

MINISTERE DES ENSEIGNEMENTS
SECONDAIRE ET SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

DIRECTION NATIONALE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DU MALI
(E.N.M.P)

Année 1996

N° 18

TITRE DE LA THESE :

"CONTRIBUTION A L'ETUDE DE CONFORMITE DE
CERTAINS MEDICAMENTS A BASE DE
PARACETAMOL VENDUS AU MALI"

THESE

Présentée et soutenue publiquement le
devant l'école Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Par

Oumar Labasse KEITA
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : Professeur Boubacar Sidiki CISSE

Membres : Professeur Harouna KEITA
Dr Boulkassoum HAIDARA

Directeur : Dr Ousmane DOUMBIA

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1994-1995**

ADMINISTRATION

DOYEN : ISSA TRAORE - PROFESSEUR
 1er ASSESSEUR: BOUBACAR S.CISSE - PROFESSEUR
 2ème ASSESSEUR : AMADOU DOLO - MAITRE DE CONFERENCE AGREGE
 SECRETAIRE GENERAL: BAKARY CISSE - MAITRE DE CONFERENCE
 ECONOMME: MAMADOU DIANE CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Ortho-Traumato.Sécourisme
Mr Souléyman SANGARE	Pneumo-phthiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R & PAR GRADE

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chef D E R de Chirurgie
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale

Mr Sékou SIDIBE
 Mr Abdoulaye K.DIALLO
 Mr Mamadou TRAORE
 Mr Filifing SISSOKO
 Mr Tiéman COULIBALY
 Mme TRAORE J.THOMAS

Ortho.Traumatologie
 Anesthésie-Réanimation
 Gynéco-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Ortho.Traumatologie
 Ophtalmologie

5. ASSISTANTS

Mr Nouhoum ONGOIBA
 Mr Ibrahim ALWATA
 Mr Sadio YENA

Anatomie & Chirurgie Générale
 Ortho.Traumatologie
 Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Bréhima KOUMARE
 Mr Siné BAYO
 Mr Gaoussou KANOUTE
 Mr Yéya T.TOURE
 Mr Amadou DIALLO
 Mr Moussa HARAMA

Bactériologie-Virologie
 Anatomie-Path.Histoembryologie
 Chimie analytique
 Biologie
 Biologie Chef de D.E.R.
 Chimie Organique

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Ogobara DOUMBO
 Mr Anatole TOUNKARA

Parasitologie
 Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Yénimégué A.DEMBELE
 Mr Massa SANOGO
 Mr Bakary M.CISSE
 Mr Abdrahamane S.MAIGA

Chimie Organique
 Chimie Analytique
 Biochimie
 Parasitologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
 Mr Sekou F.M.TRAORE
 Mr Abdoulaye DABO
 Mr N'yenigüe Simon KOITA
 Mr Abdrahamane TOUNKARA
 Mr Flabou BOUGODOGO
 Mr Amadou TOURE
 Mr Ibrahim I.MAIGA

Biologie
 Entomologie médicale
 Malacologie,Biologie Animale
 Chimie organique
 Biochimie
 Bactériologie
 Histoembryologie
 Bactériologie

5. ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE

Chimie Analytique

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**1. PROFESSEURS**

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Med.Int. Chef D E R MEDECINE
Mr Aly GUINDO	Gastro-Enterologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamamdou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Eric PICHARD	Médecine Interne

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Physiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med.Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Medecine Interne
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie

3. ASSISTANTS

Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Adama D.KEITA	Radiologie
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie

D E R de SCIENCES PHARMACEUTIQUES**1.PROFESSEURS**

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale
-----------------	------------------

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique (Chef de D.E.R.)
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

PERSONNEL D' ENCADREMENT (STAGES & TP)

Docteur Madani TOURE	H.G.T.
Docteur Tahirou BA	H.G.T.
Docteur Amadou MARIKO	H.G.T.
Docteur Badi KEITA	H.G.T.
Docteur Antoine NIANAO	H.G.T.
Docteur Kassim SANOGO	H.G.T.
Docteur Yéya I.MAIGA	I.N.R.S.P.
Docteur Chompere KONE	I.N.R.S.P.
Docteur BA Marie P.DIALLO	I.N.R.S.P.
Docteur Almahdy DICKO	P.M.I.SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur Arkia DIALLO	P.M.I.CENTRALE
Docteur Reznikoff	IOTA
Docteur P.BOBIN	I.MARCHOUX
Docteur A.DELAYE	H.P.G.
Docteur N'DIAYE F. N'DIAYE	IOTA
Docteur Hamidou B.SACKO	HGT
Docteur Hubert BALIQUE	C.T. MSSPA
Docteur Sidi Yéhiya TOURE	HGT
Docteur Youssouf SOW	HGT

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr M.CISS	HYDROLOGIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr S.S.GASSAMA	BIOPHYSIQUE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr B.FAYE	PHARMACODYNAMIE
Dr G.FARNARIER	PHYSIOLOGIE

DEDICACES

A mes pères :

En espérant qu'ils pourront être un jour aussi fiers de moi que je le suis d'eux. C'est à vous que se dédie ce travail, en hommage à votre sollicitude de tous les instants, à votre inquiétude du moindre détail pouvant faire le bonheur de vos enfants

Que votre bonté, votre droiture, votre sens du devoir et votre désintéressement soient pour moi un exemple dans la vie.

A mes mères :

Pour l'immense affection maternelle dont vous m'avez toujours entourée.

A tous les malades :

A tous les malades et handicapés de la terre.
Puisse la compréhension et la solidarité humaine, aider à votre guérison pour vous redonner la joie de vivre.

REMERCIEMENTS

VII

A mes grandes soeurs et mes frères :

Votre affection ne m'a jamais fait défaut, que le sentiment fraternel qui nous lie se réserve d'avantage. Je vous souhaite un avenir brillant.

A mes nièces et neveux :

En espérant que vous ferez mieux, je vous embrasse très fort.

A mes cousines et cousins :

Kadiatou KEITA, Korotoumou KEITA, Belia N'DIAYE, Oumar KONE, Bakary KONE....

A mes belles soeurs et beaux frères

Une grande affection et toute ma gratitude

A mon grand père :

Fatogoma DRABO

Que Dieu vous prête longue vie afin que nous puissions jouir de votre présence

A mes tantes et oncles :

Bâ Binta DRABO, Awa DRABO, Salimata DRABO, Fanta Drabo, Abdou Diarra, Souleymane DRABO, Souleymane TRAORE....

Aux Docteurs :

Ené ARAMA, Benoit KOUMARE, Moussa.I.DIARRA, Ami SOUMARE, Mantala SANGARE, Mamadou TRAORE, Nouhoum TRAORE.

Nous sommes très reconnaissant pour les conseils et les encouragements que vous nous avez dispensés.

A chérif HAIDARA, Ousmane SACKO, Mamadou Pierre, Zoumana .

A tous mes amis (es)

Que je ne peux citer de peur d'en oublier mais, qui j'en suis sûr sauront s'y reconnaître.
"L'amitié s'acquiert et se cultive".

A Saka COULIBALY et Toumani DEMBELE

Pour le travail fastidieux de traitement informatique qu'ils ont si bien exécuté.

A tout le personnel du Laboratoire National de la Santé :

Nous vous remercions d'avoir guidé nos premiers pas aux techniques de laboratoire et votre accueil chaleureux et votre ardeur au travail ont forcé notre admiration. Mes encouragements

A mes Camarades de promotion :

Mme Awa DEMBELE, Mme Aminata SINGARE, Aïcha GUINDO, Mme Marietou DIARRA, Mme Oumou N'DIAYE, Rosine N'JOE, Massa Bakary KEITA, Yacouba KEITA, Yacouba DIOURTE, Alassane TANGARA, Drissa BAGAYOGO, El Badawi Mohamed FAKIH, Guy EMMANNEL, Guy WILLIAM, Salomon KONE, Abdoulaye DEMBELE, Georges KAMATE, Kouana DENA, Amadou COULIBALY, Mouhoum SOGODOGO.

En souvenir des moments de joie et de peine vécus ensemble sur le long chemin des études en pharmacie.

A mes maîtres et collaborateurs :

Vos encouragements et votre affection ont été et resteront mes meilleurs soutiens. Trouvez-en ce travail ma grande reconnaissance.

A Fanta MAIGA :

Tu es pour moi un véritable trésor. Ton amour, ta fidélité, ton soutien moral, ta présence constante et ton éternel attachement ont été le meilleur réconfort pendant les moments difficiles tu les as comblés par l'effort admirable que tu as fourni pour rendre ce travail acceptable. Très chère, sois rassurée de mon amour indéfectible et mon éternelle reconnaissance.

A tous ceux qui n'ont pas été cités dans ce travail.

Je veux qu'ils sachent qu'ils ne sont pas oubliés, qu'ils soient tous remerciés.

A NOTRE JURY

A notre maître et président de Jury Professeur Boubacar Sidiki CISSE.

- Agrégé en Toxicologie
- Chargé de cours de Toxicologie à l'ENMP
- Chef de service de Toxicologie - Bromatologie de l'INRSP
- Premier Assesseur de l'ENMP
- Recteur de l'universitaire au Mali

Permettez-nous de vous remercier très sincèrement du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury de thèse, malgré vos multiples occupations.

Le choix porté sur vous est motivé par plusieurs raisons.

Nous avons toujours admiré le grand pharmacien et grand maître que vous êtes. Votre souci du travail bien fait n'a d'égal que vos qualités humains et scientifiques remarquables. Votre disponibilité et votre souci constant pour la qualité de notre formation, et votre lutte pour la cause des études et de la profession pharmaceutique au Mali forcent notre admiration.

Par ailleurs nous nous réjouissons d'avoir bénéficié durant deux ans, de vos cours de Toxicologie que vous avez toujours dispensés avec clarté et bienveillance. Nous garderons toujours de vous l'image du maître généreux, soucieux de la bonne formation de ses élèves. Votre goût de la discipline et votre esprit ouvert constituent le meilleur gage de votre école qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde estime, et que Dieu vous garde longtemps parmi nous.

A notre maître et juge Professeur Arouna KEITA

- Professeur de Pharmacognosie à L'E.N.M.P
- Chef de Division Médecine Traditionnelle (INRSP)

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter malgré vos nombreuses occupations de siéger dans le Jury de notre thèse. Respectueux hommage et reconnaissance

A notre maître et juge Dr. Boukassoum HAIDARA

- Maîtres de Conférence de Législation et Gestion Pharmaceutiques à L'E.N.M.P

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans le jury de cette thèse nous offre l'occasion de vous exprimer notre profonde admiration et notre vive gratitude.

A notre Directeur de thèse Docteur Ousmane DOUMBIA

- Maîtres de Conférence chargé des cours de pharmacie chimiques à L'E.N.M.P

- Chef de DER des sciences pharmaceutiques à L'E.N.M.P

- Directeur du Laboratoire National de la Santé

Vous nous avez confié ce travail et vous avez accepté d'être notre directeur de thèse, malgré vos lourdes charges.

Vous nous avez guidé pas à pas avec une attention toute particulière jusqu'à la réalisation complète de ce travail.

Soyez assuré de nos respectueux sentiments.

GLOSSAIRES

1. Analyse :

Ensemble des opérations de contrôle (identification, essai et dosage) permettant de vérifier la conformité d'une matière première, d'un article de conditionnement d'un produit en mettant en oeuvre les méthodes prévues à cet effet dans le dossier du médicament.

2. Assurance de la qualité :

cf. chapitre III

3. Caractérisation :

Ensemble de contrôles, discriminatifs et simples, permettant d'établir une présomption de l'identité d'un produit.

4. Documents :

Les documents sont partie intégrante du système d'assurance de la qualité.

Ils ont pour objet :

- de donner les instructions précises pour produire et contrôler
- de recueillir toutes les informations sur le déroulement des opérations de production et de contrôle.

5. Echantillonnage :

C'est une opération importante visant à représenter la totalité d'un lot par une fraction souvent infime de celui-ci, sur laquelle seront effectués les différents contrôles conduisant à une acceptation ou à un refus du dit lot.

Le contrôle ne pouvant porter sur la totalité du lot, il convient donc que les échantillons prélevés soient les plus représentatifs possible.

6. Validation :

- L'action de prouver que tout matériel, procédé, procédure, système ou mécanisme utilisé pour la fabrication ou le contrôle est capable de conduire, conduit effectivement et conduira demain au(x) résultat(s) souhaite(s) et attendu(s). D'après (Orange Guide 1983).

- Evidence documentée qui démontre qu'un système fait ce qu'il se propose de faire.
(K.G. CHAPMAN. PHARM. Tech 1983 7(8) p.51-57 A. Suggested Validation Lexicon. Annexe 9)

7. Patron :

Substance Standard = substance de référence

LISTE DES ABREVIATIONS

ENMP	=	Ecole Nationale de médecine et de pharmacie
SNIP	=	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
LNS	=	Laboratoire National de la Santé
CCM	=	Chromatographie sur couche mince
mg	=	Milligramme
g	=	Gramme
OMS	=	Organisation Mondiale de la Santé
AMM	=	Autorisation de Mise sur le Marché
LABO	=	Laboratoire
cf	=	(confère)
Max	=	Maximum
Min	=	Minimum
%	=	Pour cent
D.O	=	Densité Optique
pH	=	Potentiel Hydrogène
µg	=	Microgramme
nm	=	Nanomètre
N	=	Normalité
V	=	Volume
UMPP	=	Usine malienne de produits pharmaceutiques
ppm	=	Partie Par Million
U.V	=	Ultra-violet
µ	=	micro = symbole de 10 ⁻⁶
IR	=	infra-Rouge
NAPA	=	N.acetyl-parra-aminophénol = paracétamol
NaOH	=	soude (hydroxyde de sodium)
Hcl	=	acide chlorhydrique
HPLC	=	CLHP = chromatographie liquide haute performance
TS	=	les solutions de réactif

SOMMAIRE

Introduction :	1
-----------------------------	---

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

Chapitre I

PRESENTATION DU LNS :	4
1. Création :	4
2. Organisation et modalité de fonctionnement :	5

Chapitre II

GENERALITES SUR LE PARACETAMOL :	7
1- Historique :	7
2- Formule Structurale:	8
3- Composition Centésimale :	8
4- Propriétés physico-chimiques :	8
5- Rappels des principales données toxicologique et pharmacologique chez l'homme :	9
6- Mode d'Action :	14
7- Indications :	14
8- Posologie et mode d'emploi :	14
9- Interactions médicamenteuses :	15

Chapitre III

RAPPEL SUR LA NOTION D'ASSURANCE QUALITE :	17
1- Concept et définition de la qualité :	17
2- Contrôle de qualité et assurance de qualité :	19
3- La stabilité :	21
4- Spécification :	22

Chapitre IV

SPECIFICATIONS DES ECHANTILLONS :	23
1- Spécifications des spécialités agrées :	23
2- Spécifications partielles des spécialités non agréées	30

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAUX PERSONNELS

Chapitre V

METHODOLOGIE :	31
1- Echantillonnage :	31
2- Matériels et Méthodes :	32
2.1. Matériels de Labo :	32
2.2. Méthodes :	33
2.2.1- Contrôle de la forme pharmaceutique :	33
2.2.2. Contrôle de la composition :	38

Chapitre VI

RESULTATS :	50
1- Présentation des résultats :	50
2- Commentaires et Conclusions :	110
BIBLIOGRAPHIE :	110+
ANNEXE :	116

INTRODUCTION

Les pays en développement dépensent jusqu'à 40% de leur budget de santé dans les achats de médicaments (17)

Pour que les services de santé soient efficaces, les médicaments doivent non seulement correspondre aux priorités, mais aussi avoir une qualité assurée.

Le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques devient d'année en année plus urgent car le nombre de fabricants et le nombre de pays qui exportent ces produits augmentent sans cesse. Pour les médicaments importés, le pays importateur devrait avoir la certitude que le contrôle de qualité a été correctement effectué dans le pays exportateur et exiger aussi que ces médicaments soient de bonne qualité. (18)

Ainsi dans de nombreux pays la commercialisation des spécialités pharmaceutiques est soumise à la demande d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Au Mali l'AMM a été instituée depuis 1977 et le décret qui la régit a été révisé plusieurs fois pour mieux l'adapter aux différents contextes. La dernière relecture a permis l'adoption du décret N°95-009/P-RM du 11 janvier 1995.

Pour obtenir le visa pharmaceutique, le fabricant est tenu de justifier qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité de son produit dans les conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative.

Une telle justification comporte la production d'un dossier technique en français en deux exemplaires comprenant entre autres:

- la formule intégrale de la forme médicamenteuse
- les techniques et résultats du contrôle des matières premières et du médicament
- les techniques et conditions de fabrication
- le compte rendu des contrôles analytiques des tests biologiques, des essais chimiques, toxicologiques et pharmaceutiques.
- les résultats des tests de stabilité et de conservation des produits finis.

De toute évidence bien que la qualité initiale des médicaments mis en vente ait été contrôlée, ils peuvent subir une dégradation avant d'être administrés. Les types de conditionnement utilisés peuvent fortement influencer sur la stabilité des préparations, notamment sous nos tropiques et pourtant on achète souvent des médicaments en s'inquiétant uniquement de leur prix et de leur qualité initiale sans se soucier de leur condition de conservation.

Le problème de stabilité des médicaments dans son ensemble est très complexe et varié. Il est indispensable de concentrer l'attention sur certains de ses aspects compte tenu de l'éventail très large des préparations pharmaceutiques.

Nous vous proposons d'étudier dans ce travail, la qualité et la stabilité de quelques spécialités à base de paracétamol dont six autorisées et trois autres non autorisées.

Nous avons choisi ces produits pour les raisons suivantes:

- L'existence quasiment sûre de marchés parallèles des produits concernés, dont leur qualité souvent est douteuse
- Leur forte consommation au Mali;
- Leur conservation et leur stockage non adaptés en milieu tropical.

Ce sont ces raisons qui nous ont incitées à faire un contrôle de qualité de ces spécialités.

Toutes les statistiques concordent pour établir un accroissement général depuis 1978 de la consommation de paracétamol et une stagnation de celle de l'aspirine (22).

A quoi tient donc la faveur croissante du paracétamol par rapport aux autres analgésiques? Les arguments suivants peuvent être avancés pour l'expliquer, le paracétamol : (22)

1- n'exerce pas d'effet dépresseur¹ au niveau du système nerveux central en particulier des centres respiratoires, à la différence des analgésiques morphiniques;

2- n'est pas néphrotoxique, contrairement à la phénacétine;

3- n'est pas hématotoxique, contrairement aux dérivés pyrazolés (aminophénazole, noramidopyrine);

4- n'est pas irritant pour la muqueuse gastrique, contrairement à l'aspirine;

5- n'a pas d'effet sur la crase* sanguine, à la différence de l'aspirine;

6- n'est pratiquement pas allergisant à la différence de l'aspirine et il peut être administré aux personnes sensibles aux salicylés, les asthmatiques entre autres;

7- peut être administré sans danger aux femmes enceintes, alors que l'innocuité de l'aspirine a été mise en question chez elles: prolongation du travail, risque d'hémorragie, augmentation de la résistance pulmonaire foetale, fermeture prématurée du ductus artérius;

1

¹ * possibilité pour l'organisme d'arrêter les hémorragies

8- peut être consommé par les femmes allaitantes sans risque pour les nourrissons puisque moins de 0,1% de la dose prise par la mère se retrouve dans 100 ml de lait;

9- peut être administré aux nourrissons fébriles porteurs d'infection virale;

10- aux doses thérapeutiques, le paracétamol analgésique de choix chez les patients atteints d'Hépatopathies chroniques non alcooliques.

11- son seul danger résulte finalement de l'ingestion accidentelle ou volontaire de doses massives, encore que les moyens actuels de traitement antitoxique aient réduit fortement le risque mortel des intoxications.

En résumé, le succès croissant du paracétamol peut s'expliquer par la bonne activité analgésique-antipyrétique allant avec son innocuité presque totale dans les conditions correctes d'emploi et de conservation du produit.

Ce travail s'est fixé comme :

Objectif général de participer à la mise en place d'un contrôle de qualité des produits pharmaceutiques pour l'amélioration de la protection des consommateurs maliens.

Ce travail s'est fixé comme objectifs spécifiques:

- Contrôler la qualité de spécialités à base de paracétamol.
- Identifier la ou les spécialités sous-dosées ou sur-dosées en principe actif.
- Evaluer la stabilité des médicaments sous les conditions locales de stockage.

