

LISTE DES ABREVIATIONS



BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CLHP : Chromatographie liquide haute performance

LNCM: Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

MI: Marché illicite

MO: Marché officiel

MSP: Ministère de la Santé Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA: Principe actif

UM: Uniformité de masse

USP: United State Pharmacopea

CMI : Concentration Minimale inhibitrice

CMB : Concentration minimale bactericide

APHA : American Pharmaceutical Association

PABA : Acide Para Amino Benzoïque

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

LISTE DES TABLEAUX



Tableau I : Classification des antibiotiques selon leur activité <i>in vitro</i>	20
Tableau II : Spécification des écarts limites de l'uniformité de <i>masse</i>	34
Tableau III : Réactifs utilisés	47
Tableau IV : Liste des échantillons des médicaments prélevés et leurs sites de prélèvement	50
Tableau V : Résultats du test de délitement	59
Tableau VI : Données d'échantillonnage et teneur au dosage en pourcentage.....	61
Tableau VII : Résultats du test de dissolution.....	63
Tableau VIII : Résultats du dosage par CLHP	64

LISTE DES FIGURES



FIGURE1 : structure générale des pénicillines	6
FIGURE 2 : Structure générale des amidinopénicillines	7
FIGURE 3 : Cephème	8
FIGURE 4 : Le Streptomycine.....	9
FIGURE 5 : Structure générale des cyclines.....	9
FIGURE 6 : L'érythromycine	10
FIGURE 7: Structure générale des quinolones	11
FIGURE 8 : Molecule de ciprofloxacine	11
FIGURE 9 : Structure générale des sulfamides	12
FIGURE 10 : Schéma simplifié de la CLHP.....	37
FIGURE 11 : Répartition des échantillons par secteur de collecte.....	57
FIGURE 12 : Résultats des inspections physiques et visuelles.....	58
FIGURE 13 : Résultats du dosage par spectrofluorimétrie.....	60
FIGURE 14: Résultats du test de dissolution.....	62

LISTE DES PHOTOS



<u>Photo 1</u> : Balance au LNCM	42
<u>Photo 2</u> : Agitateur à Ultrason au LNCM.....	43
<u>Photo 3</u> : Agitateur magnétique au LNCM	43
<u>Photo 4</u> : Un bloc Mettler Toledo.....	44
<u>Photo5</u> : Délitomètre au LNCM	44
<u>Photo 6</u> : Dissolutest au LNCM	45

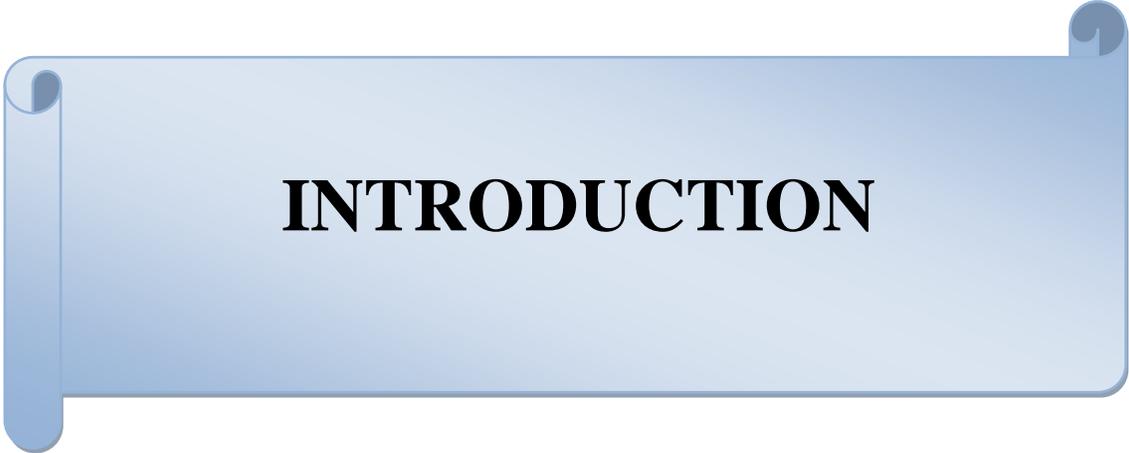
SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE :	
GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES ET NOTION DE QUALITE DES MEDICAMENTS.....	4
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES	5
I.CLASSIFICATION.	5
II.MECANISME D’ACTION.	12
III.SENSIBILITE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	16
IV. ETUDE DE L’ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES ANTIBIOTIQUES.	18
IV.1. Effet bactériostatique et effet bactéricide	18
IV.2. Concentration minimale inhibitrice d'un antibiotique	19
IV.3. Concentration maximale bactéricide d'un antibiotique	19
CHAPITRE II : NOTIONS DE QUALITE DES MEDICAMENTS ET METHODES DE CONTROLE	21
I.DEFINITION DU MEDICAMENT	21
I.1. Médicament.....	21
I.2. Spécialité pharmaceutique	21
I.3. Générique	22
I.4. Visa délivré par le Ministère de la Santé Publique.....	22

II. QUALITE	23
II.1. L'importance de la qualité.....	23
II.2. la qualité : définition et enjeux.....	24
III. EVALUATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS.....	32
III.1. Normes de qualité	32
III.2. Contrôle de la qualité	33
III.3. Intérêts.....	33
IV. QUELQUES METHODES DE PHARMACOTECHNIE D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DES MEDICAMENTS.....	34
IV.1. Tests pharmaco techniques.....	34
IV.1.1. Poids moyen et uniformité de masse.....	34
IV.1.2. Test de fiabilité.....	35
IV.1.3. Test de délitement.....	35

IV.1.4. Essais de dissolution.....	36
IV.2. Identification et dosage.....	36
IV.2.1. Chromatographie liquide haute performance.....	36
IV.2.2. Conditions chromatographiques.....	37
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL.....	39
I – OBJECTIFS.....	40
I.1. – OBJECTIF GENERAL.....	40
I.2. – OBJECTIFS SPECIFIQUES.....	40
II – CADRE DE L’ETUDE.....	40
III – MATERIELS.....	42
IV – METHODES.....	48
IV.1. – ECHANTILLONNAGE.....	48
IV.2. – ANALYSES.....	51
IV.2.1. - Inspection physique et visuelle.....	51
IV.2.2. - Poids moyen et uniformité des masses.....	52
IV.2.3. -Test de délitement.....	53
IV.2.4.- Identification et dosage par spectrofluorimètre.....	54
IV.2.5. -Test de dissolution.....	55

IV.2.6. - Règles d'interprétation des résultats.....	56
V – Résultats.....	57
V.1- Résultats de l'échantillonnage.....	57
V.2- Résultats de l'inspection physique et visuelle.....	58
V.3. - Résultats du test de délitement.....	59
V.4. - Résultats de l'identification et du dosage par spectrofluorimétrie.....	60
V.5.- Résultats du test de dissolution.....	62
DISCUSSION.....	65
CONCLUSION.....	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73
ANNEXES.....	81



INTRODUCTION

En Afrique les maladies infectieuses constituent une des premières causes de mortalité et de morbidité. Elles sont responsables de près de 17 millions des décès annuels dans les pays en développement [3].

Toutefois le nombre de personnes touchées par ces maladies est sensiblement plus élevé et traduirait mieux leur importance au regard de la santé publique.

C'est ainsi que l'OMS a adopté en 1981 la stratégie mondiale de la santé pour tous d'ici l'an 2000, au terme de laquelle tous les pays du Monde devraient s'efforcer d'améliorer la santé de leurs populations [6].

C'est dans cette optique que l'initiative de Bamako a été adoptée en 1987 lors des trente septième comités régionaux de l'OMS au Mali par les ministres africains de la santé, dont l'un des buts essentiels est de permettre l'accès aux médicaments à tous et à un prix supportable.

Cependant, cette amélioration de la disponibilité des médicaments essentiels s'est accompagnée d'une utilisation irrationnelle de ces produits qui est accentuée par le développement des marches illicites du médicament.

Pour que le médicament continue à être bénéfique pour l'homme, il doit répondre à certains critères de qualité (innocuité, efficacité et stabilité) et être utilisé à bon escient.

Ainsi le développement des médicaments de mauvaise qualité constitue une véritable menace aussi bien pour la santé de la population que pour la profession pharmaceutique dont le monopole est violé.

L'OMS estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou de qualité inférieure, et 5 % des antibiotiques vendus dans le Monde sont des faux [5].

Ces faux médicaments contribuent directement au grave problème de la résistance des germes aux antibiotiques. Leur utilisation mal avisée ou leur absorption à des niveaux inférieurs qu'à ceux nécessaires pour l'efficacité du traitement sont autant de facteurs favorisant la résistance des microbes aux antibiotiques.

Cette résistance rend le choix thérapeutique plus incertain, plus complexe et compromet gravement la qualité de soins des patients. Ces médicaments de mauvaise qualité peuvent entraîner la mort, poser de sérieux problèmes de santé ou dans le meilleur des cas n'avoir aucune action thérapeutique contribuant ainsi à l'accroissement spectaculaire de la résistance des médicaments.

C'est ainsi que pour ralentir la propagation de la résistance antibactérienne et limiter les conséquences désastreuses de l'usage des médicaments de mauvaise qualité, un contrôle de la qualité de ces médicaments s'avère nécessaire. Ceci permet d'assurer aux populations l'accès à des antibiotiques de qualité.

C'est dans cette optique que s'inscrit ce travail dont l'objectif général est de contribuer à l'évaluation technique de la qualité de quelques médicaments à base de ciprofloxacine commercialisés au Sénégal à l'aide d'un spectrofluorimètre.

Ce travail sera scindé en deux parties :

- 1ere partie :

- Généralité sur les antibiotiques.
- Notion de qualité des médicaments et leurs méthodes de contrôle.

-2eme partie : Travail expérimental

PREMIERE PARTIE :

**GENERALITES SUR LES
ANTIBIOTIQUES ET NOTIONS DE
QUALITE DES MEDICAMENTS**

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont des substances naturelles élaborées par des micro-organismes vivants ou produits par synthèse chimique, dont la toxicité sélective résulte d'un mode d'action spécifique. Ils exercent un effet relativement lent (de l'ordre de l'heure), mais à faible concentration (de l'ordre de mg /l). Leur innocuité habituelle pour les cellules eucaryotes permet une utilisation in vivo par voie générale. Ces propriétés les distinguent des antiseptiques, réservés à l'usage local, et des désinfectants uniquement destinés à la décontamination du matériel et des surfaces inertes.

Il faut noter que certains antibiotiques sont doués de propriétés antifongiques ou anti tumorales.

Par contre les antibiotiques n'ont pas d'activités contre les virus(1).

I. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques constituent une famille très hétérogène du point de vue de leurs structures chimiques et de leurs mécanismes d'actions donc du spectre antibactérien(4). Différentes familles sont retrouvées selon la structure chimique et le caractère bactéricide ou bactériostatique de l'antibiotique :

I.1. Les beta-lactamines :

Ce sont des antibiotiques bactéricides qui comprennent plusieurs familles ayant en commun le cycle beta-lactame dans leur structure(4).

I.1 .1. Les pénicillines proprement dits :

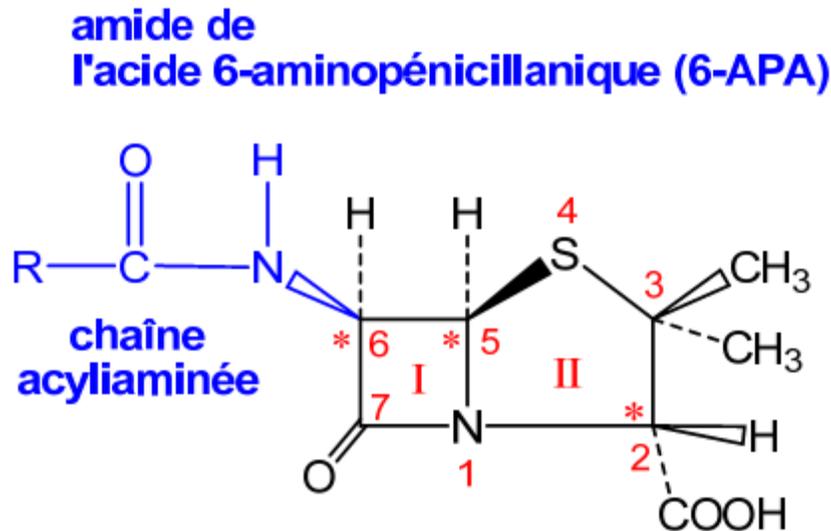


Figure1 : structure générale des pénicillines

Elles sont caractérisées par un cycle thiazolidine accolé au cycle beta-lactame. Le noyau spécifique des pénicillines est l'acide 6 amino-pénicilline ou péname.

On distingue plusieurs groupes :

i. Les pénicillines du groupes G ou benzyle pénicilline :

Ce groupe comprend la pénicilline G, ses sels et ses formes retards et les phenoxy methyl penicillines dont le chef de file est la pénicilline V.

ii. Les penicillines du groupe M

Le chef de file de ce groupe est la methicilline ou diméthoxyl-phényl-pénicilline.

iii. Les pénicillines du groupe A (aminopénicilline) :

Ce groupe comprend l'ampicilline et ses dérivés et de nombreux autres produits tels que l'Amoxicilline et la Carbénicillines(4).

I.1.2. Les uréido-penicillines :

Il s'agit de nouvelles pénicillines à large spectre du groupe des acyl-uréido-

pénicillines à administration parentérale.

Deux produits caractérisent ce groupe : le mezlocilline et l'azlocilline(4)

1.1.3. Les amidinopénicilline

Ce sont des dérivés à spectre limité aux germes Gram négatif ayant une synergie d'action avec les aminopénicillines. Ils n'ont pas d'activités contre les coques, les pseudomonas, les anaérobies et l'activité contre H. influenza est insuffisante.

Ils ont une bonne résorption digestive (70%), ne sont pas réduits par les aliments avec une transformation en mécillinam et une élimination urinaire.

Deux produits caractérisent ce groupe les mecillinam et les pivmécillinam(4).

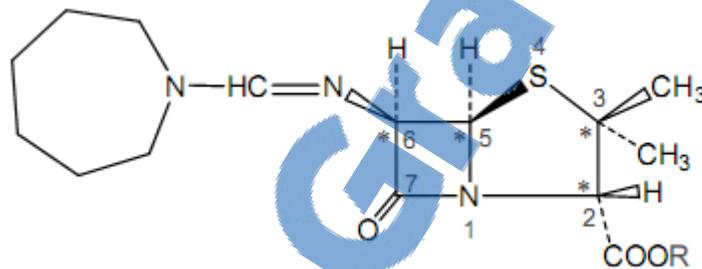


FIGURE 2 : Structure générale des amidinopénicillines

1.1.4. Les céphalosporines ou céphèmes :

Elles sont caractérisées par un cycle hexagonal dihydrothiazine lié à un cycle beta-lactame, réalisant ainsi le noyau céphème qui est l'acide 7 amino céphalosporinaque(4).

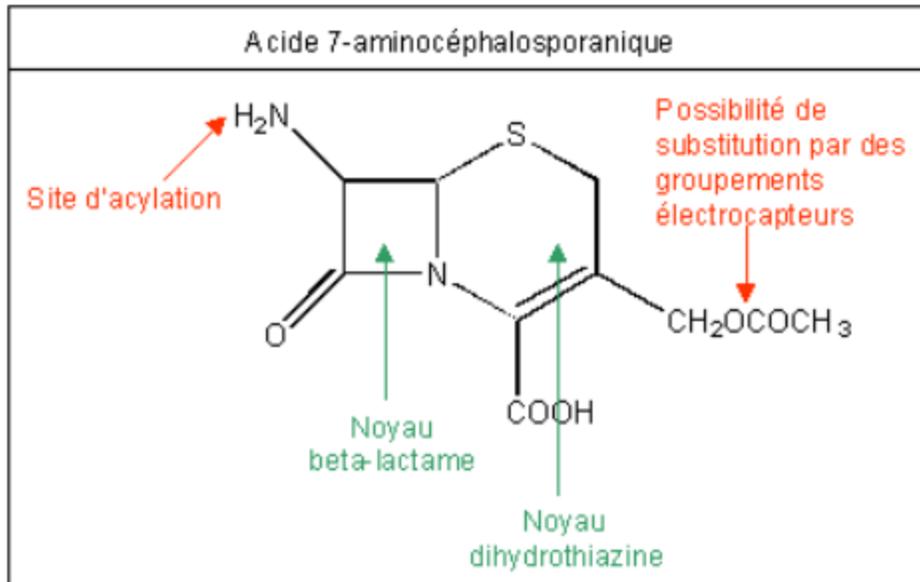


FIGURE 3 : Cepheme

Les céphalosporines sont classées en trois groupes :

- les céphalosporines de première génération dont le céphatrizine ;
- les céphalosporines de deuxième génération dont le céfuroxime ;
- les céphalosporines de troisième génération dont le ceftriaxone ;

1.2. les aminosides :

Ces antibiotiques ont une structure chimique commune aminoglycosidique polycationique très polaire ce qui explique leur particularité pharmacocinétique(4).

