mêmes conditions en remplaçant la prise d'essai d'amidon de maïs par 10mL d'une solution à 1ppm (*annexe 2*) de fer R.

\*La lecture a été faite par examen visuel après 5min. La coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

*Norme* : Fer au maximum 10 ppm.

### *E. Perte à la dessiccation*

Un creuset a été introduit dans un dessiccateur pour éliminer l'humidité, le creuset vide a été pesé, puis 1g d'amidon de maïs a été introduit dans le creuset tare pesé et placé dans un four pour la calcination à 130°C pendant 90min. Après refroidissement pendant 1h dans un dessiccateur, le creuset a été pesé à nouveau.

\*Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé par la formule suivante :

$$P(\%) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$$

P(%) : Perte à la dessiccation.

P<sub>v</sub>: Poids vide du creuset (g).

P<sub>e</sub> : Prise d'essai (g).

P<sub>f</sub>: Poids final du creuset (g).

*Norme* :Perte à la dessiccation au maximum 15 %.

### *F. Cendres sulfuriques*

Un creuset a été séché dans un four à cendre à 600 ± 50°C pendant 30min, puis pesé après le refroidissement dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore R. 1g d'amidon de maïs a été introduit dans le creuset tare et pesé. L'amidon de maïs a été humecté par 1ml d'acide sulfurique R et chauffé doucement à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, le résidu a été humecté avec 1ml d'acide sulfurique R. Chauffé doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calciné à 600 ± 50 °C jusqu'à incinération complète du résidu.

Veillez à ce qu'il n'y ait aucune émission de flammes lors du procédé. Le creuset a été refroidi dans un dessiccateur sur du pentoxyde de diphosphore R, puis pesé à nouveau et calculé le pourcentage de résidu.

\* Le pourcentage des cendres sulfuriques est calculé par la formule suivante :

$$C_s (\%) = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$$

$C_s$  : Pourcentage des cendres sulfuriques.

$P_v$ : Poids vide du creuset (g).

$P_f$ : Poids final du creuset (g).

$P_e$ : Prise d'essai (g).

*Norme* : Cendres sulfuriques au maximum 0.6 %.

### 2.2.2- Contrôle qualité du stéarate de magnésium.

#### 2.2.2.1- Caractères

##### A. aspect

Le contrôle visuel est été réalisé pour vérifier l'aspect de stéarate de magnésium.

*Norme* : Poudre blanche, très fine, légère onctueuse au toucher.

##### B. solubilité

La solubilité a été testée dans différents solvants (tableau 07).

Tableau 07 : Différents solvants utilisés pour tester la solubilité du stéarate de magnésium.

<i>Solvant</i>	<i>Volume (ml)</i>	<i>Quantité de substance (g)</i>
<b><i>Eau</i></b>	100	0,01
<b><i>Ethanol anhydre</i></b>	100	0,01

#### 2.2.2.2- Identification

##### A. Solution S

5g de stéarate de magnésium ont été mélangés avec 50ml d'éther, 20ml d'acide nitrique R dilué (*annexe 2*) et 20ml d'eau R, le mélange a été chauffé à reflux jusqu'à dissolution complète, puis refroidi. La phase aqueuse a été séparée dans une ampoule à décanter, et la phase étherée a été agitée avec 2 doses de 4 ml d'eau R. les phases aqueuses ont été réunies et lavées avec 15mL d'éther, puis le volume a été complété à 50ml avec de l'eau R (solution S), ensuite, la phase étherée a été évaporée à siccité et le résidu obtenu a été desséché à 105°C.

Le résidu sert à l'indice d'acide.

### **B. Indice d'acide**

0,2g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S a été dissous dans 25ml d'un mélange de solvants d'éthanol à 96% et de éther, le solvant doit être neutralisé au préalable par l'hydroxyde de potassium 0,1 M en présence de 0,5 ml de solution de phénolphtaléine R (*annexe 2*), Après dissolution le mélange a été titré par l'hydroxyde de potassium 0,1M (**Détermination du titre (*annexe 1*)**). Le titrage a été terminé lorsque la couleur rose persiste pendant au moins 15s.

\*L'indice d'acide est calculé selon la formule suivante :

$$I_a = \frac{5,610 n}{P_e} \times \frac{C_{pr}}{C_{th}}$$

$I_a$  : Indice d'acide .

$n$  : volume de réactif titrant.

$P_e$  : Prise d'essai.

$C_{th}$  : Concentration théorique.

$C_{pr}$  : Concentration pratique.

*Norme* : Indice d'acide est entre [195 - 210].

### **C. Précipitation**

1ml de solution S a été ajouté à 1ml d'ammoniaque dilué R1 (*annexe 2*). Un précipité blanc a été formé, ce précipité a été dissout après l'addition de 1ml de solution de chlorure d'ammonium R. Puis 1ml d'une solution de phosphate disodique dodécahydraté R à 120 g/l a été ajouté.

*Norme* : Il se forme un précipité cristallin blanc.

## 2.2.2.3- Essais

### *A. acidité*

1g de stéarate de magnésium a été mélangé avec 20mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R1 (*annexe 2*) le mélange obtenu a été chauffé à ébullition pendant 1min, en agitant constamment. Puis le mélange a été refroidi et filtré, 10mL du filtrat ont été ajoutés à 0,05ml de solution de bleu de bromothymol R4.

*Norme* : Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05ml d'HCl 0.1M.

### *B. Alcalinité*

1g de stéarate de magnésium a été mélangé avec 20mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R1 (*annexe 2*) le mélange obtenu a été chauffé à ébullition pendant 1min, en agitant constamment. Puis le mélange a été refroidi et filtré, 10mL du filtrat ont été ajoutés à 0,05ml de solution de bleu de bromothymol R4.

Norme : Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05ml d'NaOH 0.1M.

### *C. Chlorures*

5ml de solution S ont été prélevés et complétés à 20ml avec de l'eau R. le mélange obtenu a été neutralisé si nécessaire avec l'acide nitrique R et quelques gouttes du tournesol R ont été additionnés comme indicateur.

0.5ml d'acide nitrique R(*annexe 2*) ont été ajoutés à 0.5ml de nitrate d'argent 0.1 M (*annexe 2*), le mélange obtenu a été complété à 25ml avec de l'eau R puis agité, le mélange a été reposé pendant 5 min a l'abri de la lumière.

\*L'interprétation des résultats est basée sur la présence ou non de l'opalescence.

*Norme* : chlorures au maximum 0.1%.

### *D. Sulfates*

3ml de solution S ont été prélevés et complétés à 20ml avec de l'eau R, puis neutralisés si nécessaire avec l'acide nitrique R et quelques gouttes du tournesol R, ont été additionnés comme indicateur.

0.5ml d'acide chlorhydrique 3M R (*annexe 2*) ont été ajoutés à 1.5ml d'une solution de chlorure de baryum R à 120 g/l et complétés à 25ml avec de l'eau R puis agités, le mélange obtenu a été reposé pendant 10 min.

\*L'interprétation des résultats est basée sur la présence ou non de l'opalescence.

*Norme* : sulfates au maximum 1 %.

### *E. Perte à la dessiccation*

Un creuset vide a été placé dans un dessiccateur et pesé, 1g de stéarate de magnésium a été introduit dans le creuset tare puis pesé et placé l'ensemble dans un four pour calcination à

105°C pendant 4h. Après refroidissement pendant 1h dans un dessiccateur, le creuset a été pesé à nouveau.

Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé par la formule suivante :

$$P(\%) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$$

P(%) : Perte à la dessiccation.

P<sub>v</sub>: Poids vide du creuset (g).

P<sub>e</sub> : Prise d'essai (g).

P<sub>f</sub>: Poids final du creuset (g).

*Norme* :perte à la dessiccation au maximum 6 %.

### 2.2.2.4- Dosage

0,25 g de stéarate de magnésium ont été introduits dans une fiole puis mélangés avec 25 ml d'un mélange à volumes égaux d'éthanol anhydre R et de butanol R, 2.5 ml d'ammoniaque concentrée R, 1.5 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R(annexe2) , 15 ml d'édétate de sodium 0,1 M(annexe 2) et mélange composé au mordant noir 11 R (annexe 2) . Le mélange obtenu a été chauffé à 45-50 °C jusqu'à dissolution complète, ensuite, titré par le sulfate de zinc 0,1 M (Détermination du titre (*annexe1*) jusqu'à virage du bleu au violet.

Un titrage blanc a été effectué dans les mêmes conditions mais n'ajouté pas la prise d'essai.

1 ml d'édétate de sodium 0,1 M correspond à 2,431 mg de magnésium.

*Norme* : Teneur de magnésium est entre 4,0 % à 5,0 %.

*PARTIE III*  
*Résultats et Discussion*

Les résultats de contrôle qualité physico-chimique des matières premières du médicament Expandol 500 et 1000mg comprimé obtenus dans le laboratoire de l'industrie BIOGALENIC sont été comparés aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> édition et le certificat du fournisseur pour établir la conformité de toutes les substances testées.

## 1. Résultats de Principe actif

### 1.1- Résultats de Contrôle qualité du Paracétamol

#### 1.1.1- Caractères

##### A. aspect

Les résultats d'un test visuel du Paracétamol concernant son aspect sont présentés dans le tableau 08.

Tableau 08 : Aspect du Paracétamol.

Test	Résultats	Norme	Conformité
Aspect	Poudre cristalline, blanche.	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Conforme

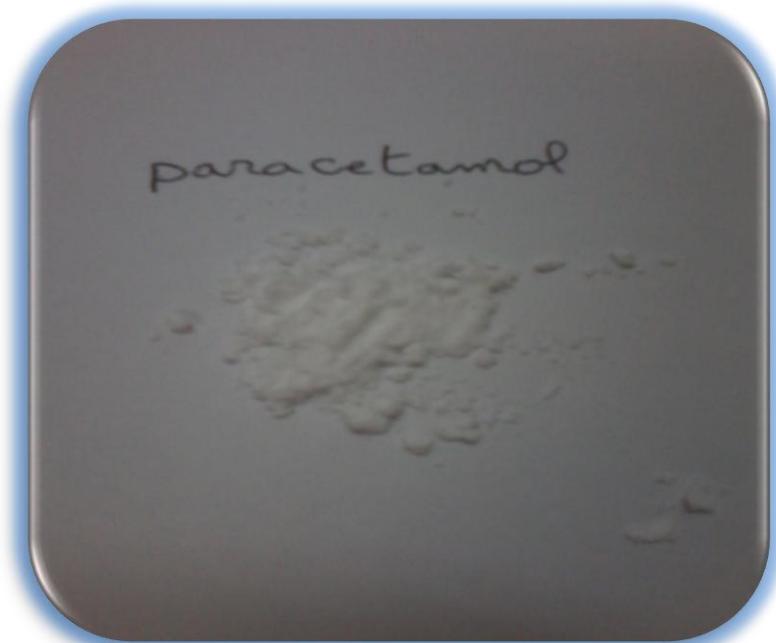


Figure 11 : Aspect du Paracétamol.

*B. solubilité*

Les résultats de la solubilité du Paracétamol sont montrés dans le tableau ci-dessous.

*Tableau 09 : Solubilité du Paracétamol.*

<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Solubilité dans :</b>		Assez soluble dans l'eau,	Conforme
<b>-Eau</b>	-assez soluble	Facilement soluble dans	
<b>-Ethanol</b>	-facilement soluble	l'éthanol, très peu	
<b>-Chlorure de méthylène</b>	-très peu soluble	soluble dans le chlorure de méthylène	

Les résultats présentant dans les tableaux ci-dessus montrent les points suivants :

- Nous avons constaté que l'échantillon étudié (le Paracétamol) est sous forme d'une poudre cristalline, blanche.
- Paracétamol est assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Donc le principe actif testé affirme un aspect et des caractères de solubilité conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

*1.1.2-Identification*

Le Paracétamol a été identifié par quatre tests pour confirmer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne.

**A. Paracétamol :**

Le résultat d'identification du Paracétamol est présenté dans le tableau 10.

*Tableau 10 : Identification A de Paracétamol.*

<i>Test</i>	<i>Résultat</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Paracétamol</b>	Une couleur bleue violet	Une couleur bleue violet	Conforme



Figure 12 : Identification A du Paracétamol.

Le résultat d'identification du Paracétamol est conforme selon le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

**B. Point de fusion :**

Le résultat du point de fusion est présenté dans le tableau 11.

Tableau 11 : Point de fusion de Paracétamol.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Point de fusion</b>	1 <sup>ère</sup> goutte : T = 169.9°C: Formation de ménisque : T= 171.6°C $T_f = \frac{169.9 + 171.6}{2}$ $T_f = 170.75 \text{ °C}$	168°C à 172°C	Conforme

Le point de fusion du Paracétamol est égal à 170.75°C dans laquelle cette substance passe de l'état solide à l'état liquide. Notre résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition [ 168°C à 172°C ].

### *C. Spectrophotomètre d'absorption dans l'ultraviolet et le visible*

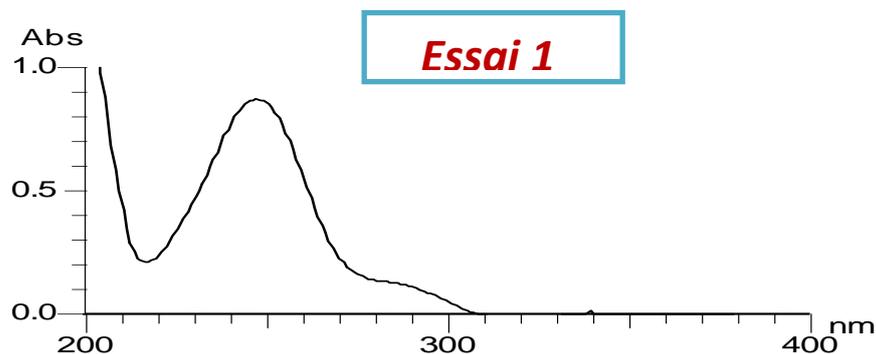
A l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis on mesure l'absorbance spécifique de la solution préparée à la longueur d'onde 249nm.

$$A_{sp} = \frac{A \times 10}{C}$$

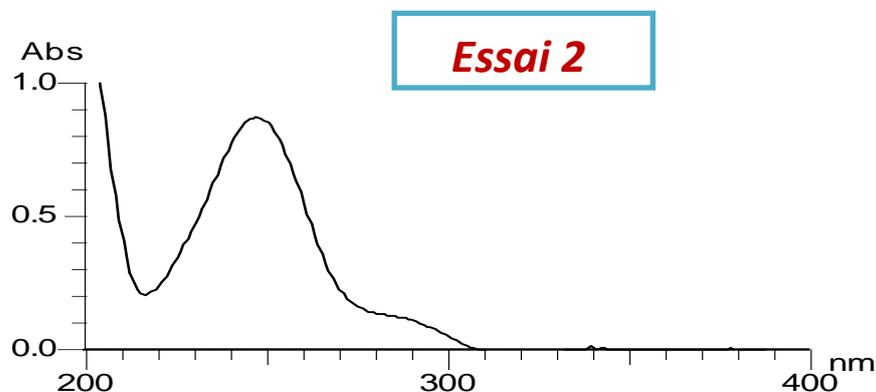
#### Calcul de la concentration :

$$C = \frac{m}{v} = \frac{0.0504 \times 1}{50 \times 100} \quad , \quad C = 1.008 \times 10^{-5} \text{ g/l}$$

Essai 1 :  $A_1 = 0.872$



Essai2 :  $A_2 = 0.874$



$$A_m = \frac{A_1 + A_2}{2}, \quad A_m = \frac{0.872 + 0.874}{2}, \quad A_m = 0.873$$

$$A_{sp} = \frac{0.873 \times 10}{1.008 \times 10^{-5}}, \quad A_{sp} = 866.071$$

Tableau 12: Spectrophotométrie UV-Vis du Paracétamol.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible</b>	$A_{sp} = 866.071$	L'absorbance spécifique à ce maximum est de 860 à 980	Conforme

L'absorbance spécifique est de 866.071. Ce résultat se trouve dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition [860-980] donc le test d'absorbance est conforme.

