



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université d'El Oued

N°d'ordre :.....

Série :.....

Faculté des sciences et de la Technologie

Département des sciences et de la Technologie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

Master Académique

Filière : Génie des Procédés

Option : Génie Chimique

*Etude vérificatif de la validité des
concentrations des quelques composés
actifs dans les médicaments
commercialisés*

Soutenu le 23/06/2014

Présenté par : ABADI KHADIDIJA

OMRI REGAIA

DEVANT LE JURY

Président	Boughezal Abd esselam	M.A.A	Université d'EL-Oued
Examineur	Rebiai Abd Karim	M.A.A	Université d'EL-Oued
Directeur de mémoire	Laouni Salahe Eddin	M.A.A	Université d'EL-Oued

Promotion : 2014



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université d'El Oued

N°d'ordre :.....

Série :.....

Faculté des sciences et de la Technologie

Département des sciences et de la Technologie

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

Master Académique

Filière : Génie des Procédés

Option : Génie Chimique

*Etude vérificatif de la validité des
concentrations des quelques composés
actifs dans les médicaments
commercialisés*

Soutenu le 23/06/2014

Présenté par : ABADI KHADIDIJA

OMRI REGAIA

DEVANT LE JURY

Président	Boughezal Abd esselam	M.A.A	Université d'EL-Oued
Examineur	Rebiai Abd Karim	M.A.A	Université d'EL-Oued
Directeur de mémoire	Laouni Salahe Eddin	M.A.A	Université d'EL-Oued

Promotion : 2014



Remerciements

*Nous remercions tout d'abord le tout puissant
Qui nous a donné le courage et la volonte pour accomplir ce
travail*

*Nous somme particulièrement reconnaissants a notre
promoteur Mr Laouni Salah Fddinea de nous avoir fait
bénéficier de ces remarque et sonaide.*

*Nousremercions également tout département de chimie-
université d'Fl oued.*

Mr. Rebieh Atbed Karim.

Mr. Jelipaalie.

*Pour leur accueils chaleureux dans ce labortoir et les
conditions de travail qu'ils nous ont fournir durant notre
séjour.*

*Sans oublier conseils et encouragements surtout sur le plan
scientifique*

*Notre remerciement s'adreue aussi au président et aux
membres de jury qui ont accepté de juger notre travail.*

Dédicace

Nous dédions ce modestes travail à nos chers

Parents qui nous ont toujours encouragé tout au

Long de notre vie

A nos frères et nos sœurs et à tous nos amis.

Raguia et Khadîdja

Table des matière

Remerciement

Dédicaces

Sommaire

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux.....	iv
Introduction générale.....	v

Chapitre-I- Généralités des médicaments

I.1.Définitions d'un médicament	2
I.2.Composition des médicaments.....	2
I.2.1. Principe actif.....	3
I.2.1.1.Définitions.....	3
I.2.1.2. Origine	3
I.2.1.3. Forme.....	3
I.2.1.4. Dénomination.....	4
I.2.2. Excipients	4
I.3.Synthèse.....	5
I.4.Classifications des médicaments.....	6
I.4.1. Classifications selon l'origine.....	6
I.4.2. Classification chimique.....	7
I.4.3. Classifications pharmacologique.....	8
I.4.4. Classifications thérapeutique.....	8
I.4.5. Classifications pharmaco thérapeutique.....	9
I.5.Production des médicaments.....	9
I.5.1. Principe.....	9
I.5.2.Généralités.....	10
I.5.3.Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication.....	11
I.5.4. Validation.....	12
I.5.5.Matières premières.....	12
I.5.6.Opérations de fabrication produits intermédiaires et vrac.....	13
I.5.7.Articles de conditionnement.....	14
I.5.8. Opérations de conditionnement.....	14
I.5.9. Produits finis.....	16
I.5.10. Produits refusés, récupérés et retournés	16

Chapitre- II- Les médicaments de vérification

II.1. Généralités sur la vitamine	19
II .2.1.Définition	19
II.2.2. Structure	19
II .2.3.Propriétés physico-chimiques.....	20
II .2.4. Les effets d'acide ascorbique.....	21
II .3. La vitamine E	22

II .3.1.Définition	22
II.3.2.Structure	23
II .3.3.Propriétés physico-chimiques	23
II .3 .4. Les effets de vitamine E.....	23
II .4. Généralités sur des antibiotiques	24
II .5 .L'amoxicilline	24
II .5 .1.Définition	24
II .5.2.Structure L'amoxicilline	25
II .5.2.1.Structure L'amoxicilline Na ⁺	25
II .5.2.2. Structure l'amoxicilline 3H ₂ O.....	26
II .5.3. Les propriétés physico-chimiques.....	26
II .5.4. Les effets.....	27
II .6.Les pénicillines V.....	28
II .6.1.Définition les pénicillines.....	28
II .6.2.Structure des pénicillines.....	28
II .6.4. Propriétés physico-chimiques.....	30
II.6.4.1. Caractères organoleptiques.....	30
II.6.4.2. Caractéristiques acide.....	30
II.6.4.3. Stabilité.....	31
II 6.5. Les effets les pénicillines.....	32
II .7.Le chlorotétracycline.....	32
II .7.1.Définition.....	32
II .7.2.La structure.....	33
II .7.3.Propriétés physico-chimiques.....	33
II.7.4.Les effets	34

Chapitre –III- Travaux personnels

III.1.Les méthodes techniques du vérifié des les concentrations dans les Médicaments commercialises.....	37
III.1.1. Analyses colorimétriques par spectrophotométrie (UV-visible).....	37
III.1.1.1.La spectrophotométrie.....	37
III.1.1.2. Analyses quantitatives.....	39
III.1.2. Détermination de la concentration des composés actifs.....	40
III.1.2.3 Courbe d'étalonnage en fonction la concentration médicament Standard.....	
III.2.1. Chromatographie liquide de haute performance (HPLC).....	47
III.2.1.2 Appareillage.....	48
III.2.2. L'Analyse par HPLC des médicaments et standards.....	51
III.2.2. 1. Analyses d'acide ascorbique.....	51
III. 2.2. 2. Résultats.....	51
III.2.3. 1. Analyses Alpha-tocophérol.....	56
III.3.1. Analyses de chromatographie par spectroscopiques l'infrarouges.....	59
III.3.2. Préparation de l'échantillon.....	62
III.3.3 Les Analyse par IR	63
Conclusion	
Bibliographique	
Annex	

Liste de figures

	Chapitre-I- Généralités des médicaments	
Figure. I.1	médicament - composition, origine et formes	2
	Chapitre-II- médicaments de vérification	
Figure. II .1	Acide ascorbique (l'oxo-3-gulofuranolactone).....	20
Figure. II. 2	Présente la structure et dénomination des quatre tocophérols.....	23
Figure .II.3	Structure semi-développée l'amoxicilline identifiant ses Groupements ionisables et les cycles du noyau β -lactamine.....	25
Figure .II. 4	Structure 'amoxicilline Na^+	26
Figure .II.5	Structure l'amoxicilline $3\text{H}_2\text{O}$	26
Figure .II. 6	Structure des pénicillines.....	29
Figure. II.7	Structure de pénicilline V.....	30
Figure .II .8	Action des pénicillinases sur les pénicillines.....	31
Figure. II .9	Action des acylases sur les pénicillines.....	32
Figure. II.10	Structure de la chlorotétracycline.....	33
	Chapitre-III-Expérimental	
Figure .III.1	Spectrophotométrie UV-Visible1800.....	38
Figure .III.2	Principe du spectrophotomètre UV-visible monofaisceau	38
Figure .III.3	Schéma du trajet optique du spectrophotomètre Shimadzu UV-Visible 1800. On distingue les compartiments lampes (en bas à droite), monochromateur avec deux miroirs et un réseau (en haut) et échantillon (en bas à gauche).....	93
Figure. III.4	Courbe d'étalonnage pour déterminer de la concentration d'acide ascorbique.....	41

Figure. III .5	Variation de l'absorbance de vitamine C en fonction long onde.....	41
Figure. III.6	Courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration de vitamine E.....	42
Figure. III .7	Variation de l'absorbance de vitamine E en fonction long onde.....	42
Figure. III.8	Courbe d'étalonnage pour détermine de la concentration d'amoxicilline Na ⁺	43
Figure III.9	Variation de l'absorbance d'amoxicilline Na ⁺ en fonction long onde.....	43
Figure. III.10	Courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration d'amoxicilline 3H ₂ O.....	44
Figure. III .11	Variation de l'absorbance d'amoxicilline 3H ₂ O en fonction long onde.....	44
Figure. III.12	Courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration de pénicilline V.....	45
Figure .III.13	Variation de l'absorbance Pénicilline V en fonction long onde.....	45
Figure. III.14	Courbe d'étalonnage pour détermine la concentration de chlortétracycline.....	46
Figure.III.15	Variation de l'absorbance chlortétracycline en fonction long onde.....	46
Figure .III.16	Les deux phases de l'injection avec une boucle.....	48
Figure .III.17	Colonne HPLC.....	49
Figure .III.18	Détecteur UV-Visible.....	50
Figure III.19	Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	50
Figure. III.20	Chromatogramme d'acide ascorbique 10µg/ml.....	52
Figure. III. 21	Chromatogramme d'acide ascorbique 20µg/ml.....	52
Figure. III. 22	Chromatogramme d'acide ascorbique 100µg/ml.....	53
Figure .III.23	Courbe d'étalonnage d'acide ascorbique (HPLC).....	53
Figure. III. 24	Chromatogramme vitamine C (500mg).....	54

Figure. III.25	Chromatogramme de vitamine C (100mg).....	54
Figure. III.26	Chromatogramme vitamine C (UPSA 1000mg).....	55
Figure. III.27	Chromatogramme d'alpha-tocophérol 23µg/ml.....	57
Figure.III.28	Chromatogramme d'alpha-tocophérol standard 48µg/ml.....	58
Figure. III.29	Chromatogramme d'alpha-tocophérol standard 75µg/ml.....	58
Figure. III.30	Chromatogramme d'alpha-tocophérol standard 103µg/ml.....	58
Figure .III. 31	Courbe d'étalonnage d'alpha-tocophérol.....	59
Figure. III.32	Chromatogramme de vitamin E MA.....	59
Figure.III.33	L'image le FTIR situé la détoure VTRS[28].....	60
Figure. III. 34	Schéma de principe de spectroscopie d'absorption infrarouge.....	61
Figure III.35	Spectre infrarouge d'acide ascorbique standard.....	64
Figure. III.36	Spectre infrarouge de vitamine C UPSA (1000 mg)...	64
Figure. III.37	Spectre infrarouge de vitamine C Apiscorbut (1000 mg).....	65
Figure. III.38	Spectre infrarouge de vitamine C (500 mg).....	65
Figure. III.39	Spectre infrarouge de Pénicilline V acide standard.....	67
Figure. III.40	Spectre infrarouge de Pénicilline V (100mg).....	68
Figure. III.41	Spectre infrarouge d'amoxicilline Na ⁺ standard.....	69
Figure. III.42	Spectre infrarouge d'amoxicilline (500 mg).....	69
Figure. III.43	Spectre infrarouge d'amoxicilline 3H ₂ O standard.....	71
Figure. III.44	Spectre infrarouge d'Amodex Gé 1g.....	71

Liste des tableaux

Chapitre-III-Expérimentale

Table. III.1	présentation les valeurs de composé actif d'acide ascorbique et standard.....	40
Table. III.2	présentation les valeurs de composé actif d'alpha-tocophérol et standard.....	41
Table. III.3	Présentation les valeurs de composé actif d'amoxicilline Na ⁺ et standard.....	43
Table. III.4	présentation les valeurs de composé actif d'amoxicilline 3H ₂ O et Standard.....	44
Table.III.5	présentation les valeurs de composé actif de pénicilline V et Standard	46
Table. III.6	Présentation les valeurs du médicament chlortétracycline.....	46
Table. III.7	Comparaison entre la concentration calcule et déclarée par quelques médicament.....	47
Table. III.8	Surface de pic de quelques médicament en fonction de concentrations de compose actif.....	51
Table. III.9	Les valeurs de surface de picalpha-tocophérol et standard.....	56
Table.III.10	Les valeurs des concentrations expérimentale et théorique d'alpha-tocophérol.....	59

Introduction générale

Introduction générale

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet.

A l'expiration du brevet, une copie du produit original peut ensuite être développé et commercialisé par d'autres laboratoires : c'est le médicament générique.

Un médicament générique contient la même substance active que le médicament original (princeps) [3].

Un certain nombre d'inquiétudes s'étant manifesté à l'égard des médicaments, notamment relatives à leur qualité, à l'équivalence de leur efficacité ainsi qu'à la mise en place de la substitution pharmaceutique, plus document a rappelé un certain nombre de points en particulier que la garantie de la qualité et de la sécurité des médicaments génériques était apportée par le dossier d'autorisation de mise sur le marché déposé par les fabricants ainsi que son contrôle par les autorités de santé.

Malgré ces points de contrôle des médicaments mais ils existent plusieurs problèmes liés avec la réponse des médicaments vis-à-vis leurs applications thérapeutiques. Le problème principal c'est la crédibilité des doses des composés actifs.

Dans notre travail, nous étudions la concentration des quelques composées actifs pour des médicaments et comparais avec les valeurs déclarées par le producteur.

Chapitre-I- Généralités des médicaments

I.1.Définitions d'un médicament :

Un médicament est toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Parextension, un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique[1].

I.2.Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients

(Figure. I. 1) [2].

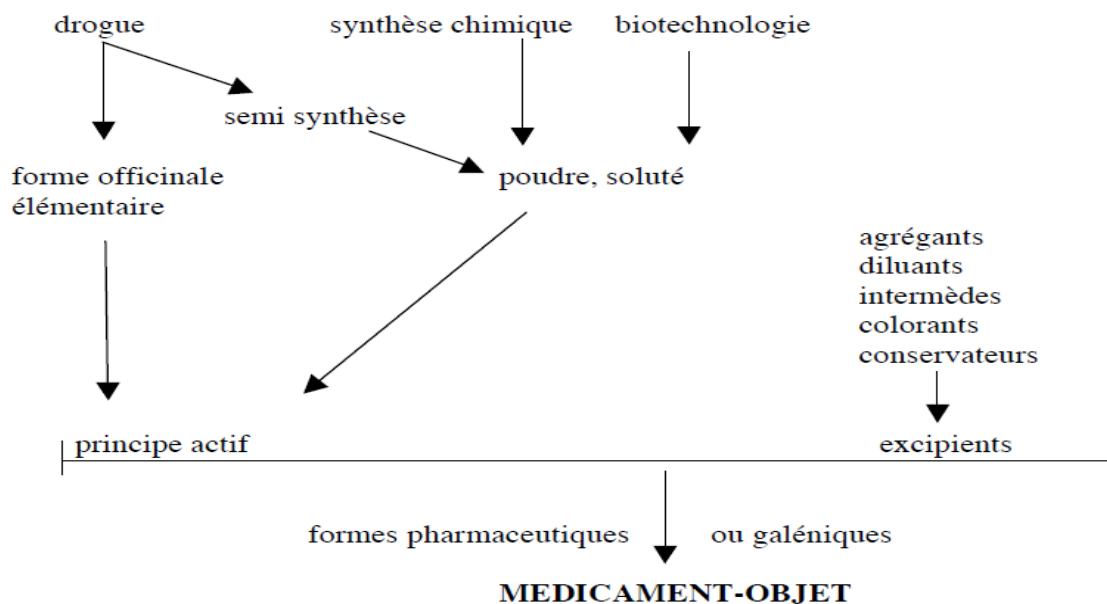


Figure. I.1 : médicament - composition, origine et formes[2].

I.2.1. Principe actif

I.2.1.1. Définitions :

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet. A l'expiration du brevet, une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires : c'est le médicament générique. Un médicament générique contient la même substance active que le médicament original (princeps). Son aspect ou sa présentation peut changer : les excipients peuvent être différents[3].

I.2.1.2. Origine :

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à Noter au passage que la traduction de l'anglais « Drug » est « médicament » et jamais). Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances. La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique Intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant[2].

I.2.1.3. Forme :

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation. Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique, ils sont hautement standardisés. Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires »[2].

Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines ; les adjuvants

ne sont pas totalement dépourvues d'activité. Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible identique pour la même quantité. Au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue. Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, les nébulisâtes et atomisâtes, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales[2]

I.2.1.4. Dénomination :

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant et surtout comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI.

La dénomination commune internationale (DCI) est comme son nom l'indique le nom qui désigne un médicament dans le monde entier. C'est l'Organisation Mondiale de la Santé qui attribue les DCI, depuis 1953 (la DCI est en anglais l'INN, pour International Nonproprietary Name, régalemment Apple générique Name) [2].

I.2.2. Excipients :

- ❖ La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs [2].
- ❖ Doivent être autorisés par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- ❖ Agrégeant : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange permettent la réalisation de comprimés.

Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.

- ❖ Intermèdes : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- ❖ Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- ❖ Édulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation.
- ❖ Agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- ❖ Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament[2].

I.3.Synthèse

Dans plusieurs de pays, les systèmes d'approvisionnement pharmaceutique ont un fonctionnement quelque peu chaotique :

Changements dans la demande, approvisionnements irréguliers en quantités, liste des médicaments distribués variant incessamment, flambées des prix, développement de trafics illégaux[4].

Le fonctionnement de ces systèmes doit être régulé.

Un fonctionnement régulé ne peut provenir seulement de la nomination de gestionnaires compétents et motivés, car le comportement des gestionnaires est en grande partie fonction du système de règles dans lequel ils travaillent. Il revient aux décideurs des politiques pharmaceutiques d'organiser les systèmes d'approvisionnement pharmaceutique pour que ces systèmes soient régulés. L'organisation de l'approvisionnement pharmaceutique est fortement influencée par le système financier du pays considéré. Des facteurs tels que la solidité du système bancaire, les possibilités de crédits bancaires, le montant des taux d'intérêt dans le pays, le niveau et la stabilité des taux de change, l'appartenance à une zone monétaire, le système d'accès aux devises et l'existence de crédits liés à l'importation, jouent tous un rôle. Dans de nombreux cas, une adaptation du système financier doit être réalisée pour les besoins de l'approvisionnement pharmaceutique dans la mesure où celui-ci doit être considéré comme prioritaire. La régulation a pour objectif d'adapter en qualité et en quantité les médicaments utilisés aux besoins. Elle se fait par l'application de règles, souvent établies par l'état qui s'applique à tous les agents du système pharmaceutique. Les concepts et les instruments économiques peuvent aider à organiser les systèmes d'approvisionnement pharmaceutique pour que le

circuit des médicaments remplisse sa fonction. Le circuit du médicament peut être décomposé en quatre étapes en peut :

- ✓ Sélection - choix des médicaments à acquérir et à distribuer ;
- ✓ Acquisition - achat des médicaments aux fabricants ;
- ✓ Distribution - acheminement des médicaments dans le système pharmaceutique ;
- ✓ Utilisation - prescription et emploi des médicaments pour satisfaire les besoins[4]

I.4. Classifications des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques. Classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allie les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est le système de classification ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique), qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi. Il en sera ainsi dans ce cours[5].

I.4.1. Classifications selon l'origine :

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine. On peut ainsi par exemple distinguer :

-  les médicaments d'origine minérale par exemple : les argiles.
-  les médicaments d'origine végétale cette classification a été longtemps très importante, tant que les médicaments d'origine végétale ont dominé la pharmacopée. C'est ainsi que l'on peut considérer les médicaments de l'ergot de seigle, ceux des solanacées, des digitales (ou digitaliques), l'aubépine, la passiflore, etc. Cela va encore quand tous les produits issus d'une même famille botanique ont des indications similaires, beaucoup moins lorsqu'elles sont multiples et empêchent de rapprocher des médicaments de mêmes indications issus de plantes différentes. Ce point de vue est certes toujours intéressant pour le botaniste et le chercheur spécialisé, mais est peu pertinent pour le médecin.

✚ les médicaments d'origine chimique on va retrouver là la plupart des médicaments utilisés actuellement. On en vient alors à la nécessité d'une sous-classification. En fait, les médicaments d'origine chimique sont soit des composés de synthèse à partir de principes de chimie minérale, soit des composés de semi synthèse c'est-à-dire des dérivés obtenus par synthèse chimique à partir de substances naturelles extraites de végétaux, de fermentation ou de tout autre procédé.

✚ les médicaments d'origine animale *stricto sensu* ils sont peu nombreux. Mais, un

Certain nombre de produits sont issus directement ou après extraction et transformation du corps humain : l'exemple majeur est celui des médicaments dérivés du sang. C'est là une catégorie tout à fait spécifique. On peut aussi classer les médicaments selon les domaines physiologiques auxquels ils se rattachent ou les organes sur lesquels ils agissent. C'est ainsi qu'on considérera les hormones, leurs dérivés de semi synthèse et les substances de synthèse qui agissent sur les systèmes hormonaux, les neuromessagers et les substances qui s'y rattachent, les hormones locales et les eicosanoïdes, etc. Mais, on rejoint là la classification pharmacologique.

✚ les médicaments issus des biotechnologies Ils prennent une importance croissante.

Ils sont caractérisés par leurs procédés d'obtention (génie génétique, fermentation, etc.). Cette approche est importante aux points de vue industriel, réglementaire et sécuritaire. Elle l'est moins au point de vue médical. Il est certes intéressant de disposer de principes actifs permettant d'atteindre des cibles inaccessibles par les approches classiques et, de plus, offrant souvent des garanties de sécurités supérieures. Mais pour le clinicien le résultat compte plus que la nature du médicament[5].

I.4.2. Classification chimique :

La classification par séries chimiques est évidemment pertinente pour le chimiste et le pharmacien. C'est dans ce cadre que se placent les études structure – activité. Elle est utile au chercheur et à la découverte de nouveaux principes actifs. Son inconvénient est d'être peu pertinent en pratique clinique. Dans la même série chimique, les dérivés présentent à des degrés divers de multiples effets pharmacologiques et des applications thérapeutiques parfois très différentes. Les sulfamides en sont un exemple typique : ils peuvent être anti-infectieux, diurétiques, antiparasitaires, urico-éliminateurs, etc. [5].