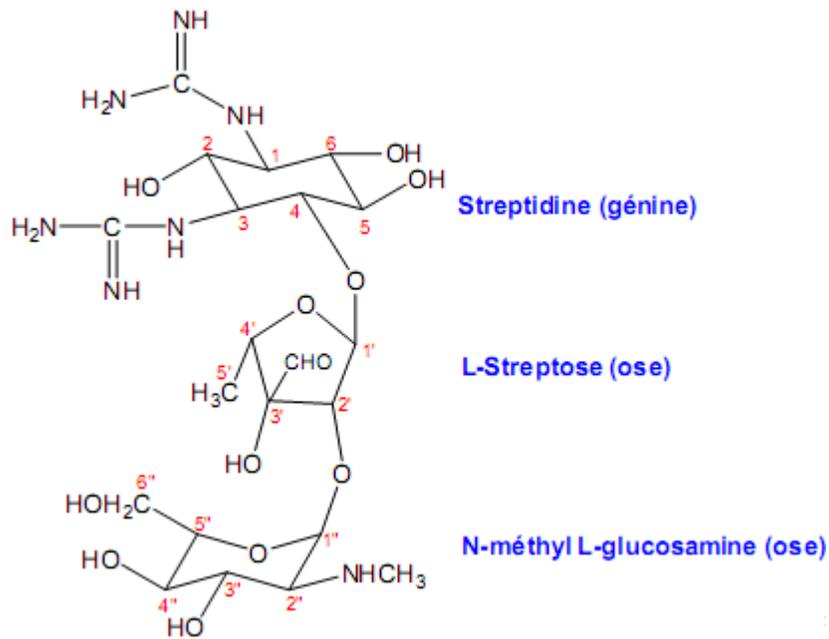


FIGURE 4 : Le Streptomycine

1.3. Les cyclines :

Les cyclines constituent une famille d'antibiotique bactériostatique à large spectre d'activité obtenue par extraction ou par héli synthèse (4).

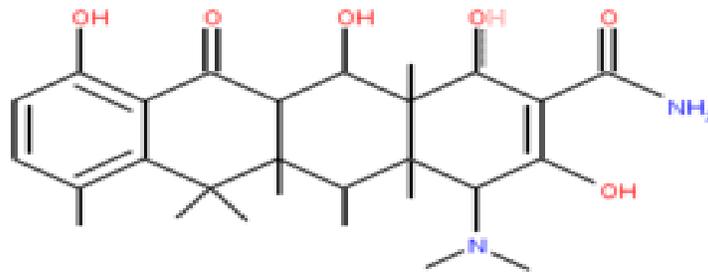


FIGURE 5 : Structure générale des cyclines

1.4. Les phenicols :

Ce sont des antibiotiques à large spectre essentiellement bactériostatiques. Leur utilisation est limitée par leur toxicité hématologique (aplasie médullaire) (4).

1.5. Les macrolides et apparentés :

Les macrolides ont suscité récemment un regain d'intérêt tout d'abord du fait de

leurs spectre étroit ne touchant pas les entérobactéries évitant ainsi le risque de sélection de résistance plasmidique dans la flore intestinal, ensuite parce qu'ils sont dépourvus de toxicité et sont dans l'ensemble bien tolérés.

Les synergistines ont pratiquement le même spectre d'activité et sont bien tolérés(4).

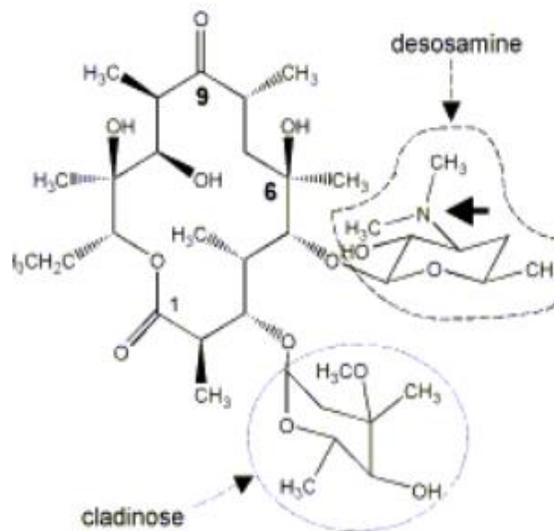


FIGURE 6 : L'érythromycine

1.6. Les Rifamycines :

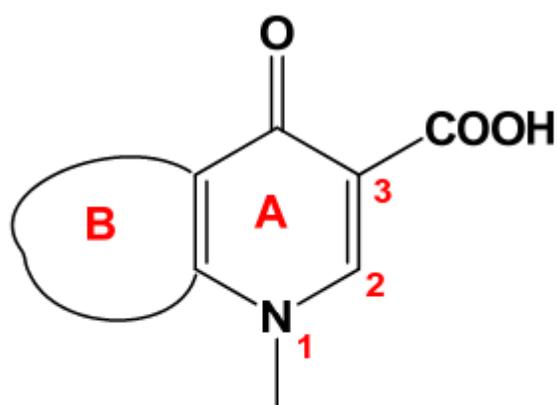
Ce sont des antibiotiques bactéricides obtenus par fermentation (Rifamycine A, B, C, D et E) ou par héli synthèse. La rifampicine se distingue des autres produits par absorption digestive et son large spectre qui s'étend des mycobactéries à de nombreuses espèces Gram négatif et anaérobies(4).

1.7. Les antibiotiques polypeptidiques :

Ils sont représentés en thérapeutiques général par les polymixines. Leur spectre très étroit atteint certaines espèces parmi les entérobactéries et les bacilles gram négatif anaérobies stricts (bacille pyocyaniques) (4)

1.8. Les quinolones

Ce sont des inhibiteurs de l'ADN gyrase bactérienne. A côté des quinolones d'indication urinaire tels que l'acide nalidixique, l'acide oxalinique...il y a les Fluoroquinolones (ciprofloxacine,norfloxacine ,pefloxacine) qui ont un spectre plus large et présentent des propriétés pharmacocinétiques permettant de les utiliser dans les infections systémiques(4).



PYRIDONE CARBOXYLIQUE

FIGURE 7: Structure générale des quinolones

Ici il convient de rappeler la molécule de CIPROFLOXACINE, ses propriétés physico-chimique, sa solubilité et son spectre d'absorption

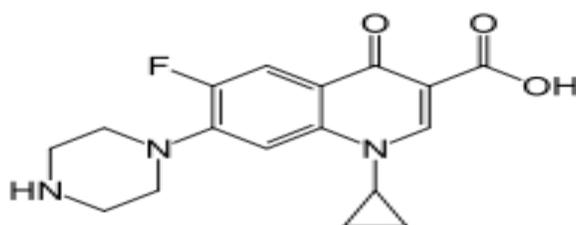


FIGURE 8 : Ciprofloxacine

Le ciprofloxacine est sous forme methanesulfonate avec un point de fusion élevé.

Il est sensible à la lumière et même sensible à l'humidité. Il est soluble dans l'eau, faiblement soluble dans alcool 95°. Les quinolones ont des spectres UV semblables

qui ne varient que légèrement en fonction du solvant.

Par exemple l'acide nalidixique en solution :

-dans méthanol ou chloroforme : absorption max= 258 ou 324 ou 333nm

-dans un milieu sodique 0,1N : absorption max=258,33nm

I.9. Les sulfamides :

Ils représentent une famille de nombreux composés dérivés de la sulfanilamide et distincts par leurs propriétés physicochimiques et leur pharmacodynamie(4).

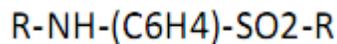


FIGURE 9: Structure générale des sulfamides

I.10. Les antibiotiques divers :

Dans ce cas on distingue plusieurs antibiotiques tels que la vancomycine ; l'acide fusidique ; la pectromycine et la novobiocine(4).

II. MECANISME D'ACTION :

➤ ***Antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne (betalactamine, vancomycine) :***

Contrairement aux cellules animales, les bactéries possèdent une enveloppe extérieure rigide : la paroi. Ainsi tout antibiotique agissant spécifiquement sur cette paroi aura une grande sélectivité d'action et sera dépourvu d'effet sur les cellules animales.

Les beta-lactamines (pénicillines et céphalosporine) sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse de la paroi des bactéries grâce à leur ressemblance structurale avec les acides aminés sur lesquels agit la transpeptidase. Ils se fixent sur cet enzyme et inhibent son action, empêchant ainsi la formation des ponts rigides.

La différence de sensibilité des variétés de souches de bactéries Gram positif ou Gram négatif aux différentes pénicillines ou céphalosporines est probablement due en grande partie aux différences de structure de la paroi bactérienne. Contrairement aux bactéries gram positif, les bactéries gram négatif possèdent une couche externe de phospholipides qui va gêner le passage des molécules peu lipophiles(1).

➤ ***Antibiotique agissant au niveau de la membrane cytoplasmique (polymixine, amphotericineB , nystatine, imidazoles)***

La membrane cytoplasmique est formée de deux couches protéiques insérant une couche lipidique centrale de structure lamellaire.

Les polymixines en particulier la colistine sont des polypeptides de nature cationique. Ils vont se fixer sur les polypeptides de la membrane et en dénaturer la structure. Ce mode d'action est similaire à celui des agents détergents cationiques désinfectants.

La nature des phospholipides peut expliquer la différence de spectre d'activité entre plusieurs molécules agissant selon le même principe. Ainsi les polymixines sont actives sur les bactéries Gram négatif possédant une membrane riche en phosphatidyl ethanolamine, mais ne sont pas actives sur les champignons possédant une membrane riche en ergostérol qui fixe plutôt les imidazoles.

Enfin des travaux récents montrent que les polymixines agiraient également en dénaturant les acides nucléiques et plus particulièrement l'ARN des ribosomes.

Ces antibiotiques sont actifs sur les bactéries en phase de repos, et en phase de multiplication(1).

➤ ***Antibiotiques agissant au niveau de la synthèse protéique***

- ***Inhibition de la synthèse des acides nucléiques***

- ***Les Rifamycines***

Elles bloquent l'ARN polymérase qui permet la transcription de l'information issue de l'ADN sur l'ARN messager. Ce dernier ne peut donc porter aux ribosomes l'ordre de synthèse protéiques. Une molécule d'antibiotique va se lier à une molécule d'enzyme et cette liaison s'effectue de manière spécifique sur l'ARN polymérase bactérienne, exerçant ainsi une toxicité sélective(1).

- ***L'acide nalidixique et ses dérivés (fluoroquinolones)***

Ils agissent en inhibant la synthèse d'ADN. Le mécanisme n'est pas encore entièrement élucidé mais ces molécules possèdent la capacité de traverser la paroi bactérienne, d'inhiber l'action de l'ADN gyrase et d'empêcher l'initiation de la synthèse de l'ARN messager. Le mécanisme le mieux étudié est l'inhibition de l'ADN gyrase qui résulte de l'action de l'antibiotique au niveau de la sous unité A du topo isomérase². Cette action intervient à la phase de répllication de l'ADN donc est bactéricide. L'effet inhibiteur de l'ADN gyrase bactérienne semble beaucoup plus important avec les nouvelles quinolones, qui agiraient également sur la synthèse de l'ARN des protéines bactériennes(1).

- ***Les antibiotiques entraînant des anomalies au niveau de la lecture du code génétique (streptomycine et les autres aminoglycosidiques)***

Ils exercent plusieurs actions sur la cellule bactérienne : altération de la membrane cellulaire, perturbation du métabolisme de l'ARN, inhibition de l'oxydation de différents substrats. Leur rôle principal est la perturbation de la lecture du code génétique conduisant à la synthèse d'une protéine anormale(1).

- ***Inhibition de la construction de la chaîne peptidique***

- ***Les tétracyclines***

Outre la propriété de former des complexes avec plusieurs ions métalliques

essentielles (calcium, magnésium) ces antibiotiques vont se fixer sur la fraction 30S d'un ribosome bactérien et bloquer la synthèse protéique en empêchant la fixation du complexe aminoacide+ARN sur le complexe ARNm-ribosome. Il se produit donc d'une part l'arrêt de l'introduction de nouveaux acides aminés dans la chaîne peptidique naissante et d'autre part une accumulation d'ARNm normalement produit mais non utilisés. Ce mode d'action est bactériostatique et réversible. Ces antibiotiques ne doivent pas être associés à des agents bactéricides agissant sur des germes en phase de croissance tels que les beta-lactamines(1).

- ***Les phénicoles***

Ils se fixent sur la fraction ribosomiale 50S, et possède la propriété d'inhiber la peptidyl-transférase. Il en résulte une puissante inhibition de la transpeptidation, c'est-à-dire de l'accrochage des aminoacides à la chaîne protéique en formation, inhibant ainsi toute la synthèse. Ces antibiotiques sont bactériostatiques, mais peuvent avoir une action bactéricide sur certains germes à fortes doses (1).

- ***Les macrolides et lincosamines***

Ils se fixent également sur la fraction ribosomale 50S. Ils interfèrent avec la formation de complexes initiaux destinés à former la chaîne peptidique, et inhibent les réactions de translocation c'est-à-dire le passage de l'acide aminé de l'ARN à la chaîne protéique en formation.

Leur action est bactériostatique ou bactéricides selon la concentration et l'agent microbien(1).

- ***Les synergystines***

Ce sont des antibiotiques formés de deux fractions A et B qui sont des lactones, la fraction A étant très proche des macrolides.

Chaque fraction à elle seule est bactériostatiques, mais associées elles exercent par

synergie un effet bactéricide en inhibant la synthèse protéique par le même mécanisme que les macrolides pour la fraction A et par action sur la formation de liaison peptidique pour la fraction B(1).

➤ *Antibiotiques agissant par inhibition compétitive*

La synthèse des acides nucléiques chez de nombreux micro-organismes nécessite la présence d'acide para amino benzoïque(PABA) et dihydropteridine, une dihydrofolate synthétase agissant sur le complexe pour aboutir à la formation d'acide dihydrofolique. Celui-ci conduit à la formation d'acide tétrahydrofolique sous l'action d'une dihydrofolate-reductase(1).

- *Les sulfamides antibactériens*

Ce sont des analogues structuraux aux PABA et ils entrent en compétition avec lui au niveau de l'action de la dihydrofolate synthétase. Ils réalisent un complexe dihydropteridine-sulfamide, sur lequel l'enzyme ne peut plus réagir et il peut y avoir formation d'analogues non fonctionnels de l'acide folique empêchant ainsi la croissance bactérienne(1).

- *Triméthoprime*

Il agit sur une étape ultérieure de cette même chaîne métabolique en inhibant la dihydrofolate réductase bactérienne (1000fois plus que la dihydrofolate réductase animale). Cette inhibition enzymatique empêche la transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique qui est une étape indispensable à la synthèse des bases puriques, puis acides nucléiques(1).

III. SENSIBILITES ET RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

La capacité d'adaptation d'une bactérie dans un milieu contenant des agents chimiques néfastes pour elle est connue depuis fort longtemps. La notion de résistance bactérienne a une signification clinique : on appelle résistance une

bactérie que l'on ne peut plus éradiquer par l'antibiothérapie. Ce phénomène peut être mis en évidence in vitro par la croissance du germe en présence de concentration d'antibiotiques pouvant être atteints en thérapeutique(1).

III.1. Production d'enzymes capable de détruire le médicament actif

C'est le cas des staphylocoques résistants à la pénicilline G par production de beta-lactamases capable d'hydrolyser le cycle beta-lactame. De même certaines bactéries Gram négatif sont résistantes aux amino-glucosides par production d'enzymes capable de réaliser des acétylation ou des phosphorylations aboutissant à la destruction de la molécule. La production d'acétyl transférase par certaines bactéries Gram négatif est à l'origine de leur résistance au chloramphénicol(1).

III.2. Modification de la perméabilité bactérienne à l'antibiotique

Par exemple : on observe dans les souches résistantes aux tétracyclines une diminution de l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique par interruption du passage à travers la membrane cellulaire. Certains gonocoques deviennent résistants à la benzyle pénicilline par diminution de la perméabilité membranaire. La résistance de l'amikacine et certains autres amino-glucosides est en partie due à une modification des transports actifs à travers la membrane cellulaire (1).

III.3. Altération de la structure du site de fixation bactérien de l'antibiotique

Il existe parfois une résistance aux amino-glucosides due à la perte ou à l'altération d'une protéine spécifique de la sous unité 30S des ribosomes bactériens qui constituent le site récepteur de ces antibiotiques dans les souches sensibles. Il en est de même pour l'érythromycine et le récepteur de la sous-unité ribosomale 50S qui est altéré par méthylation d'un ARN ribosomal(1).

III.4. Développement d'une voie métabolique annexe permettant de faire sauter l'inhibition due aux antibiotiques

Certaines bactéries résistantes aux sulfamides acquièrent la capacité d'utiliser directement l'acide folique (comme les cellules animales) et ne nécessitent plus l'utilisation du PABA extracellulaire point d'impact des sulfamides(1).