**D** - Le résultat d'identification D est montré dans le tableau 13.

Tableau 13 : Identification D du Paracétamol.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Coloration avec dichromate de potassium R</b>	Coloration violette	Coloration violette qui ne vire pas au rouge	Conforme



Figure 13 : Identification D du Paracétamol.

Le résultat d'identification D est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Les résultats des quatre tests d'identification (A, B, C et D) du Paracétamol sont conformes car ils répondent aux spécifications énoncées dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition .  
Donc, on peut conclure que la poudre de Paracétamol est pure et de bonne qualité.

### 1.1.3- Essai

#### A- substances apparentées

Les substances apparentées dans le Paracétamol ont été identifiées par HPLC, le chromatogramme de Paracétamol testé a été comparé au chromatogramme du Paracétamol standard.

Les chromatogrammes obtenus du paracétamol standard (témoin c, témoin d) sont présentés sur les figure 14 et 15.

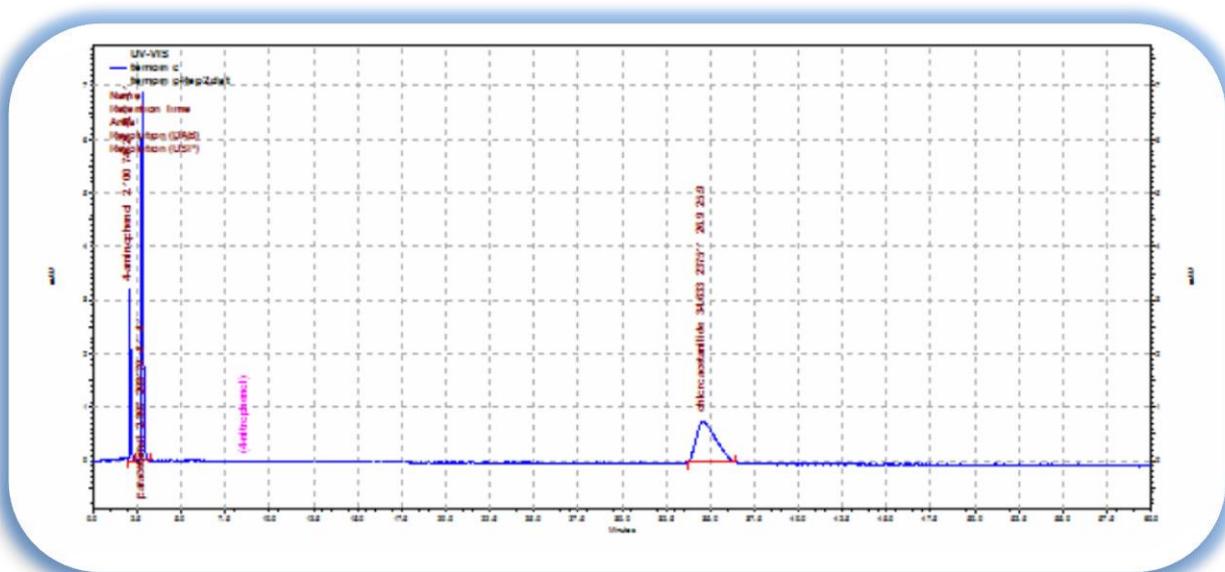


Figure 14 : chromatogrammes du Paracétamol standard *témoin c*

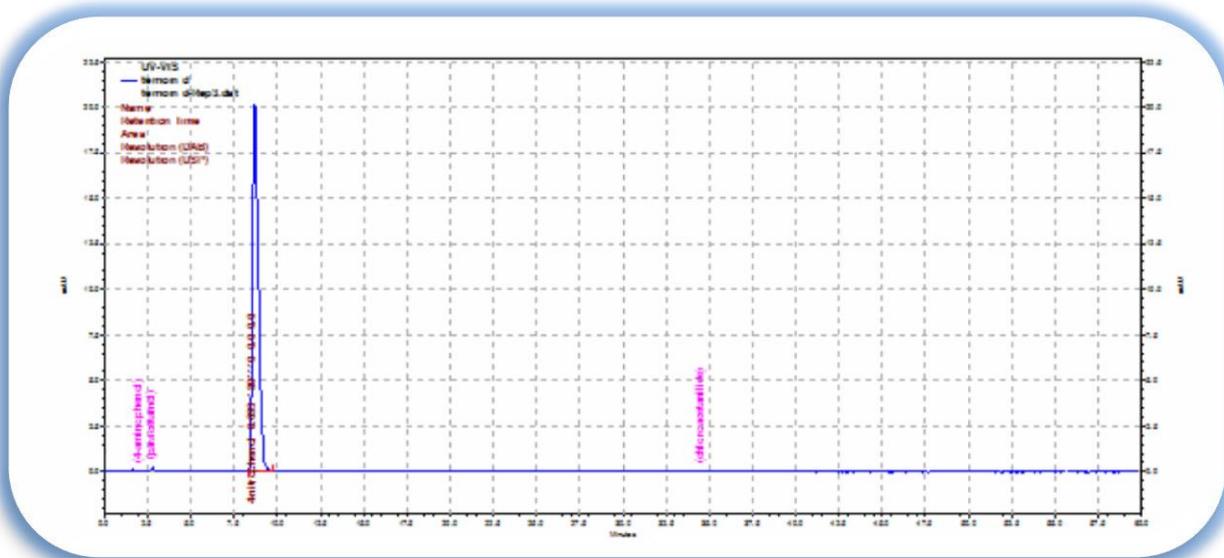


Figure 15 : chromatogrammes du Paracétamol standard *témoin d*

#### Conformité du système : solution témoin (c)

Selon la norme, la résolution est au minimum 4 entre les pics dus à l'impureté K et au paracétamol. D'après le chromatogramme de solution témoin c la résolution entre les pics dus à l'impureté K et au Paracétamol est de 4.08 donc le résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

#### Temps de rétention et l'aire des substances apparentées

D'après les chromatogrammes du Paracétamol standard (témoin c, témoin d) le temps de rétention et l'aire des substances apparentées sont illustrés dans le tableau ci-dessous

Tableau 14 : Temps de rétention et aire des substances apparentées

Témoin	Nom des substances apparentées (UV/VIS)	Temps de rétention (min)	aire
c	4-aminophénol	2.10	75400
	Paracétamol	2.81	209553
	Chloroacétanilide	34.57	246578
d	Paracétamol	2.80	7640
	4-nitrophénol	8.69	1895661

**Les limites :**

Le chromatogramme obtenu de la solution à examiner du Paracétamol est présenté dans la figure ci-dessous.

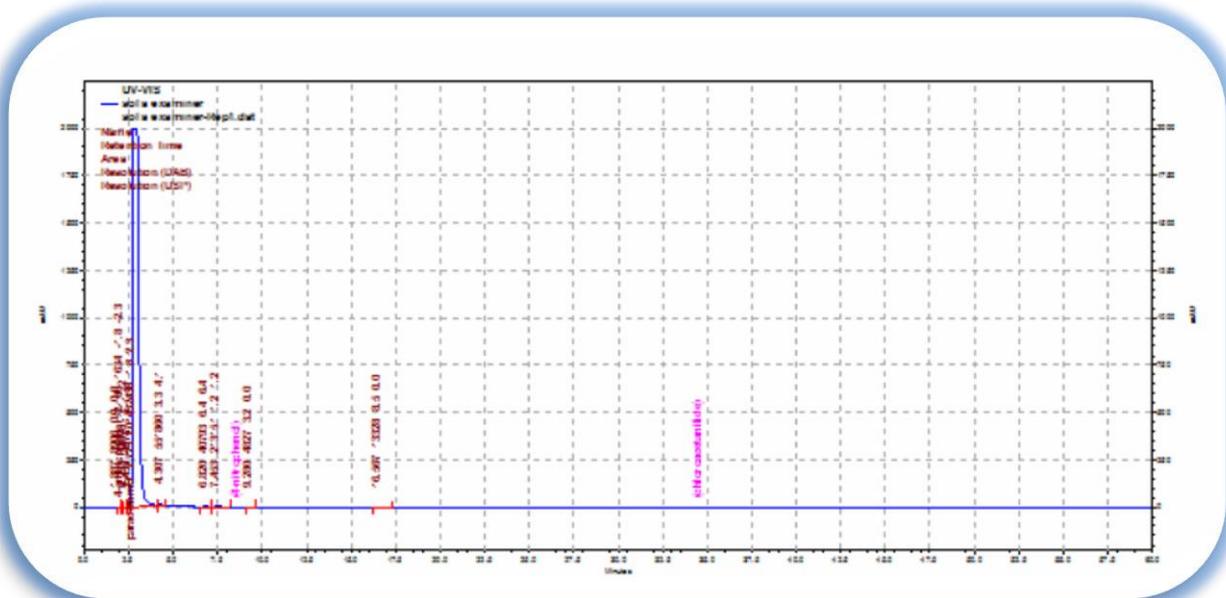


Figure 16 : chromatogramme de la solution à examiner du Paracétamol

D'après le chromatogramme de la solution à examiner du paracétamol, la concentration des impuretés (J, K, F) est montrée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Concentration des impuretés (J, K, F).

Impureté	Résultats	Norme	Conformité
J	0 ppm	10 ppm	Conforme
K	1.08 ppm	50 ppm	Conforme
F	0 %	0.05%	Conforme

Le chromatogramme de la solution à examiner montre l'absence totale des impuretés J, F et la présence de 1.08ppm d'impureté K (**annexe 01**), qui exprime le composé 4-aminophénol. Cette teneur est largement inférieure à 50ppm, donc ce résultat est conforme par rapport à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.



D'après les chromatogrammes des solutions témoin a et b du Paracétamol, le temps de rétention et l'aire sont présentés dans le tableau suivant.

*Tableau 16 : Temps de rétention des solutions témoin a et b*

Témoin	Nom des substances apparentées (UV/VIS)	Temps de rétention	Aire
a	Paracétamol	2.81	4090756
b	Paracétamol	2.81	410556

Le résultat obtenu concernant le calcul du teneur de toute autre impureté est de 0.013% (**annexe 01**), cette valeur est inférieure à la limite d'exclusion 0.05%.

Donc la substance de Paracétamol est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

#### *A. Métaux lourds :*

Le test des métaux lourds est basé sur une interprétation colorimétrique, la solution à examiner est transparente donc elle est moins colorée que la solution témoin (jaune) (**figure 19**).

L'interprétation de ce résultat montre que le taux de métaux lourds du Paracétamol est  $\leq 20\text{ppm}$  .donc le test de métaux lourds est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition .



Figure 19 : Métaux lourds du Paracétamol.

#### B. Pert à la dessiccation

Le résultat de ce test est illustré dans le tableau 17

Tableau 17 : Perte à la dessiccation du Paracétamol.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Perte à la dessiccation	$P(\%) = \frac{(P_V + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$ $P(\%) = \frac{14.6801 - 14.6797}{1.0013} \times 100$ <p><b>P(%) = 0.04%</b></p>	Maximum 0.5%	Conforme

Le taux de la perte à la dessiccation est de 0.04%. Le résultat de ce paramètre est appartenne a l'intervalle de confiance  $\leq 0.5\%$ , donc notre substance est conforme par rapport à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### C. Cendres sulfuriques

Le résultat de cendres sulfuriques est présenté dans le tableau 18.

Tableau 18 : Cendres sulfuriques.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Cendres sulfuriques</b>	$C_s = \frac{48.8330 - 48.8323}{1.0005} \times 100$ $C_s = 0.07\%$	Maximum 0.1%	Conforme

Le résultat obtenu pour le test de taux de cendres sulfuriques est de 0.07%.

Ce taux est inférieur à la limite tolérée 0.1%, ce qui permet d'affirmer qu'il est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

#### 1.1.4. Dosage

Le résultat obtenu concernant le calcul du dosage du Paracétamol (annexe 01) est de 99.97 %, cette valeur entre dans l'intervalle de spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition [99 -101%]. Donc le résultat est considéré conforme.

## 1.2-Résultats de Contrôle physico-chimique du Paracétamol DCP-4

### 1.2.1- Caractère

Le résultat d'aspect de Paracétamol DCP-4 est présenté dans le tableau 19.

Tableau 19 : Aspect de Paracétamol DCP-4.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Aspect</b>	Poudre granuleuse blanche	Poudre granuleuse blanche, sans odeur	Conforme

Le résultat de caractère est conforme selon le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

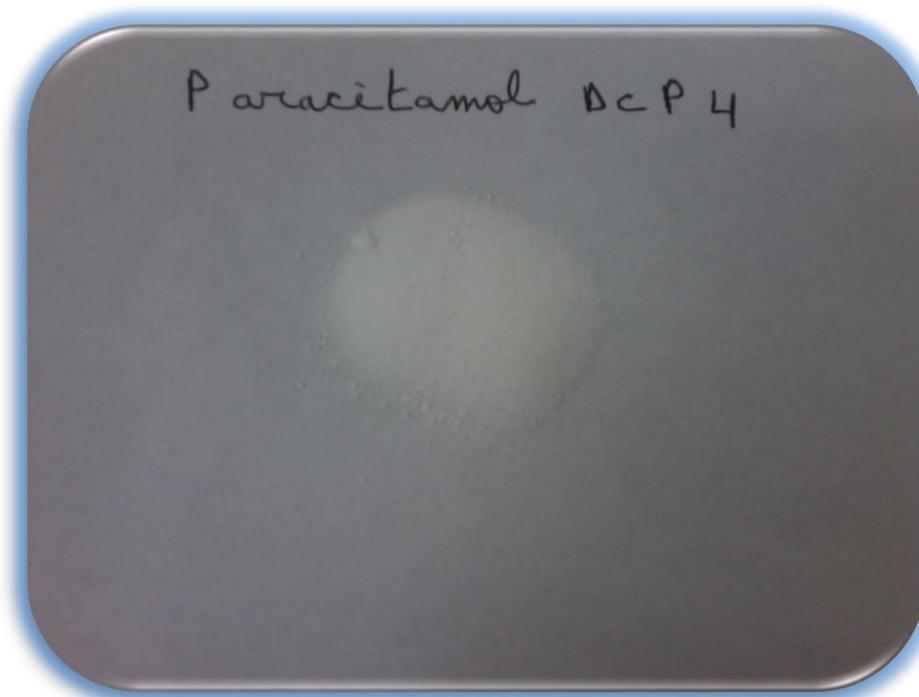


Figure 20 : Aspect de Paracétamol DCP-4.

### 1.2.2- Identification

#### A. Paracétamol :

Le résultat d'identification A est montré dans le tableau 20.

Tableau 20 : Identification A du Paracétamol DCP-4.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Paracétamol</b>	Une couleur bleue violet	Une couleur bleue violet est observé	Conforme

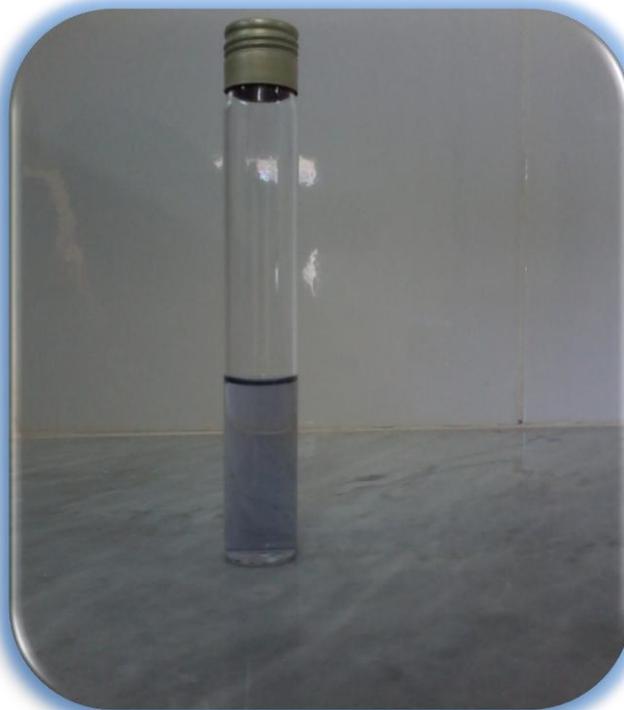


Figure 21 : Identification A du Paracétamol DCP-4.

Le résultat d'identification A est conforme selon le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

**B. Polyvinylpyrolidone :**

Le résultat d'identification B est illustré dans le tableau 21.