I.4.3. Classifications pharmacologique :

La classification pharmacologique est une classification par effet pharmacologique, donc par cibles et par mécanismes d'action. On la retrouve largement dans ce cours, les parasympholytiques, les inhibiteurs des phosphodiesterases, etc. Elle a le grand avantage d'être satisfaisante pour l'esprit car elle permet la compréhension des phénomènes et donc de la logique de l'utilisation des médicaments. Ses limites sont en fait celles de la physiopathologie. Ce n'est que dans la mesure où celle-ci est connue et les cibles potentielles des médicaments identifiées que le classement par effet pharmacologique est rationnel. Or c'est loin d'être toujours le cas ou tout au moins on travaille sur des hypothèses et non des certitudes. Pour le médecin, la classification pharmacologique a l'inconvénient de rassembler dans une même classe des produits d'intérêts thérapeutiques différents et inversement de disperser dans plusieurs classes les médicaments destinés à traiter la même pathologie. La classification pharmacologique est donc d'abord celle des pharmacologues. Elle est utile à ceux qui veulent comprendre la thérapeutique. Elle est par contre assez peu opérationnelle en médecine pratique[5].

I.4.4. Classifications thérapeutique :

La classification thérapeutique consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent. C'est ainsi que l'on aura comme « classes thérapeutiques » par exemple les antihypertenseurs (médicaments de l'hypertension artérielle), les antirhumatismaux (médicaments des rhumatismes), les antiulcéreux (médicaments de l'ulcère gastroduodénal), les anticancéreux (médicaments du cancer), etc. C'est évidemment la classification la plus satisfaisante pour le praticien car elle est directement opérationnelle. C'est celle privilégiée par les traités de médecine et de thérapeutique. Son inconvénient est de s'apparenter très vite à la recette de cuisine. Elle fait l'impasse sur toute compréhension des mécanismes d'action donc des incidences des médicaments dans la physiopathologie des maladies. Elle va avec une médecine presse bouton où le médecin est transformé en technicien supérieur qui applique passivement des procédures. En réalité, la plupart des médicaments ne s'inscrivent pas dans une approche aussi simpliste. Leurs cibles sont souvent multiples et les effets d'une action sur une cible se limitent rarement à une seule conséquence. Comprendre ce qui se passe permet d'adapter la thérapeutique à chaque cas particulier, à prévoir ce qui va se passer et à anticiper les événements possibles. Aussi

indispensable qu'elle soit pour la pratique courante, la classification thérapeutique des médicaments est donc insuffisante[5].

I.4.5. Classifications pharmaco thérapeutique :

Pour le médecin, la classification usuelle doit être pragmatique. Elle doit être applicable dans la pratique médicale, mais dans une pratique intelligente. De ce fait la classification utilisée couramment est hybride. La plupart des classes sont définies à la fois par les effets pharmacologiques et thérapeutiques des médicaments ; ce sont les classes pharmaco thérapeutiques.

La description classique des médicaments par classes que l'on trouve dans les traités (et dans ce cours) n'est pas homogène, certaines étant pharmacologiques, d'autres thérapeutiques, lorsqu'elles ne sont pas pharmaco thérapeutiques. De ce fait, les recoupements sont nombreux, un même médicament pouvant appartenir à deux classes selon le critère de sélection et les renvois d'un chapitre à l'autre incessants. Les classes ne sont pas indépendantes mais corrélées. A titre d'exemple, on trouvera ci-dessous les relations entre des classes des domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'immunité. Par définition, les anti-inflammatoires sont les médicaments qui diminuent les réactions inflammatoires. On distingue des anti-inflammatoires hormonaux (ou corticoïdes) et des anti-inflammatoires non hormonaux. L'ensemble des anti-inflammatoires est inclus, mais uniquement pour une partie de leurs indications, dans la classe thérapeutique des antirhumatismaux, médicaments qui traitent les affections rhumatismales de toutes natures. On y trouve aussi les antirhumatismaux de fond et les antigoutteux[5].

I.5. Production des médicaments

I.5.1. Principe :

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies. Elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché. Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions. Toute fabrication nouvelle ou modification importante d'un procédé de fabrication doit avoir été validée. Les phases critiques des procédés de fabrication doivent

être périodiquement revalidées. Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies[6].

I.5.2.Généralités :

La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes. Toutes les manutentions de produits, à l'occasion de la réception et de la quarantaine, de l'échantillonnage, du stockage, de l'étiquetage, de la fourniture aux ateliers, des opérations de production, du conditionnement et de la distribution doivent être effectuées conformément à des procédures et à des instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées. La conformité du bon de fourniture à la commande doit être contrôlée à chaque livraison. Les récipients doivent être nettoyés si nécessaire et étiquetés conformément aux instructions. Les récipients endommagés ou tout autre incident qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit doivent être détectés, notés et signalés au contrôle de la qualité. Les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution. Les produits intermédiaires et vrac achetés en tant que tels doivent être traités lors de leur réception comme des matières premières. Tous les produits doivent être stockés dans les conditions appropriées établies par le fabricant et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks. Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables. Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination. A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres. Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières doivent être prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières. Ceci s'applique particulièrement à la manipulation de produits hautement actifs ou sensibilisants. A tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être étiquetés ou identifiés par tout autre moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné. Les étiquettes apposées sur les récipients, le matériel et les locaux doivent être claires, sans ambiguïté et sous la présentation propre de l'établissement. Outre les indications portées

sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser des couleurs pour indiquer le statut du produit (par exemple en quarantaine, accepté, refusé propre, ...). La bonne exécution des connexions entre les conduites et les autres appareils utilisés pour transporter certains produits d'une zone à l'autre doit être contrôlée. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures doit être évité dans la mesure du possible. En cas d'écart, celui-ci doit éventuellement faire l'objet d'une dérogation écrite par une personne compétente. Le département du contrôle de la qualité doit être impliqué si nécessaire. L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé. Normalement, il convient d'éviter de fabriquer des produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destinés à la fabrication de médicaments[6].

I.5.3.Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication :

La contamination d'une matière première ou d'un produit par un autre produit doit être évitée. Ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs. L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé. Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones ;

Les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs. Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période[6].

Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple :

- La production dans des zones séparées (exigée pour des produits comme les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques), ou en travaillant par campagnes (séparation dans le temps) suivies d'un nettoyage approprié ;
- L'installation de sas et de systèmes d'extraction d'air ;

- La diminution du risque de contamination causée par la circulation ou la reprise d'air insuffisamment ou non traité ;
- Le port de vêtements protecteurs dans les zones où sont fabriqués les produits à haut risque de contamination croisée ;
- L'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue (un nettoyage insuffisant du matériel est une source habituelle de contamination Croisée) ;
- L'utilisation de "systèmes clos" de fabrication ;
- La vérification de l'absence de résidus et l'usage d'étiquettes mentionnant le statut

"Nettoyé" ou "non nettoyé" du matériel. Les mesures prises pour prévenir la contamination croisée ainsi que leur efficacité doivent être contrôlées périodiquement selon les procédures prévues[6].

I.5.4. Validation :

Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés. Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise. Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus. Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés [6].

I.5.5.Matières premières :

L'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs. Les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, Cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la

manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus Soient discutés avec le producteur ou le fournisseur. A chaque livraison, l'intégrité des emballages ou des récipients doit être contrôlée, ainsi que leur fermeture et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur. Lorsqu'une livraison de matières premières est constituée de différents lots, ceux-ci doivent être considérés séparément pour l'échantillonnage, l'analyse et l'acceptation. Les matières premières stockées doivent être correctement étiquetées ; les étiquettes doivent porter au moins les informations suivantes :

- le nom utilisé dans l'établissement pour le produit, le cas échéant et le code interne ;
- un numéro de lot attribué lors de la réception ;
- le statut du contenu (par exemple en quarantaine, en cours d'analyse, accepté, refusé) ;
- le cas échéant, la date de péremption ou une date après laquelle un nouveau contrôle s'impose.

En cas d'utilisation de systèmes de stockage totalement informatisés, l'ensemble des informations détaillées ci-dessus ne doit pas nécessairement apparaître en clair sur l'étiquette. Une procédure ou des dispositions appropriées doivent donner toutes les garanties concernant l'identité du contenu de chaque récipient de matière première. Les Récipients dans lesquels des échantillons ont été pris doivent être identifiés. Seules peuvent être utilisées en fabrication les matières premières qui ont été libérées par le département du contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité.

Les matières premières ne peuvent être délivrées que par des personnes désignées cet effet et selon une procédure écrite, ceci en vue de garantir que les matières premières prévues sont bien pesées ou mesurées avec précision des récipients propres et correctement étiquetés.

La nature de chaque substance délivrée, ainsi que son poids ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment et la vérification notée. Les produits délivrés en vue de la fabrication d'un même lot doivent être rassemblés et étiquetés comme tels de façon visible[6].

I.5.6.Opérations de fabrication produits intermédiaires et vrac :

Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés. Les produits intermédiaires et les produits en vrac doivent être conservés dans des conditions convenables. Les contrôles en cours de fabrication et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés. Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé[6].

I.5.7. Articles de conditionnement :

L'achat, la manutention et le contrôle des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières. Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée. Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification. Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée[6].

I.5.8. Opérations de conditionnement :

Lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, demélange ou de substitution. Des produits d'apparence semblable ne doivent pas être conditionnés à proximité les uns des autres sauf s'il existe entre eux une séparation physique. Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile[6].

Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée.

Le nom et le numéro de lot de chaque produit à conditionner doivent être indiqués sur chaque ligne ou poste de conditionnement. La quantité, l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement de tous les produits et articles de conditionnement doivent être contrôlées au moment de leur fourniture à l'atelier de conditionnement. Les récipients doivent être propres ; avant le remplissage, il faut veiller à l'absence ou à l'enlèvement de tous contaminants tels que fragments de verre ou particules métalliques. Normalement, l'étiquetage doit être effectué aussi rapidement que possible après le remplissage et la fermeture. Si ce n'est pas le cas, des procédures appropriées doivent être mises en œuvre afin d'éviter toute substitution ou erreur d'étiquetage. Le déroulement correct de toute opération d'impression du numéro de code ou de la date de péremption par exemple, effectuée séparément ou au cours du conditionnement, doit être vérifié et la vérification notée. Il faut prêter une attention particulière à toute impression manuelle, laquelle doit être vérifiée à intervalles réguliers. L'emploi d'étiquettes prédécoupées et les opérations de surimpression effectuées hors ligne nécessitent une attention particulière. En vue d'éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser des étiquettes en rouleaux plutôt que des étiquettes prédécoupées. Le fonctionnement correct de tout lecteur de code électronique, compteur d'étiquettes ou dispositif semblable doit être contrôlé. Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement doivent être bien nettes et ne doivent ni s'effacer ni se décolorer. Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants :

- L'apparence générale du conditionnement ;
- La présence de tous les éléments de conditionnement ;
- L'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
- L'exactitude des surimpressions ;
- Le fonctionnement correct des contrôles de ligne ;

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot. Les produits qui ont subi un traitement inhabituel ne devraient être réintroduits dans le processus normal qu'après avoir reçu une autorisation délivrée après un contrôle particulier et une enquête menée par du personnel mandaté. Cette opération doit faire l'objet d'un compte rendu. Toute différence significative ou inhabituelle observée lors de l'établissement du bilan comparatif de la quantité de produit vrac, du nombre d'articles de conditionnement imprimés et du nombre d'unités produites, doit être analysée et une réponse satisfaisante doit y avoir été apportée avant la libération du lot. A la fin d'une

opération de conditionnement, tout article non utilisé et portant le numéro du lot doit être détruit et cette destruction enregistrée. Une procédure doit être prévue pour le cas où des articles imprimés sans numéro de lot sont retournés au stock[6].

I.5.9. Produits finis :

Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant. L'examen des produits finis et les documents nécessaires pour la libération du produit destiné à la vente sont décrits au après libération, les produits finis constituant le stock courant doivent être conservés Selon les conditions établies par le fabricant[6].

I.5.10. Produits refusés, récupérés et retournés :

Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu. Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu. L'introduction de tout ou d'une partie de lots précédents, conformes à la qualité requise, dans un lot à un stade donné de la fabrication, doit être préalablement autorisée. Cette récupération doit être effectuée conformément à une procédure établie après évaluation des risques encourus, notamment une quelconque influence sur la période de validité du médicament. La récupération doit faire l'objet d'un compte rendu. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, doit être prise en considération par le département du contrôle de la qualité[6].

Sauf si leur qualité ne fait aucun doute, les produits ayant fait l'objet d'un retour du marché doivent être détruits s'ils ne sont pas restés sous le contrôle du fabricant; leur remise en vente, leur ré étiquetage ou leur incorporation à un lot ultérieur ne peuvent Être envisagés qu'après un examen critique effectué par le département du contrôle de la qualité selon une procédure écrite Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de

stockage requises, son état et l'historique de la situation, ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, doivent être pris en considération. Ces produits ne doivent pas être jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité ; un retraitement chimique en vue de récupérer le principe actif peut cependant s'avérer acceptable. Toute action entreprise doit faire l'objet d'un compte rendu[6].

Chapitre-II-

Les médicaments de vérification

II.1. Généralités sur la vitamine

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante.



Elles doivent être fournies par

l'alimentation.



Treize substances répondent à cette définition.



Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes.



Ce sont des substances de Faible poids moléculaire.



Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles d'autres composés organiques [19].

II .2. La vitamine C

II .2.1.Définition :

La vitamine C ou acide ascorbique, l'ascorbate ou simplement (l'anion de l'acide ascorbique), est un nutriment essentiel pour l'homme et certains autres espèces animales.

La vitamine C se réfère à un certain nombre de vitamines qui ont une activité de vitamine C chez les animaux, y compris l'acide ascorbique et ses sels, et des formes oxydées de la molécule comme l'acide ascorbique.

L'ascorbate et de l'acide ascorbique sont tous deux présents naturellement dans l'organisme lorsque l'une d'entre elles est introduite dans des cellules, puisque les formes inter converti en fonction du PH [19].

II.2.2. Structure :

Le terme vitamine C est utilisé comme terme générique Pour tous les composes possédant l'activité biologique de l'acide L'ascorbique.

Le principal compose naturel ayant une activité vitamine C est l'acide ascorbique.

Ce dernier est synthétisé par les plantes et la plupart des animaux, exceptés les primates et les cochons d'Inde.

Selon la terminologie actuelle, il s'agit de l'oxo-3- Gulofuranolactone, l'acide ascorbique a une structure apparentée à celle des hexoses.

De formule brute $C_6H_8O_6$, avec un poids moléculaire de 176,13 g/mol, l'acide ascorbique comporte une fonction γ lactone, une fonction en diol ($HO-C=C-OH$) support de son activité biologique et qui confère à la molécule des propriétés acides (formation de sels sodique, plombique) et enfin deux fonctions alcool, l'une primaire et l'autre secondaire (figure II.1).

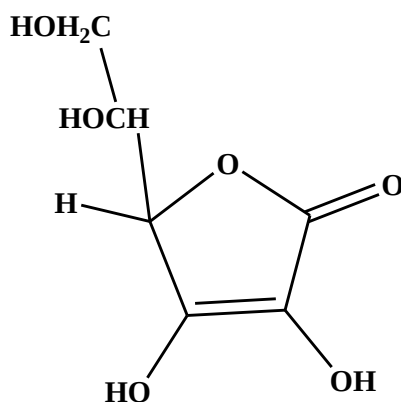


Figure. II .1: acide ascorbique (l'oxo-3-gulofuranolactone) [21].

II .2.3.Propriétés physico-chimiques :

L'acide ascorbique est une poudre cristalline, blanche, inodore, stable au contact de l'air, à la lumière du jour et à température ambiante pendant plusieurs mois, de saveur légèrement acide et qui se décompose à la température de 190°C.

L'oxydation en milieu aérobie de l'acide ascorbique en présence d'ions de métaux de transition est la plus importante réaction responsable de la perte de la vitamine C dans les aliments.

En présence de dioxygène et de traces d'ions métalliques (Fe^{3+} et Cu^{2+} , en particulier) un complexe intermédiaire est formé qui subit un transfert de deux électrons pour produire de l'acide de hydro ascorbique et du peroxyde d'hydrogène selon la réaction la suivante :



radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$) selon :

La vitesse d'oxydation dépend des concentrations de vitamine C et d'ions métalliques mais aussi de la teneur en ions H^+ du milieu ; en effet à pH très bas, voisin de 1, l'acide ascorbique est complètement protoné et plus difficilement oxydable qu'à un pH plus élevé.

❖ dans la zone de pH allant de 5 à 10 la maximum absorption de l'acide ascorbique est à 265nm.

En solution très acide ($\text{pH} < 2$), l'acide ascorbique présente un maximum d'absorption à 244nm [19].

II .2.4.Les effets de l'acide ascorbique :

- La vitamine C est impliquée dans un grand nombre de réactions biologiques où elle n'agit pas en tant que coenzyme, mais comme oxydoréduction par inter conversion forme oxydée/forme réduite ;

- Il existe une controverse au sujet de la possibilité que de hautes doses de vitamine C augmentent le risque de calculs rénaux ;

- De hautes doses de vitamine C (plus de 2 000 mg par jour) peuvent occasionner des selles molles, de la diarrhée et des troubles gastro-intestinaux. Un arrêt temporaire du supplément ou une diminution du dosage remédie généralement à ces effets indésirables. Fractionner la dose quotidienne en plusieurs prises réparties dans la journée et prendre la vitamine C en mangeant peut aussi aider ;

• Les personnes qui suivent un régime faible en sodium devraient éviter les méga doses de vitamine C sous forme d'ascorbate de sodium, car 1 000 mg (1 g) fournissent en moyenne 131 mg de sodium ;

- Il s'agit cependant d'une forme peu fréquente sur le marché [17] ;
- Amélioration de la cicatrisation cutanée ;
- Protège la vitamine E ;
- Effet protecteur vis-à-vis de certains cancers (il existe de plus en plus de preuves de l'effet protecteur anticancéreux de la Vitamine C) [21] ;

II .3. La vitamine E

II .3.1.Définition :

vitamine liposoluble recouvrant un ensemble de huit molécules organiques, quatre tocophérols et quatre tocotriénols.

La forme biologiquement la plus active est l' α -tocophérol, la plus abondante dans l'alimentation étant le γ -tocophérol.

Ces molécules sont présentes en grande quantité dans les huiles végétales.

Elles agissent, parallèlement à la vitamine C et au glutathion, essentiellement comme antioxydants contre les dérivés réactifs de l'oxygène produits notamment par l'oxydation des acides gras[20].

II.3.2.Structure :

Les tocophérols sont constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone.(Figure II.2) Structure et dénomination des quatre tocophérols, α -tocophérol : $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$ [21].

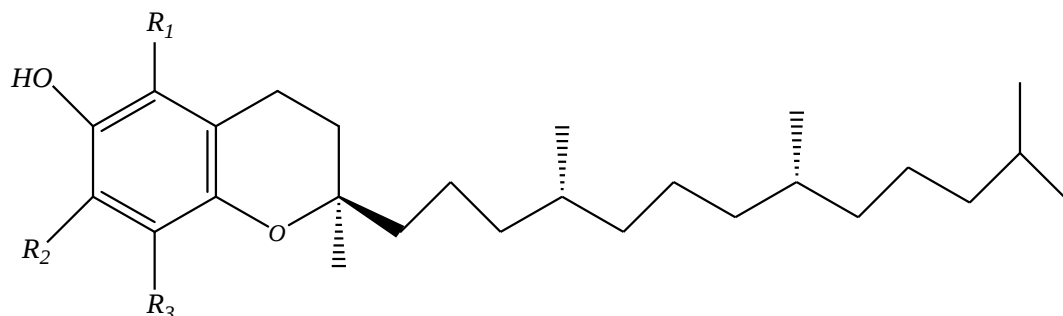


Figure. II. 2 : présente la structure et dénomination des quatre tocophérols [20].

II .3.3.Propriétés physico-chimiques :

A la température ambiante, les tocophérols se présentent sous la forme d'une huile visqueuse de coloration jaune pâle. Ils sont insolubles dans l'eau, très solubles dans les graisses, le huiles et les solvants organiques (éthers, acétone, chloroforme, méthanol, alcools méthyliques et éthyliques).

Ils sont peu sensibles à la chaleur, à la lumière et aux acides, mais très sensibles à l'oxydation et aux bases.

Les esters de tocophérols et notamment l'acétate de d'un tocophérol sont relativement stables [20].

II .3 .4.Les effets de vitamine E :

La vitamine E a un pouvoir antioxydant élevé. Elle se trouve dans les membranes à proximité immédiate des acides gras hautement insaturés des phospholipides et peut les protéger de façon optimale.

Elle empêche ainsi les modifications ou déstabilisations des structures membranaires qui sinon pourraient engendrer des troubles fonctionnels.

Dans les aliments, elle protège aussi les acides gras insaturés facilement oxydables.

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont cherché à découvrir d'autres effets de la vitamine E.

On lui connaît maintenant certaines fonctions biochimiques, mais les mécanismes complexes ne sont pas encore élucidés.

Il semblerait que l'une des fonctions de la vitamine E soit de réguler l'activité de certains gènes, et d'influencer ainsi des facteurs du métabolisme lipidique.

C'est ainsi qu'en expérimentation animale, elle révèle des effets hypocholestérolémiants.

La vitamine E a par ailleurs un effet sur le système immunitaire [20].

II .4. Généralités sur les antibiotiques :

Le mot antibiotique dérive du terme "antibiose" créé en 1889 par VUILLEMIN pour désigner les phénomènes d'antagonisme entre les micro-organismes.

En 1944 WAKSMAN définit les antibiotiques comme "toute substance chimique produite par un micro-organisme, champignon ou bactérie pouvant inhiber la croissance ou détruire d'autres micro-organismes".

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des antibiotiques peuvent être obtenus par synthèse ou par héli-synthèse.

Un antibiotique est donc actuellement défini comme une substance, d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries [18].

II .5. L'amoxicilline

II .5 .1.Définition :

L'amoxicilline est le produit actif contenu dans plusieurs antibiotiques.