III.5. Production d'une enzyme capable d'assurer les fonctions métaboliques inhiber par l'antibiotique mais n'étant que peu affecter par celui-ci

C'est le cas de certaines bactéries sulfamides résistantes ou la dehydropteroate synthétase a plus d'affinité pour la PABA que pour le sulfamide alors que c'est le phénomène inverse qui prédomine chez les bactéries sensibles(1).

IV. ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES ANTIBIOTIQUES

L'étude in vitro de la sensibilité aux antibiotiques d'une souche bactérienne indispensable à la bonne conduite du traitement de celui-ci.

Dans le cas d'une infection mineur, l'antibiothérapie peut être guidée simplement par l'antibiogramme de la souche isolée. Lors d'une infection grave, le traitement requiert impérativement une association d'antibiotiques fortement bactéricides. L'association d'antibiotique qui sera alors choisie par le médecin sera celle assurant un effet bactéricide maximal(2).

IV.1. Effet bactériostatique et bactéricide

La définition de ces deux effets repose sur des faits expérimentaux. Lorsqu'on met en contact des bactéries avec un antibiotique et que l'on suit la survie bactérienne en fonction du temps et des concentrations en antibiotique, on observe :

- Pour de la basse concentration, un ralentissement de la croissance bactérienne mais à tout moment le nombre de bactéries est égal ou supérieur au nombre initiale de bactéries. L'antibiotique exerce alors un effet bactériostatique.

- Pour des concentrations plus élevées d'antibiotique, on constate au cours du temps, une réduction de micro-organisme d'autant plus marquée que la concentration d'antibiotique est grande. On dit alors que l'antibiotique exerce un effet bactéricide.

L'action d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut ainsi être caractérisée par deux paramètres : la CMI et la CMB(2).

IV.2. Concentration minimale inhibitrice(CMI) d'un antibiotique

Par définition, on appelle « concentration minimale inhibitrice la plus petite concentration antibiotique inhibant toute croissance visible du germe ».

Cette valeur permet de classer une souche bactérienne dans les catégories sensibles, résistantes ou intermédiaires à l'action d'un agent antimicrobien.

Une souche est dite sensible à un antibiotique lorsque la CMI de celui-ci est nettement inférieure à la concentration sanguine obtenue après administration d'une dose utilisable en thérapeutique.

A l'opposé lorsque la CMI de l'antibiotique est trop élevée pour être atteint in vivo sans utiliser les dose toxiques, alors la souche est résistante.

Entre ces deux extrêmes, on parle de souche intermédiaire(2).

IV.3. Concentration minimale bactéricide(CMB) d'un antibiotique

La concentration minimale bactéricide se définit comme « la plus faible concentration d'antibiotique laissant après 18heures d'incubation, 1 survivant pour 10000 germes. Ce taux habituel de 0,01% reste le plus communément admis.

Si la CMB d'un antibiotique sur une souche bactérienne est proche de la CMI (CMB/CMI=1ou2) et peut être facilement atteinte dans le sang d'un malade avec un traitement standard, l'antibiotique est dit bactéricide. A l'opposé si elle est

relativement éloignée de la CMI ($CMB/CMI=4\text{à}16$), l'antibiotique est dit bactériostatique(2).

Tableau I : Classification des antibiotiques selon leur activité *in vitro*

Antibiotiques bactéricides	Antibiotiques bactériostatiques
Béta-lactamines	Phénicolés
Vancomycines	Tétracyclines
Fosfomycines	Macrolides et lincosamides
Aminosides	Acide fusidique
Streptogramines	Sulfamides
Sulfamides+triméthoprim	Nitrofuranes
Quinolones	
Nitrofuranes	
Nitro-imidazoles	
Polymyxines	

CHAPITRE II : NOTIONS DE QUALITE DES MEDICAMENTS ET METHODES DE CONTROLE

I-DEFINITION DU MEDICAMENT

I.1. - Médicament

On entend par médicament une substance, une drogue ou une composition présenté comme ayant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout autre produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Il est bon, du point de vue juridique, de rappeler dans cette définition la notion de substance, drogue ou composition.

- La substance : toute matière quel que soit l'origine.
- La drogue : produit employé à l'état brut tel qu'il existe dans la nature ou après des opérations ne nécessitant aucune connaissance pharmaceutique.
- La composition : produit dans lequel des éléments divers ont été réunis en vue d'obtenir un effet curatif ou préventif, à condition que ces éléments aient perdu leur individualité.

I.2. - Spécialité pharmaceutique

L'article L.511 1-2 du Code de la Santé Publique européenne définit la spécialité pharmaceutique comme tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, caractérisé par une dénomination spéciale et vendu dans plus d'une officine [16].

Cette dernière condition est encore en vigueur au Sénégal [21].

I.3. - Générique

Un médicament générique est la copie d'un médicament original (=princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Il doit être de même forme galénique, la même composition chimique en PA, de même dosage et la même bioéquivalence que le médicament princeps [13].

I.4. - Visa délivré par le Ministère de la Santé Publique

L'article précise qu'aucune spécialité pharmaceutique ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a reçu au préalable le visa encore appelé AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) délivré par le MSP (Ministère de la Santé Publique). Le visa n'est accordé que lorsque le fabricant a apporté des justifications qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans les conditions normales d'exploitation et de son intérêt thérapeutique ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative, justification qu'il a prévu des conditions de fabrication et notamment des procédés de contrôle de nature à garantir la qualité des produits [16, 21].

Pour obtenir le visa, le fabricant doit fournir une demande et un dossier.

1. la demande : elle est adressée au MSP selon un modèle fixé par décret. La demande mentionne notamment les noms et l'adresse du fabricant, le nom du produit, sa composition, la forme pharmaceutique, les indications, les contre-indications éventuelles, la posologie.

2. le dossier : il comporte un dossier technique et un dossier des expertises :

- le **dossier technique** encore appelé dossier du fabricant ou dossier pharmaceutique est le dossier dans lequel le fabricant indique les méthodes de fabrication et de contrôle de son produit. Il s'agit du contrôle des matières premières, des éléments de conditionnement, du contrôle des encours de fabrication

et du contrôle du produit fini. Le fabricant est en effet assujéti au contrôle systématisé de matiére premiére, des éléments de conditionnement et du produit fini.

- le *dossier des expertises* est celui qui renferme les rapports d'expertise analytique, Toxicologique, pharmacologique et clinique. S'il s'agit d'un médicament générique, le fabricant peut être dispensé des rapports d'expertise toxicologique, pharmacologique et clinique mais il doit fournir un rapport sur la bioéquivalence de son médicament générique avec un médicament de référence.

Pièces jointes au dossier

A la demande et au dossier il faut joindre la copie de l'AMM du pays d'origine, la quittance de versement au trésor publique de droits de visa. Officiellement ces droits de visa sont d'un montant de 50000f Cfa par forme et par dosage. Selon une décision de la Direction des Pharmacies et des laboratoires, le montant actuel est de 250 000f Cfa par forme et par dosage. La commission nationale du visa propose au ministre l'octroi du visa ou son refus.

II –QUALITE

La fonction principale d'un laboratoire de chimie spécialisé dans les expertises analytiques est d'effectuer les analyses et essais nécessaires pour déterminer la conformité d'un produit aux normes et spécifications établies. Cette fonction est utile dans la mesure où le service fourni et les résultats obtenus sont valables, fiables et décrivent avec exactitude les propriétés des échantillons analysés. Elle permet de juger la qualité des produits [26]

II.1- L'importance de la qualité

Les produits médicaux doivent répondre aux normes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Toutefois, la qualité des produits médicaux constitue une

préoccupation majeure de santé publique pour l'organisation mondiale de la santé (OMS) et ses états membres. Des produits médicaux homologués et non homologués sont souvent en vente dans la plupart des marchés de la région africaine [31]. La fabrication illicite, la distribution, la large disponibilité et l'utilisation inconsidérée de produits médicaux de qualité inférieure, faux médicaments, faussement étiquetés, falsifiés ou contrefaits ont de graves conséquences sur la santé publique [22].

Dans l'objectif de la protection de la santé des populations, la fabrication, la commercialisation, la conservation ainsi que la délivrance des médicaments sont confiées à des professionnels et sont soumises à une réglementation très stricte.

Ainsi, des normes de qualité approuvées pour les essais sont publiées dans les pharmacopées américaine, britannique, européenne et internationale. Ces normes fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques.

II.2- La qualité : définition et enjeux

II.2.1- Qu'est-ce que la qualité ?

■ *Définition générale*

Dans le dictionnaire français "Larousse" la qualité est défini comme ceci : ce qui rend une marchandise ou un service plus ou moins appréciables pour le consommateur ou l'utilisateur.

Néanmoins plusieurs définitions de la qualité ont été proposées [14 ; 31] :

a) Première définition

La définition de la qualité, en tant que concept applicable aux produits pharmaceutiques, donnée par l'association des fabricants de produits

pharmaceutiques américains, est la suivante : « somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit ».

b) Deuxième définition

Une autre définition de la qualité a été publiée par l'American Pharmaceutical Association (APHA). Elle a le mérite de préciser ce qui est la bonne qualité pour l'utilisateur.

La désignation « qualité » appliquée à un médicament exige :

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

c) Différentes perceptions

La qualité, de façon générale, est perçue de différentes manières par les acteurs suivants :

■ Le *client* ou l'*utilisateur* : ses besoins peuvent être très divers, dans des domaines aussi différents que l'aspect esthétique, la sécurité (santé, environnement), l'aspect novateur, le service après-vente. Il s'agit dans ce cas de perception immédiate de la qualité du produit ou du service, par tout un chacun au quotidien [18].

■Le *fournisseur* ou le *producteur* : il a, quant à lui, une appréciation qui prend plus souvent en compte les aspects économiques : c'est l'aptitude à produire à moindre coût des produits satisfaisant les besoins de l'utilisateur.

■L'*entreprise* : l'entreprise en tant qu'institution, replace la qualité et le produit dans une perspective de stratégies : c'est la mise en œuvre d'une politique qui tend à la mobilisation permanente de tout le personnel pour améliorer :

- la satisfaction des clients ;
- l'efficacité du fonctionnement ;
- la pertinence et la cohérence de ses objectifs.

■La *société humaine* : elle a une perception encore différente. La notion de qualité sera implicite dans tous les domaines où se retrouve la capacité à innover, la création de la valeur ajoutée et le partage entre protagonistes, tout en respectant l'environnement. Une dimension éthique et morale apparaît véritablement.

■ Critères ou exigences de qualité des médicaments

Les caractéristiques les plus importantes de la qualité d'un médicament sont: l'identité, la pureté, l'innocuité, l'activité, l'uniformité, la biodisponibilité, la stabilité et la conservation [31, 14].

a) *Identité du principe actif*

Le principe actif doit être présent dans le produit. Cette caractéristique est généralement la plus facile à garantir. Quand l'analyse révèle la présence d'un autre composé non indiqué, il peut s'agir d'impuretés, d'erreur de conditionnement ou d'étiquetage ou même d'une falsification.

b) Pureté

La plupart des médicaments contiennent des principes actifs et des excipients qui sont ajoutés pour la consistance, la couleur, etc.

Il est important que les médicaments ne contiennent pas des contaminants potentiellement nocifs ou des bactéries et d'autres micro-organismes qui pourraient contaminer le malade.

c) Innocuité

Le médicament pris dans le respect des conditions d'utilisation est inoffensif.

L'innocuité ou la sécurité est déterminée par des études toxicologiques (carcinogène téréatogène) garantissant la sécurité d'utilisation du médicament.

d) Activité

Le médicament doit être efficace contre l'affection pour laquelle, il a été conçu et utilisé. Il doit contenir la quantité exacte de principes actifs.

L'activité ou l'efficacité est démontrée par les études d'efficacité des essais cliniques en général et indirectement par la pharmacocinétique.

e) Uniformité des caractères organoleptiques

La consistance, la couleur, la forme, la taille des formes pharmaceutiques (comprimés, capsules, solutions buvables ou injectables...) ne doivent pas varier d'une unité à la suivante.

f) Biodisponibilité

La biodisponibilité est la vitesse et l'intensité de mise à disposition du principe actif ou de la fraction thérapeutique (destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action) au niveau de la circulation générale.

g) Stabilité

C'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, bactériologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées ; pendant toute sa durée de validité.

Cette stabilité dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité, lumière, etc.) et intrinsèques qui sont liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement. Elle peut être déterminée, selon les conditions de température et d'humidité choisies, par une étude de dégradation accélérée ou par une étude de stabilité en temps réel.

h) Conditionnement et conservation des médicaments

C'est l'opération complémentaire de la mise en forme. Conditionner un médicament consiste à l'enfermer dans une enveloppe de forme et de matière très variées donnant ainsi au médicament son aspect définitif.

Ainsi, il a pour objectif de :

- contenir la forme pharmaceutique et de la protéger contre les chocs, la déformation, les souillures et les facteurs d'altérations externes (humidité, lumière, oxygène etc.)
- faciliter la distribution du médicament et son utilisation ;
- constituer un élément de sécurité grâce à un étiquetage adéquat
- d'être en harmonie avec le caractère noble du médicament et de ce fait inspirer confiance au malade.

Conservés dans de mauvaises conditions, les médicaments peuvent faire l'objet de nombreuses altérations. Ces dernières peuvent être décelées par

l'observation des caractères organoleptiques, de précipités, etc., mais également par des contrôles physico-chimiques, physiologiques et microbiologiques.

■ *Causes des non-conformités des médicaments*

Les médicaments non-conformes sont des produits dont la composition notamment les principes actifs ne répondent pas aux normes scientifiques ; ils sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient [23]

D'après des études menées par CHEVREUL et BALLEREAU (2003), les médicaments de mauvaise qualité se présentent sous de nombreuses façons.

a) Contrefaçon

La contrefaçon est un acte délibéré et illégal de falsification à but lucratif. Les médicaments contrefaits ne présentent pas nécessairement la qualité à laquelle ils prétendent et ils peuvent porter des étiquettes indiquant une fausse identité et/ou provenance. Ils peuvent être importés ou passer en contrebande. Ces produits peuvent être fabriqués localement par de grands consortiums dans de grandes usines et des établissements dotés du matériel le plus moderne, ou par de petits agents dans des locaux de taille réduite et souvent mal équipés.

Voici quelques exemples de médicaments contrefaits :

- produits ne contenant aucun des principes actifs déclarés sur l'étiquetage ;
- produits renfermant des principes actifs autres que ceux déclarés sur l'étiquetage ;
- produits contenant la dose correcte des principes actifs déclarés, mais avec une provenance différente de celle qui est déclarée ;

- produits renfermant les principes actifs déclarés, mais à des doses différentes de celles qui sont déclarées ; il arrive également que l'on retrouve des divergences au niveau de la nature et de la quantité des impuretés.

b) *Malfaçon*

On trouve aussi la malfaçon, liée à de mauvaises conditions de fabrication et/ou de mauvais systèmes d'assurance qualité et de contrôle de la qualité. Au contraire de la contrefaçon, la malfaçon ne résulte pas d'une falsification volontaire, mais d'une négligence, d'une erreur humaine, d'une insuffisance financière ou bien encore du manque de personnel.

■ *Autres causes des non-conformités*

Il s'agit des dégradations postérieures à la mise sur le marché pharmaceutique, causées, majoritairement par de mauvaises conditions de transport ou de stockage, assez fréquentes dans les pays en voie de développement.

II.2.2. - Enjeux de la qualité

D'une manière générale, la mauvaise qualité de conception, de réalisation ou d'utilisation des médicaments, présente beaucoup d'enjeux :

■ *Enjeux humains et sociaux*

Les accidents ou incidents provoqués par des défauts de conception ou de réalisation, ou par des erreurs d'utilisation, ont des répercussions humaines : décès, blessés, désagréments divers. La vie sociale est perturbée par ces phénomènes qui entretiennent des tensions et des litiges [12].

Les problèmes liés à la qualité ont des aspects juridiques, voire judiciaires.

Outre la garantie accordée à leurs clients, les entreprises ont des obligations envers la société. Les Etats ont adopté et perfectionné des dispositions légales et réglementaires concernant :

- la sécurité (réglementation sur les récipients sous pression, les appareils à rayonnements...),
- la protection des consommateurs, de la nature, de l'environnement, etc.

■ *Enjeux fonctionnels et opérationnels*

Tout défaut important, de conception ou de réalisation, peut affecter plus ou moins gravement la fonction du produit, sa mission opérationnelle, ou l'accomplissement du service. L'accumulation ou la répétition de défauts individuellement mineurs peut avoir des effets nocifs de plus ou moins de grande ampleur [29].

Le client veut avoir, si possible, la certitude absolue que le produit ou service dont il va disposer répondra à son besoin. Les normes parlent de « confiance appropriée », laquelle suppose que l'utilisateur connaît et accepte les risques liés à des incertitudes relatives à certaines caractéristiques non mesurables avant l'utilisation.

