

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

MESSAADI Amira

SEDDA Rabea

Thème :

**Contrôle de qualité physicochimie et microbiologique d'un
médicament antihistaminique de forme liquide
HISTAGAN® 0,01 %**

Melle BELALIA Nawel

Maître de conférences B FS-UMBB

Présidente

Mme AKROUM-AMROUCHE Dahbia

Maître de conférences B FS-UMBB

Promotrice

Mme KORICHE Nesrine

Maître de conférences B FS-UMBB

Examinatrice

2019/2020



DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail :

A l'être le plus cher de ma vie, ma mère qui n'a jamais cessé de me soutenir dans le bien comme dans le mal, maman que dieu te protège et prolonge ta vie car vous êtes la lumière qui éclaircie mon chemin,

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir soutenir, que dieu te garde mon papa,

A ma très cher sœur Manel, son marie, et leurs filles,

A ma petite ange et le sourire de ma vie Wiem que vos souhaits les plus fous se réalisent,

A toute ma famille, et mes amis, à mon binôme Rabea et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je leur die merci.

Amira



DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail à :

*A mes chers, père et mère, qui sans eux rien n'aurait
pu être fait,*

A mes chers grands-parents,

A mes chers sœurs et frères,

A toute ma famille,

A toutes celles et ceux qui me sont chers,

Et À tous ceux qui auront le plaisir de lire ce mémoire

Rabea

Remerciements

En premier lieu, nous remercions Dieu le tout Puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.

*Nous tenons à remercier particulièrement notre promotrice **Mme AKROUM-AMROUCHE Dahbia**, maître de conférences à l'université de Boumerdès UMBB, pour Son aide, ses encouragements et ses conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire. Ainsi que pour sa confiance, sa patience et ses orientations, qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nous voulons adresser nos vifs remerciements à **Mme BELALIA Nawel**, Maître de Conférences à l'Université de Boumerdès UMBB, pour avoir accepté d'être la présidente de notre jury de mémoire et à qui nous exprimons notre profond respect.*

*Nous remercions également grandement **Mme KORICHE Nesrine**, Maître de Conférences à l'Université de Boumerdès UMBB, d'avoir accepté d'examiner notre travail et à qui nous exprimons notre profond respect.*

Nous souhaitons remercier SAIDAL d'Alger, qui nous a ouvert ses portes. Merci à tout le personnel pour leurs soutiens et aides.

Enfin merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé directement ou indirectement à l'élaboration de ce mémoire.

ملخص :

من أجل الحصول دائماً على إجراء علاجي متطابق مع نفس المنتج الصيدلاني، يجب أن يكون لهذا الأخير خصائص ثابتة ومحددة تماماً.

الهدف من هذا العمل هو دراسة مراقبة جودة الدواء HISTAGAN® 0.01 ٪ شراب، المكون النشط من النوع الأول من مضادات الهيستامين. تم إجراء سلسلة من الفحوصات الفيزيائية والكيميائية (HPLC) ، الأشعة فوق البنفسجية والميكروبيولوجية في مجموعة الصيدلانية الجزائرية صيدال. تم تنفيذ الجزء العملي على الشكل الخام (المادة الخام) والشكل التجاري (المنتج النهائي).

كلمات مفاتيح : مراقبة النوعية، مضادات الهيستامين، استاقلان 0.01%

ABSTRACT:

In order to obtain always identical therapeutic action with the same pharmaceutical product, the latter must have constant and perfectly defined characteristics.

The aim of this work is to study the quality control of the drug HISTAGAN® 0.01% syrup, whose active ingredient is a type 1 antihistamine. A series of physico-chemical (HPLC, Ultra-violet) and microbiological checks were carried out at the Algerian pharmaceutical group SAIDAL.

The practical part was carried out on the raw form (raw material) and the commercial form (finished product).

Key Words: HISTAGAN® 0.01%, Antihistamine, quality control.

Résumé:

Afin d'obtenir une action thérapeutique toujours identique avec un même produit pharmaceutique, ce dernier doit présenter des caractéristiques constantes et parfaitement définies.

Le but de ce travail consiste à l'étude du contrôle de qualité du médicament HISTAGAN® 0,01% sirop dont son principe actif est un antihistaminique de type 1.

Une série de contrôle physico-chimique (HPLC, Ultra-violet) et microbiologique ont été effectués au sien du groupe pharmaceutique algérien SAIDAL.

La partie pratique a été réalisée sur la forme brute (matière première) et la forme commerciale (produit fini).

Mots clés : HISTAGAN® 0,01%, Antihistaminique, contrôle de qualité.

SOMMAIRE

Dédicace

Remerciements

Résumé

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale 1

CHAPITRE I : Généralité sur les médicaments

I.1. Le médicament	2
I.1.1. Définition d'un médicament	2
I.1.2. La composition d'un médicament	2
I.1.2.1. Principe actif :	2
a. Définition	2
b. Les différentes origines de principe actif	2
I.1.2.2. Excipient :	4
a. Définition	4
b. Rôle de l'excipient	4
I.1.2.3. L'eau	4
a. Les eaux inscrites à la pharmacopée	4
b. Les modes de purification des eaux :	5
I.1.3. Méthode de conservation des médicaments	6
I.1.4. Causes d'altération des médicaments	6
I.1.5. Le conditionnement d'un médicament	6
I.1.5.1. Types de conditionnement	6
a. Conditionnement primaire	6
b. Conditionnement secondaire	7
c. Conditionnement unitaire	7
I.1.5.2. Articles de conditionnement	7
I.1.6. Les différents types des médicaments	7
I.1.6.1. Médicament princeps	7
I.1.6.2. Médicament générique	7
I.1.7. Dénomination des médicaments	7
I.1.7.1. La dénomination scientifique ou le nom chimique	7
I.1.7.2. La dénomination commune internationale (DCI)	8
I.1.7.3. La dénomination commerciale	8

I.1.8. Les voies d'administration des médicaments	8
I.1.9. Le devenir d'un médicament dans l'organisme	9
1.L'Absorption d'un médicament	9
2.La distribution	9
3.Le métabolisme	9
4.L'élimination	9
I.1.10. Les grandes utilisations des médicaments	10
1.Les médicaments symptomatiques	10
2.Les médicaments curatifs	10
3.Les médicaments préventifs	10
4.Les médicaments substitutifs	10
I.1.11.Etapes de développement d'un médicament	10
I.1.12. Les formes pharmaceutiques des médicaments	11
1. Les formes solides	12
2.Les formes pâteuses	12
3. Les formes liquides	13
I.2. Contrôle de qualité d'un médicament	16
I.2.1. Qualité d'un médicament	16
I.2.2. Contrôle de qualité	17
I.2.2.1. But de contrôle de qualité	17
I.2.2.2. Contrôle physico-chimique	17
A. Méthodes chromatographiques	18
B. La spectrophotométrie	18
I.2.2.3. Contrôle microbiologique	19
I.3. HISTAGAN® 0,01%	19
I.3. 1. L'histamine	19
a-Définition	19
b-Rôle physiologiques	22
c-Mécanisme d'action de l'histamine	22
d-Les récepteurs de l'histamine	24
e-Les effets de l'histamine	27
I.3.2. Les antihistaminiques	28
a)Définition	28
b) Les différents types d'antihistaminiques	28
I.3.3. Présentation de médicament HISTAGAN® 0,01%	31
I.3.3.1. Définition	31
I.3.3.2. L'effet de l'HISTAGAN	31
I.3.3.3. Mécanisme d'action	31
I.3.3.4. Les composants de HISTAGAN® 0,01% :	32
3.3.4.1. Principe actif	32
a) Définition	32
b) Dénomination chimique	33
c) Formule brute	33
3.3.4.2. Excipient	33
a) Définition	33
b) Dénomination chimique	33
c) Formule brute	33
d) Rôle	34
I.4. Généralités sur le groupe « SAIDAL»	34
I.4.1. Présentation du site de travail SAIDAL	34

I.4.2. Historique du groupe SAIDAL	35
I.4.3. Organisation du groupe SAIDAL	35

CHAPITRE II : Matériels et méthodes

II.1. Introduction	38
II.2. Contrôle physico-chimique	38
II.2.1. Contrôle des matières premières	38
II.2.1.1. Contrôle physico-chimique de principe actif (Dexchlorophéniramine maléate)	38
2.1.1.1. Equipement, matériels et systèmes	38
2.1.1.2. Caractère organoleptique	39
a) Aspect	39
b) Solubilité	39
2.1.1.3. Identification	39
a) Point de fusion	39
b) Spectrophotométrie d'absorption d'infrarouge.	39
2.1.1.4. Essai	40
a) Perte à la dessiccation	40
b) Cendres sulfuriques	40
c) Détermination du pH	41
d) Pouvoir rotatoire spécifique	41
2.1.1.5. Dosage du principe actif	41
a) Dosage par potentiomètre	41
b) Dosage par Chromatographie en phase gazeuse	42
c) Dosage par chromatographie liquide (CL)	44
II.2.1.2. Contrôle physico-chimique de l'excipient « Parahydroxybenzoate de méthyle » (Nipagine)	46
2.1.2.1. Equipement, matériels et systèmes	46
2.1.2.2. Caractère organoleptique	47
a) Aspect	47
b) Solubilité	47
2.1.2.3. Identification	47
a) Point de fusion	47
b) Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge	47
c) Chromatographie sur couche mince (CCM)	47
2.1.2.4. Essai	48
a) Cendres sulfuriques	48
b) Acidité	49
2.1.2.5. Dosage	49
a) Chromatographie liquide (l'essai des substances apparentées)	49
b) Chromatographie liquide selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante	50

II.2. Contrôle du produit fini (HISTAGAN® 0,01%)	51
II.2.1-Equipement et matériels	52
II.2.2. Méthode	52
II.2.2.1. Caractères organoleptiques	52
II.2.2.2. Essai	52
a) Densité	52
b) Détermination du pH	52
c) Volume moyen	52
II.2.2.3. Dosage	53
II.3. Contrôle microbiologique du produit fini	55
II.3.1. Equipement et matériels	55
II.3.2. Les protocoles opératoires du contrôle microbiologique	56

CHAPITRE III : Résultats et discussions

III.1. Introduction	58
III.2. Résultats du contrôle des matières premières	58
III.2.1. Principe actif	58
III.2.2. Résultats du contrôle de l'excipient Nipagine	59
III.2.3. Discussion	60
III.3. Résultats du contrôle physicochimique du produit fini	64
III.3.1. Aspect du produit	64
III.3.2. Densité	64
III.3.3. Mesures de pH	65
III.3.4. Volume moyen	65
III.3.5. Dosage de Nipagine et de dexchlorophéniramine	6
III.4. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini HISTAGAN® 0,01%	68
III.5. Discussions	68
Conclusion générale	70
Références bibliographiques	71
Annexes	75

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

ACt : Article de conditionnement.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMPc : L'adénosine monophosphate cyclique.

BPF : Bonne pratique de fabrication.

C° : Degré Celsius.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CD4 : Cluster de différenciation.

CL : Chromatographie liquide.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse.

DAG : Diacyl glycérol.

DC : Cellule dendritique.

DCI : Dénomination commune chimique.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DLMT : Dénombrement des levures et moisissures totaux.

EC : Commission des enzymes.

EPE : Entreprise publique économique.

g : gramme.

GDC : Gué de Constantine.

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance.

IgE : Immunoglobuline de type E.

IL : Interleukine.

IR : Infrarouge.

M : Molaire (mol/litre).

MP : Matière première.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PA : Principe actif.

PCA : Pharmacie centrale algérienne.

PSO : Produit semi ouvert.

RGO : Reflux gastro-oesophagiens.

RMN : Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

SCR : Substance chimique de référence.

SM : Spectroscopie de masse.

TNF : Facteur de nécrose tumoral.

UV : Ultraviolet.

Liste des tableaux

CHAPITRE I : Revue bibliographique

Tableau I.1	Les caractéristiques des récepteurs de l'histamine.	26
Tableau I.2	Effets de l'histamine et récepteurs impliqués	27
Tableau I.3	Classification des antihistaminiques H1 selon l'ANSM.	29
Tableau I.4	Différences entre les antihistaminiques H1 de première et de deuxième génération	30
Tableau I.5	Historique de SAIDAL.	35

CHAPITRE II : Matériels et Méthodes

Tableau II.1	Préparation du gaz vecteur et des solutions (chromatographie liquide)	43
Tableau II.2	Préparation de la phase mobile et des solutions (chromatographie liquide)	45
Tableau II.3	Préparation de la phase mobile et des solutions (CCM)	47
Tableau II.4	Préparation de la phase mobile et des solutions (chromatographie liquide)	49
Tableau II.5	Préparation des solutions pour le dosage simultané du principe actif et de l'excipient (chromatographie liquide)	53
Tableau II.6	Tests du contrôle microbiologique du sirop HISTAGAN® 0,01 %.	56

CHAPITRE III : Résultats et discussions

Tableau III.1	Résultats d'analyse de dexchlorophéniramine de maléate (principe actif)	57
Tableau III.2	Résultats du contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine)	58
Tableau III.3	Aspect de produit fini	63
Tableau III.4	Résultats de densité	64
Tableau III.5	Résultats du pH	64
Tableau III.6	Résultats du volume moyen	64
Tableau III.7	Résultats du contrôle microbiologique du produit fini	67

Liste des figures

CHAPITRE I : Revue bibliographique

Figure I.1	Les voies d'administration des médicaments.	8
Figure I.2	Les différentes étapes de développement d'un médicament.	11
Figure I.3	Les étapes de fabrication d'un sirop.	16
Figure I.4	La structure chimique de l'histamine.	20
Figure I.5	La transformation de l'histidine en histamine.	20
Figure I.6	Etapes de formation de l'histamine dans les axones cérébraux.	21
Figure I.7	Stockage et libération de l'histamine dans les mastocytes et les polynucléaires.	21
Figure I.8	Mécanismes de synthèse des IgE et de la libération de l'histamine	23
Figure I.9	Activité biologique de l'histamine.	23
Figure I.10	Fixation de l'histamine sur le récepteur H1 sans antihistaminique H1 (A) et avec antihistaminiques H1 (B).	28
Figure I.11	La forme d'emballage et le flacon de HISTAGAN ® 0,01 %.	31
Figure I.12	Mécanisme d'action de la réaction anaphylactique.	32
Figure I.13	La structure chimique de la Dexchlorpheniramine.	33
Figure I.14	La structure chimique de parahydroxybenzoate.	34
Figure I.15	Répartition géographique des unités SAIDAL.	36

Chapitre II. Matériels et Méthodes

Figure II.1	Impuretés spécifiées A et B	42
Figure II.2	Impuretés spécifiées A, B, C et D.	51

Chapitre III. Résultats et discussions

Figure III.1	Spectre infrarouge de l'excipient Nipagine.	61
---------------------	---	----

Figure III.2	Spectre infrarouge de référence de l'excipient Nipagine SCR.	62
Figure III.3	Aspect final du produit	63
Figure III.4	Chromatogramme de l'HPLC de produit fini (a) et de Nipagine standards (b)	66
Figure III.5	Chromatogramme de l'HPLC de produit fini (a) et de dexchlorophéniramine standards (b)	66

Introduction

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments aux services de la santé humaine et animale et qui a joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des dernier siècles (Mial, 2018).

Le mot contrôle peut être utilisé dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. On peut alors dire que le contrôle consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies. Pour les produits pharmaceutiques que ce soit solide, semi-solide et liquide, il s'agit souvent de vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché « AMM » ou à la pharmacopée. La vérification étant généralement suivie d'un tri entre entité conforme et non conforme.

HISTAGAN®0.01% est un traitement de la classe pharmaco thérapeutique allergologie. C'est un antihistaminique indiqué lors d'une manifestation allergique diverses, son principe actif est le dexchloropheniramine. Le présent travail consiste à:

- Déterminer les effets exercés par le sirop antihistaminique **HISTAGAN®0.01%** pour alléger les symptômes de la réaction allergique,
- Suivre la fabrication du sirop antihistaminique **HISTAGAN®0.01%** et à
- Réaliser des contrôles de qualité physicochimiques et bactériologiques qui assure la conformité de ce produit et permet de le commercialiser.

Ce mémoire est organisé en trois chapitres comme suit :

Le premier chapitre concerne une étude bibliographique renfermant des généralités sur les médicaments, le contrôle de qualité, l'histamine, le médicament antihistaminique **HISTAGAN®0.01%** et son mécanisme d'action.

Le seconde chapitre concerne l'expérimental où les différents instruments, méthodes de caractérisation et du dosage sont présentés.

Le dernier chapitre concernera donc la discussion des résultats.

Enfin, nous terminons par une conclusion générale qui récapitule l'essentiel du travail.

Chapitre I : Revue bibliographique

I.1. Le médicament :

I.1.1. Définition d'un médicament :

Le médicament est un mot d'origine latine (médicamentum) dont la première apparition date de 1314 « Il le définit comme une substance employée pour traiter une affection ou bien une manifestation morbide », (Helali, 1989).

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques (Pebret, 2005).

I.1.2. La composition d'un médicament :

Un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs d'origine divers et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit.

I.1.2.1. Principe actif :

a. Définition :

Le principe actif ou une substance active est définie comme toute substance destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'elle est utilisée dans la production d'un médicament, devient une substance active du médicament, de telles substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou un autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à produire un effet sur la structure et la fonction du corps (karai and Hamoudi, 2018).

b. Les différentes origines de principe actif :

***Origine biologique :** L'extraction se fait à partir des êtres vivants, par exemple des animaux, végétaux, micro-organismes (Allo et al., 2005).

***Origine végétale :** L'utilisation des plantes en thérapeutique s'appelle la phytothérapie. Bien que cette science soit assimilée à une thérapeutique ancienne, traditionnelle et sans

danger, c'est une technique d'avenir. Déjà, à l'heure actuelle, 60 % des médicaments sont entièrement d'origine végétale, et 20 % le sont en partie (Allo et *al.*, 2005). La partie d'un végétal récolté à des fins thérapeutiques est appelée drogue végétale et on doit préciser son moment de récolte ainsi que son état (frais ou sec). Les principes actifs issus de végétaux sont :

- **Les alcaloïdes** : substances organiques azotées telles que la quinine extraite du quinquina et la morphine extraite du pavot (Sanogo, 2006).
- **Les hétérosides** : substances formées d'une partie non sucrée et d'une sucrée appelée génine ou aglycone telles que la digitaline extraite de la digitale (Luckner, 1984).

***Origine animal** : L'utilisation d'organes, glandes, tissus humains ou animaux en thérapeutique s'appelle l'opothérapie. Par exemple, l'huile de foie de morue, Maxepa®, ou des hormones comme la FSH ou LH utilisées comme inducteurs de l'ovulation, qui sont extraites de l'urine de femme enceinte (Beccalossi, 2020).

***Origine microbologique** : Les principes actifs sont extraits de micro-organismes. Par exemple, les vaccins sont obtenus à partir de bactéries ou virus atténués ou tués. Certains micro-organismes cultivés sécrètent des substances utilisées en thérapeutique : le penicillium (Becker et *al.*, 2020 ; Rosini et *al.*, 2020).

***Origine minéral** : L'utilisation des minéraux en thérapeutique est très ancienne, avant même l'existence de la chimie moderne. On distingue :

- Les produits naturels purifiés : par exemple, le soufre, l'eau, l'argile...
- Les produits obtenus par les réactions de chimie minérale : par exemple, sel de bismuth, le bicarbonate de sodium (krebs, 2006).

***Origine synthétique** : Ces médicaments sont obtenus :

- **Par biosynthèse** : le principe actif est reproduit par synthèse, soit pour des raisons d'économie car il est parfois moins cher de le fabriquer que de l'extraire, soit par sécurité ;
- **Par hémi synthèse** : dans ce cas, les substances naturelles existes sont modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et diminuer leurs effets secondaires. Par exemple : les antispasmodiques de synthèse (Sofowora, 2010).
- **Par synthèse totale** : ces principes actifs, créés de manière entièrement synthétique, n'existent pas à l'état naturel. Par exemple : les sulfamides.