Ce médicament est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines du groupe des amines pénicillines qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en France.

Il est indiqué habituellement dans le traitement de certaines infections à germes et dans le traitement de certains ulcères de l'estomac ou du duodénum [8].

II .5.2. Structure l'amoxicilline :

L'amoxicilline est une molécule dont la masse moléculaire est de 365,4 daltons.

Tel qu'illustré à la (figure II.3) ci-dessous, elle possède trois groupements, ionisables : le groupement acide carboxylique COOH sur le cycle thiazolidine, le groupement hydroxyle OH du cycle para-hydroxy phényle et le groupement amine Primaire sur la chaîne latérale du cycle β -lactame.

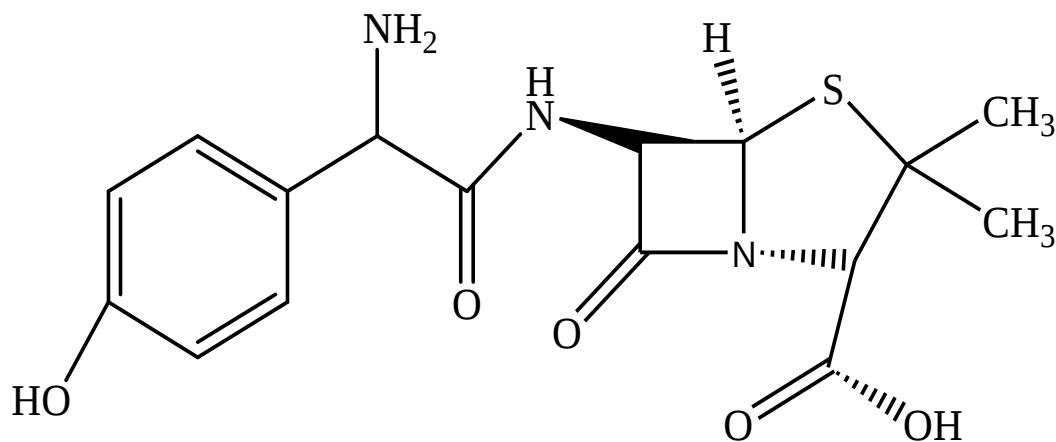


Figure .II.3 : Structure semi-développée l'amoxicilline identifiant ses Groupements ionisables et les cycles du noyau β -lactamine [8]

II .5.2.1.Structure l'amoxicilline Na⁺ :

La structure de l'amoxicilline Na⁺ est la Formule C₁₆H₁₈N₃NaO₅S.

Masse molaire 387.39 g/mol, (figure.II.4) présente la structure L'amoxicilline Na⁺.

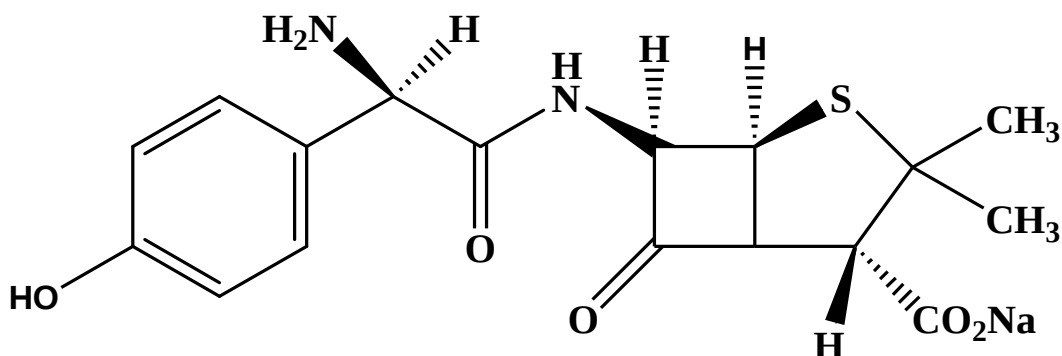


Figure .II. 4 : Structure 'amoxicilline Na⁺ [8].

II .5.2.2. Structure l'amoxicilline 3H₂O :

La structure de l'amoxicilline 3H₂O est C₁₆H₁₉N₃O₅S•3H₂O. Masse molaire 419.45 g/mol, PH (1.00 g/L) : 3.5 ; 5.5 Stockage température 2 à 6 °C, Solubilité partiel soluble dans l'eau (figure. II.5) présente la structure l'amoxicilline 3H₂O.

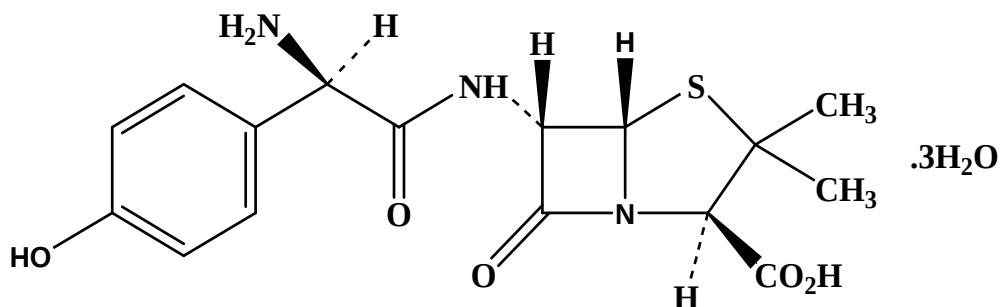


Figure .II.5 : Structure l'amoxicilline 3H₂O [16].

II .5.3. Les propriétés p

Une des propriétés physico-chimiques qui favorisent l'usage thérapeutique de l'amoxicilline est que sa structure permet de conférer une stabilité au noyau β- lactame en milieu acide, ce qui était un obstacle majeur à l'utilisation orale des pénicillines.

Cette stabilité est obtenue grâce à la présence d'une chaîne latérale suffisamment longue pour que son noyau hydrox phényle protège le lien amide du cycle β-lactame.

Cette caractéristique favorise d'ailleurs son utilisation par rapport à celle de l'ampicilline, dont la biodisponibilité orale est moins élevée. Les propriétés physico-chimiques de l'amoxicilline sont : blanche ou presque blanche (trihydrate d'amoxicilline -off blanc cristallin , et l'amoxicilline - sodium blanc ou rose légère , amorphe , très hygroscopique) poudres , avec une légère odeur sulfureuse , compatible avec le citrate , phosphate et borate buffers^{7 - 9 , 25} .

Sodium amoxicilline est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre, très légèrement soluble dans l'acétone, tandis que le trihydrate d'amoxicilline est légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses.

Il se dissout dans les acides dilués et les solutions diluées d'alcali hydroxides^{7 - 9}.

Dégradation de trihydrate d'amoxicilline ainsi que le sodium, dans des contenants scellés et ouvrir les contenants ont été trouvés pour montrer deux dégradations de l'étape à différentes températures.

Dans des conditions d'humidité contrôlées, à la fois du trihydrate d'amoxicilline et l'amoxicilline sodium ont montré premier ordre de dégradation²⁵.

Données de la littérature indiquent que l'amoxicilline en solution aqueuse diluée, a été retrouvée à suivre de premier ordre ou de pseudo-premier taux de dégradation de premier ordre à pH constant avec un taux minimum à un pH d'environ 6[8].

II .5.4. Les effets :

- ❖ allergies, pouvant se manifester de façon plus ou moins grave : éruption sur la peau, augmentation de certains globules blancs, œdème de Quincke, gêne respiratoire, exceptionnellement choc allergique ;
- ❖ troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudo-membraneuse...
- ❖ candidose vulvo-vaginale ;

Plus rarement :

- ❖ augmentation modérée et transitoire des enzymes du foie (transaminases) ;
- ❖ anémie, baisse des globules blancs et des plaquettes, atteinte rénale ;

❖ éruption cutanée à type d'érythème lors de son utilisation chez un patient atteint d'une mononucléose, colites hémorragiques [9].

II .6.Les pénicillines V

II .6.1.Définition de pénicillines :

Les pénicillines naturelles sont des molécules synthétisées par certains champignons microscopiques de la famille des *Penicillium*.

Elles ont des propriétés antibiotiques bactériostatiques : elles empêchent la synthèse de la paroi bactérienne et bloquent donc la Prolifération des bactéries.

Ce sont les premiers antibiotiques obtenus à l'échelle industrielle et Leur utilisation pour traiter les infections a entraîné une véritable révolution médicale au cours de la deuxième moitié du vingtième siècle [10].

II .6.2.Structure des pénicillines :

Structure les pénicillines constituent une famille structurale très homogène.

Elles possèdent en effet toutes un motif commun et une chaîne latérale qui porte les modifications structurales. (Figure .II .6)

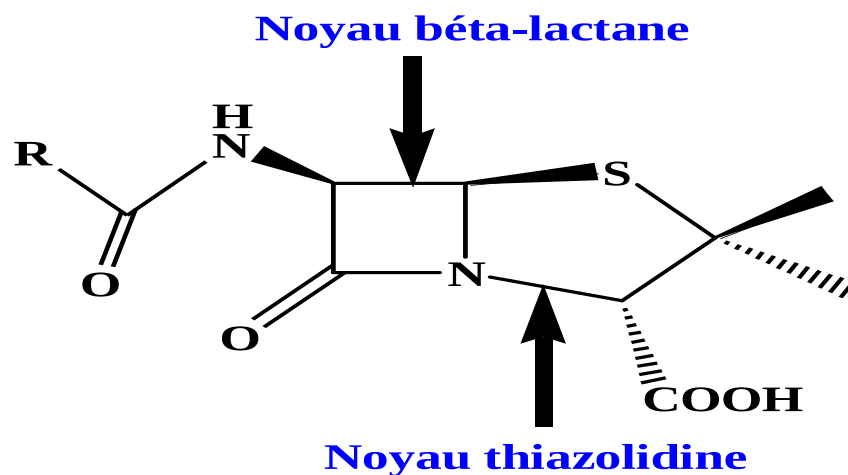


Figure .II. 6 : Structure des pénicillines [10]

Le cycle β -lactame associé à un noyau thiazolidine forme l'acide 6-aminopénicillanique qui représente la structure de base des pénicillines.

L'acide 6-aminopénicillanique constitue le Noyau de base des pénicillines : le noyau péname.

Il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée ce qui aboutira à des dérivés se distinguant par leur stabilité, leur pharmacocinétique, leur spectre d'action ainsi que leur résistance aux bêta-lactamines.

De plus, la fonction carboxylique peut être transformée en carboxylate (donnant des composés plus solubles) ou estérifiée (donnant alors des prodrogues).

Notons toutefois que cette fonction acide appartient au pharmacophore et de ce fait est essentielle à l'activité antibactérienne.

Les pénicillines possèdent trois carbones asymétriques et une modification entraîne une perte d'activité.

Les pénicillines sensibles aux pénicillinases avec tout d'abord la pénicilline G ou benzyle pénicilline, obtenue par incorporation d'acide Phénylacétique au milieu de culture.

Elle est sensible à l'acidité gastrique et de ce fait constitue la forme intraveineuse de la pénicilline.

Elle est active sur les streptocoques, méningocoques, gonocoques, pneumocoques, leptospires, tréponèmes, clostridies et *Corynebacterium diphtheriae*.

On l'utilise pour des infections plus sévères où on ne peut s'en remettre à la pénicilline sous forme orale.

Ensuite, la pénicilline V ou est la forme orale de la pénicilline grâce à sa résistance à l'acidité gastrique. Elle provient de l'ajout d'acide phénoxyacétique au milieu de culture. Son spectre d'action est très proche de la pénicilline G [10].

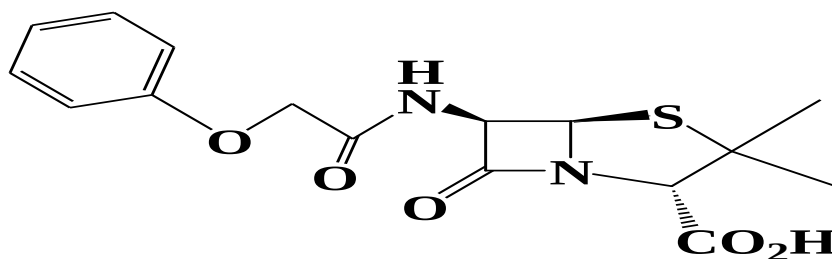


Figure. II.7 : Structure de pénicilline V [10].

II .6.4. Propriétés physico-chimiques :

II.6.4.1. Caractéristiques organoleptiques :

Les pénicillines se présentent comme des poudres blanches, cristallines, très solubles dans l'eau (à l'exception de la pénicilline. v. Acide, de l'ampicilline et des sels et esters de la pénicilline. G qui sont insolubles) [11].

II.6.4.2. Caractéristiques acide :

Le groupement -COOH en position 2 présente selon les substituants R une valeur de pKa.

Comprise entre 2.5 et 2.75. Sa présence entraîne pour les pénicillines les conséquences suivantes :

- ❖ Aptitude de former des sels de sodium ou de potassium très solubles dans l'eau ;
- ❖ Aptitude de former des sels avec les amines ;
- ❖ Aptitude de former des esters qui seront des "prodrugs" capables de libérer l'antibiotique *in vivo* [11] ;

II.6.4.3. Stabilité :

La molécule de pénicilline est instable en solution aqueuse, vis-à-vis des enzymes hydrolytiques, pénicillinases et acylases. L'enzyme pénicillinase catalyse la coupure du cycle bêta-lactame de la molécule des pénicillines en la transformant en acide pénicillinique inactif (figure. II.8).

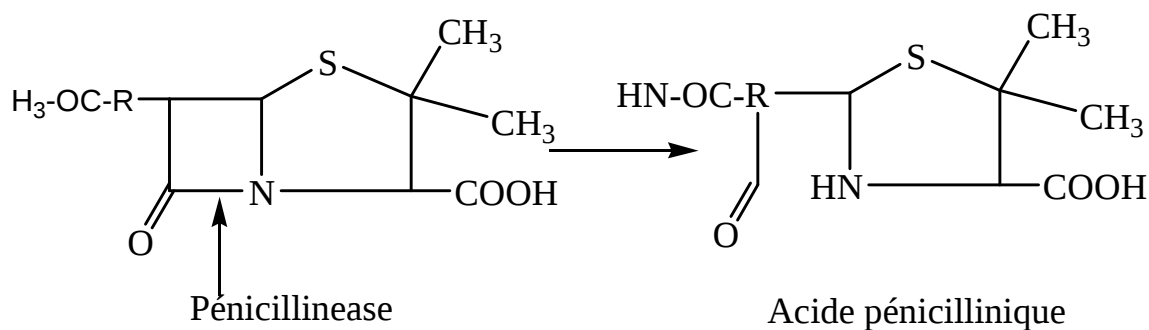


Figure .II .8 : Action des pénicillinases sur les pénicillines [11].

L'enzyme acylase provoque la rupture de la liaison amide, elle provoque donc la désacylation du groupe amine, sur le carbone C6 et l'obtention des noyaux moléculaires 6APA (figure. II. 9).

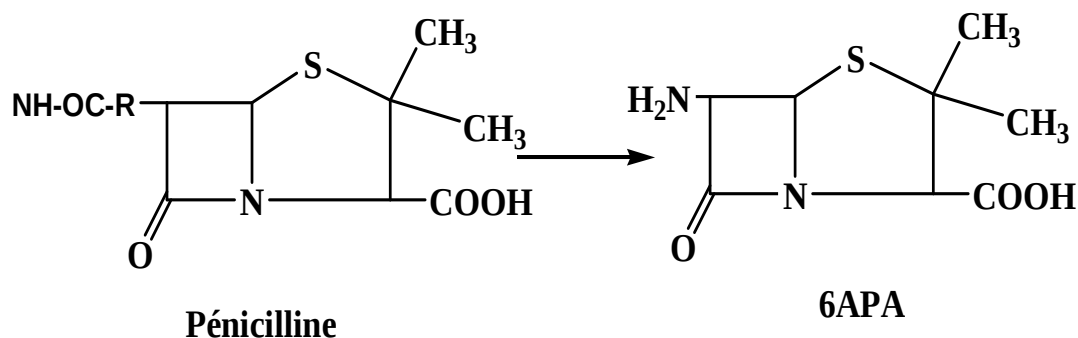


Figure. II .9 : Action des acylases sur les pénicillines [11].

II.6.5. Les effets de pénicillines :

- ❖ Réactions allergiques ;
- ❖ Eruption ombelliforme ou scarlatiniforme en cas de mononucléose infectieuse,
- ❖ D'infection à Cytomégalovirus ou au cours d'autres viroses ne contre-indiquant pas sa Réutilisation ;
- ❖ Intolérance digestive avec diarrhée motrice ;
- ❖ Hypersensibilité : (0,7 à 10% des cas) ;
- ❖ Plus fréquente cause d'hypersensibilité médicamenteuse ;
- ❖ Réactions cutanées de type et d'intensité variables [12] ;

II .7. Le chlorotétracycline

II .7.1. Définition :

La chlorotétracycline est un antibiotique appartenant au groupe des tétracyclines. Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques, incorporés dans la bactérie via un transport actif et dont l'activité repose sur une inhibition de la synthèse protéique des bactéries.

Les tétracyclines se fixent à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et bloquent la synthèse des protéines en empêchant la fixation de l'aminocyl-tarn au site accepteur [7].

II .7.2.La structure :

La structure moléculaire de la chlorotétracycline (CTC) est constituée de quatre anneaux à six membres en alternance de double liaison (Figure.II.7).

La formule moléculaire De la CTC est $C_{22}H_{23}ClN_2O_8$. Elle a un poids moléculaire de

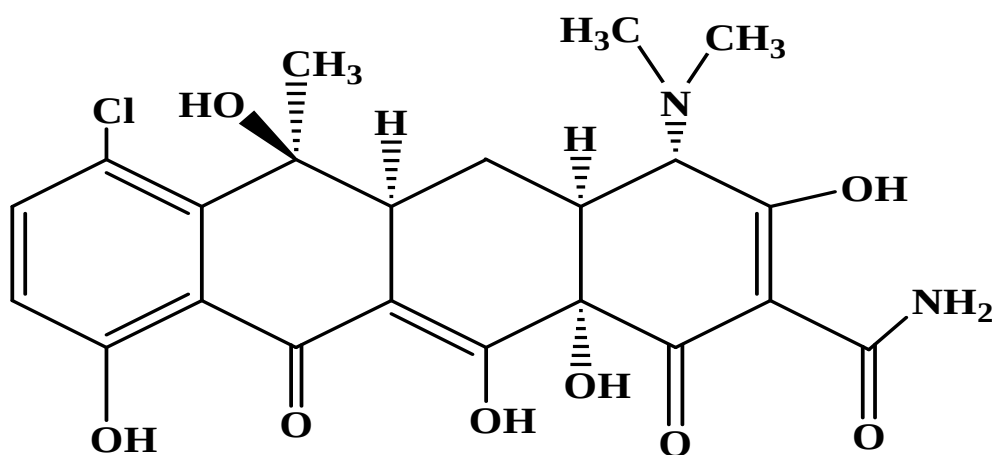


Figure. II.10 : Structure de la chlorotétracycline [7].

478,89 g/mol.

II .7.3.Propriétés physico-chimiques :

Le chlorotétracycline caractérisés par trois pKa 3.3, 7.4 avec 9.3 chez 25°C Les molécules ont hydrosolubles et non volatiles La faible solubilité diminue les risques de bioaccumulation dans les organismes.

Chimiquement, chlorotétracycline peuvent rester stables dans les milieux acides, mais non dans les milieux alcalins elles forment aussi des sels dans les deux conditions ioniques.

D'autre part, elles ont une certaine stabilité à travers une large gamme de températures le maximum d'adsorption dans le sol se trouve à un pH de 4,3.

Elle diminue fortement à des pH au-dessus de 7.

Il n'a d'ailleurs été observé que la sorption de l'oxydation Chlorotétracycline sur les solides de rivière était plus faible à pH 8,3 qu'à pH 6,1.

- ❖ Solubilité d'eau 8.6 g/l.
- ❖ Point de diffusion 168-169°C [13], [14], [15].

II.7.4. Les effets :

a. Intolérances locales :

- ✚ Accidents les plus fréquents ;
- ✚ Point diffusion ;
- ✚ Chlorhydrates (pH = 2) ;
- ✚ Douleur ;
- ✚ Nécrose ;
- ✚ Chlorhydrate chlortétracycline ;

b. Troubles digestifs :

- ✚ Accidents les plus graves ;
- ✚ Cheval en état de stress (Chirurgical, transport...) ;
- ✚ Entérocologie dysentérique mortelle ;
- ✚ Tétracyclines contre indiquées chez le cheval ;

c. Accidents néphrotoxiques :

- ✚ Insuffisances rénales sévères ;
- ✚ Solutions périmées ;
- ✚ Epianhydro tétracyclines ;
- ✚ Risque presque inexistant ;
- ✚ Solutions aqueuse oxytétracycline ;

d. Malformations dentaires :

- ✚ Affinité pour Ca^{++} des tétracyclines naturelles ;
- ✚ Dyschromies dentaires ;
- ✚ Aplasie émail ;

-
- ✚ Changement dents lait ;
 - ✚ Tetracyclines contre indiquées femmes gestation ;
 - ✚ Risque mineur avec doxycycline [14] ;
-

Chapitre-III-

Experimental

III.1. Les méthodes de vérification des concentrations dans les médicaments

Les méthodes sont des techniques spectroscopiques qui vérifient la concentration des composés actifs par une longueur d'onde à l'aide des appareils spécifiques.

III.1.1. Analyses colorimétriques par spectrophotométrie (UV-visible) :

III.1.1.1. La spectrophotométrie :

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Béer-Lambert.

La densité optique des solutions est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de l'espèce chimique à étudier. Lorsqu'une lumière d'intensité I_0 passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s).

L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_0 . L'absorbance de la solution est définie comme suit :

$$A = \log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right) \quad (\text{III.1})$$

$$A = -\log T \quad (\text{III.2})$$

$$\text{Avec } T \text{ (transmittance)} \quad T = \frac{I}{I_0} \quad (\text{III.3})$$

L'absorbance est une valeur positive, sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible[32].



