

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 20 AOÛT 1955 – SIKKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie – Spécialité : Chimie organique

Présenté par :

M^{lle} Si Abderrahmane Kenza

*Contrôle de qualité d'un médicament glucocorticoïde « DONICORT
64 μ G/DOSE » dans le traitement des rhinites allergiques.*

Soutenu le : 06/07/2022

Devant le jury :

Dr	MELAIS NEDJMA	MCB	Université Skikda	Présidente
Dr	KEDJADJA ALLAOUA	MCA	Université Skikda	Examineur
Dr	YAHIA WASSILA	MCA	Université Skikda	Rapporteur

Année Universitaire 2021/2022



Dédicace

Avant tout, je tiens à remercier le bon dieu, et l'unique qui m'offre le courage et la volonté nécessaire pour affronter les différentes de la vie.

À la femme la plus courageuse, sensible, généreuse, la plus belle à mes yeux, à elle qui a su me donner amour et joie de vivre, à celle qui a toujours montrée affection et compréhension à mon égard, ma mère que j'aime.

À l'homme de courage et de force à celui qui a toujours été présent, qui m'a appris les vraies valeurs de la vie à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances, mon père que j'aime.

À ma grand-mère : « Yaya » que dieu la protège.

À ma chère sœur « fattom » et à tout ma famille.

À mon fiancé « Zaki » pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé.

À tous les enseignant(e)s et étudiant(e)s que j'ai connus durant mon parcours d'étude.

À tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin.

À ceux qui combattent pour vivre.

Kenza



REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier Allah le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

En second lieu, j'adresse mes remerciements au directeur de la société BIOGALENIC Mr zouiten Houcine, qu'il m'a permis de postuler dans cette entreprise.

Je remercie également Mr Ferdjiuoi Samir et M Boumaza Lynda chef de laboratoire, pour leurs accueils chaleureux, aides et conseil.

Mes vifs remerciements à mon encadreur : Dr. Yahia Wassila, pour ses précieux conseils et son aide durant tout la période du travail.

Mes sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury Dr. Milais Nedjma, pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury et Dr. Kédjadja Allaoua, d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.

Enfin, je remercie tous les personnes qui ont participé de près et loin à la réalisation de ce travail.

Kenza

Sommaire

Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Sites internet utilisés	
Liste des abréviations	
Introduction générale	1

Première partie : étude bibliographique

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

I.1. Introduction	3
I.2. Définition	3
I.3. Composition d'un médicament	3
I.3.1. Principe actif.....	3
I.3.1.1. Connaissance du principe actif	3
I.3.1.2. Propriétés physiques	4
I.3.1.3. Propriétés chimiques.....	4
I.3.2. Excipient.....	4
I.3.2.1. Adjuvants	5
I.3.2.2. Lubrifiants.....	5
I.3.2.3. Conservateurs.....	5
I.3.2.4. Antioxydants	6
I.3.2.5. Colorants	6
I.3.2.6. Aromatisants	6
I.4. Type des médicaments.....	6
I.4.1. Princeps.....	6
I.4.2. Générique.....	6
I.5. Mécanisme chimique d'un médicament.....	7
I.6. Les formes galéniques	7
I.6.1. Voie orale.....	8
I.6.1.1. Formes solides	8
I.6.1.2. Formes liquides.....	11
I.6.2. Voie parentérale.....	11

I.6.3. Voie rectale	11
I.6.4. Voie ophtalmique.....	12
I.6.5. Voie cutanée	12
I.6.6. Voie sublinguale	13
I.6.7. Voie nasale.....	13
I.7.Origine des médicaments	13
I.7.1. Origine végétale.....	13
I.7.2. Origine animale.....	14
I.7.3. Origine synthétique.....	14
I.7.4. Origine biogénétique.....	14
I.8. Dénomination des médicaments	14
I.8.1. Un nom chimique.....	15
I.8.2. Une dénomination commune internationale (DCI)	15
I.8.3. Un nom de spécialité (ou noms de marque)	15
I.9. Classes des médicaments	16
Références bibliographiques	18

Chapitre II : la maladie d'allergie et son traitement

II.1. Introduction	19
II.2. Les grands types d'allergies	19
II.3. Les différentes formes d'allergie.....	20
II.4. Forme nasale : la rhinite allergique	20
II.5. Les causes de la rhinite allergique.....	21
II.6. Les types de la rhinite.....	21
II.6.1. La rhinite saisonnière : le rhume des foins	21
II.6.2. La rhinite persistante	22
II.6.3. Les polypes nasaux.....	22
II.6.4. La sinusite.....	23
II.7. Les symptômes de la rhinite.....	23
II.7.1. La rhinite allergique	23
II.7.2. Les polypes nasaux.....	24
II.7.3 La sinusite.....	24
II.8. Traitement de la rhinite	25
II.8.1. Traitement de la rhinite allergique	25

II.8.2. Traitement de polypes nasaux	25
II.8.3. Traitement de la sinusite.....	26
II.9. Les médicaments utilisés dans le traitement de la rhinite allergique	26
❖ <u>les corticoïdes</u>	26
➤ Les effets des corticoïdes	26
➤ Les formes pharmaceutiques des corticoïdes	27
❖ <u>Les glucocorticoïdes</u>	28
➤ Rôle et fonctions	28
➤ Activités thérapeutiques	29
❖ <u>Budésonide (donicort®)</u>	29
➤ Stéréochimie.....	30
➤ Mécanisme d'action.....	30
➤ Cas d'usage	31
Références bibliographiques	32

Chapitre III : Méthodes et techniques utilisées

III.1. Introduction.....	33
III.2. Objectif d'étude	33
III.3. Vérification de l'aspect	34
III.3.1. Principe	34
III.3.2. Critères d'acceptation.....	34
III.3.3. Matériels et produits utilisés	34
III.3.4. Mode opératoire	34
III.4. Détermination de l'uniformité de la dose délivrée	35
III.4.1. Principe	35
III.4.2. Critères d'acceptation.....	35
III.4.3. Matériels et produits utilisés	35
III.4.4. Mode opératoire	36
III.5. Détermination de la densité	37
III.5.1. Critères d'acceptation.....	37
III.5.2. Matériels et produits utilisés	37
III.5.3. Mode opératoire	38
III.6. Détermination du pH.....	38
III.6.1. Critères d'acceptation.....	38

III.6.2. Matériels et produits utilisés	38
III.6.3. Mode opératoire	39
III.7. Identification et dosage du principe actif budésonide dans DONICORT par HPLC	39
III.7.1. principe.....	39
III.7.2. Critères d'acceptation.....	40
III.7.3. Matériels et produits utilisés	41
III.7.4. mode opératoire.....	43
III.7.5. Préparation de la phase mobile	43
III.7.6. Préparation des solutions.....	43
III.7.7. La phase stationnaire.....	44
III.8. Dosage et identification du conservateur le sorbate de potassium par HPLC	45
III.8.1. Principe	45
III.8.2. Critères d'acceptation.....	45
III.8.3. Matériels et produits utilisés	46
III.8.4. mode opératoire.....	47
III.8.5. Préparation de la phase mobile	47
III.8.6. Préparation des solutions.....	47
III.8.7. injection des échantillons sur HPLC	49
Références bibliographiques	50

Deuxième partie : étude expérimentale

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1.Introduction.....	51
IV.2.Vérification de l'aspect et la couleur	51
IV.3. Détermination de l'uniformité de la dose délivrée	51
IV.4. Détermination de la densité	54
IV.5. Détermination du pH	54
IV.6. Identification et dosage du PA dans DONICORT par HPLC	55
IV.7. Dosage et identification du sorbate de potassium par HPLC	57
IV.8.Conclusion	59
Conclusion générale.....	60
Annexe	

Liste des tableaux

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<i>Tableau I.1 :</i>	Exemples d'excipients liquides.	5
<i>Tableau I.2 :</i>	Formes galéniques les plus courantes.	8

Chapitre III : Méthodes et techniques utilisées

<i>Tableau III.1:</i>	Matériels et produits utilisés lors de l'essai de l'uniformité de la dose délivrée.	32
<i>Tableau III.2:</i>	Matériels et produits utilisés lors pour détermination de la densité.	34
<i>Tableau III.3:</i>	Matériels et produits utilisés pour la détermination du pH.	35
<i>Tableau III.4 :</i>	Les différents matériels et produits utilisés lors d'identification et dosage par HPLC.	38
<i>Tableau III.5 :</i>	les conditions d'opérateurs d'appareil HPLC.	40
<i>Tableau III.6 :</i>	matériels et produits utilisés lors d'identification et dosage sorbate de potassium par HPLC.	43
<i>Tableau III.7:</i>	les conditions opératoires de L'HPLC.	44

Chapitre IV : Résultats et discussions

<i>Tableau IV.1 :</i>	Résultats de l'uniformité de la dose délivrée pour chaque flacon du lot 42.	50
-----------------------	---	----

Tableau IV.2 :	Les valeurs obtenues du dosage de la solution standard par HPLC.	52
Tableau IV.3 :	Les valeurs obtenues du dosage de la solution essai par HPLC.	53
Tableau IV.4 :	Les valeurs obtenues du dosage de sorbate de potassium standard par HPLC.	54
Tableau IV.5 :	Les valeurs obtenues du dosage de sorbate de potassium essai par HPLC.	55

Liste des figures

Chapitre I : Généralité sur les médicaments

	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
<i>Figure I.1 :</i>	Fabrication des comprimés : différentes possibilités.	9
<i>Figure I.2 :</i>	Illustration d'une dénomination portée sur une boîte d'un médicament DONICORT.	16

Chapitre II : la maladie d'allergie et son traitement

<i>Figure II.1 :</i>	Quelques types d'allergie.	19
<i>Figure II.2:</i>	les causes d'allergie.	21
<i>Figure II.3 :</i>	les polypes nasaux.	23
<i>Figure II.4 :</i>	la stéréochimie de budésonide.	30

Chapitre III : Méthodes et techniques utilisées

<i>Figure III.1 :</i>	Boîte du médicament «DONICORT-64µg/dose- Budésonide ».	33
<i>Figure III.2 :</i>	six boîtes du médicament «DONICORT- 64µg/dose- budésonide ».	34
<i>Figure III.3:</i>	syringe filtré.	36
<i>Figure III.4:</i>	l'ultrason.	36
<i>Figure III.5:</i>	balance électronique liée à une imprimante.	36
<i>Figure III.6 :</i>	pycnomètre.	37
<i>Figure III.7 :</i>	mesurée la masse du pycnomètre.	38

Figure III.8:	l'appareil du pH mètre utilisé.	39
Figure III.9:	Installation de l'appareil de HPLC utilisé pendant le dosage.	40
Figure III.10:	budésonide standard, poudre cristalline, blanche.	42
Figure III.11:	la colonne chromatographique de HPLC.	44
Figure III.12:	Sorbate de potassium granulé.	47
Figure III.13:	injection des échantillons dans les vials du L'HPLC.	49

Chapitre IV: Résultats et discussions

Figure IV.1 :	Images des lots qui analysée au laboratoire (Lots 42-43-44-45-46-48).	51
Figure IV.2 :	les 10 flacons utilisés du DONICORT.	52
Figure. IV.3 :	Chromatogramme obtenue par HPLC de la dose délivrée.	52
Figure. IV.4 :	Chromatogramme obtenue par HPLC de la solution standard.	55
Figure. IV.5 :	Chromatogramme obtenue par HPLC de la solution essai.	56
Figure. IV.6 :	Chromatogramme obtenue par HPLC de sorbate de potassium standard.	57
Figure. IV.7 :	Chromatogramme obtenue par HPLC de sorbate de potassium essai.	58

Sites internet utilisés

- 1: <https://pharmacie-oasis.fr/conseils/la-rhinite-focus-sur-la-rhinite-allergique/>
- 2: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/troubles-du-nez-et-des-sinus/polypes-nasaux>
- 3: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-medicaments/2500168-cortisone-corticoide-definition-effets-infiltration-creme-definition-liste-medicament-indication-ordonnance/>
- 4: <https://www.aquaportail.com/definition-9642-gluocorticoide.html>
- 5 : <https://www.google.fr/maps/place/Biogalenic/>.

Liste des abréviations

- °C : Degré Celsius
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale
- **HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance
- **µg / ml** : Microgramme / Millilitre
- **ml / min** : Millilitre / Minute
- **µg** : Microgramme
- **µg/pulvé** : Microgramme par pulvérisation
- **µl** : Microlitre
- **µm** : micromètre
- **min** : Minute
- **S** : second
- **ml** : Millilitre
- **g** : Gramme
- **mg** : milligramme
- **mg/l** : milligramme par litre.
- **g/mol** : gramme par mole
- **mm** : Millimètre
- **min** : Minimum
- **max** : Maximum
- **moy** : Moyenne
- **nm** : Nanomètre
- **PA** : Principe actif
- **PE** : Pharmacopée Européenne
- **BBF** : bulletins des bibliothèques de France.
- **pH** : Potentiel Hydrogène
- **TR** : Temps de rétention
- **Std** : standard
- **Ess** : essai
- **Pulvé** : pulvérisation
- **UV** : ultra-violet

Présentation de la société BIOGALENIC



Création

Fondé en 1999, BIOGALENIC s'étend aujourd'hui sur 8000 m² comptant une gamme de plus de 90 produits avec un effectif de 380 employés dont 60% des universitaires, lui permettant de produire pas moins de 40 millions d'unités de vente par an.

Implantation

La « SARL BIOGALENIC » se situe dans la zone industrielle Zighoud Youcef 25200 Constantine.

Objectifs

Grace à un groupe de professionnels dans le domaine pharmaceutique, BIOGALENIC réalise les produits pharmaceutiques qui rivalisent avec les molécules issues des compétences internationales.

Développer dans la mesure de nos possibilités et compétences les substances médicamenteuses en réponse aux besoins prioritaires de nos patients. Fournir au secteur de la pharmacie des médicaments génériques avec une assurance qualité contrôlée et un approvisionnement approuvé pour la CNAS.



Activités de la société BIOGALENIC

Ses activités servent à la fabrication de différentes formes de médicaments à savoir :

- ❖ Formes sèches non antibiotiques (Comprimés, gélules, sachets et granulés pour suspensions buvable).
- ❖ Liquide non stérile à usage oral.
- ❖ Liquides non stériles à usage nasal (solutions nasales).
- ❖ La diversité des équipements permet de satisfaire toutes les demandes dans un environnement de bonnes pratiques de fabrication, le savoir faire acquis naturellement à assurer l'engagement qualité sur tous les produits fabriqués. Ainsi que le contrôle de qualité des matières premières et des produits finis.