■ *Enjeux économiques et commerciaux*

La qualité coûte chère. La non-qualité quant à elle se paie. Son coût est énorme bien plus qu'on ne l'imagine, et cela se répercute sur la société à travers le produit national brut, le budget de l'Etat, les prix des produits, la « santé », ou l'avenir de l'entreprise.

Il est généralement admis que les coûts de non qualité se situent entre 15 et 20% du chiffre d'affaires des entreprises [11]. Cependant, ces coûts sont bien

souvent sous évalués car certains éléments sont difficiles à saisir. Il est donc important de bien faire dès la première fois. Cela revient moins cher.

III. –EVALUATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS

Il s'agit de s'assurer :

- du bon principe actif ;
- du bon dosage décrit sur l'étiquette ;
- des limites d'acceptabilité des tests ;
- que le médicament maintienne ses propriétés pharmaco techniques pour jouer son rôle thérapeutique ;
- que l'activité d'un médicament soit préservée durant toute la durée valable pour son utilisation ;
- que le médicament soit correctement marqué et préservé [14, 31].

III.1. - Normes de qualité

Ils sont décrits dans les pharmacopées (pharmacopée européenne, Américaine, Anglaise, internationale etc.). En effet, les normes qui figurent dans les pharmacopées sont souvent les résultats d'études validées qui impliquent la collaboration du fabricant, de la pharmacopée, des services de contrôle et des experts indépendants.

Ces standards de qualité sont définis par des tests décrits auxquels le médicament doit se conformer quand il est testé avant la date d'expiration.

Ces tests et spécifications sont appelés monographies [27].

III.2. - Contrôle de la qualité des médicaments

Pour répondre à l'objectif de santé auquel il est destiné, tout médicament, générique ou spécialité pharmaceutique doit être de bonne qualité. Gérer la qualité du médicament revient à s'assurer du respect des normes établies à toutes les étapes de sa fabrication (de l'approvisionnement en matière première au produit fini), de son agrément mais également de l'approvisionnement jusqu'à sa distribution et sa dispensation. Cette mission est donc à la charge de tous les acteurs du domaine pharmaceutique en fonction du niveau de la chaîne auquel ils se situent.

Aussi, pour effectuer le suivi de la qualité intrinsèque des médicaments, c'est-à-dire s'assurer de leur qualité, en dehors de leur innocuité et leur efficacité prouvées, les laboratoires effectuent des contrôles. Ces tests s'appuient sur des méthodes décrites dans différentes pharmacopées telles que la Pharmacopée Américaine, Européenne ou la Pharmacopée Internationale ou validées en interne [24].

En effet, ces contrôles présentent un grand nombre d'intérêts mais ils sont limités à certains niveaux.

III.3. - Intérêts

Le contrôle de la qualité permet de protéger la santé des populations. Il permet de s'assurer que les patients reçoivent, en plus des médicaments sûrs, efficaces, des médicaments de qualité conformes aux normes des pharmacopées. Il peut intervenir à différents niveaux [15] :

- processus de fabrication du médicament ;
- demande d'autorisation de mise sur le marché ;

- appel d'offre ouvert : ici, le contrôle va permettre de vérifier la conformité des échantillons aux spécifications qui figurent dans le cahier de charge et d'éliminer « les mauvais produits » ;

- surveillance de routine dans le marché ;

- assurance qualité au niveau périphérique de distribution.

IV. –QUELQUES METHODES DE PHARMACOTECHNIQUE, D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DES MEDICAMENTS

IV.1. - Tests pharmaco-techniques

IV.1.1- Poids moyen et uniformité de masse

Il s'agit de peser individuellement 20 unités ou, pour les préparations uni-doses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau ci-après, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage [17].

Tableau II : Spécification des écarts limites de l'uniformité de masse
des formes solides

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	±10
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	±7,5
	250 mg ou plus	±5
Capsules, granules non enrobés et poudre (en uni doses)	Moins de 300 mg	±10
	300 mg ou plus	±7,5

IV.1.2. - Test de friabilité

Dix (10) comprimés sont pesés (P1) puis introduits dans un tambour tournant pendant 4 minutes à raison de 25 tours/minute. Par conséquent, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres. A l'issue des 04 minutes les comprimés sont dépoussiérés et pesés à nouveau (P2) [17].

$$\text{Taux d'effritement} = 100 * (P1 - P2)/P1$$

Ce taux doit être inférieur à 1%.

IV.1.3. - Test de délitement

Ce test consiste à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu aqueux et dans des conditions expérimentales bien

définies (à $37 \pm 2^\circ\text{C}$ avec une vitesse particulière d'agitation). Cet essai est réalisé sur six comprimés et on observe le temps au bout duquel le dernier comprimé se désintègre totalement [26]. Il doit être inférieur à 15 minutes pour les comprimés non enrobés.

IV.1.4. - Essai de dissolution

Cet essai vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution. Il s'agit d'un essai qui se réalise sur six comprimés et surtout obligatoire pour les formes solides génériques. Il existe plusieurs protocoles selon les formes solides ; forme à libération conventionnelle, formes à libération prolongée, forme à libération retardée [25].

Les aspects suivants sont aussi à spécifier lors de cet essai :

- l'appareil à utiliser, s'il s'agit de l'appareil à flux continu, le type de cellule à utiliser ;
- la composition, le volume et la température du milieu de dissolution, le mode de prélèvement des échantillons du milieu de dissolution (temps, méthode et volume) ou les conditions de suivi en continu ;
- les méthodes d'analyses et les critères d'acceptations.

IV.2. - Identification et dosage

IV.2.1- Chromatographie liquide haute performance (CLHP)

La chromatographie liquide haute performance, constitue une technique analytique très générale d'emploi. Elle correspond à une évolution de la chromatographie préparative sur colonne dont les performances, en termes de sélectivité et de résolution, se sont trouvées largement améliorées par la miniaturisation et l'utilisation de phases stationnaires très élaborées.

Ces phases, constituées généralement de microparticules sphériques dont le diamètre est compris en général entre 2 et 5 μ m conduisent à une perte de charge importante dans la colonne. Il faut donc exercer sur la phase mobile une forte pression pour obtenir un débit convenable [28].

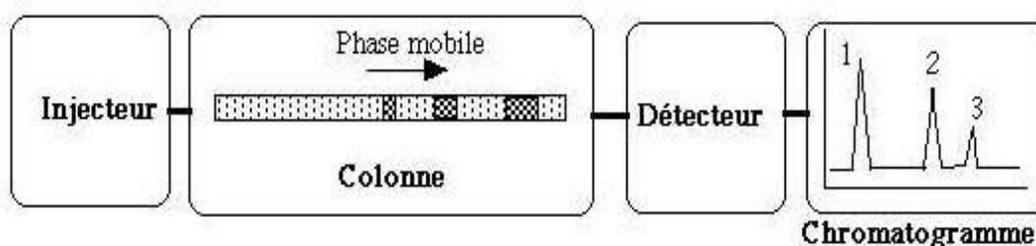


FIGURE 10 : Schéma simplifié de la chromatographie

IV.2.2. -Conditions chromatographiques

■ *Préparation des solutions d'usage*

- Préparation de la solution essai
- Préparation de la solution témoin

■ *Analyse*

- Paramètres chromatographiques :

▪ *Colonne*

Ici le type de colonne, ses dimensions (longueur, diamètre), le modèle et sa granulométrie sont à préciser.

- *Phase mobile* : sa préparation est spécifique au produit étudié et à la méthode appliquée.

- *Débit*: il est donné par la méthode.

- *Température colonne*: donnée.

- *Détection*: avec une longueur d'onde donnée

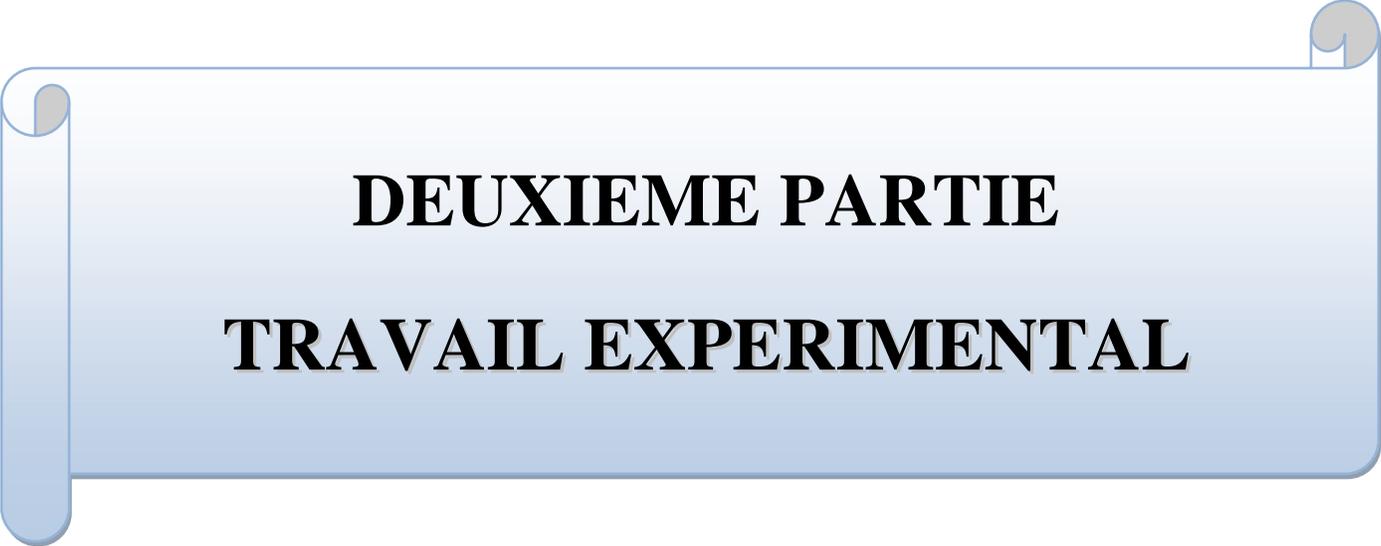
- **Volume d'injection** : choisi
- **Température passeur d'échantillon** : donnée
- **Enregistrement** : à titre indicatif, le Tr du principe actif est situé dans un intervalle de temps donné.

▣ **Conformité du système (solution témoin)** : pic principal (principe actif donné) :

- USP Tailing $\leq 2,0$ (Equivalent Ph. Eur: As)
- Nombre de plateaux théoriques ≥ 1000
- CV répétabilité effectué sur les aires (nombre d'injections indiqué)
 $\leq 2,0\%$.

▣ **Séquence d'injection – Dosage** : on injecte successivement les solutions, suivant la séquence donnée

Cette technique CLHP est généralement utilisée pour contrôler la qualité d'un médicament mais en ce qui nous concerne le gros de notre travail a été fait avec le spectrofluorimètre qui comme la CLHP peut confirmer ou infirmer la qualité d'un médicament et nous allons voir son mode de fonctionnement dans les annexes.



DEUXIEME PARTIE
TRAVAIL EXPERIMENTAL

I - OBJECTIFS

Les objectifs de ce présent travail sont présentés comme suit :

I.1.OBJECTIF GENERAL

Il s'agit de contribuer à assurer la surveillance de la qualité de médicaments antibiotiques à base de ciprofloxacine disponibles au Sénégal.

I.2.OBJECTIFS SPECIFIQUES

Les objectifs réels de notre étude est de :

- Collecter au hasard des échantillons de Ciprofloxacine au niveau des zones sélectionnées ;
- Vérifier la qualité des médicaments collectés en utilisant les méthodes internes au niveau du LNCM ;
- Contribuer à la sécurité du circuit de distribution des médicaments, afin d'éviter d'éventuelles fraudes ou contrefaçons sur les médicaments ;
- Rédiger les rapports de résultats et les partager avec toutes les parties impliquées dans le contrôle des médicaments ;
- Aider les autorités compétentes à la prise de décisions.

II – CADRE DE L'ETUDE

Pour cette étude, les prélèvements des échantillons ont été effectués au niveau du circuit légal pharmaceutique c'est à dire le marché national officiel (MO) avec une comparaison externe entre ce dit marché et le marché parallèle illégal (MI).

Ces sites choisis sont limités uniquement à Dakar qui regroupe un important nombre d'acteurs du médicament.

Tous les échantillons ont été prélevés dans le secteur privé (grossistes, officines) le secteur publique (Pharmacie Nationale d'Approvisionnement) et le secteur informel (MI de KEUR SERIGNE BI à Dakar).

Cinq lieux de prélèvement ont été identifiés. Dans le cadre du MO, il s'agit de grossistes répartiteurs de médicaments : CO.PHA.SE, LABOREX, DUOPHARM, ECOPHARM et SODIPHARM. Il s'en suit le prélèvement effectué dans le MI de KEUR SERIGNE BI sis à la rue Blaise Diagne mais qui, d'ailleurs s'étend dans plusieurs localités du pays.

Les analyses sont effectuées au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM).

II.1. - LABORATOIRE NATIONAL DE CONTROLE DES MEDICAMENTS (LNCM)

II.1.1. - Mission du LNCM [19]

- Contrôle des médicaments (matière première et produit fini) ;
- Evaluation de la documentation pharmaceutique et les études d'assurance de la qualité ;
- Contribuer à l'enseignement médico-pharmaceutique....

II.1.2. - Activités du LNCM [19]

- Contrôle des médicaments pour l'octroi des AMM, suite à des inspections, des réclamations ou lors des livraisons suite aux appels d'offre et enquête sur les médicaments générique ;
- Evaluation des dossiers pharmaceutiques ;
- Audits contrôle qualité dans les laboratoires pharmaceutiques ;

- Participation aux inspections des officines, grossistes et industries pharmaceutiques ;
- Participation du L.N.C.M aux contrôles inter laboratoires organisés par le Conseil Européen de la Qualité du Médicament, le Réseau Franco-africain des Laboratoires Nationaux de Contrôle de la Qualité, l’OMS Genève, l’UEMOA pour les médicaments vétérinaires ;
- Suivi de la qualité des principes actifs et produits finis importés par une étude des dossiers techniques.

III – MATÉRIELS

+ Appareils

- ❖ Une balance de marque SARTORIUS série LA230S utilisé pour le poids moyen théorique et les autres pesées.



Photo 1 : Balance au LNCM

- ❖ Un agitateur à ultrason de type BRANSON 1510 :



Photo 2 : Agitateur à Ultrason au LNCM

- ❖ Un agitateur magnétique de type STUART hot platestirier SB 162-3 :



Photo 3 : Agitateur magnétique au LNCM

- ❖ Pour l'uniformité de masse, la machine est constituée d'une balance série PR503 DELTA RANGE, d'un vibreur LV11 Automatic Feeder et d'une imprimante pour ticket série LC-P45 PRINTER.



Photo 4 : Un bloc Mettler Toledo

- ❖ Un délitomètre PHARMATEST PTZ :



Photo5 : Délitomètre au LNCM

❖ Un dissolu-test PHARMATEST



Photo 6 : Dissolutest au LNCM

✚ *Petit matériel*

- Pilon ;
- Mortier ;
- Papier aluminium ;
- Paire de ciseau ;
- Paire de pincettes ;
- Crayon ;
- Règle ;
- Bandes adhésives ;
- Stylos feutre ;
- Papier filtre ;

- Chronomètre ;
- Poire ;
- Coupole à pesée ;
- Pissettes ;
- Filtres en verre fritté de porosité 4 ;
- Pipettes ;

 ***Verrerie***

- Fioles jaugées de verre de 25 ml, 50 ml, 1000ml ;
- Kit de pipette de 1 à 25 ml ;
- Bécher 250 ml ;
- Baro-magnétiques ;
- Vial ;
- Entonnoir ;
- Eprouvette ;

 ***Substance de référence***

Ciprofloxacin hydrochloride lot JOH307

Tableau III : Réactifs utilisés

Paramètres Réactifs	Lot	Date de péréemption
Triméthylamine	7979-17	10/2009
Acide phosphorique	10406502	05/2014
Acétonitrile	12467906	03/2016

 ***Matériel de collecte***

Pour effectuer la collecte, on utilise des fiches où on note toutes les informations concernant l'échantillon codifié ainsi que les informations relatives au site de prélèvement telles que : type de marché et le lieu (*Annexes 1 et 2*).

 ***Matériel d'exploitation***

A la fin des tests de base effectués, les résultats et les données sont enregistrés sur des fiches (*Annexe 4,5 et 6*) avant d'être saisis dans un fichier de Microsoft Office Excel.

IV – METHODES

IV.1. – ECHANTILLONNAGE :

Les prélèvements ont été réalisés au niveau de différents points de collecte autour des axes de prélèvement. L'échantillonnage a été effectué entre le 13 decembre 2012 et le 30 janvier 2013 comme suit :

■ **Marché illicite** (MI) : ce commerce illicite est animé par une diversité d'acteurs organisés parfois en réseaux bien structurés. Ici quatre(4) échantillons sont collectés ;

■ **Circuit pharmaceutique officiel** (MO) : c'est le circuit reconnu par les autorités et où exercent des personnes et des établissements ayant reçu une autorisation administrative. Ses fonctions principales sont l'approvisionnement et la distribution des médicaments, des vaccins, des produits et de matériels à usage médical. Quinze(15) échantillons sont collectés dans le secteur privé et un (1) échantillon dans le secteur publique.

