
<i>INTRODUCTION.....</i>	1
 <u><i>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS.....</i></u>	
	4
<i>I – DEFINITIONS.....</i>	5
<i>I.1. – Définitions générales.....</i>	5
<i>I.1.1. – Première définition.....</i>	5
<i>I.1.2. – Deuxième définition.....</i>	5
<i>I.1.3. – Loi n°9757 du 28 juin 1994, article L511 du CSP modifié.....</i>	5
<i>I.2. – Selon le mode de fabrication.....</i>	6
<i>I.2.1. – Les médicaments magistraux.....</i>	6
<i>I.2.2. – Les médicaments officinaux.....</i>	6
<i>I.2.3. – Les spécialités.....</i>	7
<i>I.3. – Selon leur degré de toxicité.....</i>	7
<i>I.4. – Selon leur catégorie.....</i>	7
<i>I.5. – Selon la classe thérapeutique.....</i>	7
<i>II – LES MEDICAMENTS GENERIQUES.....</i>	8
<i>II.1. – Historique.....</i>	8
<i>II.2. – Définitions.....</i>	9
<i>II.3. – Conditions d'obtention du brevet.....</i>	10
<i>II.4. – Différents types de génériques.....</i>	10
<i>II.4.1. – Commodity generics ou génériques classiques.....</i>	10
<i>II.4.2. – Branded generics.....</i>	10
<i>II.5. – Produits génériques et bio-équivalence.....</i>	11
<i>II.5.1. – Bio-équivalence.....</i>	11
<i>II.5.2. – Bio-disponibilité.....</i>	11
<i>II.6. – Cas particuliers : Médicaments essentiels génériques , concept de mise en oeuvre des médicaments essentiels.....</i>	12
<i>II.6.1. – Les médicaments essentiels.....</i>	12
<i>II.6.2. – Directives pour l'établissement d'un programme national pour les médicaments essentiels.....</i>	13
<i>II.6.3. – Critères de sélection des médicaments essentiels.....</i>	14
 <u><i>III – POLITIQUE PHARMACEUTIQUE AU SENEGAL.....</i></u>	
	16
<i>III.1. – Caractéristique du secteur pharmaceutique.....</i>	17
<i>III.1.1. – Marché pharmaceutique.....</i>	17
<i>III.1.2. – Le secteur pharmaceutique public.....</i>	17

<i>III.1.3. – Le secteur pharmaceutique privé.....</i>	19
<i>III.2. – Stratégies de la politique pharmaceutique.....</i>	19
<i>IV – QUALITE DES MEDICAMENTS.....</i>	21
<i>IV.1. – Les critères de qualité.....</i>	22
<i>IV.1.1. – L'identité.....</i>	22
<i>IV.1.2. – La pureté.....</i>	22
<i>IV.1.3. – L'innocuité.....</i>	22
<i>IV.1.4. – L'activité.....</i>	22
<i>IV.1.5. – L'acceptabilité.....</i>	23
<i>IV.1.6. – L'uniformité.....</i>	23
<i>IV.1.7. – La bio-disponibilité.....</i>	23
<i>IV.1.8. – La stabilité.....</i>	23
<i>IV.1.9. – La conservation ou conditionnement.....</i>	24
 <i>V – CONTROLE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS.....</i>	25
<i>V.1. – Intérêt.....</i>	25
<i>V.2. – Les limites.....</i>	25
<i>V.3. – Les différentes étapes.....</i>	26
<i>V.3.1. – Le contrôle des matières premières.....</i>	26
<i>V.3.2. – Le contrôle en cours de fabrication.....</i>	27
<i>V.3.3. – Le contrôle du produit fini.....</i>	27
<i>V.3.4. – Etude de la stabilité.....</i>	28
<i>V.4. – Cas des médicaments génériques.....</i>	28
 <i>VI – CRITERES DE VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE.....</i>	29
 <u><i>DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE :</i></u> <u><i>VALIDATION DU DOSAGE DE LA TERPINE HYDRATEE PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE DANS TERPIKOD^R COMPRIME.....</i></u>	31
<i>I – CADRE D'ETUDE.....</i>	33
<i>II – DESCRIPTION DE L'ETUDE.....</i>	33
<i>III – MATERIEL ET METHODES.....</i>	35
<i>III.1. – Matériels et réactifs.....</i>	35
<i>III.2. - Echantillonnage.....</i>	35
<i>III.3. – Préparation des solutions de travail.....</i>	37