Nos travaux qui ont été réalisés au sein du Laboratoire National de la Santé (L.N.S.), portent sur l'utilisation de la spectrophotométrie, la colorimétrie, la CCM (Chromatographie sur Couche Mince) pour le dosage et l'identification et la détermination de certains caractères physiques.

Pour les spécialités les méthodes sont celles indiquées dans les dossiers (dossiers analytiques) de demande d'AMM.

Pour les autres nous avons utilisé les méthodes consignées dans les documents de référence tels que la pharmacopée européenne II^e édition (tome 1,2,4), pharmacopée française X^e édition et les fiches du SNIP.

Dans la première partie de notre travail nous avons procédé à la présentation du L.N.S., à une étude sommaire du paracétamol et à un rappel sur la notion d'assurance qualité.

Dans la deuxième partie nous avons indiqué les méthodes utilisées, les résultats obtenus lors des contrôles de ces différents médicaments, les commentaires et conclusions.

**PREMIERE PARTIE
GENERALITES**

CHAPITRE I

PRESENTATION DU L.N.S.

1. CREATION

Dans le cadre de la réforme pharmaceutique et pour la mise en oeuvre effective de la politique des médicaments essentiels (ME). Le Ministère de la santé a décidé de mettre en place un dispositif capable de déceler tout abus ou toute infraction dans les produits pharmaceutiques d'une part et d'autre part d'apprécier leur qualité. Ce service a d'abord été conçu au sein de l'Office Malien de Pharmacie (OMP) ensuite à la disparition de ce dernier en 1986 à l'inspection de la santé.

Courant 1987, une résolution du Parlement Européen relative à l'exportation des produits pharmaceutiques conformes aux préoccupations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de la Fédération Internationale de l'Industrie de Médicaments (F.I.I.M.) invite les pays du tiers monde à créer un service national de contrôle.

En juin 1990, le Laboratoire National de la Santé (LNS) a été créé par l'Ordonnance n°90-34/P-RM. C'est un service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Le Laboratoire National de Santé est chargé de contrôler la qualité de tout médicament, aliment, boisson ou toute autre en vue de la sauvegarde de la santé de la population.

A ce titre, le LNS est le seul habilité à délivrer un certificat ou tout autre document qui autorise ou interdit l'usage d'un produit, médicament, aliment, boisson ou toute autre substance.

Il a pouvoir de prélever et d'analyser soit sur réquisition d'un service compétent soit sur son initiative propre, des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution ou de consommation des médicaments, eaux, boissons, aliments, diverses substances et toute autre substance introduite dans l'organisme humain dans un but thérapeutique, nutritionnel ou autre concourant à l'amélioration ou à la détérioration de l'état de santé de l'homme.

il est en outre chargé de :

- Contribuer à la définition et à la mise en oeuvre de la politique nationale de contrôle de qualité
- Appuyer les opérateurs du sous-secteur dans la recherche des produits de qualité auprès des fournisseurs.
- Veiller à l'exécution correcte des accords négociés par l'Etat relatifs à l'approvisionnement en produits pharmaceutiques et denrées consommables.

- Réaliser des études concernant le secteur de contrôle de la qualité des produits consommés par la population.
- Assurer les liaisons de concertations périodiques avec les opérateurs, les consommateurs et les autres institutions du secteur des produits de consommation.
- Apporter son concours aux services chargés de la lutte contre la fraude.
- Rechercher, centraliser et diffuser de façon appropriée toutes les informations et statistiques concernant le secteur des produits de consommation.

2. ORGANISATION ET MODALITE DE FONCTIONNEMENT

Le Laboratoire National de la Santé est placé sous la tutelle du Ministre chargé de la santé. Il est rattaché à la direction Nationale de la Santé Publique.

Le LNS comporte les sections suivantes:

- la section contrôle de qualité des médicaments,
- la section contrôle de qualité des aliments, eaux et des boissons.

* La section de contrôle de qualité des médicaments est chargée des missions suivantes:

- le contrôle périodique et obligatoire de la qualité de tout médicament ou autre produit pharmaceutique fabriqué ou importé au Mali
- l'identification, sur demande de tout médicament ou autre produit pharmaceutique saisi;
- l'expertise analytique des échantillons de médicaments ou autres produits pharmaceutiques accompagnant des dossiers relatifs aux demandes d'autorisation de mise sur le marché;
- l'instruction des demandes de mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

* La section contrôle de qualité des aliments et boissons est chargée des tâches suivantes:

- le contrôle chimique, pharmacologique, mycologique, minéralogique et toxicologique des aliments, de l'eau et toute autre boisson produite ou importée au Mali d'en établir la qualité par rapport aux normes admises.

Le LNS utilise dix sept (17) personnes:

- trois (3) pharmaciens
- un (1) ingénieur chimiste
- six (6) techniciens dont un homme
- un (1) adjoint du trésor
- une adjointe de secrétariat
- trois conventionnaires

Le LNS est l'un des Laboratoires les mieux équipés de la place. Nous citerons comme exemple quelques matériels :

- Agitateur à balancement pour ampoules à décanter (type Agitelec).
- Appareil pour dosage de l'eau.
- Appareil pour Microkjedhal.
- Appareil pour chromatographie
 - * en phase gazeuse
 - * en phase liquide
- Appareil de point de fusion Banc Köfler
- Déminéralisateur (capacité \geq 10l/h)
- Dissolutest
- Dispositif pour essai de désagrégation.
- Equipement complet pour chromatographie sur couches minces
- Etuve à vide (capacité \geq 20l)
- Evaporateur rotatif à vide
- Hotte d'aspiration
- Hotte à flux laminaire
- Microscope
- Polarimètre
- Réfractomètre
- Spectrophotomètre d'absorption atomique
- Spectrophotomètre à infra-rouge (IR)
- Spectrophotomètre U.V/visible
- Titrimètre automatique.

CHAPITRE II

GENERALITES SUR LE PARACETAMOL

I - HISTORIQUE (5)

Le principe actif est parfaitement connu et défini. Il fait l'objet de monographies dans plusieurs pharmacopées notamment :

- Pharmacopée Européenne II^e édition
- Pharmacopée Française X^e édition
- British Pharmacopœa 1980
- U.S.P. XXII^e édition 1990.

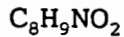
Le paracétamol, dont le nom chimique est le N-acétyl-p-aminophénol est connu depuis 1889. Cependant ce n'est qu'à une époque assez récente qu'il a été regardé avec une attention particulière par des pharmacologues et cliniciens qui ont vérifié son efficacité comme analgésique et antipyrétique, une efficacité à laquelle est associée une toxicité limitée. Les actions thérapeutiques du N-acétyl-p-aminophénol ont un rapport intime avec celles de l'acétanilide et de la phénacétine. En effet, les actions antipyrétiques de ces drogues sont fondamentalement dues à leur conversion en paracétamol dans l'organisme.

Diverses études largement connues ont démontré que, d'autre part, les effets secondaires indésirables de l'acétanilide et de la phénacétine ne sont pas dus au paracétamol, mais résultent de la formation collatérale d'autres métabolites, tels que de la para-phénétidine ou de l'acéto-4-chloranilide. Aujourd'hui, le paracétamol est synthétisé et utilisé sous plusieurs formes (comprimés simples et effervescents; sirop; gélules; suppositoires; poudre en sachets) seul ou associé à d'autres principes actifs tels que codéine, vitamine C, etc.

Son mode de synthèse est très simple: par réduction du nitrophénol, on obtient du 4-aminophénol puis du para-acétyl aminophénol (paracétamol) en présence d'anhydride acétique. Ce mode de synthèse exclut l'apparition d'autres composés hormis le 4-aminophénol et la para-chloro-acétanilide.

Le paracétamol, seul ou associé, est à ce jour l'un des médicaments les plus prescrits dans le traitement des affections douloureuses. Il est aujourd'hui l'analgésique non opiacé de référence, son efficacité n'est plus à démontrer et sa sécurité de prescription confirmées par de nombreuses enquêtes de pharmacovigilance. Néanmoins, la question des bonnes doses de paracétamol à utiliser a été longtemps posée. On peut l'utiliser à tous les âges aussi bien chez le vieillard que chez la femme enceinte, son utilisation large est le résultat de nombreux travaux pharmacologiques, et chimiques, qui ont permis une meilleure connaissance du paracétamol.

2. FORMULE STRUCTURALE (5)



- Acétamide ; N (4-hydroxyphényl)-4'-hydroxyacétanilide
- Acétaminophène ; N-acétyl-para-aminophénol

3. COMPOSITION CENTESIMALE (5)

C % = 64,56
 H % = 6
 N % = 9,27
 O % = 21,17

4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES (5)

4.1. Poids moléculaire

PM = 151,166

4.2. Description

C'est une poudre cristalline ou petits cristaux blancs brillants, inodores, non hygroscopiques.

4.3. Solubilité vers 20°C

Soude (NaOH) soluble
 Eau froide peu soluble
 Acétone, éthanol 95-96 % soluble
 Méthanol facilement soluble
 Chloroforme, diéthyle oxyde ... pratiquement insoluble
 Eau chaude soluble

4.4. Point de fusion

- Point de fusion instantané (Maquenne) : 168° C
- Point de fusion capillaire : 168° à 172° C

4.5. Identification (12)

A- effectuer le spectre U.V. de l'échantillon et du patron, prépare de la façon suivante :

1g de paracétamol dans 200 ml d'une solution HCL 0,1 N à 1 % dans du méthanol.

B- préparer une solution 1/100 de la substance

- à 10 ml, ajouter une goutte de $FeCl_3$ (solution contenant 26 g environ de chlorure ferrique anhydre dans 100 g de réactif)
- il se développe une coloration bleu-violette

4.6. Humidité (14)

L'humidité est déterminée en utilisant un appareil pour microdosage de l'eau (appareil type Karl Fisher), elle ne doit pas être supérieure à 0,5%

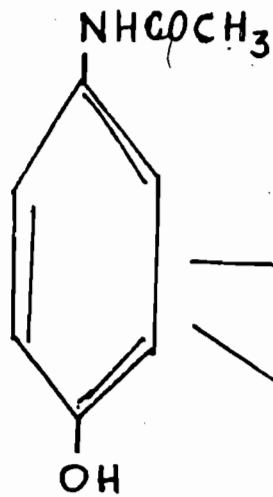
4.7. Cendres (14)

Les cendres ne doivent pas être supérieure à 0,1 %.

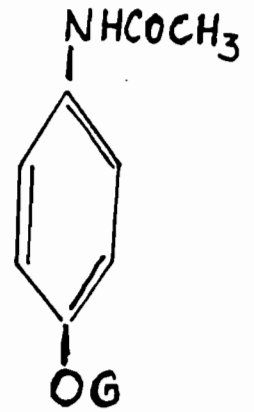
5. RAPPEL DES PRINCIPALES DONNEES TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'HOMME**5.1. Mécanisme de la toxification (13)**

A dose thérapeutique le paracétamol subit pour une faible part (1 à 8 %) une oxydation microsomale hépatique par le système des cytochromes P-450, conduisant à la formation d'un métabolite intermédiaire électrophile très réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) normalement inactivé et éliminé dans les urines par conjugaison au glutathion endogène hépatique. Lors d'un surdosage, la formation d'un NAPQI augmente et les capacités de détoxification par le glutathion peuvent être rapidement dépassées; le NAPQI se lie alors de manière covalente aux macromolécules hépatiques et provoque une cytolysse.

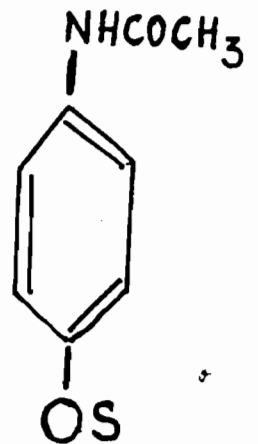
Paracétamol



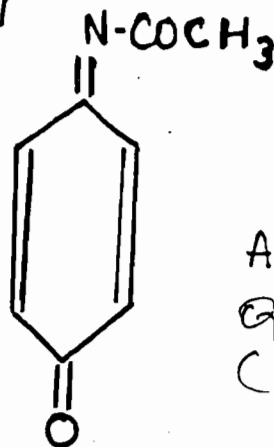
glucuroconjugaison



sulfoconjugaison



Au niveau du foie
le métabolite toxique qui
résulte de l'oxydation par
Cyt. P₄₅₀ en donnant



Acétamido
Quinone
(NAPQI)

fixation sur les protéines
Hépatiques

5.2. Toxicité chez l'homme : (23)
 5.2.1. Toxicité aiguë

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	DOSES TOXIQUES ET SYMPTOMES D'INTOXICATION APRES INGESTION MASSIVE DE PARACETAMOL
MECANISME DE L'HEPATO TOXICITE	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité due à une déviation du métabolisme du paracétamol ; la voie oxydative secondaire devient prépondérante les macromolécules essentielles à la vie de l'hépatocyte et engendrera la nécrose
PRONOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de nécrose élevé si la concentration sanguine en NAPA libre est supérieure à 300mg/l à la 4^e heure ou > à 50mg/l à la 12^e heure - Risque de cytolyse si la demi-vie dépasse 4 heures - Coma hépatique probable si la demi-vie dépasse 12 heures
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> - Les premières heures : lavage d'estomac - Administration de substances à groupement SH libre dans les 10e heures suivant l'ingestion de paracétamol : 150mg/Kg de N-acétyl-cystéine dans 200ml de soluté glucose à 5% par voie IV. en 15 minutes, puis 50mg/kg pendant 4 heures, puis 100mg/kg pendant 16 heures - Rein artificiel et hémoperfusion sur charbon activé

5.2.2 Toxicité chez l'homme par administration réitérée

- 3 à 4 g/jour pendant un an peuvent entraîner une hépatite chronique.
- Pas de néphrotoxicité spécifique
- Très légère augmentation de la méthémoglobine.
- Réactions allergiques exceptionnelles (rashes cutanés avec urticaire).

5.3. Antidote : N-ACETYL-CYSTEINE (22)

Agent mucolytique, la N-acétyl-cystéine est un antidote efficace dans les intoxications du paracétamol, il permet également de prévenir l'atteinte hépatique induite par surdosage massif en NAPA

. Posologie 140mg/kg en dose de charge (per os) puis 70mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures. En perfusion intraveineuse 150mg/kg dans 250 ml de sérum glucose à 5% pendant 15 minutes

5.4. Tolérance gastrique chez l'homme

Le paracétamol ne provoque ni irritation, ni ulcération gastrique, ni hémorragie digestive. il peut être administré aux malades porteurs d'ulcères gastro-duodénaux.

5.5. Pharmacocinétique (23)

Dans la pharmacocinétique il y a deux étapes :

ABSORPTION :

Elle est :

- Rapide au niveau du tube digestif et plus importante au niveau de l'intestin.
- Diminuée par la prise d'aliments et le sommeil
- Plus importante par voie orale que par voie rectale.

DISTRIBUTION :

- Après ingestion de 1g de paracétamol:
 - . concentration maximum voisine de 16 mg/l entre 20 et 90 minutes;
 - . demi-vie de l'ordre de 2 heures;
 - . modèle ouvert à deux compartiments .
- Liaison aux protéines plasmatiques:
 - . nulle aux doses thérapeutiques.
- Concentration tissulaire:
 - . dans tous les tissus, sauf le tissu adipeux, mais surtout dans le foie et le rein.

5.6 Biotransformation (23)

- dans le foie sous l'influence du système enzymatique microsomal;
 - le paracétamol est conjugué sous forme de sulfo ou glucurono-conjugés;
 - les doses excessives conduisent à la production de métabolites intermédiaires, réactifs détoxiqués grâce au glutathion;
 - en cas de surdosage massif, les réserves hépatiques en glutathion sont débordées et ces métabolites réactifs se fixent sur les macromolécules cellulaires engendrant la nécrose hépatique. Cette hépatotoxicité du paracétamol est augmentée par le phénobarbital et diminuée par la méthionine.
A l'excrétion dans les urines on trouve peu de dérivés mercapturiques :
- . chez l'adulte: dérivés glucurono-conjugés élevé dans l'urine
 - . chez l'enfant: dérivés sulfo-conjugés dans l'urine. Une faible quantité se retrouve dans l'urine sous forme inchangée.
On a ceux-ci quand le paracétamol est à dose thérapeutique.
En cas d'ingestion massive, on aura une formation de NAPQI (acétamido quinone)

5.7 Pharmacodynamie (23)

ACTION ANTALGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en évidence sur douleurs d'intensité moyenne (maximum) d'activité à 2h 30 minutes - Pas d'action sur la douleur spasmodique - Pas d'effet sédatif ni psychodysleptique
ACTION ANTIPYRETIQUE	Important pouvoir antipyrétique sur les sujets fébriles
ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE	Peut réduire la réaction inflammatoire aiguë post traumatique

6 - MODE D'ACTION : (5)

Le paracétamol est classé comme antalgique et antipyrétique. Le paracétamol n'est ni anti-inflammatoire, ni anti-agrégant plaquettaire. Le mécanisme d'action de base du paracétamol est lié à l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase (démonstré in vitro et in vivo) qui se manifesterait plus particulièrement au niveau cérébral. Ainsi le siège primaire de l'action du paracétamol est le système nerveux central, et spécialement les zones thalamique et hypothalamique. En agissant sur des centres localisés dans ces structures, le paracétamol élève le seuil de perception de la douleur et provoque une perte de chaleur, apparemment au moyen de la mobilisation d'eau vers l'intérieur de l'espace vasculaire en dilatant les vaisseaux sanguins cutanés et par un surcroît de la sueur. Le paracétamol comme les autres drogues de mécanismes d'action semblables, ne modifie pas significativement la température corporelle normale.

7. INDICATIONS (5)

Le paracétamol est indiqué pour le traitement symptomatique de situations douloureuses et fébriles telles que les céphalées, odontalgies, douleurs rhumatismales, dysménorrhées et syndromes grippaux.

8. POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI (1)

La recommandation prescrire les "bonnes doses" s'applique non seulement pour les doses maximum utilisables, mais aussi pour les doses usuelles: elle permet d'optimiser l'efficacité thérapeutique du produit.

La pharmacopée française indique les posologies suivantes:
- chez l'adulte:

- . Administration par voie orale :
La dose unitaire maximale est de 1g, et la dose maximale par 24 heures nécessaire pour obtenir un effet antalgique de qualité est de 3g ;
- . Administration par voie injectable.
La dose maximale est de 4g par 24 heures.
Ceci amène deux remarques:
- . la pharmacopée française recommande des doses plus basses que celles adoptées dans d'autres pays;
- . le paracétamol utilisé à des doses unitaires inférieures ou égales à 500mg est peu efficace sur la douleur.
Aux Etats Unis et en Grande Bretagne, pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans, la posologie recommandée est de 500mg à 1g initialement suivi de 500mg toutes les 3 heures ou d'un gramme toutes les 6 heures si nécessaire (maximum 4g/24h).

Ces divergences entre la pharmacopée française et celle des pays indiqués n'auraient pas beaucoup d'influence si, en pratique quotidienne l'administration de doses antalgiques insuffisantes n'aboutissait souvent à une réputation, fautive et dommageable, d'inefficacité du paracétamol et à l'escalade thérapeutique. Aujourd'hui il n'y a aucun argument qui puisse conduire à prescrire moins de 500mg de paracétamol par unité chez l'adulte avec un maximum de 4g/24h. En outre J.O. MINIERS et AL., en 1988, ont montré qu'il n'était pas nécessaire de réduire les doses de paracétamol chez le sujet âgé (à fonction hépatique et rénale normales. Enfin SEIDEMENT et MELANDER en 1988 ont montré que le paracétamol à la dose de 4g permettait, chez les patients qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde, de diminuer de 66% les doses d'indométacine (150 à 50mg) en conservant un même niveau d'antalgique (1). Un récent travail d'expertise, non publié, a étudié deux dosages (400 et 500mg) de paracétamol. Les résultats cinétiques montrent qu'à tout moment, c'est le dosage à 500mg qui offre la meilleure disponibilité. On peut dès lors se poser la question de l'intérêt clinique d'abaisser la quantité de paracétamol à 400mg dans nombre d'associations antalgiques. Cependant, l'administration au long cours d'un gramme par prise peut parfois être une contrainte difficile à accepter par le patient. Le médicament d'une forme galénique adaptée, si elle doit tenir compte du goût du malade, doit également conduire à une bonne observance. En ce sens les formes effervescentes offrent une solution élégante chez le sujet dysphagique, mais aussi chez les patients polymédicamentés. Notons que cette forme galénique exclut quasi totalement le risque d'intoxication massive.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (22)

Elles ne concernent que les examens para-cliniques. La prise du paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

10. PRECAUTION D'EMPLOI

Le paracétamol ne doit pas être administrer en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

Pour les comprimés simples dosés à 500mg :

Pendant :

. La grossesse:

- Au 1^e trimestre : pas d'effet tératogène;
- Aux 2^e et 3^e trimestres : pas de risque foetal;

. **L'Allaitement :**

L'administration est possible pendant l'allaitement.