Tableau 21 : Identification B du Paracétamol DCP-4.

<i>Test</i>	<i>Résultat</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Polyvinylpyrolidone</b>	Une couleur rouge foncée	On observe une couleur rouge foncée	Conforme



*Figure 22 : Identification B du Paracétamol DCP-4.*

Le résultat d'identification B est conforme selon le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

Les résultats des deux tests d'identification (**A** et **B**) de Paracétamol DCP-4 sont conformes. Donc, on peut conclure que la poudre de Paracétamol DCP-4 est pure et de bonne qualité.

### *1.2.3- Essai*

#### *A. substances apparentées {4-Aminophénol}*

Le test de recherche des substances apparentées {4-Aminophénol} est basé sur une interprétation colorimétrique, la solution à examiner (transparente), elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin (bleue) (**figure 23**).

L'interprétation de ce résultat montre que la teneur limite en 4-aminophénol est de 0.005%. Le résultat de ce paramètre est conforme selon le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

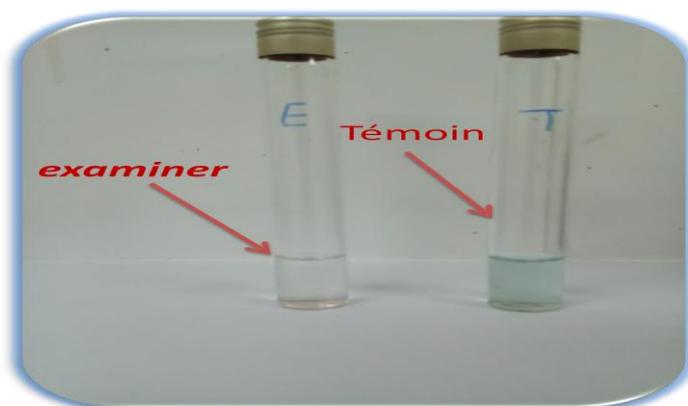


Figure 23: Substances apparentées {4-Aminophénol} du Paracétamol DCP-4.

*B. Métaux lourds :*

Le test des métaux lourds est basé sur une interprétation colorimétrique, la solution à examiner (transparente) est moins colorée que la solution témoin (jaune) (**figure 24**).

L'interprétation de ce résultat montre que le taux de métaux lourds du Paracétamol DCP-4 est  $\leq 20\text{ppm}$ .

Le résultat de ce paramètre est conforme selon le certificat du fournisseur et pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

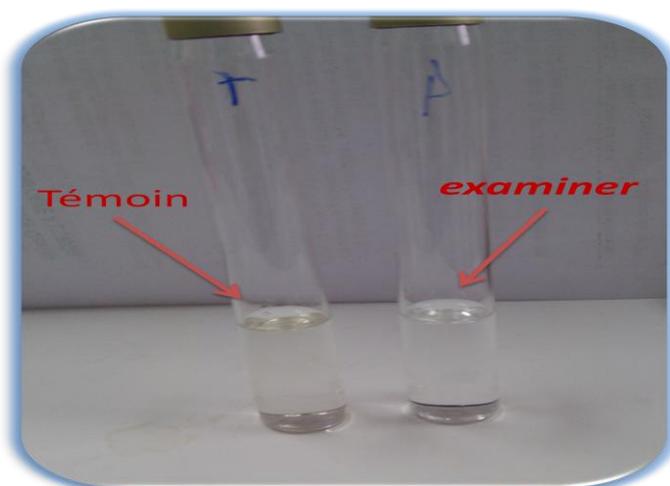


Figure 24 : Métaux lourds du Paracétamol DCP-4.

*C. Pert à la dessiccation*

Le résultat de ce test est illustré dans le tableau 22.

Tableau 22 : Perte à la dessiccation de Paracétamol DCP-4.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Perte à la dessiccation</b>	$P(\%) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$ $P(\%) = \frac{(22,3232 + 1,0008) - 23,3156}{1,0008} \times 100$ <p><b>P(%) = 0.84%</b></p>	Maximum 1.5%	Conforme

Le taux de la perte à la dessiccation est de 0.84%. Le résultat de ce paramètre est appartenne à l'intervalle de confiance  $\leq 1.5\%$  donc notre substance est conforme par rapport a la norme de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition et le certificat du fournisseur.

*D. Cendres sulfuriques*

Le résultat de cendres sulfuriques est montré dans le tableau 23.

Tableau 23 : Cendres sulfuriques.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Cendres sulfuriques</b>	$C_s (\%) = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$ $C_s = \frac{46.5250 - 46.5236}{2.0006} \times 100$ <p><b>C<sub>s</sub> = 0.07%</b></p>	$\leq 0.1\%$	Conforme

Le résultat obtenu pour le test de taux de cendres sulfuriques est de 0.07%.

Ce taux est inférieur à la limite tolérée 0.1%, ce qui permet d'affirmer qu'il est conforme selon le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition. .

### 1.2.4- Dosage

Le résultat obtenu concernant le calcul du dosage du Paracétamol DCP-4 {Annexe 01} est de 96.87 %, cette valeur entre dans l'intervalle de spécifications décrites dans le certificat du fournisseur et la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition [94.6–97.4 %]. Donc le résultat est considéré conforme.

## 2- Résultats des excipients

### 2.1- Résultats de contrôle physico-chimique d'amidon de maïs

#### 2.1.1- Caractères

##### A. aspect

Le résultat de l'aspect est montré dans le tableau 24.

Tableau 24 : Aspect d'amidon de maïs.

Test	Résultats	Norme	Conformité
<b>Aspect</b>	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts	Conforme

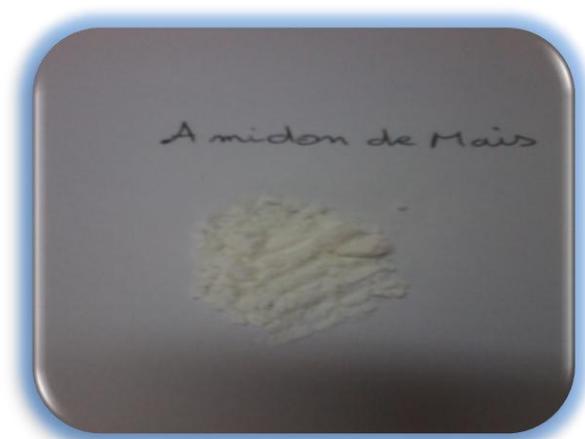


Figure 25 : Aspect d'amidon de maïs.

### C. Solubilité

Les résultats des solubilités d'amidon de maïs sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Solubilité d'amidon de maïs.

<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Solubilité dans :</b>		Pratiquement	Conforme
<b>-l'eau froide</b>	-Insoluble	insoluble dans l'eau	
<b>-l'éthanol 96%</b>	-Insoluble	froide et dans l'éthanol à 96%	

Nous avons constaté que l'échantillon étudié (l'amidon de maïs) est sous forme d'une poudre blanche mate à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts. Il est pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%.

L'amidon de maïs est confirmé donc un aspect et des caractères de solubilité conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

#### 2.1.2- Identification

Amidon de maïs a été identifié par trois tests (A, B, C) pour affirmer sa conformité par rapport aux normes de la pharmacopée européenne.

**A-** Le résultat d'identification **A** d'amidon de maïs est illustré dans le tableau 26.

Tableau 26 : Identification A d'amidon de maïs.

<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Chauffage à ébullition</b>	Formation d'un empis trouble et liquide	Formation d'un empis trouble et liquide.	Conforme



*Figure 26 : Identification A d'amidon de maïs.*

B- Les résultats d'identification **B** d'amidon de maïs est illustré dans le tableau 27.

*Tableau 27 : Identification B d'amidon de maïs.*

<i>Test</i>	<i>Résultats</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Coloration avec l'iode</b>	Coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage	Coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage	Conforme



Figure 27 : Identification B d'amidon de maïs.

Après chauffage à ébullition de la suspension d'amidon de maïs il s'est formé un empis trouble qui s'est coloré en rouge-orange à bleu foncé en réagissant avec l'iode.

### C. Examen microscopique.

Les résultats d'identification C d'amidon de maïs sont présentés dans le tableau 28.

Tableau 28 : Identification C d'amidon de maïs.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Examen microscopique</b>	L'amidon de maïs se présente en grains anguleux polyédriques de taille irrégulière ou en grains arrondis ou sphéroïdaux de taille irrégulière .Ils comportent un hile central	L'amidon de maïs se présente en grains anguleux polyédriques de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 2 $\mu$ m et environ 23 $\mu$ m ou en grains arrondis ou sphéroïdaux de	conforme

formé par une cavité distincte et sont dépourvus de stries concentriques. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.	taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 25µm et environ 35µm. Ils comportent un hile central formé par une cavité distincte ou par 2-5 fissures étoilées et sont dépourvus de stries concentriques. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.
---	---

Les résultats des trois tests d'identification (**A**, **B** et **C**) d'amidon de maïs sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition. Donc, on peut conclure que la poudre d'amidon de maïs est pure.

### 2.1.3 - Essai

#### A. pH

Le résultat de pH d'amidon de maïs est monté dans le tableau 29.

Tableau 29 : pH d'amidon de maïs.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>pH</b>	6.85	4,0 à 7.0	conforme

Le pH de la solution d'amidon de maïs est de 6,85, cette valeur est dans la norme [4 – 7] de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

#### B. Eléments étranger

Le résultat de la recherche d'éléments étrangers dans l'amidon de maïs est présenté dans le tableau 30.

Tableau 30 : Eléments étrangers dans l'amidon de maïs.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Eléments étrangers</b>	L'amidon de maïs ne présente aucuns autres éléments que des grains d'amidon. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.	L'amidon de maïs ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.	conforme

Le résultat de recherche microscopique de grains inhabituels dans la poudre d'amidon de maïs est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### C. Substances oxydantes

Le résultat du test de substances oxydantes est présenté dans le tableau 31.

Tableau 31: Test de substances oxydantes.

Test	Résultats	Norme	Conformité
<b>substances oxydantes</b>	$V_{\text{éq}}(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 0.4\text{ml}$ 1ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \rightarrow 34\mu\text{g}$ de substance oxydant 0.4ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \rightarrow x$ de substance oxydant $x = 13.6\mu\text{g}$ $13.6\mu\text{g} \rightarrow 30\text{ml}$ (surnagent) $Y \rightarrow 50\text{ml}$ (solution) $Y = 22.6\mu\text{g}$ $22.6\mu\text{g} \rightarrow 4\text{g}$ (d'amidon de maïs) $Z \rightarrow 1\text{g}$ $Z = 5.66\mu\text{g}$  $Z = 5.66\text{ppm}$	$\leq 20\text{ppm}$	Conforme

La teneur des substances oxydantes dans l'amidon de maïs testé est de 5.66ppm. Ce résultat est largement inférieur à 20ppm, donc cet excipient est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

*D. Fer*

Le test de fer est basé sur une interprétation colorimétrique, la solution à examiner (transparente) est moins colorée que la solution témoin (rose) (**figure 28**).

L'interprétation de ce résultat montre que le taux de fer d'amidon de maïs est  $\leq 10$ ppm.

Le résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

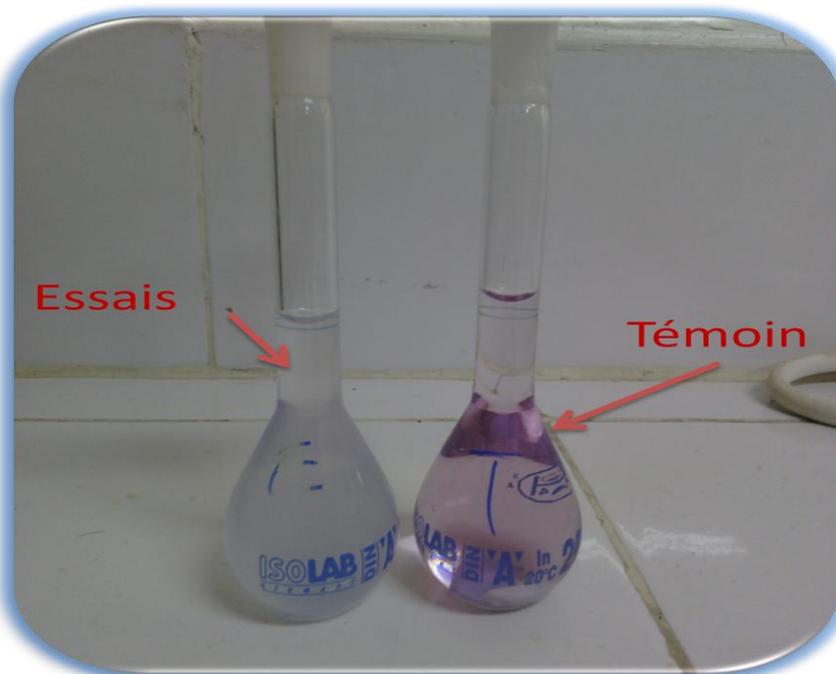


Figure 28 : Test de fer d'amidon de maïs.

*E. Perte à la dessiccation*

Le résultat du test de perte à la dessiccation est présenté dans le tableau 32.

Tableau 32 : Perte à la dessiccation d'amidon de maïs.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Perte à la dessiccation</b>	$P(\%) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$ $P(\%) = \frac{23.3193 - 23.2283}{1.0005} \times 100$ <p><b>P(%) = 9.09%</b></p>	$\leq 15\%$	Conforme

Le taux de la perte à la dessiccation est de 9.09%. Le résultat de ce paramètre est dans la norme ( $\leq 15\%$ ) de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### F. Cendres sulfuriques

Le résultat du test de cendres sulfuriques est illustré dans le tableau 33.

Tableau 33 : Cendres sulfuriques d'amidon de maïs.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Cendres sulfuriques</b>	$C_s (\%) = \frac{P_f - P_v}{P_e} \times 100$ $C_s = \frac{49.8289 - 49.8273}{1.0006} \times 100$ <p style="text-align: center;"><math>C_s = 0.16\%</math></p>	$\leq 0.6\%$	Conforme

Le résultat obtenu pour le test de taux des cendres sulfuriques est de 0.16%.

Ce taux est inférieur à la limite tolérée (0.6%), ce qui permet d'assurer qu'il est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

## 2.2 - Résultats de contrôle physico-chimique du Stéarate de magnésium

### 2.2.1- Caractères

#### A. aspect

Le résultat d'aspect de stéarate de magnésium est montré dans le tableau 34.

Tableau 34 : Aspect de stéarate de magnésium.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Aspect</b>	Poudre blanche	Poudre blanche, très fine, légère onctueuse au toucher	conforme

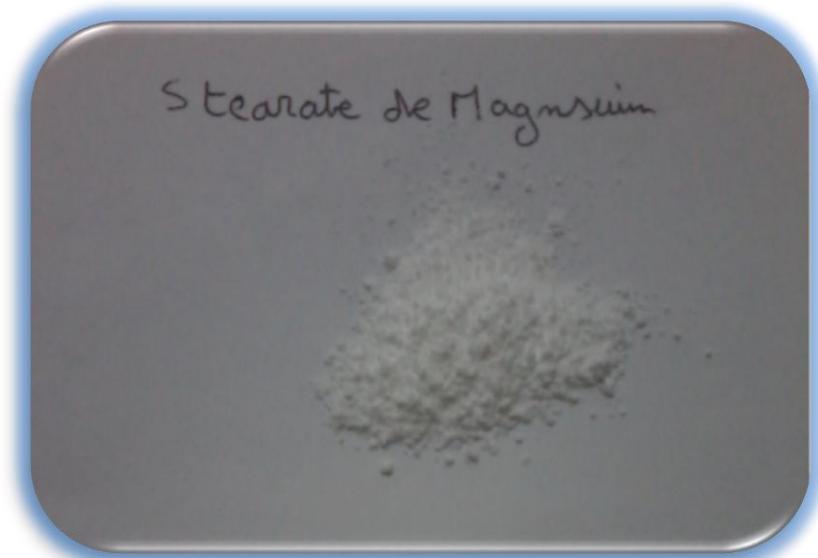


Figure 29 : Aspect de stéarate de magnésium.

### B. Solubilité

Le résultat de solubilité est présenté dans le tableau 37.

Tableau 37: Solubilité de stéarate de magnésium.