***Origine biotechnologique :** C'est une technique très élaborée basée sur le génie génétique, le but est d'isoler des cellules vivantes et leur faire produire des substances d'intérêt thérapeutique. Les ordres sont donnés à la cellule productrice sous forme d'ADN recombiné et injecté. Par exemple. L'interféron, l'insuline humaine, les hormones de croissance (Allo et *al.*, 2005).

I.1.2.2. Excipient :

a. Définition :

L'excipient vient du latin excipere « recevoir » : reçoit le principe actif. Tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont généralement des excipients. C'est une substance qui est généralement inactive sur le traitement de la pathologie mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe médicamenteux ; il est appelé véhicule ou adjuvant, sa principale qualité est l'inertie vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme (Abbou, 2016).

b. Rôle de l'excipient :

- ✓ Son rôle va être de faciliter l'administration des principes actifs, d'améliorer leur efficacité, et d'assurer la stabilité et la conservation du médicament.
- ✓ A l'origine le but de l'excipient est de transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption par l'organisme et sa propriété principale était l'inertie vis-à-vis du principe actif, vis-à-vis de l'organisme et vis-à-vis du conditionnement.
- ✓ L'excipient participe également de plus en plus à une meilleure biodisponibilité du principe actif par contre ses effets notoires doivent être pris en compte.
- ✓ Chaque excipient est défini par des caractères physiologiques et technologiques. Ils sont d'origine naturelle, synthétique ou semi synthétique. Ils peuvent être classés selon leur constitution chimique ou selon leur forme physique : solide, liquide, pâteuse ou gazeuse (Aleeva et *al.*, 2009).

I.1.2.3. L'eau :

L'eau est l'excipient ou le véhicule le plus utilisé en pharmacie (Le Hir et *al.*, 2009). Les eaux inscrites à la pharmacopée sont :

- **L'eau potable :** C'est une eau destinée à l'alimentation humaine et des textes officiels donnent ses limites en sels minéraux et surtout les normes de contamination microbienne autorisées.

- **L'eau purifiée** : Elle convient pour de nombreuses formes pharmaceutiques sauf pour les préparations injectables. Elle est préparée soit par distillation soit par tout autre procédé approprié à partir de l'eau potable.
- **L'eau pour préparation injectables** : Elle est obtenue à partir de l'eau potable ou l'eau purifiée à laquelle on fait subir une distillation et cette eau doit satisfaire aux essais des préparations injectables.
- **L'eau pour hémodialyse** : Elle est obtenue par les mêmes moyens que l'eau purifiée mais sa teneur en aluminium et autres métaux doit respecter celles imposées par la pharmacopée (Aleeva et *al.*, 2009).

Les modes de purification des eaux sont divers dont on cite :

- **La distillation** : Il faut prendre des précautions pour obtenir une eau pure, on va donc éliminer la première partie d'eau distillée recueillie puis on va ensuite régulariser une ébullition pour éviter le primage. On arrête la distillation quand la marmite contient encore $\frac{1}{4}$ d'eau pour éviter la décomposition des substances minérales qui viendraient souiller l'eau recueillie et on va proscrire le contact avec l'air car l'eau distillée peut être contaminée.
- **La permutation** : C'est un échange d'ions qui conduit à une déminéralisation.
- **Osmose inverse** : Il se produit un phénomène d'osmose lorsque 2 solutions salines de concentrations différentes sont séparées par une membrane semi perméable. L'eau va donc passer de la solution la moins concentrée vers la plus concentrée et grâce à une pression exercée sur le compartiment contenant la solution concentrée on va inverser le phénomène et l'eau va passer du milieu le plus concentré vers le milieu dilué et cette technique permet d'obtenir une eau purifiée.
- **L'ultra filtration** : Les molécules organiques, les parties non dissoutes, les micro-organismes et les virus sont éliminés par une filtration sous pression (Aleeva et *al.*, 2009).

I.1.3. Méthode de conservation des médicaments :

Plusieurs opérations sont réalisées sur le site de production au cours de la conservation pour des buts bien précis, dont on cite :

- ✓ La stérilisation, élimine les microorganismes et évite la dégradation des médicaments ;
- ✓ La filtration, élimine les impuretés et participe à une bonne conservation.
- ✓ Faire le vide dans le conditionnement avant le remplissage évite au produit d'être en contact avec l'air.
- ✓ L'utilisation des flacons teintés aux cours de conditionnement pour les médicaments sensible à la lumière.
- ✓ L'utilisation des conservateurs(les antioxydants et les antimicrobiens) pour toutes les formes du médicament (Allo et *al.*, 2005).

I.1.4. Causes d'altération des médicaments :

Elles peuvent être d'origine :

- **Physique** : La lumière et la chaleur sont les deux principaux agents physiques qui peuvent accélérer les réactions ainsi que les transformations moléculaires et enfin l'évaporation des solvants.
- **Chimique** : L'air atmosphérique est la principale cause en entraînant des phénomènes d'oxydation et d'hydrolyse.
- **Biologique** : Les agents biologiques peuvent être des microorganismes, des insectes et des enzymes (Briscoe and Hage, 2009).

I.1.5. Le conditionnement d'un médicament :

C'est l'ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement (Begert, 2015).

I.1.5.1. Types de conditionnement :

a. Conditionnement primaire : Le conditionnement primaire désigne un récipient ou tout autre élément de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament. Par exemple : plaquette, flacon, ampoule, etc... (Lockhart, et Paine, 1996).

b. Conditionnement secondaire : Le conditionnement secondaire désigne l'emballage extérieur. Ses éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (Dach, 2014)

c. Conditionnement unitaire : Le conditionnement unitaire correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient (Pochet, 2007).

I.1.5.2. Articles de conditionnement :

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport (Begert, 2015).

I.1.6. Les différents types des médicaments :

I.1.6.1. Médicament princeps :

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit en quelques sortes du médicament "original", il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et sa commercialisation (il est le seul à pouvoir vendre un médicament avec ce principe actif), (Dunne et *al.*, 2013).

I.1.6.2. 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).

I.1.7. Dénomination des médicaments :

On distingue plusieurs noms pour un médicament :

I.1.7.1. La dénomination scientifique ou le nom chimique :

La dénomination des substances chimiques suit les règles de la nomenclature fixées par l'union internationale de Chimie Pur et appliquée. Cette dénomination est en général trop compliquée pour être utilisée par les professionnels de santé.

I.1.7.2. La dénomination commune internationale (DCI) :

Afin de pallier aux inconvénients respectifs présentés par les dénominations scientifiques et par les dénominations commerciales, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adopta en

1995 des directives générales pour l'attribution de dénomination communes internationales (DCI) applicables aux médicaments. La DCI permet d'attribuer à chaque principe actif utilisé en thérapeutique un nom simple et utilisable dans tous les pays, elle permet également de reconnaître la famille à la quelle appartient le médicament.

I.1.7.3. La dénomination commerciale :

Il s'agit de nom de marque ou de nom de spécialité faisant l'objet de marques déposées, propriétés de personnes ou de firmes pharmaceutiques. Ce nom désigne soit un principe actif unique soit un mélange de plusieurs principes associés. Un même médicament peut être vendu sous plusieurs noms commerciaux (Nourreddine, 2018).

I.1.8. Les voies d'administration des médicaments :

Les voies d'administration des médicaments sont regroupées sous quatre groupes représentés dans la figure ci-dessous :

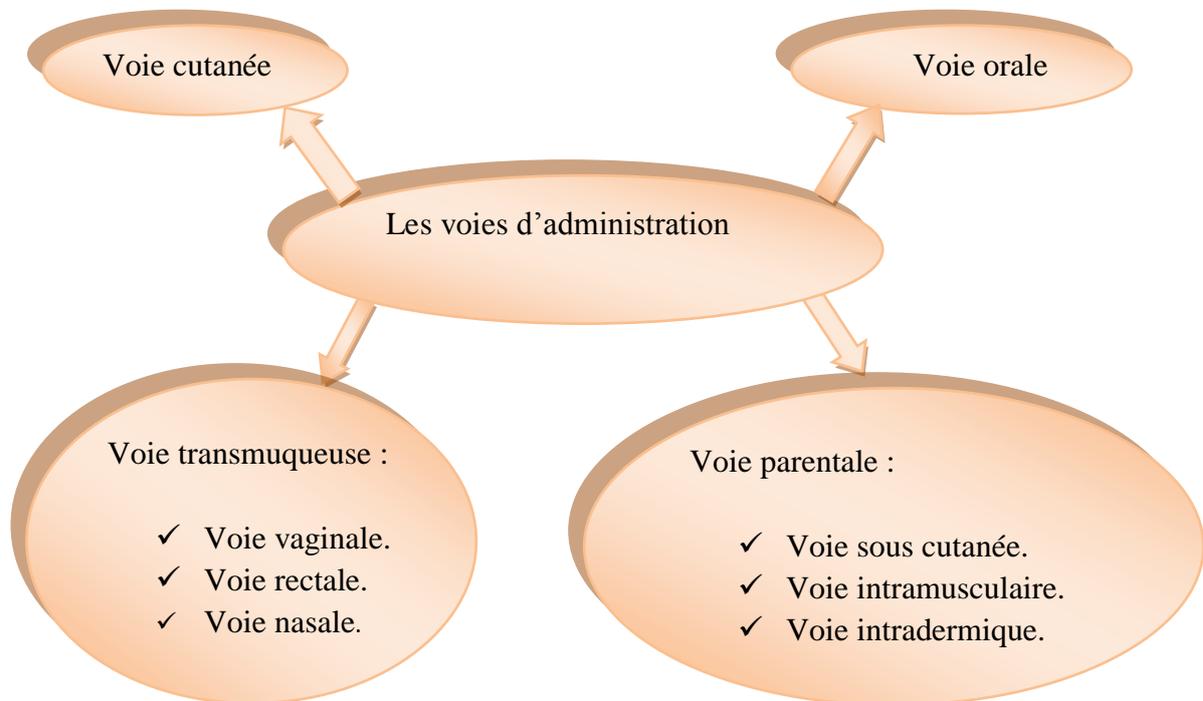


Figure I.1 : Les voies d'administration des médicaments (Aitahmed et *al.*, 2016).

I.1.9. Le devenir d'un médicament dans l'organisme :

On peut distinguer 4 étapes principales :

a) **L'Absorption d'un médicament** : Elle se définit comme le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration. Elle dépend de la voie d'administration et le type de médicament (Kwon, 2002).

b) **La distribution** : après leur absorption, les médicaments sont distribués dans tout l'organisme par le sang qui sert de véhicule. Pour diffuser les médicaments doivent passer plusieurs barrières ou membranes tissulaires. Cette distribution dépend de plusieurs facteurs tels que :

- ✓ Les propriétés physico-chimiques du médicament (la solubilité du médicament dans l'eau ou dans les graisses).
- ✓ La fixation des médicaments sur les tissus.
- ✓ La perméabilité des membranes cellulaires.

c) **Le métabolisme** : ou la biotransformation, la plupart des médicaments sont métabolisés avant d'être éliminés. Les réactions métaboliques se subdivisent en deux phases :

Phase 1 : comprend les réactions d'oxydation, réduction et hydrolyse qui conduisent à l'augmentation de la polarité des molécules et à l'attaque par des enzymes de la phase 2.

Phase 2 : comprend la conjugaison et des réactions de synthèse qui ajoutent un composé chimique ou métabolite de la phase 1. Il en résulte une augmentation de la solubilité aqueuse et ainsi augmentation de leur élimination (Nourreddine, 2018).

d) **L'élimination** : l'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme et se fait principalement par la voie rénale et la voie biliaire :

- ✓ **Élimination rénale** : les reins sont les principaux organes d'élimination. La condition essentielle de passage des médicaments dans les urines, est l'hydrosolubilité. La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent celle-ci et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire.

- ✓ *Élimination biliaire ou intestinale* : la seconde voie d'élimination importante est la sécrétion biliaire. Cette sécrétion permet d'éliminer les molécules non excrétées par le rein, soit les grosses molécules et les molécules non hydrosolubles (Nourredine, 2018).

I.1.10. Les grandes utilisations des médicaments :

Les médicaments peuvent être classés en quatre grands groupes selon leurs effets :

- a) *Les médicaments symptomatiques* : les plus nombreux, guérissent les symptômes (d'où leur nom) et non la maladie.
- b) *Les médicaments curatifs* : malheureusement peu nombreux, guérissent la maladie en s'attaquant à la cause (ou étiologie) de la maladie. Les antibiotiques et les sulfamides font partie de ce groupe.
- c) *Les médicaments préventifs* : protègent le sujet sain d'une maladie (vaccins) ou modifient temporairement un processus physiologique (contraceptifs oraux).
- d) *Les médicaments substitutifs* : remplacent un constituant physiologique de l'organisme qui fait défaut (vitamines, insuline, estrogène...) (Touitou, 2007).

I.1.11. Etapes de développement d'un médicament :

Sont représentés dans la figure I.2.

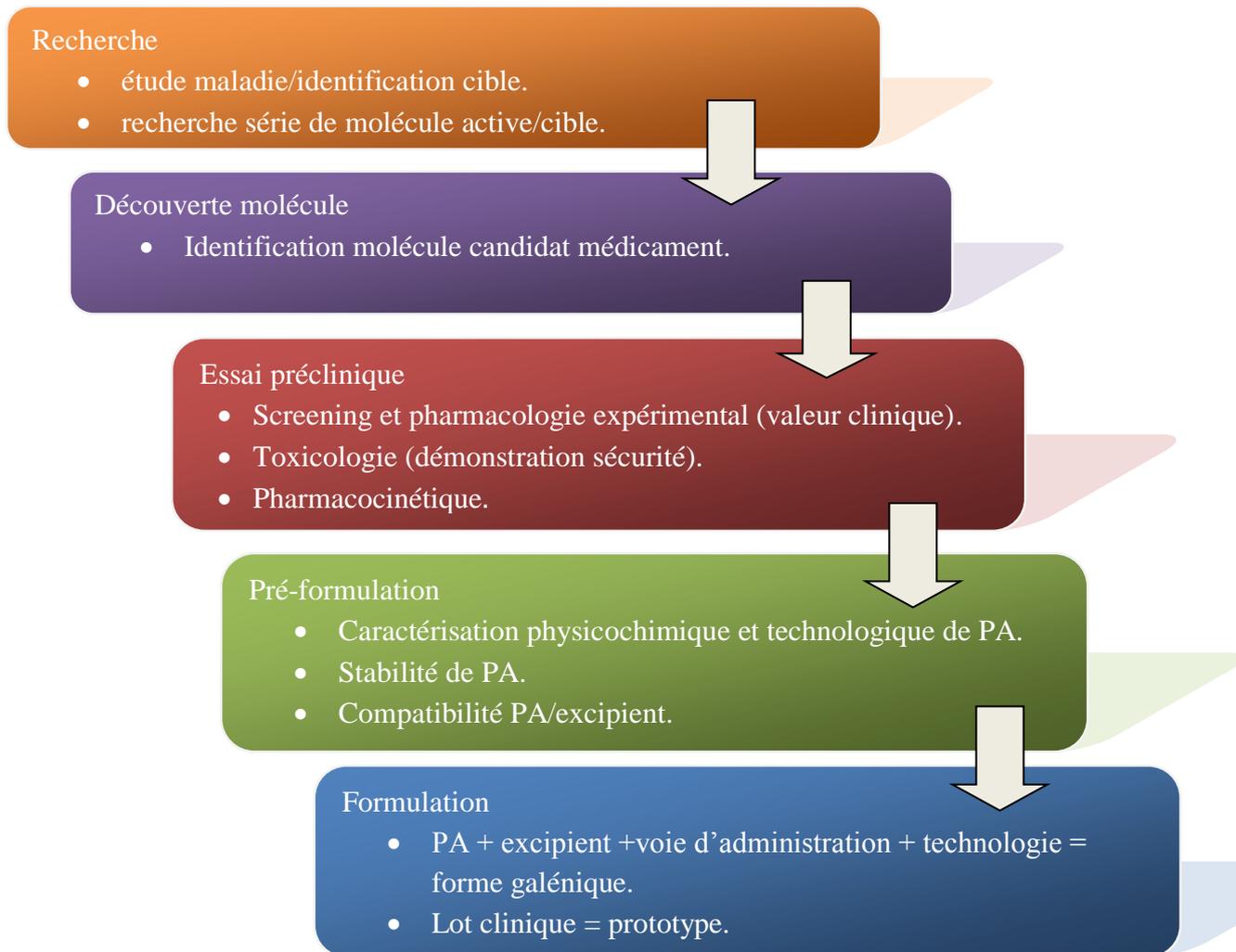


Figure I.2 : Les différentes étapes de développement d'un médicament (Touitou, 2007)

I.1.12. Les formes pharmaceutiques des médicaments :

On appelle forme pharmaceutique ou forme galénique, l'état sous lequel les substances médicamenteuses sont amenées par les opérations pharmaceutiques dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité. Elle est obtenue en choisissant des excipients adaptés. Les formes pharmaceutiques peuvent être classées selon deux critères : le premier serait la voie d'administration, et le second, l'aspect physique : formes solides, liquides, pâteuses ou gazeuses, à chaque forme physique destinée à une voie donnée. Nous avons sélectionné le classement selon les formes galéniques.

1. Les formes solides :

- **Les comprimés** : Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils ont obtenus industrielle en agglomérant par compression un volume constant de particules (Le Hir et *al.*, 2009). C'est la forme pharmaceutique la plus répandue dont on cite les comprimés non enrobés ; les comprimés effervescents ; les comprimés solubles ou dispersibles ; les comprimés enrobés ; les comprimés gastorésistants ; les comprimés à libération modifiée et les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.
- **Les capsules** : Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variable, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale. On distingue : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules gastrorésistantes et les capsules à libération modifiée (Le Hir et *al.*, 2009).
- **Les poudres** : Forme sèche, présentée soit en vrac, soit en sachet unidose, obtenue par mélange homogène de principes actifs et d'excipients secs préalablement pulvérisés (Talbert et *al.*, 2009).
- **Les sachets** : Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie (Allen et Zanowiak, 2014).

2. Les formes pâteuses :

- **Pommade** : Les pommades se composent d'une base monophasique dans laquelle peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. On distingue :
 - **Les pommades hydrophobes** : les pommades hydrophobes (lipophiles) ne peuvent absorber normalement que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.
 - **Les pommades absorbant l'eau** : ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau. Leurs excipients sont ceux d'une pommade hydrophobe dans

lesquels sont incorporés des émulsifiants du type eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitane, des monoglycérides synthétique et les alcools gras.

- **Les pommades hydrophiles** : les pommades hydrophiles sont des préparations dont les excipients sont miscibles à l'eau. Ces derniers sont constitués habituellement par des mélanges de polyéthylène glycols (macrogols) liquides et solides. Ils peuvent contenir des quantités appropriées d'eau (Le Hir et *al.*, 2009).

- **Crèmes** : Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. On distingue :
 - **Les crèmes hydrophobes** : dans les crèmes hydrophobes, la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que la graisse de laine, des esters de sorbitane, des mono glycérides.
 - **Les crèmes hydrophiles** : dans les crèmes hydrophiles, la phase externe est une phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile dans l'eau tels que des savons de sodium ou de triéthanolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates en combinaison éventuellement avec des agents émulsifiants eau-dans-huile (Le Hir et *al.*, 2009).

3. Les formes liquides :

3.1. Définition :

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié : certains liquides pour administration orale peuvent consister en des principes actifs utilisés tels quels (karai, Hamoudi, 2018). Les liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxygènes et d'autres substances auxiliaires telles que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnantes, des tampons, des mouillants, des solubilisants, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des matières colorantes autorisées.

Les liquides pour usage oral sont conditionnés en récipients multidoses ou unidose. Ils sont administrés soit en volumes (par exemple 5 mL ou ses multiples), soit en petits volumes (gouttes). Chaque dose d'une préparation multidose est administrée à l'aide d'un dispositif

permettant de mesurer la quantité prescrite (Le Hir et *al.*, 2009). La pharmacopée européenne classe dans les préparations liquides pour usage orale comme suit:

- ✓ Les solutions, émulsions et suspensions buvables ;
- ✓ Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ;
- ✓ Les gouttes buvables ;
- ✓ Les poudres pour gouttes buvables ;
- ✓ Les sirops ;
- ✓ Les poudres et granulés pour sirops.