<i>III.4. – Analyses chromatographiques.....</i>	37
<i>IV – PROTOCOLE EXPERIMENTAL ET PARAMETRES DE VALIDATION.....</i>	38
<i>IV.1. – Protocole expérimental.....</i>	38
<i>IV.2. – Spécificité.....</i>	38
<i>IV.3. – Linéarité.....</i>	39
<i>IV.4. – Exactitude.....</i>	40
<i>IV.5. – Fidélité.....</i>	40
<i>V – RESULTATS ET DISCUSSIONS.....</i>	41
<i>V.1. – Spécificité.....</i>	41
<i>V.2. – Linéarité.....</i>	41
<i> V.2.1. – Terpine seule.....</i>	41
<i> V.2.2. – Terpine dans le produit.....</i>	44
<i> V.3. – Comparaison des droites de régression de la Terpine seule et de la terpine dans le produit.....</i>	46
<i>V.4. – Exactitude.....</i>	46
<i> V.4.1. – Exactitude terpine seule.....</i>	46
<i> V.4.2. – Exactitude terpine dans le produit fini reconstitué.....</i>	48
<i>V.5. – Fidélité.....</i>	49
<i>V.6. – Bilan général.....</i>	51
CONCLUSION.....	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55
ANNEXES.....	61

INTRODUCTION

L'arrivée à expiration des brevets d'un grand nombre de médicaments a favorisé le développement des génériques. Ce développement a suscité dans le monde de nombreux changements dans les politiques de santé tant au niveau des pays développés qu'au niveau des pays en voie de développement.

Mais cet essor des génériques surtout liés aux nombreux avantages qu'ils offrent, n'est pas sans problèmes car les génériques suscitent des questions essentielles sur l'assurance et le contrôle de leur qualité par conséquent des problèmes de sécurité, de stabilité et d'efficacité.

Dans ce cadre, il fut élaboré des directives pour l'établissement d'un programme national pour les médicaments génériques par de nombreux pays en voie de développement depuis la publication par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) du premier rapport sur la sélection des médicaments essentiels en 1977. Il y est prévu notamment l'obtention d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la mise en vente de ces médicaments.

L'AMM offre ainsi une large part à l'élaboration d'un dossier d'expertise analytique vue l'importance de disposer de méthodes analytiques fiables et validées afin d'effectuer un contrôle de qualité rigoureux sur ces produits et de mettre des médicaments génériques de qualité à la disposition d'une population de plus en plus nombreuse et avertie.

C'est dans cette optique, que nous nous sommes proposés de procéder au développement et à la validation d'une méthode analytique de dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un médicament générique fabriqué au Sénégal. Ce travail constitue une modeste contribution au développement du contrôle de la qualité à travers l'amélioration des méthodes d'analyse et s'inscrit dans le cadre de la collaboration entre le laboratoire de chimie analytique de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar et l'industrie pharmaceutique locale.

Ce travail comprend deux parties :

- la première partie est consacrée aux médicaments en général dans le contexte des pays en voie de développement du point de vue de la qualité et de son contrôle ;
- la deuxième partie expose la méthodologie et commente les résultats de l'étude.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS

I - DEFINITIONS (11, 27, 28, 29, 30)

I.1. - Définitions générales (article L.511 du CSP)

I.1.1. - Première définition

Le médicament est toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines et animales, et conditionnée en vue de la vente au poids médical.

I.1.2. - Deuxième définition

Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic ou de restaurer, de corriger, de modifier leurs fonctions organiques.

I.1.3. - Loi n°9757 du 28 juin 1994, article L511 du CSP modifié

On entend par médicament :

- toute substance composition ou préparation présentée, comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

- les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de la définition ci-dessus.

- les produits diététiques qui renferment des substances chimiques ou biologiques ne contenant pas elles-mêmes des aliments mais dont la présence peut apporter à ces produits soit des propriétés spéciales, recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

- les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer en réduisant l'accoutumance du tabac.

- les eaux minérales naturelles ou modifiées dans leurs caractéristiques initiales partant d'un produit autre que le gaz s'échappant du greffon de leur source et présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives ou sous une forme pharmaceutique particulière en vue d'une application de ces propriétés.

- les produits présentés comme pouvant neutraliser ou détruire sur l'organisme humain des substances toxiques employées dans un but militaire ou agissant sur l'organisme humain ayant subi l'effet de telles substances.

- les produits utilisés pour l'application de lentilles de contact, les produits d'origine humaine ne sont pas considérés comme des médicaments.

Remarque : les médicaments vétérinaires sont soumis à une législation particulière les concernant.

I.2. - Selon le mode de fabrication

I.2.1. - Les médicaments magistraux

Ce sont des médicaments préparés extemporanément à l'officine en exécution d'une ordonnance émanant d'un médecin certifié qui en précise la formule détaillée. Ils sont destinés à des malades précis et doivent être enregistrés à l'ordonnancier. Ils sont généralement de conservation limitée dans le temps.