<i>Test</i>	<i>Résultat</i>	<i>Norme</i>	<i>Conformité</i>
<b>Solubilité dans :</b>		Pratiquement	Conforme
<b>-Eau</b>	-Insoluble	insoluble dans l'eau	
<b>-Ethanol anhydre</b>	-Insoluble	et l'éthanol anhydre	

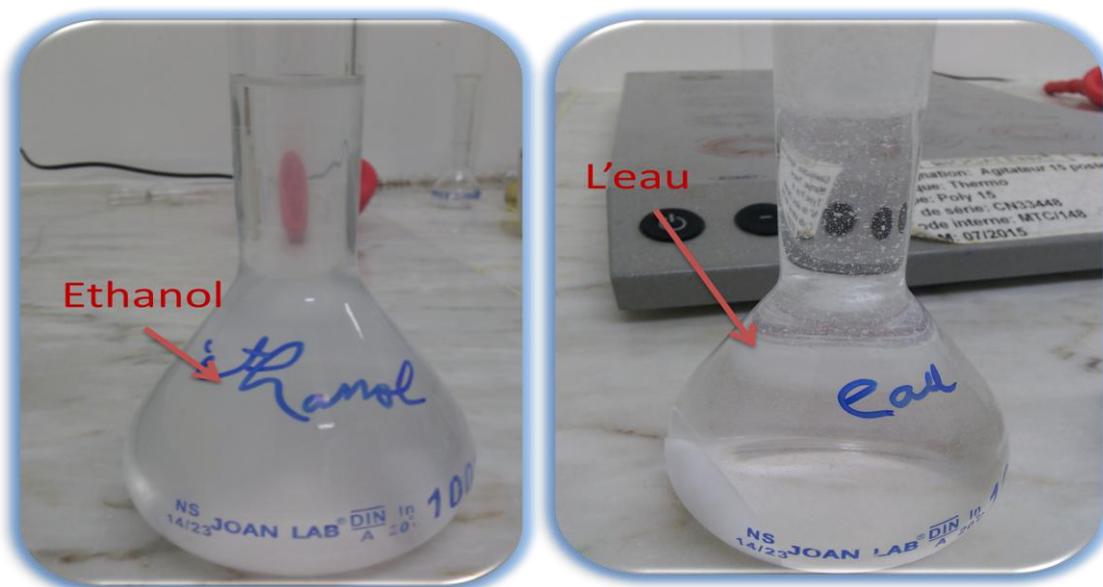


Figure 30 : Solubilité de stéarate de magnésium.

Nous avons constaté que l'échantillon étudié (stéarate de magnésium) est sous forme d'une poudre blanche. Stéarate de magnésium est affirmé un aspect et des caractères de solubilité conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

### 2.2.2- Identification

#### A. Indice d'acide

$$I_A = \frac{5.611 \times n}{P_e} \times \frac{C_{pra}}{C_{thé}}$$

Prise d'essai  $P_e = 0,2006 \text{ g}$

Concentration théorique :  $C_{th} = 0,1 \text{ mol/l}$

Concentration pratique :  $C_{pr} = 0,0985 \text{ mol/l}$

Essai 1 :  $v_{éq} = 7.22 \text{ ml}$

$$I_A = \frac{5.611 \times 7.22}{0.2006} \times \frac{0.0985}{0.1} = 198.921$$

Essai 2 :  $v_{éq} = 7.26 \text{ ml}$

$$I_A = \frac{5.611 \times 7.26}{0.2006} \times \frac{0.0985}{0.1} = 200.024$$

$$I_A = \frac{I_A(\text{Essai 1}) + I_A(\text{Essai 2})}{2}$$

$$I_A = \frac{192.45 + 193.52}{2} = 199.472$$

$$I_A = 199.472$$

Tableau 36: Indice d'acide du stéarate de magnésium.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>Indice d'acide</b>	199,472	195 à 210	Conforme

Le résultat de ce test se trouve dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne 4<sup>ème</sup> édition [195 -210] donc l'indice d'acide de stéarate de magnésium est conforme.

### **B. Précipitation**

Le résultat de précipitation est présenté dans le tableau 37.

Tableau 37 : Précipitation de stéarate de magnésium.

Test	Résultat	Norme	Conformité
<b>précipitation</b>	un précipité cristallin blanc est formé	Il se forme un précipité cristallin blanc	Conforme

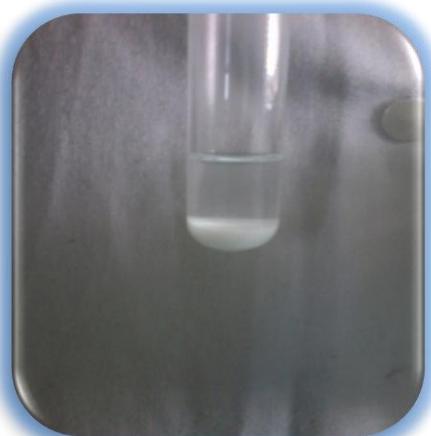


Figure 31 : Précipitation de stéarate de magnésium.

Le résultat d'identification B est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

Les résultats des deux tests d'identification (A et B) de stéarate de magnésium sont conformes. Donc, on peut conclure que la poudre de stéarate de magnésium est pure.

### 2.2.3- Essai

#### A. Acidité ou alcalinité

Le résultat d'acidité ou d'alcalinité est présenté dans le tableau 38.

Tableau 38: Acidité ou alcalinité de stéarate de magnésium.

Test	Résultat	Norme	Conforme
<b>Acidité</b>	HCl = 0.03ml La couleur bleu claire de la solution vire en jaune	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05ml d'HCl 0.1M	Conforme
<b>Alcalinité</b>	NaOH = 0.02ml La couleur bleu claire de la solution vire en bleu foncé	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05ml d'NaOH 0.1M	Conforme



Figure 32 : Teste d'acidité de stéarate de magnésium .



*Figure 33: Test d'alcalinité de stéarate de magnésium.*

Le test d'acidité appliqué sur l'excipient (stéarate de magnésium), présente un virage de couleur vers le jaune. Ce résultat indique que le stéarate de magnésium est considéré comme un milieu basique, ce résultat est conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

#### *B. Chlorures*

Le test de chlorures est basé sur la présence ou non de l'opalescence.

L'opalescence de la solution examinée est moins intense que celle de la solution témoin (**figure 34**).

L'interprétation de ce résultat montre que le taux de chlorures du stéarate de magnésium est  $\leq 0.1\%$ . donc ce résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

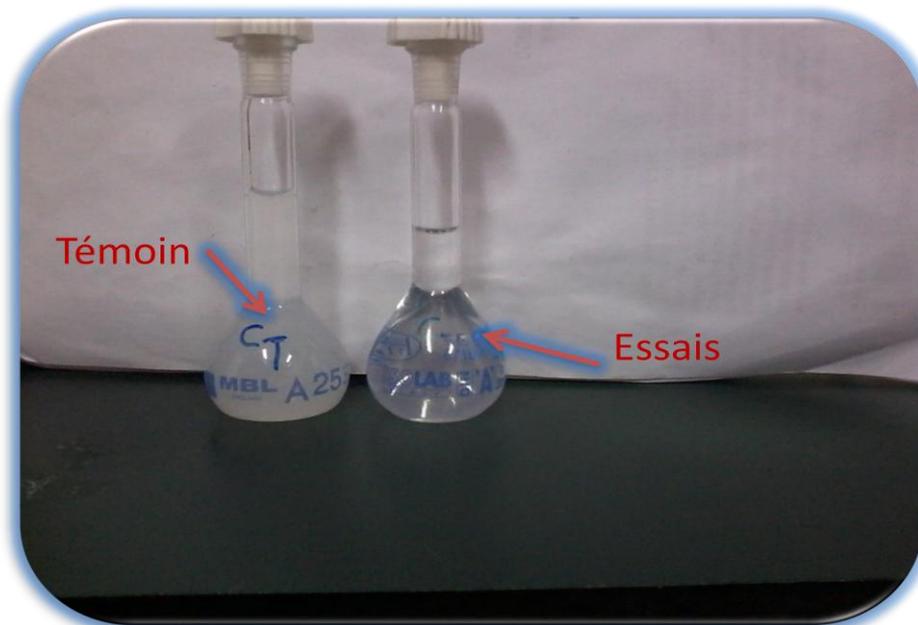


Figure 34 : Test de chlorure de stéarate de magnésium.

### C. Sulfates

Le test de sulfates est basé sur la présence ou non de l'opalescence.

L'opalescence de la solution examinée est moins intense que celle de la solution témoin (**figure 35**).

L'interprétation de ce résultat montre que le taux de sulfates du stéarate de magnésium est  $\leq 1\%$ . donc ce résultat est conforme à la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition.

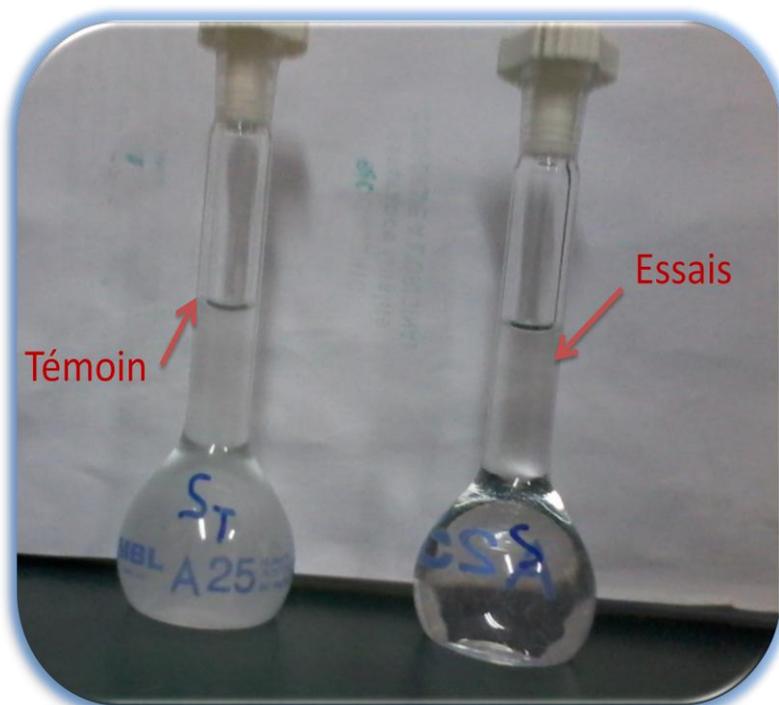


Figure 35 : Test de sulfate de stéarate de magnésium.

#### D. Perte à la dessiccation

Le résultat de la perte à la dessiccation est montré dans le tableau 39.

Tableau 39 : Perte à la dessiccation.

Test	Résultat	Norme	Conformité
Pert à la dessiccation	$P(\%) = \frac{(P_v + P_e) - P_f}{P_e} \times 100$ $P(\%) = \frac{18.363 - 18.3417}{1.0005} \times 100$ $P(\%) = 0.021\%$	$\leq 6\%$	Conforme

Le taux de perte à la dessiccation est égal à 0.021%. ce paramètre est inférieur à la limite agréée de la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition (6 %).

#### 2.2.4- Dosage

Le résultat obtenu concernant le calcul du dosage du stéarate de magnésium (**annexe 01**) est de 4.40 %, cette valeur entre dans l'intervalle de spécifications décrites dans la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition [4%-5 %]. Donc le résultat est considéré conforme.

**Note :** les résultats d'analyses sont présentés dans un bulletin spécifique (**annexe 4**).



# *Conclusion générale*

---

## Conclusion

Les médicaments à base de paracétamol sont les spécialités pharmaceutiques les plus vendues en officine. Son efficacité, sa bonne tolérance, son cout et son acceptabilité en font le médicament de première intention dans le traitement du doleur d'intensité légère et modérée. Dans notre travail nous avons réalisés les différentes analyses physicochimiques pour contrôler la qualité des matières premières d'un produit pharmaceutique à base de Paracétamol « Expandol 500 et 1000mg comprimé » au sein du laboratoire BIOGALENIC et mettre la conformité de toutes les substances testées.

De nombreuses techniques d'analyses sont disponibles pour assurer la conformité des matières premières garantissant la qualité des produits finis. Selon la pharmacopée européenne et le certificat du fournisseur.

Le principe actif « Paracétamol DCP-4 » et les deux excipients « Amidon de maïs et Stéarate de magnésium » sont conformes concernant toutes les analyses ont été réalisées : l'aspect, la solubilité, l'identification incluent la vérification de l'identité, de point de fusion, l'absorbance, l'HPLC et les différents essais tels que l'existence des substances apparentées, les métaux lourds, la perte à la dessiccation, les cendres sulfuriques, le dosage, l'examen microscopique, l'indice d'acide et les substances oxydants.

Les résultats de toutes les identifications et les essais sont appropriés aux normes données dans les pharmacopées européennes 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> éditions et le certificat du fournisseur et montrent que les matières premières sont conformes et adéquats pour la production d'Expandol.

Une surveillance active des paramètres critiques doit garantir le maintien de la qualité des produits et déclencher si nécessaire des programmes d'actions correctives et / ou d'action préventives. Tout ceci contribuera forcément à une amélioration de la qualité des médicaments donc à une diminution des problèmes de santé publique.

# *Résumé*

### Résumé

La conformité des matières premières à usage pharmaceutique permet d'avoir une vision exacte et détaillée du niveau de la qualité, ce qui renforce la confiance d'un médicament.

L'objectif de ce travail est le contrôle physico-chimique des matières premières du médicament Expandol 500 et 1000mg comprimé réalisé au sein du laboratoire BIOGALENIC, à fin d'étudier, d'apprécier et d'évaluer les résultats pour assurer que les matières premières de ce médicament produire sont bien maîtrisés.

Différentes analyses de contrôle physico-chimique des matières premières (principe actif, excipients) ont été réalisés : un contrôle visuel pour vérifier l'aspect, la solubilité dans différents solvants, point de fusion, métaux lourds, perte à la dessiccation, cendres sulfuriques, dosage, examen microscopique, indice d'acide, substances oxydants, spectrophotomètre UV/VIS et HPLC...etc.

Les résultats sont considérés comme conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont similaires aux normes données dans les pharmacopées européennes suivantes : 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> éditions et le certificat de fournisseur.

Les matières premières (Paracétamol DCP-4, Stéarate de magnésium et Amidon de maïs) d'Expandol 500 et 1000mg sont de bonne qualité physico-chimique.

#### **Mots clés :**

Matières premières, contrôle physico-chimique, Expandol 500 et 1000 mg, Paracétamol DCP-4, pharmacopée européenne.

### Abstract

The conformity of raw materials for pharmaceutical use provides an accurate and detailed view of the level of quality, which reinforces the confidence of a drug.

The objective of this work is the physicochemical control of the raw materials of the drug Expanol 500 and 1000mg tablet realized within the laboratory BIOGALENIC, to study, appreciate and evaluate the results to ensure that the raw materials of this drug produce are well controlled.

Various physico-chemical controls analyzes of the raw materials (active ingredient, Excipients) were made: a visual check to check appearance, solubility in different solvents, melting point, heavy metals, loss to desiccation, sulfuric ash, dosage, microscopic examination, acid number, oxidizing substances, UV / VIS spectrophotometer and HPLC...etc.

The results are considered to be in conforming when all the determinations of the analytical protocol are similar to the standards given in the following European pharmacopoeia : 4th, 8th and 9th editions and the supplier's certificate.

The raw materials ( Paracetamol DCP-4, Magnesium Stearate and Corn Starch) of Expanol 500 and 1000mg are of good physicochemical quality.

#### **Key Words:**

Raw Materials, Physico-Chemical Control, Expanol 500 and 1000 mg, Paracetamol DCP-4, European pharmacopoeia.

### ملخص

تسمح مطابقة المواد الأولية ذات الاستخدام الصيدلاني بروؤية دقيقة ومفصلة لمستوى الجودة، مما يعزز ثقة الدواء.