3.2. Les différentes formes galéniques liquides :

a) **Les solutions pour usages oral :** Ce sont des préparations liquides homogènes, obtenus par dissolution d'une ou plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié. On distingue :

- **Les formes multidoses :** présentées en flacons : dans ce cas être réalisé à l'aide :
 - ✓ D'une cuillère à café, à dessert ou à soupe
 - ✓ D'une compte goutte : pour les solutions administrées en petites quantités
 - ✓ Seringue graduée en nombre de gouttes ou en ml : pour les médicaments très actifs.
- **Les formes unitaires :** elles sont présentées en ampoules buvables (Le Hir et *al.*, 2009).

b) **Les émulsions buvables :** Ce sont de préparations constituées par deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre. Ces préparations sont aromatisées et édulcorées ce qui rend leur administration plus agréable que celle des huiles prises en nature ex : émulsion buvable d'huile de foie de morue.

c) **Les gouttes buvables :** Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions administrées en petits volumes au moyen d'un dispositif approprié (karai, and Hamoudi, 2018).

d) **Les suspensions buvables :** Elles sont utilisées pour voie orale soit parce que le principe actifs ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré

pour sa saveur moins désagréable. Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement. La suspension doit alors être suffisamment stable pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif.

e) **Les sirops :** Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne. Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45 % qu'une solution de saccharose est appelée sirop. De même, il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres et que les sirops peuvent même être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose.

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et aussi des substances auxiliaires telles que colorants, aromatisants et agents antimicrobiens. Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette (Le Hir et *al.*, 2009). Le procédé de fabrication d'un sirop est représenté dans le schéma suivant (Figure I.3).

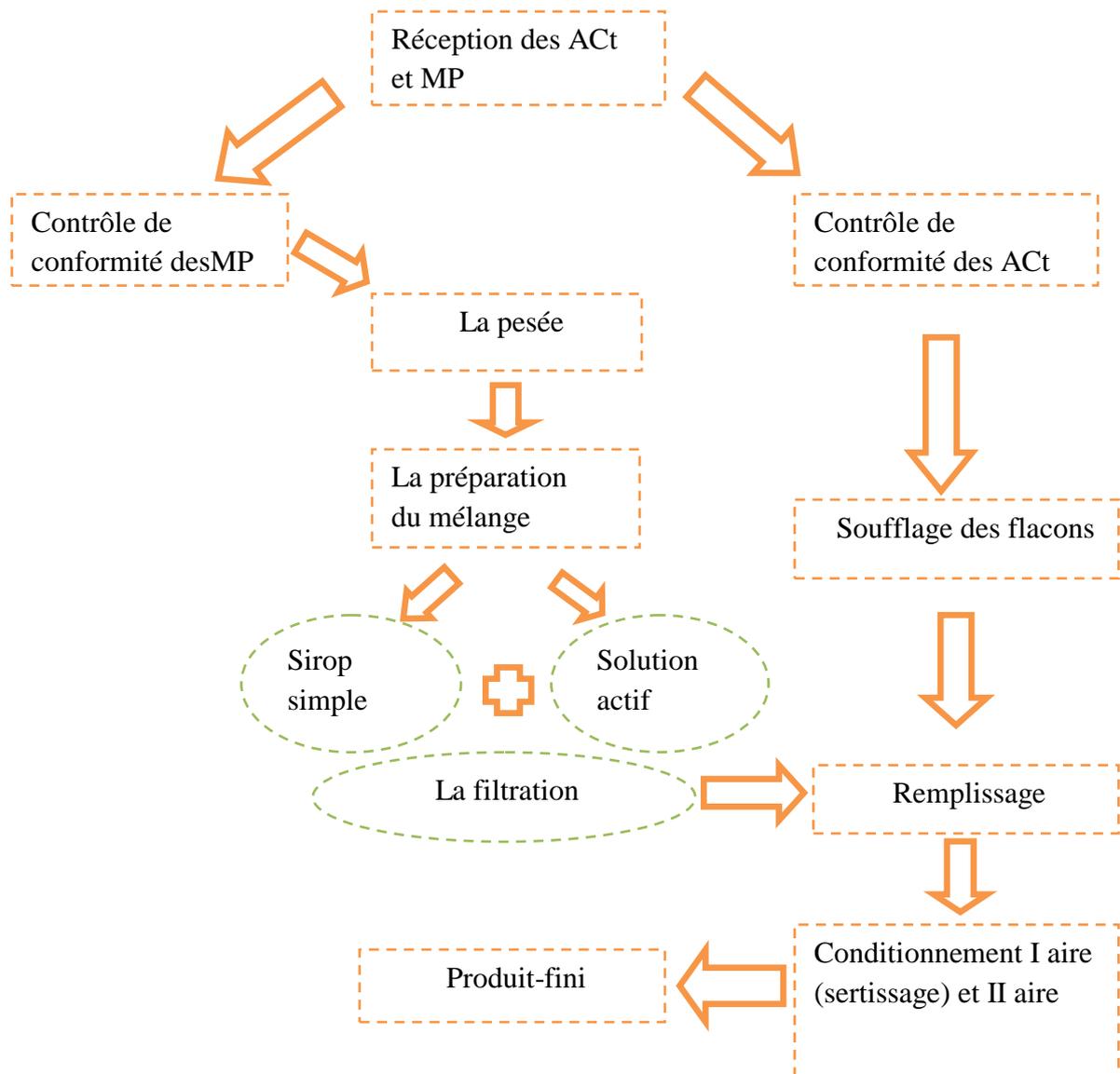


Figure I.3 : Les étapes de fabrication d'un sirop (karai and Hamoudi, 2018).

I.2. Contrôle de qualité d'un médicament

II.2.1. Qualité d'un médicament :

Telle que définie par Academy of pharmaceutical sciences : La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicable dans ses spécifications :

- ✓ Qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire ;
- ✓ Qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- ✓ Qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;

- ✓ Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité (Mbadinga, 2004).

II.2.2. Contrôle de qualité :

Tel que défini dans les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques, le contrôle de la qualité en fait partie. Les autorités gouvernementales effectuent l'évaluation de la qualité des médicaments pour s'assurer l'intégrité des médicaments depuis la production jusqu'aux différentes étapes de circuit commercial.

Ce travail comprend :-l'inspection des installations de fabrications des produits ainsi que celle des dossiers de contrôle de qualité pour garantir que les médicaments sont fabriqués selon les règles de BPF :

- Le contrôle des matières premières et des récipients ;
- Le contrôle de l'intégrité des médicaments avant et après distribution ;
- Le contrôle des médicaments importés à leur points d'entrées et ultérieurement.

Toutes ces activités reposent sur la collecte et l'évaluation de la qualité d'échantillons des médicaments et permettent de vérifier s'ils répondent aux normes de qualité établies pour déterminer leur acceptabilité (Andrian-antenaintsolo, 2009).

I.2.2.1. But de contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité consiste à déceler les erreurs dépassants les limites jugées raisonnables, de manière à corriger les causes ou à les prévenir. En général dans tous laboratoires de biologie, le contrôle permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique (Vadeville, 1983).

II.2.2.2. Contrôle physico-chimique :

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (Taux de friabilité, acidité/alcalinité, dissolution, dessiccation). Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée. (Analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles).

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute

performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc. (Albert, et *al.*, 1974 ; Watson, 2020).

A. Méthodes chromatographiques :

Les méthodes chromatographiques sont des méthodes d'analyses physico-chimiques qui séparent les constituants d'un mélange par entraînement au moyen d'une phase mobile (liquide ou gaz) le long d'une phase stationnaire (solide ou liquide fixé). Elle se base sur la répartition sélective des solutés entre ces deux phases. Chaque soluté est soumis à des forces de rétention exercées par la phase stationnaire, comme les liaisons hydrogènes, les forces de van der waals et une force de mobilité due à la phase mobile. Il en résulte une différence de vitesse de progression des produits et donc d'éluion. Ceci permet de les séparer les uns des autres voire de les identifier (Burgot et Burgot, 2006). Cette vitesse de séparation est fortement dépendante de la nature des phases mobile et stationnaire (Bourguet et Augé, 2008).

Il existe plusieurs classifications des chromatographies :

- a) La chromatographie sur couche mince CCM ;
- b) Chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- c) Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

Dans ce travail nous nous basons sur la technique d'HPLC, une technique basée sur les mêmes principes que ceux de de la chromatographie classique sur colonne. Les inconvénients rencontrés dans les autres méthodes sont remédiés en utilisant la technique de l' HPLC. En effet, elle permet une séparation rapide, une présence d'un détecteur et exige une petite quantité d'échantillon à analyser. Elle est réalisée dans un appareillage plus sophistiqué qui permet de mettre en œuvre, selon la nature de la phase stationnaire, aussi bien des phénomènes de partage, qui sont les plus courants, que les phénomènes d'adsorption, d'échange d'ions ou d'exclusion (Bourguet et Augé, 2008).

B. La spectrophotométrie :

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une structure chimique donnée en solution, le principe repose sur l'absorption de la lumière par les espèces chimique.

- a) Spectre UV-Visible ;
- b) Spectroscopie Infrarouge (IR) ;

- c) Spectroscopie de masse (SM) ;
- d) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN).

La spectroscopie de l'infrarouge permet de déterminer la présence de groupements fonctionnels dans les molécules simple. Elle met en jeu l'absorption du rayonnement électromagnétique a des longueurs d'ondes qui s'étend de 2,5µm à 15µm, en provoquant dans la molécule des mouvements de vibration entres atome (Bunaciu, 2010).

I.2.2.3. Contrôle microbiologique :

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement.

Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée (Scriban, 1999).

I.3.HISTAGAN® 0,01% :

I.3.1. L'histamine :

- a) **Définition :** L'histamine (2-[4-imidazole]-éthylamine) est le médiateur le plus connu et joue un rôle essentiel en allergologie (Figure I.4), elle est synthétisée dans l'appareil de Golgi des mastocytes et des basophiles, par décarboxylation de l'histidine par la L-histidine décarboxylase (EC4.1.122). Elle est stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles sous forme de protéoglycans (héparine ou chondroïne-sulfate); en plus grande quantité dans les mastocytes (3-6 pg) que dans les basophiles (1-2 pg). Seule une faible partie de l'histamine n'est pas liée aux mastocytes ou basophiles (Obara et *al.*, 2020).

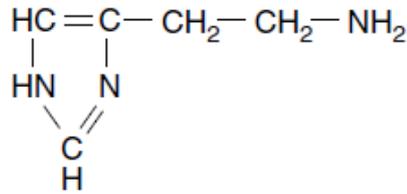


Figure I.4 : La structure chimique de l’histamine (Cohen, Jacquot, 2008).

La transformation de l’histidine en histamine est représentée dans la figure ci-dessous (Figure I.5):

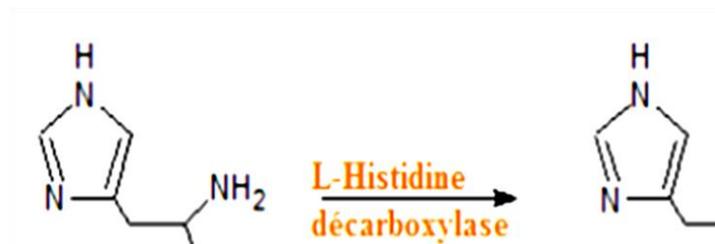


Figure I.5 : La transformation de l’histidine en histamine (Guillemot, 2018)

L’histamine est une molécule essentielle à l’activité basale du cerveau. Le cerveau est protégé par la barrière hémato-encéphalique, elle ne permet pas à l’histamine de passer. En revanche, l’histidine peut la traverser. L’histidine est apportée par l’alimentation. Une fois la barrière hémato-encéphalique franchie, elle est décarboxylée par la L-histidine décarboxylase. L’histamine est alors formée et remplit ses fonctions de neurotransmetteur. L’histamine est synthétisée et libérée très rapidement dans les neurones cérébraux. On retrouve l’histamine principalement dans les axones de l’hypothalamus où elle exerce un rôle dans le contrôle de la vigilance (Figure I.6). On l’appelle l’amine de l’éveil (Guillemot, 2018).

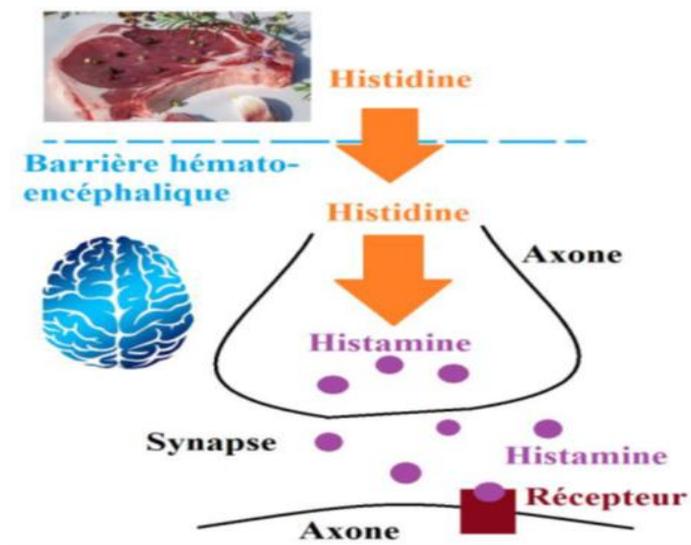


Figure I.6 : Etapes de formation de l'histamine dans les axones cérébraux (Guillemot, 2018).

Par ailleurs, l'histamine est synthétisée dans les plaquettes, les lymphocytes, les cellules pariétales de l'estomac et les cellules dendritiques, mais elle n'y est pas stockée. L'histamine est également présente dans les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles du sang (cellules de l'immunité). Les mastocytes sont localisés dans la peau, les intestins, le foie et dans les bronches principalement. Dans les mastocytes et les polynucléaires, l'histamine est contenue dans des granules. Ces granules peuvent libérer l'histamine lorsque les cellules sont stimulées (Guillemot, 2018).

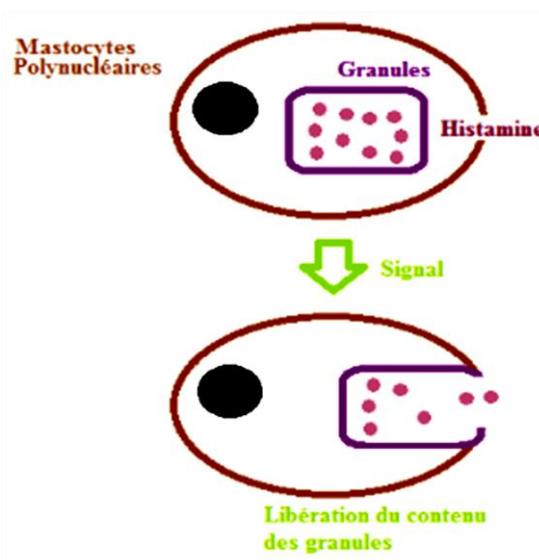


Figure I.7 : Stockage et libération de l'histamine dans les mastocytes et les polynucléaires (Guillemot, 2018).

b) Rôle physiologiques :

L'histamine serait un neuromédiateur de fibres histaminergiques situées dans l'hypothalamus. Elle jouerait un rôle dans le contrôle de la température corporelle et du niveau de vigilance. Elle intervient également dans le déclenchement des influx nociceptifs (douleur, prurit) et dans le mécanisme de vasodilatation par reflexe d'axone. L'histamine stimule les cellules bordantes de la paroi gastrique, qui secrètent l'acide chlorhydrique. Cette sécrétion est sous la dépendance de mécanorécepteurs et de l'activité du nerf pneumogastrique qui détermineraient la libération d'un polypeptide, la gastrine, qui elle-même libérerait l'histamine.

On a suggéré que l'histamine nouvellement formée favoriserait la multiplication cellulaire (développement embryonnaire, cicatrisation des plaies). L'histamine réglerait la microcirculation lors des lésions tissulaires (Cohen, Jacquot, 2008 ; Obara *et al.*, 2020).

c) Mécanisme d'action de l'histamine :

Le mécanisme pathophysiologique principal de la libération d'histamine est de type immunologique. Les mastocytes et les basophiles sont sensibilisés lorsque les immunoglobulines type IgE s'attachent à leur membrane. Au cours des réactions allergiques un conflit entre l'antigène réintroduit dans l'organisme, et les IgE fixées sur les mastocytes, intervient et déclenche la libération d'histamine (Figure I.8 et Figure I.9). Cette libération peut aussi survenir sous l'influence de phénomènes physiques, tels que l'irritation de la peau, l'exposition au soleil ou à des radiations, ou lors de variations de température ou de pression.

L'histamine est enfin libérée sous l'action de nombreux facteurs chimiques : venins, toxines, médicaments (morphine, codéine, pentamidine, tubocurarine, guanéthidine, mépéridine...), ou de réactifs pharmacologiques (Jamet, *et al.*, 2006 ; Obara *et al.*, 2020).

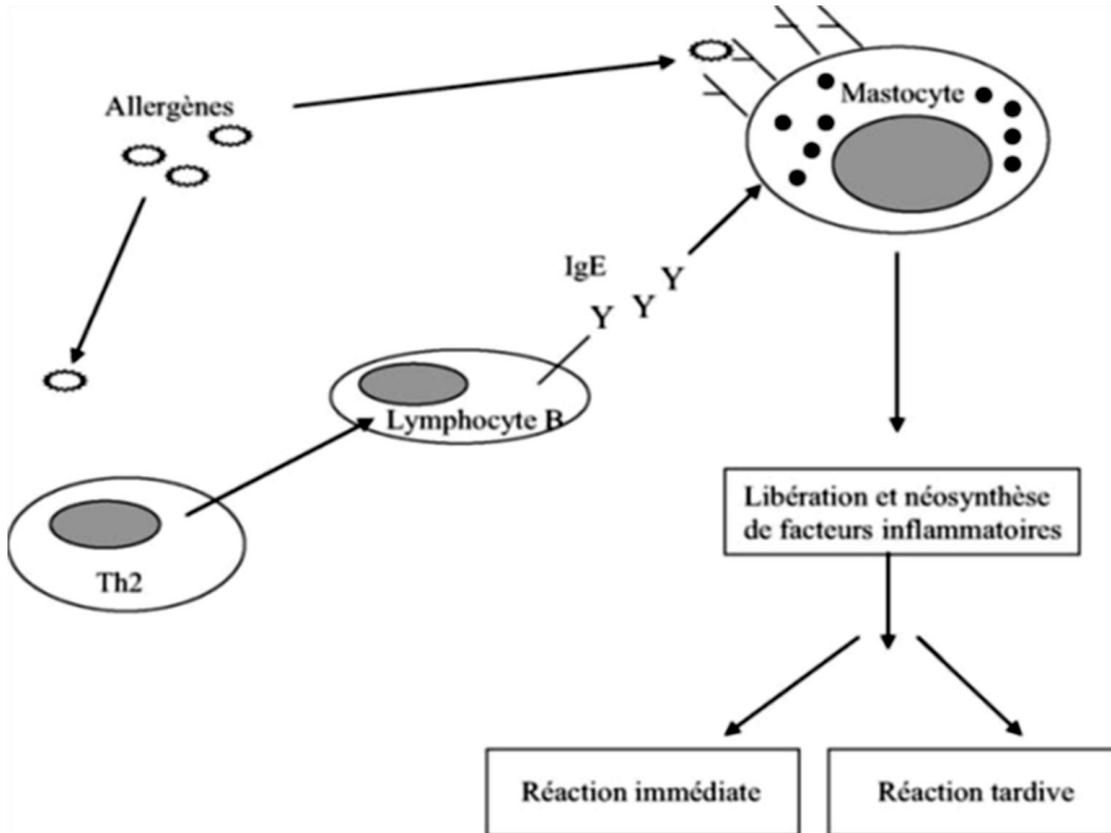


Figure I.8 : Mécanismes de synthèse des IgE et de la libération de l’histamine (Jamet, et *al.*, 2006).