- Pour les comprimés effervescents dosés à 500mg en cas de régime désodé ou hyposodé, il faut savoir que chaque comprimé effervescent contient selon les spécialités 300 à 450mg de sodium et en tenir compte dans la ration journalière.
- les comprimés dosés à 500mg ne doivent pas être administrés au jeune enfant.
- conserver le produit à l'abri de la chaleur.

CHAPITRE III

RAPPEL SUR LA NOTION D'ASSURANCE QUALITE

1. CONCEPT ET DEFINITION DE LA QUALITE (9)

L'assurance qualité est un concept qui s'applique depuis longtemps à de nombreuses industries et à la pharmacie en particulier (loi dite Germinale). Ce concept a été mis en valeur il y a une trentaine d'années par l'industrie aérospatiale américaine : une fusée se devrait d'emporter ses passagers et de les ramener sur terre avec assurance de sécurité.

Nul doute que chacun de nous pratique instinctivement l'assurance de qualité dans sa vie quotidienne sans le savoir comme le monsieur Jourdain de Molière faisait de la prose.

Est-il possible d'assurer la qualité avec méthode pour être sûr, aussi sûr que possible d'atteindre cette qualité telle qu'elle a été définie ? La "bonne qualité" est un équilibre entre quatre points de vues : technique, médical, marketing et économique.

En fait, nous verrons plus loin qu'il ne peut exister que des critères qualitatifs et quantitatifs de qualité, et alors seulement il est possible de procéder à des comparaisons. Nous préférons dans cette partie conceptuelle utiliser les quelques définitions qui suivent :

1^e Définition

ISO (International Standard organisation) Dis 8402

QUALITE

"ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites".

Dans cette définition l'insistance est mise sur :

- la satisfaction des besoins de l'utilisateur;
- l'ensemble des caractéristiques.

2^e Définition

La définition suivante a été donnée par "Pharmaceutical manufactures association" (PMA) aux USA.

QUALITE

"la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit".

3^e Définition

Parce qu'elle a des conséquences pratiques, nous souhaitons mettre l'emphase sur la définition ci-après.

Elle a été publiée dans le cadre de l'APHA (Academy of pharmaceutical sciences) par l'américain pharmaceutical association, qui l'adopta dans une rencontre spéciale à Chicago les 23 - 24 Novembre 1969.

"La désignation "qualité" appliquée à un médicament exige:

- . qu'il contienne la quantité de chaque principe actif, inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables de ses spécifications,
- . qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire,
- . qu'il soit exempt de substances étrangères
- . qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisateur*,
- . qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité."

La caractéristique commune à ces trois définitions de la qualité est qu'elles mettent l'accent sur la satisfaction de l'utilisateur.

Enfin pour en terminer avec les définitions de la qualité utiles à notre propos, il importe de distinguer entre:

- Qualité de conception, c'est à dire comment définir les critères de qualité;
- Qualité de conformité, c'est à dire comme précédemment définis

Pour le premier cas, il y a lieu d'être particulièrement vigilant dans le choix des critères de qualité, car toute erreur sera lourdement payée au moment où l'on souhaite quotidiennement réaliser des objets conformes au modèle.

Quels seront les points clés auxquels l'analyste devra apporter ses soins et sa diplomatie ?

- établir une liste de toutes les rubriques qui doivent être remplies par écrit pour que le prototype soit défini;
- les techniques écrites qui concernent surtout les documents (procédures) rédigés décrivant:
 - . la fabrication
 - . la vérification analytique du médicament terminé, les spécifications (normes) auxquelles ce médicament devra satisfaire. Ces documents doivent être référencés, datés et signés .

² * c'est à dire qu'il soit fiable suivant la définition ISO Dis 8402.

Une fois le prototype défini, qui trouve sa description plus ou moins précise dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, il semble qu'il ne reste plus à satisfaire à reproduire ce modèle. Il suffirait de suivre à la lettre les instructions décrites, tant dans le dossier AMM que dans les documents plus détaillés internes à l'entreprise. Il se peut qu'un nombre de modifications soient à apporter.

Ce passage nous permet aisément de comprendre la définition du "contrôle de qualité" éventuellement sa position par rapport à l'assurance de qualité.

2. CONTROLE DE QUALITE ET ASSURANCE DE QUALITE (9)

2.1 Définition du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou de refuser) un lot de médicaments en l'autorisant ainsi à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs.

Ainsi le contrôle de qualité est une activité de vérification de l'entreprise qui se préoccupe du présent: accepter un lot avec une connaissance de son passé, c'est à dire de son dossier d'AMM.

2.2 Définition de l'assurance de qualité

Ce n'est ni une activité, ni une fonction de l'entreprise, c'est un système à concevoir, à organiser et à vérifier. Pour situer la place respective de l'assurance de qualité et du contrôle de qualité, il est possible de s'exprimer ainsi:

- le système d'assurance de qualité de l'entreprise contient un sous-système:
 - . les bonnes pratiques de fabrication. Ce dernier sous-système comprend un sous sous-système: le contrôle de qualité.

2.3. Objectifs et importance du contrôle de qualité (18)

Le contrôle de la qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales. Il n'était pas alors question d'une assurance extensive de qualité dans les contrôles et dans la fabrication. Les responsables de fabrication se sont vite rendus compte qu'il fallait mettre sur pied une procédure pour contrôler les produits et pour apporter une assurance extensive de qualité, lors des différentes étapes de chaque fabrication.

Les initiatives ont servi de modèle pour la réglementation des bonnes pratiques de fabrication de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et pour les normes auxquelles se réfèrent les réglementations nationales.

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été vite établi (et cela a été confirmé dans les réglementations de l'OMS) que pour garantir l'objectivité, le personnel du contrôle de qualité doit travailler de façon indépendante .

La gamme des activités du contrôle de qualité s'est étendue bien au-delà des contrôles ponctuels lors du déroulement des fabrications. Ces activités incluent des contrôles pour assurer le maintien de << contrôle en cours de fabrication >> destinés à atteindre une qualité de produit fini répondant bien aux normes requises, tout cela est recouvert par le terme << assurance de qualité >>. C'est pourquoi dès lors que le médicament n'est pas surveillé pendant son transport depuis le fabricant jusqu'aux utilisateurs, les réclamations auprès du fournisseur ne sont pas admises. Le maintien des conditions de stockage pendant toute la durée du transport et chez le destinataire a une influence décisive sur l'activité du produit (c'est à dire sur le maintien de l'efficacité). Ces médicaments ont l'avantage supplémentaire qu'ils garantissent aussi le << service après vente >> (l'information sur l'action, sur les effets secondaires et la stabilité des produits à tester en différentes catégories, selon leur origine et ce critère peut être la base pour fixer l'ampleur des contrôles que doit faire un laboratoire de contrôle.

Dans le cas de produits fournis avec des certificats d'analyse, des contrôles ponctuels d'identité et des contrôles d'intégrité apparente peuvent éviter de multiples contrôles plus importants.

Comme le savoir faire et la connaissance du produit sont nécessairement limités au début, il semble judicieux de commencer les analyses de base qui peuvent avec un matériel et des méthodes simples, détecter les médicaments non conformes aux exigences de qualité.

3. LA STABILITE (3)

L'étude de la stabilité des produits pharmaceutiques est maintenant exigée dans les dossiers AMM de demande de visa de la plupart des pays. La stabilité d'un médicament conservé dans des conditions déterminées de stockage peut-être définie comme le maintient dans les limites acceptées :

- de l'activité du principe actif;
- de la toxicité liée ou non à l'apparition de produits de dégradation;
- des qualités liées à la forme pharmaceutique.

Cette définition de la stabilité est cependant insuffisante car elle ne tient compte ni de l'instabilité pendant la préparation ou la période d'utilisation, ni de la stabilité dans les milieux biologiques.

Les principaux facteurs climatiques influant sur la stabilité des médicaments sont essentiellement:

- la lumière
 - . évolution des couleurs
 - . catalyse des réactions d'oxydation
- la température élevée
 - . concentration des liquides
 - . déshydratation
 - . amélioration de croissance de micro-organisme thermophiles
- la basse température
 - . recristallisation
 - . solidification
 - . rupture des conditionnements.

Un médicament est dit stable pour les conditions déterminées de composition, de fabrication, de conditionnement et de conservation,

- tant qu'il ne montre pas de signes organoleptiques d'altération;
 - tant que son taux de principe actif dosé à l'état de principe actif intact ne baisse pas en dessous de 90% du taux déclaré;
 - tant que dans cette limite de baisse du titre, les produits de dégradation ne dépassent pas les normes admises.
- Ainsi la stabilité peut-être présentée comme faisant intervenir trois données essentielles:

- le temps
- la dose du principe actif
- la nature des produits de dégradation et de leur toxicité

4. SPECIFICATION : (9)

4.1 Définition du mot "spécification" :

Suivant la terminologie ISO(Dis 8402) , on entend par "spécification" le document qui décrit en détail les exigences auxquelles le produit doit être conforme. Dans certains pays, les spécifications sont appelées "NORMES" ou "STANDARDS" en anglais.

4.2 Présentation :

IL est recommandé que le document précisant les spécifications soit présenté en trois colonnes. Les deux premières indiquant successivement la mesure à effectuer puis l'intervalle dans lequel doit se situer. Ainsi nous aurons l'amorce d'un bulletin analytique de vérification, la troisième colonne servant alors à inscrire le résultat trouvé à partir de l'échantillon prélevé. La lecture comparative est alors particulièrement aisée.

Pour le cas de spécialités agréées, les spécifications sont décrites dans le dossier d'AMM, pour les spécialités non agréées, nous avons reproduit les renseignements partiels imprimés sur le conditionnement, à ceux-ci nous ajouterons les observations organoleptiques des lots prélevés.

CHAPITRE IV

SPECIFICATION DES ECHANTILLONS

Au nombre de neuf dont six vendus dans le circuit agréé et les trois autres dans le circuit non agréé.

Ces six produits sont:

- Efferalgan^R 500mg comprimés effervescents
- Doliprane^R 500mg comprimés simples et effervescents;
- Dafalgan^R 500mg gélules
- Dolko^R 500mg comprimés
- Panadol^R 500mg comprimés
- Paracétamol UMPP 500mg comprimés

Les trois autres sont :

- Daga^R comprimés
- Paracétamol Emzor comprimés
- Paracétamol Colibel comprimés

1. Spécification des spécialités agréées

1.1. Paracétamol^R Lucien ou Dolko^R

Fabriqué en France par les Laboratoires Lucien 3, Rue des Ecoles, 92700 Colombes.

- Forme et présentation
comprimés quadrisécables blancs dosés à 500mg
boîte de 16 comprimés
- **Excipients**
Amidon de maïs
Carboxyle méthyle amidon sodique
Stéarate de magnésium
Talc

ESSAIS	SPECIFICATIONS
- Caractères organoleptiques	- Comprimés blancs quadrisécables
- Essai d'uniformité de masse	- 600mg + ou - 30mg
- Identification <ul style="list-style-type: none"> . CCM . Spectre U.V . Colorimétrie 	- Monographie - Max à 250nm - Monographie
- Dosage du paracétamol	- 475-525mg/cp
- Recherche des produits de dégradation <ul style="list-style-type: none"> . Para-aminophénol . Para-chloro-acétanilide 	- Néant - Néant

1.3. Doliprane[®]

Fabriqué en France par Théraplix SA Rhône-Poulenc RORER
Département Bottu 46.52 , Rue Albert 75640 Paris CEDEX 13.
Fabriqué également sous licence par :

- CIPHARM BP.226 CEDEX Abidjan 06
- SIPOA Sénégal

Forme et présentation

- . Comprimés sécables blancs B/16

Excipients

- . Lactose
- . Amidon
- . TALC
- . Comprimés effervescents blancs boîte de 2 tubes (polypropylène). Boîte de 16 comprimés.

Excipients

- . Acide citrique
- . Bicarbonate de Na
- . Saccharine sodique
- . L Leucine
- . Mannitol

TABLEAU .1 Comprimés sécables blancs

ESSAIS	SPECIFICATIONS
- Caractères Organoleptiques	- Comprimés sécables blancs
- Uniformité de masse	- 0,6g + ou - 5%
- Identification du NAPA . Colorimétrie . Spectre U.V.	- Monographie - Max 257 + ou - 2 nm
- Recherche du . Para-aminophénol	- Néant
- Dosage du NAPA	- 500mg + ou - 5%

TABLEAU 2. comprimés effervescents

ESSAIS	SPECIFICATIONS
- Caractères organoleptiques	- Comprimés cylindriques plats, de couleur blanche
- Uniformité	- 3,8g + ou - 5%
- Temps de désagrégation	- De l'ordre de 2mn et toujours inférieure à 5mn
- pH	- 5,7 à 6
- Identification NAPA	- HPLC (lors du dosage)
- Recherche du	
. Para-aminophénol	- HPLC \leq 50 ppm ou 25 μ g/cp
- Dosage du NAPA	- 0.500g + ou - 0.025g

1.4. Efferalgan[®]

Fabriqué en France par les Laboratoires UPSA 128, Rue Danton
BP : 325 F-92506 RUEIL MALMAISON CEDEX (FRANCE)

- **Forme et Présentation**

Comprimés blancs effervescents sécables plats, de diamètre 25mm environ, gravure avec chanfrein, soluble dans l'eau, sous film thermosoudé.

Comprimé NAPA 500mg, boîte de 16 comprimé

Excipients

- . Acide citrique
- . Bicarbonate de Na
- . Sorbitol poudre
- . Saccharose
- . Polyvidone
- . Benzoate de Na

DETERMINATIONS	SPECIFICATIONS
- caractères organoleptiques	- Comprimés, blancs, plats, de 25mm environ, gravure avec chanfrein, soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence
- Uniformité de masse	
. Poids moyen	- 3.256g (3,093 à 3,419g)
. Répartition des poids	- 0/20 > 3,582 0/20 ≥ 3,582
	- 0/20 < 2,930 0/20 ≤ 2,930
- Désagrégation	- < 5mn
- pH de la solution	- 5,5 à 6,2
- Identification du principe actif (paracétamol)	
. CCM	- Exact
. HPLC	- Exact
. Spectre U.V visible	- Max 250 + ou - 2nm
- Essai limite d'un produit de dégradation	
. para-aminophénol	- < 0.2%

1.5 Dafalgan^R

Fabriqué en France par les Laboratoires UPSA
128, Rue Danton 92.500 Rueil Malmaison

- Forme et Présentation

Gélule (rouge-blanc) boîte de 16 gélules sous plaquette thermoformée

Composition :

paracétamol 500mg

Excipients :

- . Polyvidone
- . Diacétyl sulfosuccinate de Na
- . Amidon de Maïs
- . Talc
- . Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

- . gélatine
- . Oxyde de Titane
- . Erythrosine
- . Indigotine
- . Anhydride sulfureux calibrage N°0

ESSAIS	SPECIFICATION
- Caractères organoleptiques	- poudre blanche homogène dans des gélules rouge-blancs
- Uniformité de masse	- 550mg + ou - 27,5mg
- Identification du paracétamol	
. Colorimétrie	- Exact / positif
. Spectre U.V.	- Max 257nm + ou - 2nm
- Recherche du para-aminophénol	- Néant
- Dosage du paracétamol	- 500mg + ou - 5%

1.6 Paracétamol UMPP

Fabriqué par l'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP) Bamako / Mali

- Forme et Présentation

Comprimés blancs en plaquette de 12, chaque comprimé est dosé à 500mg de paracétamol.

ESSAIS	SPECIFICATIONS
- Caractère organoleptiques	- Comprimés, blancs, plats
- Uniformité de masse	- 565 à 625mg
- Identification du paracétamol	
. colorimétrie	Essai exact
. spectre U.V	Max 257 nm + ou - 2nm
- Recherche du para-aminophénol	≤ 25µg/ cp
- Dosage du paracétamol	475mg - 525mg

2. Spécifications partielles des spécialités non agréées

2.1 Paracétamol EMZOR

Fabriqué à Lagos par

le Laboratoire Emzor Chimistes Plot 3C Block A
ASWANI Market / ISOLO - LAGOS

- Forme et Présentation

Comprimés blancs ronds en plaquette de 12 comprimés, la
boite contient 12 plaquettes.

Chaque comprimé est dosé à 500mg de principe actif
(paracétamol).

Source : DABANANI

2.2 Daga^R

Fabriqué en France par le Laboratoire HOECHST

- Forme et Présentation

Comprimés jaunes crèmes en plaquette de 4, chaque comprimé
est dosé à 500mg en paracétamol.

Source : DABANANI (en provenance de Lagos).

2.3 Paracétamol colibel

Distributeur COLIBEL SA

- Forme et Présentation

Comprimés blancs en plaquettes de 10, chaque comprimé est
dosé à 500mg de paracétamol.

Source : HOPITAL DE KATI.

DEUXIEME PARTIE
LES TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE V

METHODOLOGIE

Pour cette étude, nous avons analysé 23 lots de médicaments en comprimés. Au cours de laquelle nous avons examiné les caractéristiques suivantes :

- Caractères organo-leptiques
- Poids moyen des comprimés
- Point de fusion
- pH de la solution obtenue
- temps de dissolution
- essai de désagrégation
- identification et dosage des produits de dégradation
- dosage du paracétamol

Les méthodes mises en oeuvre pour cette étude sont celles qui figurent dans les documents de référence et certains dossiers techniques de quelques fabricants et qui ont fait l'objet de l'analyse critique de notre étude analytique.

1. Echantillonnage

Nous avons choisi 9 médicaments dont 3 lots pour EFFERALGAN 500, DOLIPRANE 500, PANADOL 500, DOLIPRANE 500 comprimés effervescents, DAFALGAN 500 gélules, DOLKO 500, 2 lots pour le paracétamol UMPP et 1 lot pour DAGA, Paracétamol Emzor, Paracétamol Colibel. Pour chaque lot nous avons étudié deux échantillons, soit au total 46 échantillons étudiés.

Les échantillons analysés ont été prélevés soit par achats directs au niveau de certaines officines privées pour les spécialités agréées, soit d'une saisie au Dabanani (DAGA, Paracétamol Emzor) et au niveau de l'hôpital de Kati (paracétamol COLIBEL). Pour les spécialités non-agrées tous les échantillons de chaque générique ont le même numéro de lot, ce qui nous a poussé à limiter l'examen analytique à deux sur le même lot.

Pour le cas du Paracétamol UMPP, nous avons reçu les échantillons du 1^e lot fabriqué à l'usine avant même leur conditionnement pour le lancement sur le marché, en plus nous avons prélevé d'autres échantillons qui étaient en vente dans les officines privées.

2. MATERIELS ET METHODES D'ETUDE

2.1 MATERIELS DE LABO

L'étude analytique approfondie des échantillons ne demande qu'un minimum de matériel de laboratoire.

2.1.1 Verreries et articles en porcelaine

(Les dimensions ne sont données qu'à titre indicatif)

- Tubes à essais 170 x 15 mm
- Bêcheurs
- Creusets en porcelaine
- Ballons à fond rond
- Fioles coniques avec bouchon
- Pissette en plastique
- Mortier et pilon
- Entonnoires
- Ampoules à décanter
- Baguettes de verre

2.1.2. Matériels volumétriques

- Eprouvettes graduées 25, 50, 100 et 250ml
- Pipettes graduées 1, 2, 5, 10, 25, 50ml
- Fioles jaugées..... 100, 250, 500 et 1000ml
- Burette 25ml

2.1.3. Matériels divers

- Spatules
- Pinces pour tube à essai
- Ecouvillons pour tube à essai
- Supports de tube à essai
- Bouchons en caoutchouc ou en polyéthylène (différentes tailles)
- Fioles à vide
- Bain marie
- Etuve
- Réchaud électrique
- Dessiccateur
- Appareil pour la mesure du point de fusion (tubes capsulaires)
- Papier filtre
- Papier indicateur de PH
- Balances sartorius de précision 1 — 10^{-6} g, 1 — 10^{-3} g
- Balance ordinaire jusqu'à 10g

Nous avons fait usage d'autres matériels, qui seront cités dans les modes opératoires des analyses effectuées.

2.2. METHODES D'ETUDE

A partir des matériels disponibles au laboratoire (LNS) nous avons élaboré des méthodes qui permettent de faire des analyses approfondies. Les modifications apportées à ce niveau sont dues soit au manque de certains réactifs soit au manque de certains matériels, qui font la différence avec celles indiquées dans les dossiers d'AMM.