L'échantillonnage ne concerne que les médicaments à base de Ciprofloxacine (les spécialités et génériques), choisis au hasard, qui font partie des médicaments utilisés dans le cadre de la lutte contre certaines pathologies infectieuses au Sénégal.

L'échantillonnage des produits illicites est réalisé du 02 au 05 Janvier 2013 au marché de KEUR SERIGNE BI (nom du marché illicite) à Dakar-plateaux et le prélèvement d'échantillons de médicaments à base de Ciprofloxacine s'est fait à deux reprises:

La première fois j'ai débarqué à KEUR SERIGNE BI aux environs de onze heures du matin et un gars m'a directement interpellé pour me proposer ses services. Après un court entretien nous nous sommes mis d'accord sur le prix et le

nombre d'échantillons. Après un court instant il est revenu avec une boîte de Cipromed pretextant que c'est tout ce qu'il a réussi à dénicher comme Ciprofloxacine.

Le surlendemain mon neveu est parti et a fait mieux que moi en me ramenant trois boîtes que sont: Flocip* 500mg, Tyflox* 500mg et le Cipro-Denk* 500mg sous prétexte qu'il connaît quelqu'un là-bas.

Tableau IV : Liste des échantillons des médicaments prélevés et leurs sites de prélèvement.

Sites	Provenance	Produits	N° lot	Péremption
M O	GROSSISTE	BACTIFLOX 500mg	12284	04/2016
M O	GROSSISTE	BONCIPRO 500mg	111242	11/2016
M O	GROSSISTE	CACIP 500mg	GO60711	06/2014
M O	GROSSISTE	CIFRAN 500mg	2335530	09/2015
M O	GROSSISTE	CIPRO DENK 500mg	17154	03/2015
M O	GROSSISTE	CIPROBIOTIQUE 500mg	01A10015	06/2013
M O	GROSSISTE	CIPRODYNE 500mg	G053	06/2015
M O	GROSSISTE	CIPROLON 500mg	7841	02/2014
M O	GROSSISTE	CIPROMED 500mg	K-30	08/2015
M O	P N A	CEFLOX 250mg	BNOBCXT004	11/2014
M O	GROSSISTE	CETRAXAL 500mg	G001	02/2016
M O	GROSSISTE	CIPRO UBIGEN 750mg	1203131	02/2015
M O	GROSSISTE	CIPROX 500mg	CI-10	01/2015
M O	GROSSISTE	FLOXIN 750mg	FX-15	06/2014
M O	GROSSISTE	MICROFLOX 500mg	MX 1265	06/2014
M I	KEURSERIGNEBI	CIPROMED 500mg KS	100521	05/2013
M I	KEURSERIGNEBI	CIPRO DENK 500mg KS	17164	07/2015
M I	KEURSERIGNEBI	FLOCIP 500mg KS	111231	06/2014
M I	KEURSERIGNEBI	TYFLOX 500mg KS	AU0011	02/2016
MO	GROSSISTE	ZOFLOX 750mg	1301181	12/2015

IV.2. - ANALYSES

Les méthodes d'analyse utilisées sont celles décrites par la Pharmacopée Américaine ou United State Pharmacopea (USP), la Pharmacopée Européenne et par les procédures internes disponibles au niveau du LNCM.

Les analyses effectuées comportent :

- l'inspection physique et visuelle qui permet de vérifier la conformité aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) notamment en matière d'étiquetage, de conditionnement et des caractères organoleptiques des médicaments ;
- Le poids moyen et l'uniformité de masse ;
- L'identification et le dosage de la molécule pour chaque échantillon par spectrofluorimétrie mais aussi la mise en évidence d'éventuels produits de dégradation et/ou d'impuretés ou de substances apparentées ;
- Un test de délitement qui permet d'apprécier le temps au bout duquel le médicament se désagrège complètement dans de l'eau à 37 °C ;
- Un test de dissolution qui permet de mesurer la biodisponibilité de la molécule dans l'organisme ;

IV.2.1. - Inspection physique et visuelle

Dans le but de protéger le consommateur, il est recommandé aux importateurs, programmes de santé, hôpitaux d'ignorer les offres de promotion de prix inhabituellement bas, sur internet par exemple ou auprès d'autres sources peu fiables.

Il est important de procéder à l'inspection physique et visuelle des médicaments pour détecter ceux qui sont contrefaits ou sub-standards et ceux qui ne le sont pas.

L'inspection physique et visuelle peut inclure :

- La vérification des caractères organoleptiques : on détermine la couleur, l'odeur, l'enrobage, la brillance ou la matité ;
- La forme et la couleur des comprimés ;
- Le numéro de lot appliqué par le laboratoire d'origine pour l'authentification du produit ;
- La DCI ainsi que la teneur en substance active de chaque comprimé ;
- Le nom et l'adresse complet du laboratoire de fabrication ou du responsable de la distribution ;
- la date de fabrication et celle de péremption
- La forme galénique indiquant la voie d'administration ;
- Et le nombre d'unités par présentation.

IV.2.2. -Poids moyen et uniformité des masses

Cet essai consiste à déterminer le poids moyen et l'uniformité de masse à l'aide du bloc METLER :

- Détermination du poids moyen : on pèse individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et on détermine la masse moyenne.
- L'uniformité de masse : on pèse individuellement le poids moyen de 20 unités d'une forme solide puis à mesurer l'écart entre le poids moyen et les poids individuels de 20 unités. Les poids individuels de deux au plus des 20 unités peuvent s'écarter du poids moyen d'un pourcentage (tolérance) de $\pm 5\%$. L'écart

entre la masse de chaque comprimé pesé isolément et la masse moyenne ne doit pas dépasser ces limites [25].

IV.2.3. -Test de délitement

Ce test permet de vérifier la bonne qualité de fabrication des comprimés non enrobés ou des gélules. Il permet aussi de vérifier si le médicament est fait seulement d'excipient ou non. Le test est réalisé sur les formes solides ou comprimés non enrobés. La forme solide est placée dans un flacon contenant de l'eau à 37°C. Le flacon est agité de temps en temps pendant 15 mn. Le comprimé a réussi le test s'il se désagrège complètement au bout de 15 mn au maximum. Il ne doit alors rester dans le flacon aucun résidu ou, si des résidus s'y trouvent, il ne doit s'agir que de fragments du film d'enrobage ou d'une masse molle sans noyau dur palpable [25].

L'appareillage ou délitomètre « Pharma test » comprend :

- un panier spécial cylindrique comportant 6 tubes cylindriques en verre maintenus verticaux par une tige métallique,
- un bécher de 1 litre contenant d'eau,
- un dispositif thermostatique capable de maintenir la température de l'eau à 37°C,
- un dispositif destiné à imprimer au panier plongé dans l'eau un mouvement alternatif vertical d'amplitude comprise entre 50 et 60 mm, à une fréquence constante de 28-32 cycles/mn.

Introduire un comprimé dans chaque tube cylindrique. Plonger le panier cylindrique dans le bécher rempli d'eau à $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et démarrer l'agitation.

Normes : le temps de désintégration doit être inférieur ou égal à 15mn pour les comprimés non enrobés utilisés [25]

IV.2.4.-Identification et dosage par Spectrofluorimètre :

L'identification et le dosage ont été effectués par spectrofluorimétrie (34).

On rappelle que la longueur d'onde d'excitation par spectrofluorimétrie est de 280nm et la longueur d'onde d'émission 450nm.

D'abord on procède à la préparation de la solution standard :

Solution 1 : Prise d'essai=8mg

Volume de dilution=200ml

Concentration= $4 \cdot 10^{-5}$ g/ml

2ml de la solution 1 est mise dans une fiole de 200ml pour être complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'eau. C'est avec cette dernière solution qu'on prépare la solution standard.

Concentration : $400 \cdot 10^{-9}$ g/ml=400ng/ml.

Une fois la solution standard terminée le spectrofluorimètre est alors prêt pour l'identification et le dosage des différentes spécialités. Pour ce faire une prise d'essai de Ciprofloxacine qui avoisine les 7mg sera diluée dans 250ml d'eau (volume de dilution). Puis 2ml de cette solution sera mélangée à 200ml d'eau (ce qui nous donne un facteur de dilution égale à 100). On lit les absorbance de cette dernière solution par spectrofluorescence ce qui nous donnera des concentrations de la solution en (ng /ml).

Pour trouver les teneurs en principe actif on appliquera la formule suivante :

Masse expérimentale = concentration*250*100

Masse théorique= prise d'essai*500 /poids moyen

%=(masse expérimentale*100 /masse théorique)*(331,34 /367,81)

$\% = \text{concentration} * 250 * 100 / \text{prise d'essai} * 500 / \text{poids moyen} * (331,34 / 367,81)$

$\% = \text{Concentration} * 250 * 100 * \text{Poids moyen} / \text{Prise d'essai} * 500 * (331,34 / 367,81)$

IV.2.5. -Test de dissolution

Le protocole du test de dissolution appliquée est celle de la pharmacopée américaine. Il s'agit de l'appareil à palettes :

- Type de cellule : palettes
- Composition du milieu de dissolution : acide chlorhydrique 0.1N
- Volume du milieu : 900ml pour chaque vaisselle
- Température : 37°C
- Mode de prélèvement des échantillons : seringue 60 ml
- Temps de prélèvement : 30mn
- Méthode : USP
- Volume de prélèvement : 50ml
- ***Préparation du milieu de dissolution*** : il s'agit de la préparation du HCL 0,1N pour 1L de chaque échantillon.
- ***Préparation des solutions d'essai à lire au spectrophotomètre UV-Visible***

Filtrer le volume prélevé (50 ml) dans un bêcher, introduire 10 ml de cette solution dans une fiole de 250ml, compléter à 250ml avec du NaOH 0,1N, en diluer 10ml dans une fiole de 20ml avec le NaOH 0,1N et puis lire au spectrophotomètre.

- ***Méthode d'analyse : Spectrophotométrie UV-VISIBLE***

Ils sont dosés à 350nm en comparant les spectres maximum d'absorption des échantillons analysés à ceux de la substance de référence.

Dosage : calculer la quantité Q de Ciprofloxacine par comprimé en utilisant la formule :

$$Q = (A_{ech}/A_{st}) * C_{st} * V * FD$$

Aech = Absorbance échantillon

Ast = Absorbance standard

Cst = concentration de la solution standard

V = volume de la solution échantillon

FD =facteur de dilution échantillon

▪ **Les critères d'acceptation** : la quantité doit être supérieure ou égale à 80% de la teneur dosée en HPLC.

IV.2.6. -Règles d'interprétation des résultats

Sont considérés comme produits non-conformes, les échantillons présentant au moins un défaut à l'inspection physique et visuelle (aspect non conforme par exemple). L'analyse de ces échantillons peut être interrompue à cette étape suivante :

▪ Un test de délitement non-conforme (temps de désintégration supérieur à la norme 15mn) ;

▪ Selon les résultats trouvés à l'issue de l'identification et du calcul avec la formule adéquate, on peut se retrouver avec quatre cas de figures :

- quand la teneur trouvée est inférieure à 90% (sous dosage), l'échantillon est considéré comme non-conforme ;

-quand la teneur trouvée est supérieure à 110% (surdosage), l'échantillon est considéré comme non-conforme ;

- quand la teneur réelle est comprise dans l'intervalle 90-110% [360-440 mg], l'échantillon est considéré comme conforme.

- Un test de dissolution donnant une quantité inférieure à 80% de la teneur réelle est considéré comme non conforme.

V - RESULTATS

Nous présenterons successivement dans cette partie, la répartition de l'échantillonnage que nous avons effectué dans les deux marchés ainsi que les résultats des travaux réalisés au laboratoire.

V.1- RESULTATS DE L'ECHANTILLONNAGE

✓ Répartition des échantillons par secteur

Vingt échantillons à base de Ciprofloxacin ont été prélevés pour cette étude.

La **figure 11** présente la répartition des échantillons collectés. (*Annexe 1 et 2*)

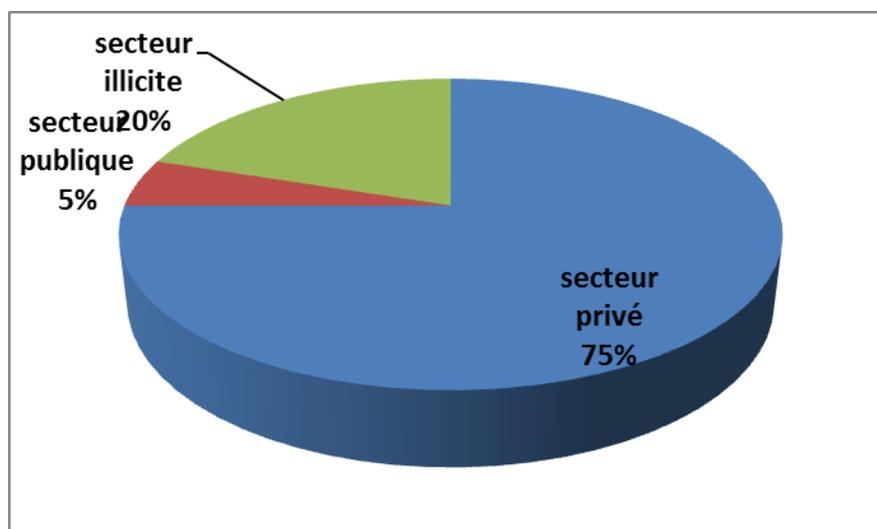


FIGURE 11 : Répartition des échantillons par secteur de collecte

Les résultats exprimés en pourcentage, donnent :

- l'échantillonnage réalisé dans le marché illicite (MI) représente 20% (quatre);

- celui réalisé dans le marché officiel, est de 80% (seize) : 05% (un) dans le secteur public et 75% (quinze) dans le secteur privé.

V.2- RESULTATS DE L'INSPECTION PHYSIQUE ET VISUELLE

A l'issue de l'inspection physique et visuelle, tous les échantillons provenant du marché officiel sont conformes. Par contre, dans le marché illicite, un des échantillons s'est avéré non conforme du point de vue de son origine géographique et de son aspect physique et visuel (*Annexe 3*).

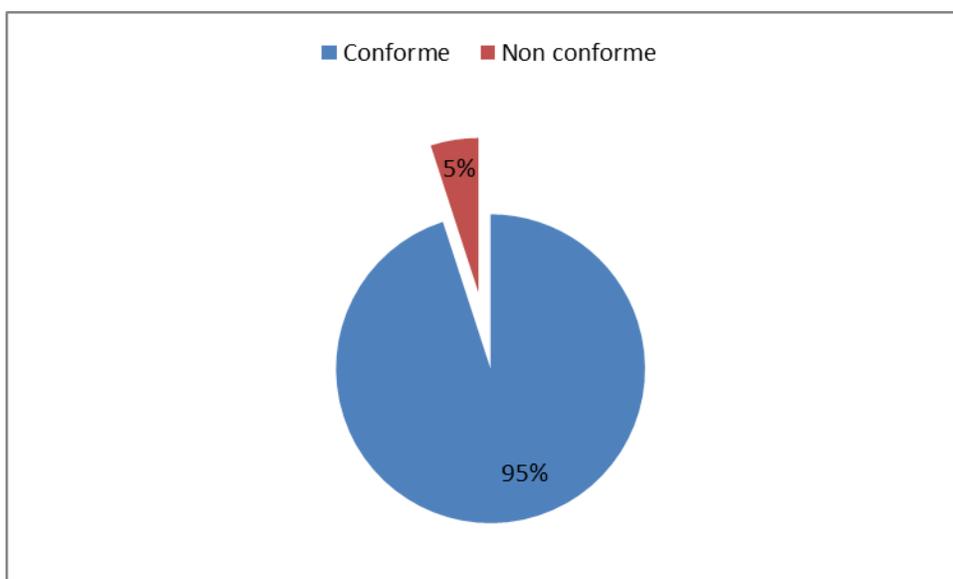


FIGURE 12 : Résultats de l'inspections physique et visuelle

Ainsi , avec l'inspection physique et visuelle, tous les échantillons du MO sont conformes aux spécifications de la pharmacopée européenne 100%.

Par contre, le MI présente 25% de non-conformité c'est-à-dire sur les quatre(4) échantillons prélevés dans ce secteur un(1) n'est pas conforme.

Alors on constate au total un cas de non-conformité sur 20(*Figure 12*).