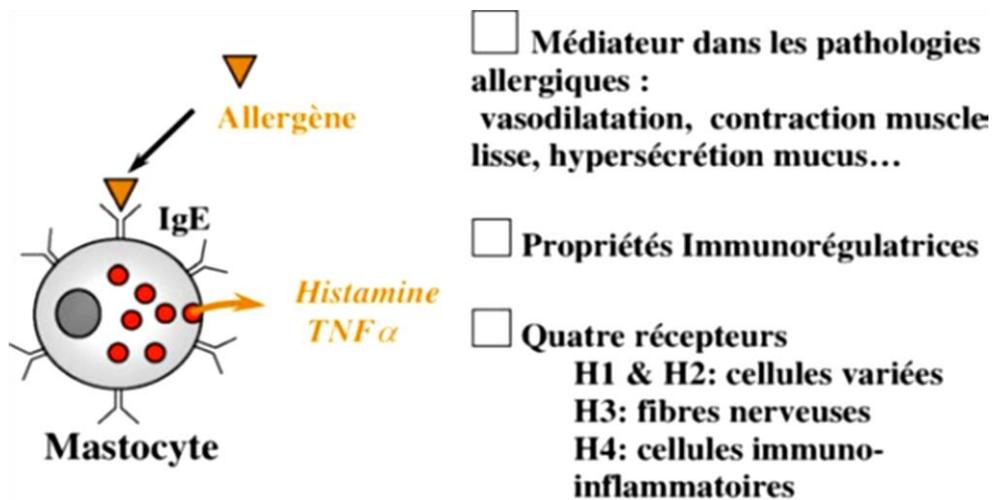


Figure I.9 : Activité biologique de l’histamine (Jamet, et *al.*, 2006).

d) Les récepteurs de l'histamine :

L'histamine agit sur quatre types de récepteurs membranaires spécifiques (H1, H2, H3 et H4) leurs caractéristiques sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau I.1).

Les récepteurs H1 sont très largement exprimés dans l'organisme aussi bien au niveau du système nerveux central qu'au niveau des organes périphériques. Dans le contexte des réactions inflammatoires allergiques, la stimulation des récepteurs H1 par l'histamine provoque une vasodilatation et une extravasation des protéines plasmatiques, la contraction des muscles lisses bronchiques, une hypersécrétion de mucus et une stimulation des terminaisons nerveuses sensibles. La stimulation des fibres C sensibles par l'histamine est probablement impliquée dans le déclenchement des éternuements et le prurit palatin lors d'une rhinite allergique et plus généralement, dans les sensations prurigineuses des pathologies cutanées s'impliquant l'histamine dans leur physiopathologie (Lüllmann, H. et al., 2000).

La libération des neuropeptides (neurokinines, *calcitonin gene related peptide*) contenus dans ces fibres nerveuses pourrait amplifier la réaction inflammatoire locale par leur effet vasodilatateur et par le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires. L'histamine, via les récepteurs H1, participe directement au recrutement des éosinophiles, en induisant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, P-sélectine) par les cellules endothéliales, et à l'activation des éosinophiles et des macrophages. Enfin, la stimulation des récepteurs H1 exprimés par les cellules dendritiques interviendrait dans leur polarisation vers un phénotype (DC2) inducteur de la maturation des lymphocytes T *helper* en Th2, notamment en réduisant la synthèse d'IL-12 et en augmentant la synthèse d'IL-10 des cellules dendritiques. Ces études suggèrent que l'histamine pourrait jouer un rôle complexe dans la régulation de la réponse allergique notamment au niveau de sa composante lymphocytaire T (Kabata and Artis, 2019).

Les récepteurs H2 exprimés par les cellules dendritiques sont aussi impliqués dans la polarisation DC2 des cellules dendritiques. Sur les macrophages alvéolaires, la stimulation des récepteurs H2 inhibe la production de TNF α et stimule la production d'IL-10 ; cet effet régulateur sur la sécrétion d'IL-10 est en accord avec les résultats observés sur les cellules dendritiques. L'histamine en agissant sur ces récepteurs stimule la production de mucus et inhibe la dégranulation des basophiles, des éosinophiles et des neutrophiles. Enfin, sur les

lymphocytes T CD8, la stimulation des récepteurs H2 induit la production d'IL-16 qui participe au recrutement des lymphocytes T *helper* (CD4) (Akdis and Blaser, 2003).

Les récepteurs H3 sont essentiellement exprimés par les fibres nerveuses et leur stimulation par l'histamine diminue la libération d'acétylcholine, des neurokinines et des catécholamines par les fibres parasympathiques, non adrénérgiques non cholinérgiques et sympathiques, respectivement. L'effet inhibiteur de l'histamine sur ces récepteurs vient contre balancer l'effet stimulant de l'histamine sur la libération de ces neuromédiateurs via les récepteurs H1. Des molécules agonistes des récepteurs H3 sont en cours de développement dans les pathologies respiratoires, notamment dans les rhinites, pour inhiber la composante neurogène de ces maladies. Au niveau du système nerveux central, les récepteurs H3 sont impliqués dans la régulation de la transmission histaminérgique cérébrale. La stimulation de ces récepteurs présynaptiques diminue la transmission histaminérgique et induit une altération de la vigilance et des fonctions cognitives et vestibulo-cochléaires (Devillier, 2004).

Les récepteurs H4 exercent de nombreuses fonctions pro-inflammatoires (recrutement des éosinophiles, des mastocytes, des neutrophiles et des lymphocytes T *helper*, via la production d'IL-16 par les lymphocytes T CD8) et anti-inflammatoires (stimulation de la production d'IL-10, diminution de la synthèse d'IgE) qui représentent un aspect nouveau et prometteur de la pharmacologie de l'histamine.

Par ailleurs, ces récepteurs sont exprimés sur les muscles lisses et les cellules épithéliales bronchiques ainsi que sur les cellules endothéliales humaines sans que l'on connaisse aujourd'hui les fonctions du récepteur H4 sur ces cellules. Enfin, les récepteurs H4 sont exprimés dans de nombreux autres tissus chez l'homme : cerveau, intestin, coeur,... Les fonctions des récepteurs H4 sont loin d'être connues ; il est donc bien trop tôt pour définir l'intérêt thérapeutique d'antagonistes spécifiques de ces récepteurs (Devillier, 2004).

Tableau I.1 : Les caractéristiques des récepteurs de l'histamine (Jamet, et *al.*, 2006).

Sous-type	H1	H2	H3 (H3A, 3B, et 3C)	H4
Nombre d'acides aminés	487	359	445, 373, 365	390
Localisation	Muscle lisse Endothélium Cellules nerveuses cérébrales, ou périphériques Neutrophiles, éosinophiles monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes.	Estomac Myocarde Mastocytes Cellules nerveuses	Cerveau Nerfs sensitifs périphériques Éosinophiles, cellules dendritiques, monocytes	Intestin, rate, thymus, lymphocytes Leucocytes Cellules dendritiques, monocytes
Second messenger	Protéine Gq/11 ↑IP3, DAG	Protéine Gs: ↑AMPc	Protéine Gi/o ↓AMPc	Protéine Gi/o ↓AMPc
Agonistes	Histamine	Dimaprit Impromidine	R- α -méthylhistamine	Clozapine Clobenpropit
Antagonistes	Mépyramine Cétizine Loratadine	Ranitidine	Thiopéramide Clobenpropit Ciproxifan	Thiopéramide

e) Les effets de l'histamine :

Les effets de la fixation de l'histamine sur son récepteur sont résumés dans le tableau ci dessous (Tableau I.2).

Tableau I.2 : Effets de l'histamine et récepteurs impliqués (Jamet, et *al.*, 2006).

		Récepteurs		
		H1	H2	H3
Vaisseaux	Vasodilatation et Hta	+	+	
Artères	Augmentation de la perméabilité	+	±	
Microcirculation	des capillaires → œdèmes			
Veines	Constriction	+	(±)	
Cœur	Augmentation		+	
Force de contraction	Accélération		+	
fréquence				
Muscles lisses	Bronchoconstriction,	+		
Trachéobronchique	vasodilatation œdème	+		
Intestinal	Stimulation de la motilité	(± chez l'Homme)		
Mastocytes, basophiles	Inhibition		+	+
Libération de l'histamine				
Glandes exocrines	Stimulation HCl (+++) et		+	
Sécrétion gastrique	pepsine (+)	+		
Sécrétion salivaire et autres glandes	Stimulation			
Système nerveux				
Cerveau	Stimulation, inhibition	+		+
Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	Démangeaison, douleur	+		+

I.3.2. Les antihistaminiques :

a) Définition :

Les antihistaminiques sont des médicaments capables de s'opposer aux effets de l'histamine. On distingue les antihistaminiques H1, les premiers connus, qui antagonisent les effets vasculaires et bronchiques de l'histamine et les antihistaminiques H2, qui inhibent l'action de l'histamine sur la sécrétion chlorhydrique du suc gastrique (Cohen, Jacquot, 2008).

b) Les différents types d'antihistaminiques :

- **Les antihistaminiques H1 :**

Il existe de très nombreux médicaments appartenant à la famille des antihistaminiques H1. Ils ont plusieurs indications: toux, hypnotique, migraine, etc. Par ailleurs, ils ont en commun leur mécanisme d'action, ils s'opposent à la fixation de l'histamine. Les antihistaminiques H1 sont principalement des antagonistes non compétitifs des récepteurs à l'histamine. Leur fixation au récepteur est lentement réversible et leur action persiste même après leur élimination (Figure I.10). Lorsque l'histamine est en excès, elle ne déplace pas les antihistaminiques de leur liaison avec le récepteur (Guillemot, 2018, He and O'Shea, 2020).

Le mécanisme d'action des antihistaminiques est représenté dans la figure ci-dessus :

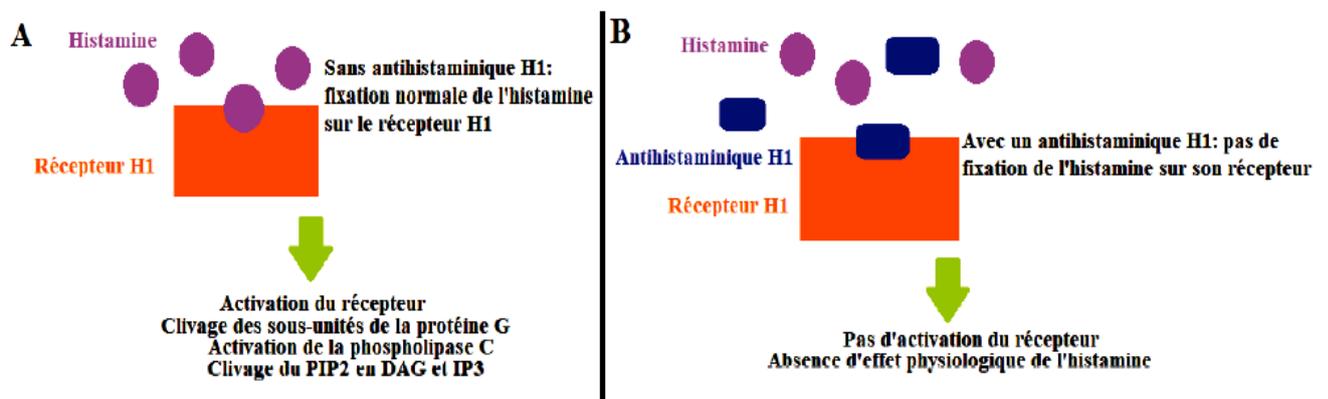


Figure I.10 : Fixation de l'histamine sur le récepteur H1 sans antihistaminique H1 (A) et avec antihistaminiques H1 (B), (Guillemot, 2018).

Les antihistaminiques H1 sont classés en deux générations, les antihistaminiques de 1^{ère} et 2^{ème} génération (Tableau I.3) Cette classification est basée sur la chronologie de découverte des antihistaminiques H1 (Guillemot, 2018).

Tableau I.3 : Classification des antihistaminiques H1 selon l'ANSM.

Antihistaminiques de 1ère génération	Antihistaminiques de 2ème génération
<ul style="list-style-type: none"> - Alimémazine - Bromphéniramine - Cyproheptadine - Dexchlorphéniramine - Hydroxyzine - Kétotifène - Méquitazine - Prométhazine 	<ul style="list-style-type: none"> -Bilastine - Cétirizine - Desloratadine - Ebastine - Féxofenadine - Lévocétirizine - Loratadine - Mizolastine - Rupatadine

La différence entre les deux générations est présentée dans le tableau suivant (Tableau I.4) :

Tableau I.4 : Différences entre les antihistaminiques H1 de première et de deuxième génération (Ricardo-Criado et *al.*, 2010).

Les antihistaminiques H1 de 1 ^{ère} génération	Les antihistaminiques H2 de 2 ^{ème} génération
<ul style="list-style-type: none"> • Habituellement administré en trois ou quatre doses quotidiennes. • Franchir la barrière hémato-encéphalique (lipophilie, faible poids moléculaire) absence de reconnaissance par la pompe d'efflux de la p-glycoprotéine. • Cause des effets secondaires (sédation/hyperactivité/insomnie/convulsions). • Des rapports de cas de toxicité sont régulièrement publiés • Pas d'essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, chez les enfants • Dose létale identifiée pour les nourrissons/jeunes enfants 	<ul style="list-style-type: none"> • Habituellement administré une ou deux fois. • Ne pas franchir la barrière hémato-encéphalique (lipophilie, poids moléculaire élevés, reconnaissance par la pompe d'efflux de la p-glycoprotéine) • Ne cause pas des effets secondaires (sédation/ hyperactivité/ insomnie/ convulsions) en l'absence d'interactions médicamenteuses • Aucun rapport de toxicité grave • Certains essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo chez les enfants • Ne pas provoquer de décès par surdose

❖ Les antihistaminiques H2 :

Les anti-H2 sont indiqués dans le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux pouvant être induits par le stress ou par certains médicaments comme l'aspirine. Ils sont également employés dans la prévention des récurrences d'ulcères gastroduodénaux. Les antihistaminiques H2 sont indiqués dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison (tumeur au niveau du pancréas entraînant une sécrétion de gastrine et une augmentation

excessive de l'acidité gastrique). Ils sont utilisés pour les oesophagites dues aux reflux gastro-oesophagiens (RGO), quand les règles hygiéno-diététiques ne se montrent pas suffisantes (Faure, 2012)

I.3.3. Présentation de médicament HISTAGAN® 0,01% :

I.3.3.1. Définition :

HISTAGAN ® 0,01 % (Figure I.11) est un médicament utilisé dans le traitement de l'allergie qu'il appartient à la classe pharmaco-thérapeutique allergologie des antihistaminique indiquer lors d'une manifestation allergique diverse rhinite, conjonctivite et urticaire.



Figure I.11 : La forme d'emballage de HISTAGAN ® 0,01 %.

I.3.3.2. L'effet de l'HISTAGAN :

HISTAGAN ® 0,01 % est un inhibiteur des récepteurs de l'histamine (Aitahmed, et *al.*, 2016).

I.3.3.3. Mécanisme d'action :

Les réactions allergiques sont dues à des substances que notre organisme ne considère soudainement comme nocif, ces substances comme le pollen des arbres sont appelés Allergènes. Lorsque l'organisme est exposé pour la première fois à un allergène les globules

blancs produisent des antis corps (AC) qui prépare le système immunitaire à une prochaine rencontre avec ce même allergène.

L'AC se fixe aux mastocytes des cellules de tissu des systèmes respiratoires et digestif. En cas d'une exposition renouvelée même infime d'allergène, les mastocytes sont activés et libèrent une substance appelé histamine, une fois libéré l'histamine se fixe aux récepteurs des cellules avoisinantes. Ces récepteurs interagissent avec d'autre substances de corps et ordonnent de vaisseau sanguin qui se gonfle et secrète d'avantages de liquides dues à l'apparition des symptômes (éternuement, des yeux qui pleurent....) (Figure I.12), (Serafini, 1966 ; Simons, and Simons, 2011 ; Halpern, 2018 ; Mandola, et *al.*, 2019).

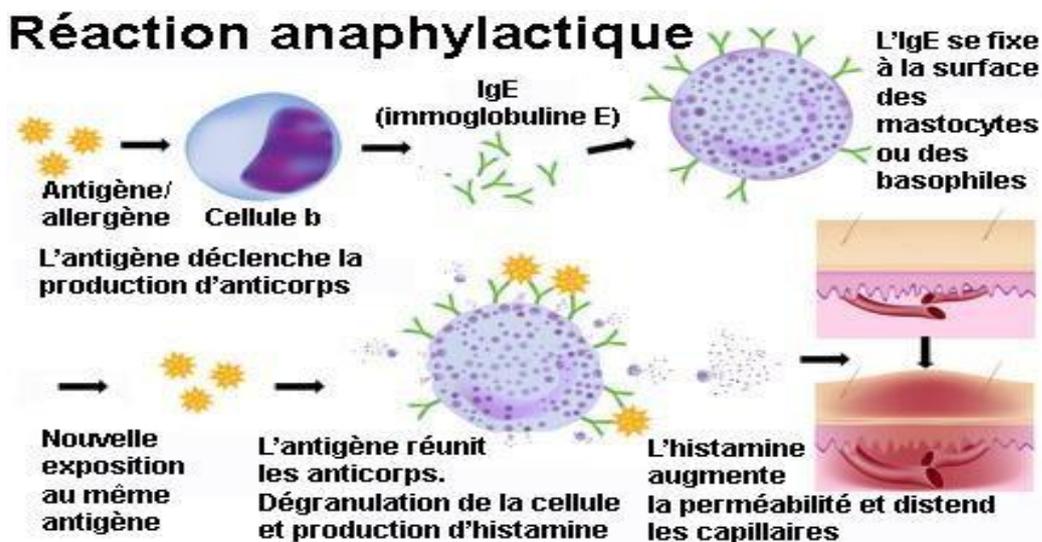


Figure I.12 : Mécanisme d'action de la réaction anaphylactique (Zayed, 2017).

I.3.3.4. Les composants de L'HISTAGAN® 0,01% :

Il est composé essentiellement de :

3.3.4.1. Principe actif : dexchloro-phéniraminemaléate

a) Définition

La dexchlorphéniramine est un antihistaminique. Il bloque les effets de l'histamine chimique naturelle dans le corps. Il est utilisée pour traiter les éternuements; nez qui coule;

démangeaisons, yeux aqueux; ruches; éruptions cutanées; démangeaisons; et d'autre symptôme d'allergie et le rhume (Gobo-Oliveira, et *al.*, 2018).

b) Dénomination chimique :

(Z)-but-2-enedioic acid; (3*S*)-3-(4-chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropan-1-amine (Figure I.13).

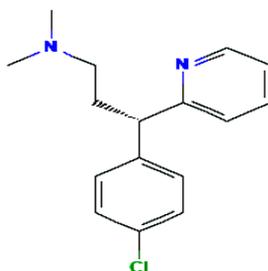


Figure I.13 : La structure chimique de la Dexchlorpheniramine

c) Formule brute : $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$

- C = 66,95%, H = 6,41%, Cl = 9,90%, N = 7,81%, O = 8,93%
- La masse molaire = 358.5g/mol

3.3.4.2. Excipient :

Parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine), sorbitol (poudre), acide citrique monohydrate, arôme cerise, saccharose, eau déminéralisé.

❖ **L'excipient parahydroxybenzoate de méthyle :**

- a) Définition :** Parahydroxybenzoate est un ester d'acide parahydrobenzoïque. Il se présente sous forme d'une fine poudre cristalline, inodore, sans goût et non irritante (Giordano, et *al.*, 2000).
- b) Dénomination chimique :** Methyl 4-hydroxybenzoate (Figure I.14)
- c) Formule brute :** $C_8H_8O_3$

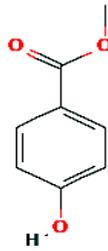


Figure I.14 : La structure chimique de parahydroxybenzoate.

d) Rôle :

Le parahydroxybenzoate de méthyle (Methylparaben) est un conservateur, C'est-à-dire une substance ajoutée aux aliments et autres produits de consommation pour leur permettre de rester frais plus longtemps. Les conservateurs prolongent la fraîcheur d'un produit en perçant la paroi bactérienne (un peu comme on retirerait le bouchon au fond d'une baignoire) empêchant ainsi les bactéries de se reproduire et de nuire à la fraîcheur du produit (Giordano, et *al.*, 2000).