Ces méthodes présentent des variantes selon qu'il s'agisse d'un comprimé simple ou effervescent.

2.2.1. Contrôle de la forme pharmaceutique

Le contrôle de la forme pharmaceutique comprend quatre à cinq essais classiques selon les comprimés (caractères organoleptiques, poids moyen, point de fusion, pH, dissolution, essai de désagrégation)

2.2.1.1. Contrôle macroscopique des Caractères organoleptiques

Par simple examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface, puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage). On vérifie également la franche effervescence au contact de l'eau.

Une modification de ces paramètres pourrait faire craindre une altération des excipients ou du principe actif.

2.2.1.2. Essai d'uniformité de masse (poids)

Mode opératoire - Principe

Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminer le poids moyen. Le poids individuel de deux ou plus des 20 comprimés peut s'écarter du poids moyen de plus ou moins 5%, mais le poids d'aucun comprimé ne peut s'écarter du double de ce pourcentage.

POIDS MOYEN	ECARTS LIMITES
≤ 80mg	+ ou - 10%
80 ≤ < 250mg	+ ou - 7,5%
≥ 250mg	+ ou - 5%

Cet essai n'est exigé que pour les comprimés non enrobés.

Remarques :

Pour le cas des gélules (Dafalgan), on détermine le poids de chaque gélule (contenant - contenu), après on pese la capsule vide, le poids de la gélule moins le poids de la capsule vide puis, on détermine le poids moyen :

$$P_m = \frac{\text{somme } P}{20} = \frac{\text{somme } (P_e - P_c)}{20}$$

P_e = poids gélule (contenant - contenu)

P_c = poids de la capsule vide

P_m = poids moyen

La réalisation de cet essai est très importante pour notre étude dans la mesure où l'on sait que toute mesure imprecise influe ineluctablement sur les prises d'essai et par conséquent la quantité exacte du principe actif supposé être contenu dans l'unité de prise. Elle peut être due également à un ou plusieurs excipients.

2.2.1.3 Perte à la dessiccation**2.2.1.3.1 Principe**

Pour une prise d'essai de 1g de poudre de comprimés pulvérisés portée à l'étuve pendant 3 heures à 105°C, la perte à la dessiccation ne doit pas être supérieure à 5%.

2.2.1.3.2 Mode opératoire

Pulvériser quelques comprimés dans un mortier, peser 1g de poudre dans une capsule de verre préalablement chauffée et refroidie dans un dessiccateur. Puis tarer.

Porter à l'étuve à 105°C pendant 3 heures, refroidir, peser et calculer . Puis au dessiccateur pendant quelques minutes, refroidie, peser, calculer. On répète cette opération plusieurs fois jusqu'à avoir un poids constant dans les dernières pesées.

$$\text{PERTE} = 100 \times \frac{[(\text{poids capsule} + \text{produit}) \text{ avant dessiccation} - \text{poids capsule vide}]}{[(\text{poids capsule} + \text{produit}) \text{ après dessiccation} - \text{poids capsule vide}]}$$

Puisque la perte à la dessiccation rend compte de l'absorption d'humidité du produit ou de sa perte en eau ou en substance volatile, il est indispensable de la réaliser dans notre étude, car on sait que toute augmentation du poids moyen entraîne une élévation des résultats des dosages. C'est la raison pour laquelle on parle de complémentarité entre le poids moyen et la perte à la dessiccation.

NB :

Cet essai n'a été réalisé que lorsque le poids moyen nous donne un chiffre trop élevé par rapport à la norme.

2.2.1.4 Test de dissolution

2.2.1.4.1 Principe

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides tels que les comprimés simples et les capsules. Les informations suivantes sont données pour chaque préparation qui est soumise à l'essai.

- appareil à utiliser
- la composition et le volume du milieu de dissolution
- l'intervalle de temps, le mode de prélèvement et la quantité de solution à examiner ou condition d'enregistrement continu.
- méthode d'analyse
- la quantité de principe actif qui doit se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

2.2.1.4.2 Appareillage

Au Laboratoire, nous avons utilisé le dissolutest à palette. Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'absorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement. L'appareil est constitué par six récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 900ml chacun, en verre borosilicate et muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et celle de dispositifs de prélèvement.

Un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette. La tige est placée de façon que son axe ne s'écarte pas de plus 2mm de celui du récipient et que la partie inférieure de la palette soit située à une distance de 25 + ou - 2mm du fond intérieur du récipient. La partie supérieure est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse. La rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante.

Un bain d'eau thermostat qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à 37° +ou- 0,5°C pendant l'essai.

2.2.1.4.3 Mode opératoire

Introduire dans l'appareil le volume indiqué du milieu de dissolution prescrit. Assembler l'appareil, chauffer le milieu de dissolution à $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ et retirer le thermomètre. Placer une unité de prise dans l'appareil au fond du récipient avant que la palette ne soit mise en action. Si l'échantillon a tendance à flotter, utiliser un dispositif approprié tel qu'une hélice de verre ou une hélice constituée par un fil de métal, pour servir à fixer l'échantillon en position horizontale au fond du récipient. Prenez soin d'éviter la formation de bulles à la surface de l'échantillon et mettre immédiatement l'appareil en marche à la vitesse indiquée qui est contrôlée avec une précision de $\pm 4\%$.

2.2.1.4.4 Echantillonnage et Evaluation

Au moment prescrit ou à une fréquence déterminée ou de façon continue, effectuer les prélèvements dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient.

Excepté dans le cas où une mesure en continu est utilisée dans la méthode à palette (échantillon étant renvoyé dans le récipient contenant le milieu de dissolution) ou dans le cas où l'examen se fait par un échantillon unique.

On doit compenser le volume prélevé soit par addition d'un volume égal du milieu de dissolution, soit par calcul. Poursuivre l'analyse du filtrat telle que prescrite. Filtrer les prélèvements à $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ et procéder à l'analyse selon les indications données. Le filtre d'une porosité appropriée est inerte et ne retient pas le principe actif contenu dans la solution et ne contient aucune substance extractible par le milieu de dissolution qui influencerait les méthodes analytiques prescrites.

La quantité du principe actif dissous dans un temps prescrit est exprimé en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette.

DISSOLUTION ROTATION : 50 r.p.m.
 TEMPS : 30 mn

MILIEU DE DISSOLUTION

Tampon phosphate pH = 5,8, introduire 50ml de phosphate de potassium monobasique 0,2M dans une fiole jaugée de 200ml, ajouter 3,6ml d'hydroxyde de sodium 0,2M = N/50

Remarque :

Le phosphate de potassium monobasique utilisé dans notre analyse est le dihydrogène phosphate de potassium (KH_2PO_4)

Solution de référence :

Patron = solution standard

Peser 50mg de paracétamol de référence dans un ballon volumétrique de 100ml. Ajouter le milieu de dissolution et dissoudre. Amener au volume avec le milieu de dissolution et agiter. Avec une pipette introduire 1,0ml de cette solution dans un ballon volumétrique de 100ml, diluer au volume avec le milieu et agiter. Déterminer l'absorption à un maximum de 249nm par rapport au milieu de dissolution.

TECHNIQUE :

Introduire 900ml du milieu de dissolution dans chaque verre.

Placer les verres dans un bain et laisser équilibrer la température à $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$ et régler la rotation à 50 r.p.m. Introduire un comprimé dans chaque verre (pendant 30 mn) à des intervalles de 2 mn. Au bout de 30mn, sans retard, retirer environ 20ml de chaque verre de l'échantillon et filtrer à travers un Wattman N°1

Laisser refroidir à température ambiante. Introduire avec une pipette 1,0ml de chaque solution filtrée dans un ballon volumétrique de 100ml et amener au volume en ajoutant le milieu de dissolution. Agiter, déterminer l'absorption dans L'U.V. à un maximum de 249nm par rapport au milieu de dissolution, soit A_a

Le pourcentage de paracétamol dissous est de :

$$C \times A_a / A_p \times 900 \times X \times 100 / 500$$

où C = concentration du patron = 0,005

X = facteur de dilution = 100

A_p = 0,300 = absorption du patron

il ne doit pas être inférieur à 80%

NB : Pour la préparation de toutes les solutions tampons, utiliser de l'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Le pH de la solution obtenue est de 5,5 - 5,6. Les palettes doivent être à 25mm du fond du verre.

La 2^e TECHNIQUE : Utilisée pour la contre expertise est faite par

- Un milieu de dissolution = HCL 10%
- ROTATION 100 r.p.m.
- TEMPS 30 mn

2.2.1.5 Essai de désagrégation

C'est un essai pour les comprimés effervescents.

Mode opératoire :

Placer dans un vase à précipité de 250ml contenant 200ml d'eau à 19°C - 21°C de nombreuses bulles de gaz se dégagent.

Lorsque l'émission de bulles, dans la zone du comprimé ou de ses fragments, sera terminée, le comprimé devra être désagrégé, étant alors dissous ou dispersé dans l'eau, il ne devra plus subsister aucun agglomérat de particules.

Les comprimés utilisés devront se désagréger en moins de 5mn dans les conditions indiquées ci-dessus.

2.3. Contrôle de la composition

Il comprend l'identification du principe actif et la recherche des produits de dégradation. Le paracétamol est identifié par une CCM comparativement à un paracétamol de référence, par colorimétrie. On recherche l' amino-4-phénol pour lequel les normes acceptées sont celles de la matière première. On recherche également le para-chloro-acétanilide par CCM et par recherche des ions chlorés.

2.3.1 Identification du principe actif (Paracétamol)

2.3.1.1 Colorimétrie :

Le principe consiste à identifier le paracétamol par des réactions colorées. Pour cela il faut pulvériser un comprimé et agiter la poudre avec 20ml d'acétone R, filtrer et évaporer le filtrat à sec au bain marie bouillant.

a) A 100mg de résidus ajouter 1ml d'Hcl R et faire bouillir doucement pendant 3mn. Ajouter 10ml d'eau et refroidir. Il ne se forme pas de précipité. Ajouter 0,05ml de solution de dichromate de potassium R₁ (solution 0,5% m/v). Il se développe lentement une coloration violette ne virant pas au rouge.

b) Agiter 0,050g de résidu avec 5ml d'eau, puis ajouter 0,2ml de solution de chlorure ferrique R₂ (solution 1,3% m/v) . Il se développe une coloration bleu-violacée.

c) Test rapide en colorimétrie :
 Broyer des comprimés et peser l'équivalent de 1mg d'acétaminophénol dans un tube à essai; ajouter 10ml d'eau, une goutte de chlorure ferrique T.S. et mélanger, la préparation devra devenir violette.

2.3.1.2 Chromatographie sur couche mince

Principe :

C'est la séparation d'un mélange en ses différents constituants. Chaque constituant migre avec une vitesse qui lui est propre.

REACTIFS :

PHASE STATIONNAIRE

plaque de gel de silice GF-254

PHASE MOBILE

Ether.....	90v
Chloroforme	30v
Méthanol	9v
Acide acétique.....	6v

REVELATION : U.V. à 254nm

Solution témoin de paracétamol :

Dissoudre 500mg de paracétamol dans du méthanol et compléter à 100ml au moyen du même solvant.

Solution d'essai :

Broyer 5 comprimés et prélever une prise d'essai correspondant à 500mg de paracétamol environ, épuiser dans 40ml environ de méthanol, pendant 30mn, sous agitation magnétique. Filtrer, rincer le filtrat avec du méthanol et compléter à 100ml au moyen du même solvant.

Cuve de migration

Elle doit contenir la phase mobile. Elle est en verre et doit être d'une étanchéité parfaite.

La CCM s'effectue de manière ascendante. Le solvant est déposé au fond de la cuve quelque temps avant le début de la chromatographie pour saturer l'atmosphère. Lors de l'introduction de la plaque, il monte par capillarité vers le sommet. Lorsque l'atmosphère est convenablement saturée, il progresse suivant un front bien horizontal.

TECHNIQUE

Déposer sur la plaque de gel de silice GF-254 (plaque séchée et conservée à l'abri de l'humidité et peut être réactivée par un séjour de 30 minutes à 110°C juste avant son emploi) 10µl de solution témoin, puis 10µl de solution d'essai. Laisser migrer de telle sorte que le front de solvant se soit déplacé de 12cm environ.

Retirer la plaque, sécher et révéler en lumière ultra-violette. On observe pour la solution d'essai et la solution témoin une tache de coloration et de surface équivalentes de Rf voisin de 0,57.

NB :

Rf = distance de rétention (Rf) est exprimée par le rapport entre les longueurs parcourues par la tache de la substance considérée dx, et par le front des solvants ds.

On peut faire la révélation également par pulvérisation d'une solution aqueuse de permanganate de potassium R à 0,5% et laisser 10mn à l'obscurité.

RESULTAT :

Le paracétamol apparaît sous forme d'une tache jaune sur fond rose.

2.3.1.3. Par spectrophotométrie

Il doit présenter un maximum d'absorption U.V. à 257 + ou - 2nm dans une solution d'éthanol à la concentration de 1mg/10ml. Souvent on peut trouver le maximum à 250 nm souvent à peu près 255 nm, ce qui est due à plusieurs facteurs dont la concentration, la température, le pH etc..... Pour chaque produit les spécifications donnent les valeurs à prévoir.

2.3.2. Identification des produits de dégradation

Comme on a vu à "l'étude de la matière première". Le paraminophénol pourrait être une impureté potentielle du paracétamol par hydrolyse du groupement acétyl. Bien que ce phénomène n'ait pu être mis en évidence souvent sur la matière première, il faut nous assurer que la forme galénique choisie comme support de ce médicament, ne soit pas à l'origine d'une quelconque altération du principe actif. On peut trouver également le para-chloro-acétanilide et o-acétyl N-acétylaminophénol.

2.3.2.1. Le Para-aminophénol

La recherche fait appel aux méthodes colorimétrique et chromatographique. Pour le semi dosage ou l'essai limite on a recours surtout à la colorimétrie.

Principe de la méthode colorimétrique : Au cours des dosages colorimétriques la quantité de l'élément (ou de l'ion) à doser est déterminée d'après l'intensité de la coloration de la solution, due à la présence de quelque composé coloré de cet élément. Plus la teinte est vive, plus la concentration en élément (ion) de la solution est élevée, et inversement. Si les couleurs de deux solutions contenant le même composé et se présentant dans des conditions tout à fait analogues sont identiques, les concentrations de l'élément (ou de l'ion) envisagées sont aussi égales. Par conséquent, si on rend (en recourant à la dilution) la coloration de la solution étudiée ("soumise à l'épreuve") semblable à celle de la solution appelée étalon qui renferme l'élément à doser avec une concentration exactement connue, les concentrations des deux solutions se trouveront par là en égalité. Puisque la proportion dans laquelle une des solutions a dû être diluée est connue en se basant sur la concentration déjà déterminée de la solution étalon, il sera aisé de calculer la concentration cherchée de la solution à étudier. Ainsi, habituellement, les dosages colorimétriques reviennent à une telle égalisation des colorations de la solution étalon et de celle à étudier (cette opération pouvant se réaliser non seulement en recouvrant à la dilution mais aussi à d'autres procédés).

2.3.2.1.1. Recherche du Para-aminophénol :

Dissolvez 0,500g de paracétamol dans un mélange à volumes égaux de méthanol R et d'eau, puis compléter à 10,0ml avec le même mélange de solvant. Ajouter 0,2ml d'une solution récemment préparée contenant 1% m/v de Nitroprussiate de Na R, mélanger et laisser reposer pendant 30mn. Préparer simultanément et dans les mêmes conditions une solution témoin avec 10ml du mélange de méthanol R et d'eau contenant 0,500g de paracétamol exempt d' amino 4 phénol R (obtenu en cristallisant le paracétamol R dans de l'eau et dessécher sous vide à 70°C. Respecter ces opérations jusqu'à ce que la substance satisfasse à l'essai suivant : 5g de substance desséchée + mélange v/v méthanol-eau jusqu'à 100ml + Nitroprussiate de Na puis comme indiqué en haut, laisser reposer pendant 30mn à l'abri de la lumière. Il ne se développe aucune coloration bleue ou verte, et 0,5ml d'une solution d' amino 4 phénol R à 0,005% m/v dans le même mélange de solvant, la solution à examiner n'est pas plus fortement colorée en bleue que la solution témoin.

2.3.2.1.2 Essai limite du para-aminophénol

2.3.2.1.2.1. Méthode chromatographique

Réaliser par chromatographie sur couche mince sur silicagel, à partir d'un extrait méthanolique, le solvant étant un mélange de chloroforme et de méthanol.

REACTIFS :

- Chloroforme
- Ethanol
- Solution aqueuse de para-diméthylamino-benzaldehyde à 1% dans l'éthanol à 95°
- Méthanol
- Plaque silicagel

TECHNIQUE :

Solution témoin de para-aminophénol :

Peser 400mg de para-aminophénol et dilué à 100ml avec du méthanol. Prélever 1ml de la solution et l'introduire dans une fiole jaugée de 100ml. Compléter à 100ml avec du méthanol. Cette solution contient 4ml de para-aminophénol pour 100ml

PHASE MOBILE

Chloroforme..... 90v
Ethanol..... 10v

MODE OPERATOIRE

Prélever plusieurs comprimés. Peser exactement une prise d'essai équivalente à un comprimé, soit environ le poids moyen des comprimés. Agiter à l'aide d'un agitateur magnétique avec 15ml de méthanol durant 10mn. Filtrer, en recueillant le filtrat dans une fiole jaugée de 25ml. Compléter au volume à l'aide du méthanol. Homogénéiser.

Déposer sur la plaque de gel de silice 10µl de la solution de l'échantillon et 10µl de solution témoin de para-aminophénol. Laisser migrer sur 15 cm environ dans le solvant de développement, puis laisser sécher la plaque. Pulvériser la solution de para-diméthylamino-benzaldehyde à 1% dans l'éthanol à 95°, puis placer la plaque dans une cuve saturée avec des vapeurs d'acide chlorhydrique.

Les spots de para-aminophénol apparaissent colorés en jaune leur Rf est voisin de 0,6.

Si les comprimés contiennent du para-aminophénol l'intensité du spot correspondant ne doit pas être plus forte que celle du spot correspondant au dépôt de 10µl de solution témoin de para-aminophénol ce qui correspond à 0,2%. La limite de détection de la méthode est de 0,050 µg de para-aminophénol ce qui correspond à 0,025% du para-aminophénol par comprimés.

2.3.2.1.2.2. Méthode colorimétrique

LES REACTIFS

- R₁ = solution aqueuse d'acide acétique glacial (R) à la concentration de 1% (V/V) 5mg/500ml.

- R₂ = réactif au para-diméthyl-aminobezaldéhyde.

Dans une fiole jaugée de 50ml dissoudre 1,00g de para-diméthyl-aminobenzaldéhyde (R) dans 5ml d'éthanol et 0,5ml d'H₂SO₄ concentré (R). Compléter au trait de jauge à l'aide d'éthanol

- R₃ = solution étalon d'acido 4 phénol (R) dans l'acide Acétique dilué II R1 à la concentration de 25µg/ml

LES TECHNIQUES

A une prise d'essai de poudre finement pulvérisée l'équivalent de 500mgde paracétamol, puis ajouter 20ml de R₁, laisser en contact 10mn en maintenant une agitation continue. Filtrer ; à 10ml du filtrat, ajouter 1ml de R₂

TÉMOIN

9ml de R₁ + 1ml de R₃ + 1ml de R₂

La coloration obtenue (orange) pour l'essai ne devra pas être supérieure à la coloration obtenue pour le témoin. On peut utiliser la technique de dilution pour déterminer la concentration relative de la solution d'essai.

2.3.2.2 Para-chloro-acétanilide

La recherche et l'essai limite du para-chloro-acétanilide se font par chromatographie sur couche mince en une seule opération.

Pour cela il faut:

- Transférer 1g d'échantillon dans un tube à centrifugation de 15ml à bouchon.
- Ajouter 5ml d'éther et agiter mécaniquement pendant 30mn.
- Centrifuger à 1000 r.p.m. pendant 15mn ou jusqu'à séparation claire des couches.
- Déposer 10µl du liquide surnageant sur plaque chromatographique gel de silice F-254
- Déposer 20µl d'une solution d'alcool contenant 10ppm de para-chloro-acétanilide.
- Laisser sécher les taches et développer le chromatogramme dans une chambre contenant un solvant constitué par du chloroforme-benzène acétone (65: 10: 25), sur un parcours d'au moins 12cm.