Figure .III.1: spectrophotométrie UV-Visible1800.

- **Domaine UV-visible de la spectrophotométrie :**

Un soluté coloré ou chromophore absorbe la lumière visible (longueurs d'onde comprises entre 400 et 800 nm).

On parle de spectrophotocolorimétrie ou plus simplement de colorimétrie.

Certaines solutions absorbent dans l'ultraviolet (longueurs d'onde inférieures à 380 nm), on parle alors de spectrophotométrie UV.

Le principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre UV est illustré dans la (Figure .III.2)

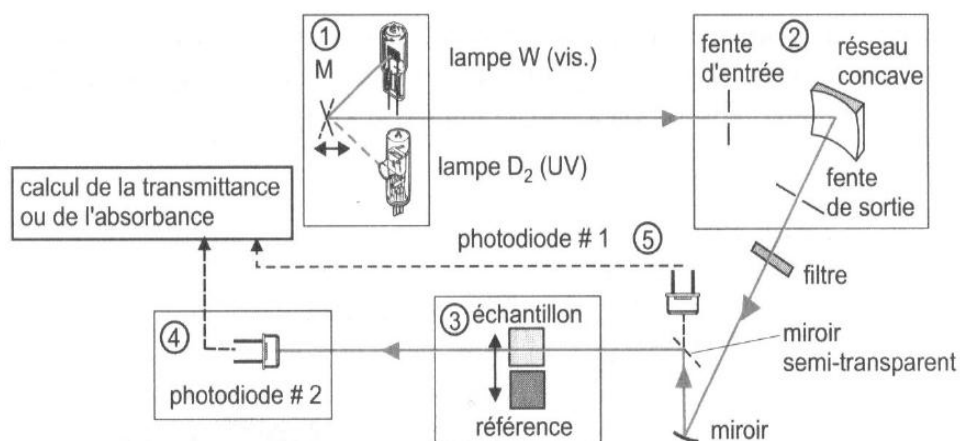


Figure .III.2 : Principe du spectrophotomètre UV-visible monofaisceau.

Un spectrophotomètre mesure l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée. Un dispositif monochromateur permet de générer, à partir d'une source de lumière visible ou ultraviolette, une lumière monochromatique, dont la longueur d'onde est choisie par l'utilisateur.

La lumière monochromatique incidente d'intensité I_0 traverse alors une cuve contenant la solution étudiée, et l'appareil mesure l'intensité I de la lumière transmise.

La valeur affichée par le spectrophotomètre est l'absorbance à la longueur d'onde étudiée.

Le spectrophotomètre peut être utilisé pour mesurer de manière instantanée une absorbance à une longueur d'onde donnée ou pour produire un spectre d'absorbance (spectrophotomètre à balayage).

Dans ce dernier cas, le dispositif monochromateur décrit en un temps court l'ensemble des longueurs d'onde comprises entre deux valeurs choisies.

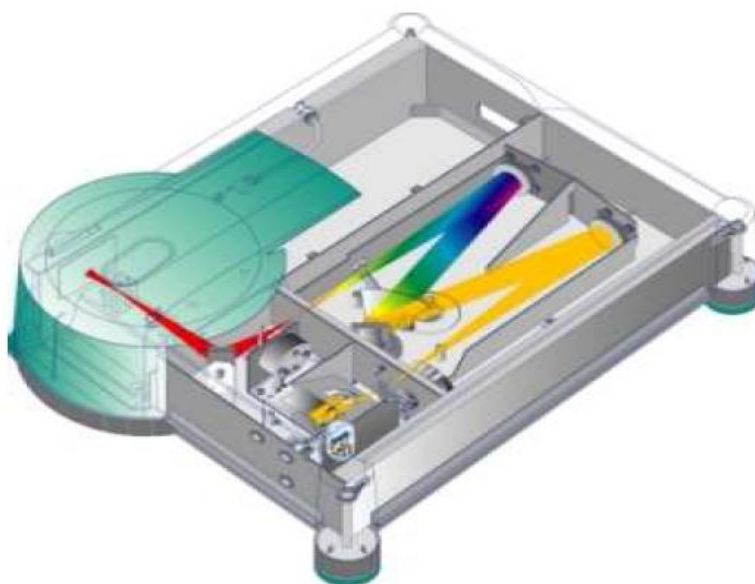


Figure .III.3 : Schéma du trajet optique du spectrophotomètre Shimadzu UV-Visible 1800. On distingue les compartiments lampes (en bas à droite), monochromateur avec deux miroirs et un réseau (en haut) et échantillon (en bas à gauche).

III.1.1.2. Analyses quantitatives :

Les méthodes colorimétriques basées sur l'utilisation du spectrophotomètre UV-visible, ont été utilisées pour déterminer la concentration des composés actifs, et ont comparé la concentration déclarée par la concentration trouvée.

III.1.2.Détermination de la concentration des composés actifs :

On prélève à l'aide d'une pipette 100 μ l, balance chimique de poids 5mg, de médicament, on prépare une concentration de 1mg/ml par la dilution en méthanol, et on le standard par même procédé, on ajoute un volume du solvant pour dilution de la solution chaque fois par concentration et la solution dans l'appareil donne le spectre choisi de pic supérieur prélevé absorbance, trace la courbe absorption en fonction la concentration, dans le cas des médicaments commercialisés les mêmes concentrations les médicaments standards, une ou deux fois pour que le spectre soit le pic remarqué, choisi une valeur l'absorption et calcule la concentration dans l'équation de la courbe.

L'expression de la concentration est donnée par la relation suivante :

$A=f(c)$ A : absorbance de composé actifs.

C : concentration.

III.1.2.1. Courbe d'étalonnage en fonction la concentration de composé standard :

Table.III.1 : présentation des valeurs de composé actif d'acide ascorbique et standard.

C (mg/ml)	0.0105	0.0102	0.00989	0.00956	0.00924	0.00893
A	0.712	0.667	0.605	0.562	0.523	0.490

- Courbe d'étalonnage pour d'acide ascorbique :**

Cette courbe est établie en utilisant l'acide ascorbique comme référence et les résultats sont exprimés en concentration d'acide ascorbique des médicaments. Par(mg/ml). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation

$$R^2 = 0.993 \text{ (Figure. III.4).}$$

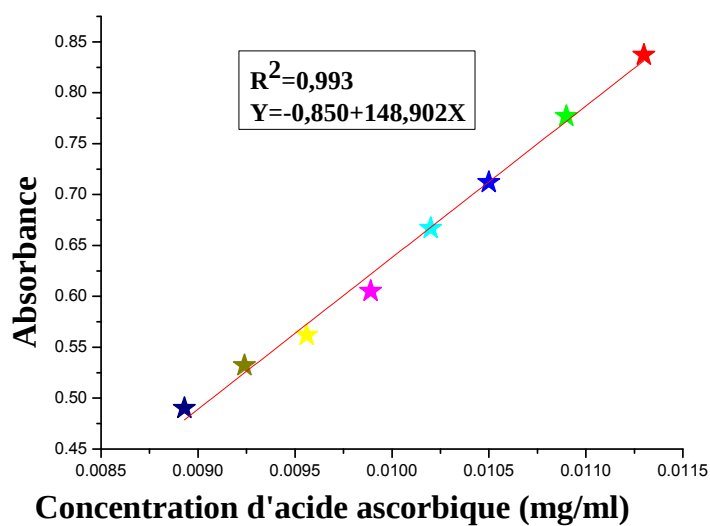


Figure. III.4 : Courbe d'étalonnage pour détermine de la concentration d'acide ascorbique.

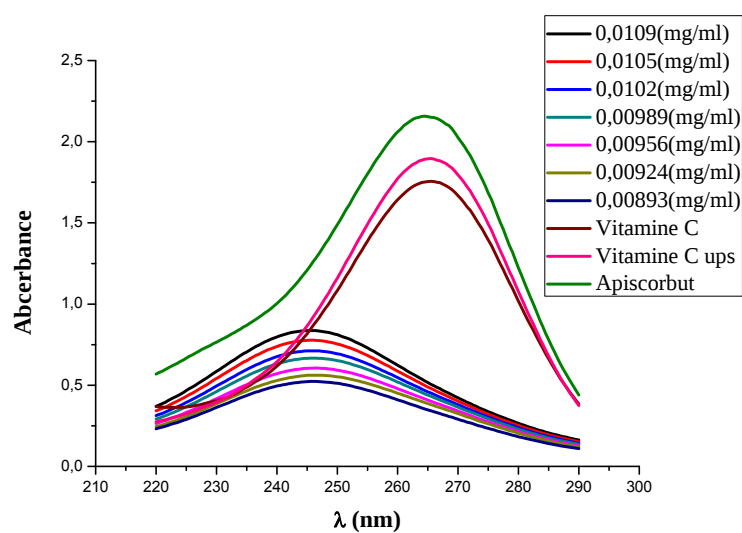


Figure. III.5 : variation de l'absorbance de vitamine C en fonction long onde.

Table. III.2 : présentation les valeurs decomposé actif d'alpha-tocophérol et standard.

C (mg/ml)	0.048	0.073	0.11	0.16
A	0.147	0.255	0.333	0.512

- **Courbe d'étalonnage pour d'alpha-tocophérol :**

Cette courbe est établie on utilisant d'alpha-tocophérol standard. Comme référence et les résultats sont exprimés en concentration d'alpha-tocophérol des médicaments. Par (mg/ml). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0.994$

(Figure. III.6).

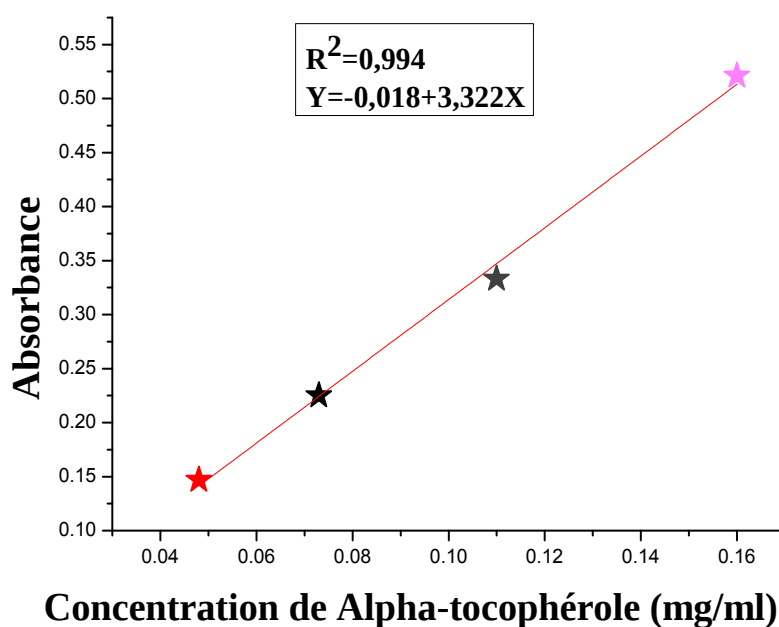


Figure. III.6: Courbe d'étalonnage pour détermine la concentration de vitamine E.

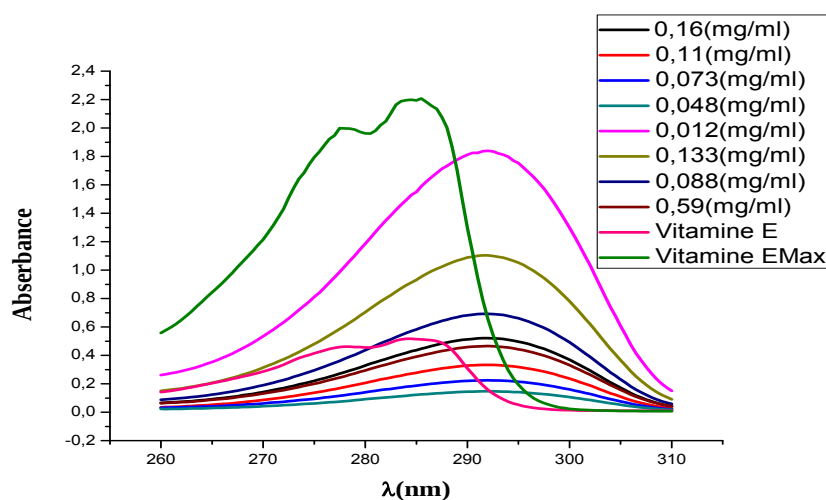


Figure. III.7 : variation de l'absorbance devitamine E en fonction long onde.

Table. III.3 : Présentation les valeurs decomposé actif d'amoxicilline Na⁺ et standard.

C (mg/ml)	0.028	0.023	0.018
A	0.0696	0.566	0.418

- Courbe d'étalonnage pour amoxicilline Na⁺ :**

Cette courbe est établie on utilisant composé standard d'amoxicilline Na⁺ comme référence et les résultats sont exprimés en concentration d'amoxicilline Na⁺. Par (mg/ml). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation

$R^2 = 0.992$ (Figure III.8).

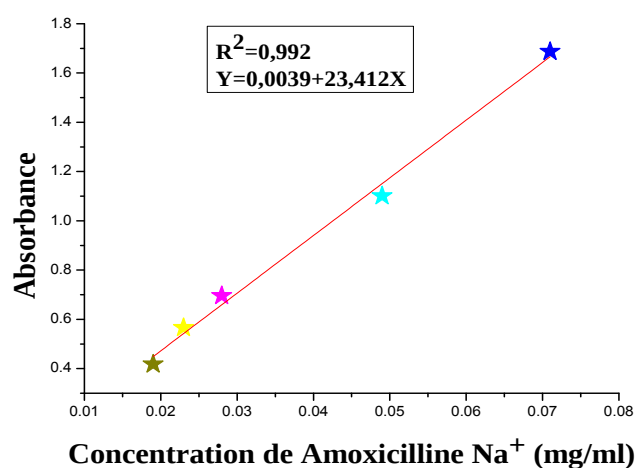
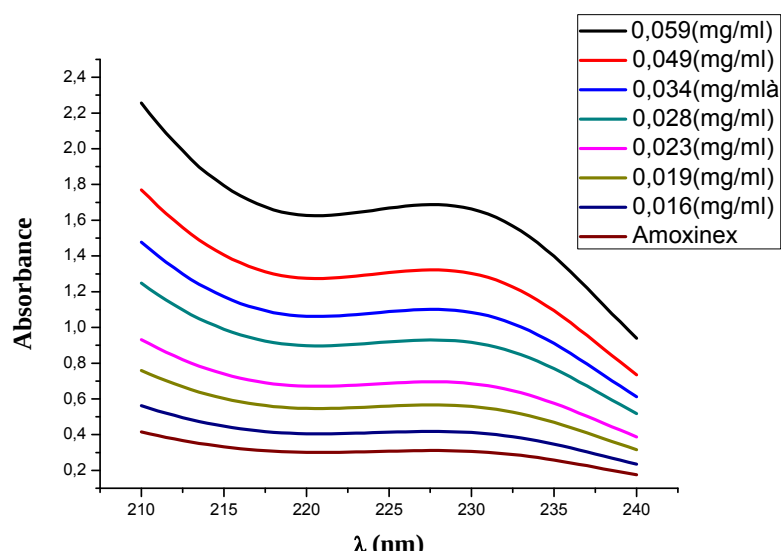
**Figure. III.8 :** Courbe d'étalonnage pour détermine de la concentration d'amoxicilline Na⁺.**Figure III.9 :** variation de l'absorbance d'amoxicilline Na⁺ en fonction long onde.

Table. III. 4: présentation les valeurs de composé actif d'amoxicilline 3H₂O et Standard.

C (mg/ml)	0.064	0.053
A	0.0909	0.565

- Courbe d'étalonnage pour amoxicilline 3H₂O :**

Cette courbe est établie on utilisant composé standard d'amoxicilline 3H₂O comme référence et les résultats sont exprimés en concentration d'amoxicilline 3H₂O médicament. Par (mg/ml). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0.974$ (Figure III.10).

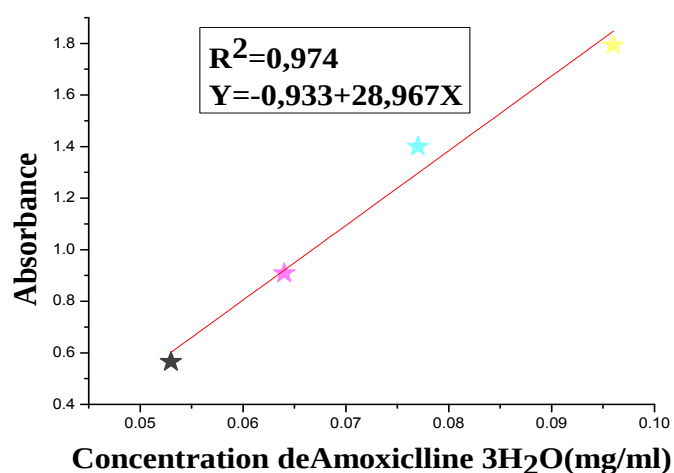


Figure. III.10: Courbe d'étalonnage pour déterminer la concentration d'amoxicilline 3H₂O.

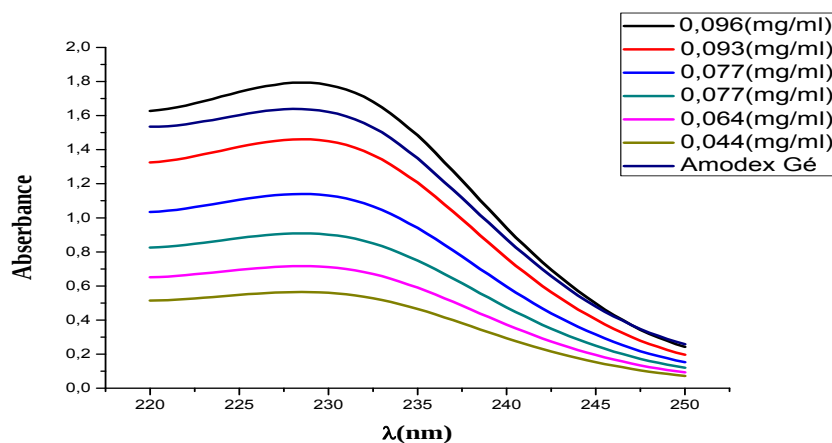


Figure. III.11: variation de l'absorbance d'amoxicilline 3H₂O en fonction de la longueur d'onde.

Table.III.5 :présentation les valeurs de composé actif de pénicilline V et Standard.

C (mg/ml)	0.029	0.028	0.027	0.026	0.025
A	0.169	0.156	0.147	0.136	0.126

- Courbe d'étalonnage pourpénicilline V :**

Cette courbe est établie on utilisant composé standardPénicilline V comme référence et les résultats sont exprimés en concentration Amoxicilline 3H₂O médicament. Par (mg/ml). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation

$R^2 = 0.996$ (Figure. III.12)

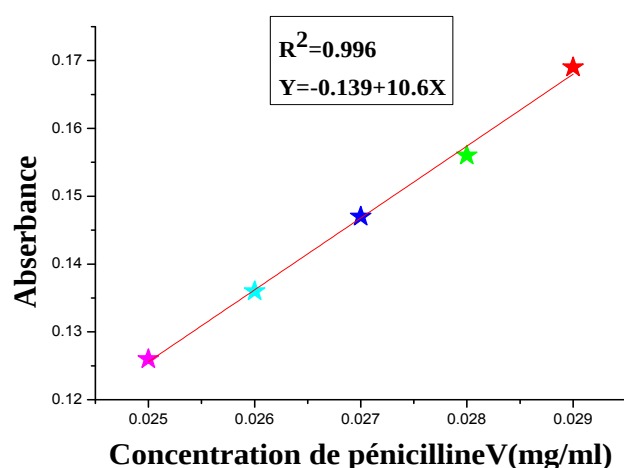


Figure. III.12 : courbe d'étalonnage pour détermine la concentration depénicilline V.

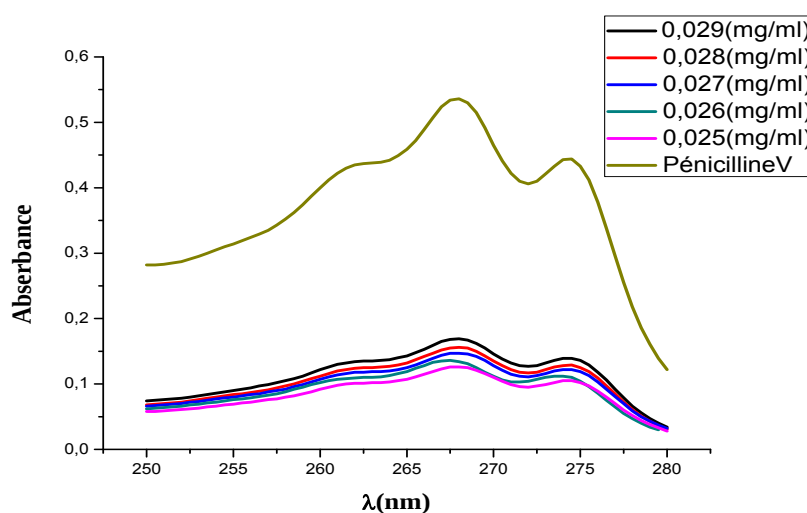


Figure .III.13 : variation de l'absorbance Pénicilline V en fonction long onde.

Table. III.6 : présentation les valeurs decomposé actif dechlortétracycline et Standard.

C (mg/ml)	0.0428	0.0357	0.0297
A	0.573	0.732	0.955

- Courbe d'étalonnage pour chlorotétracycline :**

Cette courbe est établie on utilisant composé standard chlortétracycline comme référence et les résultats sont exprimés en concentration d'amoxicilline 3H₂O médicament Par (mg/ml). La courbe d'étalonnage est établie avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0.998$ (Figer III.14).