I.2.2. - Les médicaments officinaux

Ce sont des médicaments inscrits à la pharmacopée ou au formulaire national, et dont la formule figure dans ces ouvrages. Ces médicaments peuvent être préparés à l'officine à l'avance ou être livrés en vrac par l'industrie pharmaceutique aux officines, pour être conditionnés et délivrés au public par le pharmacien qui apporte son étiquette.

I.2.3. - Les spécialités

Elles sont définies par L601 du CSP : « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier caractérisé par une dénomination spéciale et vendu dans plus d'une officine ».

I.3. - Selon leur degré de toxicité

Ils sont classés initialement en trois tableaux :

- Tableau A : substances toxiques ou Liste I ;
- Tableau C : substances dangereuses ou Liste II ;
- Tableau B : Stupéfiants

I.4. - Selon leur catégorie

Le système **VEN** est un système où les médicaments sont classés suivant leur impact sur la santé. Il peut être utilisé pour fixer les priorités dans les achats ou pour diriger les activités de distribution et de gestion des médicaments.

V : Les médicaments **vitaux** qui peuvent sauver la vie. Ils correspondent à ceux utilisés dans les traitements au long cours (qui ne doivent pas être arrêtés), ceux qui font partie de la sélection des médicaments de base des services de santé. **Exemple** : Insuline.

E : Les médicaments **essentiels** : utilisés contre les formes moins graves, mais qui sont néanmoins importants.

N : Les médicaments **non essentiels** : utilisés pour les maladies bénignes, médicaments d'une efficacité douteuse où d'un coût élevé pour les avantages thérapeutiques marginaux.

I.5. - Selon la classe thérapeutique

Cette définition est appliquée surtout aux spécialités pharmaceutiques et sert de base de classification dans le plus grand dictionnaire thérapeutique : le VIDAL.

II - LES MEDICAMENTS GENERIQUES (8, 12, 31, 33, 34, 35)

II.1. - Historique

Dans un rapport adressé en 1975 à la vingt-huitième Assemblée Mondiale de la Santé, le Directeur Général a passé en revue les principaux problèmes d'ordre pharmaceutique qui se posent aux pays en développement.

Il a aussi fait allusion à l'expérience acquise dans certains pays qui ont mis en place des systèmes reposant sur la notion de médicaments fondamentaux ou essentiels (Mozambique).

Ces systèmes ont pour but de rendre les médicaments de première nécessité plus accessibles aux populations dont les besoins fondamentaux ne peuvent être satisfaits par l'organisation actuelle de la distribution des médicaments.

Le Directeur Général a souligné que les choix des médicaments essentiels dépendra des besoins sanitaires des pays.

Les listes des médicaments essentiels devront être dressées à l'échelon local et mises à jour périodiquement en s'entourant de l'avis des experts en santé publique, en médecine, en pharmacologie, en pharmacie et en gestion pharmaceutique.

A la suite d'une vaste consultation des pays membres de l'OMS, une première liste modèle des médicaments essentiels a été incluse dans le premier rapport du comité d'experts de la sélection des médicaments essentiels. Cette liste a été revue et mise à jour dans trois rapports ultérieurs.

Il apparaît amplement que l'OMS propose des listes « modèles » ou « indicatives » de médicaments essentiels pour aider dans la solution de leurs problèmes, ceux des Etats Membres dont les besoins sanitaires sont hors de proposition avec leurs ressources et qui pourraient avoir des difficultés à mener à bien un tel effort.

Ces listes « modèles » doivent être considérées comme une tentative provisoire en vue de dégager « un tronc commun » de besoins fondamentaux ayant une portée universelle.

Aussi, chaque pays a-t-il la responsabilité directe d'étudier et d'adopter une liste de médicaments essentiels en fonction des politiques qui sont les siennes dans le domaine de la santé.

II.2. - Définitions

Selon le Conseil de Concurrence (1981) , le médicament générique est toute copie d'un médicament original (princeps), dont la production et la commercialisation sont rendues possibles, notamment par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection.

L'OMS quand à elle définit le médicament générique comme un médicament généralement destiné à être interchangeable avec le médicament innovant, fabriqué le plus souvent sans licence du fabricant de ce dernier, et commercialisé après expiration du brevet et autre exclusivité.

Il en ressort d'une manière générale que le médicament générique, copie du médicament princeps est destinée à le remplacer pour des raisons économiques, dès lors que ce médicament princeps n'est plus protégé par un brevet ou un certificat complémentaire de protection.

La période de couverture par le brevet est généralement de 20 ans. Mais il y a possibilité d'obtenir un certificat complémentaire européen de protection de 5 ans.

Le brevet est un titre délivré par le Directeur de l'Institut National de Propriété Intellectuelle qui confère à son titulaire inventeur, et à ses ayant-droits, un droit exclusif d'exploitation et de vente de son invention.