Par rapport au poids moyen et l'uniformité de masse, tous les échantillons sont conformes

V.3. - RESULTATS DU TEST DE DELITEMENT

Tableau V : Résultats du test de délitement

SPECIALITES	TEMPS DE DELITEMENT
BACTIFLOX 500mg	2min 30sec
BONCIPRO 500mg	3min 10sec
CACIP 500mg	1min 20sec
CIFRAN 500mg	4min 05sec
CIPRO DENK 500mg	2min 10sec
CIPROBIOTIQUE 500mg	3min 12sec
CIPRODYNE 500mg	1min 30sec
CIPROLON 500mg	1min 10sec
CIPROMED 500mg	46sec
CEFLOX 250mg	2min 12sec
CETRAXAL 500mg	43sec
CIPRO UBIGEN 750mg	7min 20sec
CIPROX 500mg	1min 30sec
FLOXIN 750mg	56sec
MICROFLOX 500mg	2min 23sec
CIPROMED 500mg KS	2min 15sec
CIPRO DENK 500mg KS	2min 22sec
FLOCIP 500mg KS	50sec
TYFLOX 500mg KS	3min 15sec
ZOFLOX 750MG	1min 12sec

Aucun échantillon n'a présenté un temps de délitement supérieur à 15 mn. Tous les échantillons ont réussi le test de délitement avec un taux de conformité égale à 100%.

V.4. - RESULTATS DE L'IDENTIFICATION ET DU DOSAGE PAR SPECTROFLUORIMETRIE

Tous les échantillons analysés ne contenaient que du Ciprofloxacine et sont donc conformes par rapport à l'identification. Cependant lors du dosage un (1) échantillon a présenté une non-conformité (surdosage) vis-à-vis de ce qui est mentionné sur l'étiquette. Il est issu du marché illicite. Il s'agit de l'échantillon qui avait présenté auparavant un défaut d'inspection physique et visuelle.

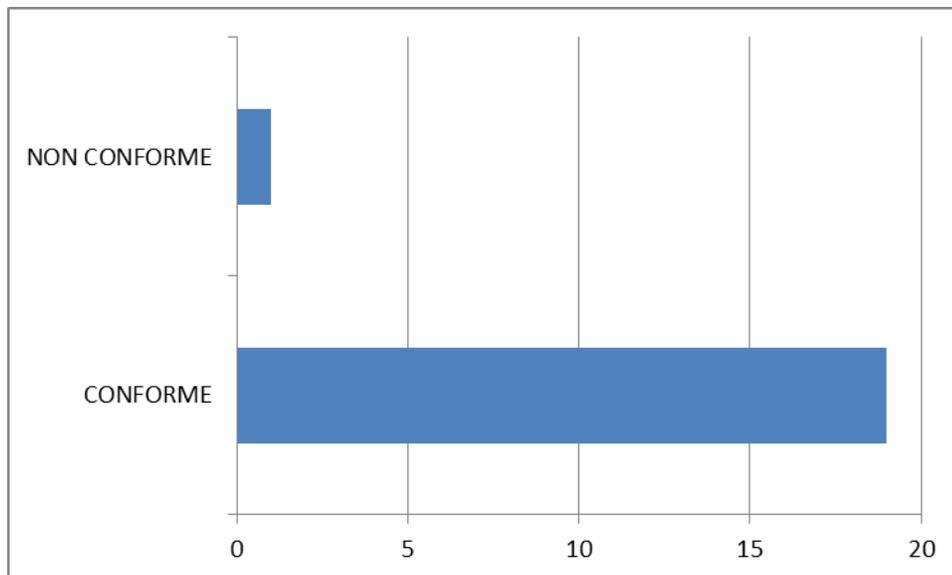


FIGURE 14 : Résultats du dosage par spectrofluorimétrie

Tableau VI : Données d'échantillonnage et teneurs au dosage en pourcentage

Site	Provenance	Produits	N° lot	Pérempti on	Pourcenta ge	Appréciati on
M O	GROSSISTE	BACTIFLOX 500mg	12284	04/2016	99,723054 5	Conforme
M O	GROSSISTE	BONCIPRO 500mg	111242	11/2016	100,06552 4	Conforme
M O	GROSSISTE	CACIP 500mg	GO60711	06/2014	101,05393 4	Conforme
M O	GROSSISTE	CIFRAN 500mg	2335530	09/2015	100,70884	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPRO DENK 500mg	17154	03/2015	101,99742 1	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPROBIOTIQ UE 500mg	01A10015	06/2013	95,409519	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPRODYNE 500mg	G053	06/2015	106,48043	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPROLON 500mg	7841	02/2014	95,187663	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPROMED 500mg	K-30	08/2015	100,05938 4	Conforme
M O	P N A	CEFLOX 250mg	BNOBCXT0 04	11/2014	100,95093 6	Conforme
M O	GROSSISTE	CETRAXAL 500mg	G001	02/2016	103,51126 5	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPRO UBIGEN 750mg	1203131	02/2015	107,32055 3	Conforme
M O	GROSSISTE	CIPROX 500mg	CI-10	01/2015	109,14199 4	Conforme
M O	GROSSISTE	FLOXIN 750mg	FX-15	06/2014	103,15448	Conforme
M O	GROSSISTE	MICROFLOX 500mg	MX 1265	06/2014	97,082519	Conforme
M I	KEURSERIGN EBI	CIPROMED 500mg KS	100521	05/2013	111,42072	Non- conforme
M I	KEURSERIGN EBI	CIPRO DENK 500mg KS	17164	07/2015	109,76593	Conforme
M I	KEURSERIGN EBI	FLOCIP 500mg KS	111231	06/2014	108,55772 1	Conforme
M I	KEURSERIGN EBI	TYFLOX 500mg KS	AU0011	02/2016	107,32055 3	Conforme
M O	GROSSISTE	ZOFLOX 750MG	1301181	12/2015	106,29754 7	Conforme

Un échantillon est dit conforme si pourcentage en principe actif compris entre 90 et 110

V.5.- REPARTITION DES RESULTATS DU TEST DE DISSOLUTION

Ici tous les échantillons sauf le Cipromed* 500mg répondent aux normes USP c'est-à-dire supérieurs à 80%. Ceci nous donne un taux de conformité égal à 95% sur 5% de non-conformité.

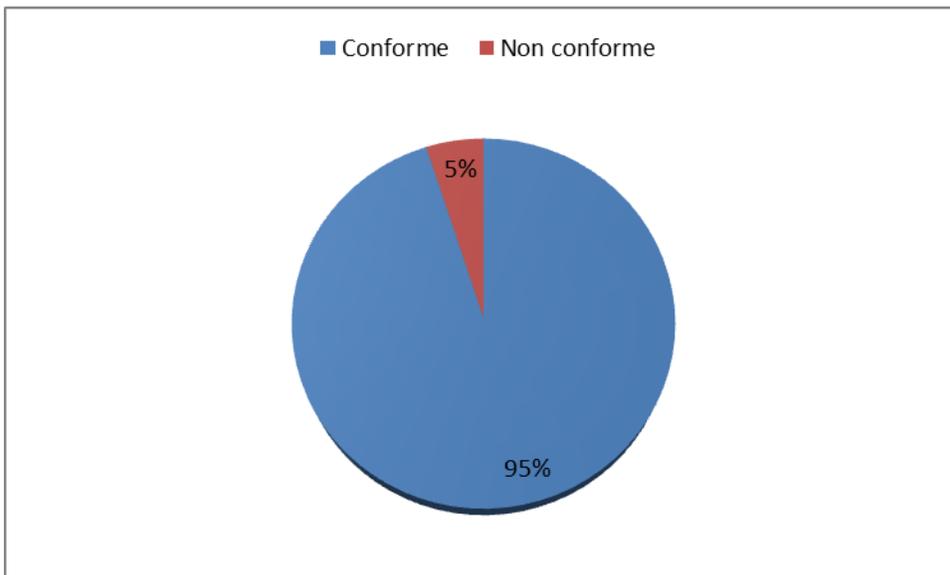


FIGURE 15 : Résultats du test de dissolution

Tableau VII : résultats du teste de dissolution

Echantillons	Pourcentage trouvées	Appréciation
Ciprodon 500mg	96,4664	Conforme
Cipromed 500mg	90,4144	Conforme
Cifran 500mg	102,2886	Conforme
Boncipro 500mg	95,6189	Conforme
Cipro Denk 500mg	96,4002	Conforme
Cetraxal 500mg	97,2066	Conforme
Cacip 500mg	96,6842	Conforme
Ciprodyne 500mg	104,1149	Conforme
Ciprobiotique 500mg	104,5605	Conforme
Bactiflox 500mg	103,7227	Conforme
Ciprox 250mg	98,6083	Conforme
Floxin 750mg	97,3123	Conforme
Cipro Ubi 750mg	92,5923	Conforme
Microflox 500mg	105,5035	Conforme
Ceflox 250mg	89,0812	Conforme
Flocip 500mg	105,5921	Conforme
Tyflox 500mg	99,3265	Conforme
Cipro Denk 500mg KSB	104,8669	Conforme
Cipromed 500mg KSB	45,0299	Non-Conforme
Zoflox 750mg	94,0551	Conforme

Echantillon conforme si pourcentage trouvé supérieur a 80%

Remarque : Nous nous sommes proposé de faire les dosages par CLHP qui est une méthode très sensible sur la majorité des spécialités seulement en guise de vérification et les résultats escomptés s'avèrent être obtenus. Seul le CIPROMED*500mg du secteur illicite n'a pas répondu aux normes USP qui se situent dans la fourchette de 90à110%

Tableau VIII : résultat du dosage par CLHP

Echantillons	Pourcentages trouvées	Appréciations
Ciprolon 500mg	107,3534	Conforme
Cipromed 500mg	106,1747	Conforme
Cetraxal 500mg	107,2661	Conforme
Cipro Denk 500mg	106,3957	Conforme
Flocip 500mg	105,2035	Conforme
Tyflox 500mg	107,7811	Conforme
Cipro Denk 500mg Ksb	108,4512	Conforme
Cipromed 500mg Ksb	113,9276	Non-Conforme
Ciprobiotique 500mg	96,4389	Conforme
Ciprox 500mg	97,1112	Conforme
Cipro Ubi 750mg	99,0088	Conforme
Ceflox 500mg	92,0193	Conforme

DISCUSSION

Dans ce travail, nous nous sommes proposé à l'application de méthodes suffisamment sensibles et fidèles dans le but de réaliser l'analyse qualitative des médicaments à base de Ciprofloxacine commercialisés au Sénégal. Cette étude a porté sur vingt spécialités.

Au cours de la période d'échantillonnage vingt échantillons ont été prélevés dans différents secteurs qui se répartissent comme suit : le secteur privé avec 15 échantillons (75%), le secteur public avec 1 échantillon (5%) et le secteur informel avec 4 échantillons (20%). (*Annexe 1 et 2*)

Cette molécule ciblée est retrouvée à des degrés divers dans tous les secteurs avec une prédominance dans le secteur privé et différentes spécialités de ce secteur privé sont retrouvés dans le secteur illicite c'est le cas de CIPROMED*, CIPRODENK* et FLOCIP*.

En ce qui concerne les origines de fabrication, nous avons constaté que 30% des échantillons proviennent de l'Asie, 30% de l'Europe, 5% de l'Afrique et le reste est d'origine inconnue.

1. Inspection physique et visuelle

Tous les échantillons prélevés dans les différents secteurs de distribution des médicaments ont subi une inspection physique et visuelle.

C'est ainsi que sur 20 échantillons inspectés, un(1) présente des non-conformités (5%), il s'agit du Cipromed* prélevé au niveau du secteur illicite.

Par contre pour les secteurs public et privé tous les échantillons prélevés sont conformes à l'inspection physique et visuelle (*voir partie résultats*). Ces résultats peuvent être comparés à ceux trouvés par DIOP et al (37) où sur 8 échantillons de

ciprofloxacine inspectés 2(25%) n'étaient pas conformes. Il s'agit d'un(1) médicament du secteur illicite et un(1) du secteur privé.

Les types de non-conformité rencontrés au cours de l'inspection visuelle concernent l'étiquetage avec absence de l'adresse du fabricant et/ou de numéro de lot ce qui met en évidence les problèmes de contrefaçon surtout au niveau du secteur illicite de vente du médicament où certains de leurs échantillons ne respectent pas les règles de bonnes pratiques de fabrication.

2. Test de délitement

Tous les échantillons ont réussi ce test de délitement avec des temps ne dépassant pas les 15minutes. (*Voir partie résultat*)

3. Test de dissolution

Le temps de désagrégation est un élément qui joue sur la biodisponibilité du médicament. Ainsi un comprimé qui met du temps pour se désagréger aura forcément une biodisponibilité faible même s'il a une bonne teneur en principe actif. En ce qui nous concerne, sur 20 échantillons de Ciprofloxacine testés, un(1) a un temps de désagrégation supérieur à 30 minutes, à savoir le CIPROMED* trouvé dans le marché illicite (*Annexe 5*). Ces résultats peuvent être Comparés à ceux trouvés par DIOP et al (**37**) où sur huit (8) échantillons de Ciprofloxacine testés tous avaient réussi le teste de dissolution.

L'échec d'un médicament au teste de dissolution peut s'expliquer par les mauvaises conditions de fabrication et/ou de stockage des médicaments du circuit informel qui sont à l'origine d'un durcissement des comprimés entraînant ainsi une désagrégation difficile.

3. Identification et dosage

Selon les normes des pharmacopées en vigueur (pharmacopée américaine, pharmacopée internationale) pour que le médicament soit conforme du point de vue de sa teneur, il faut que son pourcentage en principe actif soit compris entre 90% et 110% de la valeur théorique.

Nous concernant, tous les échantillons testés contiennent le principe actif recherché (Ciprofloxacine). Cependant le dosage par spectrofluorimétrie des vingt(20) échantillons analysés, a révélé une(1) non-conformité soit (5%) du point de vue de la teneur en principe actif et cette non-conformité est due à un surdosage. Elle touche seulement le secteur illicite (*voir partie résultat*).

Ces résultats obtenus peuvent être comparés à d'autres études menées un peu partout dans le monde.

Ici à Dakar une étude menée par DIOP et al sur le contrôle de qualité de quelques molécules d'antibiotique utilisés au Sénégal, a révélée que sur 8 échantillons de ciprofloxacine testés 2 du secteur privés n'étaient pas conformes (25%) [37].

A Madagascar, les analyses faites par Chevreul K. [35] ont montré que sur 107 échantillons de médicaments dont la majorité provient des secteurs légaux privés et publics, 20 échantillons étaient non-conformes soit 18,7%. Les antibiotiques étaient également le groupe le plus touché : 12 non conformités sur 46 analysés dont 10 sous dosés et un échantillon avec un mauvais principe actif.

Pennaforte. S [36] dans son étude avait montré que sur 268 échantillons prélevés au Cameroun dont la majorité provenait du secteur parallèle, 48 étaient non-conformes soit 18%. Les antibiotiques étaient le groupe le plus touché : 27 non conformités sur 96 analysés dont 14 sous dosés et 11 avec un mauvais principe actif.

Des non conformités similaires étaient observés au Cambodge dans une étude

initiée par l'OMS sur les médicaments anti-infectieux les plus utilisés (amoxicilline, benzylpénicilline, chloramphénicol, sulfométhoxazole / triméthoprime, tétracycline, mébendazole, métronidazole et quinine). Au total 144 échantillons ont été analysés parmi lesquels 108 se sont révélés conformes et 36 non-conformes soit 25% [20].

Les constatations faites de part et d'autre, prouvent que la qualité des médicaments qui circulent en Afrique pose un problème sérieux à ne pas sous-estimer quand on sait que cette mauvaise qualité des antibiotiques peut avoir des conséquences multiples. Ce sont des produits fragiles et facilement altérés, avec des produits de dégradation plus ou moins actifs ou toxiques.

En outre l'utilisation des antibiotiques sous dosés entraîne des traitements inefficaces avec comme conséquence la propagation éventuelle de la maladie et l'apparition de résistance. Ceci a pour conséquence la difficulté de trouver un traitement adéquat pour certaines infections, contraignant les cliniciens à recourir aux médicaments de deuxième voire de troisième intention qui sont presque toujours beaucoup plus chers.

CONCLUSION

Les médicaments de contrefaçon ou de qualité inférieure posent un problème de plus en plus important dans notre continent. Ils sont particulièrement préoccupants dans les pays où l'automédication est fréquente. Il est en effet plus difficile pour le grand public que pour un pharmacien ou un professionnel qualifié d'identifier les éventuelles contrefaçons. Les patients achètent donc, sans le savoir, des médicaments comprenant des substances moins actives que les médicaments originaux voire même totalement inactives, ce qui fait échouer le traitement.

De nos jours, la contrefaçon des médicaments dans le monde a connu un essor fulgurant et représente 5% du marché mondial. En Afrique on évalue à 30% les médicaments non conformes qui y circulent [17]. Ainsi le contrôle de qualité est devenu indispensable au vu de ce développement de la contrefaçon des produits pharmaceutiques et de ce fait diverses techniques analytiques peuvent être utilisées pour évaluer la qualité des médicaments. Cependant la mise en œuvre de ces techniques peut s'avérer coûteuses dans les pays en voie de développement.