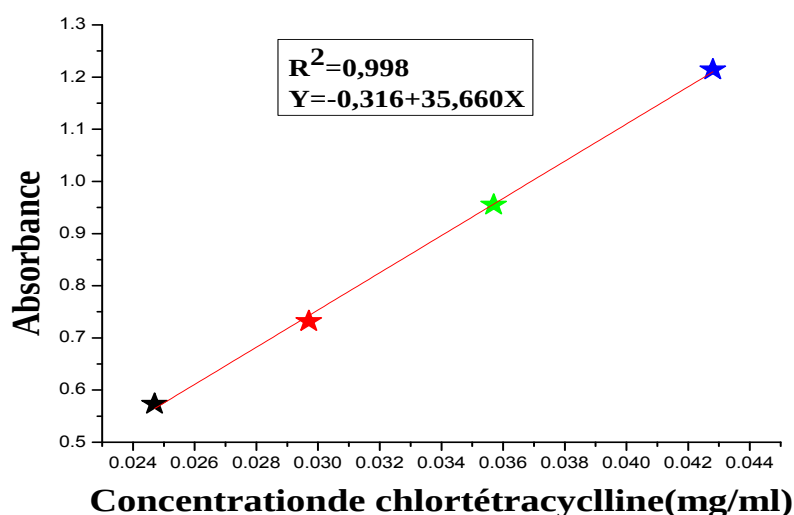


Figure. III.14 : courbe d'étalonnage pour détermine la concentration dechlortétracycline.

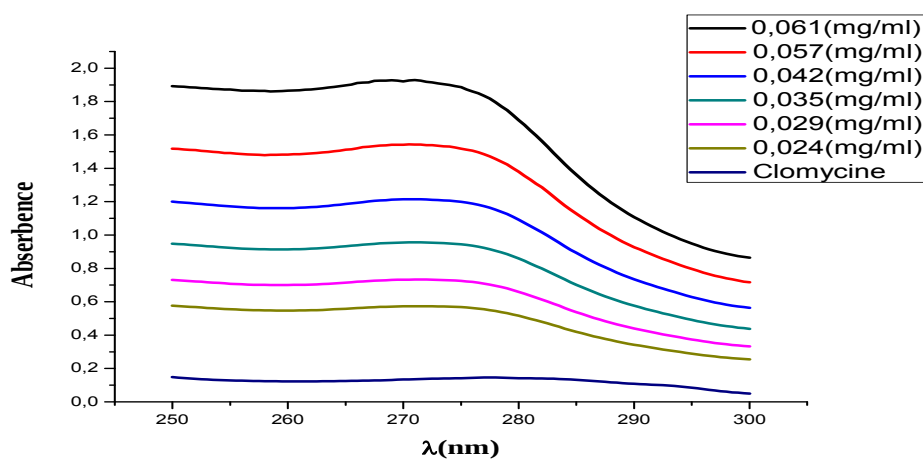


Figure .III.15 :variation de l'absorbancechlortétracycline en fonction long onde.

- Les médicaments commercialisés (MC) est la concentration les composés actifs, comparaison par Les médicaments standard. les valeurs de concentration dans la table suivante :

Table .III.7: comparaison entre la concentration calcule et déclarée par quelques médicament

Les médicaments	C _{exp} (mg/ml)	C _{thor} (mg/ml)	Absorbance	λ (nm)
Amoximex (Amoxicilline 500mg)	0.029	0.71	0.694	228
AmodexGé (Amoxicilline 1 g)	0.0643	0.52	0.930	228
ORAPEN (Pénicilline V 1000000U.I.)	0.063	1.12	0.536	268
Apiscorbut (Acideascorbique 1000mg)	0.141	0.25	1.26	246
VITAMINE C UPSA (EFFERVESCENTE 1000mg)	0.0118	0.280	0.92	246
Vitamine C 500mg (Acideascorbique)	0.0115	0.19	0.867	246
VITAMIN E (tocophérol 100mg)	0.27	0.39	0.903	292
Vitamine E(Max100mg)	0.20	0.5	0.656	292
Clomycine3%(chlortétracycline)	0.012	0.033	0.134	270

C_{exp} : concentration expérimentale.

C_{thor} :concentration théorique.

III.2.1. Chromatographie liquide de haute performance (HPLC)

Le HPLC est un moyen très flexible et simple d'isoler et d'identifier les différents composés d'un mélange, peuvent être assez largement décrite par des théories communes. Un fluide appelé phase mobile traverse une colonne qui contient une phase solide (silices, silices fondues, silice greffées).

A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il est entraîné par la phase mobile. Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange ayant des temps de rétentions différents sont séparés par

Élution. Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme [32].

III.2.1.1 Appareillage

Les différentes parties constituant l'HPLC sont décrites ci-dessous :

- **Pompe** : une pompe est alimentée à partir des plusieurs flacons contenant des solvants de polarités différentes permet d'effectuer une programmation des solvants pour assurer un système de gradient.
 - En mode isocratique : 100% d'un mélange du même éluant tout au long de l'analyse,
 - En mode gradient, la concentration des constituants du mélange d'éluant varie en fonction du temps.
- **Injecteur** : c'est une vanne d'injection qui porte une boucle d'échantillonnage (Figure. III. 16).

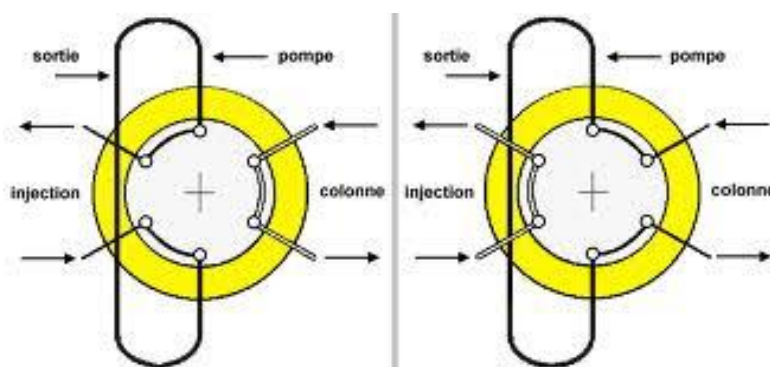


Figure .III.16 :Les deux phases de l'injection avec une boucle

- **Colonne** : elle contient la phase stationnaire qui définit le type de chromatographie, soit en phase normale soit en phase inverse.
 - La phase normale :
Dans le cas d'une chromatographie en phase normale, la silice est greffée par des groupements polaires et l'éluant utilisé est apolaire.
 - La phase inverse :
Dans le cas de la phase inverse, la silice est greffée par des chaînes carbonées linaires (C8, C18 et l'éluant utilisé est polaire (ACN (acétonitrile), MeOH, H₂O).

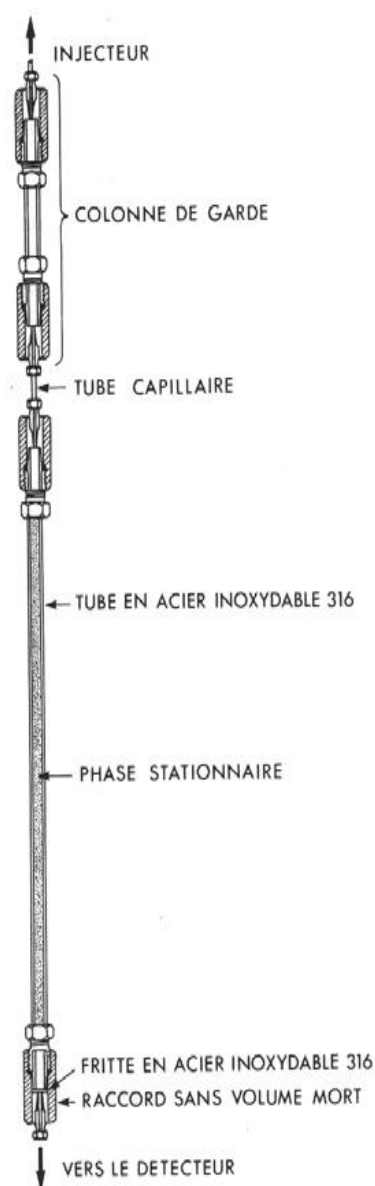


Figure .III.17 : Colonne HPLC

- **Détecteur** : un détecteur UV-visible à longueur d'onde variable (190-400 nm) qui permet de détecter les différents composés contenu dans l'échantillon à analyser. Notons qu'il est important que les produits à détecter portent un chromophore qui absorbe dans cette plage de longueur d'onde. Le principe de fonctionnement de l'HPLC est schématisé ci-dessous (figure .III.18).

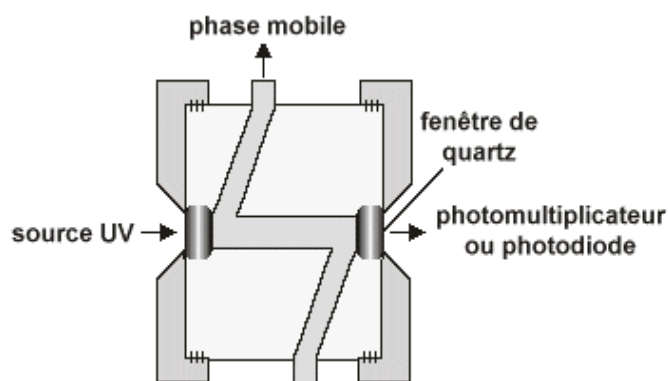


Figure .III.18 : Détecteur UV-Visible

- **Les solvants**

L'équilibre en adsorption est un phénomène de compétition. Les molécules de la phase mobile entrent en compétition avec les molécules de solutés pour les sites polaires d'adsorption (séparation liquide-solide). Plus l'interaction entre la phase mobile et la phase stationnaire est forte moins l'adsorption du produit en solution sera importante. Les solvants sont donc classés selon leur force qui va dans le même sens que leur polarité.

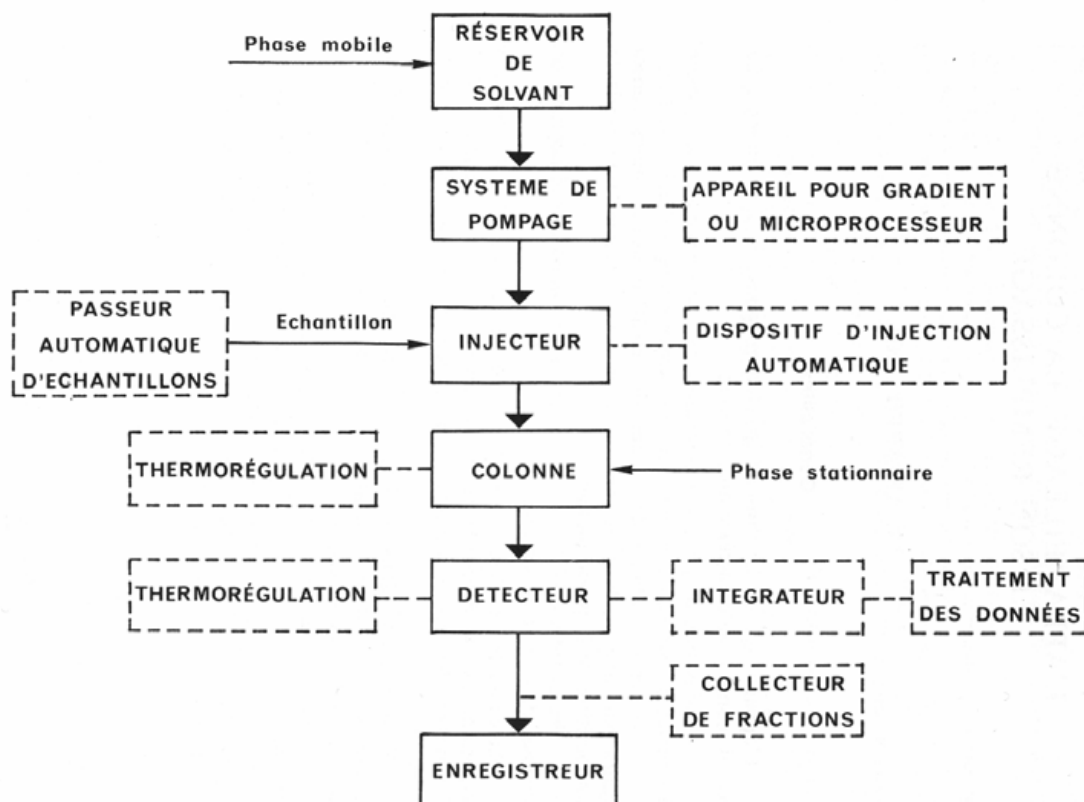


Figure III.19 : Principe de fonctionnement de l'HPLC

Dans notre étude HPLC en mode phase inverse, nous avons réussi à réaliser une analyse qualitative et quantitative des composés actifs et les standards.

III.2.2. L'Analyse par HPLC des médicaments et standards :

III.2.2. 1. Analyses d'acide ascorbique:

Les conditions opératoires qui nous avons utilisée dans notre analyse sont les suivantes :

- ✓ Colonne : C18 (5 μ m, 4.6x250mm)
- ✓ Débit: 1ml/min;
- ✓ Volume d'injection: 20 μ l;
- ✓ Longueur d'onde: 254 nm;
- ✓ Concentration de l'échantillon: 1mg/ml;
- ✓ Temps d'analyse: 5min.
- ✓ Chaufféà25°C

III.2.2. 2. Résultats

Les figures donne les chromatogrammes d'acide ascorbique, les analyses effectuent à longueur d'ondes 254 nm.

Table. III.8 surface de pic de quelques médicament en fonction de concentrations de compose actif.

C (μ g/ml)	10	20	100
Surface de pic	788215	924001	1496554

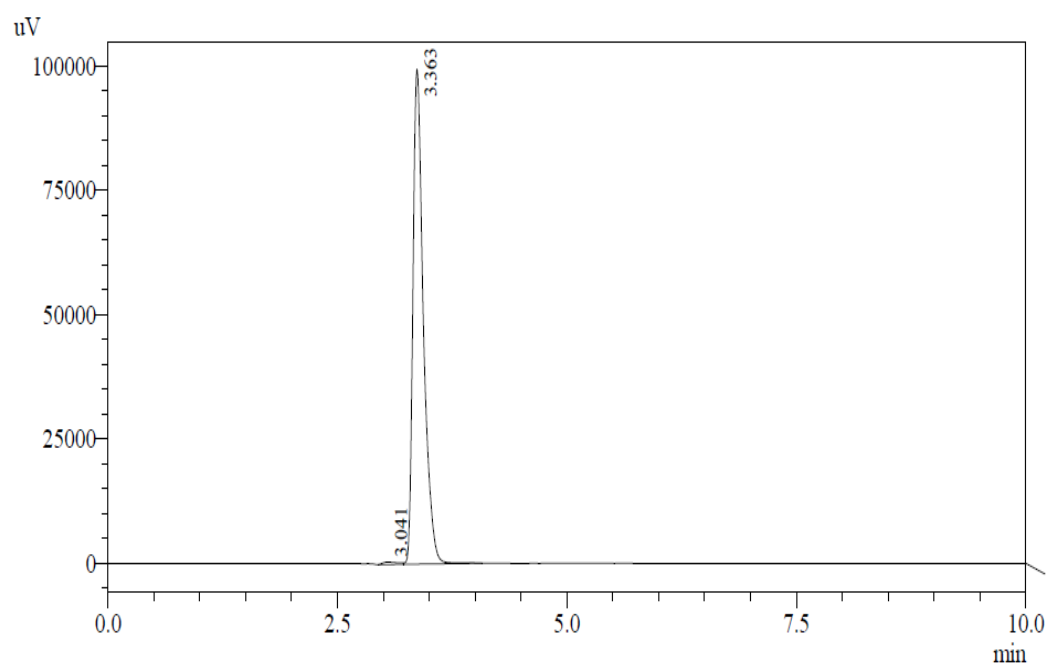


Figure. III.20 : Chromatogramme d'acide ascorbique 10µg/ml.

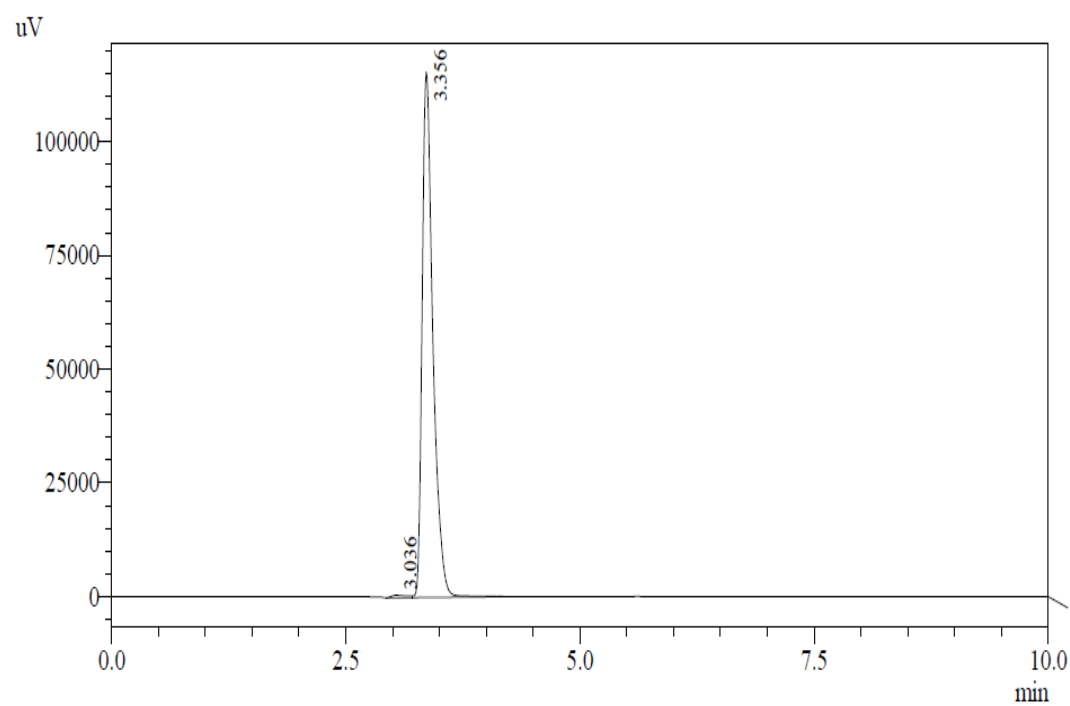


Figure. III.21: Chromatogramme d'acide ascorbique 20µg/ml.

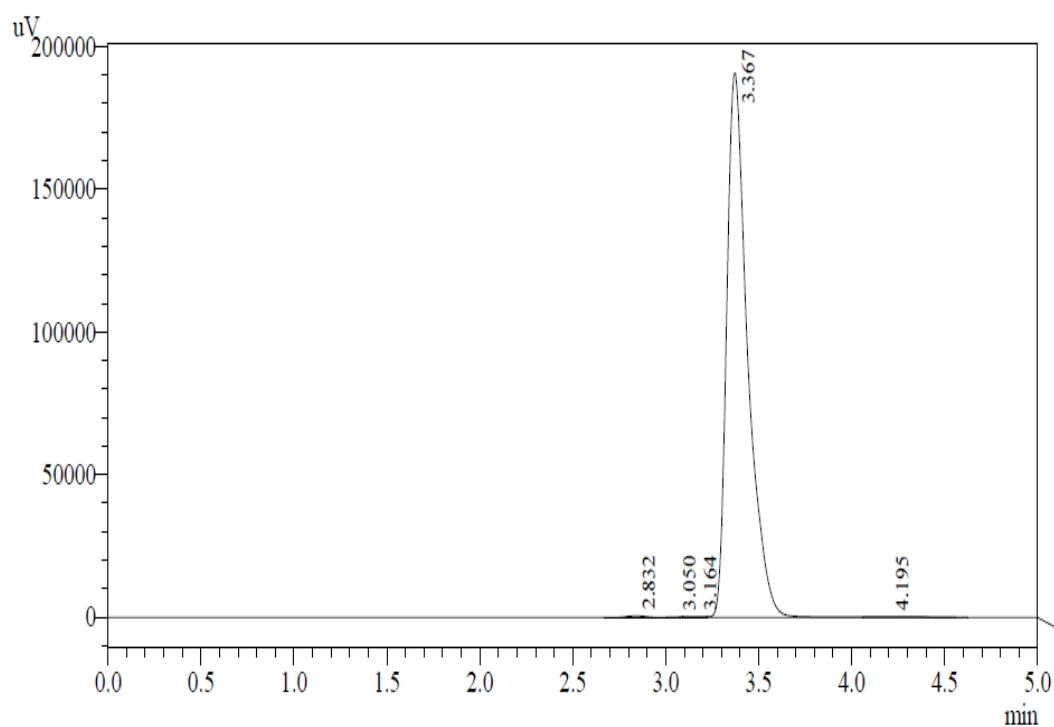


Figure. III.22: Chromatogramme d'acide ascorbique 100µg/ml

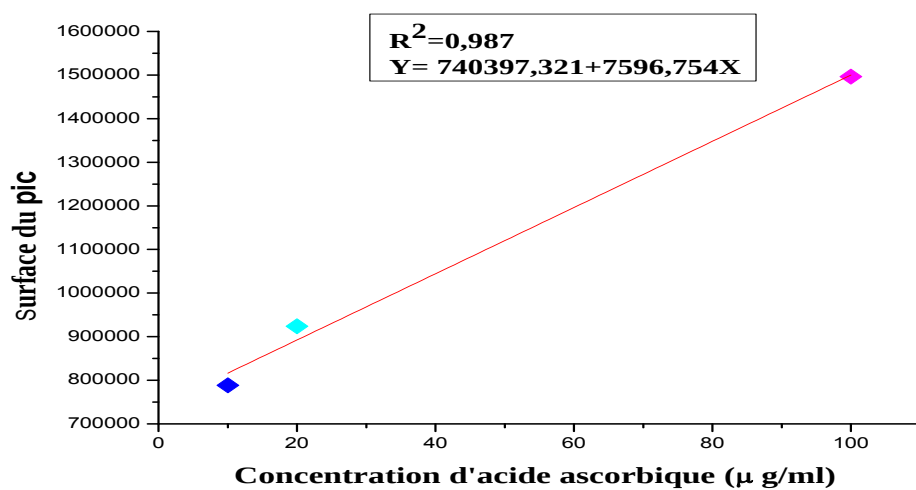


Figure .III.23 : Courbe d'étalonnage d'acide ascorbique (HPLC).