I.4.Généralités sur le groupe « SAIDAL » :

I.4.1. Présentation du site de travail SAIDAL :

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2.5 milliards dinars algériens, dont l'objectif primordial est d'accroître, de créer et de distribuer des produits pharmaceutiques à usage humain. Sa vision demeure dans son habilité de voir le future et garantir la position d'un laboratoire leader aux niveaux national et régional tout en perçant le marché international. Implanté en Alger, BIOTIC est une des trois filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Alger, le groupe SAIDAL. Avec un capital de 590.000.000DA, BIOTIC a pour principale mission la production et la commercialisation de médicaments générique.

I.4.2. Historique du groupe SAIDAL :

L'historique de la société pharmaceutique « SAIDAL » est illustré dans la Tableau I.5 :

Tableau I.5 : Historique de SAIDAL.

1969	Création de la pharmacie centrale algérienne PCA par un décret présidentiel, et ayant pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutique a usage humain.
1971	Réalisation de l'unité de production d'EL Harrach et rachetée en deux périodes 1971 puis 1975 les unités Biotic et pharmlal par PCA.
1982	Réorganisation de la PCA et la création de l'Enterprise nationale de production pharmaceutique.
1985	Le nom de l'entreprise national de production pharmaceutique change pour devint SAIDAL.
1988	Intégration de complexe antibiotique de Médéa qui appartenait alors a al SNIC.
1989	SAIDAL devient une entreprise publique économique EPE.
1997	La transformation de SAIDAL en groupe industriel 02/02/1998 aux quelle sont conciliées trois filiale pharmlal, biotic, antibioticale.
2014	SAIDAL adopte une nouvelle organisation par fusion par voie d'absorption des filiales Antibiotical, pharmlal, Bioticdeteneues à 100%

I.4.3. organisation du groupe SAIDAL :

Le groupe compte 09 usines de production (Figure I.15)



Figure I.15 : Répartition géographique des unités SAIDAL.

Site de production de Dar EL Beida

Cette unité produit une gamme de médicaments dans plusieurs formes galéniques : comprimés, sirops (solutés buvables), forme pâteuses (pommade, gel, crème), suspension buvable, sels, et solution dermique.

Site de production Médéa

Spécialise dans la production d'antibiotique pénicillinique et non pénicillinique. Le complexe antibiotiques de Médéa produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés.

Site de production de Constantine

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes liquides. L'usine de Constantine se compose de deux ateliers de sirops.

Site de production de Constantine Unité d'Insuline

L'unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action: rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

Site de production Cherchell

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

Site de production Batna

Elle est consacrée à la production des suppositoires.

Site de production d'Annaba

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

Site de production El Harrach

L'usine El Harrach dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades.

Site de production Gué de Constantine GDC

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité. Ce site dispose de quatre ateliers de production : Atelier des suppositoires ; Atelier des solutés massifs flacons ; Atelier des ampoules buvables et un Atelier des gélules et comprimés.

II.1. Introduction

La démarche globale a consisté à faire des analyses physicochimiques et microbiologiques du :

- Dexchlorphéniramine maléate : Molécule active
- Parahydroxybenzoate de méthyle : excipient
- Produit fini HISTAGAN[®]0.1%

II.2. Contrôle physico-chimique

L'analyse physico-chimique d'un médicament nécessite l'utilisation de plusieurs techniques et la mise en œuvre des différents tests spécifiques sur le principe actif, les excipients et le produit fini (Merabti, 2017).

II.2.1. Contrôle des matières premières :

II.2.1.1. Contrôle physico-chimique de principe actif (Dexchlorphéniramine maléate)

L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par une comparaison avec les normes (Merabti, 2017).

La méthode de contrôle de principe actif comporte quatre étapes qui sont la caractérisation du principe actif, la confirmation de l'identité de la substance, dosage, et essais qui visent essentiellement à limiter les impuretés dans le principe actif (Bouchiouane and Ghali, 2018).

2.1.1.1. Equipement, matériels et systèmes :

- Balance analytique de précision.
- Verrerie (pipettes, burette, éprouvette, barreau, creuset en porcelaine).
- Etuve.
- Polarimètre.
- Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge
- Fusiomètre.
- Chromatographie en phase liquide à haute performance.
- Chromatographie en phase gazeuse.
- Four à moufle
- Potentiomètre

2.1.1.2. Caractère organoleptique :

a) **Aspect:** L'aspect de la poudre de Dexchlorphéniramine est estimé visuellement.

Normes : La poudre de PA est cristalline, blanche ou sensiblement blanche, conforme aux normes.

b) **Solubilité :**

Principe : La solubilité est la quantité maximale d'une substance qui peut être dissoute dans un volume donné de solvant.

Mode opératoire :

Avec une balance de précision, peser des quantités égales du PA. Mettre chaque masse dans des tubes qui contiennent séparément de l'eau distillée, de l'éthanol à 96% et du chlorure de méthylène. Agiter vigoureusement les trois tubes. La solubilité de chacun des trois tubes a été déterminée visuellement en fonction de l'absence ou la présence de précipité.

Normes :

Le Dexchlorphéniramine est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96% dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

2.1.1.3. Identification :

Objectif : Confirmer l'identité et la qualité de la substance. La méthode analytique d'identification utilisée est :

a) **Point de fusion :** (Norme est entre 110°C à 115°C), est déterminé à l'aide d'un fusiomètre.

b) **Spectrophotométrie d'absorption d'infrarouge.**

Principe : L'analyse infrarouge est idéale pour détecter la présence de groupements fonctionnels.

Mode opératoire : L'analyse consiste à introduire une petite quantité de matière première dans l'appareil de l'infrarouge.

Lecture : D'après la pharmacopée, la substance à examiner (matières première) est comparée avec du maléate de dexchlorphéniramine SCR (Substance Chimique de Référence) pour l'identification des spectres.

c) Dans un creuset de porcelaine, introduisez 0,15 g de maléate de dexchlorophéniramine et ajoutez 0,5 g de carbonate de sodium anhydre. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min, puis laissez refroidir. Reprenez le résidu dans 10 ml d'acide nitrique dilué et filtrez. A 1 ml de filtrat ajoutez 1 ml d'eau.

Norme : La solution donne la réaction des chlorures.

2.1.1.4. Essai :

Les impuretés dans les produits pharmaceutiques peuvent produire des effets plus ou moins graves et plus ou moins réversibles en termes de santé publique.

Objectif : vise essentiellement à limiter les impuretés dans la substance chimique à usage pharmaceutique.

a) Perte à la dessiccation

Principe :

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m (Ph. Eur, 2008). La dessiccation (ou séchage) a pour but d'enlever totalement ou partiellement l'eau contenue dans un produit solide (Aiache et *al.*, 2008).

Mode opératoire :

Peser 1g de maléate de dexchlorophéniramine dans un creuset vide qui a été desséché et pesé lui-même au préalable puis transférer dans l'étuve sous vide à 65°C pendant 4h. A la fin, peser le creuset à nouveau pour enregistrer sa masse final.

Normes : au maximum 0,5 %.

b) Cendres sulfuriques :

Principe :

Cet essai est généralement destiné au dosage global des cations étrangers présents dans les substances organiques, et dans les substances inorganiques se volatilissant dans les conditions de l'essai (EDQM, 2015).

Mode opératoire :

Chauffer le creuset à 600°C dans un four à moufle pendant 30 minutes. Laisser refroidir puis peser (Pv). Introduire dans le creuset 1g de maléate de dexchlorophéniramine (Pe). Humecter la substance à examiner avec 1ml d'acide sulfurique R et chauffer doucement jusqu'à

carbonisation complète de l'échantillon et qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches.

Transférer le creuset dans le four à moufle à 600°C jusqu'à incinération complète du résidu (environ 1h). Laisser refroidir le creuset puis peser à nouveau (Pf) et calculer le pourcentage du résidu.

Lecture :

Les cendres sulfuriques sont calculées par la relation suivante :

$$CS \% = \frac{Pf - Pv}{Pe} \times 100$$

Normes : au maximum 0,1 %.

c) Détermination du pH :

Mode opératoire :

Dissolvez 0,20 g de maléate de dexchlorophéniramine dans 20 ml d'eau pur. Le pH est déterminé à l'aide d'un pH mètre

Norme : entre 4,5 et 5,5.

d) Pouvoir rotatoire spécifique :

La solution S : Dissolvez 2,0 g de maléate de dexchlorophéniramine dans l'eau pur et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution : la solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

Norme : + 22 à + 23 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

2.1.1.5. Dosage du principe actif :

a) Dosage par potentiomètre :

Mode opératoire :

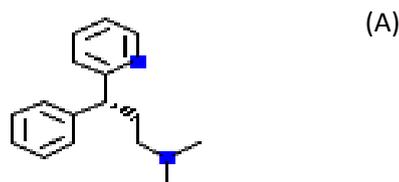
Dissolvez 0,150 g de maléate de dexchlorophéniramine dans 25ml d'acide acétique anhydre. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiomètre.

1 ml d'acide perchlorique (0,1 M) correspond à 19,54 mg de $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$.

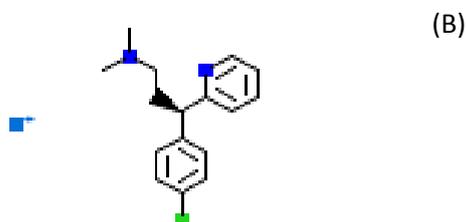
Conserver à l'abri de la lumière.

Impuretés :

Impuretés spécifiées : A, B (Figure .I.)



(3rs)-n,n-diméthyl-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine



3R)-3-(4-chlorophényl)-n,n-diméthyl-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine

Figure .II.1 : Impuretés spécifiées A et B

b) Dosage par Chromatographie en phase gazeuse :

Principe :

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une méthode d'analyse par séparation qui s'applique aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition (M. Stobiecki, 2000).

Elle s'applique principalement aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. Elle est de plus en plus utilisée dans les principaux domaines de la chimie.

Le mélange à analyser est vaporisé à l'entrée d'une colonne, qui renferme une substance active solide ou liquide appelée phase stationnaire, puis il est transporté à travers celle-ci à l'aide d'un gaz porteur (ou gaz vecteur).

Les différentes molécules du mélange vont se séparer et sortir de la colonne les unes après les autres après un certain laps de temps qui est fonction de l'affinité de la phase stationnaire avec ces molécules (Stobiecki, 2000).

Appareillage :

La chromatographie sur phase gazeuse est composée d'un détecteur à ionisation de flamme, un intégrateur-calculateur utilisé pour mesurer les surfaces des pics, la colonne utilisée est une colonne inox thermostatée choisie en fonction de sa polarité et des analytes à séparer.

L'efficacité de la séparation est dépendante du débit du gaz vecteur. Elle ne suit pas une loi linéaire et dépend du gaz vecteur employé. Il faudra également tenir compte de la capacité de la colonne dans le calcul des concentrations des solutions injectées au risque de saturer la colonne. Enfin, il est possible de calculer le temps mort en injectant une série analogue de composés (Jallageas et al., 1978).

Mode opératoire :

Réalisez par chromatographie en phase gazeuse en utilisant les solutions suivantes :

Tableau II.1. Préparation du gaz vecteur et des solutions (chromatographie liquide)

Substance apparentées : Chromatographie en phase gazeuse.	
Solution à examiner	dissolvez 10,0 mg de maléate de dexchlorophéniramine dans 1,0 ml de chlorure de méthylène.
Solution témoin	dissolvez 5,0 mg de maléate de dexchlorophéniramine SCR dans 0,5 ml de chlorure de méthylène et ajoutez 0,5 ml de solution à examiner, prélevez 0,5 ml de cette solution et complétez à 50,0 ml avec du chlorure de méthylène.
<p>Colonne : Matériau : verre,</p> <p>Dimension : $l = 2,3 \text{ m}$, $\varnothing = 2 \text{ mm}$,</p> <p>Phase stationnaire : terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse (135-175 μm), purifiée par traitement acide et basique, imprégnée de 3 % m/m d'un mélange de 50 % de poly(diméthyl)siloxane et de 50 % de poly (diphényl) siloxane.</p>	

<p>Gaz vecteur : azote pour chromatographie</p> <p>Débit : 20 ml /min.</p> <p>Température : 205°C</p> <p>Chambre à injection et détecteur : 250°C.</p> <p>Détection : ionisation de flamme.</p> <p>Injection : 1 µl.</p> <p>Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la dexchlorophéniramine.</p> <p>Conformité de système : solution témoin :</p> <p>Résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus à la dexchlorophéniramine et à la bromphéniramine.</p>	
Limite	<p>Impureté A : au maximum 0,8 fois la surface du pic dû à la dexchlorophéniramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,4 %),</p> <p>Totale : au maximum 2 fois la surface du pic dû à la dexchlorophéniramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 %).</p>

c) Dosage par chromatographie liquide (CL) :

Principe :

La chromatographie liquide (CL) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire (Ph. Eur, 2008).

Chaque constituant adopte une vitesse de migration qui lui est propre en fonction de sa solubilité dans la phase mobile et de son affinité pour la phase stationnaire qui tend à la retenir pour, au final, obtenir la séparation des constituants du mélange initial (De Poorter, 2014)

La CL est principalement fondé sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique (Ph. Eur, 2008).

Appareillage :

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur (Ph. Eur, 2008)

Mode opératoire :

Réalisez par chromatographie liquide en utilisant les solutions suivantes:

Tableau II.2. Préparation de la phase mobile et des solutions (chromatographie liquide)

Pureté énantiomérique : Chromatographie liquide	
Solution à examiner	dissolvez 10,0 mg de maléate de dexchlorophéniramine dans 3 ml d'eau pur. Ajoutez quelques gouttes d'ammoniac concentré jusqu'à réaction alcaline. Agitez avec 5 ml de chlorure de méthylène. Séparez les phases. Evaporez la phase inférieure de chlorure de méthylène au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu huileux dans du 2-propanol et complétez à 10,0 ml avec le même solvant.
Solution témoin (a)	dissolvez 10,0 mg de maléate de dexchlorophéniramine SCR dans 3 ml d'eau pur. Ajoutez quelques gouttes d'ammoniac concentré jusqu'à réaction alcaline. Agitez avec 5 ml de chlorure de méthylène. Séparez les phases. Evaporez la phase inférieure de chlorure de méthylène au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu huileux. Dissolvez le résidu huileux dans du 2-propanol et complétez à 10,0 ml avec le même solvant.
Solution témoin (b)	dissolvez 10,0 mg de maléate de chlorophéniramine SCR dans 3 ml d'eau pur. Ajoutez quelques gouttes d'ammoniac concentré jusqu'à réaction alcaline. Agitez avec 5 ml de chlorure de méthylène. Séparez les phases. Evaporez la phase inférieure de chlorure de méthylène au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu huileux. Dissolvez le résidu huileux dans du 2-propanol et complétez à 10,0 ml avec le même solvant.
Solution témoin (c)	prélevez 1,0 ml de solution à examiner et complétez à 50 ml avec du 2-propanol.
Colonne : Dimension $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,	

<p>Phase stationnaire : gel de silice amylosé pour chromatographie.</p> <p>Phase mobile : diéthylamine, 2-propanol, hexane (3 :20 :980 V/V/V).</p> <p>Débit : 1 ml/min.</p> <p>Détection : spectrophotomètre à 254 nm.</p> <p>Injection : 10 µl.</p> <p>Dans ces conditions, le pic de l'isomère (S) est élué le 1^{er}.</p> <p>Conformité du système :</p> <p>Résolution : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'énantiomère (R) (impureté B) et l'énantiomère (S) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),</p> <p>Les temps de rétention des pics principaux des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et avec la solution témoin (a) sont identiques (énantiomère (S)).</p>	
Limite	<p>Enantiomère (R) (impureté B) : au maximum la surface de pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2 %),</p> <p>Impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 %).</p>

II.2.1.2. Contrôle physico-chimique de l'excipient « Parahydroxybenzoate de méthyle » (Nipagine):

Pour les excipients, nous avons réalisé l'analyse sur un seul excipient qui est parahydroxybenzoate de méthyle (nipagine).

2.1.2.1. Equipement, matériels et systèmes :

- Balance analytique de précision.
- Verrerie (pipettes, burette, éprouvette, barreau, creuset en porcelaine).
- Etuve.
- Chromatographie sur couche mince.
- Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge.
- Plaque au gel de silice octadécylsilylé F₂₅₄ pour CCM.
- Fourre à moufle.
- Fusiomètre.
- Dessiccateur.

2.1.2.2. Caractère organoleptique :

- a) **Aspect :** Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolore.
- b) **Solubilité :** très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 % et dans le méthanol.

2.1.2.3. Identification :

- a) **Point de fusion :** est déterminé à l'aide d'un fusiomètre.

Norme : est entre 125°C-128°C.

b) Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

On met notre matière (excipient) dans le diamant cellulaire d'infrarouge afin de l'analyser. Nous avons effectué l'analyse IR du parahydroxybenzoate de méthyle (Substance Chimique de Référence SCR).

Norme : Comparaison avec la substance chimique de référence (SCR)

Le spectre d'essai doit être identique à celui de l'étalon de substance chimique de référence.

c) Chromatographie sur couche mince (CCM)**Principe :**

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur des phénomènes d'adsorption ; elle consiste à placer sur une plaque de verre ou sur feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium) recouverte d'un (gel de silice, polyamide, cellulose...). Un dépôt du mélange de constituants à identifier, puis de laisser migrer en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvants appelé éluant (phase mobile)

L'éluant diffuse le long du support ; le dépôt migre sur la plaque plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'elle subit conjointement de la part du support et de l'éluant.

Cette technique prise dans sa forme préparative est souvent utilisée en dernier lieu. En effet, Lorsque le système de solvant ou l'éluant est bien choisi, cette technique utilisée sous sa forme préparative, est souvent très avantageuse car la transposition à partir de CCM analytiques est facile. Le procédé est rapide et permet d'isoler des quantités de substances suffisantes pour des analyses de structures. Cette méthode permet la plupart du temps d'obtenir des produits purs (Markham, 1994 et Kaloustian, 2012).

Mode opératoire :

Réalisez par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice GF254 R.

Tableau II.3. Préparation de la phase mobile et des solutions(CCM)

Solution à examiner (a)	dissolvez 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle dans l'acétone pur et complétez à 10 ml avec le même solvant.
Solution à examiner (b)	prélevez 1 ml de solution à examiner (a) et complétez à 10 ml avec de l'acétone pur.
Solution témoin (a)	dissolvez 10 mg de parahydroxybenzoate de méthyle SCR dans de l'acétone pur et complétez à 10 ml avec le même solvant.
Solution témoin (b)	dissolvez 10 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle SCR dans 1 ml de solution à examiner (a) et complétez à 10 ml avec de l'acétone pur.
Plaque : plaque au gel de silice octadécylsilylé F _{254 R} pour CCM.	
Phase mobile : acide acétique glacial, eau, méthanol (1 :30 :70 V/V/V).	
Dépôt : 2 µl de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).	
Développement : sur les 2/3de la plaque.	
Séchage : à l'air.	
Détection	examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Conformité du système	solution témoin (b)

Observation :

Le chromatogramme présente 2 tâches principales nettement séparées.

Résultats :

La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

2.1.2.4. Essai :

a) Cendres sulfuriques : déterminé sur 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle

Norme : au maximum 0,1 %.

b) Acidité :

Solution S : Dissolvez 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle dans de l'éthanol à 96 % et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution : La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

Mode opératoire : A 2 ml de solution S, ajoutez 3 ml d'éthanol à 96 %, 5 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone et 0,1 ml de solution de vert de bromocrésol.

Lecture et normes : Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M.