إن الهدف من هذا العمل هو المراقبة الفيزيو كيميائية للمواد الأولية لدواء إكسباندول 500 و 1000 مغ الذي يجري إنجازه داخل مختبر بيوغالينيك (BIOGALENIC)، لدراسة و تقدير و تقييم النتائج لضمان أن المواد الأولية لهذا الدواء المنتج تتم السيطرة عليها بشكل جيد. أجريت تحاليل مختلفة للمراقبة الفيزيو كيميائية للمواد الأولية (المبدأ النشط والسواغات): فحص بصري للتحقق من المظهر ، الذوبان في المذيبات المختلفة ، نقطة الانصهار ، المعادن الثقيلة ، فقدان الجفاف ، الرماد الكبريتي ، الجرعة ، الفحص المجهرى ، مؤشر الحمض ، المواد المؤكسدة ، أجهزة قياس الطيف الضوئي UV / VIS و HPLC... الخ .

وتعتبر النتائج متوافقة حين تكون جميع مقاييس البروتوكول التحليلي مماثلة للمعايير الواردة في دستور الأدوية الأوروبي التالي: الطبقات الرابعة والثامنة والتاسعة وشهادة المورد. إن المواد الأولية (باراسيتامول DCP-4، ستيرات المغنيسيوم، ونشا الذرة) لإكسباندول 500 و 1000 مغ هي من نوعية فيزيو كيميائية جيدة.

### الكلمات المفتاحية:

المواد الأولية، المراقبة الفيزيو كيميائية، إكسباندول 500 و 1000 مغ، باراسيتامول DCP-4، دستور الأدوية الأوروبية الأوروبي.



*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

- **Ansm. (2013).** Bonnes pratiques de fabrication.
- **Albert L , Cœur A, Lespagnol C,et Lesieur D. (1974)** , Chimie des médicaments, Tome 1, ,Edition Maloine, Paris, page : 234-324-403.
- **Alexandre P.( 2014)** . El kouri, la qualité et ses outils applicatif, Université de Nantes, Faculté de Pharmacie.Edition Maloine, Paris, page : 234-324-403
- **Anne Claude ,Gelé Seautereau (2010).** Physique-chimie 2<sup>ème</sup> édition.
- **Fontenneau JM , Klusiewicz P. (2008)** . Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. Edition Wolters Kluwer, France., page : 264.
- **Husson H. (2011).**Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique, académie nationale de pharmacie.
- **Gaignault G. (1982).** Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris,Page : 75
- **Guide technique pour l'élaboration des Monographies. (2015).** Pharmacopée Européenne., 7<sup>ème</sup> Edition.
- **Koissi joel F. (2008).** Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline, Thèse doctorat, Université MOHAMMED V, Rabat.
- **Le Hir. (2001).** Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7<sup>ème</sup> Edition, Masson, Paris, page : 120-269.
- **Le dorze H. (2003).**Normes équipement et matériel de laboratoire. Tome2.France : AFNOR.
- **L'analyse pratique du médicament, biogalenic.**
- **Amraout F, Fafis M. (2017).** Contrôle d'un médicament générique anti-inflammatoire non stéroïdien .mémoire
- **Monographie interne de la société, Biogalenic.**
- **Organisation Mondiale de la Santé. (2000)** , Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, Genève.
- **Ounas .(2016).**Méthodes pharmacopées , 5<sup>ème</sup> année ,pharmacie.
- **Pharmacopée Européenne. (2014)** , 8<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).
- **Pharmacopée Européenne. (2011)** , 7<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).
- **Pharmacopée Européenne.(2017)** , 9<sup>ème</sup> Edition, Version électronique (CD-ROM).

- **Pifferi G, Restani P. (2003).**The safety of pharmaceutical excipients. *IL farmaco*, page : 58, 541-550.
- **Scriban R.( 1999) .**Biotechnologie Tec & Doc. 5<sup>ème</sup> Edition, Paris, page : 927.
- **Talbert M, Willoquet G, Labayle D. (2001),** Guide pharmaco, Edition Lamare, France. Page : 25-44.
- **Willoquet G, Talbert M, Gervais R. (2015).** Guide pharmaco chimique.4<sup>ème</sup> édition. **Page :5.**
- **Willya S. ( 1996) .** Le manager, la qualité et les normes ISO, Edition Masson, Paris , page : 148.
- **Withers P, Long D.( 1996).** Perspectives des bonnes pratiques de laboratoire à l’horizon 2000 *S.T.P Pharma Pratiques 6(5)*, 366 - 366.
- **Référence 1:** 2016. Réalisation Biogalenic. <http://www.biogalenicpharma.com/>
- **Référence 2:** 2018.Google Map data. <https://www.google.com/maps/place/Biogalenic.com/>
- **Référence3 :** Médicament : quelle différence entre le nom commercial et le nom générique. <http://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/divers-medicament-difference-nomcommercial-nom-generique-3919/>.
- **Référence 4:** Les formes pharmaceutiques. <https://promotion20162019.files.wordpress.com/2016/10/les-formes-pharmaceutiques.pdf>.
- **Référence05 :** Analgésiques: le paracétamol <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/analgesiques-paracetamol/definition>
- **Référence 06 :**Formation Bonnes pratiques d’échantillonnage et de prélèvement dans les flux matières en production pharmaceutique. <https://www.cefira.com/formation/533/bonnes-pratiques-dechantillonnage-et-de-prelevement-dans-les-flux-matieres-en-production-pharmaceutique>
- **Référence 07 :**Microscope <https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/technologie-microscope-11130/>
- **Référence 08:**Dosage [www.web-sciences.com/fiches1s/fiche10/fiche10.php](http://www.web-sciences.com/fiches1s/fiche10/fiche10.php)
- **Référence 09:** Le pH mètre.<https://www.gralon.net/articles/materiel-et-consommables/materiels-industriels/article-le-ph---definition-et-mesure-1850>
- **Référence10:**<file:///C:/Users/pc/Desktop/recherche%20g%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9/Nouveau%20dossier%20...../SPECTROPHOTOM%C3%89TRIE%20-%20.html>

- **Référence 11:**(2014) Spectrophotomètres bifaisceau.  
[http://www.perrin33.com/biochanalys/photons/spectros\\_3.php](http://www.perrin33.com/biochanalys/photons/spectros_3.php)
- **Référence 12 :**(2013) Analyse et dosage des résidus de carbamates dans la pomme par HPLC[https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-principe-du-fonctionnement-de-lHPLC\\_fig7\\_316750118](https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-principe-du-fonctionnement-de-lHPLC_fig7_316750118)

*Annexe*

# ANNEXE 1

## 1. Détermination des titres

### 1.1 sulfate d'ammonium et de cérium

A 2.5ml de la solution de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M ajoutez 0.2g d'iodure de potassium et 15ml d'eau R. Titrez par le thiosulfate de sodium en présence de solution d'amidon 1ml.

#### A. Détermination le de titre de thiosulfate de sodium 0.1M :

Ajoutez 15ml de dichromate de potassium 0.0167M dans un bécher à bouchon et dilué avec 25ml d'eau R. ajoutez 1g d'iodure de potassium et 2.5ml d'acide chlorhydrique 250g/l bouchez et laissez reposer 10min . Titrez l'iode avec la solution de thiosulfate de sodium en présence de solution d'amidon 1ml.

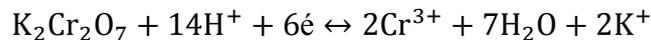
✓ Calcul de concentration de dichromate de potassium 0.0167g/mol {  $K_2Cr_2O_7$  }

$$C = \frac{n}{v} = \frac{m}{M_m \times v} = \frac{0.4905}{294.19 \times 0.1} C = 0.01667 \text{ mol/l}$$

✓ Calcul de concentration de thiosulfate de sodium {  $Na_2S_2O_3$  }

$$\text{Essai 1 : } v_{\text{éq}} = 15\text{ml} \quad , \quad \text{Essai 2 : } v_{\text{éq}} = 15\text{ml}$$

$$v_{\text{moy}} = \frac{15+15}{2}, \quad v_{\text{moy}} = 15\text{ml}$$



$$C_{K_2Cr_2O_7} \times e \times V_{K_2Cr_2O_7} = C_{Na_2S_2O_3} \times e \times V_{Na_2S_2O_3}$$

$$C_{Na_2S_2O_3} = \frac{C_{K_2Cr_2O_7} \times e \times V_{K_2Cr_2O_7}}{e \times V_{\text{moy}}}$$

$$C_{Na_2S_2O_3} = \frac{0.01667 \times 6 \times 15}{15}$$

$$C_{Na_2S_2O_3} = 0.1000 \text{ mol/l}$$

## B . Calcul de concentration de sulfate d'ammonium et de cérium

Essai <sub>1</sub>:  $V_{\text{éq}} = 2.48\text{ml}$  ,

$C_1 \times V_1$  : Thiosulfate de sodium.

$C_2 \times V_2$ :Sulfate d'ammonium et cérium.

✓ La concentration de Thiosulfate de sodium. ( $C_1$ ) :  $0.1000 \text{ mol/l}$

✓ Volume ( $V_1$ ) = 2.48

✓ Volume ( $V_2$ ) = 2.5 ml

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \quad , \quad C_2 = \frac{C_1 \times V_1}{V_2} = \frac{0.1000 \times 2.48}{2.5}$$

$$C_2 = 0.0992 \text{ M}$$

Essai <sub>2</sub>:  $V_{\text{éq}} = 2.49\text{ml}$

$C_1 \times V_1$  : Thiosulfate de sodium.

$C_2 \times V_2$ :Sulfate d'ammonium et cérium.

✓ La concentration de Thiosulfate de sodium. ( $C_1$ ) :  $0.1000 \text{ mol/l}$

✓ Volume ( $V_1$ ) = 2.49

✓ Volume ( $V_2$ ) = 2.5 ml

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \quad , \quad C_2 = \frac{C_1 \times V_1}{V_2} = \frac{0.1000 \times 2.49}{2.5}$$

$$C_2 = 0.0996 \text{ M}$$

$$C = \frac{C_{E1} + C_{E2}}{2}$$

$$C = \frac{0.0992 + 0.0994}{2} = 0.0994 \text{ M}$$

- La concentration de sulfate d'ammonium et de cérium est de **0.0994 M**.

## 1.2- Hydroxyde de potassium (KOH)

### A. Préparation

Dissolvez 0,6g hydroxyde de potassium R dans l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

## ***B. Détermination du titre***

Prélevez 10ml de la solution hydroxyde de potassium et titrez par l'acide chlorhydrique 0,1M en présence de 0,5ml de solution de phénolphtaléine R.

### **B.1- Détermination du titre de L'acide chlorhydrique (HCL)**

#### **B.1.1- Préparation**

Prélevez 10mL d'acide chlorhydrique 1M et complétez à 100ml de l'eau R.

#### **B.1.2- Détermination du titre**

Dissolvez 0,1g de carbonate de sodium RV dans 20ml d'eau R.

Ajoutez 0,1ml de solution de méthylorange R et titrez par l'acide chlorhydrique 0,1 M jusqu'au début du virage au rouge-jaune.

Chauffez alors à ébullition pendant 2min, La solution devient jaune. Refroidissez et titrez jusqu'à coloration rouge-jaune.

1ml d'acide chlorhydrique 0,1M correspond à 5,30 mg de carbonate de sodium.

#### ***B.1.2.1- Calcul de concentration de L'acide chlorhydrique***

1ml {d'acide chlorhydrique (HCl) } → 5.30mg { carbonate de sodium }.

✓ Prise d'essai de carbonate de sodium ( $Na_2CO_2$ ) : 100, 1 mg

1 ml de Hcl → 5, 30 mg

X → 100,1 mg

$$X = \frac{100,1 \times 1}{5.3} = 18.88 \text{ ml}$$

✓ Volume de Hcl  $V_{\text{éq}} = 18.5 \text{ ml}$

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$0.1 \times 18.87 = C_2 \times 18.5$$

$$C_2 = \frac{0.1 \times 18.88}{18.5} = 0.105$$

$$C_2 = 0.102M$$

## B.2- Calcul de *concentration d'Hydroxyde de potassium (KOH)*

$C_1 \times V_1$  : L'acide chlorhydrique

$C_2 \times V_2$  : Le Hydroxyde de potassium

✓ La concentration de L'acide chlorhydrique. ( $C_1$ ) : 0.102 mol/l

✓ Volume  $V_{\text{éq}}$  :  $V_1 = 9.64$  ml

✓ Volume :  $V_2 = 10$  ml

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \quad , \quad C_2 = \frac{C_1 \times V_1}{V_2} = \frac{0.102 \times 9.64}{10}$$

$$C_2 = 0.0989 \text{ M}$$

## 1.3 sulfate de Zinc 0,1 M

### A. Préparation :

Dissolvez 2.9 g de sulfate de zinc R dans de l'eau R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

### B. Détermination du titre

Prélevez 20,0 ml de la solution de sulfate de zinc, ajoutez 5 ml d'acide acétique dilué R et complétez à 100 ml avec de l'eau R. Ajoutez environ 50 mg de mélange composé au xylénolorange R et de l'hexaméthylènetétramine R jusqu'à coloration rose-violet. Ajoutez 1 g d'hexaméthylènetétramine R en excès. Titrez par l'édétate de sodium 0,1 M jusqu'à virage du rose-violet au jaune.

1 ml d'édétate de sodium 0,1 M correspond à 6,54 mg de Zn.

### B.1 Détermination du titre de L'édétate de Sodium 0,1 M.

#### B.1.A. Préparation

Dissolvez 3,75 g d'édétate de sodium R dans 50ml d'eau R, ajoutez 10 ml d'hydroxyde de sodium 1 M et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

#### B.1.B. Détermination du titre

Dissolvez 0,6 g de zinc RV dans 2 ml d'acide chlorhydrique R1 et ajoutez 0,1 ml d'eau de brome R. Éliminez l'excès de brome par ébullition. Ajoutez de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R jusqu'à réaction faiblement acide ou neutre et complétez à 100 ml avec de l'eau R. Ajoutez environ 50 mg de mélange composé au xylénolorange R et de

l'hexaméthylènetétramine R jusqu'à coloration rose-violet. Ajoutez 1 g d'hexaméthylènetétramine R en excès. Titrez par l'édétate de sodium 0,1 M jusqu'à virage du rose-violet au jaune.

1 ml d'édétate de sodium 0,1 M correspond à 6,54 mg de Zn.

*Essai*<sub>1</sub>:  $V_{\text{éq}} = 3,8\text{ml}$

1ml d'édétate de sodium 0.1M → 6.54mg de Zinc (Ph Eur 9<sup>ème</sup> édition).

✓ Prise d'essai de zinc : 24,20 mg

1ml → 6.54 mg

X → 24.20 mg

$$X = \frac{24.20 \times 1}{6.54} = 3.7 \text{ ml}$$

$C_1 \times V_1$  : l'édétate de sodium 0,1 M.

$C_2 \times V_2$ : l'édétate de sodium .

✓ La concentration de l'édétate de sodium 0,1 M. ( $C_1$ ) : 0.1 M

✓ Volume ( $V_1$ ) = 3.7ml

✓ Volume  $V_{\text{éq}}$  : ( $V_2$ ) = 3.8 ml

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \quad , \quad C_2 = \frac{C_1 \times V_1}{V_2} = \frac{0.1 \times 3.7}{3.8}$$

**$C_2 = 0.0973 \text{ M}$**

*Essai*<sub>2</sub>:  $V_{\text{éq}} = 3,76 \text{ ml}$

1ml d'édétate de sodium 0.1M → 6.54mg de Zinc (Ph Eur 9<sup>ème</sup> édition).

✓ Prise d'essai de zinc : 24.30 mg

1ml → 6.54 mg

X → 24.30 mg

$$X = \frac{24.30 \times 1}{6.54} = 3.71 \text{ ml}$$

$C_1 \times V_1$  : l'édétate de sodium 0,1 M.

$C_2 \times V_2$ : l'édétate de sodium .

✓ La concentration de l'édétate de sodium 0,1 M. ( $C_1$ ) : 0.1 M

✓ Volume ( $V_1$ ) = 3.71ml

✓ Volume  $V_{\text{éq}} : (V_2) = 3.76 \text{ ml}$

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2 \quad , \quad C_2 = \frac{C_1 \times V_1}{V_2} = \frac{0.1 \times 3.71}{3.76}$$

$$C_2 = 0.0986 \text{ M}$$

$$C = \frac{C_{E1} + C_{E2}}{2}$$

$$C = \frac{0.0973 + 0.0986}{2} = 0.09795 \text{ M}$$

## 2. Calcul de dosage

### 2.1- Dosage du Paracétamol

$$T = (V_{\text{éq}} - V_b) (m_{\text{éq}}) \left( \frac{100}{P_E} \right) \left( \frac{T_P}{T_{th}} \right)$$

1ml de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M → 7.56mg de paracétamol.