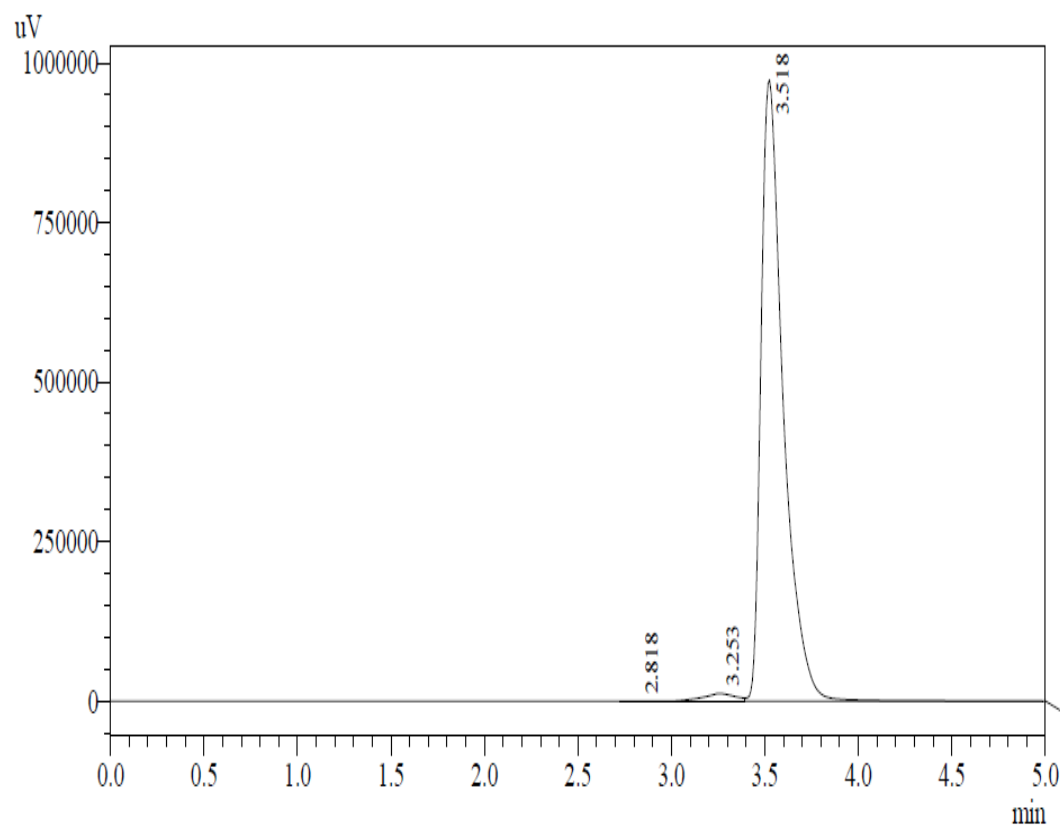


Figure. III.24 : Chromatogramme Vitamine C (500mg).

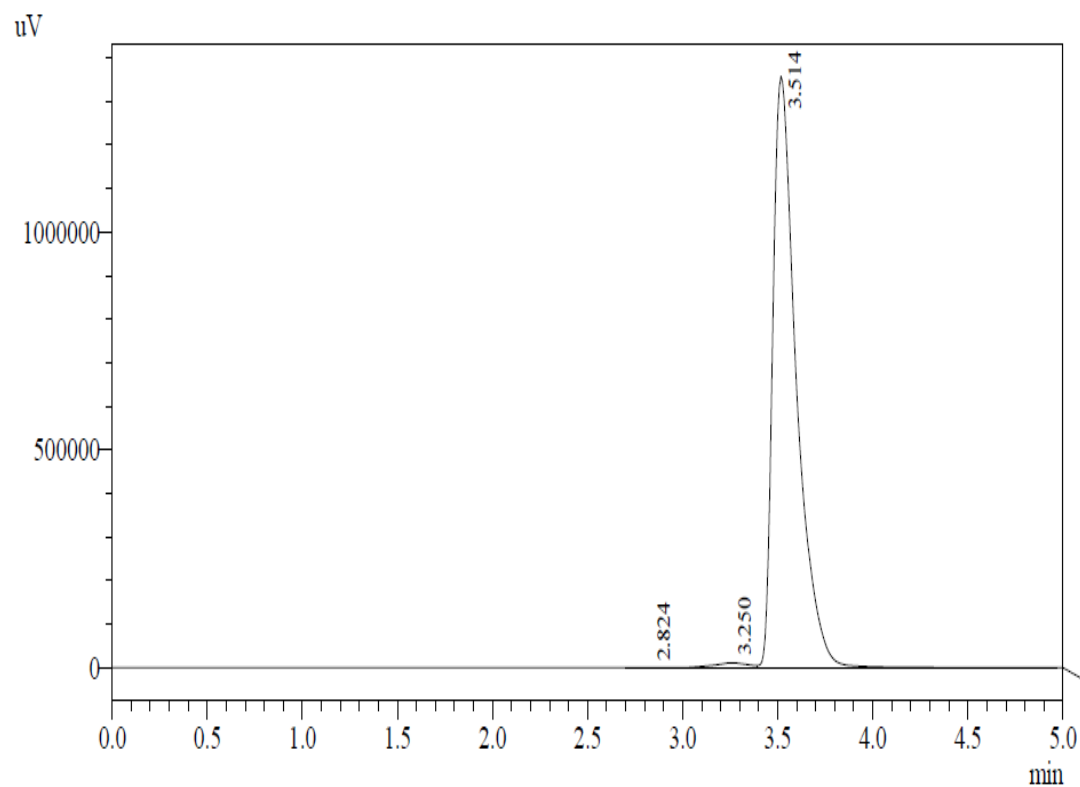


Figure. III.25: Chromatogramme de Vitamine C (100mg).

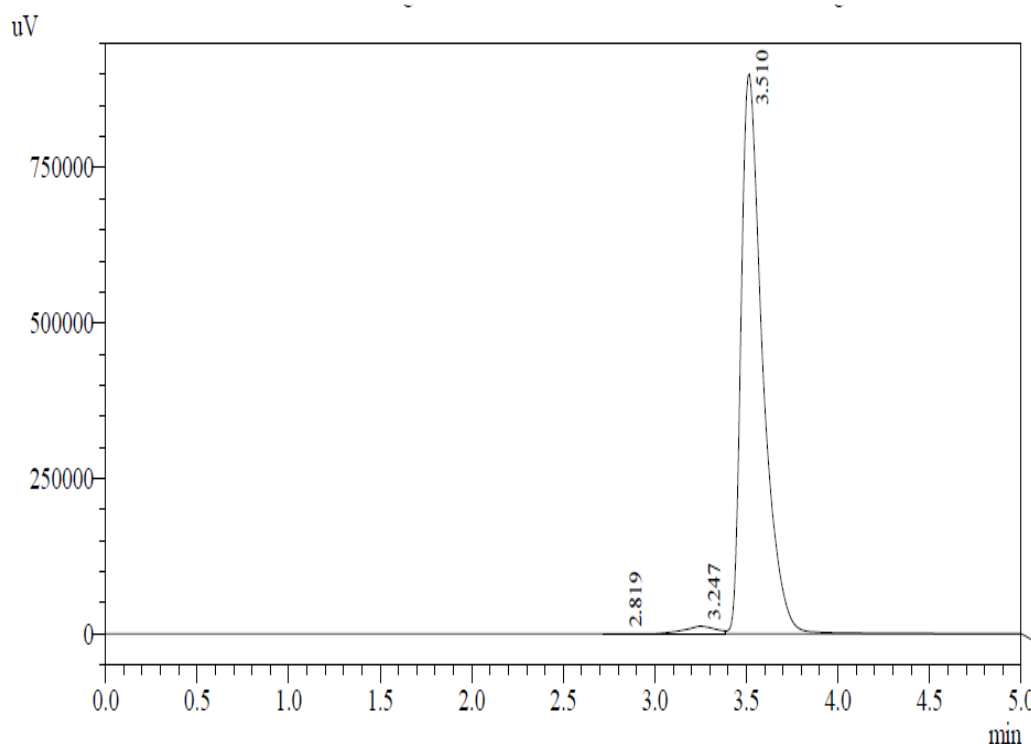


Figure. III.26: Chromatogramme Vitamine C (UPSA 1000mg).

✚ **Comparaison de concentration des composés actifs entre la valeur calculée et déclarée :**

Les médicaments	C _{exp} (mg/ml)	C _{thr} (mg/ml)
Vitamine c100mg	1.442	1.25
Vitamine c500mg	0.964	0.95
Vitamine C CUPSA 100mg	0.874	1.4

III.2.3. 1. Analyses Alpha-tocophérol

Les conditions opératoires qui nous avons utilisée dans notre analyse sont comme suite :

- ✓ Débit: 2ml/min;
- ✓ Volume d'injection: 20µl;
- ✓ Longueur d'onde: 295 nm;
- ✓ Concentration de l'échantillon: 1mg/ml;
- ✓ Temps d'analyse: 15 min.
- ✓ Chauffé à 25°C.

III.2.3. 2. Résultats :

Les figures (III.25) donnent les chromatogrammes d'alpha-tocophérol, les analyses effectuées à longueur d'ondes 295 nm.

Table. III.9 : les valeurs de surface de pic alpha-tocophérol et standard.

C (µg/ml)	5	23	48	75	103	195	318
Surface de pic	14943	58054	143206	236622	282716	464131	987856

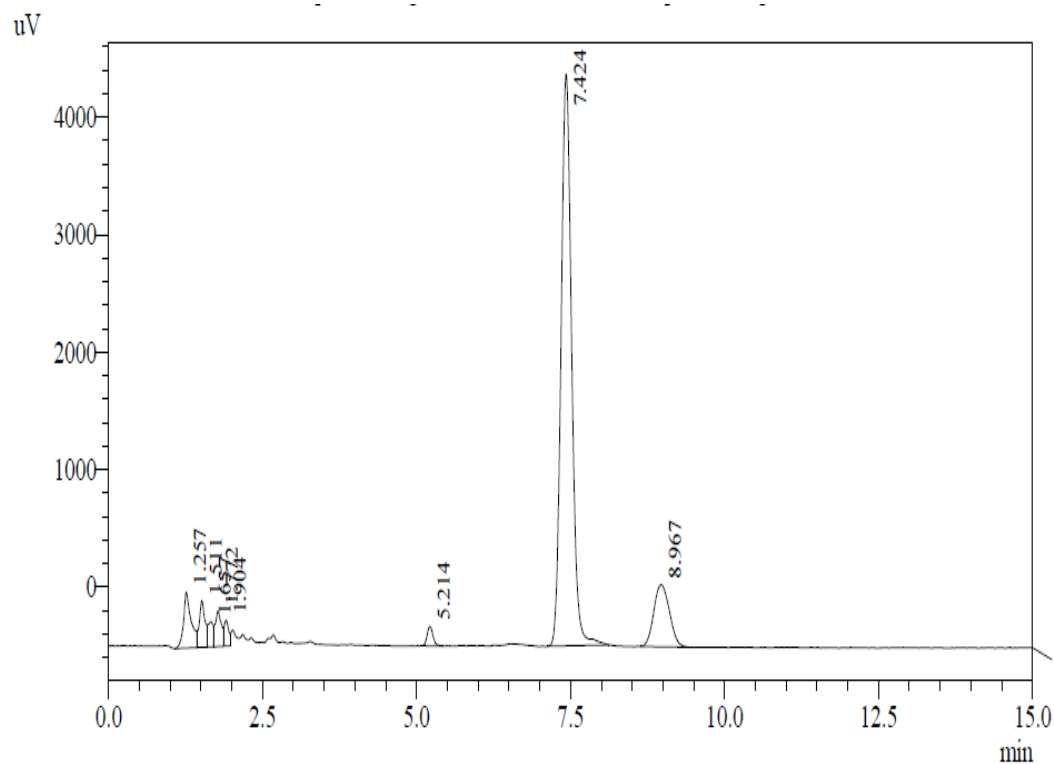


Figure. III.27 : Chromatogramme d'alpha-tocophérol 23µg/ml.

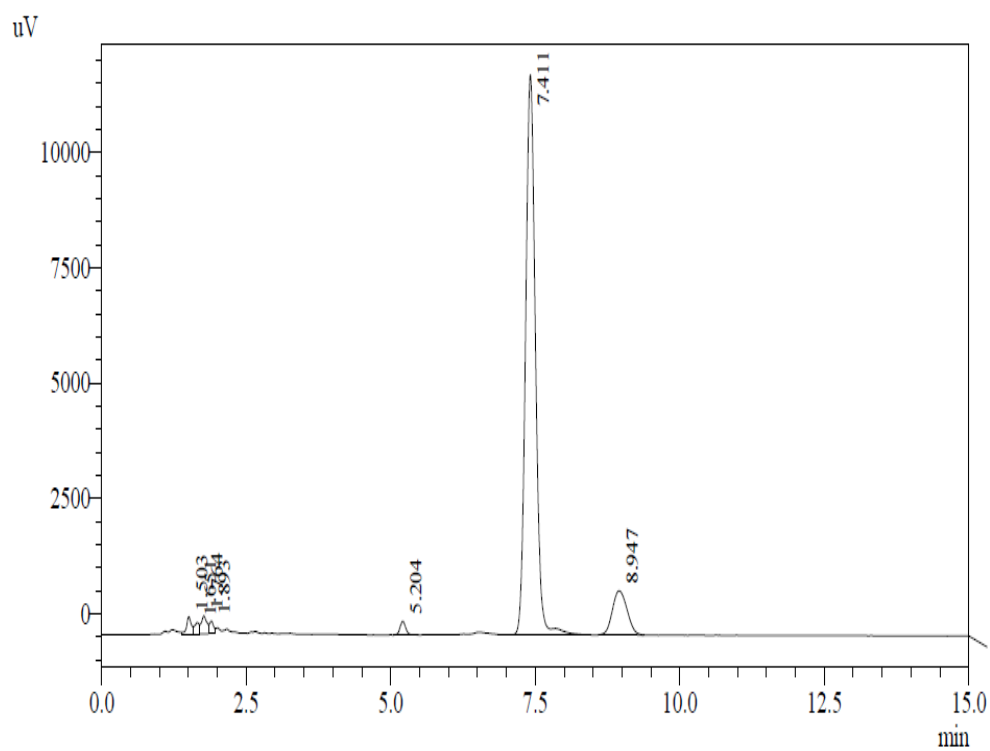


Figure.III.28: Chromatogramme d'alpha-tocophérol standard 48µg/ml.

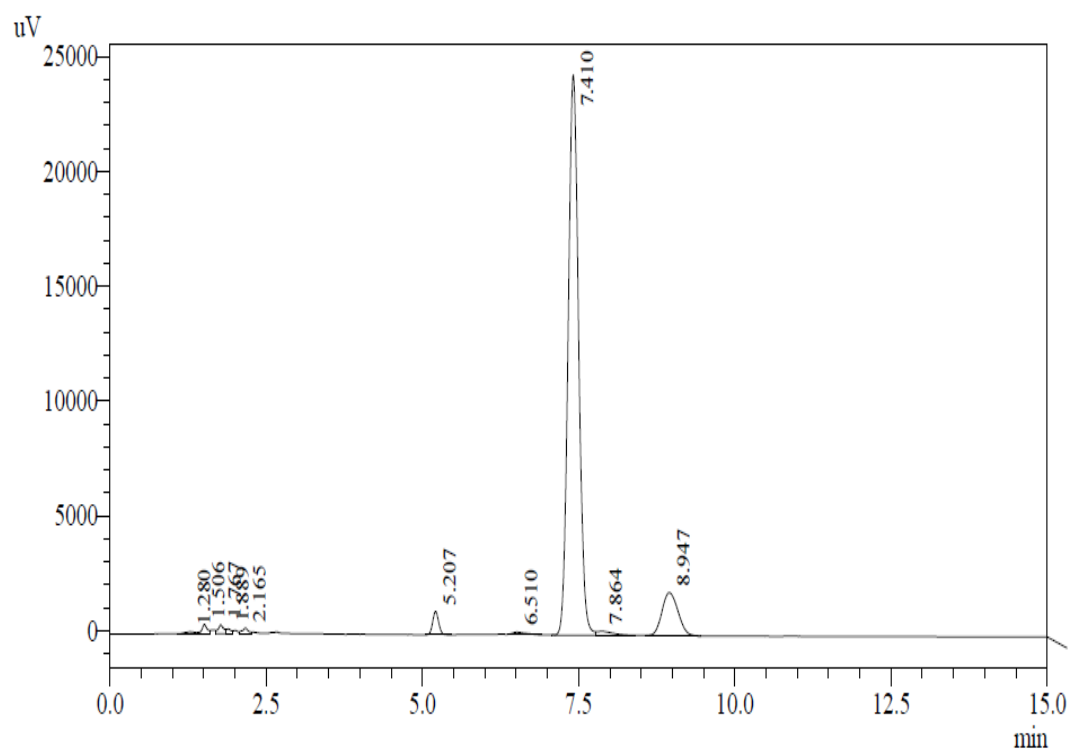


Figure. III.29: Chromatogramme d alpha-tocophérol standard 103µg/ml.

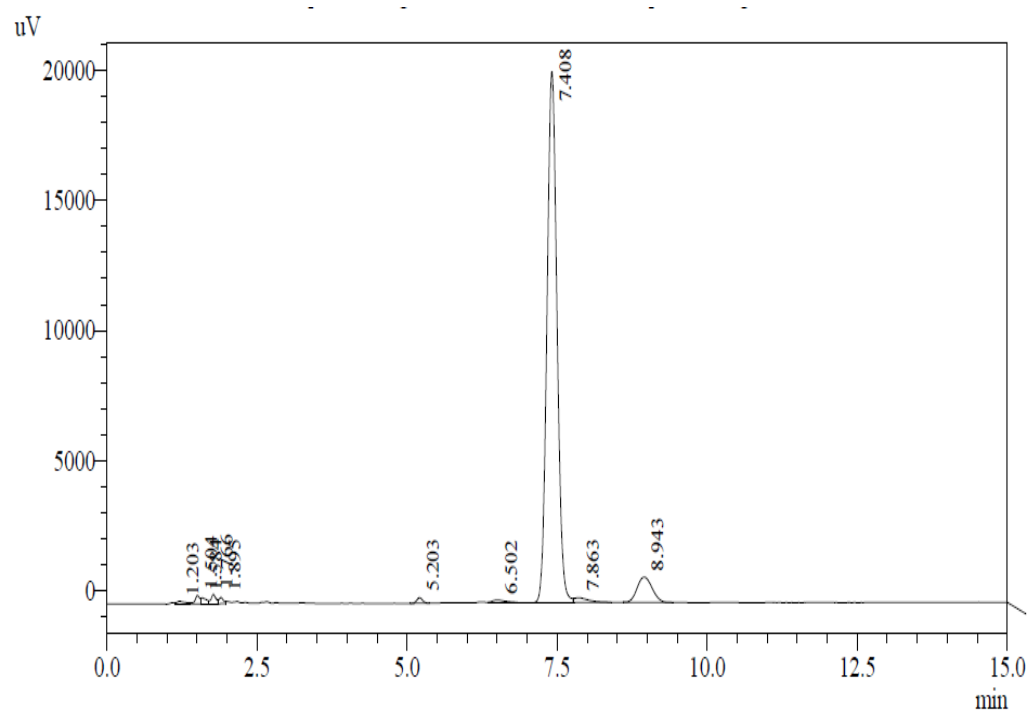


Figure. III.29: Chromatogramme d alpha-tocophérol standard 75 µg/ml.

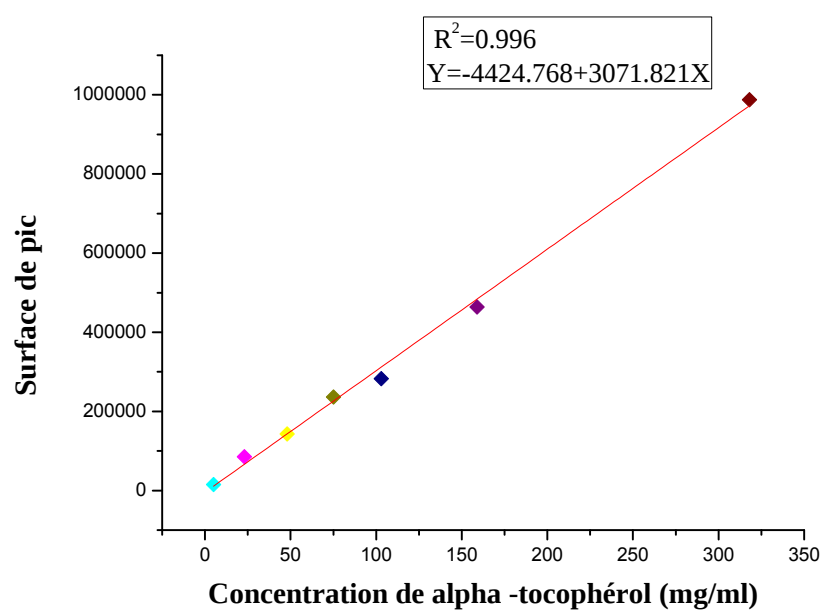


Figure .III. 31 : Courbe d'étalonnage d'alpha-tocophérol.

Table .III.10 : les valeurs des concentrations expérimentale et théorique d'alpha-tocophérol.