2.1.2.5. Dosage :

a) Chromatographie liquide (l'essai des substances apparentées)

Mode opératoire :

Réalisez par chromatographie liquide en utilisant les solutions suivantes:

Tableau II.4. Préparation de la phase mobile et des solutions (chromatographie liquide)

Substances apparentées : Chromatographie liquide	
Solution à examiner	dissolvez 50,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans 2,5 ml de méthanol et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile.
Solution témoin (a)	dissolvez 5 mg d'acide 4-hydroxybenzoïque (impureté A) et 5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile
Solution témoin (b)	dissolvez 50,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle SCR dans 2,5 ml de méthanol et complétez à 50,5 ml avec la phase mobile. Prélevez 10,0 ml de la solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.
Solution témoin (c)	prélevez 0,1 ml de la solution à examiner et complétez à 20,0

	<p>ml avec la phase mobile.</p> <p>Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.</p>
<p>Colonne : Dimensions : $l = 0,15 \text{ m}$, $\varnothing = 4,6 \text{ mm}$,</p> <p>Phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé post greffé pour chromatographie ($5 \mu\text{m}$).</p> <p>Phase mobile : solution de phosphate monopotassique à 6,8 g/l, méthanol (35 :65 V/V).</p> <p>Débit : 1,3 ml/min.</p> <p>Détection : spectrophotomètre à 272 nm.</p> <p>Injection : 10 μl de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c)</p> <p>Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de méthyle.</p> <p>Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate de méthyle (temps de rétention = environ 2,3 min) : impureté A = environ 0,6.</p> <p>Conformité de système : solution témoin (a) :</p> <p>Résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au parahydroxybenzoate de méthyle.</p>	
Limites :	<p>Facteur de correction : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,</p> <p>Impureté A : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 %),</p> <p>Limites d'exclusion : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 %).</p>

b) Chromatographie liquide selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante :

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

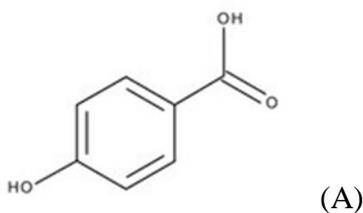
Calculez la teneur % en $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du parahydroxybenzoate de méthyle SCR.

Impuretés :

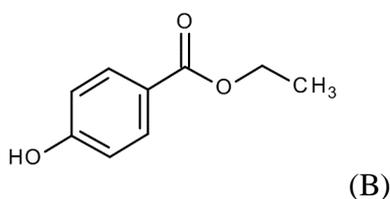
Impuretés spécifiées A, B, C et D:

Autres impuretés décelables, si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale substances pour usage pharmaceutique. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance.

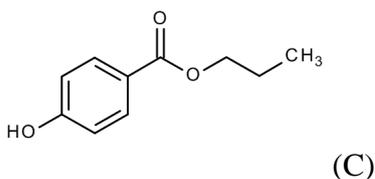
Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique :



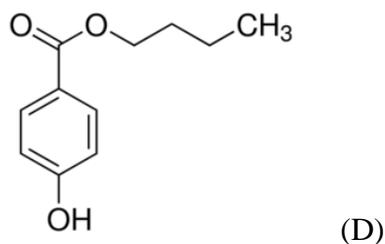
Acide 4-hydroxybenzoïque



4-hydroxybenzoate d'éthyle (parahydroxybenzoate d'éthyle)



4-hydroxybenzoate de propyle (parahydroxybenzoate de propyle)



4-hydroxybenzoate de butyle (parahydroxybenzoate de butyle)

Figure.II.2 : Impuretés spécifiées A, B, C et D.

II.2. Contrôle du produit fini (HISTAGAN® 0,01%) :**II.2.1-Equipement et matériels :**

- Balance analytique de précision.
- Verrerie (tube à essai, fiole, une éprouvette graduée, bécher, fiole jaugées de 100ml, 200ml et 1000ml, pipettes graduées de 5 et 10 ml).
- pH mètre
- Densimètre
- Chromatographie à haute performance (HPLC)
- Colonne C18 (15cm)
- Filtre membrane à 0.45
- Bain à ultrasons
- Agitateur magnétique
-

II.2.2. Méthode :

- ✓ **Contrôle du produit fini :**
- ✓ **Contrôle du Produit semi ouvert (PSO)**

II.2.2.1. Caractères organoleptiques:

Aspect : liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre.

II.2.2.2. Essai**a) Densité :**

Principe : La densité est le rapport entre la masse volumique du corps (ρ), par rapport à celle d'un composé de référence (ρ_0), dans des conditions de température et de pression qui doivent être précisées (Fauduet, 2011).

Le mode opératoire : Mesurer la densité ou la masse volumique avec le nombre de décimales prescrit dans la monographie, à l'aide d'un pycnomètre, d'une balance hydrostatique, d'un aréomètre ou d'un densimètre digital muni d'un capteur à tube oscillant à 20 °C (utilisé pour cette analyse).

Lecture : Lire la valeur de la densité affichée sur le densimètre digital.

Normes : elle doit être comprise entre 1.22 et 1.26.

b) Détermination du pH : Il doit être compris entre 2,8 et 3,2.

c) Volume moyen : A mesurer dans une éprouvette graduée de 250ml.

Normes : Il doit être compris entre 119,0 ml et 131,0 ml.

II.2.2.3. Dosage :

On procède au dosage simultané de dexchlorphéniramine maléate et du parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine)

La technique utilisée pour le dosage simultané du principe actif «Dexchlorphéniramine maléate» et du conservateur «parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine)» dans le produit fini HISTAGAN® sirop à 0,01 % est une méthode chromatographie en phase liquide à haute performance «HPLC» en utilisant les solutions suivantes:

Tableau II.5. Préparation des solutions pour le dosage simultané du principe actif et de l'excipient (chromatographie liquide)

Chromatographie en phase liquide à haute performance «HPLC»	
Régime isocratique	
Solution A	Dans une fiole de 1L dissoudre 5,4 g dihydrogénophosphate de potassium dans de l'eau distillée et compléter au volume avec le même solvant. Ajuster le pH à 3,0 avec l'acide phosphorique.
Phase mobile	solvant A/Méthanol : (70/30) (V/V). Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane de 0,45 µm, ensuite dégazer pendant 10min
<p>Colonne : colonne C18 (15 cm x 4,6 mm x 5 µm)</p> <p>Longueur d'onde : 225nm pour le dexchlorphéniramine maléate et 245nm pour le nipagine.</p> <p>Volume d'injection : 30 µl</p> <p>Débit : 1,8ml/min</p> <p>Température de la colonne : 30°C</p> <p>Conformité de système :</p> <p>La résolution entre le nipagine et le dexchlorphéniramine maléate n'est pas inférieur à 3,5.</p> <p>Le facteur de symétrie n'est pas supérieur à 2,0 pour chaque analyse.</p> <p>L'écart de type relatif de la solution standard n'est pas supérieur à 2,0% pour les pics du dexchlorphéniramine maléate du nipagine.</p>	
Solution mère de Dexchlorphéniramine maléate	- Introduire une prise d'essai exactement pesé de 20,0 mg du Dexchlorphéniramine maléate (matière première titrée) dans une fiole de 100 ml ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Dissoudre avec 50 ml de phase mobile ; - Bien agiter ; - Compléter au volume avec le même solvant ; - Bien agiter.
Solution mère du nipagine	<ul style="list-style-type: none"> - Introduire une prise d'essai exactement pesée de 60,0 mg du dexchlorophéniramine maléate (matière première titrée) dans une fiole de 25 ml ; - Dissoudre avec 15 ml de méthanol ; - Bien agiter.
Solution standard	Introduire 5ml de chaque solution mère dans une fiole de 50 ml, compléter au volume avec la phase mobile.
Solution à examiner	<ul style="list-style-type: none"> -introduire un volume correspondant à 10 ml du produit HISTAGAN®sirop à 0.01% dans une fiole de 50 ml ; -Ajouter 25 ml de phase mobile ; -bien agiter ; -compléter au volume avec le même solvant.

Calculs :

- *Formule de calcul de la teneur du principe actif dexchlorophéniramine maléate :*

Teneur en dexchlorophéniramine maléate (g/100ml)

$$= \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{Dilution\ st} \times \frac{Dilution\ e}{Vsirop} \times Pureté \times \frac{100}{0.01}$$

Avec :

Se : Surface du dexchlorophéniramine maléate dans la solution à examiner.

Sst : Surface du dexchlorophéniramine maléate dans la solution standard.

Pst : Prise d'essai du dexchlorophéniramine maléate dans la solution standard, en g.

Dilution_{st} : Dilution de la solution standard, en ml.

V_{sirop} : Volume prélevé du sirop, en ml.

Dilution_e : Dilution de la solution à examiner, en ml.

Pureté : Pureté du dexchlorophéniramine maléate (matière première titrée), exprimé en %.

Norme : 90% à 110%

- **Formule de calcul de la teneur de conservateur parahydroxybenzoate de méthyle :**

$$\text{Teneur en nipagine (g/100ml)} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{\text{Dilution}_{st}} \times \frac{\text{Dilution}_e}{V_{sirop}} \times \text{Pureté}$$

$$\text{Teneur en nipagine (g/100ml)} = \frac{S_e}{S_{st}} \times \frac{P_{st}}{50} \times \text{Pureté}$$

Avec :

S_e : Surface du nipagine dans la solution à examiner.

S_{st} : Surface du nipagine dans la solution standard.

P_{st} : Prise d'essai du nipagine dans la solution standard, en g.

Dilution_{st} : Dilution de la solution standard, en ml

V_{sirop} : Volume prélevé du sirop, en ml.

Dilution_e : Dilution de la solution à examiner, en ml.

Pureté : Pureté du nipagine (matière première titrée), exprime en%.

Norme : 0,108 g/100ml à 0,132 g/100ml.

II.3. Contrôle microbiologique du produit fini

L'analyse des critères microbiologiques s'appuie sur des techniques de dénombrements, principalement des bactéries, des levures et des moisissures.

II.3.1. Equipement et matériels :

- Hotte à flux lumineaire.
- Rampe de filtration.
- Pipettes graduées de 10 ml stérile.
- Boites de pétri 55 mm de diamètre.
- Membranes filtrantes stériles diamètre de pores maximum 0,45 µm.
- Solution tampon peptoné au NaCl pH 7 ou solution tampon phosphaté pH 7,2.
- Milieu gélosé TSA (milieu gélose aux peptones de caséine et de soja).
- Milieu sabouraud déxtrosé-gélosé.

- Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et de soja).
- Milieu liquide Mac conkey.
- Etuve réglé à 30-35°C.
- Etuve réglé à 20-25°C.
- Etuve réglé à 42-44°C.
- Bain marie réglé à 100°C.
- Bain marie réglé à 45°C.
- Pipette pasteur ou anse de platine.
- Bec benzène.

II.3.2. Les protocoles opératoires du contrôle microbiologique :

Sont décrits dans le Tableau (II.6), selon les recommandations de la pharmacopée européenne 2014 et 2017 (Ph Eur, 2014 ; Ph Eur, 2017).

Tableau II.6. Tests du contrôle microbiologique du sirop HISTAGAN® 0,01 %.

Dénombrement des germes aérobies totaux « DGAT » et des levures et moisissures totales « DLMT »	Recherche d' <i>Escherichia coli</i>
Méthode par filtration sur membrane	
<p><u>L'analyste doit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparer une solution de 10 ml du produit à examiner dans 90ml de la solution tampon peptonée du chlorure de sodium pH 7 ou dans la solution tampon phosphatée pH 7.2 (solution A). - Agiter jusqu'à homogénéisation complète. D'autre taux de dilutions peuvent être employé si les caractéristiques et la sensibilité du produit l'exigent. Les dilutions suivantes sont préparées avec le même diluant. - Verser dans deux membranes filtrantes stériles 10 ml de la solution A, filtrer et rincer chaque membrane avec 3 fois 100 ml de la solution tampon peptonée au NaCl pH 7 ou de la solution tampon phosphatée pH 7,2 - Déposer l'une des membranes des destinées au dénombrement des germes aérobies totaux sur les le milieu gélosé TSA et l'autre destinée au dénombrement des levures et moisissures totales à la surface du milieu sabouraud dextrosé- 	<p><u>L'analyste doit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduire dans la même membrane filtrante stérile 10 ml de la solution A préparée comme décrit dans le dénombrement des (GAT) et (LMT) ou la quantité correspondant à 1 ml de produit. - Filtrer et laver la membrane filtrante stérile avec 3 fois 100 ml de la solution tampon peptonée au NaCl pH 7 ou de la solution tampon phosphaté pH 7,2. - Transférer la membrane dans 100 ml de milieu TSB. - Homogénéiser et incubé à 30-35°C pendant 18h à 24h. - Agiter le récipient puis transférer 1 ml de son contenu dans 100 ml de milieu liquide de Mac conkey, et incubé à 42-44°C pendant 18 à 48h. - Effectuer des subcultures sur milieu gélosé de Mac conkey, et incubé à 30-35°C pendant 18-72h.

<p>gélosé, - Incuber la boîte TSA à 30-35°C pendant 3 à 5 jours et la boîte sabouraud déxtrosé-gélosé à 20-25°C pendant 5 à 7 jours.</p>	
<p>Lecture : Le nombre de germes aérobies totaux (DGAT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA ; si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le (DGAT). Le nombre totale de levures et moisissures (DLMT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu sabouraud déxtrosé-gélosé, si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le (DLMT). Si l'on prévoit que le (DLMT) risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, du milieu sabouraud déxtrosé-gélosé contenant des antibiotiques peut être utilisé. - Déterminer le nombre d'UFC par gramme de produit.</p>	<p>Lecture : La croissance de colonies indique la présence possible d'<i>E. Coli</i>, à confirmer par des essais d'identification. Le produit satisfait à l'essai si l'on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.</p>

Témoins négatifs :

Pour vérifier les conditions opératoires, on doit :

- Effectuer un contrôle sur un témoin négatif préparé en substituant le diluant à la préparation à examiner.
- Exposer les boîtes ouvertes de milieu gélosé TSA et milieu sabouraud déxtrosé-gélosé sous hotte à flux laminaire.

Aucune croissance microbienne ne doit être observée, l'obtention d'un résultat non conforme nécessite une investigation

Norme :

- Germe aérobies totaux : critère d'acceptation $\leq 100 \text{ ufc/ml}$;
- Levures et moisissures totales : critère d'acceptation $\leq 10 \text{ ufc/ml}$;
- Absence d'*Escherichia coli*/ml.

III.1. Introduction :

Le contrôle qualité de l'HISTAGAN®0.01% réalisé au niveau de l'unité SAIDAL de Dar El Beida, comporte un contrôle physico-chimique et microbiologique des matières premières et du produit fini.

Les résultats des analyses physico-chimiques des différents composants du médicament (principe actif, excipients,...) et du produit fini sont reportés dans ce chapitre.

III.2. Résultats du contrôle des matières premières**III.2.1. Principe actif**

Les résultats des analyses physico-chimiques du principe actif dexchlorophéniramine de maléate sont reportées dans le tableau ci-dessous : (Tableau III.1)

Tableau III.1 : Résultats d'analyse de dexchlorophéniramine de maléate (principe actif)

Testes	Norme	Résultats
Caractères organoleptiques :		
• Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
• Solubilité		
Dans l'eau	Très soluble	Conforme
Dans l'éthanol 96%	} Facilement soluble	Conforme
Dans le chlorure de méthylène		
Dans le méthanol.		
Identification :		
• Point de fusion (C°)	110°C à 115°C	111°C
• Spectrophotométrie dans l'infrarouge	Le spectre est identique à celui de SCR	Conforme
Essai :		
• Aspect de la solution S	La solution est limpide et n'est pas fortement colorée que la solution témoin.	Conforme
• PH	4,5 à 5,5	4,85
• Pouvoir rotatoire spécifique	+22 à + 23	+ 22,69
• Perte à la dessiccation (%)	≤ 0,5 %	0.12 %
• Cendres sulfuriques	≤ 0,1 %	0,07 %
Dosage :		
• Titrage	[98 – 100.5] %	98.99 %

Nous constatons d'après ces résultats que la matière première dexchlorophéniramine (principe actif) est conforme aux normes recommandés par la pharmacopée européenne. Donc on peut l'utiliser pour la préparation du médicament.

III.2.2. Résultats du contrôle de l'excipient Nipagine

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur l'excipient parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine) sont illustrés dans le tableau suivant (Tableau III.2).

Tableau III.2 : Résultats du contrôle de parahydroxybenzoate de méthyle (Nipagine)

Testes	Norme	Résultats expérimentaux
Caractères :		
<ul style="list-style-type: none"> Aspect 	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> Solubilité 		
Dans l'eau	Très peu soluble	Conforme
Dans l'alcool	} Facilement soluble	Conforme
Dans le méthanol		
Identification :		
<ul style="list-style-type: none"> Point de fusion 	125°C-128°C	127,2°C
<ul style="list-style-type: none"> Spectre IR 	Le spectre est identique à celui de SCR	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> CCM 	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	Conforme
Essai :		
<ul style="list-style-type: none"> Aspect de la solution 	Solution limpide n'est pas fortement colorée que la solution témoin.	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> Acidité 	Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 ml de NaOH à 0,1 ml.	Conforme
<ul style="list-style-type: none"> Substances non apparentées (par chromatographie liquide) 		

✓ Impureté A	Au maximum la surface de pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 %).	Conforme
✓ Impuretés non spécifiées	Pour chaque impureté, au maximum la surface de pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 %)	Conforme
✓ Total	Au maximum 2 fois la surface de pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 %)	Conforme
✓ Limites d'exclusion	0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 %)	Conforme
• Cendres sulfuriques (%)	$\leq 0,1 \%$	0,09 %
Dosage : (Par chromatographie liquide)		
• La teneur en $C_8H_8O_3$ (%)	98,0 % à 102,0 %	101,1 %

A l'issue de cette analyse physico-chimique, l'excipient Nipagine s'avère conforme aux normes établies par la pharmacopée européenne.

III.2.3. Discussion

La connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité (Le Hir, 2009).

Le taux de la perte à la dessiccation est de 0,12 %, ce qui correspond à la norme désignée par la Pharmacopée Européenne ($\leq 0,5$). Ce test nous renseigne sur le taux d'élimination d'eau dans une substance. D'après le résultat obtenu on constate une bonne déshydratation du dexchlorphéniramine de maléate.

Le test des cendres sulfuriques est généralement utilisé pour déterminer la teneur en impuretés inorganiques dans une substance organique (EDQM, 2015). Le pourcentage obtenu est

inférieur aux limites fixées par la Pharmacopée Européenne, de ce fait, on peut déduire que le dexchlorophéniramine de maléate et Nipagine ne contient pas d'impuretés minérales et ne présente pas d'effet toxique.

Les résultats des analyses physico-chimiques des matières premières : du principe actif dexchlorophéniramine de maléate et de l'excipient Nipagine indiquent que les différentes matières analysées sont de bonnes qualités et elles sont conformes et répondent aux normes exigées par la pharmacopée européenne, donc elles peuvent être utilisées pour la fabrication de l'HISTAGAN®0.01%.

L'identification par spectrophotomètre d'absorption infrarouge (IR) est basée sur la comparaison du spectre du Nipagine de la matière analysée avec celui de référence SCR en vérifiant la superposition des bandes (Figure.III.1 et Figure III.2).

Le spectre obtenu par l'analyse infrarouge du Nipagine ainsi que les bandes d'absorption qu'il présente sont identiques et superposables au spectre de référence. Il montre des bandes caractéristiques associées aux groupements fonctionnels du Nipagine.

L'interprétation du spectre confirme que la molécule analysée s'agit bien de l'excipient Nipagine.