- Laisser évaporer le solvant.
- Irradier la plaque en lumière ultra-violette pendant 10-60mn.
- Aucune tache bleue fluorescente produite par l'échantillon à Rf d'environ 0,5 - 0,6 ne doit dépasser en taille ou en intensité celle produite par le patron ce qui correspond à la limite à ne pas dépasser (10ppm de para-chloro-acétanilide).

Remarques :

Pour simplifier la recherche des produits de dégradation , on part avec:

- une solution témoin de paracétamol
- une solution d'essai comme celle préparée lors de l'identification par CCM.

PHASE STATIONNAIRE : Plaque de gel de silice GF-254

PHASE MOBILE :

Chloroforme	65v
Acétone.....	25v
Toluène	10v

REVELATION : U.V. à 250nm

Les Rf observées dans les conditions expérimentales sont:

- paracétamol 0,19
- p.aminophénol 0,29
- dérivé diacétylé 0,39
- p.chloro-acétanilide. 0,49

Cette méthode permet de détecter le dérivé diacétylé et le para-chloro-acétanilide, le para-aminophénol sans qu'on ait leurs produits de référence (patrons).

2.3.2.3 Dosage du principe actif

2.3.2.3.1 Méthode volumétrique

Principe :

On mesure le volume de la solution de réactif utilisé. Lors du titrage on utilise non pas un excédent, mais une quantité de réactif chimique équivalente au corps à doser et correspondant strictement à l'équation de la réaction. C'est précisément sur cette équivalence qu'est basé le calcul des résultats d'analyse. Il est indispensable de déterminer avec une précision suffisante le moment où s'observe l'équivalence ou, comme on dit, de fixer le point équivalent.

REACTIFS : Ferroïne R
 H₂SO₄ dilué R
 Hcl dilué R
 Sulfate d'Ammonium et de Cérium 0,1N

MODE OPERATOIRE

- Peser séparément 20 comprimés, déterminer la masse moyenne, pulvériser au mortier et mélanger.
- Prélever une prise d'essai de poudre correspondant à 0,300g de paracétamol.
- Ajouter 10ml d'eau et 30ml d'H₂SO₄ dilué R.
- Chauffer à reflux pendant une heure, refroidir et compléter à 100ml avec de l'eau. A 20ml de cette solution, ajouter 40ml d'eau, 40g de glace environ, 15ml d'HCl dilué R et 0,1ml de ferroïne R
- Titrer par le sulfate d'ammonium et de Cérium (solution titrante) jusqu'à coloration jaune. Effectuer un essai à blanc.
- Calcul : la teneur en principal actif par comprimé de masse moyenne
1ml de sulfate d'Ammonium et de Cérium
0,1N correspondant à 7,56mg de C₈H₉NO₂ (paracétamol).

NB :

Pour chaque échantillon, on prend l'équivalent de 0,300g de principe actif en poudre.

- Calcul de la concentration finale de la solution titrante : pour prévoir le volume théorique de la solution titrante à verser. On a environ 300mg de PA/100ml avec 20ml cela donne 60mg théoriquement.
- On fait un essai à blanc dans les mêmes conditions opératoires.

2.3.2.3.2 Les méthodes spectrophotométriques**2.3.2.3.2.1. Principe : détermination de l'absorbance**

L'absorbance A d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance T pour une radiation monochromatique. Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log_{10} (1/T) = \text{Log} (I_0/I)$$

$$T = I/I_0$$

I₀ = intensité de la lumière monochromatique incidente
I = intensité de la lumière monochromatique transmise

En l'absence d'autres facteurs physico-chimiques, l'absorbance mesurée (A) est proportionnelle à l'épaisseur (b) en accord avec l'équation : $A = \epsilon cb$

ϵ = absorbance molaire si :

b est exprimé en centimètre et c en moles par litres. C'est la loi de Beer-Lambert.

Cette loi est valable pour une quantité de concentration comprise entre les limites très éloignées, mais seulement à condition que la structure des molécules ne se modifie pas lorsque la concentration varie.

L'expression $A_{1\text{cm}}^{1\%}$, représente l'absorbance spécifique d'un corps dissous, se rapporte à l'absorbance d'une solution à 1% m/v sous une épaisseur de 1 centimètre à une longueur d'onde déterminée d'où :

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} = 10 E/M_r$$

Sauf indication contraire, mesurer l'absorbance à la longueur d'onde prescrite sous une épaisseur de 1cm à $20^\circ +$ ou $- 1^\circ$. Sauf indication contraire, effectuer les mesures par rapport au même solvant ou au même mélange de solvant. L'absorbance du solvant mesurée par rapport à l'air et à la longueur d'onde prescrite ne doit pas dépasser en aucun cas 0,4 et doit être de préférence inférieure à 0,2.

2.3.2.3.2.2 Appareillage

Les spectrophotomètres pour l'étude des régions ultraviolettes et visibles du spectre sont constitués par un système optique susceptible de fournir de la lumière monochromatique dans la région de 200 à 800 nm et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance.

Notre spectrophotomètre est muni d'autres dispositifs qui permettent de visualiser et d'enregistrer la courbe obtenue en fonction de l'absorbance et de la longueur d'onde.

- * la source de radiation :
 - . pour le visible, c'est une lampe à tungstène (filament)
 - . pour l'U.V. c'est une lampe à décharge ou lampe à deutérium
- * système dispersif est composé de filtre monochromateur (des réseaux)
- * Le détecteur de radiation est un photomultiplicateur
- * Un écran de visualisation relié à un enregistreur
- * Cuves d'absorption de 1cm d'épaisseur, en quartz et verre.

2.3.2.3.2.3. Dosage du paracétamol par spectrophotométrie

On pratiquera le dosage du paracétamol selon l'une des deux méthodes proposées ci-dessous :

2.3.2.3.2.3.1. Première méthode spectrophotométrie

Qui est celle plus adaptée pour des comprimés effervescents. Le dosage se fait à 256nm après extraction par le méthanol par rapport à un témoin de paracétamol :

- * REACTIFS : Solution témoin de paracétamol (R₁)
méthanol (R₂)
solution de soude 0,1 N
- * SOLUTION TEMOIN : dissoudre dans 100ml de méthanol une prise d'essai exactement pesée, voisine de 25mg de paracétamol utilisée comme référence, soit P_t(mg). Diluer 1ml de cette solution dans 50ml de soude 0,1N. On obtient la solution T.
- * SOLUTION ESSAI : dans une fiole jaugée de 100ml, introduire une prise d'essai exactement pesée, voisine du P_m(mg) de poudre de comprimé broyé soit P_e(mg). Ajuster à 100ml avec du méthanol. Agiter 10mn à l'aide d'un agitateur magnétique. Centrifuger une partie aliquote et diluer 1ml de surnageant dans 100ml de soude 0,1 N. On obtient la solution E.
- * TECHNIQUE : mesurer la densité optique des solutions T et E par rapport à de la soude 0,1 N au spectrophotomètre au maximum d'absorption voisin de 256nm.
Le titre en paracétamol par comprimé, est pdonné par l'expression:

$$\frac{Do_e \times p_t \times P_m}{Do_t \times P_e} = \text{g de paracétamol par comprimé}$$

P_m = poids moyen d'un comprimé en gramme

Do_e = densité optique de la solution E

Do_t = densité optique de la solution T

Le titre en paracétamol d'un comprimé devra être compris entre 0,475g et 0,525g.

2.3.2.3.2.3.2. Deuxième méthode spectrophotométrie

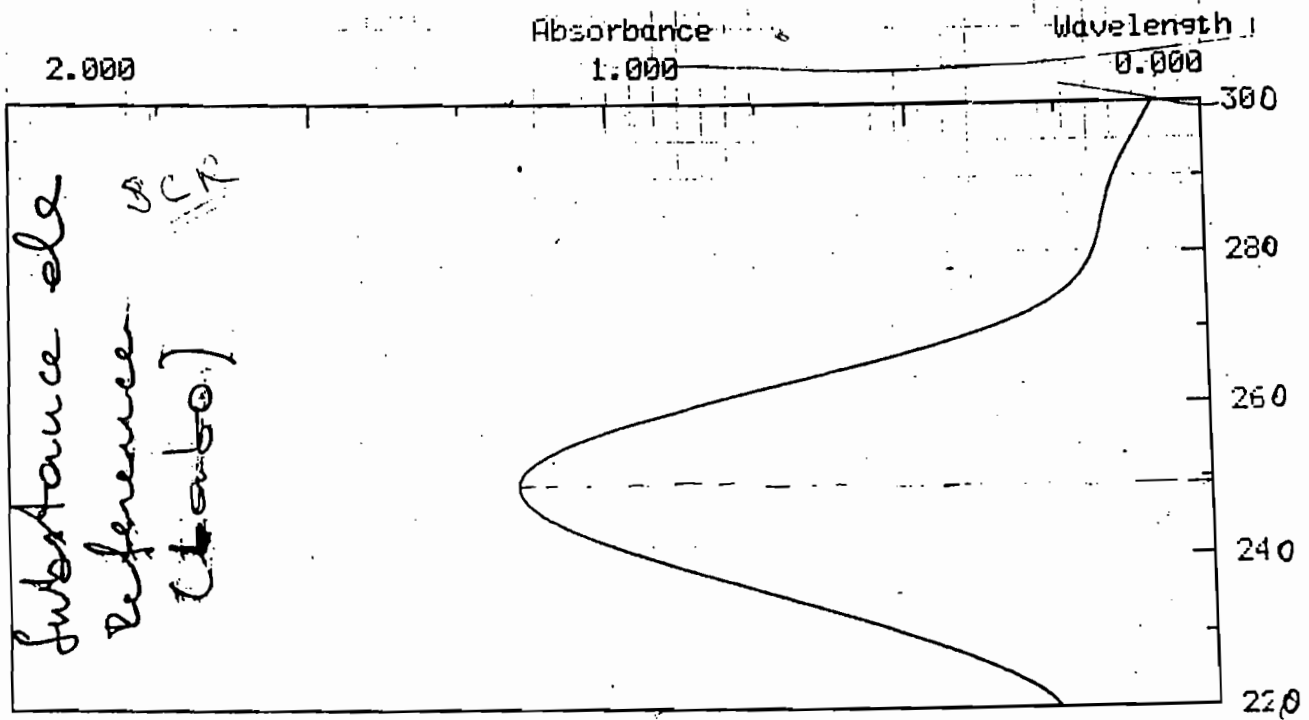
Qui est celle plus adaptée pour les comprimés non effervescents (simples). Agiter une prise d'essai "P" exactement pesée, voisine de 0,800g de la poudre de comprimés avec 50ml de NaOH 0,1 N et 100ml d'eau pendant 15mn, puis compléter à 200ml. Prélever 10ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'eau. Mesurer l'absorbance A de cette solution au maximum d'absorption voisin de 257nm. Calculer la teneur en paracétamol en prenant 715 comme valeur de A 1% et 1cm au maximum voisin de 257nm.

$$\frac{A \times 100 \times 200 \times P_m}{715 \times 10 \times 10 \times P} = \frac{A \times 200 \times P_m}{715 \times P}$$

P = 800mg

P_m = poids moyen des comprimés

Cette teneur doit être comprise entre 0,475g et 0,525g (Théorie 0,500g +/- 5%)



CHAPITRE VI

RESULTATS

1. PRESENTATION DES RESULTATS

Après trois ans de recherche nous sommes arrivés à adapter nos moyens matériels et intellectuels au contrôle de qualité de ces 9 médicaments dont 6 spécialités et 3 génériques. Au total, nous avons analysé 23 lots, soit au total 46 échantillons étudiés.

Pour chaque lot nous avons donné les références, le tableau des normes obtenues, les observations, la conclusion et la courbe d'identification du principe actif au spectrophotomètre pour 1 lot de chaque médicament.

Tableaux Ci-joints.

FIG. ANALYTIQUENom du produit : EFFERALGAN[®] 500 comprimés

Date de fabrication : non indiquée

Date d'analyse: 10.6.93

Date d'expiration: Oct.97

Numéro de lot: 4-293

Source : officine

ECHANTILLON N°1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs, plats de diamètre 25mm environ gravure avec chanfrein soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence		conformes
Uniformité de poids	3256mg	3093,2-3419mg	3250mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn63
pH	< 5	5,7 à 6,2	5,94
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm +ou- 2nm	essais exacts	exacts
- colorimétrie	positif	essais exacts	exacts
- CCM	positif	essais exacts	exacts
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para-chloro-acétanilide	Néant	≤10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : EFFERALGAN^R 500 comprimés

Date de fabrication : non indiquée

Date d'analyse: 10.6.93

Date d'expiration: Oct.97

Numéro de lot: 4-293

Source : officine

ECHANTILLON N°2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs, plats de diamètre 25mm environ gravure avec chanfrein soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence		conformes
Uniformité de poids	3256mg	3093,2-3419mg	3250mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn63
pH	< 5	5,7 à 6,2	5,94
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm +ou- 2nm	essais exacts	exacts
- colorimétrie	positif	essais exacts	exacts
- CCM	positif	essais exacts	exacts
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	489mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para-chloro-acétanilide	Néant	≤10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUENom du produit : EFFERALGAN[®] 500

Date de fabrication

Date d'analyse: 10.6.93

Date d'expiration: Avril 96

Numéro de lot: 3-326

Source : officine

ECHANTILLON N°1

déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs, plats de diamètre 25mm environ gravure avec chanfrein soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence		conformes
Conformité de poids	3256mg	3093,2-3419mg	3200mg
Aggrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn63
Quantification du principe actif (paracétamol)		5,7 à 6,2	5,90
Spectre U.V			
Colorimétrie	250nm +/- 2nm	essais exacts	exacts
M	essais exacts	essais exacts	exacts
	essais exacts	essais exacts	exacts
Dosage du principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485mg
Limite produits de dégradation			
Para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
Para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : EFFERALGAN^R 500

Date de fabrication

Date d'analyse: 10.6.93

Date d'expiration: Avril 96

Numéro de lot: 3-326

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs, plats de diamètre 25mm environ gravure avec chanfrein soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence		conformes
Uniformité de poids	3256mg	3093,2-3419mg	3200mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn63
pH		5,7 à 6,2	5,90
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm +ou- 2nm	essais exacts	exacts
- colorimétrie	essais exacts	essais exacts	exacts
- CCM	essais exacts	essais exacts	exacts
Dosage du principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	483mg
Essai limite produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para.chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : EFFERALGAN[®] 500

Date de fabrication

Date d'analyse: 10.6.93

Date d'expiration: Av.95

Numéro de lot: 2.046

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs, plats de diamètre 25mm environ gravure avec chanfrein soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence		conformes
Uniformité de poids	3256mg	3093,2-3419mg	3150mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn59
pH	-	5,7 à 6,2	6,00
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm+ou- 2nm	essais exacts	exacts
- colorimétrie	essais exacts	essais exacts	exacts
- CCM	essais exacts	essais exacts	exacts
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro- acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUENom du produit : EFFERALGAN^R 500

Date de fabrication

Date d'analyse: 10.6.93

Date d'expiration: Av.95

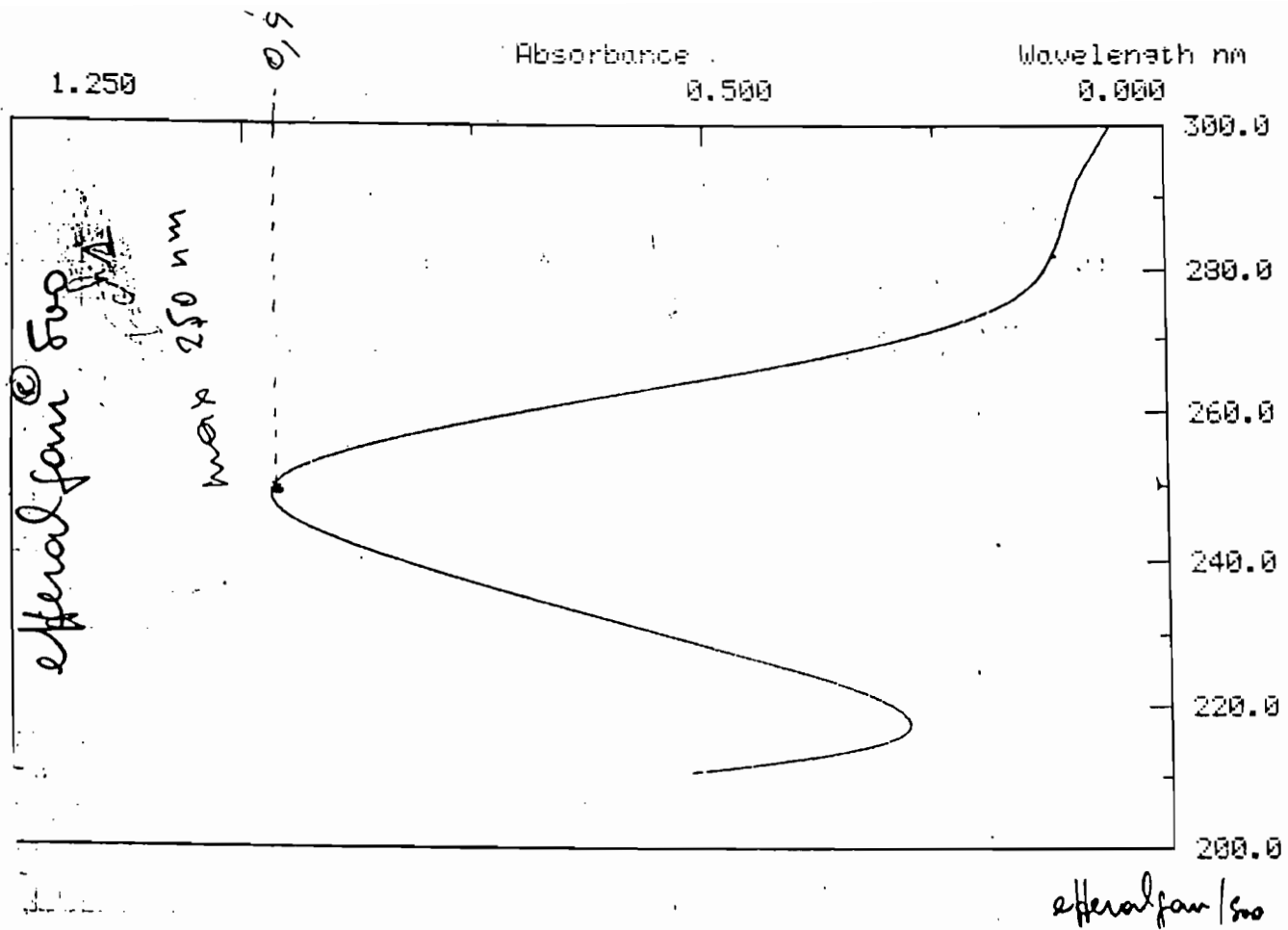
Numéro de lot: 2.046

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs, plats de diamètre 25mm environ gravure avec chanfrein soluble dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence		conformes
Uniformité de poids	3256mg	3093,2-3419mg	3150mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn59
pH	-	5,7 à 6,2	6,00
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm+ou- 2nm	essais exacts	exacts
- colorimétrie	essais exacts	essais exacts	exacts
- CCM	essais exacts	essais exacts	exacts
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	486mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro- acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE[®] 500 comprimés effervescents

Date de fabrication: 11.92

Date d'analyse: 04.10.93

Date d'expiration: 05.94

Numéro de lot: **0.385**

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs cylindriques		conformes
Uniformité de poids	3800mg	3610mg-3990mg	3790mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn45
pH	5,7	5,7 à 6	5,80
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg - 525mg	475mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500 comprimés effervescents

Date de fabrication: 11.92

Date d'analyse: 04.10.93

Date d'expiration: 05.94

Numéro de lot: 0.385

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs cylindriques		conformes
Uniformité de poids	3800mg	3610mg-3990mg	3790mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn45
pH	5,7	5,7 à 6	5,80
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg - 525mg	478mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500 comprimés effervescents

Date de fabrication: 10.93

Date d'analyse: 06.94

Date d'expiration: 04.95

Numéro de lot: **0.401**

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs	cylindriques	conformes
Uniformité de poids	3800mg	3610mg-3990mg	3790mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn65
pH	5,7	5,7 à 6	5,80
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	501mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500 comprimés effervescents

Date de fabrication: 10.93

Date d'analyse: 06.94

Date d'expiration: 04.95

Numéro de lot: **0.401**

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs cylindriques		conformes
Uniformité de poids	3800mg	3610mg-3990mg	3790mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn65
pH	5,7	5,7 à 6	5,80
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	500mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500 comprimés effervescents