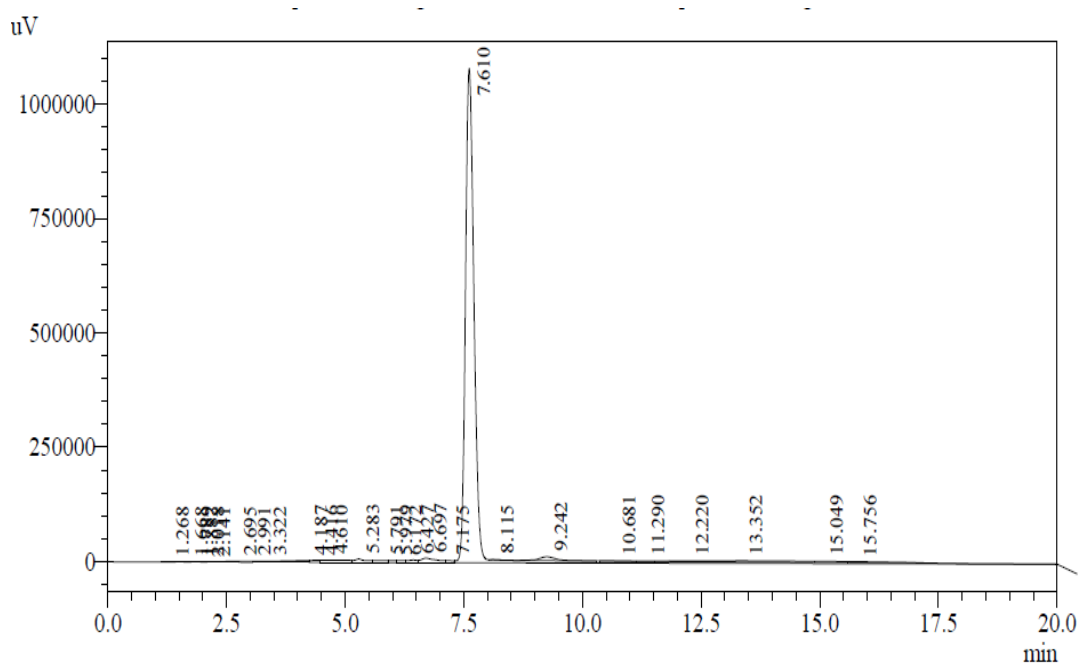
Medicaments commercializes	C _{exp} (mg/ml)	C _{thr} (mg/ml)
Alpha-tocophérol 100mg	5.07	6.57

III.3.1. Analyses de chromatographie par spectroscopiques l'infrarouges :

Les méthodes spectroscopiques infrarouges, une technique d'analyse qui Permet de connaître la composition chimique beaucoup plus rapidement que les dosages Elles permettent des analyses simultanées de divers composants avec une grande rapidité, sur une faible quantité de produit, récupérable si nécessaire dans l'approche descriptive, on ne dispose que des données spectrales, sans aucune autre information complémentaire sur la nature des données.

C'est le cas de l'analyse en composantes principales.

Dans les méthodes prédictives, les données spectrales PIR sont exploitées, dans

**Figure. III.32:** Chromatogramme de vitamine E MAX

Le but de prédire une variable qualitative ou quantitative. [27]

Dispositif FTIR diffère en ce que la source de la source d'énergie est un monochrome "**laser monochromatique source** " laser car il ne contient pas une onde uniformes, et par conséquent du faisceau incident contient toutes les longueurs d'onde moyennes infrarouge 5000-400 cm⁻¹ comme l'appareil est équipé d'un adaptateur - numérique convertisseur

analogique afin de faciliter son intégration à l'analyse des dispositifs de chromatographie dispose également d'appareil FTIR qui analysera des échantillons de petite taille et plus rapide et plus précis que le dispositif normal car il donne un très haut degré de discrimination. [28].

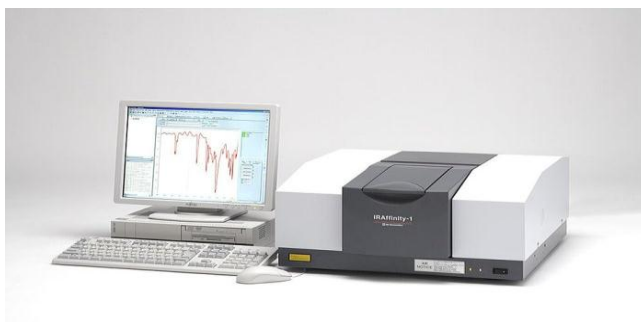
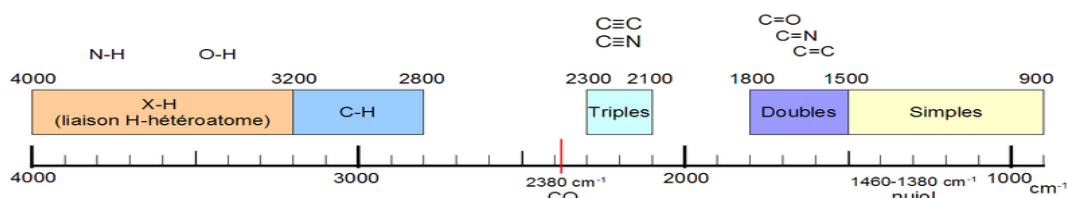


Figure.III.33 :L'image le FTIR situé la détoure VTRS[28].

- Quelques domaines d'absorption correspondant à divers types de liaisons chimiques. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .



Le principe de fonctionnement d'une spectroscopie infrarouge est de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans une molécule [23].

En effet, l'expérience montre que certaines fréquences de vibration, dites « fréquences de groupe », sont caractéristiques de la présence d'un groupement chimique dans la molécule étudiée.

La théorie mécanique des vibrations permet de prévoir l'existence des fréquences de groupe à partir des ordres de grandeur des différents types de constante de force [24].

Ainsi, la spectroscopie infrarouge est puissante pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur leur conformation et leurs éventuelles interactions [25].

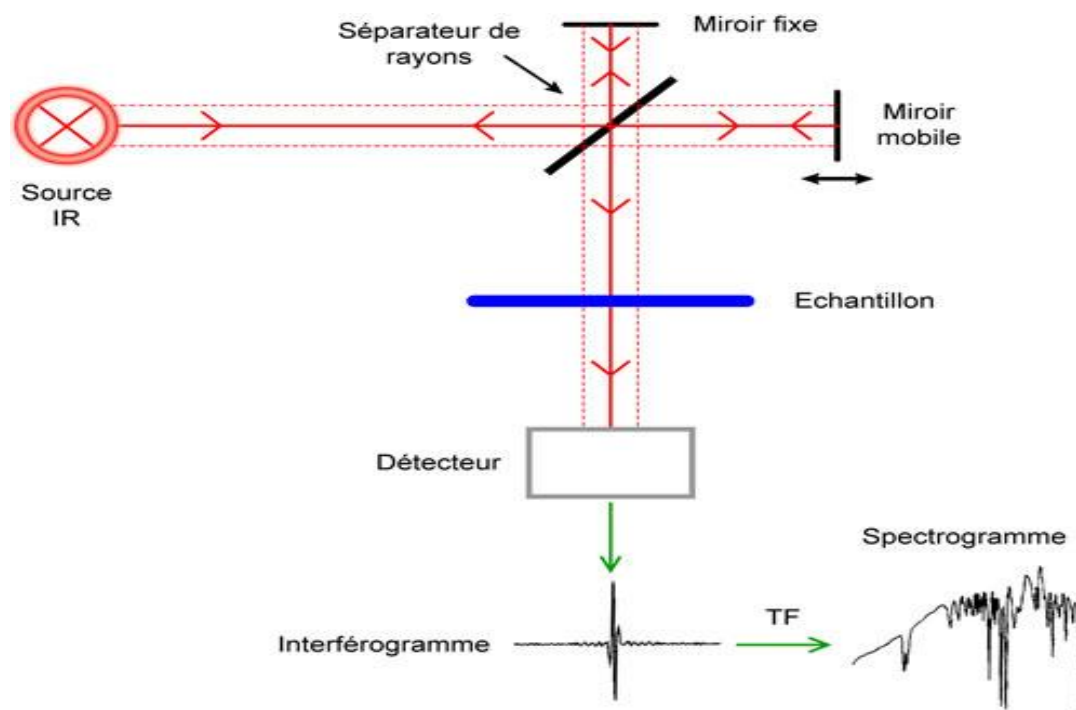


Figure. III. 34: Schéma de principe de spectroscopie d'absorption infrarouge [25].

La figure. III. 34 : représente le schéma de principe du fonctionnement de l'appareil. La source ETC (Electronically Temperature Controlled) EverGlo™ émet dans le centre infrarouge et la totalité du rayonnement est envoyée vers un interféromètre de Michelson, le cœur de l'instrument.

L'intensité du rayonnement de la source est divisée en deux : 50% retournent à la source et 50% (deux fois 25%) sont recombinés de manière cohérente et envoyés vers l'échantillon.

L'intensité des interférences créées par le séparateur de rayons (beamsplitter, semi-réfléchissant composé d'un substrat en KBr recouvert de multiples couches diélectriques, Vectra-Piezo™) est enregistrée par le détecteur (DTGS TEC, Détecteurs Tri Glycine Sulfate Temperature Electronically Controlled) en fonction de la différence de marche induite par le déplacement du miroir mobile (c.-à-d. en fonction du temps) pour constituer un interférogramme.

La transformée de Fourier de cet interférogramme permet d'obtenir un graphe dans l'espace des fréquences qui est directement exploitable.

Il existe des nombreuses configurations différentes pour placer l'échantillon entre le faisceau incident et le détecteur [26], chacune ayant une spécificité propre aux informations recherchées et au type d'échantillon (nature et forme) à analyser.

La figure forme d'onde peut être définie à partir de l'équation suivante :

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda(cm)} \quad (III.1)$$

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda(\mu m)} \quad (III.2)$$

Rayonnement d'énergie peut être calculé à partir de l'équation suivante :

$$E = hc \quad (III.3)$$

Où : Le nombre des ondes et la gravité cm^{-1}

h: La constante de Planck évalué à $6.662 \cdot 10^{-34} \text{ J.s}$.

C : la vitesse de la lumière et estimé à: $3 \cdot 10^8 \text{ m / s}$.

λ : longueur de d'onde et l'unité cm. [29]

Cela signifie que les rayons d'énergie directement proportionnel au nombre de la forme d'onde, et est souvent utilisé en plus du numéro de forme d'onde $\bar{\nu}$ de longueur d'onde

(cm^{-1}) pour localiser l'absorption dans le spectre infrarouge.

III.3.2 Préparation de l'échantillon :

Les échantillons solides peuvent être préparés de quatre manières majeures.

La première d'entre elles est de broyer l'échantillon avec un agent liant (souvent du nujol) dans un mortier avec un pilon. Un film mince de ce broyat est appliqué sur les plaques et mesuré.

La deuxième méthode consiste à une quantité de l'échantillon avec un sel purifié spécialement (comme le bromure de potassium) afin de supprimer les effets de diffusion des gros cristaux.

Ce mélange poudreux est ensuite comprimé dans une presse afin de fournir une pastille translucide au travers de laquelle un faisceau de spectromètre peut passer.

La troisième technique est dite de déposition de film, et est principalement utilisée pour les matériaux polymères.

L'échantillon est tout d'abord dissous dans un solvant non hygroscopique et adéquat. Une goutte de cette solution est déposée à la surface d'une cellule de KBr ou de NaCl.

La solution est ensuite évaporée jusqu'à séchage complet et le film ainsi formé sur la cellule est analysé directement.

Il faut faire attention à ce que le film ne soit pas trop épais, empêchant la lumière de le traverser.

Cette technique permet des analyses qualitatives.

La quatrième méthode est l'utilisation de la microtomie afin de découper un film mince (de 20 à 100 μm) dans un échantillon solide.

C'est l'un des plus importants moyens d'analyse des produits plastiques rejetés, par exemple, car cette technique préserve l'intégrité physique globale de l'échantillon.

Il est important de savoir que les spectres obtenus à partir de différentes méthodes peuvent présenter de légères différences entre eux en raison des états physiques des échantillons [29].

III.3.3 Les Analyse par IR:

Le spectre infrarouges acide ascorbique standard et vitamine C UPSA 1000 mg et Apiscorbut 1000 mg et vitamine C (500 mg).

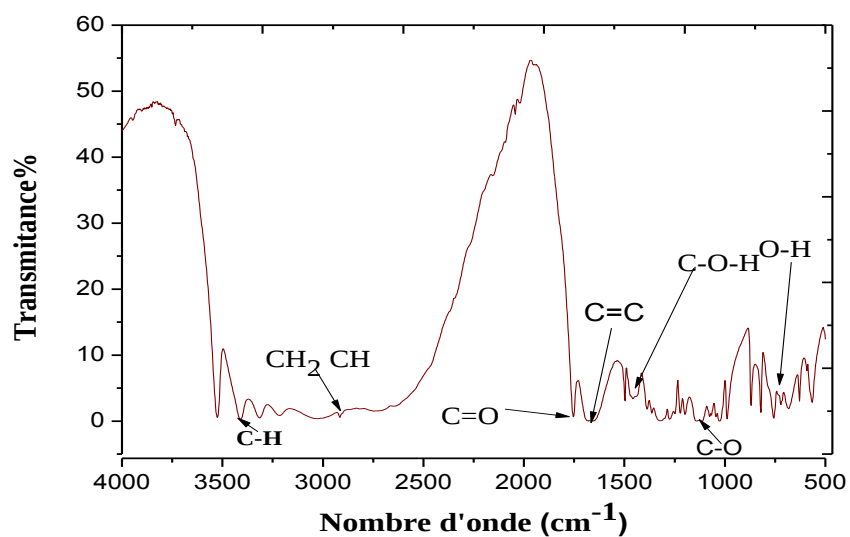


Figure II.35 : spectre infrarouge d'acide ascorbique standard.

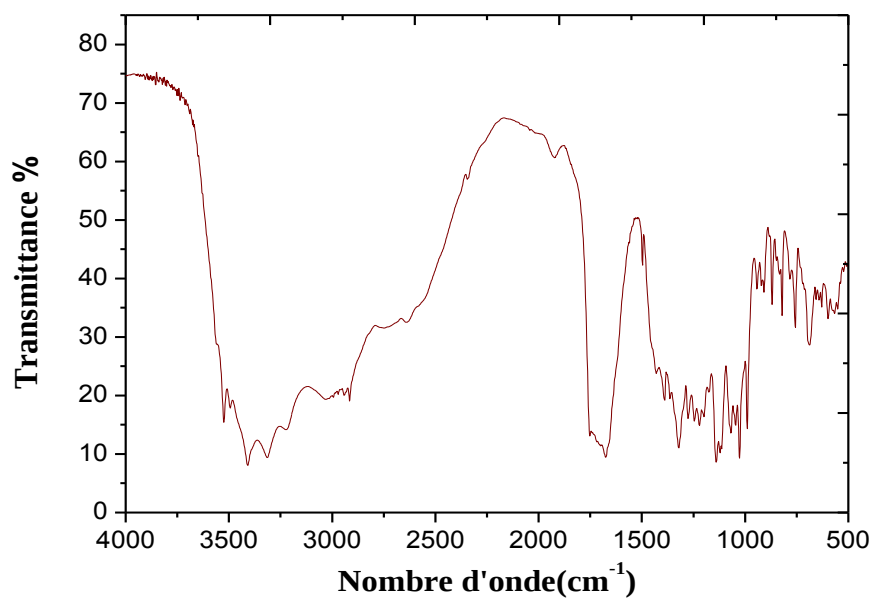


Figure.III.36 :spectre infrarouge de vitamine C UPSA(1000 mg).

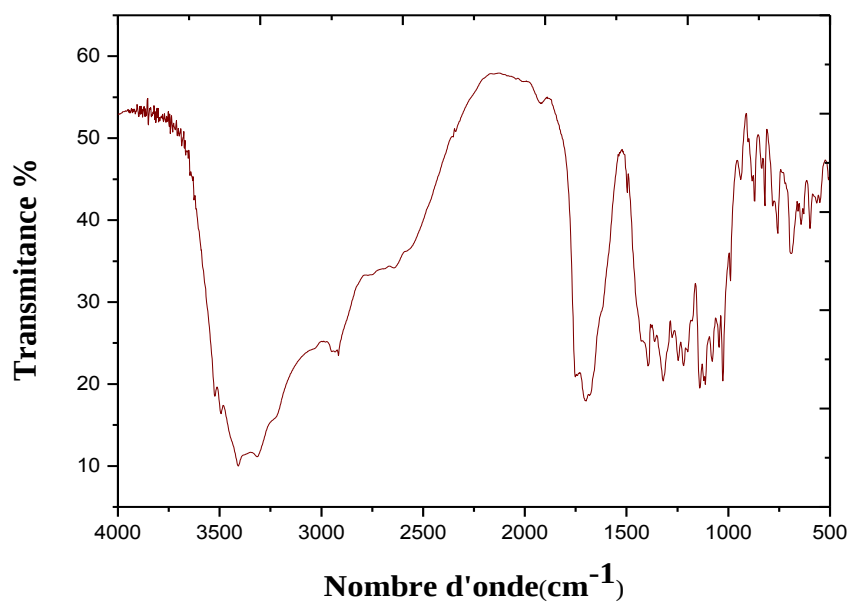


Figure. III.37 : spectre infrarouge devitamine C Apiscorbut (1000 mg).

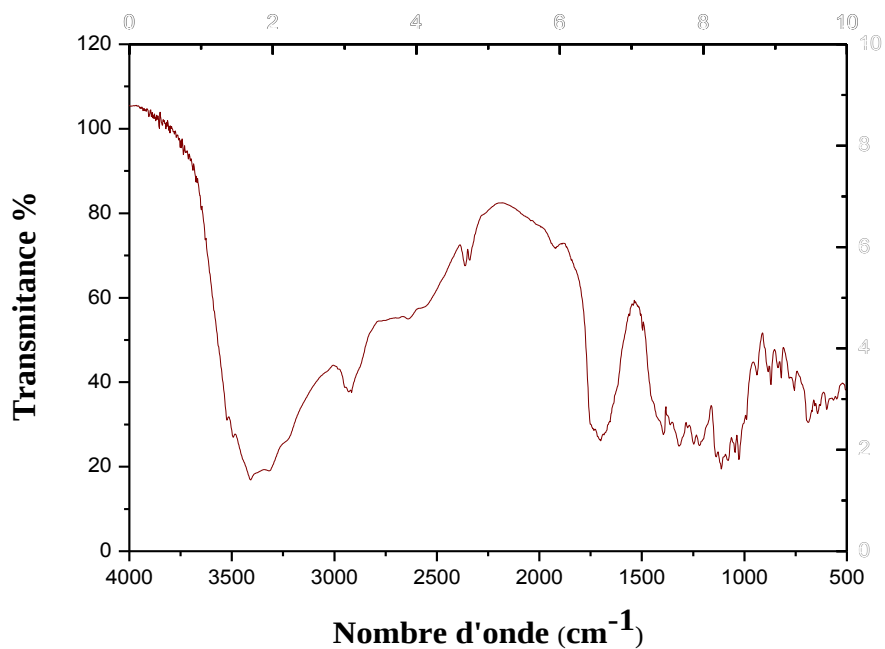


Figure. III.38 : spectre infrarouge de vitamine C (500 mg).

Discussion :

L'analyse du spectre infrarouge du médicament et standard acide ascorbique :

[3267-3333] : paquet faible et une fonction sur de vibration prolongé pour CH.

[3000-2850] : paquet faible et une fonction sur de vibration prolongé pour

CH₂, CH.

[1735-1750]: paquet faible pointu et une fonction sur de vibrations prolongées pour

C = O.

[1630-1680]: paquet la vaste moyenne et une fonction sur de vibration prolongé pour C =

C.

[1395-1440]: paquet de la vaste faible et une fonction de pour C-O –H.

[1000-1250] : paquet large faible et une fonction sur de vibrations prolongées

Pour C-O.

[650-770] : paquet de faible et une fonction sur de vibration de

déformation O- H.

le spectre infrarouge des médicaments suivant l'acide ascorbique et le vitamine C 500 mg de vitamine C 1000 mg portant les mêmes paquet Il n'y a pas paquet C = C dans spectre du vitamine C 500 mg:

[3267-3333]: paquet faible et une fonction sur de vibration prolongé pour CH.

[3000-2850]: paquet moyenne large et une fonction sur de vibration prolongé pour CH₂, CH.

[1735-1750]: paquet faible et une fonction sur de vibration prolongé pour

C = O.

[1630-1680] : paquet faible et une fonction sur de vibration prolongé pour

C = C.

[1395-1440] : paquet vaste moyenne et une fonction vibration de déformation pour C-O –H.

[1000-1250] : paquet doublement large et une fonction sur vibration prolongé pour C-O.

[650-770] : paquet de la vaste moyenne et une fonction sur vibration déformation pour

O- H.

L'analyse des spectres infrarouge des médicaments pour l'acide ascorbique, vitamine C 500 mg, vitamine C 1000 mg

Pénicilline V acide standard et Pénicilline V (100mg).

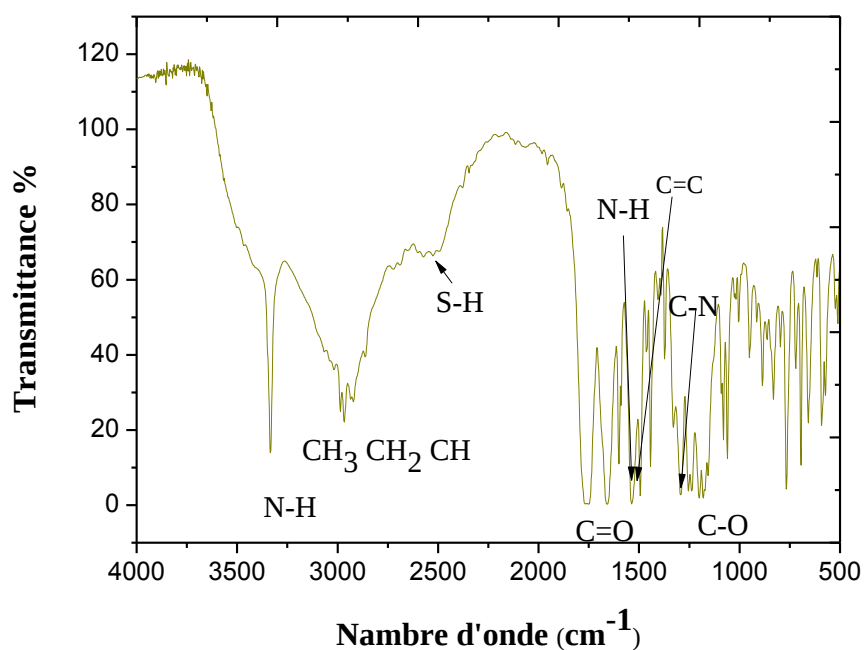


Figure. III.39 : spectre infrarouge de Pénicilline V acide standard.