Introduction générale

Introduction générale

Nos conditions de vie ont beaucoup évolué en peu de temps, notre organisme est quelque peu "désorienté" et développe d'avantage d'allergies.

Les allergies dont nous souffrons sont le fruit d'une réaction exagérée et inadaptée de l'organisme vis à vis de l'environnement. Elles sont devenues progressivement des pathologies de développements.

La rhinite allergique est une maladie chronique des voies respiratoires. Sa prévalence augmente d'années en années. C'est une plainte fréquente des patients au comptoir de l'officine.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de la rhinite allergique, on trouve les glucocorticoïdes qui sont des médicaments puissants qui combattent l'inflammation et agissent avec le système immunitaire. Le corps fabrique en fait ses propres glucocorticoïdes. Ces hormones ont de nombreuses fonctions, telles que contrôler la façon dont vos cellules utilisent le sucre et les graisses et freiner l'inflammation.

Le budésonide est un médicament anti-inflammatoire (glucocorticoïde) utilisé entre autres pour le traitement de l'asthme, la rhinite non infectieuse (y compris la rhinite allergique et les autres allergies) et pour le traitement et la prévention des polypes nasaux. Il est également utilisé pour soigner la maladie de Crohn.

Notre travail se base sur une meilleure connaissance des phénomènes allergiques liés aux pollens des plantes, de moisissures, de substances sur les poils ou la peau d'animaux ou d'autres particules et des mécanismes réactifs de l'organisme humain, ainsi que contrôler la qualité physicochimique du médicament antiallergique afin de vérifier que les produits pharmaceutiques soient conformes aux normes et aux règlements imposés.

C'est dans ce contexte de contrôle de qualité que mon stage de fin d'étude afin d'obtenir le diplôme de master en chimie organique, a été envisagé au sein du laboratoire de production pharmaceutique BIOGALENIC.

L'objectif étant de réaliser des tests de vérification de la qualité d'un médicament glucocorticoïde « DONICORT 64µg/dose – budésonide » utilisé dans le traitement des

rhinites allergique. Ces tests sont basés sur l'analyse qualitative et quantitative par des méthodes physico-chimiques.

A cette fin je propose de suivre le plan d'étude suivant :

La première partie (une étude bibliographique) est subdivisée en 2 chapitres :

- **Le premier chapitre** donne un aperçu sur les médicaments, leurs compositions, leur origine ainsi que leur classification.
- **Le second chapitre** présente la maladie d'allergie et son traitement.

La deuxième partie (une étude expérimentale) comporte 2 chapitres :

- **Le troisième chapitre** consiste à présenter l'ensemble des méthodes et techniques expérimentales utilisées dans le cadre de cette étude.
- Les résultats expérimentaux, les interprétations et les discussions sont regroupés dans **le quatrième chapitre**.

Mon travail se termine par une conclusion générale et une annexe.



Première partie : étude bibliographique



Chapitre I :

Généralité sur les médicaments

1.1. Introduction

Les médicaments tiennent une place active dans la société et la vie des personnes de nos jours, différents effets sur la santé sont observés. Les médicaments prescrits par les médecins lors d'une consultation, sont destinés à avoir des effets positifs en rapport à la maladie du patient. Ce qui améliore nos conditions de vie, soulageant la douleur occasionnée (ou la prévenant).

1.2. Définition

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques [1].

1.3. Composition d'un médicament

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est constitué par un ou plusieurs principes actifs et des substances auxiliaires, dites excipients [2].

1.3.1. Principe actif

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou un animal par des moyens pharmacologiques [3].

1.3.1.1. Connaissance du principe actif

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent

lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physico-chimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme [2].

I.3.1.2. Propriétés physiques

La connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse.

I.3.1.3. Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques sont essentielles pour l'étude de la stabilité : il faut savoir comment le principe actif résiste aux variations de température et d'humidité et quelle peut être l'influence sur lui de l'oxygène de l'air et de la lumière. Ces propriétés permettent par la suite de suivre l'évolution de la formation des produits de dégradation dans des conditions normales de conservation et de fixer la durée limite d'utilisation du médicament.

I.3.2. Excipient

C'est tout composant, autre que le principe actif, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. En contribuant ainsi aux certaines propriétés du produit telles que la stabilité, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. Une seule propriété est commune à tous les excipients, ce que le galéniste recherche avant tout, c'est l'inertie chimique [2].

Tableau I.1 : Exemples d'excipients liquides [2].

Huiles végétales et minérales	Exemples
Alcools	Éthylique, méthylique, benzylique, isopropylique
Polyols	Propylène-glycol, glycérol, diéthylène-glycol.
Éthers / Cétones	Éthylique, phénoxyéthanol. / Acétone, méthyléthycétone
Esters / Dérivés chlorés	Acétate, benzoate, propionate de glycols / Chloroforme

Les excipients se trouvent dans des différentes catégories selon le rôle qui joue vis-à-vis du principe actif, on distingue :

1.3.2.1. Adjuvants

Les adjuvants sont les diluants qui permettent de compléter le volume lorsque celui de principe actif est insuffisant. Ils s'agissent des poudres inertes diverses : amidon, sels minéraux (NaCl), cellulose...etc. Ils existent d'autres qui permettent de réduire la force de compression tels que les gommes, ou de recouvrir les médicaments comme la gélatine [4].

1.3.2.2. Lubrifiants

Les lubrifiants ou glissants rendent les grains plus fluides, l'empêchent d'adhérer. Ils sont utilisés sous formes d'une solution organique comme le polyéthylène-glycol, l'huile de vaseline, les acides gras...etc.

1.3.2.3. Conservateurs

Les conservateurs fixent la durée limite d'utilisation du médicament et permettent une longue conservation, généralement à l'abri de l'air, de la lumière et de l'humidité.

1.3.2.4. Antioxydants

Les antioxydants sont utilisés pour augmenter la durée de vie des médicaments, en retardant l'oxydation des principes actifs et des excipients pendant toute la durée de vie prévue pour le médicament.

1.3.2.5. Colorants

Les colorants entrent dans la composition des médicaments pour en rendre l'administration plus agréable.

1.3.2.6. Aromatisants

Les arômes sont des produits ou des substances destinés à être introduits dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur, à l'exception des substances ayant exclusivement une saveur sucrée, acide ou salée [2].

1.4. Type des médicaments

1.4.1. Princeps

C'est la copie originale du médicament, appelé par son nom commercial. Un médicament de référence est un médicament avec lequel le nouveau produit est censé être interchangeable dans la pratique chimique.

1.4.2. Générique

C'est une copie d'un médicament princeps tombé dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présenté sous la même forme pharmaceutique. Il doit être un équivalent thérapeutique au produit princeps et est de ce fait interchangeable, il doit en outre présenter un avantage économique [5].

1.5. Mécanisme chimique d'un médicament

Lorsqu'un médicament atteint une cible (ou un récepteur), une liaison va s'établir. Celle-ci n'est possible que pour une forme et des propriétés physico-chimiques précises du médicament. La liaison formée peut être une liaison forte, appelée liaison covalente mais elle est généralement une interaction faible.

Selon la finalité d'un médicament, on peut souhaiter obtenir un effet temporaire ou un effet à plus long terme. Lorsqu'un effet temporaire est souhaité de façon à pouvoir mettre fin à l'action pharmacologique, on préfère un médicament formants des liaisons faibles avec le récepteur.

L'affinité et les effets qui découlent des interactions faibles sont irréversibles, et le médicament devient inactif aussitôt que sa concentration dans les fluides extracellulaires décroît. Ces liaisons peuvent être d'origine très variable :

- Les interactions ioniques (ou électrostatiques).
- Les interactions ion-dipôle et dipôle –dipôle.
- Les liaisons hydrogène.
- Les interactions hydrophobes.
- Les interactions de Van der Waals (forces de London, Keesom ou Debye).
- Les complexations par transfert de charge. Des interactions de ce type sont considérées à l'origine de l'intercalation de certains médicaments antimalariques aromatiques, tels que la chloroquine [6].

1.6. Les formes galéniques

La substance active devient un médicament après transformation sous une forme adaptée à l'usage thérapeutique, qui est la forme galénique¹. Elle dépend de la façon dont est administrée la substance et doit permettre au malade et à son médecin une manipulation

¹ Galénique : terme dérivant du nom du médecin Galien (Galenus en latin).

commode du principe actif (dosage précis, bonne conservation). La pharmacie galénique s'occupe de la fabrication de formes adaptées à l'administration et des contrôles de qualité [7].

Tableau I.2 : Formes galéniques les plus courantes [2].

Voie	Formes principales
Orale	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses
Parentérale	Solutions aqueuses
Rectale	Suppositoires
Ophthalmique	Solutions aqueuses
Cutanée	Pommades et solutions
Sublinguale	Comprimés
spray	Liquide et suspension

1.6.1. Voie orale

Aussi appelée per os, est la voie d'administration la plus simple et la plus utilisée. Le médicament absorbé par l'appareil digestif, est transformé dans le foie, puis passe dans la circulation sanguine pour arriver vers les organes où il exerce son action [8].

Les formes destinées à la voie orale se subdivisent en formes solides et en formes liquides.

1.6.1.1. Formes solides

- **Comprimés** : sont des préparations solides contenant une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus par compression un volume constant de particules. Plusieurs catégories des comprimés peuvent être distinguées :

- **Comprimés non enrobés** : comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couche multiples disposés parallèlement ou concentriquement.
- **Comprimés enrobés** : sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses (la gélatine); quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit **pelliculé**.
- **Comprimés à libération modifiée** : sont enrobés ou non. Ils sont préparés avec des substances auxiliaires spéciales. Le but est de modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs. L'intérêt de ces formes est de réduire le nombre de prises pour les principes actifs à demi-vie biologique très courte [2].

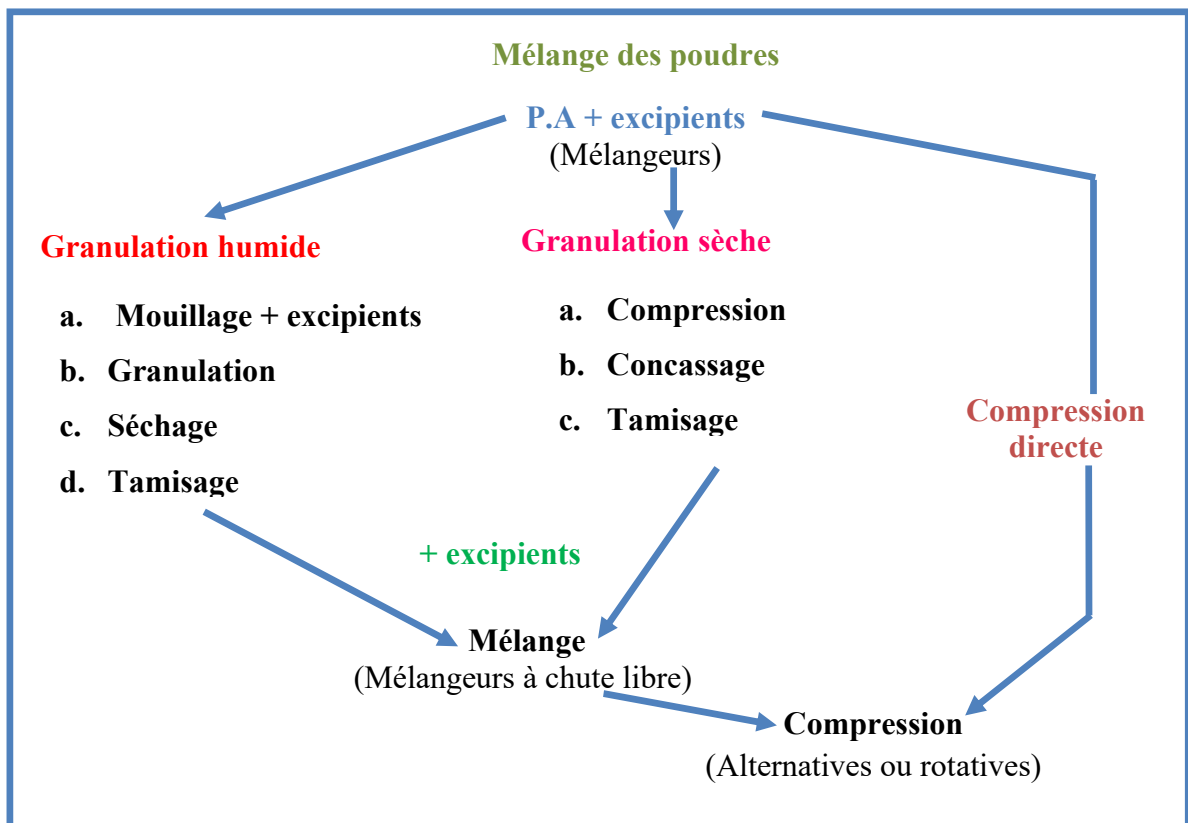


Figure I.1 : Fabrication des comprimés : différentes possibilités [4].

- **Capsules** : sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substances actives. L'enveloppe est à base de gélatine pratiquement pure avec une faible teneur en eau (12 à 15 % environ), des colorants et des conservateurs autorisés. Plusieurs catégories des capsules peuvent être distinguées :
- **Capsules à enveloppe dure ou gélules** : l'enveloppe se compose de deux cupules cylindriques s'emboîtant très exactement l'une dans l'autre. Les deux demi-cupules sont très minces et parfaitement calibrées et ne peuvent donc être fabriquées que mécaniquement et à une très grande échelle.
 - **Capsules à enveloppe molle** : comportent une enveloppe plus épaisse. Généralement, les enveloppes sont formées, remplies et fermées au cours d'un même cycle de fabrication et leur composition peut parfois contenir un principe actif.
 - **Capsules gastro-résistantes** : sont obtenues, soit en enrobant les capsules dures ou molles d'une enveloppe gastro-résistante, soit en remplissant les capsules dures avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un revêtement gastro-résistant.
 - **Capsules à libération modifiée** : sont des capsules dures ou molles dont le contenu et/ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse ou le lieu de libération du ou des principes actifs.
 - **Les cachets** : sont des capsules dont l'enveloppe était composée d'amidon.
- **Poudres** : peuvent s'agir de poudres simples ou de poudres composées, les principes actifs étant dilués ou non dans une poudre inerte telle que le lactose ou du sucre.
- **Granulés** : sont des préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations.
-

1.6.1.2. Formes liquides

- **Emulsions** : sont des liquides contenant en suspension des gouttelettes très fines d'un autre corps, avec lequel ils ne peuvent pas se mélanger. L'agent émulsionnant pouvant être par exemple la gomme arabique, la gomme adragante, la gélose, la pectine, les lécithines...etc [2].
- **Suspensions** : sont des liquides contenant un principe actif sous forme de particules solides non dissoutes.
- **Sirops** : sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse [9,2].