Date de fabrication: 02.93

Date d'analyse: 04.10.93

Date d'expiration: 08.94

Numéro de lot: **0.386**

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs cylindriques		conformes
Uniformité de poids	3800mg	3610mg-3990mg	3820mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn45
pH	5,7	5,7 à 6	5,90
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm	250 ± ou - 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	478mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE[®] 500 comprimés effervescents

Date de fabrication: 02.93

Date d'analyse: 04.10.93

Date d'expiration: 08.94

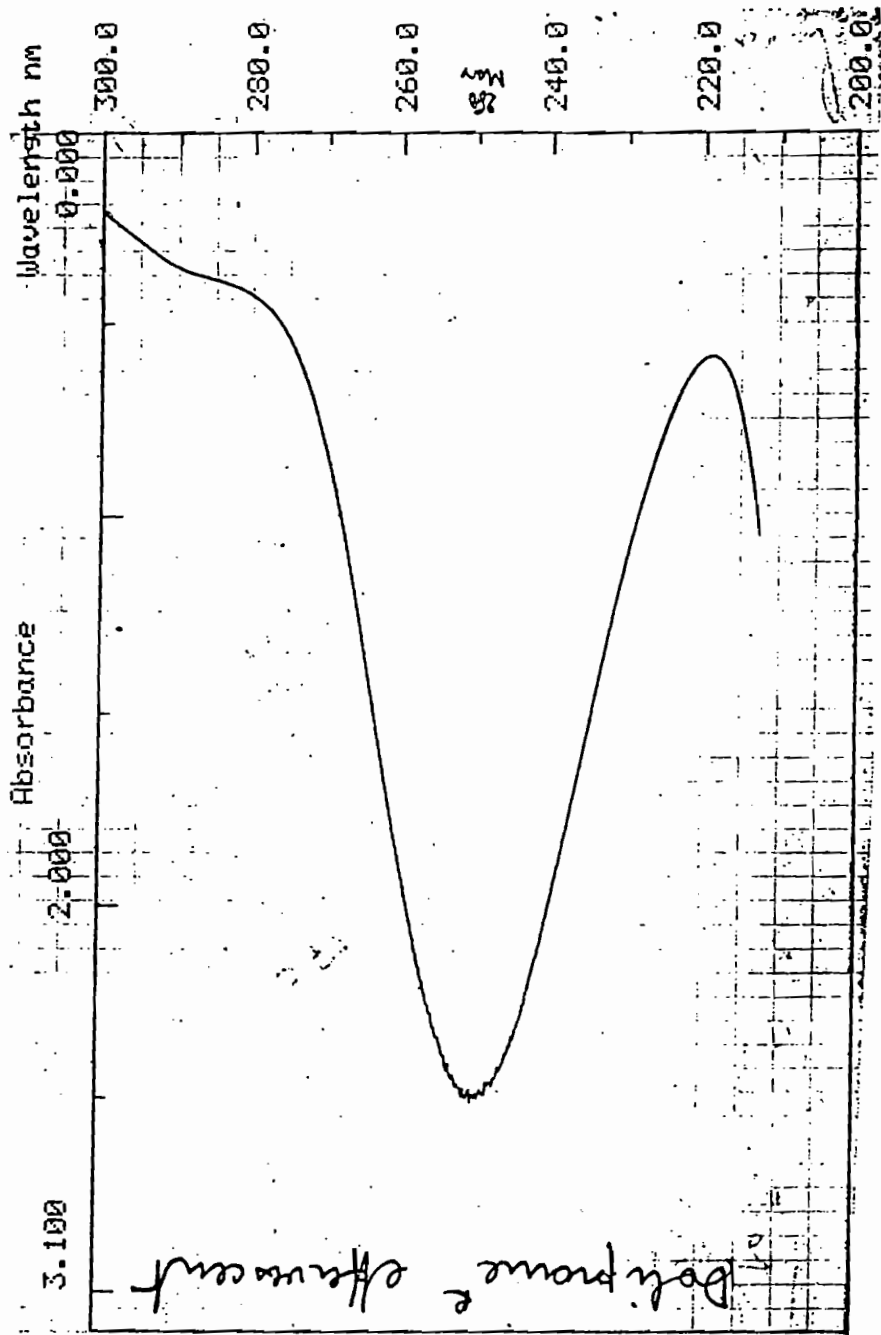
Numéro de lot: **0.386**

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs cylindriques		conformes
Uniformité de poids	3800mg	3610mg-3990mg	3820mg
Désagrégation	< 5mn	≤ 5mn	1mn45
pH	5,7	5,7 à 6	5,90
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	478mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- Para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PANADOL^R 500mg

Date de fabrication:

Date d'analyse: 27.10.93

Date d'expiration: 08.98

Numéro de lot: MFG 8/93

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds exempts de matières étrangères		conformes
Poids moyen	594mg	564,3-623,7mg	594,9mg
Point de fusion		168°-172°C	171°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	99,5%
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	480mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PANADOL^R 500mg

Date de fabrication:

Date d'analyse: 27.10.93

Date d'expiration: 08.98

Numéro de lot: MFG 8/93

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (Produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds exempts de matières étrangères		conformes
Poids moyen	594mg	564,3-623,7mg	594,9mg
Point de fusion		168°-172°C	171°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	99,5%
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	485mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PANADOL^R 500mg

Date de fabrication:

Date d'analyse: 27.10.93

Date d'expiration: 12.97

Numéro de lot: MFG 12/92

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds exempts de matières étrangères		conformes
Poids moyen	594mg	564,3-623,7mg	595,3mg
Point de fusion		168°-172°C	171°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98,7%
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	490mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	488mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PANADOL^R 500mg

Date de fabrication:

Date d'analyse: 27.10.93

Date d'expiration: 12.97

Numéro de lot: MFG 12/92

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds exempts de matières étrangères		conformes
Poids moyen	594mg	564,3-623,7mg	595,3mg
Point de fusion		168°-172°C	171°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98,7%
Identification du principe actif (paracétamol)			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	486mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	480mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PANADOL^R 500mg

Date de fabrication:

Date d'analyse: 27.10.93

Date d'expiration: 03.98

Numéro de lot: **MFG 03/93**

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds exempts de matières étrangères		conformes
Poids moyen	594mg	564,3-623,7mg	593mg
Point de fusion		168°-172°C	171°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	495mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	498mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PANADOL^R 500mg

Date de fabrication:

Date d'analyse: 27.10.93

Date d'expiration: 03.98

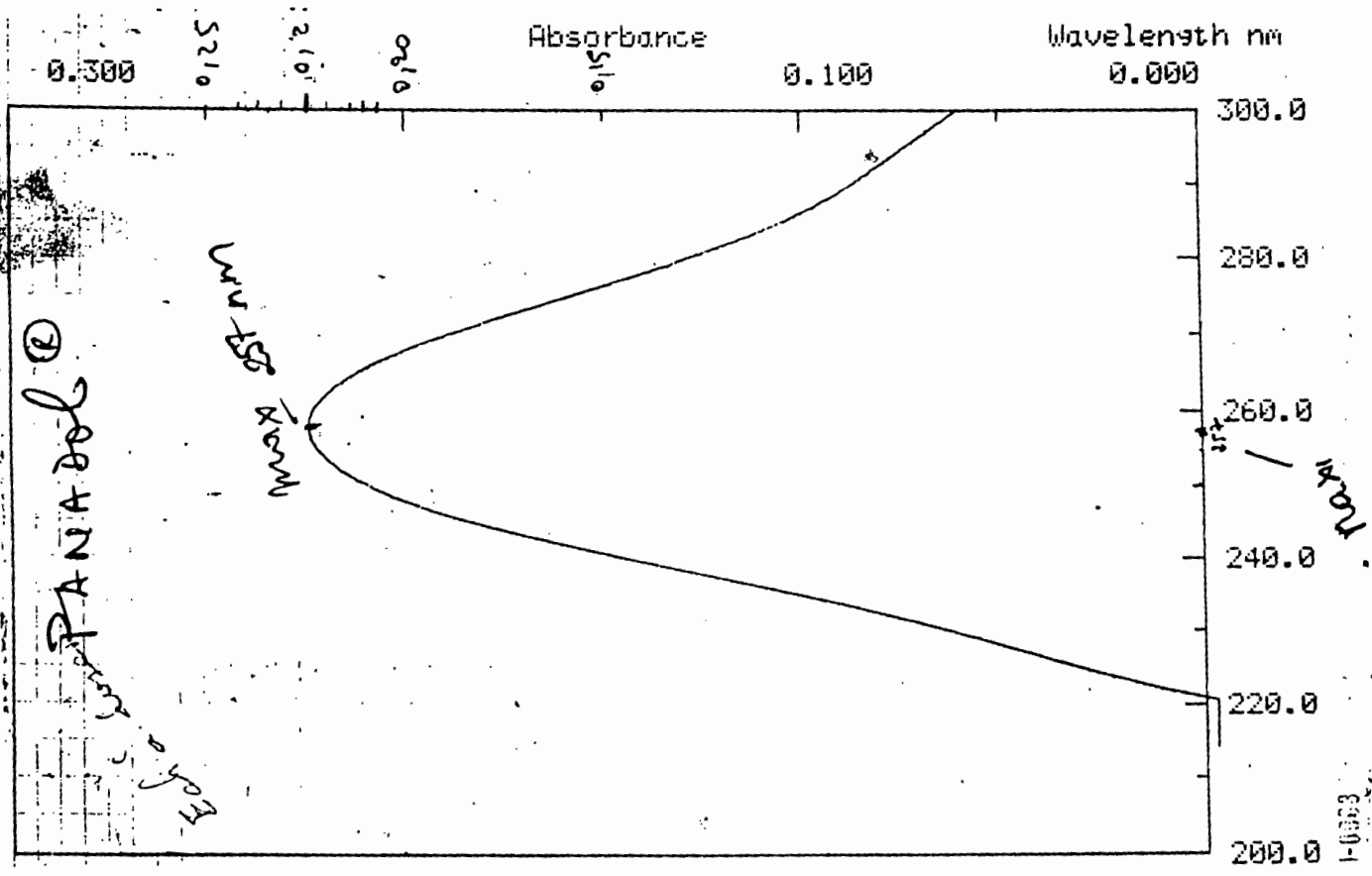
Numéro de lot: MFG 03/93

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds exempts de matières étrangères		conformes
Poids moyen	594mg	564,3-623,7mg	593mg
Point de fusion		168°-172°C	171°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	499mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	500mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500mg comprimés sécables

Date de fabrication:

Date d'analyse: 24.09.93

Date d'expiration: 06.96

Numéro de lot: 020

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sécables		conformes
Poids moyen	500mg	570 - 630mg	590mg
Point de fusion		168°-172°C	172°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	476,2mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	475mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	trace
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500mg comprimés sécables

Date de fabrication:

Date d'analyse: 24.09.93

Date d'expiration: 06.96

Numéro de lot: 020

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sécables		conformes
Poids moyen	500mg	570 - 630mg	590mg
Point de fusion		168°-172°C	172°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	480mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	478mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	trace
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500mg comprimés sécables

Date de fabrication:

Date d'analyse: 12.02.94

Date d'expiration: 12.97

Numéro de lot: 062

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	590mg
Point de fusion		168°-172°C	172°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	476,19mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	480mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500mg comprimés sécables

Date de fabrication:

Date d'analyse: 12.02.94

Date d'expiration: 12.97

Numéro de lot: 062

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	590mg
Point de fusion		168°-172°C	172°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	479mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	478mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500mg comprimés sécables

Date de fabrication:

Date d'analyse: 08.09.93

Date d'expiration: 03.95

Numéro de lot: 215

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	595mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	96%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485,5mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	485mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DOLIPRANE^R 500mg comprimés sécables

Date de fabrication:

Date d'analyse: 08.09.93

Date d'expiration: 03.95

Numéro de lot: 215

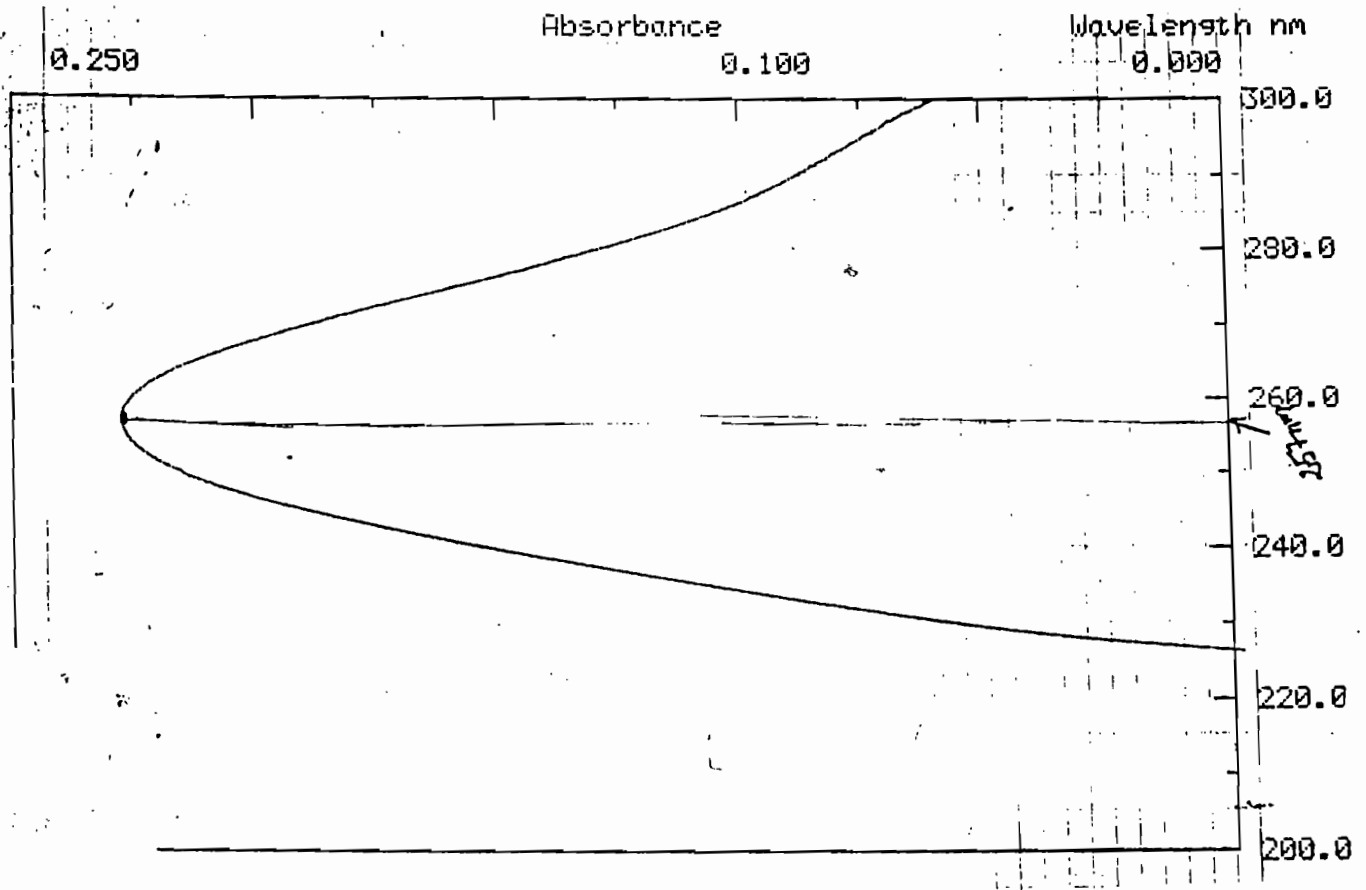
Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	595mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	96%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	488mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	485mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

78



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAFALGAN^R 500mg gélule

Date de fabrication:

Date d'analyse: 07.09.93

Date d'expiration: 08.95

Numéro de lot: 208 DAGE 04

Source : officine

ECHANTILLON N°1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Gélules (rouge-blancs) contenant une poudre blanche fine		conformes
Poids moyen	550mg	522,5-577,5mg	540mg
Point de fusion		168°-172°C	169°C
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	476,5mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	480mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAFALGAN^R 500mg gélule

Date de fabrication:

Date d'analyse: 07.09.93

Date d'expiration: 08.95

Numéro de lot: 208 DAGE 04

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Gélules (rouge-blancs) contenant une poudre blanche fine		conformes
Poids moyen	550mg	522,5-577,5mg	540mg
Point de fusion		168°-172°C	169°C
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	475mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	481mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion: produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAFALGAN^R 500mg gélule

Date de fabrication:

Date d'analyse: 07.09.93

Date d'expiration: 10.94

Numéro de lot: 200 DAGE 02

Source : officine

ECHANTILLON N°1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Gélules (rouge-blancs) contenant une poudre blanche fine		conformes
Poids moyen	550mg	522,5-577,5mg	560mg
Point de fusion		168° - 172°C	169°C
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	490mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	482mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAFALGAN^R 500mg gélule

Date de fabrication:

Date d'analyse: 07.09.93

Date d'expiration: 10.94

Numéro de lot: 200 DAGE 02

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Gélules (rouge-blancs) contenant une poudre blanche fine		conformes
Poids moyen	550mg	522,5-577,5mg	560mg
Point de fusion		168° - 172°C	169°C
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	495mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	480mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAFALGAN[®] 500mg gélule

Date de fabrication:

Date d'analyse: 10.09.93

Date d'expiration: 12.96

Numéro de lot: 219 DAGE 08

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Gélules (rouge-blancs) contenant une poudre blanche fine		conformes
Poids moyen	550mg	522,5-577,5mg	445mg
Point de fusion		168°-172°C	169°C
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 ± ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	480mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	481mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro- acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAFALGAN^R 500mg gélule

Date de fabrication:

Date d'analyse: 10.09.93

Date d'expiration: 12.96

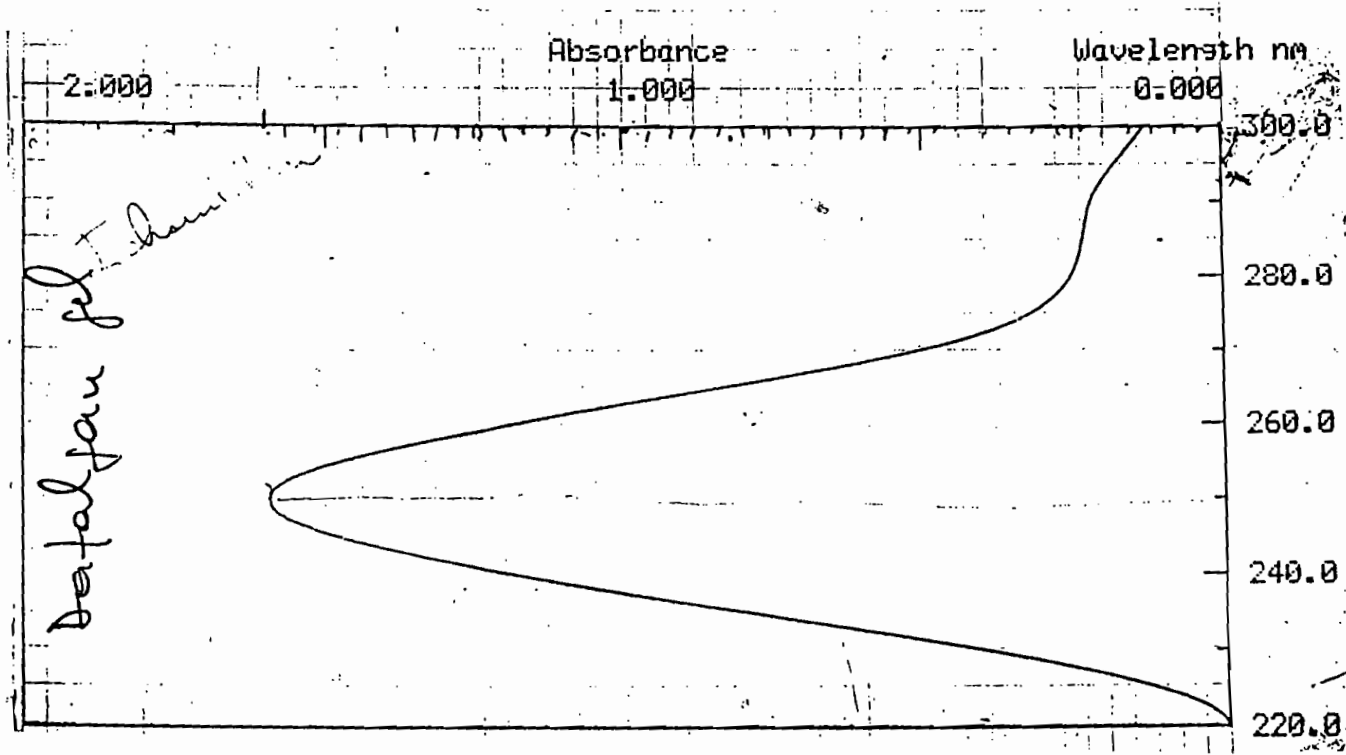
Numéro de lot: 219 DAGE 08

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Gélules (rouge-blancs) contenant une poudre blanche fine		conformes
Poids moyen	550mg	522,5-577,5mg	445mg
Point de fusion		168°-172°C	169°C
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 ± ou - 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	482mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	485mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro- acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL LUCIEN 500mg ou DOLKO^R