Essai 1 :  $V_{\text{éq}} = 8.3 \text{ ml}$

Essai 2 :  $V_{\text{éq}} = 8.3 \text{ ml}$

Blanc :  $V_b = 0.05 \text{ ml} =$

Essai 1

$$T = (8.03 - 0.05) (7.56) \left( \frac{100}{60} \right) \left( \frac{0.0994}{0.1} \right)$$

$$T = 99.94\%$$

Essai 2

$$T = (8.03 - 0.05) (7.56) \left( \frac{100}{60} \right) \left( \frac{0.0994}{0.1} \right)$$

$$T = 99.94 \%$$

$$T_m = \frac{T_{E1} + T_{E2}}{2}$$
$$T_m = \frac{99.94 + 99.94}{2} = 99.94 \%$$

Quand il dit une matière dessécher : la dose obtenue a été multiplié à 100 et divisé à 100 moins P % (test de perte à la dessiccation) .C'est-à-dire :

$$T = \frac{T_M}{(100 - p\%)} \times 100, T = \frac{99.94}{(100 - 0.04)} \times 100 = 99.97 \%$$

## 2. 2- Dosage du Paracétamol DCP-4

$$T = (V_{\acute{e}q} - V_b) (m_{\acute{e}q}) \left( \frac{100}{P_E} \right) \left( \frac{T_P}{T_{th}} \right)$$

1ml de sulfate d'ammonium et de cérium 0.1M → 7.56mg de paracétamol.

Essai 1 :  $V_{\acute{e}q} = 8.05 \text{ ml}$

Essai 2 :  $V_{\acute{e}q} = 8.05 \text{ ml}$

Blanc :  $V_b = 0.05 \text{ ml}$

Essai 1

$$T = (8.05 - 0.05) (7.56) \left( \frac{100}{60.12} \right) \left( \frac{0.0994}{0.1} \right) \times \left( \frac{96}{100} \right)$$

$$T = 95.99 \%$$

Essai 2

$$T = (8.05 - 0.05) (7.56) \left( \frac{100}{60.12} \right) \left( \frac{0.0994}{0.1} \right) \times \left( \frac{96}{100} \right)$$

$$T = 95.99 \%$$

$$T_m = \frac{T_{E1} + T_{E2}}{2}$$

$$T_m = \frac{95.99 + 95.99}{2} = 95.99 \%$$

Quand il dit une matière dessécher : la dose obtenue a été multiplié à 100 et divisé à 100 moins P % (test de perte à la dessiccation) .C'est-à-dire :

$$T = \frac{T_M}{(100 - p\%)} \times 100, T = \frac{95.99}{(100 - 0.84)} \times 100 = 96.81 \%$$

## 2.3- Dosage du stéarate de magnésium

$$T = (V_{\acute{e}q} - V_b) (m_{\acute{e}q}) \left( \frac{100}{P_E} \right) \left( \frac{T_P}{T_{th}} \right)$$

1 ml d'édétate de sodium 0,1 M correspond à 2,431 mg de Mg ( Ph.Euro.8<sup>ème</sup> édition )

Essai 1 :  $V_{\acute{e}q} = 9 \text{ ml}$

Essai 2 :  $V_{\acute{e}q} = 9 \text{ ml}$

Blanc :  $V_b$  13.8 ml

Essai 1

$$T = (13.8 - 9) (2.431) \left( \frac{100}{250.3} \right) \left( \frac{0.09435}{0.1} \right)$$

$$T = 4.40\%$$

Essai 2

$$T = (13.8 - 9) (2.431) \left( \frac{100}{250.6} \right) \left( \frac{0.09435}{0.1} \right)$$

$$T = 4.39\%$$

$$T_m = \frac{T_1 + T_2}{2}$$
$$T_m = \frac{4.40 + 4.39}{2} = 4.395 \%$$

Quand il dit une matière dessécher : la dose obtenue a été multiplié à 100 et divisé à 100 moins P % (test de perte à la dessiccation) .C'est-à-dire :

$$T = \frac{T_M}{(100 - p\%)} \times 100, T = \frac{4.395}{(100 - 0.021)} \times 100 = 4.40 \%$$

### 3- Calcul de limites

**Impureté J** : au maximum 0.2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10 ppm).

**Impureté K** : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (50 ppm).

Calculer la teneur d'impureté K(4-aminophénol) :

$$T = \frac{A_E}{A_T} \times C_T \times C_E \times 100$$
$$T = \frac{1634}{75400} \times \frac{25}{100} \times \frac{1}{250} \times \frac{10}{200.1} \times 100$$

$$T = 1.08 \times 10^{-4} \%$$

$$\left. \begin{array}{l} 1.08 \times 10^{-4} \text{ g} \rightarrow 100 \text{ ml} \\ \\ X \rightarrow 1 \text{ ml} \end{array} \right\} X = 1.08 \times 10^{-6} \text{ g}$$

$$\left. \begin{array}{l} 1\mu\text{g} \rightarrow 10^{-6}\text{g} \\ X \rightarrow 1.08 \times 10^{-6}\text{g} \end{array} \right\} X = 1.08\mu\text{g}$$

$$T = 1.08 \text{ ppm}$$

**Impureté F :** au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0.05%).

**Toute autre impureté :** au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0.05%).

Calculer la teneur de la toute autre impureté :

Négliger les surfaces de la solution à examiner inférieures à 410556 de la solution témoin b

$$T = \frac{A_e}{A_T} \times C_T \times 100$$

$$T = \frac{551860}{4090756} \times \frac{200.1}{10} \times \frac{1}{50} \times \frac{5}{100} \times \frac{10}{200.1} \times 100$$

$$T = \frac{551860}{4090756} \times \frac{1}{50} \times \frac{5}{100} \times 100$$

$$T = 0.013\%$$

**Total des autres impuretés :** au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0.1%).

**Limite d'exclusion pour le calcul du totale des autres impuretés :** la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.01%).

## ANNEXE 2

### Préparation des solutions pour le contrôle physicochimiques

#### A. Préparation des solutions pour le paracétamol

➤ *Solution de chlorure ferrique 105g/l*

105g → 1000ml

x → 20ml

$$x = \frac{20 \times 105}{1000}$$

$$x = 2.1g$$

Dissolvez 2.1g de chlorure ferrique 105g/l dans l'eau R et complétez à 20ml avec le même solvant.

➤ *Mélange de solvants*

A 9ml d'eau R ajoutez 51ml d'acétone R puis agitez le mélange.

➤ *Solution 1ppm de plomb (Pb)*

Dissout 1ml de solution à 100ppm avec 10ml de mélange de solvants.

➤ *Solution 100 ppm de plomb (Pb)*

Dissout 1ml de solution 0.1% de plomb avec 10ml d'eau R

➤ *Réactif au thioacétamide*

0.2ml de solution de thioacétamide R, ont été ajoutés à 1ml d'un mélange composé de 5ml d'eau R, de 15ml d'hydroxyde de sodium 1ml et de 20ml de glycérol à 85% R. Le mélange final a été chauffé dans un bain-marie pendant 20s.

➤ *Acide sulfurique dilué*

A 10ml d'eau R, ajoutez 5.5ml d'acide sulfurique R laissez refroidir et complétez à 100ml avec le même solvant.

➤ *Acide chlorhydrique dilué R*

*Teneur* : 73g/l

$d_{\text{HCl}} = 1.18$  ,  $P_{\text{HCl}} = 36\%$

$$c = d \times 1000 \times \frac{p}{100} = 1.18 \times 1000 \times \frac{36}{100}$$

$$c = 424.8g/L$$

$$c_1 \times v_1 = c_2 \times v_2 \quad \rightarrow \quad 424.8 \times v_1 = 73 \times 100 \quad \rightarrow \quad v_1 = \frac{73 \times 100}{424.8}$$

$$v_1 = 17.18ml$$

A 17.18ml d'acide chlorhydrique (424.8g/l) R ajoutez 100ml d'eau R.

➤ *Solution à 0.1%de plomb (Pb)*

Dissolvez 0.04g de nitrate de plomb (Pb) dans l'eau R et complétez à 25ml avec le même solvant.

➤ *Solution contenant 1%(m /v) de carbonate de sodium anhydre R*

1g → 100ml

X → 20ml

$$X = \frac{20 \times 1}{100}$$

$$X = 0.2g$$

Dissolvez 0.2g de carbonate de sodium anhydre R dans l'eau R et complétez à 20ml avec le même solvant.

## B . Préparation des solutions pour le paracétamol DCP-4

➤ *Solution de chlorure ferrique 105g/l*

105g → 1000ml

x → 20ml

$$x = \frac{20 \times 105}{1000}$$

$$x = 2.1g$$

Dissolvez 2.1g de chlorure ferrique 105g/l dans l'eau R et complétez à 20ml avec le même solvant.

➤ *Solution contenant 1%(m /v) de nitroprussiate de sodium R*

1g → 100ml

X → 20ml

$$X = \frac{20 \times 1}{100}$$

$$X = 0.2g$$

Dissolvez 0.2g de nitroprussiate de sodium R dans l'eau R et complétez à 20ml avec le même solvant.

➤ *Solution de 4-aminophénol 0.005% (m/v)*

0.005g → 100ml

x → 20ml

$$x = \frac{20 \times 0.005}{100}$$

$$x = \mathbf{0.001g}$$

Dissolvez 0.001g de 4-aminophénol dans l'eau R et complétez à 20ml avec le même solvant.

➤ *Mélange de solvants*

A 9ml d'eau R ajoutez 51ml d'acétone R puis agitez le mélange.

➤ *Solution 1ppm de plomb (Pb)*

Dissout 1ml de solution à 100ppm avec 10ml de mélange de solvants.

➤ *Solution 100 ppm de plomb (Pb)*

Dissout 1ml de solution 0.1% de plomb avec 10ml d'eau R

➤ *Réactif au thioacétamide*

0.2ml de solution de thioacétamide R, ont été ajoutés à 1ml d'un mélange composé de 5ml d'eau R, de 15ml d'hydroxyde de sodium 1ml et de 20ml de glycérol à 85% R. Le mélange final a été chauffé dans un bain-marie pendant 20s.

➤ *Acide sulfurique dilué*

A 10ml d'eau R, ajoutez 5.5ml d'acide sulfurique R laissez refroidir et complétez à 100ml avec le même solvant.

➤ *Acide chlorhydrique dilué R*

*Teneur : 73g/l*

$$d_{\text{HCl}} = 1.18 \quad , P_{\text{HCl}} = 36\%$$

$$c = d \times 1000 \times \frac{p}{100} = 1.18 \times 1000 \times \frac{36}{100}$$

$$c = \mathbf{424.8g/L}$$

$$c_1 \times v_1 = c_2 \times v_2 \quad \rightarrow \quad 424.8 \times v_1 = 73 \times 100 \quad \rightarrow \quad v_1 = \frac{73 \times 100}{424.8}$$

$$v_1 = \mathbf{17.18ml}$$

A 17.18ml d'acide chlorhydrique (424.8g/l) R ajoutez 100ml d'eau R.

## C. Préparation des solutions pour d'amidon de maïs

### ➤ *Solution d'iode R1*

A 10 ml d'iode 0,05 M, ajoutez 0,6 g d'iodure de potassium R et complétez à 100mL avec de l'eau R. Préparez extemporanément.

### ✓ *Iode 0,05 M*

Dissolvez 1,27 g d'iode R et 2 g d'iodure de potassium R dans de l'eau R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

### ➤ *L'eau exempte de dioxyde de carbone R*

L'eau purifiée est bouillie pendant quelques minutes, puis refroidit et conservé à l'abri de l'air.

### ➤ *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.

### ➤ *Le thiosulfate de sodium 0.1M*

#### *Préparation*

Dissolvez 1.582g de thiosulfate de sodium R dans de l'eau R. complétez à 100ml avec le même solvant.

#### *Vérifiez la concentration de thiosulfate de sodium 0.1M*

Introduisez 30ml de bichromate de potassium 0.0167M dans un flacon à bouchon et diluez avec 50ml d'eau R, ajoutez 2g d'iodure de potassium R et 5ml d'acide chlorhydrique 250g/l. bouchez et laissez reposer 10min. Diluez avec 100ml d'eau R et titrez l'iode libéré avec la solution de thiosulfate de sodium jusqu'à virage du rouge au bleu.



*Essai 1* :  $V_1 = 14.8ml$  , *Essai 2* :  $V_2 = 14.4ml$

*Volume moyen* :  $V_m = \frac{V_1 + V_2}{2} = \frac{14.8 + 14.4}{2}$  ,  $V_m = 14.6ml$

$$e_1 \times C_1 \times V_1 = e_2 \times C_2 \times V_2 \rightarrow C_2 = \frac{e_1 \times c_1 \times V_1}{e_2 \times V_2} = \frac{6 \times 0.0167 \times 15}{1 \times 14.6}$$

$$C_2 = 0.102M$$

### ➤ *L'acide chlorhydrique dilué R :*

*Teneur* : 73g/l

$$P_{\text{HCl}} = 36\% \quad , \quad d_{\text{HCl}} = 1.18$$

$$C_1 = \frac{d \times 1000 \times P}{100} = \frac{1.18 \times 1000 \times 36}{100}$$

$$C_1 = 424.8 \text{g/ml}$$

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$V_1 = \frac{C_2 \times V_2}{C_1} = \frac{72 \times 20}{424.8} \rightarrow V_1 = 3.43 \text{ml}$$

Agitez 3.43ml d'acide chlorhydrique R avec 20ml d'eau R.

➤ *Acide citrique monohydraté R*

Dissolvez 0,5 g d'acide citrique monohydraté dans 10 mL d'eau R et ajoutez 0,1 ml d'acide thioglycolique R. Mélangez, alcalinisez avec de l'ammoniaque R et complétez à 20 ml avec de l'eau R. Il ne se développe pas de coloration rose.

➤ *Ammoniaque*

*Teneur* : 170 g/L à 180 g/L de gaz ammoniac  $\text{NH}_3$  ( $M_r$  17,03).

$$P = 32\% \quad , \quad d_{\text{HCl}} = 0.88$$

$$C_1 = \frac{d \times 1000 \times p}{100} = \frac{0.88 \times 1000 \times 32}{100}$$

$$C_1 = 281.6 \text{g/ml}$$

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

$$V_1 = \frac{C_2 \times V_2}{C_1} = \frac{173 \times 10}{281.6} \rightarrow V_1 = 6.14 \text{ml}$$

Prélevez 6.14 mL d'ammoniaque concentrée R et complétez à 10 mL avec de l'eau R.

➤ *Solution à 1 ppm de fer (Fe)*

Diluez la solution à 20 ppm de fer (Fe) R au 1/20 avec de l'eau R .

✓ *Solution à 20 ppm de fer (Fe).*

Dissolvez dans l'eau R 0.017 g de sulfate ferrique et d'ammonium R ajoutez 0.5 ml d'acide sulfurique 98g/l diluée R et complétez à 10 ml avec de l'eau R. Diluez 1/10 avec l'eau R.

## D. Préparation des solutions pour le stéarate de magnésium

### ➤ Acide nitrique dilué

*Teneur* : environ 125 g/L.

Prélevez 20 g d'acide nitrique R et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

### ➤ Hydroxyde de potassium 0,1 M

Dissolvez 0,6 g d'hydroxyde de potassium R dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 100 ml avec le même solvant.

### ➤ Solution de phénolphtaléine R

Dissolvez 0,1 g de phénolphthaléine R dans 80 ml d'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 100 mL avec de l'eau R.

### ➤ Acide chlorhydrique 3 M

Prélevez 30,9 g d'acide chlorhydrique R et complétez à 100ml avec de l'eau R.

### ➤ Ammoniaque diluée R1

*Teneur* : 100 g/L à 104 g/L de  $\text{NH}_3$  ( $M_r$  17,03).

Prélevez 41 g d'ammoniaque concentrée R et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

### ➤ Acide nitrique dilué

*Teneur* : environ 125 g/L.