1.6.2. Voie parentérale

C'est la voie directe car elle évite le passage par le tube digestif. Sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps [6]. Parmi lesquelles on cite :

- **Injectables** : sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des substances actives et des excipients dans de l'eau [9,2].

1.6.3. Voie rectale

C'est une voie qui permet l'absorption et le transfert rapide des principes actifs dans la circulation sanguine. Les préparations rectales destinées à être administrées en vue d'une action locale ou systémique, ou a des fins de diagnostic [8,2].

- **Suppositoires** : sont des préparations unidoses solides, ils contiennent un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou qui fond à la température du corps.
- **Capsules rectales** : sont des capsules molles de forme légèrement allongée comme les suppositoires. Elles contiennent un principe actif dispersé dans un excipient

pâteux ou liquide, souvent une huile à laquelle est ajouté un émulsionnant pour faciliter la diffusion dans l'ampoule rectale [2].

1.6.4. Voie ophtalmique

Les préparations ophtalmiques sont des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et ou les conjonctives, ou à être introduites dans le sac conjonctival. La principale forme destinée à la voie ophtalmique est : oculaire est la forme collyre.

- **Collyres** : sont des solutions ou des suspensions stériles, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs et destinées à l'instillation oculaire. Lorsque la stabilité l'exige, les substances médicamenteuses peuvent être présentées sous forme sèche et stérile à dissoudre ou à mettre en suspension dans un liquide stérile approprié immédiatement avant l'emploi [2].

1.6.5. Voie cutanée

Une application cutanée est une préparation semi-solide qui est destinée à être appliquée sur la peau afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs.

Plusieurs catégories de préparations semi-solides pour application cutanée peuvent être distinguées:

- **Pommades** : se composent d'un excipient monophasé dans le quel peuvent être dispersés des substances liquides ou des solides.
- **Crèmes** : sont des préparations multi phases composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse [2].
- **Gels** : sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés [9].

1.6.6. Voie sublinguale

Le médicament est à laisser fondre sous la langue, elle est caractérisée par une action rapide grâce à la pénétration directe du médicament dans la circulation sanguine sans passer par le foie. [8] Parmi les préparations buccales on peut citer :

- **Comprimés sublinguaux** : sont des préparations uni doses solides destinés à être appliquées sous la langue en vue d'une action systémique [9].

1.6.7. Voie nasale

La voie nasale est la voie d'administration de médicaments au niveau du nez et des cavités nasales.

Différentes formes galéniques sont possibles :

- goutte nasale ;
- spray nasal ;
- pommade nasale ;
- solution pour lavage nasal ;
- poudre nasale ;
- crème nasale ;

L'action des médicaments pris par voie nasale peut être locale ou générale (systémique).

1.7. Origine des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

1.7.1. Origine végétale

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

Parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : comme la quinine et la morphine.
- Les gommes.
- Les glycosides : exp : digoxine.

1.7.2. Origine animale

- Extraits de sang humain.
- Hormones polypeptidiques extractives. Exp : insuline.
- Enzymes. Exp : trypsine, chymotrypsine.
- Substances diverses obtenues par techniques de génie génétique. Exp : hormones de croissance.

1.7.3. Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés obtenus, par :

- Synthèse totale.
- Hémisynthèse, expemple : certaines pénicillines.

1.7.4. Origine biogénétique

Les méthodes de « génie génétique » sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention de médicaments : elles permettent de faire fabriquer par des cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes qui sont des substances naturelles polypeptidiques présentant toute les caractéristiques de leur modèle humain ; exemple : les hormones de croissance, l'insuline humanisées ou modifiée et les anticorps [1].

1.8. Dénomination des médicaments

Chaque médicament possède au moins trois noms :

- Un nom chimique.
- Une dénomination commune internationale.
- Un nom de spécialité (ou nom de marque).

I.8.1. Un nom chimique

La dénomination chimique est élaborée à l'aide de règles de nomenclature très strictes éditées par l'IUPAC ; elle est la traduction de la formule développée. Parfois, elle se réfère à la nomenclature des abstracts chimiques, qui répertorient tous les produits faisant l'objet d'une publication depuis 1965, avec un numéro dit, CASRN.

I.8.2. Une dénomination commune internationale (DCI)

La dénomination commune internationale est attribuée par l'OMS, qui est l'institution spécialisée de l'ONU pour la santé. Les DCI sont généralement construites à partir d'un segment clé, qui permet de repérer l'activité principale du produit. La dénomination des médicaments génériques est soit la DCI suivie d'un nom du laboratoire, soit un nom de fantaisie qui est suivie de Gé.

I.8.3. Un nom de spécialité (ou noms de marque)

Les noms de spécialité ou noms de marque font appel à l'imagination et à la créativité des commerciaux en vue de vendre un maximum de composés.

On trouve enfin des dénominations nationales ou même parfois des noms de code, attribués par le centre de recherche d'une firme, avant commercialisation [6].

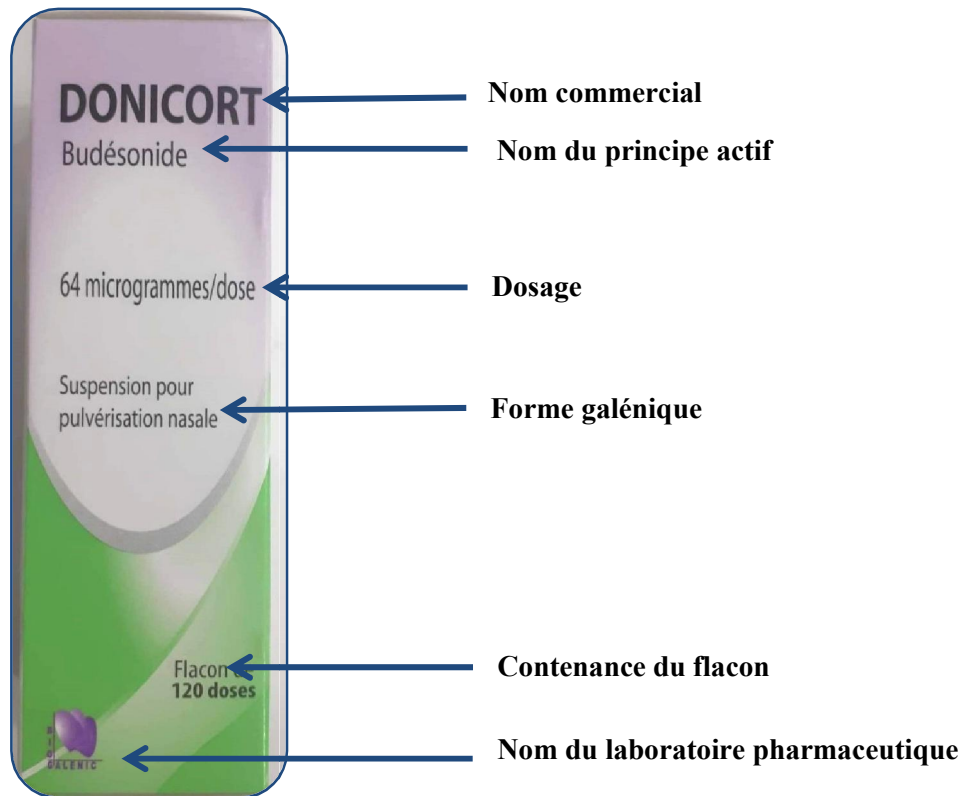


Figure I.2. : Illustration d'une dénomination portée sur une boîte d'un médicament DONICORT (exemple d'un médicament de laboratoire de production pharmaceutique BIOGALENIC).

I.9. Classes des médicaments

Les médicaments sont classés en familles thérapeutiques, c'est-à-dire en grands principes d'action thérapeutiques :

- **les anesthésiants** : pour obtenir une anesthésie locale ou générale, en forme topique ou injectable.
- **Les analgésiques** : contre la douleur.
- **Les antidépresseurs** : traitent la dépression.
- **Les antidiurétiques** : diminuent la sécrétion des urines.
- **Les anti-inflammatoires** : contre l'inflammation.
- **Les antihistaminiques** : contre l'allergie.

- **Les antihypertenseurs** : luttent contre l'hypertension.
- **Les antipyrétiques** : contre la fièvre.
- **Les antiviraux** : contre les virus
- **Les antitussifs** : contre la toux.
- **Les anxiolytiques** : qui réduisent l'anxiété.
- **Les broncho-dilatateurs** : dilater les bronches.
- **Les diurétiques** : augmentent la sécrétion d'urine et diminue la tension.
- **Les laxatifs** : stimulent la défécation.
- **Les psychotropes** : pour le traitement des malades psychiatriques.
- **Les sédatifs** : calmants qui diminuent l'activité d'un organe.
- **Les antibiotiques** : détruisent ou bloquent la croissance des bactéries.
- **Les antidiabétiques [6]**.

Références bibliographiques

- [1] M. Moulin, A. Coquerel, Pharmacologie. 2^{ème} édition **2002** ; p 11 et 12.
- [2] A. Le Hir†, J.C Chaumeiln, D. Brossard, Préface de Pr. M.-M. Jano, Pharmacie Galénique « Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments ». 9^{ème} édition **2009** ; p 234-358.
- [3] J.M. Aiache, E. Beyssac / J.-M. Cardot, V. Hoffart / R. Renoux , , Initiation à la connaissance d'un médicament. 5^{ème} édition **2008** ; p11 et 12.
- [4] M. VAUBOURDOLLE, Médicament. 3^{ème} édition **2007** ; p 171.
- [5] M. Defranceschi, Chimie et médicaments. **2011** ; p 9, 25 et 26.
- [6] H. LÜMANN, K. MOHR, A. ZIEGLER, Atlas de poche de pharmacologie. 2^{ème} édition **2001** ; p8.
- [7] Y.C. Masson III, Livre pharmacie galénique. 8^{ème} édition.
- [8] Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition.



Chapitre II :

*La maladie d'allergie et son
traitement*

II.1. Introduction

L'allergie est une maladie globale qui provoque des symptômes variés tels que : l'asthme, le rhume des foins (rhinite), la conjonctivite, l'eczéma, l'urticaire, le choc allergique. L'allergie se manifeste quand l'organisme « rencontre » l'allergène, par ingestion, par inhalation, par contact cutané.

II.2. Les grands types d'allergies et leurs causes

- **alimentaires** : lait de vache, œuf, arachide, moutarde, poisson, fruits à coque, kiwi...
- **respiratoires** : acariens, moisissures, pollens, chats, chiens, rongeurs et chevaux...
- **de contact avec la peau** : composants des cosmétiques, lessives, métaux...
- **professionnelles** : latex, farine, ciment, formol
- **médicamenteuses** : antibiotiques, produits anesthésiques ...

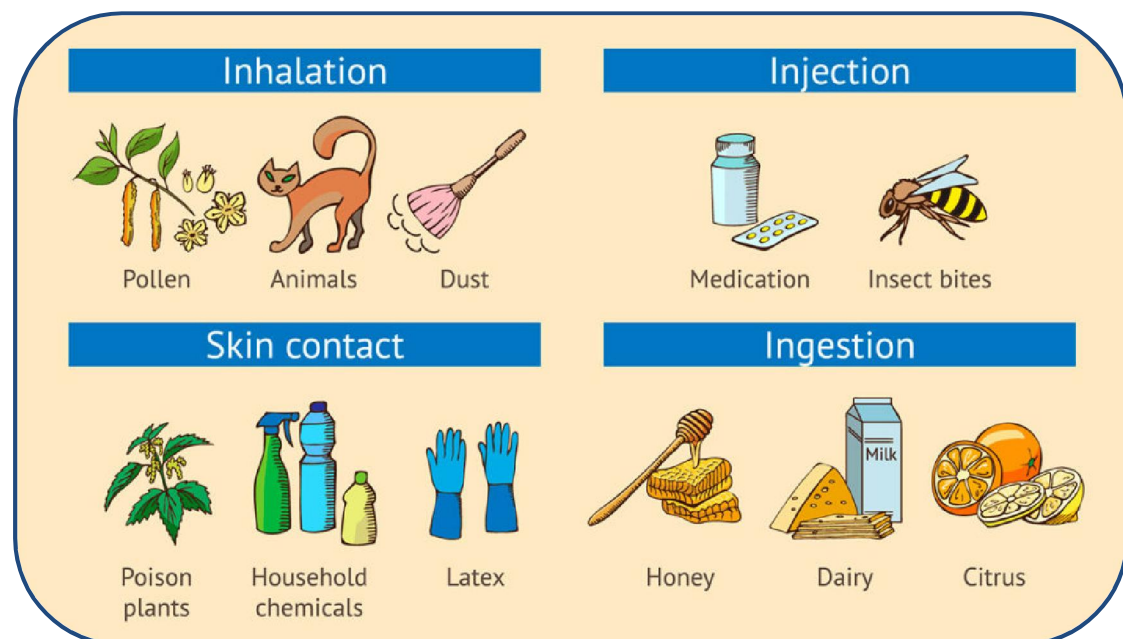


Figure II.1 : Quelques types d'allergie.

II.3. Les différentes formes d'allergie

Les allergies peuvent se manifester de façons très variées. Elles peuvent toucher tous les organes :

- **forme nasale:** rhinite allergique ou "rhume des foins" ;
- **forme respiratoire:** crise d'asthme ;
- **forme oculaire:** conjonctivite allergique ;
- **forme cutanée:** exanthème, urticaire, dermatite atopique ; œdème de quincke se traduisant par un gonflement de certaines régions du corps, notamment du visage (lèvres, paupières); choc anaphylactique (malaise général) nécessitant un traitement d'urgence.