Date de fabrication:

Date d'analyse: 03.94

Date d'expiration: 03.97

Numéro de lot: 350

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs quadriséables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	591mg
Poids de fusion		168°-172°C	169°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	90%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	505mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	499mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL LUCIEN 500mg ou DOLKO^R

Date de fabrication:

Date d'analyse: 03.94

Date d'expiration: 03.97

Numéro de lot: 350

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs quadrisécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	591mg
Point de fusion		168°-172°C	169°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	90%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	500mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	500mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL LUCIEN 500mg ou DOLKO^R

Date de fabrication:

Date d'analyse: 29.10.93

Date d'expiration: 02.96

Numéro de lot: 330

Source : officine

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs quadrisécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	592mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	90%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :	500mg	475mg-525mg	480mg
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	483mg
- colorimétrie			
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL LUCIEN 500mg ou DOLKO^R

Date de fabrication:

Date d'analyse: 29.10.93

Date d'expiration: 02.96

Numéro de lot: 330

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs quadrisécables		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	592mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	90%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :	500mg	475mg-525mg	485mg
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	481mg
- colorimétrie			
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL LUCIEN 500mg ou DOLKO^R

Date de fabrication:

Date d'analyse: 29.10.93

Date d'expiration: 11.95

Numéro de lot: 328

Source : officine

ECHANTILLON N°1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs quadrisyllabes		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	590mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	90.5%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	478mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	474mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL LUCIEN 500mg ou DOLKO^R

Date de fabrication:

Date d'analyse: 29.10.93

Date d'expiration: 11.95

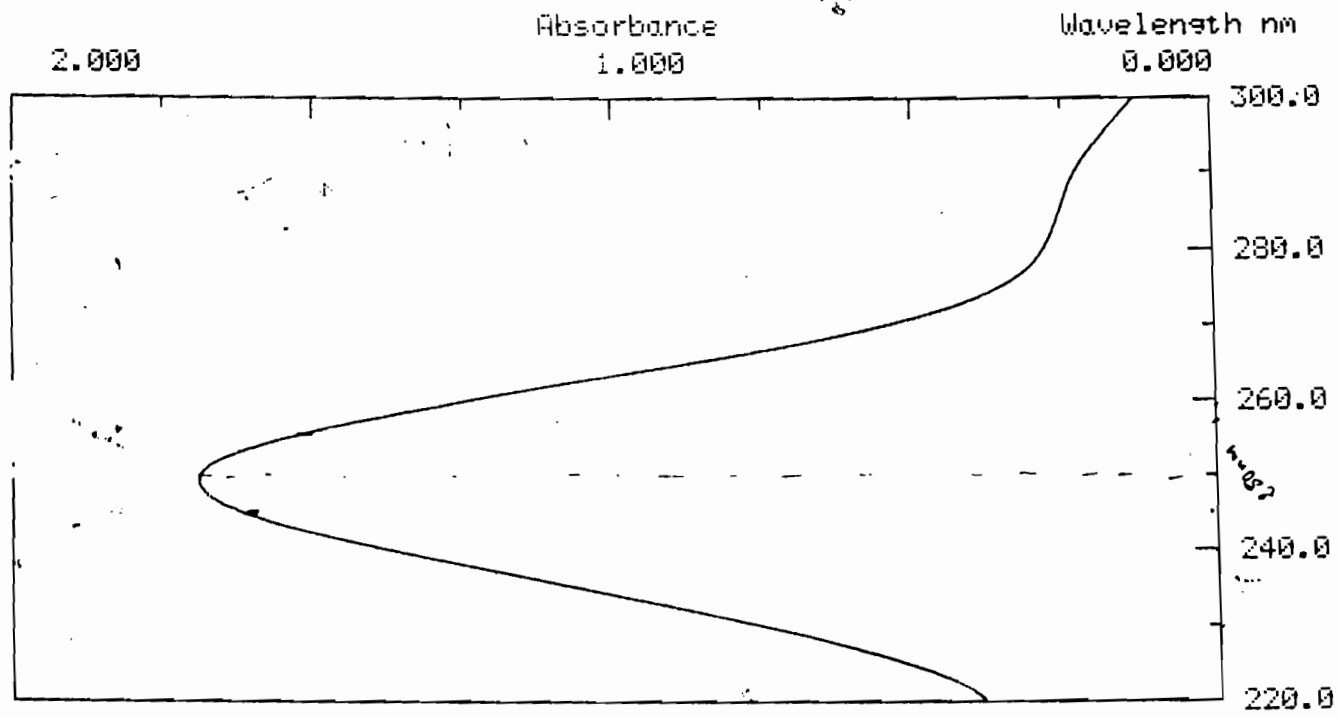
Numéro de lot: 328

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs quadrisyllabes		conformes
Poids moyen	600mg	570 - 630mg	590mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	90.5%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	480mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	477mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL UMPP 500mg

Date de fabrication: 12.93

Date d'analyse: 04.04.94

Date d'expiration: 01.97

Numéro de lot: ----

Source : UMPP

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds sans cassures		conformes
Poids moyen			585mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	95%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	480mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	493mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Observation

Conclusion : produit conforme

Ce lot est sans numéro puisque c'était des échantillons à tester avant le lancement sur le marché

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL UMPP 500mg

Date de fabrication: 12.93

Date d'analyse: 04.04.94

Date d'expiration: 01.97

Numéro de lot: ----

Source : UMPP

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds sans cassures		conformes
Poids moyen			585mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	95%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	485mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	490mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para- aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Observation

Ce lot est sans numéro
puisque c'était des
échantillons à tester avant
le lancement sur le marché

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL UMPP 500mg

Date de fabrication: 12.93

Date d'analyse: 31.01.94

Date d'expiration:

Numéro de lot: 94-005

Source : officine

ECHANTILLON N°1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds sans cassures		conformes
Poids moyen			586mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	501mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	499mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL UMPP 500mg

Date de fabrication: 12.93

Date d'analyse: 31.01.94

Date d'expiration:

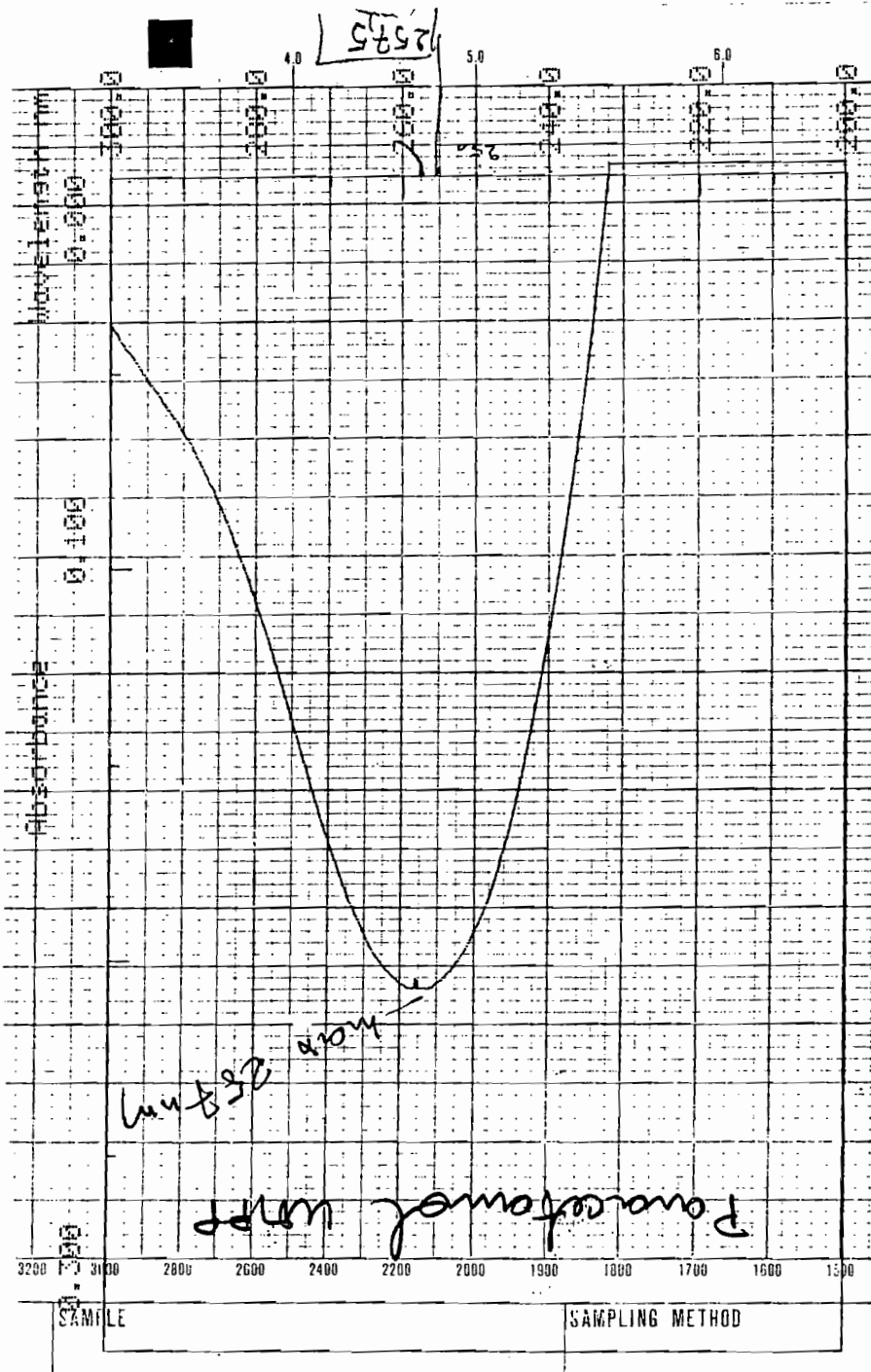
Numéro de lot: 94-005

Source : officine

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs ronds sans cassures		conformes
Poids moyen			586mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	257nm	257 +ou- 2nm	257nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	500mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	495mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL Emzor 500mg

Date de fabrication: 08.93

Date d'analyse: 04.93

Date d'expiration: 08.98

Numéro de lot: 1089

Source dabanani

ECHANTILLON N° 1

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs		conformes
Poids moyen			610mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	510mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	515mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : PARACETAMOL Emzor 500mg

Date de fabrication: 08.93

Date d'analyse: 03.93

Date d'expiration: 08.98

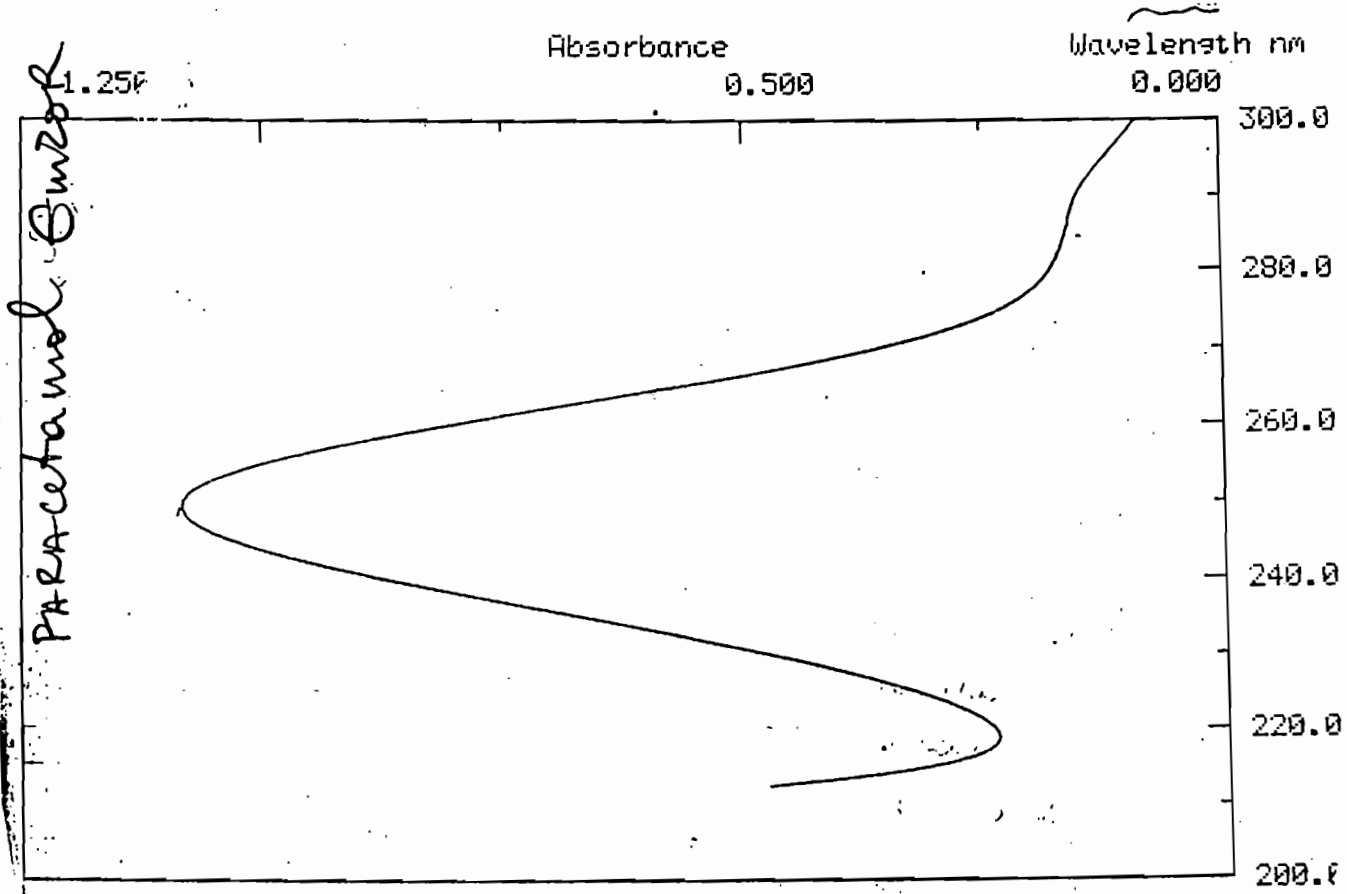
Numéro de lot: 1089

Source dabanani

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs		conformes
Poids moyen			610mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	250nm	250 +ou- 2nm	250nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	512mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	518mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	Néant
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Conclusion : produit conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : DAGA^R
 Date de fabrication: 06.93
 Date d'analyse: 23.12.93
 Date d'expiration: 06.98
 Source Dabanani
ECHANTILLON N° 1

Numéro de lot: L384

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés simples jaunes crèmes		conformes
Poids moyen			671mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dessiccation	≤ 12%	≤ 12%	3,5%
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	255nm	255 +ou- 2nm	255nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	548mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	550mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	trace
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Observation :
 produit surdosé en
 paracétamol

Conclusion: produit non conforme

FICHE ANALYTIQUE

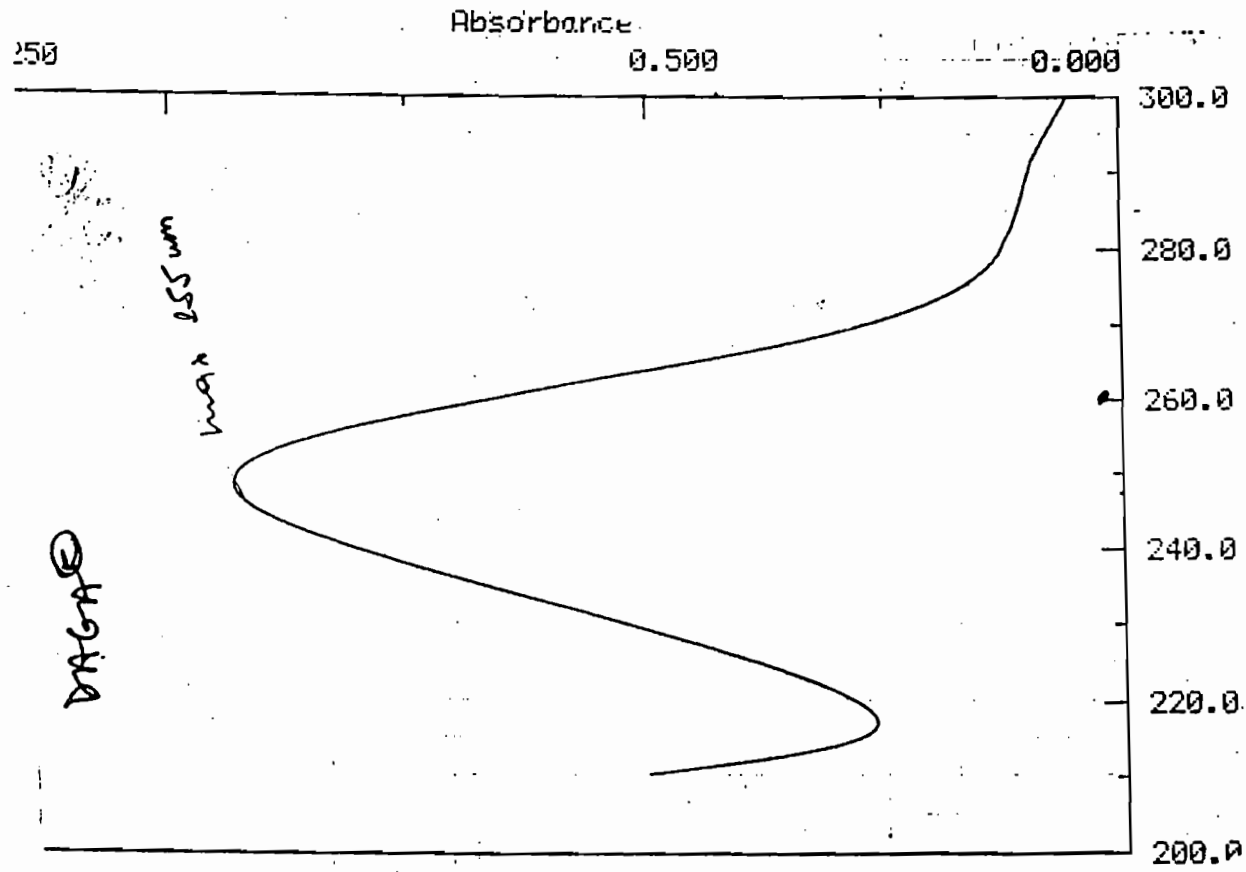
Nom du produit : DAGA^R
 Date de fabrication: 06.93
 Date d'analyse: 02.94
 Date d'expiration: 06.98
 Source Dabanani
ECHANTILLON N° 2

Numéro de lot: L384

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés simples jaunes crèmes		conformes
Poids moyen			671mg
Poids de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dessiccation	≤ 12%	≤ 12%	3,5%
Test dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	255nm	255 +ou- 2nm	255nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	555mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	560mg
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	trace
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Néant

Observation :
 produit surdosé en
 paracétamol

Conclusion: produit non conforme



FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : paracétamol COLIBEL

Date de fabrication: 07.90

Date d'analyse: 13.11.93

Date d'expiration: 06.93

Source Dabanani

ECHANTILLON N° 1

Numéro de lot: 1041-42

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sales avec des cassures isolées sur les comprimés		conformes
Poids moyen			560mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	255nm	255 +ou- 2nm	255nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	489mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	X
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	Néant	< 25µg/cp	≈ 175 µg/cp
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Présence

Conclusion : produit non conforme

OBSERVATIONS:

- produit périmé
- présence d'une quantité importante de paraminophénol, présence de para-chloro-acétanilide observé à la suite de la CCM (cf:fig page ..). Pour quantifier le paraminophénol nous avons utilisé la technique de dilution, qui consiste à l'addition d'une quantité connue d'eau de manière à avoir la même coloration au niveau de la solution d'essai et la solution de référence dont la concentration est connue:

CALCUL :

- * à 0.5ml de la solution d'essai
+ 3.5ml d'eau qui fait 4ml pour obtenir la même coloration que le témoin donc: $3,5/0,5 = 7$

La concentration de la solution d'essai en para-aminophénol est à peu près égale à 7 fois celle de la solution de référence.