II.3. - Conditions d'obtention du brevet (1)

C'est la convention de Munich signée le 05 Octobre 1973 par certains pays européens qui a institué le brevet européen en harmonisant la durée de 20 ans pour toute la communauté européenne. Cette convention est entrée en vigueur le 07 Octobre 1977. Ce brevet est délivré par l'office européen des brevets et exige pour l'invention un caractère de nouveauté absolue et un caractère industriel, c'est-à-dire susceptible d'application industrielle.

II.4. - Différents types de génériques

II.4.1. - Commodity generics ou génériques classiques :

Purs ou médicaments vendus sous dénomination commune internationale (DCI) du ou des principes actifs qu'ils renferment suivie du nom du laboratoire fabricant.

Exemple : Amoxicilline.

Comme avantage nous avons :

- la DCI étant universelle, il y a peu de risques d'erreur dans la prescription ;
- ces génériques sont les moins chers de tous.

II.4.2. - Branded generics :

Génériques vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie. Ce sont des « spécialités déguisées ».

Exemple : pour le PARACETAMOL (DCI)

Nom de marque : EFFERALGAN® (UPSA).

Branded generics :

1. CETAMYL (Galénica)

2. PARACETS (Sussex Pharmaceutical LTD)
3. DOLIPRANE (AVENTIS)
4. DOLKO® (Thérabel)
5. PARACETAMOL LUCIEN (Thérabel Lucien Pharma)
6. PANADOL (Glaxo SmithKline)

Observations : Les laboratoires fabricants ont simplement déposé de nouvelles marques. Ces génériques sont généralement aussi chers que les spécialités. Ils n'ont donc aucun intérêt économique pour les populations et ne sont pas à conseiller dans nos *pays pauvres*.

II.5. - Produits génériques et bio-équivalence (5, 28, 29)

Dans un souci de protection du consommateur, il est imposé que le produit générique, destiné à être substitué au produit innovant à l'expiration du brevet d'exclusivité, lui soit bio-équivalent. La raison fondamentale d'une évaluation de bio-équivalence est d'assurer, autant que possible, la qualité et les performances du générique. L'objectif premier est d'établir qu'il n'existe aucune différence d'efficacité et d'innocuité entre les produits comparés, bref qu'ils sont des équivalents thérapeutiques. La qualité première d'un générique est d'être au moins équivalent au produit copié.

II.5.1. - Bio-équivalence

Deux médicaments sont dits bio-équivalents s'ils sont des équivalents et si leurs bio disponibilités respectives (vitesse et intensité d'absorption), après administration à la même dose, sont comparables à un degré tel que leurs effets, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité sont essentiellement similaires.

II.5.2. - Bio disponibilité

Définition européenne : vitesse et intensité à laquelle la substance ou l'entité thérapeutique est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au niveau du site d'action. Dans la majorité des cas, les principes actifs ont pour vocation de produire un effet thérapeutique systémique.

En d'autres termes, c'est la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou entité thérapeutique est délivré à partir d'une forme pharmaceutique dans la circulation générale.

Le règlement communautaire indique deux catégories de génériques pour lesquelles des études de bio disponibilité ne sont pas pertinentes :

- le produit est une simple solution réservée à l'administration IV ou un gaz d'inhalation ;
- un produit à usage local (actif après application locale, nasale, oculaire, dermique, rectale, vaginale) et qui présente une efficacité, en dehors de toute absorption.

II.6. - Cas particuliers : Médicaments essentiels génériques, concept de mise en œuvre des médicaments essentiels

II.6.1. - Les médicaments essentiels (33)

Les médicaments essentiels peuvent être présentés soit sous un nom de spécialité, soit en nom générique donnant ainsi les médicaments essentiels génériques. Chaque pays dispose de la liste de ses médicaments essentiels tenant compte des pathologies dominantes.

Les avantages de ces médicaments sont leurs prix abordables, leur accessibilité géographique (on peut les trouver dans les centres, postes et cases de santé). Leur efficacité et sécurité sont en principe garanties.

Cependant comme tout produit, le générique suscite plus que pour les autres types de médicaments des questions relatives à sa qualité, donc à son efficacité, son innocuité et sa stabilité.

■ *Qualité et contrefaçon* (6)

L'existence sur le marché international de génériques de mauvaise qualité est une réalité. L'explosion des échanges commerciaux, la disparité des compétences et des moyens ainsi que l'inégalité de répartition dans la consommation sont à l'origine de la persistance, de la mal façon et de la contrefaçon des médicaments génériques vrais ou marqués et spécialisés, dans les pays en développement.

■ *Problèmes pharmacologiques* (12, 39)

Le générique doit avoir le même profil de concentration pharmaceutique que le produit de référence pour avoir la même efficacité thérapeutique.

Il existe des cas où le générique et la spécialité de référence ne sont pas interchangeables.