II.4. Forme nasale : la rhinite allergique

La rhinite allergique se caractérise par des éternuements à répétition, le « nez qui coule », des chatouillements dans le nez, des larmolements et une irritation des yeux. Lorsqu'elle est causée par le pollen, on l'appelle rhinite saisonnière ou, plus communément, rhume des foins.

Ces symptômes résultent d'une sensibilisation anormale et d'une réaction excessive du système immunitaire envers une substance étrangère au corps nommée allergène. Selon la personne, il pourra s'agir du pollen des plantes, de moisissures, de substances sur les poils ou la peau d'animaux ou d'autres particules. Lorsque cette substance entre en contact avec les yeux ou les voies respiratoires de la personne allergique, le système immunitaire met en branle une réaction inflammatoire. De l'histamine et d'autres substances inflammatoires sont alors « inutilement » libérées. Cette réaction entraîne la dilatation des vaisseaux sanguins et l'augmentation des sécrétions liées à l'apparition des symptômes de rhinite allergique [1].

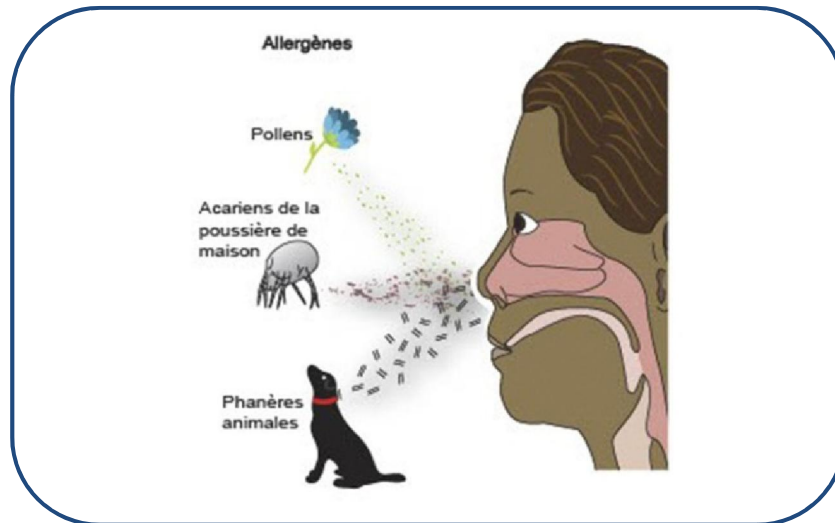


Figure II.2: les causes d'allergie.

II.5. Les causes de la rhinite allergique

Il arrive que le système immunitaire chargé de lutter, entre autres, contre les micro-organismes, comme un corps étranger à éliminer. Lorsque la substance allergisante (par exemple des grains de pollen) entre en contact avec des cellules des muqueuses, certaines cellules voisines libèrent dans le sang de l'histamine, un composé qui provoque les manifestations de l'allergie. L'histamine occupe de nombreuses fonctions dans le corps humain. Elle intervient dans la sécrétion gastrique, la régulation de la vigilance et joue un rôle majeur dans le déclenchement des réactions allergiques. On la trouve dans tous les tissus de l'organisme, mais plus particulièrement dans les poumons, le foie et la peau.

II.6. Les types de la rhinite

II.6.1. La rhinite saisonnière : le rhume des foins

La rhinite allergique saisonnière (rhume des foins) est le plus souvent causée par des allergènes de la plante, qui varient selon la saison. Les allergènes végétaux courants comprennent les suivants :

- Au printemps: les pollens d'arbre (exemple : chêne, orme, érable, aulne, bouleau, genévrier, olivier)

- En été: pollens d'herbe (p. ex., cynodon, fléole, chiendent, dactyle, Johnson) et les pollens d'herbacées en été (p. ex., Chardon de Russie, plantain anglais)
- En automne: autres pollens d'herbes (p. ex., ambroisie).

La rhinite allergique est parfois due à des spores mycosiques aéroportées et variée aussi selon les régions.

II.6.2. La rhinite persistante

La rhinite persistante est consécutive à une exposition tout au long de l'année à des allergènes inhalés à la maison (p. ex., les fèces acariens de la poussière, blattes, fragments de poils ou de plumes d'animaux) ou à une forte réactivité aux pollens de plante durant plusieurs saisons.

II.6.3. Les polypes nasaux

Les polypes nasaux sont des excroissances fréquentes qui surviennent au niveau de la paroi des fosses nasales et des sinus. Un polype a la texture d'un grain de raisin (sans pépin ni peau). Ces formations sont bénignes, et n'augmentent pas le risque de développer un cancer.

Les polypes peuvent se manifester à l'occasion d'une infection nasale ou des sinus. Dans ce cas, ils sont temporaires, et ils disparaissent une fois l'infection traitée.

Parfois, les polypes se forment lentement et persistent. On parle alors de polypose nasale.

La polypose nasale est une maladie chronique inflammatoire de la muqueuse caractérisée par la présence de polypes bilatéraux. L'origine de cette pathologie est encore mal connue. La polypose nasale concerne 2,1% de la population. Cette pathologie débute généralement à l'âge adulte.

L'allergie et l'asthme constituent les principaux facteurs de risque d'apparition de polypes nasaux [2].



Figure II.3 : les polypes nasaux

II.6.4. La sinusite

La sinusite est une inflammation des sinus, les cavités osseuses du visage et du crâne. Le plus souvent, la sinusite est une complication aiguë des rhinopharyngites, ou des rhinites allergiques, parfois des abcès dentaires. Chez les personnes qui fréquentent assidûment les piscines, l'irritation liée aux produits chlorés de désinfection de l'eau peut favoriser l'apparition d'une sinusite. Le tabagisme, la pollution, l'exposition à des vapeurs irritantes peuvent également contribuer à l'apparition d'une sinusite.

Il existe deux types de sinusites, les sinusites aiguës et les sinusites chroniques :

- Les **sinusites aiguës** : elles sont de courte durée (pas plus de 4 semaines) et peuvent être liées à un rhume, une allergie ou aux polluants de l'environnement. Elles sont souvent d'origine virale.
- Les **sinusites chroniques** : elles peuvent durer plus de 12 semaines, correspondent souvent à une sinusite aiguë non traitée et sont souvent liées à des allergies.

II.7. Les symptômes de la rhinite

II.7.1. La rhinite allergique

- Le nez qui pique, qui coule et des sécrétions très liquides ;
- des démangeaisons, des larmoiements et des rougeurs aux yeux ;
- des éternuements en série ;
- une congestion nasale ;
- une tension dans la région des sinus ;
- des maux de gorge, une voix rauque ou une toux ;
- des démangeaisons dans la gorge ou le palais ;

- une altération du goût, de l'odorat et de l'acuité auditive (surtout chez les enfants) ;
- de la fatigue, de l'irritabilité et de l'insomnie, lorsque les symptômes durent plusieurs jours.

II.7.2. Les polypes nasaux

- Des éternuements;
- Une congestion nasale;
- Une obstruction nasale;
- Un écoulement du nez dans l'arrière-gorge;
- Des douleurs faciales;
- Un écoulement nasal important (ou rhinorrhée) ;
- Une diminution, voire une perte d'odorat (ou anosmie) ;
- Des démangeaisons oculaires;
- Une infection chronique des sinus.

Lorsque les polypes sont volumineux ou nombreux, ils peuvent bloquer les conduits nasaux, et entraîner des difficultés pour respirer par le nez.

II.7.3 La sinusite

Les différents symptômes d'une sinusite, aiguë ou chronique sont :

- Douleur faciale : sensation douloureuse de pression au-dessus des sourcils, au nez, aux joues, autour et derrière les yeux;
- Congestion nasale;
- Sécrétions nasales jaunâtres ou verdâtres, épaisses et purulentes pour les infections bactériennes;
- Sécrétions nasales claires pour les infections virales;
- Fièvre légère et malaise générale;
- Diminution ou perte d'odorat.

II.8. Traitement de la rhinite

II.8.1. Traitement de la rhinite allergique

Ces traitements ne soignent pas la rhinite, ils ont pour but d'arrêter ou limiter les symptômes d'allergie, et améliorer ainsi la qualité de vie. Et en aucun cas ils ne doivent se substituer aux mesures préventives.

Une fois le diagnostic posé par un médecin, celui-ci peut vous prescrire, en fonction de vos symptômes :

- antihistaminiques
- corticoïdes
- bronchodilatateurs
- auto-injecteurs d'adrénaline

II.8.2. Traitement de polypes nasaux

- Corticostéroïde
- Parfois, chirurgie

Les corticoïdes en pulvérisations nasales ou en comprimés oraux peuvent diminuer ou supprimer les polypes. L'excision chirurgicale des polypes est nécessaire s'ils obstruent les voies respiratoires ou causent des infections fréquentes des sinus.

Les polypes ont tendance à récidiver, à moins que les irritations, l'allergie ou les infections sous-jacentes ne soient contrôlées. Les corticoïdes en aérosol peuvent réduire ou éviter les récurrences. Le médecin peut devoir surveiller périodiquement la personne par une endoscopie (observation dans le nez avec une sonde d'observation fine et souple ou rigide) pour évaluer et traiter des troubles persistants ou récidivants. Les personnes présentant des symptômes sévères causés par des polypes récurrents peuvent devoir subir une exérèse ou une chirurgie réparatrice de certaines parties de leurs sinus. La plupart des interventions chirurgicales sont réalisées avec un endoscope (sonde d'observation flexible).

Si les polypes provoquent des épisodes répétés de sinusite, ces épisodes peuvent être diminués par le dupilumab, un anticorps monoclonal (anticorps produit en laboratoire à partir de cellules vivantes). Le dupilumab peut permettre de rétrécir les polypes [2].

II.8.3. Traitement de la sinusite

Une sinusite virale part toute seule au bout de quelques jours, On va simplement donner des médicaments qui diminuent les symptômes, comme du paracétamol contre les douleurs. Certains patients prennent des anti-inflammatoires d'eux-mêmes, mais attention, ça peut diminuer les défenses immunitaires et donc ça peut aggraver les symptômes." Les lavages de nez peuvent aussi aider. "Les corticoïdes peuvent être une bonne idée en spray, associés à un décongestionnant nasal." Dans le cas d'une sinusite bactérienne, "des antibiotiques sont nécessaires en plus des médicaments anti-symptomatiques". Les lavages de nez devraient se pratiquer quotidiennement 2 fois par jour, pour éviter les complications bronchiques.

II.9. Les médicaments utilisés dans le traitement de la rhinite allergique

❖ les corticoïdes

Habituellement, le terme "**corticoïdes**" se réfère aux hormones de synthèse, fabriquées en laboratoire et inspirées de cette hormone naturellement produite par l'organisme humain. Par extension, le terme "**cortisone**" est utilisé par le grand public pour désigner ces médicaments. Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens contrairement aux anti-inflammatoires "classiques" tels que le Voltarène®, le Profenid® ou l'Advil® qui sont eux des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

➤ Les effets des corticoïdes

Les corticoïdes ou "corticostéroïdes" ont des effets sur les réactions métaboliques de l'organisme, une action anti-inflammatoire luttant contre les processus

d'inflammations, et aussi une activité immunosuppressive, c'est-à-dire diminuant les réactions de défense de l'organisme, recherchées parfois dans certaines maladies auto-immunes. Ils peuvent être utilisés en médicaments à prendre par la bouche, mais aussi sous forme de produits injectables, par voie veineuse dans certaines situations d'urgence et aussi locale dans les articulations en cas de rhumatismes. Ils ont néanmoins de nombreux effets indésirables, ce qui limite généralement leur utilisation à des cures courtes, lorsqu'il ne s'agit pas de maladie inflammatoire chronique. On distingue :

- Les corticoïdes à effets courts, comprenant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.
- Les corticoïdes à effets intermédiaires, comprenant la triamcinolone et la paraméthasone.
- Les corticoïdes à effets prolongés, comprenant la bétaméthasone, la dexaméthasone et le cortivazol [3].

➤ **Les formes pharmaceutiques des corticoïdes**

On trouve la cortisone sous de multiples formes :

- La prise sous forme de comprimés est la plus fréquente ;
- Les corticoïdes sont aussi disponibles en spray, forme adaptée pour traiter des maladies comme l'asthme ou la laryngite.
- Sous forme de crème, il s'agira plutôt de traiter des pathologies dermatologiques.
- Des injections intra-articulaires sont administrées pour traiter des problèmes rhumatismaux.
- Les collyres (gouttes pour les yeux) peuvent être prescrits pour traiter les inflammations ophtalmologiques.
- Les injections intraveineuses ou intramusculaires sont prescrites dans certains cas exceptionnels de pathologies qui nécessitent un traitement très urgent

❖ Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des médicaments puissants qui combattent l'inflammation et agissent avec le système immunitaire pour traiter un large éventail de problèmes de santé. Le corps fabrique en fait ses propres glucocorticoïdes. Ces hormones ont de nombreuses fonctions, telles que contrôler la façon dont vos cellules utilisent le sucre et les graisses et freiner l'inflammation.

Les glucocorticoïdes regroupent les dérivés de cortisol, de cortisone et de corticostérone.

Les glucocorticoïdes sont produits sous l'influence de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope hypophysaire), qui est libérée par l'hypophyse. Ils favorisent la conversion des protéines et des graisses en glucose. Cela augmente le taux de sucre dans le sang. Ils ont une fonction importante dans la régulation de l'activité du système immunitaire, et sont libérés lors du stress et suppriment les réactions inflammatoires.

En tant que médicament, au lieu du cortisol naturel, des dérivés principalement synthétiques sont prescrits. Les substances suivantes sont enregistrées pour une utilisation en tant que médicament : cortisone, hydrocortisone, prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, triamcinolone, bétaméthasone, dexaméthasone.. De nombreux autres agents sont disponibles pour des applications locales (collyre, gouttes auriculaires, spray nasal, inhalation, peau).

➤ *Rôle et fonctions*

Les hormones glucocorticoïdes régulent les fonctions corporelles essentielles chez les mammifères, contrôlent le métabolisme cellulaire, la croissance, la différenciation et l'apoptose. Se sont des hormones stéroïdes sécrétées par la glande surrénale et sont essentielles en réponse au stress.

Toutefois, en plus des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, les glucocorticoïdes imitent le cortisol, une hormone naturelle produite par le corps, essentielle pour l'utilisation des glucides, des lipides et des protéines ainsi que pour aider à notre réponse normale au stress [4].