Ceci nous permet de conclure que le dosage du principe actif au spectrophotomètre bien qu'ayant obtenu une valeur normale, ne représente pas seulement le paracétamol, mais le paracétamol plus les produits de dégradation. L'absorption des différentes molécules donne une densité optique proche de celle obtenue lorsqu'il s'agit de molécules de paracétamol seulement. Ceci nous permet de dire que la recherche et la quantification des produits de dégradation dans tous les cas sont nécessaires pour confirmer la dégradation du paracétamol en para-aminophénol et en para-chloro-acétanilide.

- Le dosage colorimétrique n'a pas été possible, puisqu'il est difficile de déterminer le point de virage de la couleur initiale de la solution à doser.

FICHE ANALYTIQUE

Nom du produit : paracétamol COLIBEL

Date de fabrication: 07.90

Date d'analyse: 11.11.93

Date d'expiration: 06.93

Numéro de lot: 1041-42

Source Dabanani

ECHANTILLON N° 2

Déterminations	Théorie (produit type)	Limites de conformité	Résultats
Caractères organoleptiques	Comprimés blancs sales avec des cassures isolées sur les comprimés		conformes
Poids moyen			560mg
Point de fusion		168°-172°C	170°C
Test de dissolution	100%	Min 80%	98%
Identification du principe actif paracétamol			
- spectre U.V	255nm	255 +ou- 2nm	255nm
- colorimétrie	positif	positif	positif
- CCM	positif	positif	positif
Dosage du Principe actif au :			
- spectrophotomètre	500mg	475mg-525mg	489mg
- colorimétrie	500mg	475mg-525mg	X
Essai limite des produits de dégradation			
- para-aminophénol	-----	< 25µg/cp	≈ 175 µg/cp
- para-chloro-acétanilide	Néant	≤ 10ppm	Présence

Conclusion : produit non conforme

OBSERVATIONS:

- produit périmé
- présence d'une quantité importante de paraminophénol, présence de para-chloro-acétanilide observé à la suite de la CCM (cf:fig page ..). Pour quantifier le paraminophénol nous avons utilisé la technique de dilution, qui consiste à l'addition d'une quantité connue d'eau de manière à avoir la même coloration au niveau de la solution d'essai et la solution de référence dont la concentration est connue:

CALCUL :

- * à 0.5ml de la solution d'essai
+ 3.5ml d'eau qui fait 4ml pour obtenir la même coloration que le témoin donc: $3.5/0.5 = 7$

La concentration de la solution d'essai en para-aminophénol est égale à 7 fois celle de la solution de référence.

Ceci nous permet de conclure que le dosage du principe actif au spectrophotomètre bien qu'ayant obtenu une valeur normale, ne représente pas seulement le paracétamol, mais le paracétamol plus les produits de dégradation. L'absorption des différentes molécules donne une densité optique proche de celle obtenue lorsqu'il s'agit de molécules de paracétamol seulement. Ceci nous permet de dire que la recherche et la quantification des produits de dégradation dans tous les cas sont nécessaires pour confirmer la dégradation du paracétamol en para-aminophénol et en para-chloro-acétanilide.

- Le dosage colorimétrique n'a pas été possible, puisqu'il est difficile de déterminer le point de virage de la couleur initiale de la solution à doser.

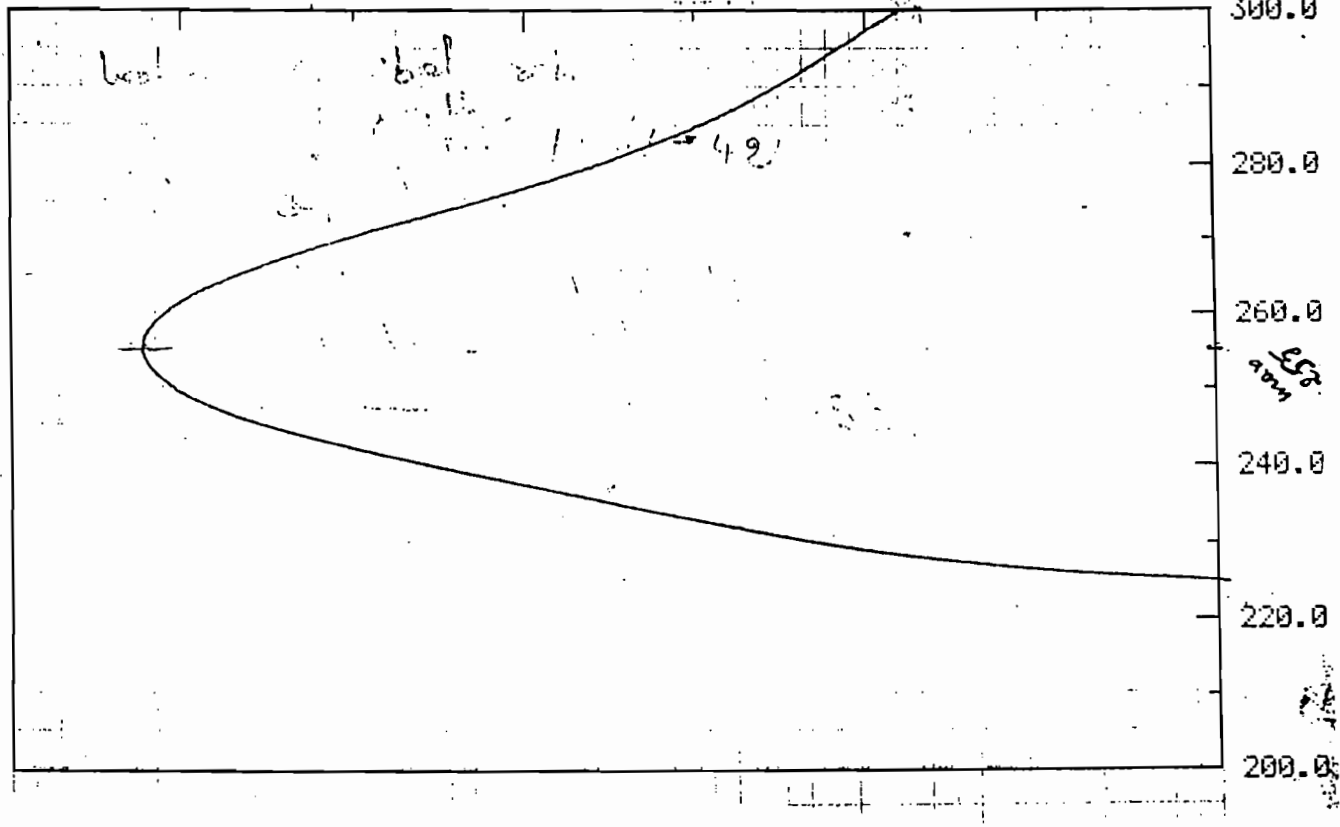
Paracetamol Colibel SA

11-11-93

Absorbance
0.200

1.000 cm

Wavelength nm
0.000



CCM de l'échantillon N° 1

du paracétamol colibel dans les conditions décrites au
paragraphe "Parachloro-acétanilide 2.3.2.2. "

COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons réalisé l'étude analytique de 23 lots de médicaments à base de paracétamol soit 46 échantillons.

L'échantillonnage comportait neuf produits pharmaceutiques vendus sur le marché malien dont six spécialités et trois en dénomination commune internationale (DCI).

Les techniques utilisées ont été choisies en fonction du plateau technique du LNS. Elles ont fait appel aux méthodes physico-chimiques aux méthodes spectrophotométriques en incluant la chromatographie sur couche mince. Elles ont permis l'identification et le dosage des principes actifs et des produits de dégradation.

Paramètres physico-chimiques

- Pour les caractères organoleptiques:
On ne note pas de changement de couleur des comprimés par rapport aux comprimés normaux sauf dans le cas des comprimés de paracétamol COLIBEL. On ne note pas d'évolution du poids qui serait due en une perte en dioxyde de carbone par déclenchement de la réaction d'effervescence pour les comprimés effervescents.
En ce qui concerne les comprimés simples le poids varie souvent mais reste dans les normes sans qu'on observe des cassures sauf dans le cas du paracétamol COLIBEL SA. On observe beaucoup de cassures sur les comprimés.
- Pour le test de désagrégation et de dissolution des comprimés produisant un dégagement (comprimés effervescents) de dioxyde de carbone, un allongement du temps de dissolution serait d'une part le reflet d'une perte de réactivité du couple effervescent bicarbonate acide citrique. Les résultats montrent des temps, qui pour des lots étudiés et dans nos conditions opératoires, ne présentent pas de variations supérieures à 10 - 12 secondes pour des temps moyens allant de 1mn30 à 1mn50 selon les lots.

- Le pH est très stable pour les lots de comprimés effervescents étudiés. Cette stabilité est due au pouvoir tampon du couple acide citrique citrate de sodium.
- Le test de dessiccation a donné un résultat satisfaisant pour les comprimés du DAGA. Leur poids moyen apparemment élevé trouverait son explication dans la présence d'une quantité excessive du paracétamol.
- Pour le dosage du principe actif (paracétamol):
Les titres en paracétamol sont très stables pour les lots étudiés. Nous n'avons pas trouvé de valeur inférieure à la normale sauf dans le cas du paracétamol COLIBEL SA. Dans ce lot, nous avons trouvé une quantité importante de produits de dégradation. Le phénomène contraire a été observé dans le lot du DAGA, où on a trouvé des valeurs du principe actif dépassant largement la valeur limite supérieure, autrement dit le produit est surdosé en principe actif. Ce qui est un danger pouvant entraîner une intoxication par ingestion de doses massives. Dans les autres cas, les valeurs normales varient. Les variations sont imputables aux variations inter-comprimés et aux coefficients de variation des méthodes de dosage.
- Recherche des produits de dégradation:
sauf pour le paracétamol COLIBEL SA, nous n'avons pas trouvé de produits de dégradation dans les autres lots étudiés. Nous avons constaté la présence de para-aminophénol sous forme de trace dans les lots de DAGA et DOLIPRANE comprimés sécables lot N° 20 par CCM. Leur quantification a été faite par la technique de dilution qui consiste à l'addition d'une quantité connue d'eau de manière à avoir la même coloration au niveau de la solution d'essai et la solution de référence dont la concentration est connue. Habituellement cette dilution s'effectue dans des éprouvettes graduées (en millilitre et en dixièmes de millilitre) en verre. On dilue la solution à étudier jusqu'à ce que les colorations paraissent (en examinant les solutions de côté) absolument identiques. Après avoir mesuré les volumes des solutions considérées avant et après la dilution. Il n'est pas difficile de calculer d'après le titre de la solution étalon (T_R) le titre cherché de la solution à étudier (T_E).

La formule nous donne

$$T_E = T_R \frac{V_R}{V_E} \frac{V_E \text{ dilué}}{V_R \text{ dilué}}$$

$V_E \text{ dilué}$ = volume de la solution à étudier après dilution

V_E = volume de la solution à étudier avant dilution

$V_R \text{ dilué}$ = volume de la solution de référence après dilution

V_R = volume de la solution de référence avant dilution

- Les Normes fixées pour les produits de dégradation sont valables pour tous les comprimés.

Nous avons analysé les échantillons de chaque lots de médicaments par des méthodes inspirées de plusieurs méthodes de contrôle y compris celles figurant dans les dossiers analytiques au LNS.

Les méthodes de contrôle proposées sont satisfaisantes, facilement maîtrisables et nous ont permis d'acquérir beaucoup de connaissances en matière d'expertise analytique des produits finis.

Les normes fixées tenant compte de la précision des méthodes analytiques, sont justifiées et permettent de connaître ces médicaments analysés.

Les résultats obtenus pour les spécialités autorisées sont en accord avec les normes. Les génériques DCI ne sont pas conformes à part le Paracétamol UMPP et le paracétamol Emzor. Nous pensons que les mauvais résultats sont dûs à la qualité des emballages d'une part et autre part à la mauvaise fabrication ou aux produits contrefaits provenant de laboratoires clandestins et des produits périmés.

Pour l'ensemble des résultats, nous avons obtenus 21 lots conformes soit: 91,30% et 2 lots non conformes soit: 8,7%.

Tous les lots de spécialités (Dafalgan, Doliprane, Efferalgan, Dolko, Panadol) ont été trouvés de qualité satisfaisante, tandis que les non conformes sont constitués exclusivement de génériques en DCI.

Il n'est pas déraisonnable d'espérer que ce travail pourrait être utilisé par les décideurs qui se préoccupent de la santé des populations, afin que cesse les réseaux clandestins de commercialisation des produits pharmaceutiques, et de prendre des sanctions contre les contrevenants. Les résultats sont en conformité avec le concept général, à savoir que la politique des médicaments essentiels en DCI ne saurait être efficace sans la mise en place d'un système de contrôle de qualité afin de déceler toute tentative de falsification ou de contrefaçon.

La tentation est facile pour qui connaît l'important marché réservé aux DCI dans les pays les moins avancés en général et l'Afrique francophone en particulier suite à la dévaluation du franc CFA de Janvier 1994.

Ce travail est une contribution qui touche certains volets du contrôle de qualité de quelques médicaments largement consommés au Mali. Ce contrôle exclut l'évaluation clinique et pharmacologique. Il n'est certes pas exhaustif mais a permis de mettre en oeuvre des méthodes simples et fiables de contrôle de conformité de certaines préparations pharmaceutiques à base de paracétamol. En outre ces épreuves sur un ou plusieurs lots d'un médicament ne garantissent nullement la qualité des lots ultérieurs. Cependant elles permettent de mener à bien des contrôles de routine dans les laboratoires spécialisés en la matière.

Pour les perspectives d'avenir, le LNS envisage de développer des techniques plus fiables et plus rapides, telles que la spectrophotométrie IR et de la chromatographie HPLC. Cette disposition permet au LNS d'être plus efficace et plus performant. En outre pour tenir compte des résultats obtenus, il s'agira de procéder au retrait des produits non conformes en mettant en place un système de quarantaine pour éviter l'utilisation des produits non conformes ; cette mesure permettra une protection réelle des malades.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

- 1- **ACTUALITE THERAPEUTIQUE INTERNATIONALE**,
N° 125, mensuel Septembre 1993
- 2- **A.LE HIR**,
Abrégé de pharmacie galénique, 4e édition Masson, Paris,
1983, 362 p.
- 3- **AÏTA DOYE**,
Etude de la stabilité des médicaments en zone
tropicale, Thèse de pharmacie, DAKAR 1985.
- 4- **CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS**,
the pharmaceutical Society of great Britain, 1986 Second
édition 1223 p, 849-850.
- 5- **DOSSIER ANALYTIQUE, PANADOL^R 500, COMPRIMES**,
de Sterling Farmaceutica Portuguesa, LDA 1984.
- 6- **GASTON CHARIOT**,
méthodes électrochimique Absorptiometrique et
chromatographique édition Masson, Paris, 1971, 200 p
- 7- **G. MAHUZIER, M. HAMON**,
Abrégé de chimie analytique Tome 2 : Méthodes de séparation
2e édition. MASSON, Paris, New-York, Milan, Mexico, Sao-
Paulo.
- 8- **G.MORIN ET L.DUGUET**,
Dossier Technique du fabricant, effarlgan^R 500 mg, comprimés
effervescents lab UPSA, 1984.
- 9- **JEAN LANET**,
système d'assurance de qualité dans l'industrie des
médicaments : Contribution a leur conception,
organisation, vérification ; Université Lille II, faculté de
pharmacie département Galénique, Année 1985, Thèse Doctorat
es-sciences.
- 10- **J.BARTOS et M PESEZ**
Pratique de l'analyse organique colorimétrique et
fluorimétrique, 1984 416 pages. Masson
- 11- **JOHN (F) HENAHAN**,
la chimie au secours de l'homme, Paris Editions empiriques
1970, 313 p (Coll : Nouveaux Horizons)

- 12- MICHEL BEAUD,
L'Art de la Thèse, Ed la découverte, Paris, 1990, 157p.
- 13- M.CARRION,
Dossier Doliprane^R Bébé et jeunes enfants, Poudre orale
en sachets, Lab Bottu, Paris, 14 Mars 1980.
- 14- M.DUVAL,
Dossier Pharmaceutique 3e partie, Etude de la stabilité
Doliprane^R 500 mg, comprimé effervescent, Lab Bottu 1987.
- 15- M.GUERNET et M. HAMON
Abrégé de chimie analytique Tome 1 : Chimie des solutions
2e édition. MASSON, 256 pages
- 16- MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE
NATIONALE LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ET DE
PRODUCTION PHARMACEUTIQUES,
Deuxième édition, Octobre 1985, Paris
- 17- OMS,
Médicaments essentiels : le Point N°3, 1986
- 18- OMS,
série de Rapport Techniques N° 307 20° Rapport
- 19- PHARMACOPEE EUROPEENNE,
2e édition Tome 1,2,4 ; 1986
- 20- PHARMACOPEE FRANCAISE,
IX° et X édition 1980.
- 21- Pr P.FABIANE et Mr M.PESEZ SNIP,
(Syndicat National de l'industrie Pharmaceutique), fiches
d'identifications et de dosage des médicaments, P 008,
Juillet 1988.
- 22- R.KISEN, P.LE CHAT :
Thérapie 44 :334.54
Objectif Médical Magazine N°215
- 23- R.J.CLAUDE,
Document de synthèse
Dolko^R 500mg, février 1986.
- 24- V. ALEXEEV
Analyse quantitative 3e édition revue, éditions MIR. MOSCOU
1980, 590 pages.

ANNEXE

ANNEXE

I. Bulletin de contrôle des matières premières et articles de conditionnement

Il comprend notamment les rubriques suivants :

- date du contrôle
- désignation de la matière
- numéro d'identification du lot et mention du fournisseur
- identité de la personne ayant effectué les essais ou mention permettant de l'identifier.
- Résultats des essais avec référence aux d'acceptation et mention du résultat chiffré pour les essais quantitatifs.
- mention de la conformité ou non conformité de la matière ou de l'article de conditionnement pour le responsable du Laboratoire de contrôle
- signature datée de ce responsable
- décision d'acceptation ou de refus par le responsable du contrôle de la qualité.
- signature datée de ce responsable.

II. Documents dont doivent disposer les Laboratoires de contrôle:

A titre de rappel, les Labo de contrôle doivent disposer des documents suivants :

- spécification et technique de contrôle des matière ^{ières} et articles de conditionnement
- spécification et technique de contrôle des produits semi-finis ou finis.
- procédures de prélèvement et d'échantillonnage,
- procédures générales de contrôle,
- dossiers d'appareils de Labo et procédures d'utilisation

III. Spécifications :

Fiche de spécification du produit fini comprend :

- désignation du produit
- composition et formule de fabrication
- description
 - . de la forme pharmaceutique
 - . du conditionnement
- instructions particulières d'échantillonnage
- normes d'acceptation
- instructions particulières de stockage et de manipulation
- durée limite d'utilisation

IV. Technique de contrôle d'une matière première

- désignation
- matériel à mettre en oeuvre
- mode opératoire détaillé avec renvoi éventuel aux procédures générales de contrôle.
- normes d'acceptation

Nom : KEITA
Prénom : Oumar Labasse

TITRE DE LA THESE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE CONFORMITE DE
CERTAINS MEDICAMENTS A BASE DE PARACETAMOL
VENDUS AU MALI

Année : 1996

Ville de Soutenance : BAMAKO
Pays d'origine : REPUBLIQUE DU MALI
Lieu de dépôt : BIBLIOTHEQUE DE L'ECOLE NATIONALE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

Secteur d'intérêt :

Contrôle de la qualité des préparations, pharmaceutiques
(cas des spécialités à base de paracétamol)

Résumé :

L'Objectif principal de ce travail consistait au contrôle de qualité de 9 médicaments à base de paracétamol (Efferalgan, Doliprane, Dolko, Dafalgan, Panadol, Daga, Paracétamol Emzor, Paracétamol Colibel, Paracétamol UMPP).

Pour cette étude, nous avons analysé 23 lots de médicaments en comprimés. Au cours de laquelle nous avons examiné les caractéristiques suivantes : Caractères organoleptiques, Poids moyen, point de fusion, pH, temps de dissolution, essai de désagrégation, identification et dosage des produits de dégradation, dosage du principe actif :

Les méthodes mises en oeuvre pour cette étude ont été choisies en fonction du plateau technique du L.N.S. Elles ont fait appel aux méthodes physico-chimiques aux méthodes Spectrophotométriques en incluant la chromatographie sur couche mince.

Nous avons obtenus 21 lots conformes soit 91,30% et 2 lots non conformes soit 8,7%.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.