Par exemple de nombreux médicaments sont des mélanges racémiques (présence en quantité égale de deux isomères). Après absorption, la quantité de chacun des isomères va dépendre par exemple de la stéréo sélectivité du métabolisme hépatique.

La vitesse d'absorption elle-même fonction de la forme galénique mais aussi de la surface d'absorption gastro-intestinale du patient, d'interactions médicamenteuses et de l'environnement, règle cette stéréo sélectivité métabolique.

On comprendra qu'une étude de bio équivalence faite sur une vingtaine d'hommes et de femmes en bonne santé peut donner une prédition très approximative du devenir du même médicament, par exemple chez une femme âgée prenant d'autres médicaments.

II.6.2. - Directives pour l'établissement d'un programme national pour les médicaments essentiels (36)

Depuis la publication du premier rapport sur la sélection des médicaments essentiels en 1977, le concept des médicaments essentiels a été de plus en plus largement appliqué.

De nombreux pays en développement ont déjà choisi des médicaments essentiels en fonction de leurs besoins et les programmes correspondant sont à un stade avancé de mise en œuvre.

Pour s'assurer qu'un programme pour les médicaments essentiels sera correctement institué à l'échelon national, il est conseillé d'observer les points suivants :

- l'établissement d'une liste de médicaments essentiels basée sur les recommandations d'une commission locale et/ou avec la coopération de l'OMS ;
- l'utilisation des dénominations communes internationales (DCI non génériques) des médicaments ou substances pharmaceutiques chaque fois qu'elles existent ;
- la liste des médicaments essentiels devra être accompagnée d'une information pharmaceutique concise, précise, complète ;

- les autorités sanitaires locales doivent décider de la compétence nécessaire pour prescrire des médicaments ou des groupes de médicaments d'une catégorie thérapeutique particulière ;

- la gestion efficace de la fourniture, du stockage et de la distribution en tout point, du fabricant à l'utilisateur.

II.6.3. - Critères de sélection des médicaments essentiels

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé. Le choix de tels médicaments dépend de nombreux facteurs, tels que :

- la prévalence locale des maladies ;
- l'installation du traitement ;
- la formation et l'expérience du personnel disponible ;
- les ressources financières ;
- les facteurs génétiques, démographiques et environnementaux.

Seuls seront sélectionnés, les médicaments pour lesquels il existe des données sûres et suffisantes sur l'efficacité, l'innocuité, obtenues à partir d'études cliniques.

Chaque médicament choisi doit être disponible sous une forme pour laquelle il est possible d'assurer une qualité suffisante.

Lorsque deux ou plusieurs médicaments restent équivalents pour les critères ci-dessus, le choix sera déterminé par une évaluation soigneuse de leur efficacité, de leur innocuité, de leur qualité, de leur prix et de leur disponibilité respectifs.

III - POLITIQUE PHARMACEUTIQUE AU SENEGAL

(40, 41)

La politique pharmaceutique nationale est l'une des composantes majeures de la politique sanitaire et sociale qui a pour objectif d'assurer le bien-être des populations, singulièrement d'améliorer l'état de santé des dites populations par la réduction de la morbidité, de la mortalité, de l'invalidité et des problèmes sociaux. Elle vise à assurer l'accessibilité géographique et financière, la disponibilité, l'acceptabilité ainsi que l'utilisation rationnelle de médicaments, produits et analyses médicales essentiels dans le cadre d'un système d'assurance de qualité propre à sauvegarder la sécurité des populations.

La politique pharmaceutique nationale est mise en œuvre au travers d'activités de recherche, de production, d'approvisionnement, de distribution et de dispensation des médicaments, produits et objets qui sont réalisés sous l'impulsion et le contrôle de l'Etat.

Il faut noter que la dévaluation du Franc CFA a conduit à la définition de nouvelles orientations de la politique du médicament en raison de son impact sur l'accessibilité et la disponibilité des médicaments.

Dans le cadre de cette politique, des actions ont été menées afin :

- d'inciter l'industrie pharmaceutique étrangère à un réexamen de sa politique en matière de prix et de conditionnement des médicaments ;

- de développer les médicaments génériques d'un coût moins élevé que les médicaments innovants avec une simplification et une accélération de la procédure de l'octroi du « VISA » ou « autorisation » de mise sur le marché tout en contrôlant la qualité ;

- de développer les médicaments en conditionnement hospitalier en vue de les déconditionner dans le respect de la sécurité des malades et de permettre ainsi, à ces derniers, de se traiter à moindre coût.

Dans ses objectifs de meilleure accessibilité financière et géographique et de disponibilité en médicaments, produits et objets essentiels, la politique pharmaceutique nationale est initiée et concerne les établissements pharmaceutiques publics et privés

menant des activités qui ont trait à la recherche, la fabrication, l'importation, la distribution en gros ainsi que la dispensation des médicaments.