➤ *Activités thérapeutiques*

Depuis leur découverte dans les années 1940, les glucocorticoïdes ont été largement prescrits pour traiter les troubles inflammatoires et les cancers hématologiques. Dans la vision traditionnelle, les glucocorticoïdes sont considérés comme des molécules anti-inflammatoires. Cependant, de nouvelles preuves suggèrent que les actions des glucocorticoïdes sont plus complexes que prévu.

L'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est attribuée à la répression des gènes pro-inflammatoires par transduction du signal par leur récepteur stéroïdien, le récepteur des glucocorticoïdes. Les mécanismes modulant les effets pro-inflammatoires des glucocorticoïdes ne sont pas bien compris. Dans cette revue, nous discutons des découvertes récentes qui donnent un aperçu du mécanisme par lequel la signalisation des récepteurs des glucocorticoïdes peut jouer un double rôle dans la régulation de la réponse immunitaire.

Ces processus apparemment opposés semblent travailler ensemble pour préparer le système immunitaire à répondre à un facteur de stress (effets pro-inflammatoires) et par la suite restaurer l'homéostasie (effets anti-inflammatoires).

❖ ***Budésonide*** (donicort®)

Le budésonide est un médicament anti-inflammatoire (glucocorticoïde) utilisé entre autres pour le traitement de l'asthme, la rhinite non infectieuse (y compris la rhinite allergique et les autres allergies) et pour le traitement et la prévention des polypes nasaux. Il est également utilisé pour soigner la maladie de Crohn¹ [5].

¹ La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du système digestif (gros intestin), qui évolue par poussées ou crises et phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhées, qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois

➤ **Stéréochimie**

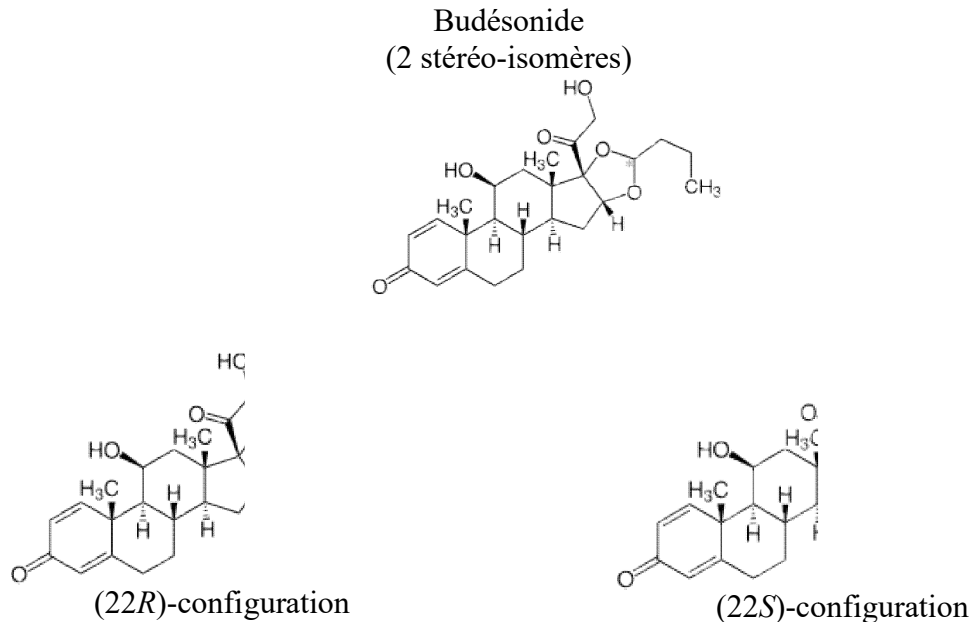


Figure II.4 : la Stéréochimie de budésonide.

➤ **Mécanisme d'action**

Le budésonide est un glucocorticoïde de synthèse, glucocorticostéroïde doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant. A des doses cliniquement équivalentes de glucocorticostéroïdes systémiques, le budésonide entraîne significativement une inhibition moindre de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et a moins d'influence sur les marqueurs inflammatoires.

En inhalation, le budésonide exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique. Le budésonide traverse les membranes cellulaires et se lie à un récepteur protéique cytoplasmique. Ce complexe pénètre ensuite dans le noyau et y induit la biosynthèse de protéines spécifiques telles que la macrocortine (lipocortine). Les effets de type hormonal apparaissent après une certaine période de latence (30-60 min) et aboutissent à une inhibition de la phospholipase A2. Il est également possible que les doses thérapeutiques efficaces de budésonide (comme d'autres

glucocorticoïdes anti-inflammatoires) inhibent l'expression de la COX-2² induite par les cytokines.

➤ *Cas d'usage*

Par voie inhalée, le budésonide, seul ou en association au formotérol, est utilisé dans la prise en charge d'asthmes.

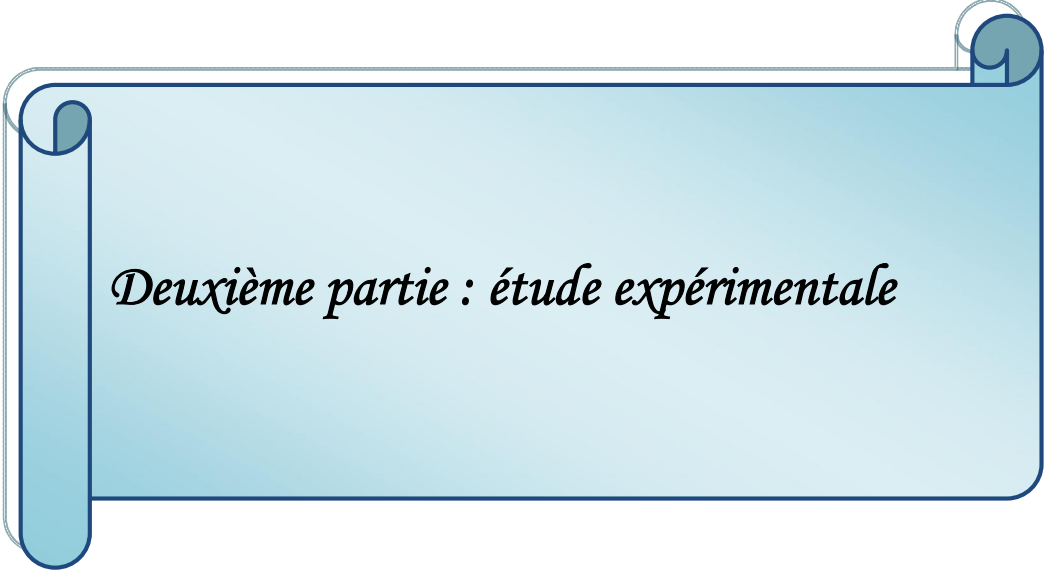
Par voie orale, le budésonide est utilisé dans la prise en charge de :

- diarrhées chroniques liées à la colite collagène,
- maladies de Crohn.

² La cyclooxygénase 2, ou COX-2, est une cyclooxygénase qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique, libéré des phospholipides membranaires sous l'action d'une phospholipase A₂, en prostaglandine H₂ avec la prostaglandine G₂ comme intermédiaire réactionnel

Références bibliographiques

- [1] : <https://pharmacie-oasis.fr/conseils/la-rhinite-focus-sur-la-rhinite-allergique/>
- [2] : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/troubles-du-nez-et-des-sinus/polypes-nasaux>
- [3] : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-medicaments/2500168-cortisone-corticoide-definition-effets-infiltration-creme-definition-liste-medicament-indication-ordonnance/>
- [4] : <https://www.aquaportail.com/definition-9642-gluocorticoide.html>
- [5] : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Bud%C3%A9sonide>



Deuxième partie : étude expérimentale



Chapitre III :

Méthodes et techniques utilisées

III.1. Introduction

Les analyses physico-chimiques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

Afin de garantir la qualité des médicaments fabriqués par la société BIOGALENIC, l'entreprise dispose d'un laboratoire qui a pour mission de contrôler les matières premières et les produits au cours et après leurs fabrications.

Ce chapitre décrit les méthodes et les techniques utilisées pendant mon stage pratique au niveau du laboratoire de production pharmaceutique BIOGALENIC.

III.2. Objectif d'étude

Mon étude effectuée au sein du laboratoire de production pharmaceutique BIOGALENIC concernant le médicament glucocorticoïde nasale «DONICORT-64 µg/dose- budésonide » est basée sur un contrôle de qualité de ce produit fini par des méthodes physico-chimiques afin de vérifier que ce médicament confirme la qualité selon les normes de la Pharmacopée Européenne et la BBF pour la libération au public.



Figure III.1 : Boîte du médicament «DONICORT -64 µg/dose- Budésonide ».

III.3. Vérification de l'aspect

C'est le premier test effectué dans le laboratoire pour voir la forme galénique du produit.

III.3.1. Principe

L'aspect se fait par évaluation visuelle des flacons.

III.3.2. Critères d'acceptation

Les flacons de DONICORT-64 $\mu\text{g}/\text{dose}$ - budésonide doivent être suspension homogène de couleur blanchâtre ou légèrement ivoire [1].

III.3.3. Matériels et produits utilisés

Les flacons de DONICORT -64 $\mu\text{g}/\text{dose}$ - budésonide de six lots différents.

III.3.4. Mode opératoire

On évalue le contenu de six boîtes différentes du DONICORT sous la lumière du jour et on note l'aspect.



Figure III.2 : six boîtes du médicament «DONICOR -64 $\mu\text{g}/\text{dose}$ - budésonide ».

III.4. Détermination de l'uniformité de la dose délivrée

III.4.1. Principe

La dose délivrée est déterminée par le dosage des pulvérisations avec la méthode HPLC décrit pour l'essai de dosage.

III.4.2. Critères d'acceptation

La PE a indiqué que la teneur en budésonide par pulvérisation soit :

$$T (\mu\text{g/pul}) = \text{Aess} / \text{Astd}(\text{moy}) * 2 * \text{Pstd} * \text{Titre}(\%) / 100$$

Avec :

- **T** : teneur en budésonide par pulvérisation.
- **Aess** : aire du pic pur chaque flacon.
- **Astd(moy)** : moyenne des aires du pics solution standard.
- **Pstd** : prise d'essai du standard.
- **Titre (%)** : titre standard de référence.

III.4.3. Matériels et produits utilisés

Tableau III.1: Matériels et produits utilisés lors de l'essai de l'uniformité de la dose délivrée.

Matériels	Produits
- 10 fioles jaugées de 100 ml	- 10 boîtes du DONICORT 64µg/dose
- balance électronique liée à une imprimante	- de 6 lots différents.
- verre de montre	- Budésonide standard
- spatule	- le solvant A
- l'ultrason	- l'acétonitrile
- syringe filtrer 0.45 µm	- le tampon phosphate 3.2
- Appareil HPLC	



Figure III.3: syringe filtrer.



Figure III.4: l'ultrason.



Figure III.5: balance électronique liée à une imprimante.

III.4.4. Mode opératoire

➤ Solution témoin

Peser 25mg de budésonide standard dans une fiole jaugée de 100ml dissoudre dans le solvant A dans l'ultrason et compléter à 100ml avec le même solvant. Diluer au 4/100 dans le même diluant. Filtrer la solution sur 0.45µm de syringe filtrée et injecter 20µl dans les vials.

- **Solvant de dilution solution (A) :** 34 volume Acétonitrile et 66 volumes solution tampon phosphate.

➤ Solution à examiner

Amorçage du flacon doseur

Procéder de la façon suivante : Agiter le flacon doseur pendant 5 secondes et actionner 1 fois à perte. attendre au minimum 5s, puis agiter pendant 5s et actionner à nouveau 1 fois à perte. Répéter cette opération trois fois et au bout de 2s décharger le nombre des doses de la préparation dans la tête d'une fiole jaugée en la tenant dans une position inverse.

Solubiliser la dose dans 1.7 ml d'acétonitrile dans l'ultrason puis compléter au trait de jauge avec le tampon phosphate.

Répéter cette opération pour 9 d'autres essais.

Doser individuellement les 10 essais selon les conditions décrites pour l'essai de dosage.

Filtrer les solutions à examiner sur une syringe filtrée 0.45µm et injecter 20µl dans les vials.

Filtrer aussi les solutions témoin sur une syringe filtré 0.45µm et injecter 20µl dans les vials.

III.5. Détermination de la densité

III.5.1. Critères d'acceptation

La densité est déterminée par pycnomètre, elle doit être comprise entre 0.9 et 1.10.

Selon la formule suivante :

$$\text{Densité} = \text{prise d'essai solution (g)} / \text{prise d'essai eau (g)} [1].$$

III.5.2. Matériels et produits utilisés

Tableau III.2: Matériels et produits utilisés lors pour détermination de la densité.

Matériels	Produits
- Pipette Pasteur.	- l'eau
- une balance électronique	- la solution d'essai.
- un pycnomètre	



Figure III.6 : pycnomètre.

III.5.3. Mode opératoire :

- A l'aide d'une balance électronique, on mesure la masse du pycnomètre.
- On mesure la masse du pycnomètre contenant l'eau.
- On mesure la masse du pycnomètre contenant la solution.



Figure III.7 : mesurée la masse du pycnomètre.

III.6. Détermination du pH

III.6.1. Critères d'acceptation

Selon la pharmacopée européenne, il doit être compris entre : 4.0 à 5.00 [1].

III.6.2. Matériels et produits utilisés

Tableau III.3: Matériels et produits utilisés pour la détermination du pH.

Matériels	Produits
<ul style="list-style-type: none"> - pH mètre. - six bécher. 	<ul style="list-style-type: none"> - On utilise deux solutions tampons pour étalonner le pH-mètre : une à pH=7 et une à pH=4. - six flacons de DONICORT.



Figure III.8: l'appareil du pH mètre utilisé.

III.6.3. Mode opératoire :

On introduit une quantité d'échantillon DONICORT dans un bécher, et on plonge l'électrode de pH mètre dans cette bécher et on lit la valeur affichée par l'appareil.

III.7. Identification et dosage du principe actif budésonide dans DONICORT par HPLC

Parmi les techniques chromatographiques très générale d'emploi, dont la phase mobile est un liquide, HPLC est une méthode de séparation d'un mélange même très complexe, en vue de son identification et de son quantification.