C'est dans cette optique qu'un appareil, spectrofluorimètre, dont le principe de fonctionnement est relativement simple a été conçu afin de pouvoir analyser rapidement la qualité des médicaments.

Les méthodes de dosage des médicaments par spectrofluorimétrie préalablement développées et validées nous ont permis d'analyser vingt(20) échantillons de médicaments à base de ciprofloxacine.

Du point de vue de la qualité, sur ces vingt échantillons qui ont été analysés, un seul soit 5% présente des non-conformités tant au niveau de l'inspection physique et visuelle, du test de dissolution qu'au niveau de la teneur en principe actif. Dix neuf échantillons étaient conformes soit 95% des échantillons analysés. D'ailleurs en guise de vérification nous nous sommes même proposé de doser la majorité des

échantillons par CLHP et les résultats trouvés sont similaires à ceux obtenus par spectrofluorimétrie.

Au demeurant, notre étude confirme que la spectrofluorimétrie concurrencera sérieusement la technique de la chromatographie liquide haute performance et occupera une place importante dans le dispositif instrumental de contrôle de qualité des médicaments.

Par ailleurs, nous constatons que la circulation des contrefaçons est probablement le plus gros problème posé par le secteur illicite des médicaments. La distribution des médicaments non-conformes aux règles de bonnes pratiques de fabrication peut conduire à de multiples problèmes pour la santé publique, en raison de la méconnaissance des règles de conservation des posologies, des indications etc.

S'agissant particulièrement des antibiotiques, l'utilisation de médicaments de mauvaise qualité en particulier sous dosés fait courir un risque énorme de voir les résistances des agents infectieux augmenter.

L'élimination de ces médicaments exige un véritable engagement politique exprimé au-delà des discours. Le bon fonctionnement du secteur pharmaceutique dépend de l'existence des lois et règlements précis et appropriés et de la capacité à les faire appliquer.

En plus de cet élément primordial, nous suggérons que les actions suivantes soient menées et/ou renforcées dans le but de mieux lutter contre les médicaments contrefaits. Il faudra :

- Une réflexion et une action commune concertée des différents pays de la sous- région confrontés à un problème équivalent. Cette action doit comporter une répression forte et intelligente, un contrôle strict aux frontières, utilisant un support juridique cohérent et largement diffusé. Il faut

doter les services chargés de la répression des fraudes (police, gendarmerie et douane) des moyens adéquats pour agir.

- De même, l'état doit assurer la formation d'un nombre suffisant d'inspecteurs de pharmacie et les doter de moyens adéquats à la mesure de leurs missions.

Procéder périodiquement à un contrôle analytique soit par le laboratoire national de contrôle des médicaments soit par le laboratoire de chimie analytique et bromatologie de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar ; tout en augmentant leur capacité en les dotant d'infrastructures de qualité. Ceci aura pour effet entre autres de permettre la maîtrise de la qualité des médicaments entrant dans le pays, condition indispensable à la réussite de tous les programmes de lutte contre les maladies. La qualité du médicament doit occuper une place prépondérante dans la politique pharmaceutique nationale.

- Améliorer l'accessibilité géographique et financière des médicaments.
- Sensibiliser les consommateurs aux risques sanitaires encourus, dans le but de faire évoluer leur comportement vis-à-vis du commerce informel des médicaments.

Toutes les forces de la société devraient s'impliquer dans cette lutte:

Les autorités politiques et sanitaires, les parlementaires, les autorités religieuses, les institutions internationales, les ONG, les associations de consommateurs, les collectivités locales, les associations communautaires de base, les mutuelles de santé etc.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Association des enseignants de pharmacologie

Cours de pharmacologie

Edition Marketing, 1987, 433-517

2 - EL Kharraz A

Les antibiotiques chez la personne âgée

Thèse. Pharm., Dakar N°53, 2001

3 -Lopez A D

Causes de décès : évolution de la morbidité mondiale vers 1985

Rapport trimestriel des statistiques sanitaires mondiales 1990

4- Moulin M, Coquerel A

Abrégé Pharmacologie

Deuxième Edition Masson 163-305p

5- OMS

Vaincre la résistance antimicrobienne, Ibid

OMS Genève 2002

6- OMS

Résolution WHA 34-36 de l'Assemblée Mondiale de la Santé et stratégie

Mondiale de la santé pour tous d'ici l'an 2000

Genève OMS 1981

7- ABIOLA F.A., 2005.

Qualité des médicaments prélevés au Tchad.

Rapport d'expertise, EISMV, Dakar, 2005 : 12p.

8 -APANEWS.

La cérémonie officielle de lancement de la semaine de sensibilisation (11 au 18 novembre 2012) sur le danger des médicaments « de la rue » et le marché illicite des médicaments initié par le Syndicat des pharmaciens privés du Sénégal.

9- Camara E.H.M.S.

La vente illicite des médicaments au marché parallèle de KEUR SERIGNE BI
Maitrise, UCAD, 2006.

10- CEDEAO.

Consultation sous régionale d'experts des pays membres de la CEDEAO sur les stratégies de contrôle transfrontalier des médicaments illicites, Ouagadougou du 06-08 juillet 2006

11- Cattan M., Idrissi N., Knockaert P., Vignon D.

Maîtriser les processus de l'entreprise : guide opérationnel.

Les éditions d'organisation, Paris, 2001 : 287p.

12- Biognach O.

Contribution à la mise en place d'un système d'assurance qualité relatif à la chaîne du froid dans une société de distribution en gros des médicaments : cas du Laborex-Sénégal

Thèse Pharm., Dakar 2005, N°13.

13- CREAPHARMA.

Médicament générique

www.creapharma.ch/generiqueN.htm à 19h25 le 29/06/13

14- Andriollo O.

Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multi-source.

S.T.P. Pharma Pratique, 1997, 7(6) : 412-429.

15- DIENG N. M.

Tuberculose pulmonaire et trouble psychiatrique.

Thèse Méd., Dakar, 2008, n° 63.

16- DROIT PHARMA.

Spécialité pharmaceutique

www.droitpharma.fr/4/specialites.htm. Consulté le 26/05/13 à 13h30

17- EDQM

Pharmacopée Européenne

6^{ème} édition, 2008, Tom 1. : 1-1170.

18- Feinberg M.

L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques

Editions TEC&DOC, 2001, 2^{ème} édition

19- LNCM.

Présentation de LNCM

www.LNCM/lncmpresenta.htm consulté le 28/05/2013

20- Hamani A.I.

Les médicaments de la rue à Niamey : Modalités de vente et contrôle de qualité de quelques médicaments anti-infectieux.

Thèse. Pharm., Bamako, 2005, n°10.

21-Loi N° - 65-33 du 19 Mai 1955 (Sénégal).

Modification des dispositions du code de la Santé Publique relative à la préparation, à la vente et à la publicité des spécialités pharmaceutiques, article 3.

22- OMS.

Rapport du groupe spécial régional sur la prévention et la lutte contre les produits médicaux de qualité inférieure, faux, faussement étiquetés, falsifiés ou contrefaits dans la région africaine de l'OMS.

AFR/RC60/16 21 juillet 2010, 10p.

Comité régional de l'Afrique :Soixantième session. Malabo, Guinée équatoriale, 30 août – 3 septembre2010.

[www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task=doc_download
&gid=5570](http://www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=5570) (consulté le 04-06-2013).

23- OMS.

Médicaments de qualité inférieure et contrefaits

Aide mémoire, OMS, 2003, n°275.

<http://who.int/mediacenter/factsheet/2003>, consulté le 27/07/13 à 16h58

24- OMS. Who.int.

Assurance de la qualité des produits pharmaceutique : Recueil de directives et autres documents.

OMS, Genève, 1998, Vol.1.

25- PHARMACOPEE EUROPEENNE.

Prescriptions générales.

Edition 7 ; tome 1.

26- OMS.

Réseau mondial de formation vaccins et produits biologiques

Guide pour l'élaboration d'un manuel des systèmes qualité pour laboratoire de contrôle, 2003 : 25p.

27- Ndoye M. M.

Contrôle de la qualité des médicaments antirétroviraux et des médicaments antituberculeux utilisés au Sénégal.

Thèse Pharm., Dakar, 2010, n° 47.

28- ROUESSAC Fr. et ROUESSAC A.

Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes.

Dunod, Paris, 2000, 5^e édition : 430 p.

29- Sarr S.O.

Contribution à la mise en place d'un système d'assurance qualité au laboratoire national de contrôle des médicaments du Sénégal (LNCM).

Thèse Pharm., Dakar 2004, n°69.

30- SUDONLINE.

Saisie de médicaments frauduleux en 2006 - Une valeur de 300 à 400 millions de FCFA, selon le Directeur des Douanes.

www.seneweb.com/.../le-marche-du-faux-medicament-au-senegal-est-estime-a-plus-de-12-milliards-par-an_n_80980.html. Consulté le 13/05/ 2013.

31- Sylla M. S.

La tuberculose péritonéale au Sénégal : étude rétrospective au service de médecine interne de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.

Thèse Méd., Dakar, 2005, n°17.

32- TENDANCE DEVELOPPEMENT

Médicaments-de-la-rue-1 Trafic : en Afrique de l'ouest, les médicaments se vendent dans la rue périmés, abîmés ou contrefaits. Un véritable danger pour la santé publique.

Journ.Tendances Developpement, 2006, 52 alternatives économiques, n°243.

33- Sarr S.O., Diop A., Guisse A., Didhiou A., Gueye R., Ndiaye B., Fall D., Diop Y.M.

Contrôle de la qualité de médicaments à base de ciprofloxacine vendus dans la région de Dakar. *VIII^{ème} Journée des Départements de Pharmacie de l'UCAD, Dakar (Sénégal)*, 11-12 décembre 2013, p.90.

34-Sarr S.O., Ndiaye S.M., Fall D., Diedhiou A.,Diop A., Ndiaye B., Diop Y.M.

Development and validation of a simple and economical spectrofluorimetric method for estimation of ciprofloxacin in pharmaceutical dosage forms
Int. J. Biol. Chem. Sci. 7(1): 366-376, 2013

35- Chevreul K, Ballereau F

Contrôle de qualité des médicaments : une procédure de sélection adaptée aux ressources disponibles

Le cas des anti-infectieux à Madagascar, 1998

36- Pennaforte S

La contrefaçon des médicaments

Thèse. Pharm., Université Paris V René Descartes 1999

37- Diop A ; Sarr S.O ; Diop Y.M ; Ndiaye B ; Fall M ; Mbaye G.

Contrôle de qualité de quelque molécule d'antibiotique utilisé au Sénégal.

Med Trop 2009 ; 69 :251-254



ANNEXES

FICHE D'IDENTIFICATION D'UN MEDICAMENT

Laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM)

REGION DE PRELEVEMENT:

SECTEUR DE PRELEVEMENT:

NOM DE LA SPECIALITE:

NUMERO DE LOT:

FORME GALENIQUE:

PRINCIPE ACTIF:

CONDITIONNEMENT:

DATE DE PEREMPTION:

PAYS D'ORIGINE DU FABRIQUANT:

ENVIRONNEMENT DU MEDICAMENT AU MOMENT DU PRELEVEMENT:

PRELEVEMENT D'ECHANTILLONS

Sites	Provenance	Produits	N° lot	Péréemption
MO	GROSSISTE	BACTIFLOX 500mg	12284	04/2016
MO	GROSSISTE	BONCIPRO 500mg	111242	11/2016
MO	GROSSISTE	CACIP 500mg	GO60711	06/2014
MO	GROSSISTE	CIFRAN 500mg	2335530	09/2015
MO	GROSSISTE	CIPRO DENK 500mg	17154	03/2015
MO	GROSSISTE	CIPROBIOTIQUE 500mg	01A10015	06/2013
MO	GROSSISTE	CIPRODYNE 500mg	G053	06/2015
MO	GROSSISTE	CIPROLON 500mg	7841	02/2014
MO	GROSSISTE	CIPROMED 500mg	K-30	08/2015
MO	P N A	CEFLOX 250mg	BNOBCXT004	11/2014
MO	GROSSISTE	CETRAXAL 500mg	G001	02/2016
MO	GROSSISTE	CIPRO UBIGEN 750mg	1203131	02/2015
MO	GROSSISTE	CIPROX 500mg	CI-10	01/2015
MO	GROSSISTE	FLOXIN 750mg	FX-15	06/2014
MO	GROSSISTE	MICROFLOX 500mg	MX 1265	06/2014
MI	KEURSERIGNEBI	CIPROMED 500mg KS	100521	05/2013
MI	KEURSERIGNEBI	CIPRO DENK 500mg KS	17164	07/2015
MI	KEURSERIGNEBI	FLOCIP 500mg KS	111231	06/2014
MI	KEURSERIGNEBI	TYFLOX 500mg KS	AU0011	02/2016
MO	GROSSISTE	ZOFLOX 750mg	1301181	12/2015

Liste des échantillons des médicaments prélevés et leurs sites de prélèvement.

Annexe 3

INSPECTION PHYSIQUE ET VISUELLE : ASPECT DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES DES ECHANTILLONS

CACIP 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boite de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIFRAN 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie; d'épaisseur lisse, présentés en boite de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIPROX 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie; d'épaisseur lisse présentée en boite de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CEFLOX 250mg :

Ce sont des comprimés à 250mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie; d'épaisseur lisse, présentés en boite de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CETRAXALE 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie biconvexe et sécables, présentés en boite de 10 Cp, sous papier d'aluminium.

CIPROLON 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie biconvexe, d'épaisseur lisse, présentés en boite de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIPROBIOTIQUE 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme

arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIPRODYNE 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIPRO DENK 500mg du secteur officiel identique à celui de Keur serigne bi :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

BONCIPRO 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur rose, de forme arrondie biconvexe présentés en boîte de 20 Cp, sous plaquette thermoformée.

BACTIFLOX500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

FLOXIN 750mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

MICROFLOX 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

FLOCIP 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche, de forme arrondie biconvexe, d'épaisseur lisse, présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIPROMED 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

TYFLOX 500mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur jaune, de forme arrondie lisse, présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée.

CIPRO UBI 750mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et divisible par trois, présenté en boîte de 100cp, sous plaquette thermoformée de 10cp.

CIPROMED 500mg KSB :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et sécables présentés en boîte de 10 Cp, sous plaquette thermoformée. Cependant on note quelques perforations au niveau de la plaquette.

ZOFLOX 750mg :

Ce sont des comprimés à 500mg de consistance solide, de couleur blanche pale, de forme arrondie biconvexe et divisible par trois, présenté en boîte de 10cp, sous plaquette thermoformée

Annexe 4

Résultats du dosage par spectrofluorimétrie

CIPRO DENK 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,74	0,0093	103,0199427	515,0997136	509,987107	7,23031827	1,417745308	
PRISE D'ESSAI2	0,74	0,0086	100,9748999	504,8744995				
CIPROBIOTIQUE 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,6344	0,007	95,07669474	475,3834737	477,047594	2,35342213	0,493330678	
PRISE D'ESSAI2	0,6344	0,0095	95,74234304	478,7117152				
CIPRODYNE 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,77	0,0095	105,3329594	526,664797	532,402153	8,11384715	1,5240072	
PRISE D'ESSAI2	0,77	0,009	107,6279019	538,1395097				
CETRAXAL 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,77	0,0089	102,2053405	511,0267023	517,556324	9,23427923	1,784207594	
PRISE D'ESSAI2	0,77	0,008	104,8171891	524,0859453				
CACIP 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,92	0,009	103,0010722	515,0053608	505,269671	13,7683447	2,724949773	
PRISE D'ESSAI2	0,92	0,008	99,10679618	495,5339809				
BONCIPRO 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,705	0,0075	98,08627544	490,4313772	500,327621	13,9954025	2,797247619	
PRISE D'ESSAI2	0,705	0,0072	102,044773	510,2238652				
CIPROX 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,6846	0,0096	109,4221641	547,1108206	545,709971	1,98110109	0,363031865	
PRISE D'ESSAI2	0,6846	0,0086	108,8618241	544,3091206				

FLOXIN 750mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	1,073	0,009	102,8570376	771,4277821	773,658601	3,15485408	0,407783753	
PRISE D'ESSAI2	1,073	0,0093	103,4519226	775,8894195				
CIPRO UBIGEN 750mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	1,199	0,0085	108,494933	813,7119975	804,904146	12,4561832	1,547536217	
PRISE D'ESSAI2	1,199	0,0085	106,1461726	796,0962943				
BACTIFLOX 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,778	0,0082	101,2534441	506,2672207	498,615272	10,8214892	2,170308409	
PRISE D'ESSAI2	0,778	0,0082	98,19266478	490,9633239				
MICROFLOX 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,7721	0,0088	95,12279522	475,6139761	485,412598	13,8573436	2,854755651	
PRISE D'ESSAI2	0,7721	0,0091	99,04224387	495,2112193				
CEFLOX 250mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,33	0,0078	98,95237413	247,3809353	252,37734	7,06598275	2,799769092	
PRISE D'ESSAI2	0,33	0,0084	102,9494976	257,373744				
CIPROMED 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,712	0,0076	99,90989988	499,5494994	500,296921	1,05701324	0,211277183	
PRISE D'ESSAI2	0,712	0,0087	100,2088684	501,0443419				
							0,33	
CIPROLON 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,763	0,008	95,19923658	475,9961829	475,938314	0,08183882	0,017195258	
PRISE D'ESSAI2	0,763	0,0081	95,17608906	475,8804453				