Ces nouvelles orientations de la politique pharmaceutique définies par le Ministère de la Santé Publique et l'Action Sociale, en collaboration avec la Direction de la Pharmacie, ouvrent un vaste champ d'application dans le domaine public comme dans le domaine privé.

III.1. - Caractéristique du secteur pharmaceutique

III.1.1. - Marché pharmaceutique

Le mode d'approvisionnement prépondérant du marché pharmaceutique sénégalais est l'importation car la production locale reste marginale et orientée presque exclusivement vers le marché public.

Le marché total (public et privé) a représenté en 1995 un montant de 28 milliards dont 15 % au secteur public.

III.1.2. - Le secteur pharmaceutique public

La Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (P.N.A.), créée en 1979, est la structure nationale d'importation de stockage et de distribution. Elle approvisionne principalement les formations sanitaires publiques (F.S.P.) ; les hôpitaux publics ayant obligation de s'approvisionner à hauteur de 75 % de leurs besoins et les autres structures publiques à 100 %. Ainsi donc, la PNA détient le monopole de distribution des produits pharmaceutiques dans le secteur public.

Cependant, les F.S.P. peuvent recevoir des dons de médicaments provenant de diverses sources.

La PNA est composée d'une structure centrale à laquelle sont attachées directement cinq Pharmacies Régionales d'Approvisionnement (P.R.A.) qui sont situées à Kaolack, Dakar, Saint-Louis, Tambacounda et Ziguinchor.

La structure centrale est formée de trois divisions (achat, magasin et clientèle) et d'un bureau de gestion c'est en 1993 que la PNA a lancé son premier appel d'offre international grâce à un financement de la Banque Mondiale.