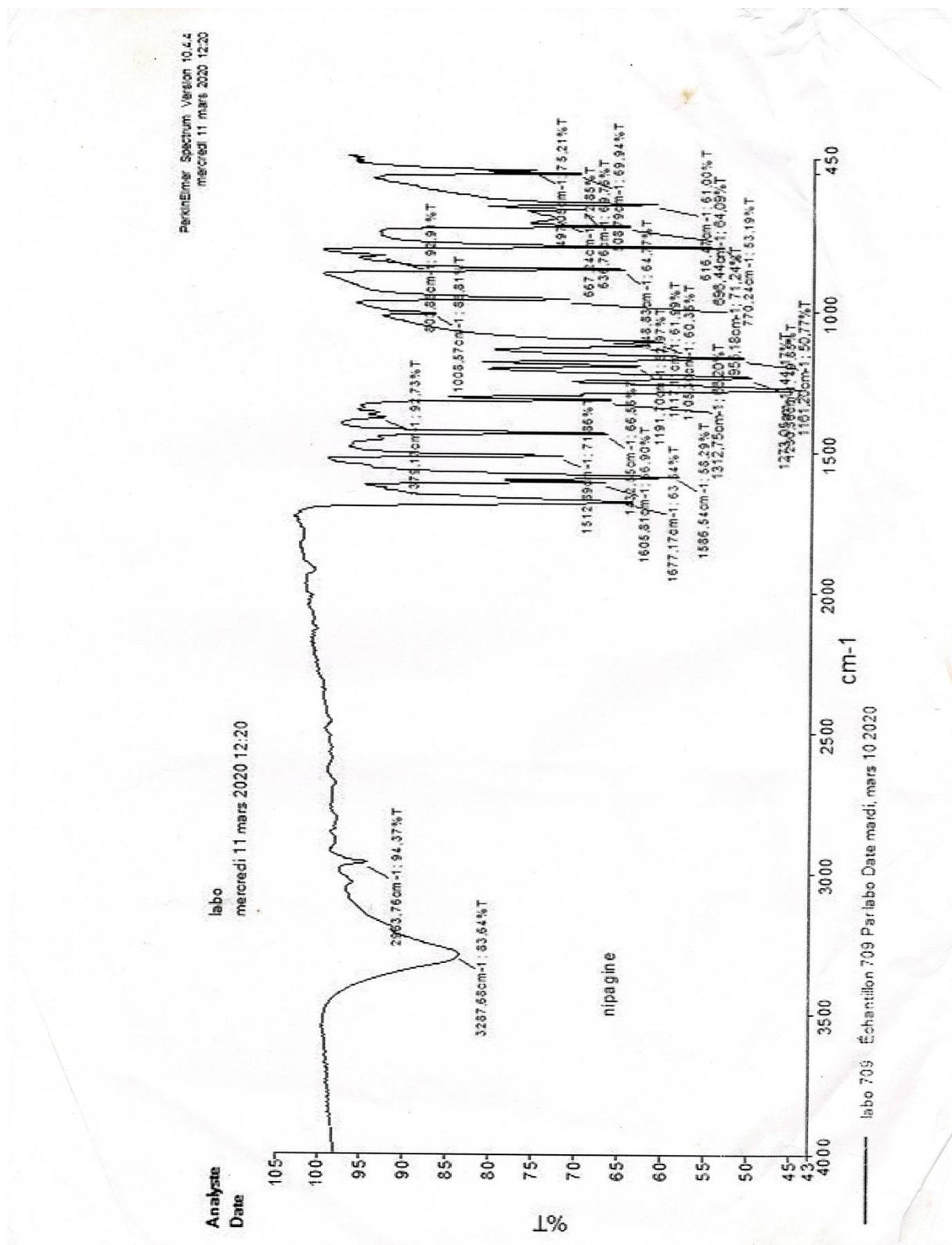


Figure III.1: Spectre infrarouge de l'excipient Nipagine.

Le procédé de production de l' HISTAGAN® 0,01% a été validé grâce aux résultats suivants :

III.3.1. Aspect du produit :

L'aspect final du produit est sous forme d'un liquide limpide sirupeux et légèrement jaunâtre (Tableau III.3).



Figure III.3 : Aspect final du produit

Tableau III.3 : Aspect de produit fini

Test	Norme	Résultat
Aspect	Liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre	Conforme

III.3.2. Densité

Les résultats obtenus mesuré avec un pycnomètre ou un densimètre électronique à 20°C, sont regroupés dans le tableau III.4.

Tableau III.4 : Résultats de densité

Norme de densité est entre [1,22-1,26]					
Lots	0093	0094	0100	0101	Conforme
Densité	1,25	1,22	1,24	1,23	Conforme

III.3.3. Mesures de pH

Les résultats obtenus par les mesures de pH sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.5 : Résultats du pH

Norme de pH est entre [2,8-3,2]					
Lots	0093	0094	0100	0101	Conforme
pH	2,9	3,1	3,0	3 ,1	Conforme

III.3.4. Volume moyen

Les volumes moyens des différents lots sont mesurés à l'aide d'une éprouvette gradué de 250 ml, les résultats sont reportés dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : Résultats du volume moyen

Norme de volume est entre [119,0 ml-131,0 ml]					
Lots	0093	0094	0100	0101	Conforme
Volume moyen	130,0	120,0	122,0	128,0	Conforme

III.3.5. Dosage de Nipagine et de dexchlorophéniramine**Normes :**

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner :

1- S'il apparaît un pic correspondant à la solution examinée, sa surface n'est pas supérieure à celle du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

2- Le temps de rétention du principe actif dexchlorophéniramine dans la solution à examiner correspond à celui du dexchlorophéniramine dans la solution standard.

Lecture :

La surface de pic de Nipagine obtenue dans le chromatogramme de la solution à examiner est : 26414741.4 (Figure III.4.a).

La surface du pic de Nipagine obtenue dans le chromatogramme de la solution témoin est : 29153825.7 (Figure III.4.b).

Le temps de rétention du chromatogramme obtenue avec la solution de dexchlorophéniramine a examiné : 19.943 min (Figure III.5.a).

Le temps de rétention du chromatogramme obtenue avec la solution témoin de dexchlorophéniramine : 21.028 min (Figure III.5.b).

Conformité du produit fini :

Conforme

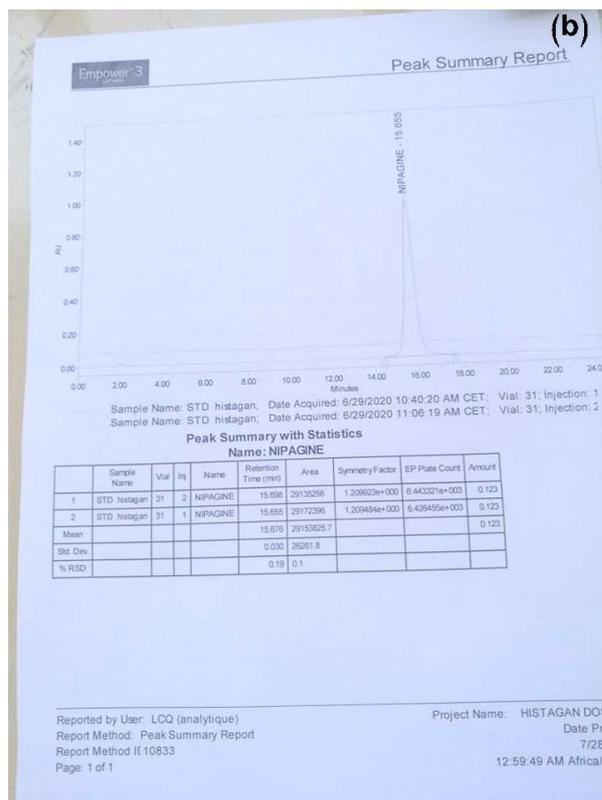
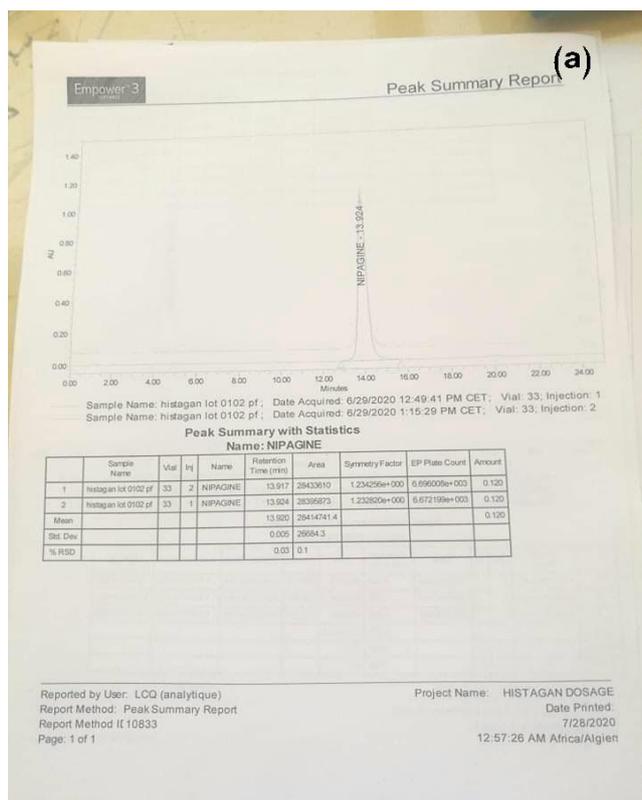


Figure III.4 : Chromatogramme de l'HPLC de produit fini (a) et de Nipagine standards (b)

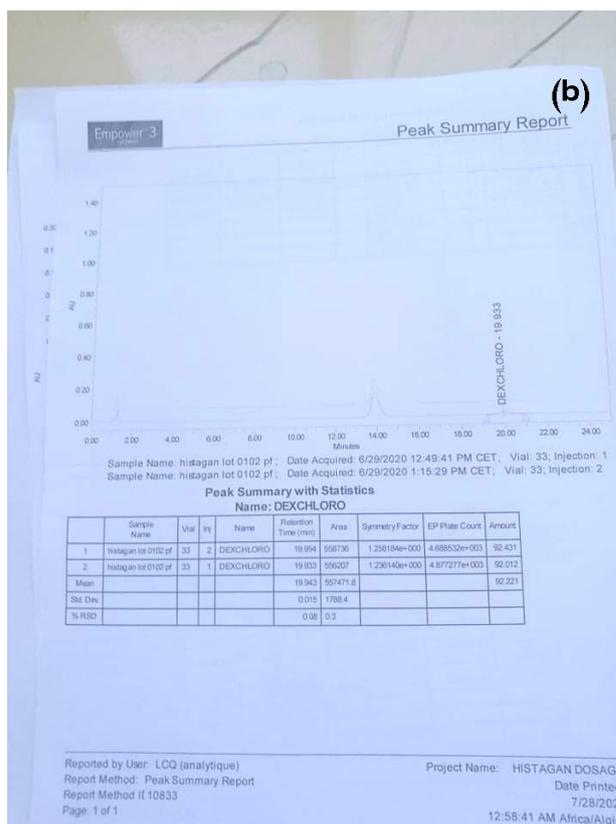
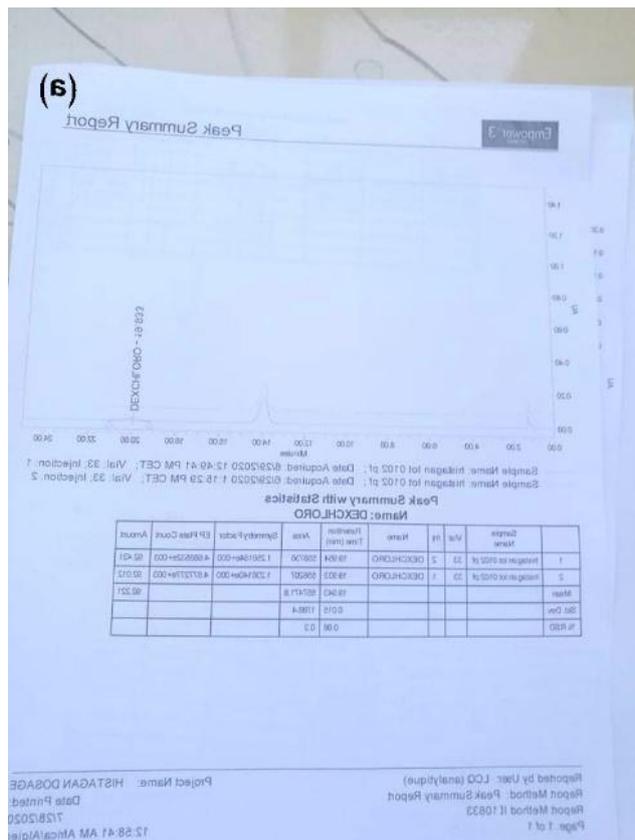


Figure III.5 : Chromatogramme de l'HPLC de produit fini (a) et de dexchlorophéniramine standards (b)

III.4. Résultats du contrôle microbiologique du produit fini HISTAGAN® 0,01%

Les résultats du contrôle microbiologique du produit fini « HISTAGAN® 0,01% » sont représentés dans le tableau (III.7) :

Tableau III.7 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini.

Test	Normes de la Pharmacopée européenne 2014 et 2017		Résultat	Conformité du produit
Dénombrement des germes Viables totaux (DGMT) UFC/g ou UFC/ml	Critères d'acceptation de la qualité Microbiologique d'une forme non obligatoirement Stérile	$\leq 100 \text{ ufc/ml}$	Absence	Conforme
Dénombrement des levures et moisissures totale (DMLT). UFC/g ou UFC/ml.		$\leq 10 \text{ ufc/ml}$	Absence	Conforme
Recherche des <i>Escherichia coli</i>	Absence.		Absence	Conforme

III.5. Discussion :

L'aspect du produit fini HISTAGAN® 0,01% indique qu'il est liquide limpide, sirupeux et légèrement jaunâtre, ce résultat répond aux normes décrites dans le monogramme interne Sidal.

Les volumes moyens et les densités du produit fini des différents lots testés sont conformes à la norme mentionnée [119,0 ml-131,0 ml] et [1,22-1,26], respectivement.

Le pH de la solution aqueuse du produit fini testé, se trouve dans l'intervalle exigé par la pharmacopée européenne [2,8-3,2], ce qui donne un pH conforme (Ph Eur, 2008).

La surface de pic Nipagine qui appartient à la solution a examiné est inférieure à celle de pic appartient à la solution témoin. De même, le temps de rétention de dexchlorophéniramine qui appartient à la solution a examiné est semblable à celui de la solution témoin. Ces résultats sont conformes aux normes décrites dans la pharmacopée européenne.

Les produits pharmaceutiques doivent être soumis aux normes microbiologiques établies par les pharmacopées car l'activité thérapeutique du produit pharmaceutique peut être diminuée voir même estompée en présence de certains micro-organismes, de plus un produit contaminé peut engendrer un danger éventuel pour la santé du persévérant. Le contrôle de qualité microbiologique d'HISTAGAN® 0,01% montre une absence des germes recherchés ce qui assure sa conformité aux normes de la pharmacopée européenne 2014 et 2017 (Ph Eur, 2008).

Conclusion

Les antihistaminiques sont des médicaments capables de s'opposer aux effets de l'histamine, le médiateur le plus connu en allergologie.

L'HISTAGAN ® 0,01 % est un médicament utilisé dans le traitement de l'allergie. Il appartient à la classe pharmaco-thérapeutique allergologie des antihistaminiques indiqués lors d'une manifestation allergique diverse rhinite, conjonctivite et urticaire.

Dans le cadre de ce mémoire de master, nous avons entrepris des travaux sur le contrôle de qualité d'un médicament antihistaminique HISTAGAN®0.01%, afin de vérifier que ce produit répond bien aux normes de sécurité et de conformité. Ce contrôle a porté sur la matière première utilisé comme principe actif (dexchlorophéniramine maléate) et l'excipient (parahydroxybenzoate de méthyle) et le produit fini de l'HISTAGAN®0.01% en faisant appel à quelques méthodes d'analyse physico-chimiques et microbiologiques.

L'ensemble des analyses ont été réalisés au sein de laboratoire de contrôle de qualité de l'unité pharmaceutique de Dar El Beida du groupe SAIDAL.

Les résultats obtenus de contrôle physico-chimique et microbiologique ont montrés que le médicaments HISTAGAN®0.01% présente une excellente qualité et atteste des bonnes pratiques de fabrication et de conditionnement.

Références

- Abbou, S., 2016, *Etude de stabilité et contrôle de qualité sur « Augmentin PPSB (60 ml) »*, Mémoire de master, université Abderrahmane Mira, Béjaia.
- Abelli, C., Andriollo, O., Machuron, L., Videau, J.Y., Vennat, B., Pouget., M.P. (2001), “Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques”, *STP Pharma pratiques*, Vol 11(2), pp : 89-101.
- Aghmir, F., (2011), « *Ischémie myocardique concomitante d'un choc anaphylactique (A propos de 2 cas)* », Thèse de doctorat en médecine, université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc.
- Aiache, J.M. (2008), *Initiation à la connaissance du médicament*, 5ème édition, Issy-les-Moulineaux Elsevier/Masson.
- Ait Ahmed, N., (2016), *Contrôle de qualité d'un médicament non obligatoirement stérile : cas de comprimé « HISTAGAN 2 mg »*, université de M'hamed Bougara Boumerdes.
- Akdis, A. C., Blaser, K. (2003), “Histamine in the immune regulation of allergic inflammation”, *Allergy Clin Immunol*, Vol.12 (1), pp. 15-22.
- Albert, L. (1974), *Chimie des médicaments*, Tome 1 Paris, p : 2344-324-403.
- Aleeva, G.N., Zhuravleva, M.V. & Khafiz'yanova, R.K (2009). “The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents (Review)”. *Pharm Chem J*, Vol.43, pp. 230–234.
- Allen, L. V., & Zanoliniak, P., (2014). “Pharmaceutical Dosage Forms”. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 1–45.
- Allo, O., Blanc, P., Dalmaso, M. A., (2005), *Pharmacie galénique B.P*, 2ème édition, Groupe Liaisons, 132 p.
- Andrian-Antenaintsolo, S. E., (2009), *Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans l'ex-province de Toliara*, thèse de doctorat en médecine, N°7858.
- Beccalossi C., (2020), “Types, norms, and normalisation: Hormone research and treatments in Italy, Argentina, and Brazil”, *History of the Human Sciences*. Vol. C.1900–50.
- Becker, J., Wittmann, C., (2020), “Microbial production of extremolytes—high-value active ingredients for nutrition, health care, and well-being”, *Current Opinion in Biotechnology*.
- Begert, L., (2015), *Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients*, Thèse de doctorat en pharmacie, université de LORRAINE.
- Bourguet, E. et Augé, C., (2008), *Les techniques de laboratoire*, Paris, 151p.
- Briscoe, C.J and Hage, D.S (2009), "Factors affecting the stability of drugs and drug metabolites in biological matrices", *Bioanalysis*, Vol. 1(1), pp. 205-220.
- Bunaciu AA., Aboul-Enein HY., (2010), “Application of Fourier transform infrared spectrophotometry in pharmaceutical drugs analysis”, *Applied spectroscopy*, Vol. 45 (3).
- Burgot, G. et Burgot, J.L., (2006), *Méthodes instrumentales d'analyses chimique et application*, 2ème édition, Tec & Doc, Paris, 320 p.
- Cohen, Y., Jacquot, C., (2008), « *Pharmacologie* », 6ème édition, Elsevier Masson, p : 299-313, Paris.

- Criado PR., Criado RFJ., Maruta CW., Machado Filho CA., (2010), « Histamine, récepteurs d'histamine et antihistaminiques : nouveau Concepts », *An Bras Dermatol*, Vol. 85, pp : 195-210.
- De Poorter, G. (2014). Techniques d'analyse en laboratoire. Direction Générale des Laboratoires. Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. P 247.
- Devillier, P., (2004), “Histamine, récepteurs de l'histamine et anti-histaminiques : données récentes”, *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, Vol. 44, pp : 45–50.
- Dunne, S., Shannon, B., Dunne, C., Cullen, W.(2013), “A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study”, *BMC PharmacolToxicol.* (14) 1.
- EDQM, (2015), *European Directorial for the quality of Medicines and HealthCare (EDQM)*, 7ème édition, Strasbourg, France.
- Fauduet, H., (2011), *Mécanique des fluides et des solides appliquée à la chimie*, Editions Tec & Doc, Paris, France.
- Faure, S., (2012), “Les antihistaminiques H2”, *Actualités pharmaceutiques*, Vol.51, pp : 55-57.
- Giordano, F., Bettini, R., Donini, C., Gazzaniga, A. (2000), “Physicalproperties of parabens and their mixtures: Solubility in water, thermal behavior, and crystal structures ”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 88(11), pp. 1210 – 1216.
- Gobo-Oliveira, M., Pigari, V.G., Ogata, M.S. (2018), “Gabapentin versus dexchlorpheniramine as treatment for uremic pruritus: a randomised controlled trial”, *Eur J Dermatol*, Vol.28, pp. 488–495.
- Guillemot, P., (2018), « *traitement de la rhinite allergique par les antihistaminiques H1 : évaluation de l'approche chronopharmacologique dans la région de GUEUGNON* », thèse de doctorat, université de TOULOUSE III, Paul Sabatier.
- Halpern, B. N. (2018). Mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse. *International Congress for Allergy*, pp. 480–494.
- He X., O'Shea KE., (2020), “Rapid transformation of H1-antihistamines cetirizine (CET) and diphenhydramine (DPH) by direct peroxymonosulfate (PMS) oxidation ”, *Journal of Hazardous Materials*.
- Helali, A. (1989), *Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage*, 2^{ème} édition, Alger.
- Hir, H., (2001), *Pharmacie galénique,bonne pratique de fabrication des médicaments*.7^{ème} Edition.Masson.Paris.pp. 120-129.
- Jamet, A., Botturi, K., Diquet, B., Mollimard, M., (2006), “ Histamine : le rôle du médiateur ”, *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, Vol. 46, pp : 474–479.
- Kabata, H., et Artis, D., (2019), “Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation - JCI”, *American Society for clinical investigation*, Vol. 129 (4), pp: 1475-1482.
- Kaloustian, J., Hadji-Minaglou, F., (2012). *La connaissance des huiles essentielles: qualilogie et aromathérapie*; Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée. Springer.