Prélevez 20 g d'acide nitrique R et complétez à 100 mL avec de l'eau R.

### ➤ acide Chlorhydrique 0,1 M

Prélevez 10mL d'acide chlorhydrique 1 M et complétez à 100mL avec de l'eau R.

### ✓ acide Chlorhydrique 1 M

Prélevez 10,3 g d'acide chlorhydrique R et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

### ➤ hydroxyde de Sodium 0,1 M

Prélevez 10 mL d'hydroxyde de sodium 1 M et complétez à 100 mL avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R.

➤ **nitrate d'Argent 0,1 M**

Dissolvez 17,0 g de nitrate d'argent R dans de l'eau R et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

➤ **Acide chlorhydrique 3 M**

Prélevez 30,90 g d'acide chlorhydrique R et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

➤ **Solution tampon chlorure d'ammonium pH**

Dissolvez 5,4 g de chlorure d'ammonium R dans 20 ml d'eau R, ajoutez 35,0 ml d'ammoniaque R et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

➤ **édétate de Sodium 0,1 M**

Dissolvez 3.75 g d'édétate de sodium R dans 50 ml d'eau R, ajoutez 10 ml d'hydroxyde de sodium 1 M et complétez à 100 ml avec de l'eau R.

➤ **Mélange composé au mordant noir 11**

Mélangez 1 g de mordant noir 11 R et 99 g de chlorure de sodium R.

# ANNEXE 3

## Monographie de la pharmacopée européenne 9<sup>ème</sup> édition

### 1. Monographie de paracétamol

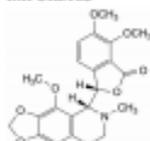
Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu de l'essai de perte à la dessiccation.

**DOSAGE**

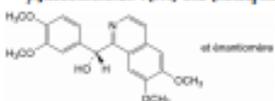
Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de papavérine dans un mélange de 5,0 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M et de 50 ml d'alcool R. Titrer par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracer la courbe potentiométrique (2.2.20). Mesurez le volume d'hydroxyde de sodium 0,1 M utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 37,59 mg de C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub>.

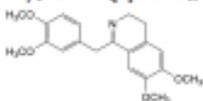
**IMPURETÉS**



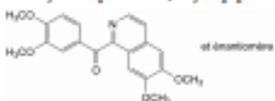
A. (3S)-6,7-diméthoxy-5-[(5R)-4-méthoxy-6-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoléin-5-yl]isobenzofuran-1(3H)-one (noscapine),



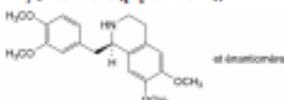
B. (RS)-(3,4-diméthoxyphényl)(6,7-diméthoxyisoquinoléin-1-yl)méthanol (papavérinol),



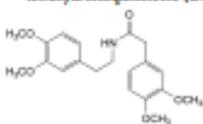
C. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine (dihydropapavérine),



D. (3,4-diméthoxyphényl)(6,7-diméthoxyisoquinoléin-1-yl)méthane (papavéraldine),



E. (1RS)-1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (tétrahydropapavérine),

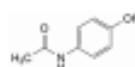


F. 2-(3,4-diméthoxyphényl)-N-[2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthyl]acétamide.



**PARACÉTAMOL**

Paracetamololum



C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
[105-90-2]

M, 151,2

**DÉFINITION**

N-(4-Hydroxyphényl)acétamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

**CARACTÈRES**

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

**IDENTIFICATION**

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (2.2.14) : 168 °C à 172 °C.

B. Dissolvez 0,1 g de paracétamol dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélèvez 1,0 ml de solution, ajoutez 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique R à 10,5 g/l et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R. Protégez la solution d'une lumière vive et mesurez immédiatement l'absorbance (2.2.25) au maximum à 249 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 860 à 980.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24). Préparation : pastilles.

Comparaison : paracétamol SCR.

D. Chauffez à ébullition 0,1 g de paracétamol avec 1 ml d'acide chlorhydrique R pendant 5 min. Ajoutez 1 ml d'eau R et refroidissez dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajoutez 0,05 ml d'une solution de dichromate de potassium R à 4,9 g/l. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge.

E. Le paracétamol donne la réaction de l'acétyle (2.3.1).

Effectuez le chauffage sur une flamme nue.

**ESSAI**

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de paracétamol dans 2,5 ml de méthanol R contenant 4,6 g/l d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400 g/l et complétez à 10,0 ml avec un mélange à volumes égaux d'une solution de phosphate dibasique desicchydraté R à 17,9 g/l et d'une solution de phosphate monobasique R à 7,8 g/l.

Solution témoin (a). Prélèvez 1,0 ml de solution à examiner et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile. Prélèvez 5,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélèvez 1,0 ml de solution témoin (a) et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de 4-aminophénol R, 5 mg de paracétamol SCR et 5,0 mg de chloracétanilide R dans du méthanol R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant. Prélèvez 1,0 ml de solution et complétez à 250,0 ml avec la phase mobile.

**Solution témoin (d).** Dissolvez 20,0 mg de 4-nitrophénol R dans du méthanol R et complétez à 50,0 ml. avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml. de solution et complétez à 20,0 ml. avec la phase mobile.

**Colonne :**

- dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- phase stationnaire : gel de silice acétylilé pour chromatographie R (5 µm),
- température : 35 °C.

**Phase mobile :** mélanger 375 volumes d'une solution de phosphate disodique décahydraté R à 17,9 g/l, 375 volumes d'une solution de phosphate monosodique R à 7,8 g/l. et 250 volumes de méthanol R contenant 4,6 g/l. d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium R à 400 g/l.

**Débit :** 1,5 ml/min.

**Détection :** spectrophotomètre à 245 nm.

**Injection :** 20 µl.

**Enregistrement :** 12 fois le temps de rétention du paracétamol.

**Rétention relative par rapport au paracétamol (temps de rétention ≈ environ 4 min) :** impureté K ≈ environ 0,8 ; impureté F ≈ environ 3 ; impureté J ≈ environ 7.

**Conformité du système :** solution témoin (c) :

- résolution : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté K et au paracétamol,
- rapport signal/bruit : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté J.

**Limites :**

- impureté J : au maximum 0,2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10 ppm),
- impureté K : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (50 ppm),
- impureté F : au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent),
- toute autre impureté : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
- total des autres impuretés : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- limite d'exclusion pour le calcul du total des autres impuretés : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 105 °C sur 1,000 g de paracétamol.

**Cendres sulfuriques (2.4.14) :** au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de paracétamol.

#### DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de paracétamol dans un mélange de 10 ml. d'eau R et de 30 ml. d'acide sulfurique dilué R. Chauffez à reflux pendant 1 h et, après refroidissement, complétez à 100,0 ml. avec de l'eau R. A 20,0 ml. de solution, ajoutez 40 ml. d'eau R, 40 g de glace, 15 ml. d'acide chlorhydrique dilué R et 0,1 ml. de ferriure R. Titrer par le sulfate de cérium 0,1 M jusqu'à coloration jaune-vert. Effectuez un titrage à blanc. 1 ml. de sulfate de cérium 0,1 M correspond à 7,56 mg de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

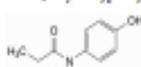
#### CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

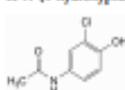
#### IMPURETÉS



A. N-(2-hydroxyphényl)acétamide,



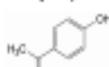
B. N-(4-hydroxyphényl)propanamide,



C. N-(3-chloro-4-hydroxyphényl)acétamide,



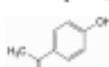
D. N-phénylacétamide,



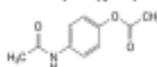
E. 1-(4-hydroxyphényl)éthanone,



F. 4-nitrophénol,



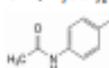
G. 1-(4-hydroxyphényl)éthanone-oxime,



H. acétate de 4-(acétylamino)phényle,



I. 1-(2-hydroxyphényl)éthanone,



J. N-(4-chlorophényl)acétamide (chloroacétamide),



K. 4-aminophénol.

## 2. Monographie de amidon de maïs

modifiée comme suit : entraîner les parcelles solides adhérentes au col du matras par lavage avec 25 ml. d'acide sulfurique R, continuer le chauffage jusqu'à obtention d'une solution limpide et ajouter 45 ml. de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R.

Substances oxydantes (2.5.50) : au maximum 20 ppm, calculé en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Dioxyde de soufre (2.5.29) : au maximum 50 ppm.

Fer (2.4.9) : au maximum 10 ppm.

Agitez 1,5 g d'amidon de blé avec 15 ml. d'acide chlorhydrique dilué R. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon de blé.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de blé.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10<sup>3</sup> UFC/g (2.6.12).

DMLT : critère d'acceptation 10<sup>2</sup> UFC/g (2.6.12).

Absence d'*Escherichia coli* (2.6.13).

Ø Absence de salmonelles (2.6.13).Ø

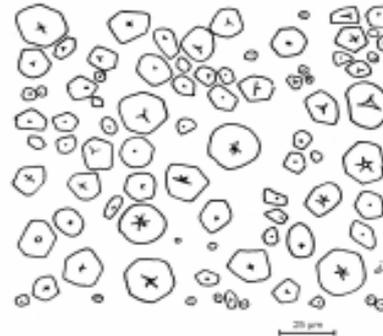


Figure 0344.-1. – Densité pour l'identification A de l'amidon de maïs

B. Chauffer à ébullition une suspension de 1 g d'amidon de maïs dans 50 ml. d'eau R pendant 1 min et refroidir. Il se forme un empis trouble et liquide.

C. A 1 ml. de l'empis obtenu dans l'identification B, ajouter 0,05 ml. de solution d'iode RI. Il apparaît une coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage.

01/2014:0344



### AMIDON DE MAÏS<sup>Ø</sup>

*Maydis amylum*

#### DÉFINITION

L'amidon de maïs est retiré du caryopse de *Zea mays* L.

#### • CARACTÈRES

Aspect : poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

La présence de grains ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle.Ø

#### IDENTIFICATION

A. Examen microscopique (2.8.25) en utilisant une solution de glycérol R à 50 pour cent V/V. L'amidon de maïs se présente en grains anguleux polyédriques de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 2 µm et environ 25 µm ou en grains arrondis ou sphéroïdaux de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 25 µm et environ 35 µm (figure 0344.-1). Ils comportent un hile central formé par une cavité distincte ou par 2-5 fissures étoilées et sont dépourvus de stries concentriques. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.

(1) Cette monographie a fait l'objet de processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.5. Harmonisation des pharmacopées.

#### ESSAI

pH (2.2.5) : 4,0 à 7,0.

A 5,0 g d'amidon de maïs ajouter 25,0 ml. d'eau exempte de dioxyde de carbone R. Agitez de façon continue à un rythme modéré pendant 60 s. Arrêtez l'agitation et laissez reposer pendant 15 min.

ØÉléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant une solution à 50 pour cent V/V de glycérol R, l'amidon de maïs ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.Ø

Substances oxydantes (2.5.50) : au maximum 20 ppm, calculé en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Dioxyde de soufre (2.5.29) : au maximum 50 ppm.

Fer (2.4.9) : au maximum 10 ppm.

Agitez 1,5 g d'amidon de maïs avec 15 ml. d'acide chlorhydrique dilué R. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon de maïs.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de maïs.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10<sup>3</sup> UFC/g (2.6.12).

DMLT : critère d'acceptation 10<sup>2</sup> UFC/g (2.6.12).

Absence d'*Escherichia coli* (2.6.13).

Ø Absence de salmonelles (2.6.13).Ø

### 3. Monographie de paracétamol de stéarate de magnésium

**Conformité du système : solution témoin (a) :**

- résolution : au minimum 10 entre les pics dus à l'acide picolique et à l'impureté B.

**Liste :**

- impureté B : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- impureté non spécifiée : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
- total des autres impuretés : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- limite d'absorption : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenir pas compte du pic correspondant à l'ion nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ).

**Impureté A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).**

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de picolate de magnésium dans 4 mL d'eau R et complétez à 50,0 mL avec du méthanol R.

Solution témoin (a). Dissolvez 60,0 mg d'acide glutamique R dans 50 mL d'eau R, puis complétez à 100,0 mL avec du méthanol R. Prélever 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du méthanol R.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'acide aspartique R et 10 mg d'acide glutamique R dans de l'eau R et complétez à 25 mL avec le même solvant. Prélever 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'eau R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : acide acétique glacial R, eau R, butanol R (20:30:50 V/V/V).

Dépot : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la solution de ninhydrine R et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

**Conformité du système : solution témoin (b) :**

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

**Liste :**

- impureté A : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent).

**Chlorures (2.4.4) : au maximum 500 ppm.**

Prélever 1,0 mL de solution S et complétez à 15,0 mL avec de l'eau R.

Nitrates. Examinez le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner dans l'essai des substances apparentées.

**Liste :**

- nitrates : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (200 ppm).

**Sulfates (2.4.13) : au maximum 0,1 pour cent.**

Prélever 1,5 mL de solution S et complétez à 15,0 mL avec de l'eau distillée R.

Arsenic (2.4.2, Procédé A) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 5,0 mL de solution S.

Fer (2.4.8) : au maximum 200 ppm.

Prélever 0,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'eau R.

Eau (2.5.12) : au maximum 0,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de picolate de magnésium.

**DOSAGE**

Dissolvez 0,100 g de picolate de magnésium dans 50 mL d'eau R et effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (2.5.11).

1 mL d'éthérate de sodium 0,1 M correspond à 2,431 mg de Mg.

**CONSERVATION**

En récipient étanche.

**IMPURETÉS**

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide (2S)-2-aminopentanedioïque (acide glutamique).



B. acide (2S)-2-[[[(2S)-5-méthoxyvalin-2-yl]carbamoyl]amino]pentanedioïque.

01/2015:0129  
corrigé 9.0



## MAGNÉSIIUM (STÉARATE DE)<sup>(1)</sup>

Magnesii stearas

**DÉFINITION**

Composé de magnésium et d'un mélange d'acides organiques solides, principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables, d'origine animale ou végétale.

**Teneur :**

- magnésium (Mg ; A, 24,305) : 4,0 pour cent à 5,0 pour cent (substance desséchée),
- acide stéarique dans la fraction des acides gras : au minimum 40,0 pour cent,
- somme des acides stéarique et palmitique dans la fraction des acides gras : au minimum 90,0 pour cent.

**♦ CARACTÈRES**

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.  $\blacklozenge$

**IDENTIFICATION**

Première identification : C, D.

Deuxième identification : A, B, D.

A. Point de solidification (2.2.10) : au minimum 53 °C, déterminé avec le résidu obtenu dans la préparation de la solution S (voir Essai).

B. Indice d'acide (2.5.1) : 195 à 210.

Dissolvez 0,200 g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.  $\blacklozenge$

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage de l'acide stéarique et de l'acide palmitique.

(1) Cette monographie est l'objet de projets d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 64. Harmonisation des pharmacopées.

Préparez des mélanges de la solution à examiner, de la solution de référence et de la solution à blanc dans les proportions suivantes : (1,00:1,0 V/V/V), (1,00:50,5 V/V/V), (1,0:1,00 V/V/V). À chaque mélange, ajoutez 50 µL de solution de modificateur, puis homogénéisez. Ces solutions contiennent respectivement 0 µg, 0,025 µg et 0,05 µg de plomb par millilitre, provenant de la solution de référence.

Source : lampe à cathode creusée au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation : four.

Tube : à revêtement pyrolytique, avec plate-forme intégrée.

Conditions opératoires : après selon le programme de température recommandé par le fabricant du spectromètre pour le plomb ; le programme suivant, donné à titre d'exemple, est approprié :

Étape	Température finale (°C)	Rampes (s)	Palier (s)
Désolvation	110	10	20
Caléfaction	400	10	30
Atomisation	2000	0	5

Nickel : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23, Procédé II).

Utilisez, pour préparer toutes les solutions aqueuses et pour rinciser la verrerie avant emploi, de l'eau préalablement distillée sur une résine échangeuse d'ions à lit mixte (fortement acide, fortement basique). Employez exclusivement des récipients ayant une trace ou caducature, en plomb et en nickel aussi faible que possible, et conservez toutes les solutions de nickel dans des récipients de verre borosilicaté. Nettoyez la verrerie avant emploi en la faisant tremper dans de l'acide nitrique 0,1 M chaud pendant 30 min, puis en rinçant avec de l'eau distillée.