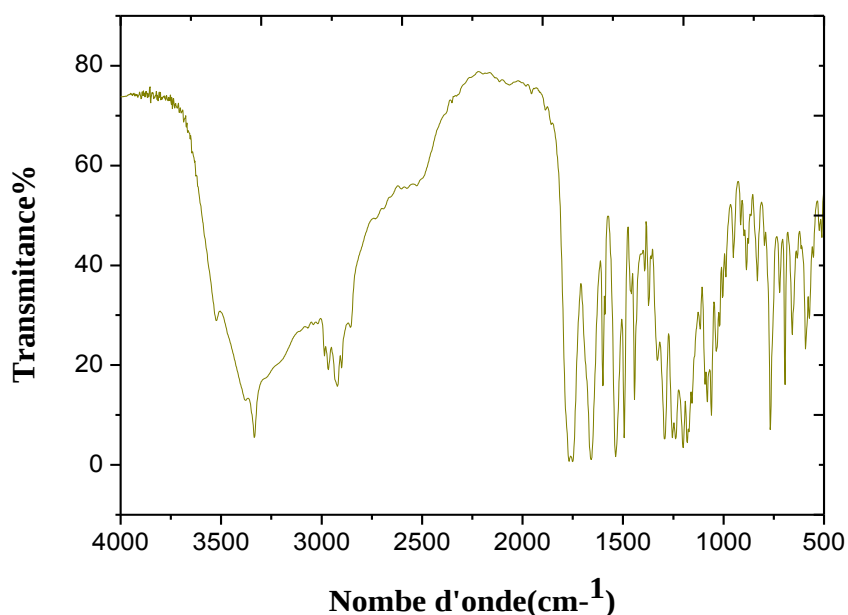


Figure. III.40 : spectre infrarouge de Pénicilline V (100mg).

Discussion:

L'analyse du spectre rayonne infrarouge pénicilline v acide d'un médicament standard les résultats suivants :

[3300-3400] : paquet forte et une fonction de la vibration de déformation pour

2 ° amide NH.

[2850-3000] : Paquet large et double moyen pointu fonction sur vibrations prolongées pour CH₃, CH₂, CH.

[2550-2600] : emballer la fonction de vibration faible pour S- H

[1750-1820] : Paquet est relativement large forte double et la fonction sur prolongé pour C = O.

[1500-1560] : paquet puissant et relativement large et une fonction lapour C-O-H.

[1550-1650] : paquet faiblesse et une fonction sur la vibration de déformation pour N-H₂.

[1260-1000] : paquet forte relativement large et une fonction sur de vibration de prorogé pour C-O.

Amoxicilline Na⁺ standard et Amoxicilline 500mg:

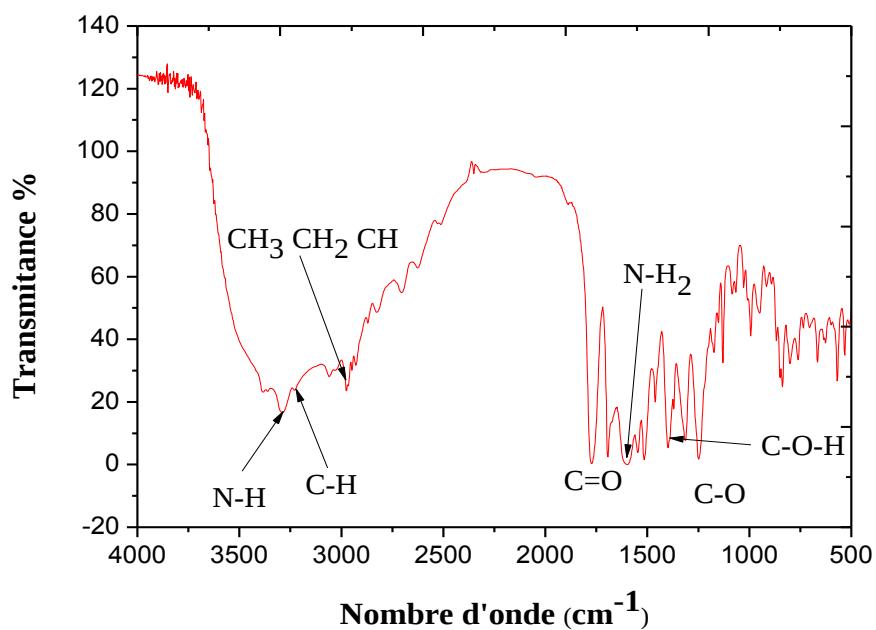


Figure. III.41 : spectre infrarouge d'amoxicilline Na⁺ standard.

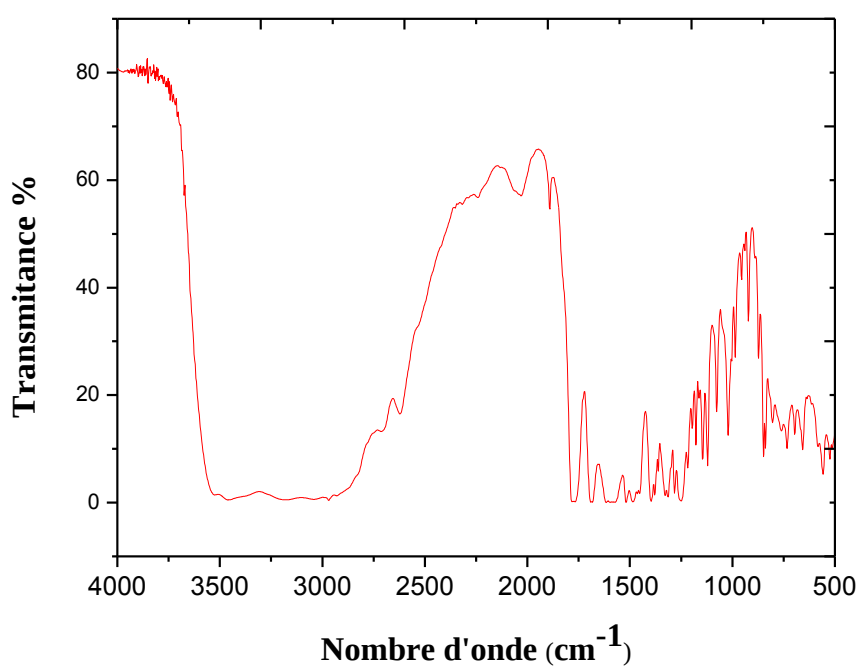


Figure. III.42 : *spectre infrarouge d'amoxicilline (500 mg).*

Discussion :

L'analyse du spectre de l'infrarouge à Amoxicilline sodium médicament standard [3300-3500] : paquet faible fonction sur de vibration de prolonger pour NH.

[3333-3267] : paquet faible large et une fonction de la vibration prolongée

C-H.

[2850-3000] : paquet moyen de la fonction de la vibration prolonger pour

CH₃, CH₂, CH.

[1750-1820] : Paquet est relativement large forte et la fonction vibration de prolonger pour C=O.

[1395-1440] : paquet moyenne pointu et une fonction sur vibration la déformation pour C-O-H.

[1550-1650] : paquet faiblesse et une fonction sur la vibration de déformation pour N-H₂.

[1260-1000] : paquet moyen pointu forte relativement large et une fonction sur vibration de prorogé pour C-O.

L'analyse du spectre à infrarouges Amoxicilline sodium de commercialisé le Médicament standard Amoxicilline également le même paquet.

Amoxicilline 3H₂O standardet Amodex Gé 1g :

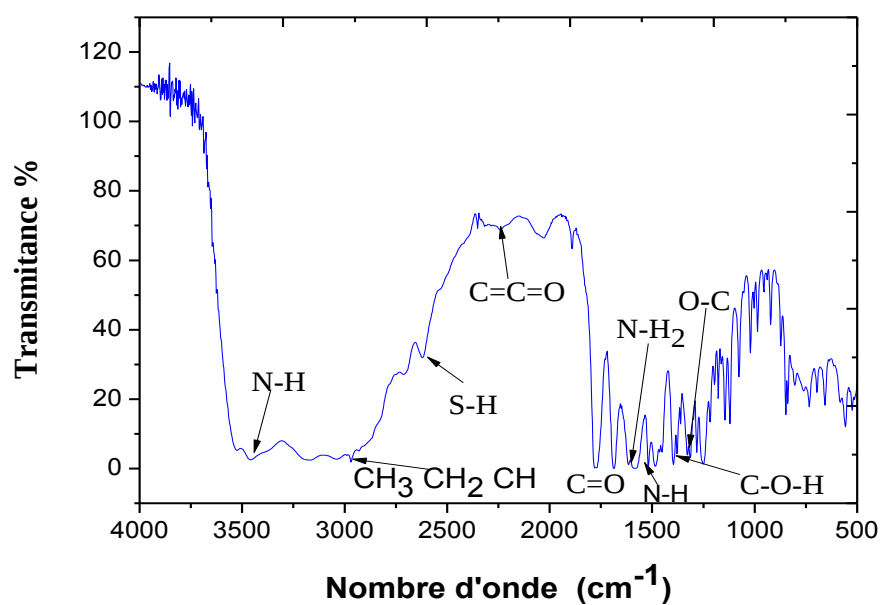


Figure. III.43 : spectre infrarouge d'amoxicilline 3H₂O standard.

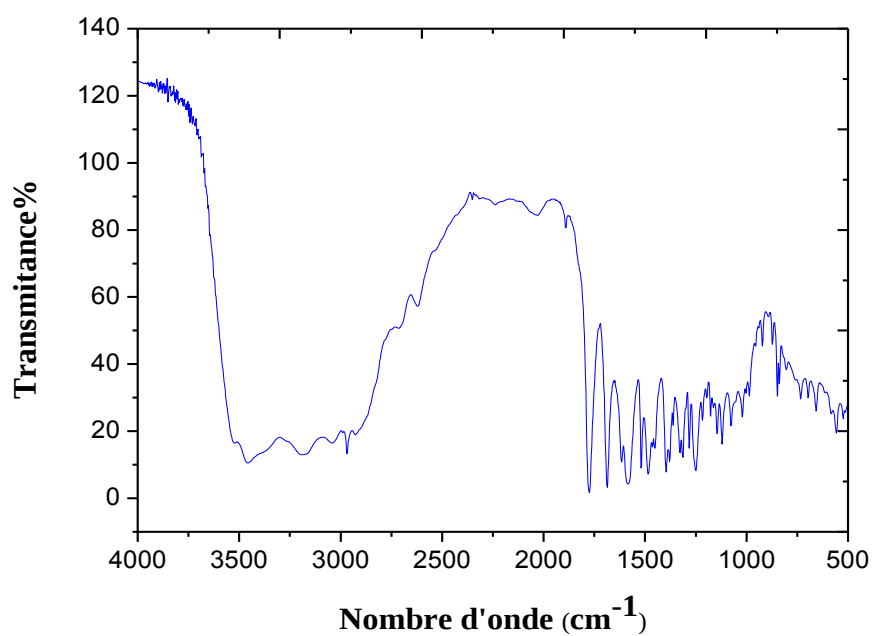


Figure. III.44 : spectre infrarouge d'amodex Gé 1g.

Discussion :

L'analyse du spectre à infrarouges Amoxicilline 3H₂O le médicament standard :

[3400-3500] : paquet faible et une fonction la vibration pour 1° amide NH.

[2850-3000] : paquet faible et une fonction vibration le prorogé pour

$\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH}$.

[2550-2600] : paquet faible pointu et une fonction de vibration de déformation pour S- H

[2100-2270] : paquet faiblesse est fonction la vibration de déformation pour

$\text{C} = \text{C} = \text{O}$.

[1735-175] : paquet moyenne pointu et une Fonction sur vibration prorogé pour

$\text{C} = \text{O}$.

[1550-1650] : paquet une double large moyenne et une Fonction sur vibration prorogé pour NH_2

[1500-1560] : paquet faible pointu et une fonction sur de vibration de déformation pour¹ ° amide NH.

Conclusion générale

Conclusion général

La réponse des médicaments vis-à-vis les maladies liée avec plusieurs facteurs principalement la concentration des composés actifs (pour les pharmacologies la dose des composés actifs). Plusieurs recherches récentes présentes l'effet négatif des médicaments pour leurs applications recommandées, pour cette raison les médecins posent la question sur cette application pharmacologique des médicaments et obligent de changer le médicament ou augmenter la dose pour la réponse. Dans notre étude nous prends ce problème en considération et nous vérifions la dose de quelques médicaments c.-à-d la concentration des composés actifs.

Les résultats de notre travail sont très importantes et présentent des différences entre les valeurs déclarées par le producteur des médicaments (laboratoire de synthèse) et les valeurs déterminées par spectrophotométrie UV-Visible et HPLC.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Peigne J. Le droit du médicament : évolutions récentes. Revue de droit sanitaire et Social 2007 ; 4 : 579-603.
- [2] : D. FOURRIER-REGLAT Karin LATRY, D. Jacques DANGOUMAU, D.Nicholas MOORE, D.Mathieu MOLIMARD. Pharmacologie Générale, EDITION 2006 page : 15-17.
- [3] :<http://fr.wikipedia.org/wiki/Medicament>.
- [4] :L.Jérôme Dumoulin, C. Miloud Kaddar, D.Germán Velásquez .Guide d'analyse économique du circuit du médicament. Organisation mondiale de la Santé Genève, Suisse, 2000/13505—SNPBest-set/SNP—1700page : 153.
- [5]:http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_generiques_5_juin_08.pdf
- [6] :C. Catherine Baude, François Carayon DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Juillet2011 Page: 198-1014.
- [7]:C .Elizabeth Parent Détermination Quantitative D'antibiotique (Chlortétracycline, Oxytétracycline, Tylosine) Dans Quelques Types de Fumiers de Ferme Enrichis Artificiellement. Edition TECHNIP 2009, Page : 17.
- [8] : D. SILVY LAPORTE, Mixtes dans L'étude de La variabilité Pharmacodynamique Des médicaments Antithrombotiques. 10 Mai 2005 Page:56.
- [9]:M., Smalla, K., Short-Term effects of amoxicillin on bacterial communities in manured soil. FEMS Microbiology Ecology, 62 (2007), 290-302.
- [10] : Dr. TERREUX Raphaël, Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. 6 décembre 2010, Page :152.
- [11]: Mr.CHENOUF Ahmed, Mr.NAFTI Yahia, Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions deconservation. 14/06/2008 Page: 27.

[12]:Pr. Agrégé Samir BEN YOUSSEF, LES BETA-LACTAMINES, ENMV ST 2013-2014, Page 47

[13]:Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd ed., Moffatt, A.C., Ed., (Pharmaceutical Press, 1988), p: 463.

[14]:Berger, H. (1990). American Cyanamid Company Report FD 38: Report No .68. Experiment P:-89-27.

[15]: Xuju (Sherry) Xie, Qiang Liu, SteveW. Cui, Food Research International 39(2006) 332-341.

[16]:J.M.B., Anderson, K.L., Rushing, J.E. & Moats, W.A. 2001. Potential for milk containing penicillin

G or amoxicillin to cause residues in calves. Journal of Dairy Science, 84: 126–133.

[17]:ATKINS P., JONES, L. (1998) « CHIMIE, molécules, matière, métamorphoses ». 1060 p. De Boeck Université.

[18]:PIRSON P., BRIBOSIA A., MARTIN C., TADINO A. (2003) Chimie 6è Sciences générales. 264 p. De Boeck éducation secondaire.

[19]: DAMIEN F., DEBRUXELLES Ph., LOUVEAUX M. (2002) « Présentation et Dosage de l'acide ascorbique » ICAFOC – Louvain-La-Neuve.

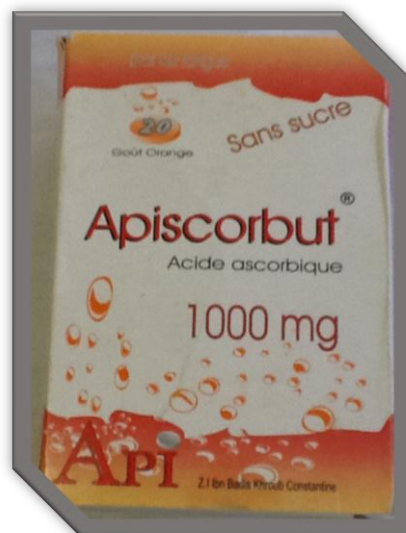
[20]: OP .Heinonen. Albanes , J .Virtamo, Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial , [archive] J Natl Cancer Inst. 1998; Page 440-446.

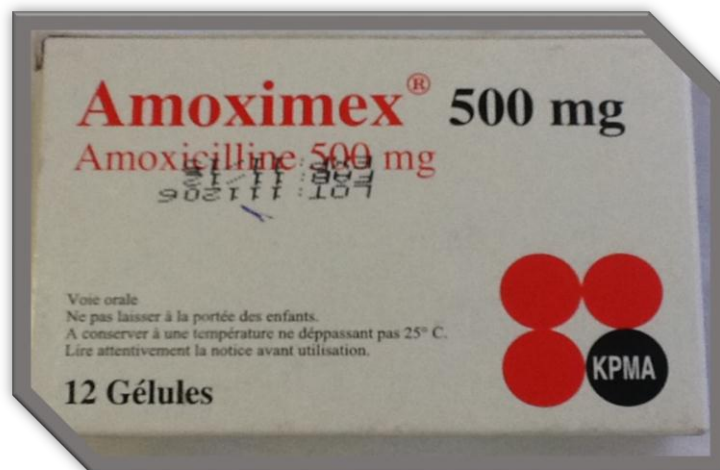
[21]:Harakeh S, Jariwalla R, « NF-kappa B-independent suppression of HIV expression by ascorbic acid », AIDS Res Hum Retroviruses, vol. 13, n° 3, 1997, p. 235-9.

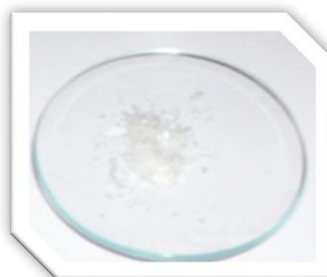
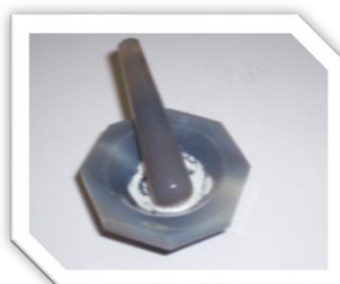
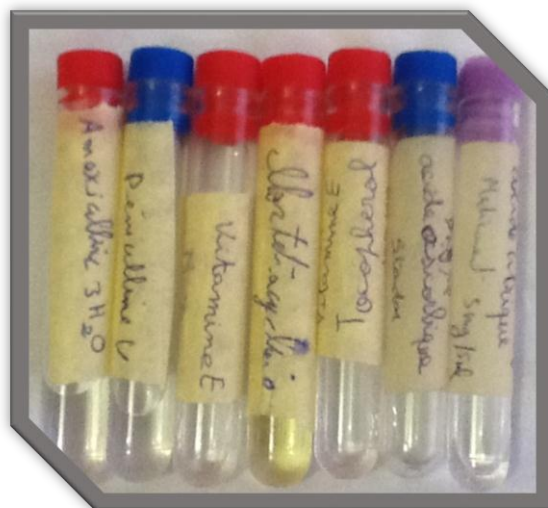
[22]: Code de déontologie Article 3.05.01 Le pharmacien doit subordonner son intérêt personnel à celui de son patient. R.R.Q., 1981, c.10, r.5, a.3.05.01.

- [23]: J. M. BROWN. Molecular Spectroscopy. Oxford University Press, 1998, p.45
- [24]: G. HERZBERG. Molecular Spectra and Molecular Structure. In Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules. D. Van Nostrand Company, Inc., 1945.
- [25]: B. WOJTKOWIAK et M. CHABANEL. Spectrochimie Moléculaire. Technique et Documentation, 1977.
- [26]: H. HAKEN and H. C. WOLF. Molecular Physics and Element of Quantum Chemistry: Introduction to Experiments and Theory. Springer, 1995.
- [27]: L. DELATTRE. Application de La technologie Analytique des Procédés dans L'étude Del' homogénéité de Poudres pour Compression Directe : Edition TECHNIP, 2006-2007, Page : 58- 23.
- [28]: D-AHMIDE KEMICTE MOHAMED SALME. Appareil Analyses le chromatographe : Edition TECHNIP 1961-1962, page 53-55.
- [29]: Mohamed ESSENDUBI Identification et typage par (micro)spectroscopie IRTF délavures du genre cadida origine chimique par, page : 17–22.
- [30]: N. Demirdöven, C. M. Cheatum, H. S. Chung, M. Khalil, J. Knoester, A. Tokmakoff, « Two-dimensional infrared spectroscopy of antiparallel beta-sheet secondary structure », Journal of the American Chemical Society, vol. 126, 2004, p. 79-81 .
- [31]: Art. L5121-1-2 de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des Produits de santé.
- [32]: Gonzalez-Gomez D, Lozano, M, Fernandez-Leon MF, Bernalte MJ, Ayuso MC, Rodriguez AB. Sweet cherry phytochemicals: identification and characterization by HPLC DAD/ESI-MS in six sweet-cherry cultivars grown in Valle del Jerte (Spain). of Food Composition and Analysis 2009; p:533–539.

Annex







Résumé :

L'objectif de notre travail est de vérifier les concentrations des composés actifs de quelques médicaments par l'utilisation des méthodes spectroscopiques à longueur d'onde spécifique à l'aide des appareils, les résultats d'analyse présentent des différences entre les valeurs théoriques et les valeurs pratiques, les valeurs théoriques sont inférieures aux valeurs pratiques calculées.

MOTS Clés : les médicaments, HPLC.

المخلص :

إن الهدف من هذا العمل هو التدقيق والتحقق من تراكيز المركبات الفعالة في بعض الأدوية عن طريق استعمال أجهزة لحساب الطول الموجي وأظهرت نتائج التحاليل اختلاف بين القيم النظرية والتجريبية وكانت التجريبية أقل من النتائج المحسوبة.

الكلمات المفتاحية: جهاز الكروماتوغرافيا, الأدوية.