CIFRAN 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,758	0,009	100,073182	500,365912	503,54435	4,4949889	0,89266991	
PRISE D'ESSAI2	0,758	0,0082	101,344557	506,722787				
CIPROMED 500mg MI								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,88874	0,0144	116,504061	582,520305	111,42072	4,53188891	4,06736638	
PRISE D'ESSAI2	0,88874	0,014	107,803061	539,015305				
PRISE D'ESSAI3	0,88874	0,0144	109,955038	549,77519				
CIPRODENK 500mg MI								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,743	0,0117	110,783789	550,918945	109,76593	2,1465767	1,94672702	
PRISE D'ESSAI2	0,743	0,0115	108,748071	543,740355				
FLOCIP 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,77798	0,0153	111,642041	558,210205	108,557721	2,69507428	2,4826187	
PRISE D'ESSAI2	0,77798	0,0153	107,374243	536,871215				
PRISE D'ESSAI3	0,77798	0,0151	106,656878	533,28439				
TYFLOX 500mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	0,743	0,0152	101,680071	508,400354	107,297547	24,3631085	4,54122378	
PRISE D'ESSAI2	0,743	0,0156	109,831656	549,15828				
PRISE D'ESSAI3	0,743	0,0154	110,380913	551,904563				
ZOFLOX 750mg								
	MASSE CP	MASSE PE	POURCENTAGE	DOSAGE TROUVEE	MOYENNE	ECART TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION	
PRISE D'ESSAI1	1,199	0,0083	108,494933	813,7119975	804,904146	12,4561832	1,547536217	
PRISE D'ESSAI2	1,199	0,00823	106,1461726	796,0962943				

RESULTAT DU TEST DE DISSOLUTION SUR EXCEL

CIRPOLON 500									
	Absorbance	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration std	% trouvé
1	0,3315	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	89,203493
2	0,3715	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	99,967112
3	0,3737	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	100,559111
CIPROMED 500									
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé
1	0,3372	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	90,7373087
2	0,3427	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	92,2173063
3	0,3281	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	88,2885854
CIFRAN 500									
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé
1	0,3319	331,34	367,87	900	200	500	0,3324	0,0030938	100,166032
2	0,3329	331,34	367,87	900	200	500	0,3324	0,0030938	100,467828
3	0,352	331,34	367,87	900	200	500	0,3324	0,0030938	106,232128
BONCIPRO 500									
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé
1	0,3174	331,34	367,87	900	200	500	0,3324	0,0030938	95,7899924
2	0,3381	331,34	367,87	900	200	500	0,3324	0,0030938	102,037166
3	0,295	331,34	367,87	900	200	500	0,3324	0,0030938	89,0297661
CIPRODENK 500									
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé
1	0,3026	331,34	367,87	900	200	500	0,3193	0,0030938	95,0701626
2	0,3031	331,34	367,87	900	200	500	0,3193	0,0030938	95,2272514
3	0,3148	331,34	367,87	900	200	500	0,3193	0,0030938	98,9031301
CETRAXAL 500									
	Absorbance	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	Absorbance STD	concentration	% trouvé
1	0,3079	331,34	367,87	900	200	500	0,3193	0,0030938	96,7353042
2	0,3031	331,34	367,87	900	200	500	0,3193	0,0030938	95,2272514
3	0,3172	331,34	367,87	900	200	500	0,3193	0,0030938	99,6571565
CACIP 500									
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé
1	0,3417	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	91,9482158
2	0,348	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	93,6434858
3	0,3622	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	97,4645706
4	0,3754	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	101,016565
5	0,3681	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	99,0522044
6	0,3604	331,34	367,87	900	200	500	0,3728	0,0030938	96,9802077

CIPRODYNE										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3604	331,34	367,87	900	200	500	0,3340	0,002994	104,75436	
2	0,3664	331,34	367,87	900	200	500	0,3340	0,002994	106,498328	
3	0,3478	331,34	367,87	900	200	500	0,3340	0,002994	101,092027	
CIPROBIOTIQUE										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3547	331,34	367,87	900	200	500	0,3340	0,002994	103,09759	
2	0,3629	331,34	367,87	900	200	500	0,3340	0,002994	105,481013	
3	0,3616	331,34	367,87	900	200	500	0,3340	0,002994	105,103154	
BACTIFLOX										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3429	331,34	367,87	900	200	500	0,3305	0,002994	100,723269	
2	0,3526	331,34	367,87	900	200	500	0,3305	0,002994	103,572542	
3	0,3638	331,34	367,87	900	200	500	0,3305	0,002994	106,862425	
CIPROX										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,341	331,34	367,87	900	200	500	0,3305	0,002994	100,165164	
2	0,3326	331,34	367,87	900	200	500	0,3305	0,002994	97,6977526	
3	0,3335	331,34	367,87	900	200	500	0,3305	0,002994	97,9621181	
FLOXIN										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,4755	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	93,0028564	
2	0,512	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	100,141877	
3	0,5051	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	98,7923087	
UBI 750										
	Absorbance	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	Absorbance STD	concentration	% trouvé	
1	0,459	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	89,775628	
2	0,4593	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	89,8343049	
3	0,5019	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	98,166422	
MICROFLOX500										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3588	331,34	367,87	900	200	500	0,3220	0,002994	108,17586	
2	0,3472	331,34	367,87	900	200	500	0,3220	0,002994	104,678535	
3	0,3438	331,34	367,87	900	200	500	0,3220	0,002994	103,653457	
CIFLOX500										
	Absorbance	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	Absorbance STD	concentration	% trouvé	
1	0,1463	331,34	367,87	900	200	250	0,3220	0,002994	88,2169914	
2	0,1597	331,34	367,87	900	200	250	0,3220	0,002994	96,2970166	
3	0,1372	331,34	367,87	900	200	250	0,3220	0,002994	82,7298101	

FLOCIP500										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3519	331,34	367,87	900	200	500	0,3304	0,002994	103,39821	
2	0,3749	331,34	367,87	900	200	500	0,3304	0,002994	110,156263	
3	0,3637	331,34	367,87	900	200	500	0,3304	0,002994	106,865385	
4	0,3478	331,34	367,87	900	200	500	0,3304	0,002994	102,193514	
5	0,3554	331,34	367,87	900	200	500	0,3304	0,002994	104,426609	
6	0,3625	331,34	367,87	900	200	500	0,3304	0,002994	106,512791	
TYFLOX500										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3211	331,34	367,87	900	200	500	0,3300	0,002994	94,4626572	
2	0,3392	331,34	367,87	900	200	500	0,3300	0,002994	99,7873975	
3	0,3526	331,34	367,87	900	200	500	0,3300	0,002994	103,72947	
CIPRODENK500										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,3378	331,34	367,87	900	200	500	0,3300	0,002994	99,3755391	
2	0,3578	331,34	367,87	900	200	500	0,3300	0,002994	105,25923	
3	0,3738	331,34	367,87	900	200	500	0,3300	0,002994	109,966183	
CIPROMED500										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,1096	331,34	367,87	900	200	500	0,3277	0,002994	32,4689246	
2	0,203	331,34	367,87	900	200	500	0,3277	0,002994	60,1386104	
3	0,2016	331,34	367,87	900	200	500	0,3277	0,002994	59,7238614	
4	0,118	331,34	367,87	900	200	500	0,3277	0,002994	34,9574189	
5	0,1594	331,34	367,87	900	200	500	0,3277	0,002994	47,2221404	
6	0,1204	331,34	367,87	900	200	500	0,3277	0,002994	35,6684172	
ZOFLOX 750										
	ABS	Mass molair cipro	Mass molaire cipro HCl	Volume	FD	dosage	ABS STD	concentration	% trouvé	
1	0,459	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	89,775628	
2	0,4593	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	89,8343049	
3	0,5019	331,34	367,87	900	200	750	0,3309	0,002994	98,166422	

ECHANTILLON CONFORME SI POURCENTAGE TROUVE SUPERIEUR
A 80%

std cirpofloxacin RS		NORME USP ENTRE 90 ET 110%												
PE	20	AIRE												
FD	4	1	30715098											
VOLUME	100	2	31251612											
pureté	0,998	3	30092590											
concentratio	0,0499	4	30780644											
PMO cipro	331,34	5	31458320											
pmo CIPRO	367,87	6	30809052,8											
			530932,729											
			1,72047538											
CIPROBIOTIQUE 500			CIPROX500			UBIJEN 750			CEFLOX 250			MICROFLOX 500		
PE1	24,9	PE1	30,6	PE1	31,1	PE1	60,1	PE1	30,2					
PE2	25,6	PE2	30,2	PE2	30,7	PE2	60,2	PE2	30					
PE3	25,1	PE3	30,6	PE3	30,4	PE3	60,2	PE3						
PM	634,4	PM	684,6	PM	1199	PM	330	PM	772,1					
VOLUME	100	VOLUME	100	VOLUME	100	VOLUME	100	VOLUME	100					
FD	4	FD	4	FD	4	FD	4	FD	4					
DOSAGE	500	DOSAGE	500	DOSAGE	750	DOSAGE	250	DOSAGE	500					
AIRE	% trouvé	AIRE	% trouvé	AIRE	% trouvé	AIRE	% trouvé	AIRE	% trouvé					
1	32263788 96,2270796	1	35062032 91,9969162	1	32827292 98,3063533	1	71934216 92,04156	1	32284078 96,1687542					
2	32345824 93,3943106	2	34396300 90,8491091	2	32345824 98,1266021	2	73527640 93,9241046	2	32498324 97,4523361					
3	32835022 96,6933873	3	34943332 91,0880199	3	32935022 100,593668	3	72502064 92,6140353	3						
moyenne	95,4389258	moyenne	91,1113484	moyenne	99,0088745	moyenne	92,8599	moyenne	96,8105452					
ecart-type	1,78610372	ecart-type	0,27464766	ecart-type	1,37541111	ecart-type	0,96505474	ecart-type	0,9076295					
Cv	1,87146251	Cv	0,30144177	Cv	1,38917962	Cv	1,03925887	Cv	0,93753165					



L'appareil de mesure est un spectrophotomètre luminescence Perkin Elmer LS 45 (Massachusetts 02451, USA).

Procédure d'utilisation du spectrophotomètre luminescence

1-. Mise en marche

1. Le spectrofluorimètre est allumé en appuyant sur l'interrupteur d'alimentation sur le bas-côté gauche. La lampe au néon sur le bas-côté gauche de la LS 45 s'allume, indiquant que l'instrument est en marche.

Attendre 30 mn après allumage avant lecture.

2. Mettre l'ordinateur et l'imprimante en marche

3. Lorsque Windows a chargé, lancez le logiciel FL WinLab.

2-. Création d'une méthode d'analyse

Lancer le logiciel «FN winlab », la fenêtre FN winlab s'affiche.

Ouvrir le menu Application, puis cliquez sur concentration.

Il apparaît 5 fenêtres : setup paramètres/références /samples/user info/view results.

Cliquer sur « file » puis sur « method save » et écrire le nom de la méthode qu'on veut créer.

Remarque : maintenant la méthode apparaît sur le menu application.

Pour changer de page, cliquez sur l'onglet sur le haut de la page 53

Fenêtre setup paramètres Remplir les cages des longueurs d'onde d'excitation et d'émission, la largeur des fentes, le temps d'intégration et le nom du fichier de destination.

Fenêtre référence /standard

Cliquer sur « new » pour insérer de nouvelles références et taper le nombre de références. Entrer les concentrations et les unités

Remarque : Avant toute mesure introduire le blanc dans la chambre de mesure et appuyer sur mesure « background »

Pour un ajustement correct lire 5 différentes concentrations et lire deux fois chaque concentration

Pour lire, se positionner sur la référence à analyser et cliquer sur le bouton « mesure std ».

s'assurer que le coefficient de corrélation est sensiblement égal à 1 pour pouvoir valider la méthode.

Enregistrement de la méthode

Cliquer sur l'icône « enregistrer », il apparaît une boîte de dialogue, demandant à l'utilisateur s'il veut modifier. Appuyer sur « yes » et entrer le nom de la méthode.

3-. Réalisation d'une analyse

Lancer le logiciel «FN winlab », la fenêtre FN winlab s'affiche.

Ouvrir le menu Application, puis cliquez sur la méthode d'analyse correspondant à votre échantillon.

Il apparaît 5 fenêtres : setup paramètres/références /samples/user info/view results.

□ □ Fenêtre simple /échantillons

Préparer deux concentrations au minimum du standard et de l'échantillon entrant dans la zone de linéarité.

54

Clic sur « new » ou « add » pour entrer un ensemble d'échantillons et écrire le nombre d'échantillons.

Entrer les noms d'échantillons et cliquer sur feu vert. Il apparaît une boîte de dialogue. Appuyer sur « oui » pour continuer l'analyse ou « non » pour sortir.

Après cliquer sur oui il apparaît une fenêtre avec 3cages :measure sample/skip/redo

Pour lire un échantillon appuyer sur « mesure sample »

Pour sauter un échantillon appuyer sur « skip »

Pour retourner sur un échantillon appuyer sur « redo »

Après la lecture, appuyer sur « save results » ou sur le feu rouge pour copier ou imprimer les résultats.

-limites de concentration

En précisant les valeurs minimales et maximales, il permet de détecter celles qui sortent de cette zone

Remarque : pour copier ou imprimer s'assurer que le feu est vert.

4-. Réalisation de spectre d'excitation et d'émission d'une molécule

Lancer le logiciel «FN winlab », la fenêtre FN winlab s'affiche, puis cliquez sur application puis sur « scan » ou « graph ».

Il apparaît 5 fenêtres : setup parameters/realine options/User info/View results.

Pour changer de page, cliquez sur l'onglet sur le haut de la page

Setup parameters

Il est constitué de 5 sous-onglets : excitation/émission/Synchronous $\delta\lambda$ /

Synchronous δE_r /préscan

55

Fenêtre setup parameters

Excitation Entrer les valeurs de « start » et « end », début et fin de la plage d'excitation. Entrer la valeur de la longueur d'onde d'émission Entrer les valeurs des « slits » (fentes) d'excitation et d'émission, ainsi que « scan speed » (vitesse de lecture).

Émission Entrer les valeurs de « start » et « end », début et fin de la plage d'émission. Entrer la valeur de la longueur d'onde d'excitation Entrer les valeurs des « slits » fentes d'excitation et d'émission, ainsi que « scan speed » (vitesse de lecture)

5-. Enregistrement des deux spectres et des phénomènes parasites liés à la fluorescence.

Appuyer sur l'onglet « pre-scan » puis sur le bouton « feu vert »

Enregistrement du spectre d'émission de la phosphorescence

Appuyer sur l'onglet qui se trouve juste avec le feu tricolore, puis sur le « feu vert ».

Remarque : utiliser les boutons au-dessus du graphe pour avoir une bonne visibilité des spectres.

6-. Application Single Read

Lancer le logiciel « winlab », la fenêtre winlab s'affiche.

Ouvrir le menu Application, puis cliquez sur Read.

Il apparait deux fenêtres: setup paramètres / user info.

Pour changer de page, cliquez sur l'onglet sur le haut de la page 56

Fenêtre setup paramètres

Intensité Cocher la case intensité, la case Soustraire BG, la case off pour stirrer et save continously pour destination file name Cocher la case temp Amb et remplir 25°C Entrer les valeurs de concentration et d'unité Entrer les valeurs des longueurs d'ondes d'excitation, d'émission et de slit

Cliquez sur le feu vert (bouton Start / Stop) dans la barre d'outils pour procéder à la lecture **Auto Concentration** Cocher la case apply autoconc factor Cocher la case temp Amb et remplir 25°C Entrer les valeurs de concentration et d'unité Entrer les valeurs des longueurs d'ondes d'excitation, d'émission et de slit Cliquez sur le feu vert (bouton Start / Stop) dans la barre d'outils pour procéder à la lecture.

La valeur du facteur autoconc est stockée dans le fichier de résultats. **Fenêtre user info**

Entrer le nom de l'appareil d'analyse, l'information sur l'analyse et les commentaires s'il y a lieu.

7-.Enregistrement

Mis à part la photocopie, l'enregistrement peut se faire sur Word. Pour cela après analyse, cliquer sur la l'onglet « method save », une boîte de dialogue apparait proposant un emplacement. Enregistrer la méthode dans un dossier autre que le logiciel WinLab : mes documents, fichiers Résultats.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.

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

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

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

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

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

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation

Le Doyen

Abdrahamane DIA