III.7.1. principe

L'HPLC Hitachi utilisée pendant le dosage, fonctionne comme suit :

- Tout d'abord, la phase mobile est poussée par une pompe sous haute pression.
- Ensuite, les composés à doser sont injectés puis transportés à travers le système. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant) ; suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube thermostatée, appelé colonne chromatographique.
- En sortie de la colonne grâce à un détecteur UV, les résultats sont affichés dans un chromatogramme sous forme des aires caractérisés par un temps d'élution appelé, temps de rétention [2].



Figure III.9: Installation de l'appareil de HPLC utilisé pendant le dosage.

III.7.2. Critères d'acceptation

L'identification du principe actif budésonide est réalisée par HPLC en même temps que le dosage.

Le temps de rétention du principe actif budésonide dans la solution doit correspondre à celui du budésonide dans la solution standard [1].

$$\text{Temps de rétention STD} = \text{Temps de rétention ESSAI.}$$

La PE a indiqué que la quantité du budésonide dans une dose de DONICORT, soit 1.28 mg/ml \pm 10 % ou comprise entre [1.152 à 1.408] mg/ml.

La teneur en budésonide est calculée à l'aide de la formule suivante:

$$T = A_{\text{ess}} (\text{moy}) / A_{\text{std}} (\text{moy}) * P_{\text{std}} / 100 * 4 / 10 * 25 / P_{\text{ess}} * \text{Titre}(\%) / 100 * d$$

Avec :

- **T** : la Teneur (mg/ml) de budésonide substance de référence.
- **A_{ess (moy)}** : moyenne des aires du pic solution essai de budésonide.
- **A_{std (moy)}** : moyenne des aires du pic solution standard (budésonide).
- **P_{std}** : prise d'essai du standard (budésonide).
- **P_{ess}** : prise d'essai du produit (budésonide).
- **Titre (%)** : titre standard de référence (budésonide).
- **d** : densité de produit [1].

III.7.3. Matériels et produits utilisés

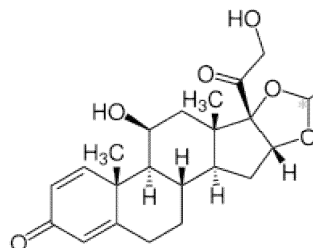
Les produits et le matériel utilisés sont indiqués dans le tableau III.4.

Tableau III.4 : Les différents matériels et produits utilisés lors d'identification et dosage par HPLC.

Matériels utilisés	Produits utilisés
<ul style="list-style-type: none"> - une fiole jaugée de 25ml. - l'ultrason. - syringe filtrer 0.45um. - Une balance électronique. - Un agitateur magnétique. - Un bécher de 100 ml. - Une pipette pasteur. - Un pH mètre. - Les vials. - Un appareil HPLC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Acétonitrile. - Sodium dihydrogène phosphate dihydraté. - Solution acide phosphorique. - Ethanol anhydre. - budésonide standard. - L'eau purifiée.

- ❖ **Budésonide** : est un médicament anti-inflammatoire (glucocorticoïde) utilisé entre autres pour le traitement de l'asthme, la rhinite et pour le traitement et la prévention des polypes nasaux.

➤ **Structure chimique :**



➤ **Formule :** $C_{25}H_{34}O_6$

➤ **Masse molaire :** $430,5339 \pm 0,0242$ g/mol

➤ **Caractère :**

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96%.

- **Nom chimique :** 16 α , 17-[(1R)-butylidènebis (oxy)]-11 β , 21-dihydroxyprégnane-1,4-diène-3,20-dione.



Figure III.10: budésonide standard, poudre cristalline blanche

III.7.4. mode opératoire

Les conditions opératoires de l'appareil HPLC sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau III.5 : les conditions d'opératoires d'appareil HPLC [1].

Condition chromatographiques	
- Température : 50°C	- Débit : 1.5ml/min
- Colonne diamètre : 4nm	- Pression : 238 Bar
- Colonne longueur : 150mm	- Volume d'injection : 20µl
- Colonne phase stationnaire : SPHERISORB ODS2	- Longueur d'onde : 240nm
	- Temps de rétention pic B= 12.67min
	- Temps de rétention pic A=13.50min

III.7.5. Préparation de la phase mobile

La phase mobile est l'un des paramètres les plus importants dans l'analyse chromatographique. Pour cette raison, on utilise une phase bien choisi pour avoir un grand effet sur la rétention lors de l'identification et le dosage par HPLC.

Composition de la phase mobile

- 2 V volumes d'éthanol anhydre ;
- 34 V Acétonitrile ;
- 66 V solution tampon phosphate.

III.7.6. Préparation des solutions

- **Tampon phosphate**

On introduit 900 ml de solution à 4g/l de sodium dihydrogène phosphate dihydraté puis ajouté 100 ml de 2.5g/l solution acide phosphorique.

III.8. Dosage et identification du conservateur le sorbate de potassium par HPLC

III.8.1. Principe

Identification du sorbate de potassium par HPLC selon les conditions de dosage [1].

III.8.2. Critères d'acceptation

Le pic du sorbate de potassium dans le chromatogramme obtenu avec la solution essai semblable quand à son temps de rétention à celui obtenu avec la solution témoin.

$$\text{Temps de rétention STD} = \text{Temps de rétention ESSAI.}$$

➤ Pour le dosage de sorbate de potassium

$$T = A_{\text{ess}} (\text{moy}) / A_{\text{std}} (\text{moy}) * P_{\text{std}} / 100 * 4 / 10 * 25 / P_{\text{ess}} * \text{Titre}(\%) / 100 * d$$

Avec :

- **T** : la Teneur (mg/ml) de sorbate de potassium.
- **A_{ess} (moy)** : moyenne des aires du pic solution essai de sorbate de potassium.
- **A_{std} (moy)**: moyenne des aires du pic solution standard (sorbate de potassium).
- **P_{std}** : prise d'essai du standard (sorbate de potassium).
- **P_{ess}** : prise d'essai du produit (sorbate de potassium).
- **Titre (%)** : titre standard de référence (sorbate de potassium).
- **d** : densité de produit [1].

La teneur en agent conservateur doit être comprise entre : (0.96 à 1.44) mg/ml.

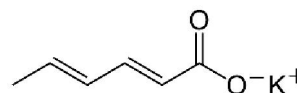
Soit théoriquement : 1.2mg ± 20%

III.8.3. Matériels et produits utilisés

Tableau III.6: matériels et produits utilisés lors d'identification et dosage sorbate de potassium par HPLC

Matériels utilisés	Produits utilisés
<ul style="list-style-type: none"> - Eprouvette gradué 500 ml. - Une fiole jaugée de 1000 ml. - l'ultrason. - syringe filtrer 0.45um. - Une balance électronique. - Un agitateur magnétique. - Une pipette pasteur. - Les vials. - Un appareil HPLC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Flacon du DONICORT 64µg/pulvér - Sorbate de potassium. - Acetonitrile. - Acétate de sodium trhydraté. - Acide acétique. - L'eau purifiée.

❖ **Sorbate de potassium** : est un additif alimentaire, plus précisément un agent conservateur Chimiquement.



➤ **Structure chimique :**

➤ **Formule :** C₆H₇KO₂

➤ **Masse molaire :** 150,216 9 ± 0,006 g/mol

➤ **Nomenclature :** (E,E)-Hexa-2,4-diénoate de potassium

➤ **Caractère :**

Aspect : poudre ou granules, blanc ou sensiblement blancs.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%.



Figure III.12: Sorbate de potassium granulé

III.8.4. mode opératoire

Les conditions opératoires de l'appareil HPLC sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau III.7 : les conditions opératoires de L'HPLC.

Condition chromatographiques	
- Température : 25°C (ambiante).	- Débit : 1.5 ml/min
- Colonne diamètre : 4.6 mm	- Pression : 201 Bar
- Colonne longueur : 250 mm	- Volume d'injection : 10 µl
- Colonne phase stationnaire : ZORBAX Eclips plus C18.	- Longueur d'onde : 255 nm
	- Temps de rétention : 8.7 min.

III.8.5. Préparation de la phase mobile

On mélange 20% d'acétonitrile avec 80% tampon déjà ajustée au pH = 4 ± 0.05 [1].

III.8.6. Préparation des solutions

- **Préparation la solution tampon :** Titrer 1000 ml de la solution B en utilisant 500ml de la solution A

- **Solution A** : dissoudre 8.22 g d'acétate de sodium trihydraté dans l'eau puis compléter à 1000 ml avec le même solvant.
- **Solution B** : diluer 5.76 ml d'acide acétique dans l'eau puis compléter à 1000ml avec le même diluant.
- **Solution témoin** : Dans une fiole de 100 ml, dissoudre 25mg de sorbate de potassium dans l'eau puis compléter au volume avec le même solvant .Diluer 1/10 dans la phase mobile.
- **Solution essai** : Agitez le flacon puis dans une fiole jaugée de 25ml, pesez 1.06g du produit fini, ajouter de l'eau et mettre à l'ultrason pendant 10 minutes. Compléter au volume avec le même solvant puis agiter pendant 10 minutes, Diluer 5/10 dans la phase mobile.

III.8.7. injection des échantillons sur HPLC

On prend une quantité de la solution essai et témoin et on les mets dans les vials du HPLC.



Figure III.13 : injection des échantillons dans les vials du L'HPLC.

Références bibliographiques

[1] : Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition.

[2] :F. Rouessac, A. Rouessac avec la collaboration de D. Cruché« ANALYSE CHIMIQUE » Méthodes et techniques instrumentales modernes.6^{ème} édition **2004**, p 141-143.



Chapitre IV :
Résultats et discussions

IV.1.Introduction

Ce chapitre présente les résultats obtenus lors du contrôle de qualité d'un produit fini : glucocorticoïde nasal nommée « DONICORT 64 µg/dose-budésônide » du laboratoire de production pharmaceutique BIOGALENIC.

IV.2.Vérification de l'aspect et la couleur

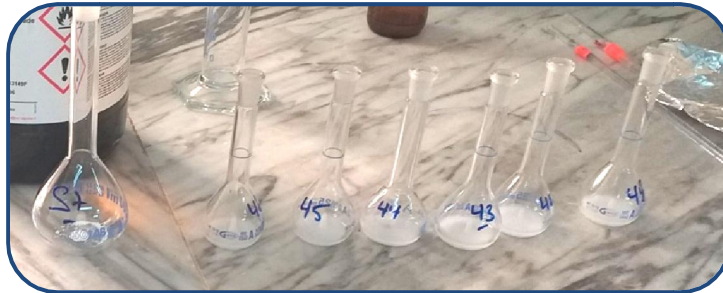


Figure IV.1 : Images des lots qui analysée au laboratoire
(Lots 42-43-44-45-46-48).

❖ Discussion

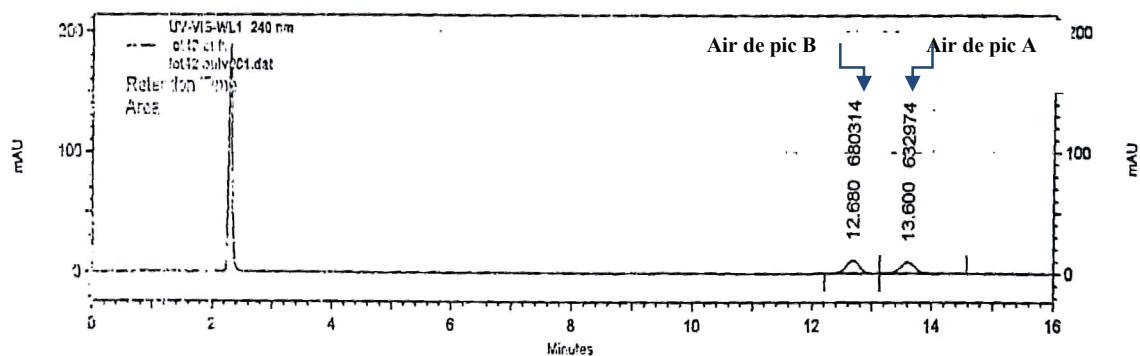
Selon la figure on observe que les fioles contient de produit DONIDORT sont de caractère organoleptique suspension homogène de couleur blanche ou légèrement ivoire. Donc l'aspect est conforme.

IV.3. Détermination de l'uniformité de la dose délivrée

Les résultats des doses des 10 flacons sont indiqués dans le spectre et le tableau IV.1.



Figure IV.2 : les 10 flacons utilisés du DONICORT.



UV-VIS-WL1 240 nm Results

Name	RT	Area
B	12.58	680314
A	13.50	632974
Totals		1313288

Figure. IV.3 : Chromatogramme obtenue par HPLC de la dose délivrée.

Tableau IV. 1 : Résultats de l'uniformité de la dose délivrée pour chaque flacon du lot 42.

Flacon	Aire	T $\mu\text{g}/\text{pul}$	
1	1313288	65.88	
2	1315406	65.98	
3	1346930	67.57	
4	1346930	67.57	
5	1375061	68.98	
6	1373175	68.88	
7	1378112	69.13	
8	1352250	67.83	
9	1388443	69.65	
10	1294216	64.92	
T (moy)		67.64	
Min	Max	Résultat	
T (moy) $\pm 25\%$	50,73	84,55	0/9
T (moy) $\pm 35\%$	43,96	91,31	0/10

❖ Discussion

On remarque qu'aucune pulvérisation ne s'écarte de la teneur : ni de $\pm 25\%$, ni de $\pm 35\%$. Donc l'essai d'uniformité de la teneur dose délivrée est conforme.

IV.4. Détermination de la densité

On mesure la densité selon l'équation suivant :

$$\text{Densité} = \text{prise d'essai solution (g)} / \text{prise d'essai eau (g)}$$

- Prise d'essai solution (g) = 10,5876 g.
- Prise d'essai eau (g) = 10,322 g.

$$\text{Densité} = \frac{10.5876}{10.322} = 1,026$$

❖ Discussion

La densité calculée du lot 42 est égale à 1.026. Donc elle est conforme à l'intervalle [0,90-1,10] de la pharmacopée européenne.

IV.5. Détermination du pH

A l'aide du pH mètre on a trouvé :

$$\text{pH} = 4.47$$

❖ Discussion

D'après le résultat mesuré du pH, on conclut qu'il est dans les normes (4 à 5).