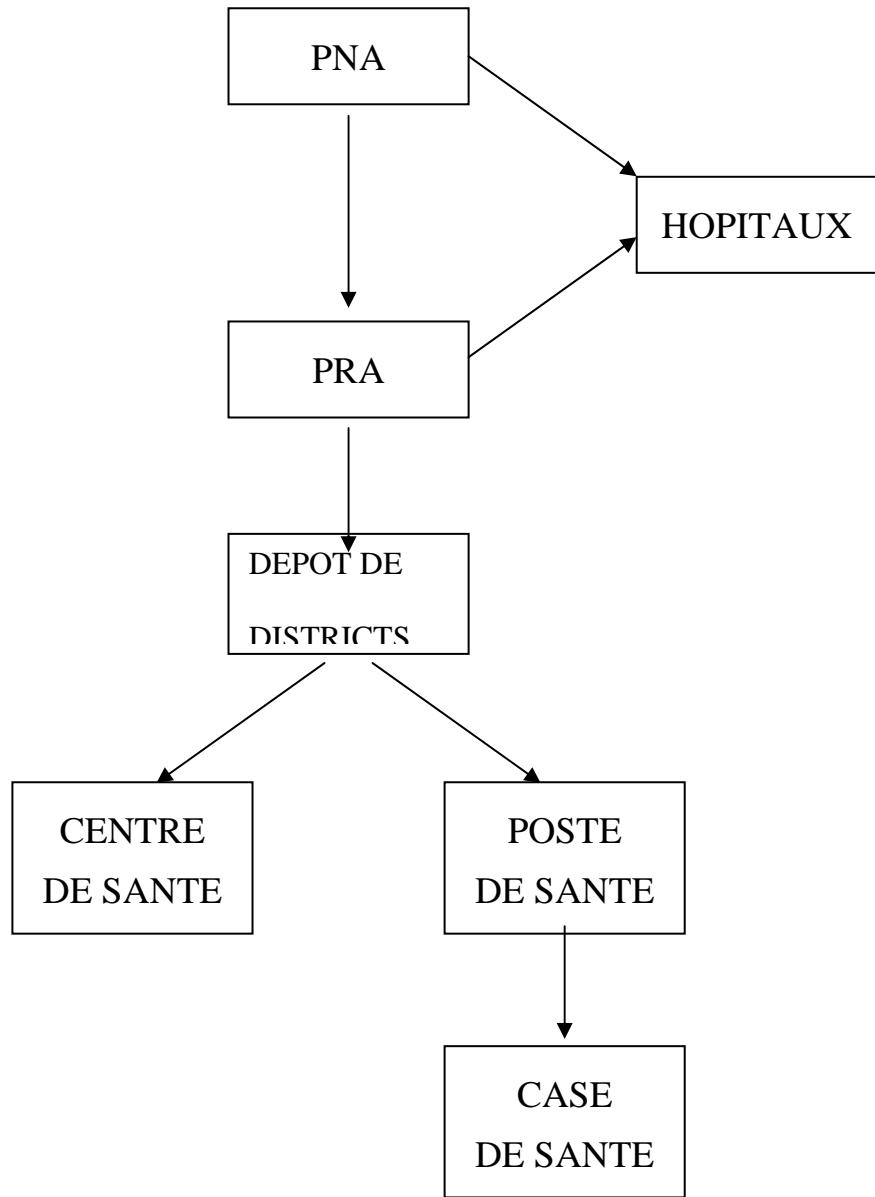


Schéma 1 : du circuit de distribution publique

III.1.3. - Le secteur pharmaceutique privé

Les grossistes importateurs qui approvisionnent le secteur pharmaceutique privé au Sénégal sont au nombre de trois : Laborex, Sodipharm, Cophase, et Sogen. Les producteurs locaux comme Aventis-Pharma, Pfizer Afrique de l'Ouest approvisionnent également les grossistes.

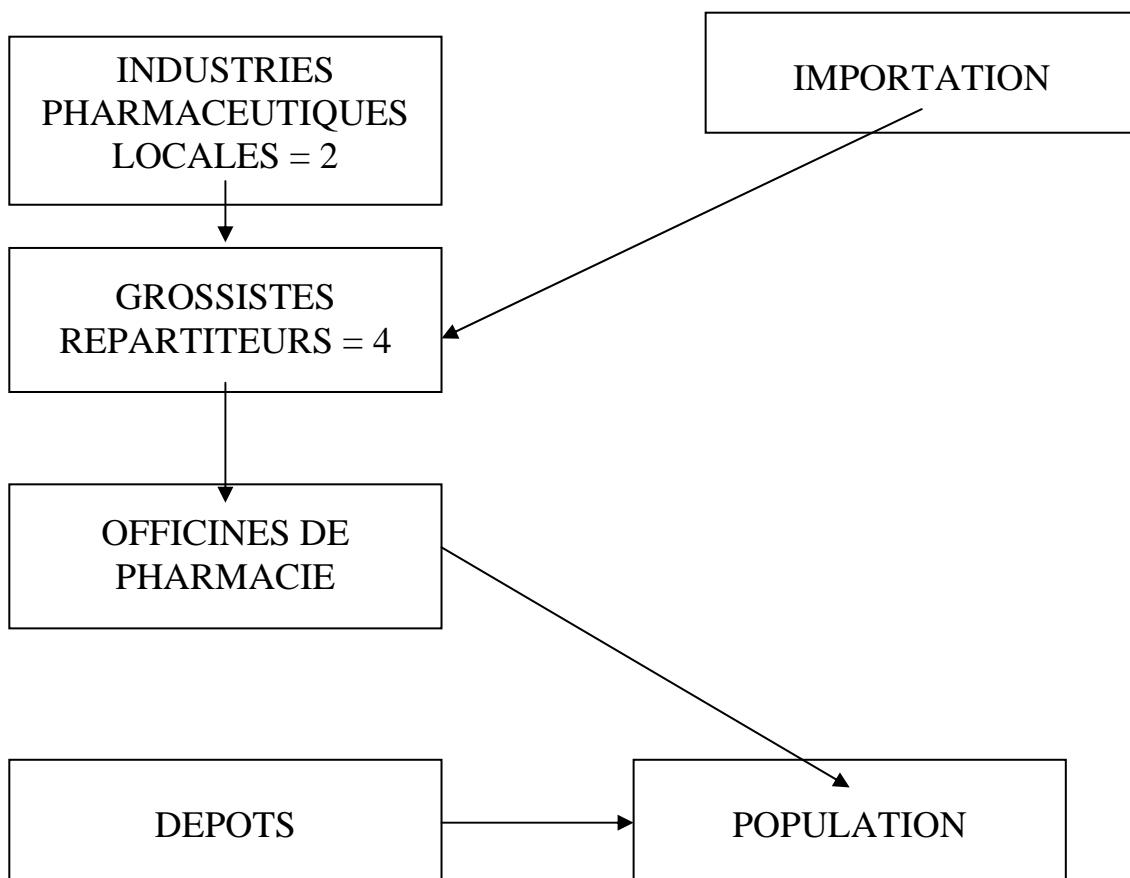


Schéma 2 : Circuit de distribution privée.

III.2. - Stratégies de la politique pharmaceutique

Ces stratégies concernent autant le secteur public que privé. La réussite de la politique pharmaceutique passe par le choix d'options fondamentales accompagnées de certaines mesures parmi lesquelles :

- *La promotion du médicament essentiel générique dans les secteurs public et privé*

Aujourd’hui, l’une des stratégies adoptée par l’Etat consiste à développer l’utilisation des médicaments génériques dans le secteur pharmaceutique privé et dans le secteur public en conditionnement hospitalier, pour faire baisser le prix des médicaments. Cette option passe par :

- a) une connaissance des établissements fabricants avec une évaluation de la qualité et du coût de l’approvisionnement en médicaments génériques ;

b) une simplification des procédures d'enregistrement.