Solution à blanc. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution de modificateur. Dissolvez 20 g de dihydrogénophosphate d'ammonium R dans de l'eau R, puis complétez à 100 mL avec le même solvant. On peut également utiliser un modificateur de matrice approprié recommandé par le fabricant du spectromètre.

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution de référence. Préparez une solution à 0,050 µg/mL de nickel à partir d'une solution à 0,2477 µg/mL de nitrate de nickel hexahydraté R diluée avec la solution à blanc.

Préparez des mélanges de la solution à examiner, de la solution de référence et de la solution à blanc dans les proportions suivantes : (1,00:1,0 V/V/V), (1,00:50,5 V/V/V), (1,0:1,00 V/V/V). À chaque mélange, ajoutez 50 µL de solution de modificateur, puis homogénéisez. Ces solutions contiennent respectivement 0 µg, 0,025 µg et 0,05 µg de nickel par millilitre, provenant de la solution de référence.

Source : lampe à cathode creusée au nickel.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : four.

Tube : à revêtement pyrolytique, avec plate-forme intégrée.

Conditions opératoires : après selon le programme de température recommandé par le fabricant du spectromètre pour le nickel ; le programme suivant, donné à titre d'exemple, est approprié :

Étape	Température finale (°C)	Rampes (s)	Palier (s)
Désolvation	110	10	20
Caléfaction	1000	20	30
Atomisation	2100	0	5

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de stéarate de magnésium.

† Contamination microbienne.

DGAT : critère d'acceptation 10<sup>6</sup> UFC/g (2.6.12).

DMLT : critère d'acceptation 10<sup>6</sup> UFC/g (2.6.12).

Absence d'*Escherichia coli* (2.6.13).

Absence de salmonelles (2.6.13). †

#### DOSAGE

Magnésium. Dans une fiole conique de 250 mL, introduisez 0,500 g de stéarate de magnésium. Ajoutez 20 mL d'un mélange à volumes égaux d'éthanol anhydre R et de butanol R, 5 mL d'acétylacétique concentré R, 5 mL de solution aqueuse chlorure d'ammonium pH 10,0 R, 50,0 mL d'acétate de sodium 0,1 M et 15 mg de mélange composé au précédent voir 1.1 R. Chauffez à 45-50 °C jusqu'à dissolution complète et titrez par le sulfate de zinc 0,1 M jusqu'à virage du bleu au violet. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'acétate de sodium 0,1 M correspond à 2,451 mg de Mg.

Acide stéarique et acide palmitique. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) : utiliser le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, dissolvez 0,10 g de stéarate de magnésium dans 5 mL de solution méthanolique de trifluorure de bore R. Chauffez à reflux pendant 10 min. Ajoutez 4 mL d'heptane R à travers le réfrigérant et chauffez à nouveau à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajoutez 20 mL de solution saturée de chlorure de sodium R. Agitez et laissez séparer les phases. Dessèche la phase organique sur 0,1 g de sulfate de sodium anhydre R (préalablement lavé avec de l'heptane R). Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'heptane R.

Solution témoin. Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner, en utilisant 50,0 mg d'acide palmitique SCR et 50,0 mg d'acide stéarique SCR au lieu du stéarate de magnésium.

Colonne :

- matrice : silice fondue,
- dimensions : 1 m 20 m, Ø 0,32 mm,
- phase stationnaire : macragel 20 000 R (épaisseur du film 0,5 µm).

Gas vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 2,4 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	70
	2 - 30	70 + 210
	30 - 41	210
Chambre à injection		230
Détecteur		200

Détecteur : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au stéarate de méthyle : palmitate de méthyle à environ 0,8.

Concentration du système : solution témoin :

- résolution : au minimum 1,0 entre les pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle ;
- *skew-type ratio* : au maximum 1,0 pour cent de la surface des pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle, déterminé sur 6 injections ; au maximum 1,0 pour cent pour le rapport des surfaces des pics dus au palmitate de méthyle à celle des pics dus au stéarate de méthyle, déterminé sur 6 injections.

# ANNEXE 4

## Bulletin d'analyse matière première



Site de production : Zone Industrielle Zighoud Youcef  
25306-CONSTANTINE - Algérie  
Téléphone : 00 213 31 66 88 73 / Télécopie 00 213 31 66 46 63  
00 213 31 91 65 73 / 00 213 31 91 02 46  
E-mail : biogalenic@bionet.dz

### BULLETIN D'ANALYSE MATIERE PREMIERE

Désignation : Paracétamol  
Lot n° : MP001/027  
N° lot fournisseur : 1711270  
N° Analyse : MP 383/17

Date d'analyse : 05/05/18

Date de fabrication : 09-2017  
Date de péremption : 09-2021  
Référence méthode : Pharmacopée Européenne 8ème édition

Analyse :	Normes :	Résultats :
<b>Caractères :</b>		
-Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
-Solubilité	Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool très peu soluble dans le chlorure de méthylène.	Conforme
<b>Identification :</b>		
A/ Point de fusion (2.2.14)	168°C à 172°C	170.75°C
B/ Absorbance spécifique à 249nm (2.2.25)	860 à 980	866.071
D/ Réaction avec le dichromate de potassium	Positive	Conforme
E/ Réaction de l'acétyl (2.3.1)	Positive	Conforme
<b>Essai :</b>		
-Métaux lourds (2.4.8)	≤20ppm	Conforme
-Cendres sulfuriques (2.4.14)	≤0.1%	0.07 %
-Perte à la dessiccation (2.2.32)	≤0.5%	0.04 %
-Substance apparentées	Positive	Conforme
<b>Dosage :</b>		
« Paracétamol »	99.0% à 101.0%	99.17%
VISA RESPONSABLE LABORATOIRE PHYSICO-CHIMIE		VISA PHARMACIEN RESPONSABLE
ACCEPTÉ	REFUSE	ACCEPTÉ

**BULLETIN D'ANALYSE MATIERE PREMIERE**

Désignation : Paracétamol DCP-4  
Lot n° : MP002/332  
N° lot fournisseur : 1703432  
N° Analyse : MP 042/18

Date d'analyse : 15/04/18

Date de fabrication : 10-2017

Date de péremption : 10-2020

Référence méthode : *Pharmacopée Européenne 8ème édition et fournisseur*

Analyse :	Normes :	Résultats :
<b>Caractères :</b>	Poudre granuleuse blanche sans odeur	Conforme
<b>Identification :</b>		
• Paracétamol	Coloration bleu-violet avec la solution FeCl3	Conforme
• Polyvinylpyrrolidone	Coloration rouge foncée avec une solution d'iode 0.5N.	Conforme
<b>Essai :</b>		
• 4-Aminophénol	≤0.005%	Conforme
• Métaux lourds	≤20ppm	Conforme
• Cendres sulfuriques	≤0.1%	0.07 %
• Perte à la dessiccation	≤1.5%	0.84 %
<b>Dosage :</b> Titrimétrie « Paracétamol »	94.6% à 97.4%	95.81%
VISA RESPONSABLE LABORATOIRE PHYSICO-CHIMIE		VISA PHARMACIEN RESPONSABLE
ACCEPTÉ	REFUSÉ	ACCEPTÉ
REFUSÉ	REFUSÉ	REFUSÉ

\*Résultat fournisseur

### BULLETIN D'ANALYSE MATIERE PREMIERE

Désignation : Stéarate de magnésium  
 Lot n° : MP009/042  
 N° lot fournisseur : C741922  
 N° Analyse : MP035/18  
 Date d'analyse : 19/04/2018  
 Date de fabrication : 07/2017  
 Date de péremption : 07/2021  
 Référence méthode : Pharmacopée Européenne 8ème édition

Analyse :	Norme :	Résultat :
<b>Caractères :</b>	Poudre blanche très fine, légère onctueuse au toucher	Conforme
-Solubilité :	-Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.	Conforme
<b>Identification :</b>		
B) Indice d'acide (2.5.1)	195 à 210	199.472
D) Réaction du magnésium (2.3.1)	Positive	Conforme
<b>Essai :</b>		
-Solution S	Positive	Conforme
-Acidité ou alcalinité	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.5ml d'HCl ou de NaOH (0.01M)	Conforme
-Chlorures (2.4.4)	≤0.1%	Conforme
-Sulfates (2.4.13)	≤0.5%	Conforme
-Perte à la dessiccation (2.2.32)	≤6.0%	0.021%
<b>Dosage : (Magnésium)</b>		
Titrimétrie	4 à 5 %	4.39 %
VISA RESPONSABLE LABORATOIRE PHYSICO-CHEMIE		VISA PHARMACIEN RESPONSABLE
ACCEPTÉ	REFUSE	ACCEPTÉ
REFUSE	REFUSE	REFUSE

### BULLETIN D'ANALYSE MATIERE PREMIERE

Désignation : Amidon de maïs  
 Lot n° : MP008/046  
 N° lot fournisseur : E4372  
 N° Analyse : MP249/17

Date d'analyse : 30/04/18

Date de fabrication : 03/17

Date de péremption : 03/22

Référence méthode : Pharmacopée Européenne 8ème édition

Analyse :	Normes :	Résultats :
<b>Caractères</b>	Poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine qui crisse sous la pression des doigts	Conforme
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%.	Conforme
<b>Identification</b>		
A-Examen microscopique	positive	Conforme
B- chauffage et refroidissement	empois trouble et liquide	Conforme
C- Réaction avec Iode	Coloration rouge-orange à bleu qui disparaît par chauffage	Conforme
<b>Essai</b>		
Éléments étrangers	Pas de grains d'amidon d'origine étrangers	Conforme
Perte à la dessiccation (2.2.32)	≤15%	9.09%
Cendres sulfuriques (2.4.14)	≤0.6%	0.16%
pH (2.2.3)	4.0 à 7.0	6.85
Substances oxydantes (2.5.30)	≤20ppm	Conforme
VISA RESPONSABLE LABORATOIRE PHYSICO-CHIMIE		VISA PHARMACIEN RESPONSABLE
ACCEPTÉ	REFUSE	ACCEPTÉ      REFUSE

# ANNEXE 5

## Expandol

PARACÉTAMOL 500 mg & 1000 mg

### COMPOSITION

Paracétamol	500 mg
Paracétamol	1000 mg

Sous forme de Paracétamol CC.

Excipients: Amidon de maïs, Bétaïne de magnésium.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables. Boîte de 20 (EXPANDOL 500 mg).  
Comprimés sécables. Boîte de 10 (EXPANDOL 1000 mg).

### CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

Ce médicament est un analgésique, antipyrétique.

### DANS QUEL CAS UTILISER CE MÉDICAMENT

#### (Indications Thérapeutiques)

Il est indiqué en cas de douleurs et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, contusions, règles douloureuses.

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant pesant plus de 50 kg (environ 15 ans).

Lire attentivement la rubrique "Comment utiliser ce médicament".

Pour les enfants pesant moins de 50 kg, il existe d'autres présentations de paracétamol demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

### ATTENTION!

#### DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MÉDICAMENT

Ne prenez jamais ce médicament dans les cas suivants:

- \* Allergie connue au paracétamol, ou à l'un des constituants.
- \* Maladie grave du foie.

#### Précautions particulières

- \* Si la douleur persiste plus de 5 jours, ou la fièvre plus de 3 jours, ou en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, ne pas continuer le traitement sans l'avis de votre médecin.
- \* En cas de maladie grave du foie ou des reins, il est nécessaire de consulter votre médecin avant de prendre du paracétamol.

#### Mises en garde

En cas de surdosage ou de prise par erreur d'une dose trop élevée, consultez immédiatement votre médecin.

Ce médicament contient du paracétamol. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée (cf. Rubrique Comment utiliser ce médicament?).

### GROSSESSE & ALLAITEMENT

Le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### Prise en utilisation d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

### COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT

#### EXPANDOL 1000 mg

Attention: Cette présentation contient 1000 mg (1g) de paracétamol par comprimé. Ne pas prendre 2 comprimés à la fois.

En raison de son dosage, ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans).

La posologie usuelle est de 40 comprimés à 500 mg ou 1 comprimé à 1000 mg par prise selon l'intensité de la douleur, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés (EXPANDOL 1000 mg) ou 6 comprimés (EXPANDOL 500 mg) par jour.

Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la dose maximale peut être augmentée jusqu'à 4g de paracétamol par jour, soit 4 comprimés par jour (EXPANDOL 1000 mg) ou 8 comprimés (EXPANDOL 500 mg).

NE JAMAIS PRENDRE PLUS DE 4 GRAMMES DE PARACÉTAMOL PAR JOUR (en tenant compte de tous les médicaments contenant du paracétamol dans leur formule). Toujours respecter un intervalle de 4 heures minimum entre les prises.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

En cas de maladie grave des reins (insuffisance rénale sévère), les prises seront espacées de 8 heures minimum. Ne pas dépasser 3 comprimés (EXPANDOL 1000 mg) ou 6 comprimés (EXPANDOL 500 mg) par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet du médicament est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### Voie orale

Les comprimés sont à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

Si vous avez pris plus que vous n'auriez dû de ce médicament Prévenez immédiatement un médecin.

Si vous oubliez de prendre ce médicament: Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

### EFFETS INDÉSIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables:

\* Dans certains cas rares, il est possible que survienne une éruption ou une rougeur vives ou une réaction allergique. Elles ne manifestent par un gonflement du visage et du cou ou par un malaise brutal avec chute de la pression artérielle. Il faut immédiatement arrêter de traitement, aviser votre médecin et ne plus jamais reprendre de médicaments contenant du paracétamol.

\* Exceptionnellement, des modifications biologiques nécessitant un contrôle de bilan sanguin ont pu être observées: leur anormalement bas de certains éléments du sang (plaquettes) pouvant se traduire par des saignements de nez ou des gingivites. Dans ce cas, consultez un médecin.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption, figurant sur le blister et sur la boîte.

Fabricant en:

**BIOGALENIC**

Zi Zighoud Youcef  
25200 Constantine - Algérie

**Nom et prénom :** Bouchareb Amina

**Nom et prénom :** Hayoun Wassila

**Date de soutenance :** 28 / 06 / 2018

**Thème : contrôle qualité physico-chimique**  
**Application aux matières premières « Expandol 500 et 1000 mg »**

**Résumé :**

La conformité des matières premières à usage pharmaceutique permet d'avoir une vision exacte et détaillée du niveau de la qualité, ce qui renforce la confiance d'un médicament.

L'objectif de ce travail est le contrôle physico-chimique des matières premières du médicament Expandol 500 et 1000mg comprimé réalisé au sein du laboratoire BIOGALENIC, à fin d'étudier, d'apprécier et d'évaluer les résultats pour assurer que les matières premières de ce médicament produite sont bien maîtrisés.

Différentes analyses de contrôle physico-chimique des matières premières (principe actif, excipients) ont été réalisées : un contrôle visuel pour vérifier l'aspect, la solubilité dans différents solvants, point de fusion, métaux lourds, perte à la dessiccation, cendres sulfuriques, dosage, examen microscopique, indice d'acide, substances oxydants, spectrophotomètre UV/VIS et HPLC...etc.

Les résultats sont considérés comme conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont similaires aux normes données dans les pharmacopées européennes suivantes : 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> éditions et le certificat de fournisseur.

Les matières premières (Paracétamol DCP-4, Stéarate de magnésium et Amidon de maïs) d'Expandol 500 et 1000mg sont de bonne qualité physico-chimique.

**Mot clés :** Matières premières, contrôle physico-chimique, Expandol 500 et 1000 mg, Paracétamol DCP-4, pharmacopée européenne.

Société BIOGALENIC, la zone industrielle Zighoud Youcef 25000 Constantine.

**Jury d'évaluation :**

**Président de jury:** Mr KACEM CHAUCHE N.

**Prof. UFM. Constantine 1.**

**Rapporteur :** Mme CHOUARFA F.

**Dr. UFM. Constantine 1.**

**Examineur:** Mme MOSBAH A.

**Dr. UFM. Constantine 1.**

**Maitre de stage :** Mme BENLAHZIL I.

**Société BIOGALENIC**