IV.6. Identification et dosage du PA dans DONICORT par HPLC

Les résultats d'analyse par HPLC de la solution standard et la solution essai sont illustrés dans les spectres et les tableaux ci-après :

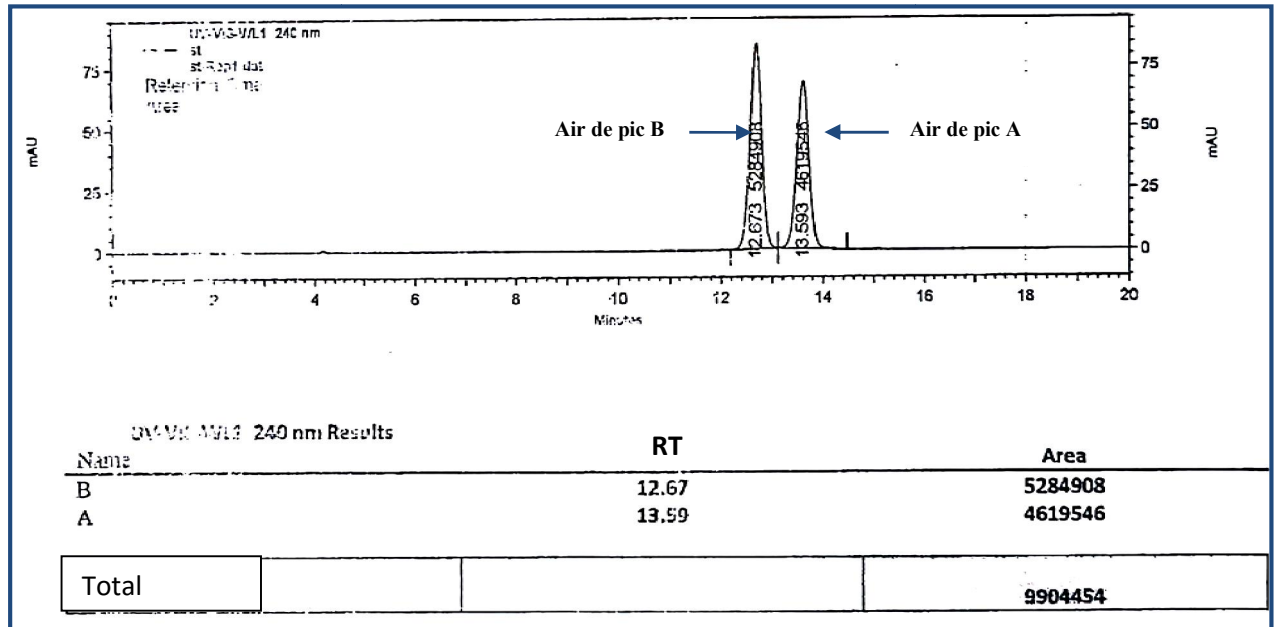
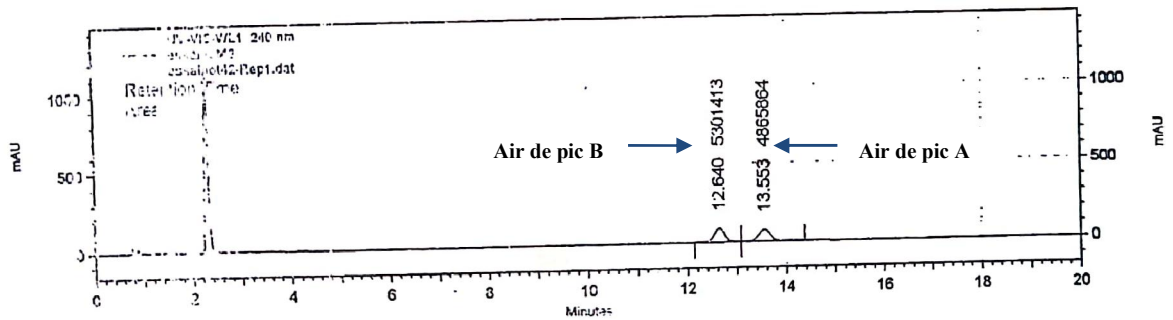


Figure. IV.4 : Chromatogramme obtenue par HPLC de la solution standard.

Tableau IV.2 : Les valeurs obtenues du dosage de la solution standard par HPLC.

Standard	Aire
	9904454
	9813025
	9863844
Astd (moy)	9870441,00
Pstd (mg)	25



UV-Vis-WLC 240 nm Results		
Name	RT	Area
B	12.64	5301413
A	13.55	4865864
Total		10167277

Figure. IV.5 : Chromatogramme obtenue par HPLC de la solution essai.

Tableau IV.3 : Les valeurs obtenues du dosage de la solution essai par HPLC.

Essai	Aire
	10167277
	10171657
	10171771
A _{ess} (moy)	10170235,00
P _{ess} (mg)	1.9977
d	1.026

La teneur est donnée par la relation suivant :

$$T \text{ (mg/ml)} = A_{\text{ess}} \text{ (moy)} / A_{\text{std}} \text{ (moy)} * P_{\text{std}} / 100 * 4 / 10 * 25 / P_{\text{ess}} * \text{Titre}(\%) / 100 * d$$

$$\text{Titre} = 99.8\%$$

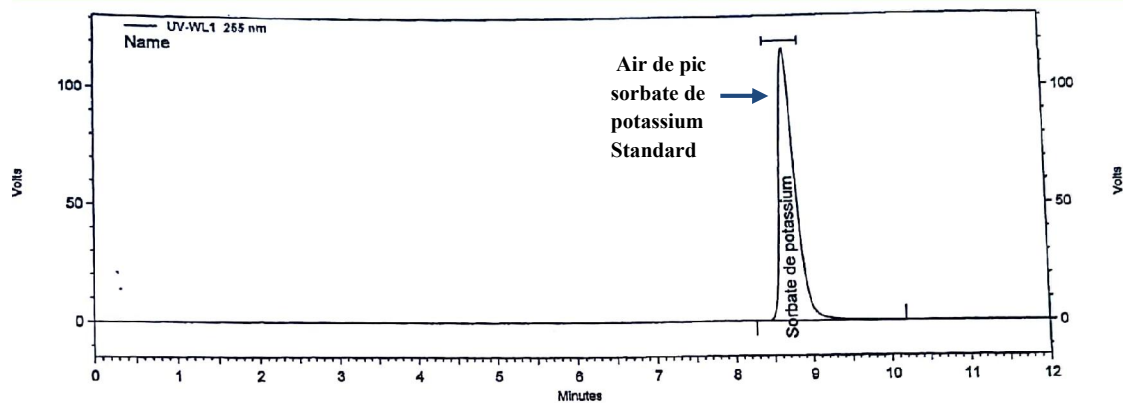
$$T = 10170235,00 / 9870441,00 * 25 / 100 * 4 / 10 * 25 / 1.9977 * 99.8 / 100 * 1.026$$

$$T = 1.32 \text{ (mg/ml)}$$

❖ Discussion

La valeur de la teneur en principe actif du budésonide calculé est exigée par la norme (1.152 à 1.408) mg/ml, donc notre résultat est acceptable.

IV.7. Dosage et identification du sorbate de potassium par HPLC



Channel A

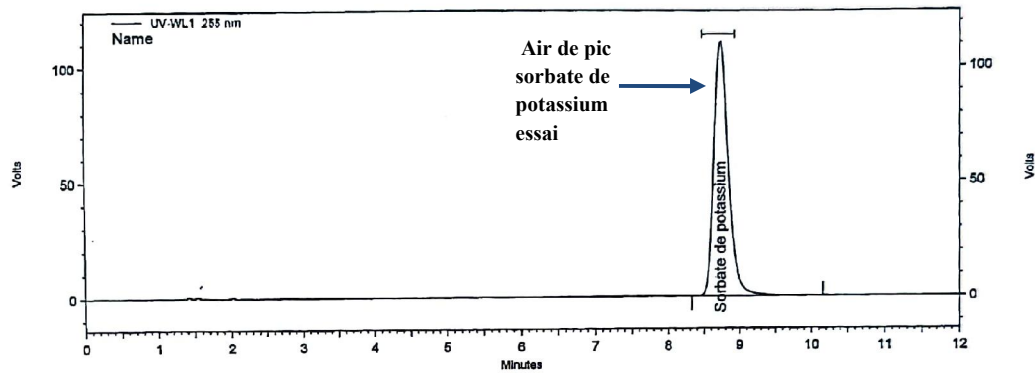
UV-WL1 255 nm Results

Name	Time	Area
Sorbate de potassium	8.720	6481103
Totals		6481103

Figure. IV.6 : Chromatogramme obtenue par HPLC de sorbate de potassium standard.

Tableau IV.4 : Les valeurs obtenues du dosage de sorbate de potassium standard par HPLC.

Standard	Aire
	6181103
	6481533
	6480236
Astd (moy)	6480957.33
Psd (mg)	25.8



Channel A

UV-WL1 255 nm Results

Name	Time	Area
Sorbate de potassium	8.727	6265667
Totals		6265667

Figure. IV.7 : Chromatogramme obtenue par HPLC de sorbate de potassium essai.

Tableau IV.5 : Les valeurs obtenues du dosage de sorbate de potassium essai par HPLC.

Essai	Aire
	6265667
	6258790
	6252908
Aess (moy)	6259121.667
Pess (mg)	1.0805
d	1.026

Formule de calcul :

$$T = \frac{A_{\text{ess}} (\text{moy})}{A_{\text{std}} (\text{moy})} * \frac{P_{\text{std}}}{100} * \frac{4}{10} * \frac{25}{P_{\text{ess}}} * \frac{\text{Titre}(\%)}{100} * d$$

$$T = \frac{6259121.667}{6480957.33} * \frac{25.8}{100} * \frac{1}{10} * \frac{25}{1.0805} * \frac{10}{5} * \frac{99.8}{100} * 1.026$$

$$T (\text{mg/ml}) = 1.19$$

❖ Discussion

La valeur de la teneur en sorbate de potassium calculé est exigée par la norme (0.96 à 1.44) mg/ml, donc notre résultat est acceptable.

IV.8. Conclusion

On conclut que le médicament glucocorticoïde « DONICORT 64 µg/dose – budésonide » fabriqué par la société BIOGALENIC, répond à la qualité et conforme aux normes exigées par le dossier technique.

Donc ce médicament peut être commercialisé et administré aux patients, seulement ces derniers doivent faire attention aux contre-indications et effets indésirables que présente le traitement par ce médicament.

Le résultat conforme donne lieu à la délivrance d'un certificat de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché.



Conclusion générale

Conclusion générale

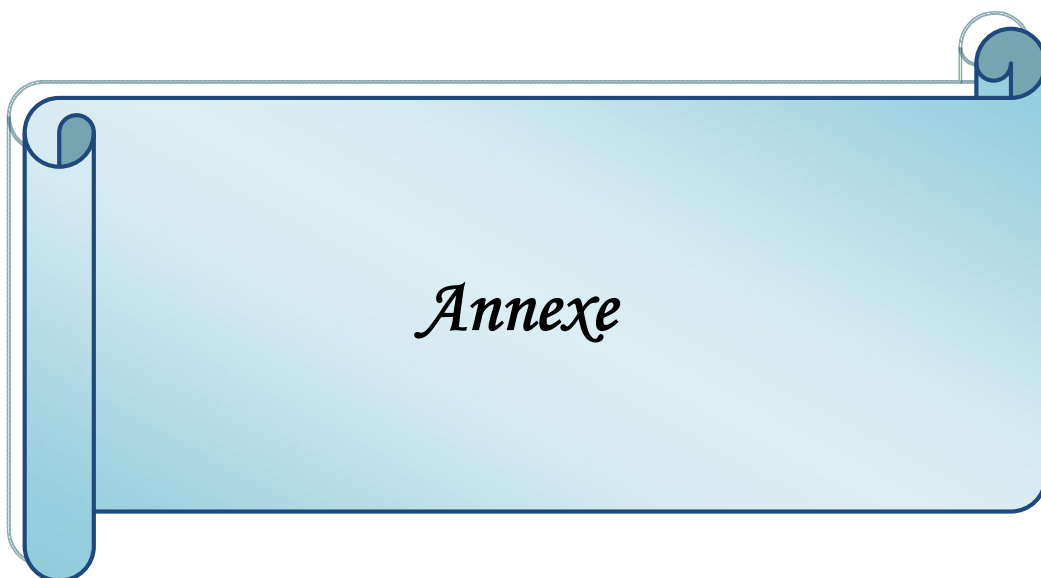
Le budésonide est un médicament anti-inflammatoire (glucocorticoïde) doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant, utilisé entre autres pour le traitement de l'asthme, la rhinite non infectieuse (y compris la rhinite allergique et les autres allergies) et pour le traitement et la prévention des polypes nasaux.

L'objectif du travail présenté dans ce mémoire étant de réaliser des tests de vérification de la qualité du médicament de classe des glucocorticoïdes « DONICORT 64µg/dose – budésonide » utilisé dans le traitement des rhinites allergiques, produit par l'unité de production des médicaments BIOGALENC, en se référant principalement à la Pharmacopée Européenne 2007 et la monographie interne de la société.

L'analyse physico-chimique du budésonide est basée sur la vérification de l'aspect et la couleur, détermination de l'uniformité de la dose délivrée, détermination de la densité, détermination du pH, identification et dosage du PA dans DONICORT par HPLC.

Les résultats obtenus de ces tests, permettent de conclure que toutes les substances testées sont conformes par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne 7^{ème} édition et aux spécifications décrites dans le dossier technique et répondent aux exigences pharmaceutiques internationales.

Le stage pratique que j'ai réalisé au sein du laboratoire de production pharmaceutique BIOGALENIC, m'a permis d'approfondir mes connaissances et de comprendre l'importance des analyses physico-chimiques qualitatives et quantitatives des médicaments et également, de découvrir le milieu professionnel.