- karai, B., Hamoudi, N., (2018), *Procédé de fabrication et contrôle de qualité d'un sirop « Encofluide Adulte ®180 mg »*, mémoire de master, université Larbi BEN M'HIDI Oum El Bouaghi.
- Krebs, E. R., (2006), *“The history and use of our Earth's Chemical Elements”*, 2^{ème} édition, Greenwood Prss, London.
- Kwon, Y. (2002), *Absorption. In: Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists*. Springer, Boston, MA, pp. 35-72.
- Le Hir, A. J.-C. Chaumeil, D. Brossard, (2009), *pharmacie galénique « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments »*, 9^{ème} édition, Elsevier Masson, 382p.
- Le Hir, A. J.-C. Chaumeil, D. Brossard, C. Charrueau, S. Crauste-Manciet, (2016), *pharmacie galénique « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments »*, 10^{ème} édition, Elsevier Masson, 429 p.
- Luckner, M., (1984), *Active Principles of Drugs. In: Secondary Metabolism in microorganisms, Plants and Animals*, Springer, Berlin, Heidelberg, pp 533-536.
- Lüllmann, H., et al., (2000), 2^{ème}édition, Thieme Stuttgart, New York.
- Mandola, A., Nozawa, A., Eiwegger, T. (2019), “Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses”, *LymphoSignJournal*, Vol.6, pp.35–51.
- Markham, K. R., (1994). 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy of flavonoids and their glycosides in hexadeuterodimethylsulfoxide. *The flavonoids: advances in research, since 1986*.
- Mbadinga, C. G., (2004), « *contrôle de qualité de l'Amodiaquine et de la Quinine* », thèse de doctorat en pharmacie, Bamako.
- Mial, T., (2018), « *Caractérisation physico-chimique d'un médicament de forme pâteuse PHANAZOL 1 % crème dermique* », université de M'hamed Bougara Boumerdes.
- Nourredine.F.Z., (2018), Cours de « pharmacologie », université de M'hamed Bougara Boumerdes.
- Obara I., Telezhkin V., Alrashdi I., (2020), “Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief”, *British journal of Pharmacology*, Vol. 177, pp.580–599.
- Pebret, F., (2005), *Dictionnaire de pharmacologie générale*, Heures de France.
- Ph Eur (2008), *La Pharmacopée Européenne*, 6^{ème} édition.
- Ph Eur (2014), *La Pharmacopée Européenne*, 8^{ème} édition.
- Ph Eur (2017), *La Pharmacopée Européenne*, 9.0 Tome 1.
- Pochet, A., (2007), *Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé*, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, version n°10.
- Rosini R., Nicchi S., Pizza M., Rappuolub R., (2020), “Vaccines against Antimicrobial Resistance”, *Frontiers in Immunology*.
- Sanogo, R., Maiga., A, Diallo D., (2006), "Activites analgesique et anti-inflammatoire des extraits de maytenus senegalensis, stereospermum kuntrianum et tricrilia", *Pharm Med Trad Afr*, Vol. XIV, pp. 123-136.
- Scriban, Scriban., (1999), *Biotechnologie*, 5^{ème} édition, Tec&Doc, Paris, pp : 920-927.

- Serafini, U. (1966), *L'histamine dans l'allergie humaine*. In: Rochae Silva M. (eds) Histamine and Anti-Histaminics. Handbuch der experimentellenPharmakologie / Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.18 (1). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Simons, F.E.R., Simons, K.J. (2011), "Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century ofProgress", *Clinical reviews in allergy and immunology*. Vol.1150-4.
- Sofowora, A., (2010), *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*, Karthala, Paris.
- Talbert, M., Willoquet, G., Gervais, R., (2009), *Le guide pharmaco Clinique*, Wolters Kluwer France., p1043.
- Touitou, Y., (2007), *Pharmacologie*, 11^{ème} édition, Elsevier Masson, 355p.
- Vadeville, P., (1983), *Gestion et contrôle de la qualité*, Association Française de normalisation, Edition Masson, Paris, pp : 134.
- Watson DG., (2020), *Pharmaceutical analysis E-book: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists*, 3^{ème} édition.
- Zayed, A. (2017), "Bioresonance and anaphylactic shock", *Bioresonance therapy*, 1p.

Sites:

<http://xxenola.over-blog.com/article>.

Annexe 1

Chromatographie liquide à haute performance « HPLC »

1. Mise en marche et fonctionnement :

- Placer la colonne adéquate (la flèche vers le détecteur)
- Placer les surcuits dans les flacons adéquats et surveiller le niveau de celle-ci :
 - A : Phase mobile
 - B : Acétonitril
 - C : Eau purifiée
 - D : Méthanol
- Allumer l'équipement HPLC (Alliance, détecteur, four)
- Allumer l'ordinateur (unité centrale, écran) et logiciel empower
- **Sur l'écran tactile de l'HPLC** : pour le conditionnement de la chaîne HPLC par le méthanol ou acétonitrile on procède comme suit :
 - effectuer un **dry prime** des **circuits** (A, B, C, D) avec du méthanol, appuyer sur **direct function**, puis sur **dry prime** et **ok**, cliquer sur prime **A**, ouvrir le robinet de la pompe, placer la seringue et purger puis appuyer sur **continue** IDEM pour circuits suivants B, C, D
 - effectuer un **wate prime** des circuits (A, B, C, D) avec du méthanol
 - purger l'injecteur avec un solvant organique (méthanol, Acétonitril)
- **Sur le logiciel** :
 - Ouvrir le projet du produit choisit, il s'affichera un tableau vide.
 - Remplir le tableau selon le nombre des échantillons, le volume d'injection, le temps de rétention, la méthode set et la position des vials dans le carosel
 - Vérifier la méthode instrument toujours avant le lancement du programme
 - Enregistrer le tableau en cliquant sur **save**
 - Cliquer sur **Monitor** en bas du tableau, en sélectionne la méthode instrument choisit, exemple : **Rhumafed Mi**, laisser l'opération pendant 15 mn
 - Cliquer sur **Run** (bouton vert) en haut de tableau pour démarrer le programme.
 - A la fin des injections effectuer un rinçage de la colonne avec du méthanol/eau (70/30), puis stocker la colonne dans le méthanol (100% m éthanol).
 - Effectuer un rinçage de la chaîne HPLC, en remplaçant la colonne par un raccord.

➤ **Création d'un nouveau projet**

- 1- Cliquer sur configurer system
- 2- Cliquer sur **file** ensuite **new** ensuite cliquer droit sur **projet** après cliquer sur **suivant** et désactiver l'option (**full audit travail support**), **suivant, suivant, suivant, suivant**, écrire le nom du produit le type d'analyse, enregistré par **Termine**, patienter le temps d'enregistrement du projet
- 3- Aller au tableau des projets et vérifier que le nouveau projet, figure sur cette liste, s'il n'apparait pas cliquer sur (**Update**)

➤ **Création de la méthode instrument (Mi) :**

- 1- Cliquer sur (**Run simple**)
- 2- Cliquer deux fois sur le projet choisit ensuite sur **ok**
- 3- Cliquer sur (**édit**) en bas de la fenêtre
- 4- Renseigner les conditions opératoires du produit (**flow, température, longueur d'onde**)
- 5- Enregistrer la méthode par le nom **Produit Mi** exemple : Rhumafed **Mi**
- 6- Créer la **méthode de rinçage** de la même manière et enregistrer par **produit rinçage Mi**
- 7- Crée la **méthode pour l'arrêt automatique** et enregistrer par **produit stop Mi**

➤ **Création de la méthode set (Ms) :**

Pour toute méthode instrument on doit **créer une méthode set**

- 1- Aller au tableau de travail cliquer sur (single) en bas de la fenêtre
- 2- Cliquer sur (**dévelop method**), **suivant** et enregistrer la méthode

Exemple : **Rhumafed Ms**

Pour lancer les injections cliquer sur **simples**) et remplir le tableau ensuite cliquer sur **(Run)**.

➤ **Consultation des résultats :**

- 1- Aller au (**BROWSE Project**), choisir le projet et cliquer sur (**ok**)
- 2- Cliquer sur (**résult**), (**updat**) pour voir tous les résultats
- 3- Cliquer sur (**channal**) (**updat**) pour voir toutes les injections

4- Double clique sur l'injection choisie pour voir le chromatogramme

➤ **Création de la méthode process :**

- 1- ouvrir le projet (brouse Project) sélectionné, le produit choisi
- 2- Double clique sur la dernière injection du standard
- 3- Cliquer sur (**processing méthode wizard**)
- 4- Sélectionner (**create new processing méthode**), ok, ok.
- 5- Sélectionner la surface qu'on veut procèsser, **suivant**.
- 6- Sélectionner la surface qu'on veut éliminer, **suivant**.
- 7- Déterminer le début et la fin de process, suivant, suivant, sélectionner (**factor Réponse**), **suivant**
- 8- Cliquer sur (**Non**)
- 9- Identifier les peaks, **suivant, suivant, suivant**
- 10- Donner le nom de la méthode exemple : **Rhumafed process**

2. Nettoyage de la chaine de l'HPLC

A la fin d'analyse de chaine produit effectuer un rinçage de la chaine HPLC en remplaçant la colonne par une union 1/16

1. Régler la pression à 800 psi
2. Programmer le débit de travail à 1 ml/min
3. Commencer le rinçage par l'eau purifiée ensuite méthanol/eau (50/ 50)%
4. Stocker les 04 circuits dans le méthanol (100 %)

Annexe 2

HISTAGAN® 0,01 % Dexchlorphéniramine

FORME ET PRESENTATION:
Sirop à 0,01 % : flacon de 125 ml.

COMPOSITION : pour 100 ml
Dexchlorphéniramine (DCI) 0,01 g.
Excipients : Saccharose*, parahydroxybenzoate de méthyle*, sorbitol*, acide citrique, arôme cerise, eau purifiée.
*Excipients à effet notoire.

CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE :
Antihistaminique H1.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :
Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou parannuelle), conjonctivite, urticaire.

CONTRE INDICATIONS :

Absolues :
- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle ;
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatique ;
Relatives :
- Femme qui allaite.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

MISES EN GARDES SPECIALES :
En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes allergiques (détresse respiratoire, oedème, lésions cutanées...) ou de signes associés d'affection virale, la conduite tenir devra être réévaluée.

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- La dexchlorphéniramine doit être utilisée avec prudence :
* Chez le sujet âgé présentant :
- une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
- une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;
- une éventuelle hypertrophie prostatique.
* En cas d'insuffisance hépatique et / ou rénale sévère, en raison du risque d'accumulation.
- La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement est déconseillée.
- En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte de la teneur en saccharose.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de l'antihistaminique H1.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.
A prendre en compte :
- Autres déprimeurs du système nerveux central : antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, méthadone), neuroleptiques, anxiolytiques, majoration dangereuse la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.
- Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopiramide, neuroleptiques phénothiaziniques) : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

AFIN D'EVITER D'EVENUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse :
Ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse ; son utilisation ne doit être envisagée au cours du 3ème trimestre que si nécessaire, en se limitant à un usage ponctuel. Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.
Allaitement :
La prise de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER CE MEDICAMENT.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES :

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement le soir.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale.
Le traitement symptomatique doit être limité aux moments où survient la toux.
*Nourrison : ¼ cuillère à café, 2 à 3 fois par jour.
*Enfant de 30 mois à 10 ans : 1 cuillère à café, 2 à 3 fois par jour.
*Enfant de 10 à 15 ans : 2 cuillères à café, 2 à 3 fois par jour.
*Adulte : 4 cuillères à café, 3 à 4 fois par jour.
La durée du traitement doit être courte.
Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif de la dexchlorphéniramine.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE :

Symptômes de surdosage : convulsions (notamment chez l'enfant) troubles de la conscience, coma. Un traitement symptomatique sera institué en milieu spécialisé.

EFFETS INDESIRABLES :

Les caractéristiques pharmacologiques de la dexchlorphéniramine sont à l'origine d'effets indésirables d'intensité et liés ou non à la dose.

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;
- hypotension orthostatique ;
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez les sujets âgés ;
- Incoordination motrice, tremblements ;
- confusion mentale, hallucinations.

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géant ;
- oedème, plus rarement oedème de Quincke ;
- choc anaphylactique.

Effets hématologiques :

- Leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

SIGNEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.

CONSERVATION :

A conserver à une température inférieure à 25° C.
Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur. Notice révisée: Novembre 2010.

Médicament enregistré : 17/97/01 A 007/003.

NE JAMAIS LAISSER LES MEDICAMENTS A LA PORTEE DES ENFANTS

Fabriquée par Groupe Industriel SAIDAL - Site de production Dar El Beida - ALGERIE

إستاقان® 0,01%

دكسكلورفينيرامين

الشكل و التغليف:
شرباب 0,01% ، قارورة ذات 125 مل.

التركيب: لـ 100 مل :
دكسكلورفينيرامين (ت.ج.م) مائيات 0,01 غ
حمض السيتريك، نكهة الكرز، ماء مقلي،
*السواغ المعلوم تأثيره.

القسم الصيدلاني للعلاج:
مضاد الهيستامين H1 .

دواعي الإستعمال:
علاج أعراض الحساسية المختلفة: التهاب مخاطية الأنف (فضلية أو خلال السنة)، التهاب ملتحمه العين (رمد) ، شرى.

مضادات الإستعمال:
المطلقة:
- فرط الحساسية لأحدى المكونات ؛
- خطر زرق العين بإتجاه الزاوية ؛
- خطر الإحتمال البولي المتعلق بإضطرابات إيطيلية-بروستاتية.

النسبية:
- المرأة المرضعة.
في حالة الشك، من الضروري إستشارة الطبيب أو الصيدلي.

تحذيرات خاصة:
يجب إعادة النظر في العلاج بهذا الدواء في حالة إستمرار أو تفاقم أعراض الحساسية (صعوبات تنفسية، وذمة، حنثر جلدي) أو أعراض متعلقة بأمراض فيروسية .

إحتياطات الإستعمال:
- الدكسكلورفينيرامين تستعمل بإحتياط في الحالات التالية :
- عند الأشخاص المسنين في حالة :
- الحساسية المفرطة للإفغافس ضغط الدم الوري، اللوعه و تسكين الألم.
- الإسهال المزمن (خطر السداد المعوي) ؛
- إحتمال تضخم حجم البروستات.
في حالة ضعف كبدى وأوكوي حاد أو وجود خطر التراكم .
- لا يجب إستهلاك المشروبات الكحولية أو الأدوية التي تحتوي على الكحول في فترة العلاج بهذا الدواء .
- في حالة داء السكر أو حمية لفاصة السكر، يجب الأخذ بعين الإعتبار كمية السكروز.
في حالة الشك، لاتترددوا في إستشارة الطبيب أو الصيدلي.

التداخلات الدوائية:
غير منصوح بها:
* الكحول: زيادة الأثر الممكن لمضاد الهيستامين H1، نقص اليقظة جعل السيقان أو إستعمال الآلات خطورا، لهذا يجب تفادي تناول المشروبات الكحولية أو الأدوية التي تحتوي على الكحول.

تؤخذ بعين الإعتبار:
* محيطات أخرى للنظام العصبي المركزي: مضادات الإحباط المسكنة للألم، الباريتوريك، بنزوديازيبين، كلوندين والمثابيه لها، الأدوية المنومة، مشتقات المورفين (مسكنات الألم، مضادات السعال، الميتادون)، مهدئات الأعصاب، مضادات الفلقن؛ زيادة الإحباط المركزي.
نقص اليقظة يجعل السيقان أو إستعمال الآلات خطورا.
* الأتروبين و المواد الأتروبيبية الأخرى: (مضادات الإحباط الإمبرامينية، مضادات البريكسولة المضادات الكولينرجية، مضادات التشنج الأتروبيبية، تيزوبيداميد، مهدئات الأعصاب الفينوثازينوليك) ؛ إضافة الأثر الأتروبيبية الغير مرغوب فيها كالأنتينس البولي، الإسهال، جفاف الفم.
من أجل تفادي تقايل هذا الدواء مع الأدوية الأخرى يجب إعلام الطبيب أو الصيدلي في حالة تناول أي دواء آخر .

الحمل و الرضاعة:
الحمل :
هذا الدواء ، في الظروف العادية للإستعمال، يمكن أن يوصف أثناء الحمل الأول والثاني من الحمل ويجب عدم تناوله أثناء الثلثي الثالث من الحمل إلا بعد الضرورة و بإستعمال منتظم .
إذا وُصف هذا الدواء في أواخر فترة الحمل؛ يجب مراقبة الوظائف العصبية و الوضعية للمولود الجديد .
الرضاعة :
لا يجب أخذ هذا الدواء أثناء الرضاعة .
عندما يصبح بإعلام الطبيب أو الصيدلي قبل إستعمال أي دواء أثناء فترة الحمل أو الرضاعة .

السيقان و إستعمال الآلات:
يجب أن يتجنبين العلاج العرضي في الأوقات التي يحدث فيها السعال. **الرضع:** ¼ ملعقة قهوة، من 2 إلى 3 مرات في اليوم. **الأطفال من 30 شهر إلى 10 سنوات:** ملعقة قهوة من 2 إلى 3 مرات في اليوم. **الأطفال من 10 إلى 15 سنة:** ملعقة قهوة للجرعة من 2 إلى 3 مرات في اليوم. **الكبار:** 4 ملاعق قهوة من 3 إلى 4 مرات في اليوم. يجب أن تكون فترة العلاج قصيرة ويستحسن أخذ الدواء أيضا بسبب الأثر المسكن للدكسكلورفينيرامين.

مايجب فعله في حالة فرط الجرعة:
أعراض فرط الجرعة هي كالتالي: إلتخاج (خاصة عند الطفل)؛ إضطرابات اليقظة، سبات. يمكن علاج الأعراض في وسط إستشفى.

الأثار غير المرغوب فيها:
الخصائص الصيدلانية للدكسكلورفينيرامين تتسبب في أثار جانبية ذات **أثار ضده كوابر جوية كجفاف المحامليات، إسهال، إضطرابات في السيقان، عند الحنفية، خفقان القلب، خطر الإحتمال البولي؛**
* إنخفاض الضغط الدموي بعد الوقوف ؛
* إضطرابات التوازن، دوخة، نقص في الذاكرة ، أو التركيز خاصة عند الأشخاص المسنين ؛
* عدم التانس الحراري، إرتجافات .
* إقتلال ذهني، خدران .
تفاعلات الحساسية .
* طلع جلدي، إكزيما، حكة، بقع نموية في الجلد، شرى عادة ما يكون كبيراً ؛
* وذمة نادرا ما تكون وذمة كبدية؛
* صدمة عوارية .
* إثار عمورية .
* نقص الكريات البيض، نقص الصفائح الدموية، فقر الدم مرفق بإحلال الدم .
في حالة ظهور أي أثار غير مرغوب أو مزعجة لم يتم ذكرها في البيان يجب إعلام الطبيب أو الصيدلي .

الحفظ:
يحفظ في درجة حرارة تقل عن 25 درجة مئوية .
يجب عدم تجاوز تاريخ الإستعمال الموضح في التسمية الخارجية .
بيان مراجع في : نوفمبر 2010
دواء مسجل تحت رقم: 007/003 A 007/01 A 17/9/701

لا تتركوا الأدوية في متناول الأطفال

أنتجه المجمع الصناعي صيدال - مقر إنتاج دار البيضاء - الجزائر

Annexe 3



Figure I : Fusiometre



Figure II : Les tubes capillaires