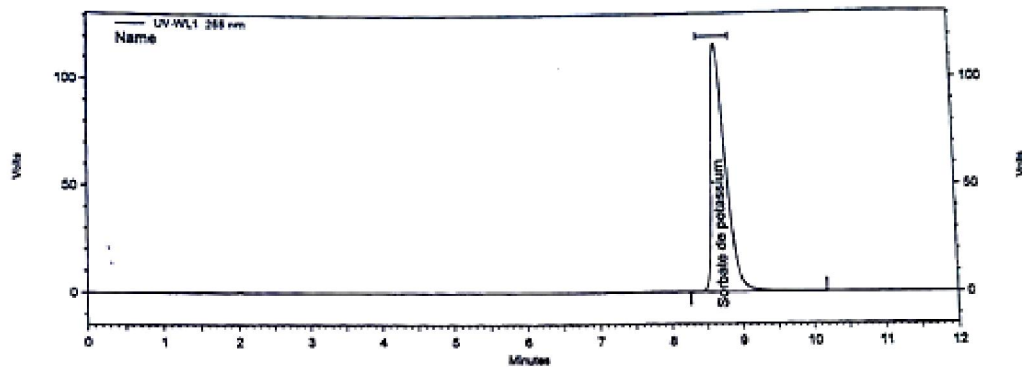


Annexe

External Standard Report

Data File: D:\CHROMASTER 10UV-11UV-R\NDonicort\Result(2022)\pf\dosage e\CM10-UV.23 2022-03-06 15-50-47 (GMT +01-00).rsi\st-Rep2.dat
Method: D:\CHROMASTER 10UV-11UV-R\NDonicort\Result(2022)\pf\dosage e\CM10-UV.23 2022-03-06 15-50-47 (GMT +01-00).rsi\DOSAGE C.met
Acquired: 06/03/2022 16:07:33 (GMT +01:00)
Printed: 07/03/2022 08:59:34 (GMT +01:00)

Sample Amt: 0
Multiplier: 1



Channel A

UV-WL1 255 nm Results

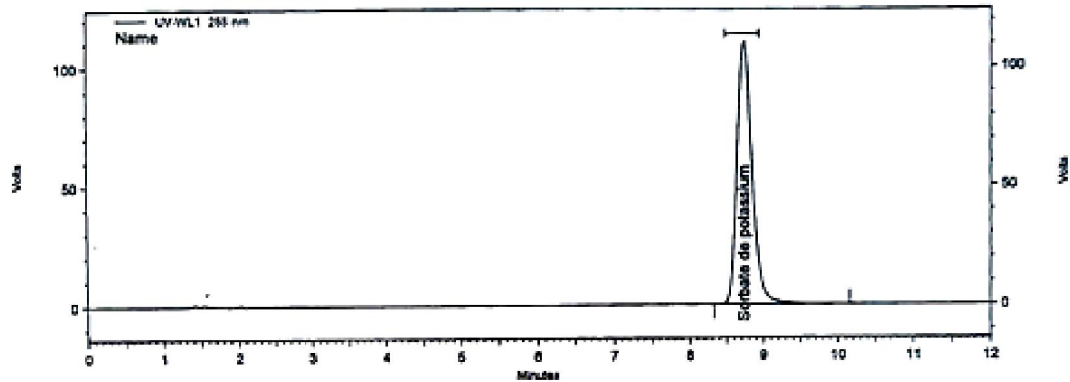
Name	Time	Area
Sorbate de potassium	8.720	6481103
Totals		6481103

Figure 1 : chromatogramme obtenue par HPLC de dosage de la solution standard (Sorbate de potassium).

External Standard Report

Data File: D:\CHROMASTER 10UV-11UV-R1\Donicon\Result\2022\pf\dosage c\CM10-UV.23 2022-03-06 15-50-47 (GMT +01-00).rs\vesai lot042-Repl.dat
Method: D:\CHROMASTER 10UV-11UV-R1\Donicon\Result\2022\pf\dosage c\CM10-UV.23 2022-03-06 15-50-47 (GMT +01-00).rs\NDOSAGE C.met
Acquired: 06/03/2022 16:50:45 (GMT +01:00)
Printed: 07/03/2022 09:02:41 (GMT +01:00)

Sample Amt: 0
Multiplier: 1



Channel A

UV-WL1 255 nm Results

Name	Time	Area
Sorbate de potassium	8.727	6265667

Total	Area
	6265667

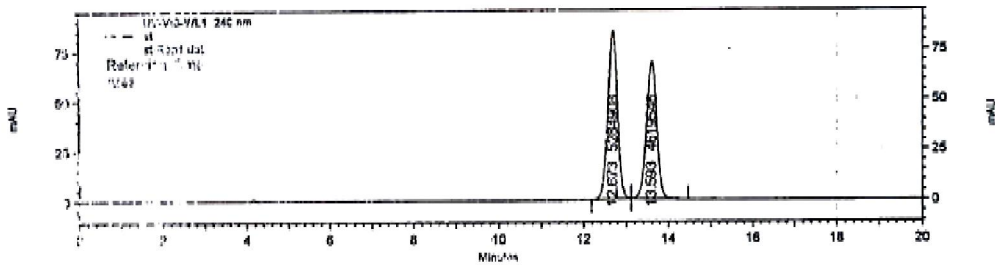
Figure 2 : chromatogramme obtenue par HPLC de dosage de la solution essai (Sorbate de potassium).



Fichier : D:\CHROMASTER UV-VIS\Donicort 64µg\Result\2022\pf\dosage pa\CM06-UV-VIS.41 2022-03-06
 13-45-31 (STAT + 01-00).rsit\st-Rep1.dat
 Méthode : D:\CHROMASTER UV-VIS\Donicort 64µg\Method\Dosage PA.met
 Sequence : C:\Program Files\Agilent Technologies\OpenLAB Services\UI\untitled.seq

Date et heure d'acquisition : 06/03/2022 13:47:19 (GMT +01:00)
 Date et heure d'analyse : 08/03/2022 09:17:06 (GMT +01:00)
 Date et heure d'impression : 09/03/2022 09:17:30 (GMT +01:00)

Système HPLC : CM06-UV-VIS (Offline) Vial N°: 1
 Utilisateur : System (blogalenic) Sample ID: st



UV-VIS-VIA1 240 nm Results		
Name	RT	Area
B	12.67	5284908
A	13.59	4619546
Total:		9904454

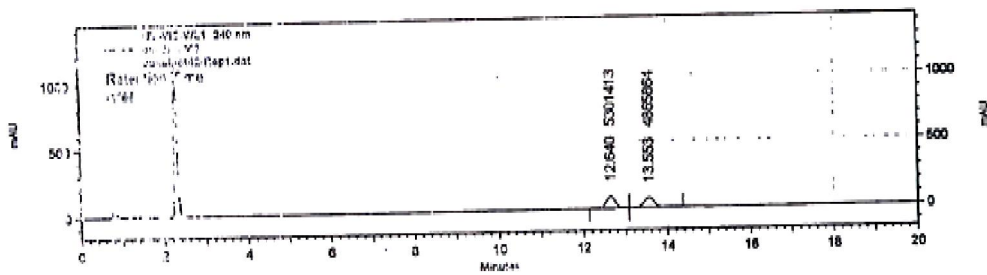
Figure 3 : chromatogramme obtenue par HPLC de dosage de la solution standard (budésónide /PA).



Fichier : D:\CHROMASTER UV-VIS\Donicort 64µg\Result\2022\pf\dosage pa\CM06-UV-VIS.41 2022-03-06
 13-45-31 (GMT +01:00).rsit\essai lot42-Rep1.dat
 Méthode : D:\CHROMASTER UV-VIS\Donicort 64µg\Method\Dosage PA.met
 Séquence : C:\Program Files\Agilent Technologies\OpenLAB Services\UI\untitled.seq

Date et heure d'acquisition : 06/03/2022 15:14:52 (GMT +01:00)
 Date et heure d'analyse : 03/03/2022 09:21:48 (GMT +01:00)
 Date et heure d'impression : 09/03/2022 09:18:06 (GMT +01:00)

Système HPLC : CM06-UV-VIS (Offline) Vial N°: 2
 Utilisateur : System (biogalentic) Sample ID: essai lot42



UV-VIS-VIS: 240 nm Results		
Name	RT	Area
B	12.64	5301413
A	13.55	4865864
Totals		10167277

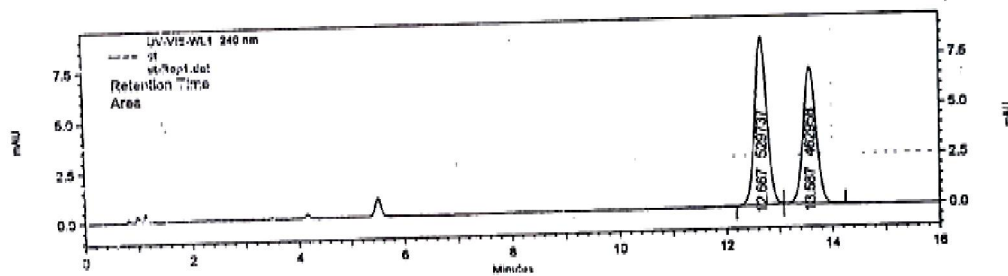
Figure 4 : chromatogramme obtenue par HPLC de dosage de la solution essai (budésoude /PA).



Fichier :D:\CHROMASTER UV-VIS\Donicort 64µg\Result\2022\pr\pulv\CM06-UV-VIS.41 2022-03-07 15-07-06
 (GMT +01-00).rslt\st-Rep1.dat
 Méthode :D:\CHROMASTER UV-VIS\Donicort 64µg\Method\Dosage PA1.met
 Sequence :C:\Program Files\Agilent Technologies\OpenLAB Services\UI\untitled.seq


Date et heure d'acquisition : 07/03/2022 19:02:40 (GMT +01:00)
 Date et heure d'analyse : 03/03/2022 10:12:49 (GMT +01:00)
 Date et heure d'impression : 09/03/2022 09:21:51 (GMT +01:00)

Système HPLC :CM06-UV-VIS (Offline) Vial N°: 21
 Utilisateur :System (biogalentic) Sample ID: st




UV-VIS-WL1 240 nm Results		
Name	RT	Area
B	12.67	529737
A	13.59	462958
Totals		992695

Figure 5 : Chromatogramme obtenue par HPLC de la dose délivrée.

	Procédure de rédaction et Gestion dossier d'analyse PRD/CQ/006/G	Diffusée le : 22/03/2021
		Version : G
		Page 1 sur 1

Bulletin d'analyse produit fini

- Désignation Produit : DONICORT - DCI : Budésonide - Forme et dosage : Suspension à 64µg/pulvérisation - Date d'analyse: 06/03/2022 - N° de lot : 042 - N° d'analyse: PF016122 - DDF : 01/2022 - DDF : 01/2024 - Référence procédure : PRD/CQ/004/PF130 - Analyste: B.K.B.		
Essais	Normes	Résultats
Caractères Aspect Couleur Identification - Budésonide (HPLC) - Sorbate de potassium (HPLC) Essai <ul style="list-style-type: none"> Détermination de l'uniformité de la dose délivrée <ul style="list-style-type: none"> - Pour 9 doses - Pour 10 doses - 27 doses - 30 doses Densité pH Epimer A 	Suspension homogène Blanche ou légèrement ivoire Positive Positive 75 % à 125% 65% à 135% 75% à 125% 65% à 135% 0.9 à 1.1 4.0 à 5.0 40.0% à 51.0%	non conforme non conforme. positive positive. 0/10 0/10 / 1,026 4,47 49,34%
Dosage - Budésonide (HPLC) - Sorbate de potassium (HPLC)	1.28mg/ml±10%(1.152à1.408)mg/ml 1.2mg/ml±20%(0.96 à1.44)mg/ml	1,32 mg/ml 1,19 mg/ml
VISA ANALYSTE	VISA RESPONSABLE LABORATOIRE PHYSICO-CHEMIE	DECISION
		

GALÉNIC
 Laboratoire
 de Contrôle
 Qualité

Figure 6 : bulletin d'analyse produit fini.

ملخص

تُعد صناعة الأدوية قطاعًا اقتصاديًا استراتيجيًا يدير تطوير وإنتاج وتسويق المنتجات الصيدلانية الخاضعة للمراقبة الجيدة والتي تتوافق مع المعايير الوطنية والدولية. يتكون هذا العمل من إجراء مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية على الجلوكوكورتيكويد "DONICORT 64" ميكروغرام / جرعة - بوديزونيد" المستخدم في علاج التهاب الأنف التحسسي ، الذي تنتجه وحدة إنتاج الأدوية BIOGALENC قسنطينة. خلال دراستنا، تم إجراء سلسلة من الاختبارات الفيزيائية والكيميائية (التحقق من المظهر واللون، توحيد الجرعة المقدمة، تحديد الكثافة، وتحديد الأس الهيدروجيني، وتحديد جرعة المادة الفعالة في DONICORT بواسطة HPLC لغرض التحقق مدى ملاءمة المنتج الطبي للإفراج عنه للجمهور. بالاعتماد بشكل أساسي على دستور الأدوية الأوروبي لعام 2007 والدراسة الداخلية للشركة، تسمح لنا النتائج التي تم الحصول عليها من هذه الاختبارات باستنتاج أن جميع المواد المختبرة متوافقة.

الكلمات المفتاحية : التهاب الأنف التحسسي ، الجلوكوكورتيكويد ، بوديزونيد ، مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية ،

فحص HPLC.

Abstract

The pharmaceutical industry is a strategic economic sector that manages the development, production and marketing of well-monitored, well-controlled pharmaceutical products that comply with national and international standards. This work consists in carrying out a physico-chemical quality control on a glucocorticoid "DONICORT 64 μ g/dose - budesonide" used in the treatment of allergic rhinitis, produced by the BIOGALENC drug production unit in Constantine. During our study, a series of physico-chemical tests (verification of appearance and color, uniformity of the delivered dose, determination of density, determination of pH, identification and dosage of PA in DONICORT by HPLC) were carried out for the purpose of verifying the suitability of the medicinal product for release to the public. Referring mainly to the European Pharmacopoeia 2007 and the company's internal monograph, the results obtained from these tests allow us to conclude that all the substances tested are compliant.

Keywords: Allergic rhinitis, glucocorticoid, budesonide, physico-chemical quality control, HPLC assay.

Résumé

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationaux et internationaux. Ce travail consiste à effectuer un contrôle de qualité physico – chimique sur un glucocorticoïde « DONICORT 64µg/dose – budésonide » utilisé dans le traitement des rhinites allergiques, produit par l'unité de production des médicaments BIOGALENC de Constantine. Au cours de notre étude, une série de tests physico-chimiques (vérification de l'aspect et la couleur, uniformité de la dose délivrée, détermination de la densité, détermination du pH, identification et dosage du PA dans DONICORT par HPLC) ont été effectués dans le but de vérifier la conformité du médicament pour la libération au public. En se référant principalement à la Pharmacopée Européenne 2007 et la monographie interne de la société, les résultats obtenus de ces tests permettant de conclure que toutes les substances testées sont conformes.

Mots clés: Rhinites allergiques, glucocorticoïde, budésonide, contrôle de qualité physico – chimique, dosage par HPLC.