Au Sénégal, la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (PNA) est chargée de la distribution des médicaments essentiels au bénéfice des structures sanitaires.

Ainsi, pour la mise en vente au Sénégal de ces médicaments, le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) comprend :

- une autorisation de mise sur le marché du pays d'origine ;
- un dossier du fabricant ;
- un rapport d'expertise analytique ;
- une étude de bio disponibilité et de bio équivalence pour les formes orales.

On note une dispense des rapports d'expertises toxicologique, pharmacologique et clinique (circulaire n°202 du 31/01/1996).

c) une mise en concurrence dans l'approvisionnement par un système d'appel d'offre en se référant à la liste des médicaments essentiels de l'OMS, la liste nationale des médicaments essentiels et la liste de médicaments sociaux.

Le strict respect des mesures adoptées dans cette stratégie politique permet de définir le concept de **QUALITE** si important dans le secteur industriel pharmaceutique.

IV - QUALITE DES MEDICAMENTS (13, 16, 17, 20, 25, 27, 32)

Le médicament est destiné à protéger la santé d'un individu et d'une collectivité et ce n'est donc pas un produit banal. De ce fait le médicament doit faire l'objet d'un contrôle tant sur le plan scientifique que médico-social.

Il y'a de nombreuses façons de tester la qualité des médicaments. Des normes de qualité reconnues sont publiées périodiquement sous forme de pharmacopées qui fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques.

Parmi les pharmacopées connues figurent la pharmacopée internationale publiée par l'O.M.S, la pharmacopée européenne, la pharmacopée britannique (BP), la pharmacopée des Etats unis d'Amérique (U.S.P.), la pharmacopée française, la pharmacopée chinoise, japonaise et africaine.

L'association des fabricants de produits pharmaceutiques américains, définit la qualité en tant que concept applicable aux produits pharmaceutiques comme étant : « la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit ».

Selon la définition publiée par l'APHA (« l'American pharmaceutical Association ») et qui a le mérite de préciser ce qu'est la bonne qualité pour l'usager, la désignation « qualité » appliquée à un médicament exige que ce dernier :

- contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette, dans les limites applicables de ses spécifications;
- contienne cette quantité dans chaque dose unitaire;
- soit exempt de substances étrangères;
- maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation ;

libère le principe actif avec une entière bio disponibilité après administration.

La caractéristique commune de ces deux définitions de la qualité du médicament est qu'elles mettent l'accent sur la satisfaction et la sécurité de l'utilisateur.

IV.1. - Les critères de qualité

Les caractéristiques les plus importantes d'un médicament sont l'identité, la pureté, l'activité, l'uniformité, la bio disponibilité, l'innocuité, et la stabilité et le conditionnement.

IV.1.1. - L'identité

Le principe actif doit être présent dans le produit. Cette caractéristique est généralement la plus facile à garantir. Dans la plupart des cas, quand des analyses révèlent la présence d'un autre adjuvant, il s'agit d'une erreur de conditionnement ou d'étiquetage.

IV.1.2. - La pureté

La plupart des médicaments contiennent des principes actifs et des adjuvants qui sont ajoutés pour la consistance, la couleur, etc. Il est important que les adjuvants ne

contiennent pas de contaminant potentiels nocifs ou de bactéries et d'autres microorganismes qui pourraient contaminer le malade.

IV.1.3. - L'innocuité

Le médicament pris dans les conditions normales est inoffensif. La sécurité ou innocuité est déterminée par des études de carcinogenèse, de toxicologie et pharmacocinétique et de tératogenèse.

IV.1.4. - L'activité

Le médicament doit être efficace contre l'affection pour laquelle elle est utilisée. Il doit contenir la quantité exacte de principes actifs. L'activité ou efficacité est démontrée par les essais cliniques en général et indirectement par la bio équivalence.

IV.1.5. - L'acceptabilité

Le médicament ne doit pas être rejeté par l'organisme.

IV.1.6. - L'uniformité

La consistance, la couleur, la forme, la taille des comprimés, des capsules ne doivent pas varier d'un échantillon à l'autre pour un même médicament.

IV.1.7. - La bio disponibilité

Souvent un médicament paraîtra excellent et passera tous les tests analytiques mais une fois donnée au malade, il ne sera pas absorbé correctement dans la circulation sanguine et n'aura pas de ce fait l'effet thérapeutique attendu : la bio disponibilité est la vitesse et l'intensité de mise à disposition du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action.

IV.1.8. - La stabilité

Elle peut être définie comme l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques, et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.

Elle dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière), et des paramètres intrinsèques liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

Les causes d'altération sont complexes et peuvent être de plusieurs facteurs.

Parmi les facteurs physiques d'altération on a la température, les chocs (par exemple lors de la manutention).

Les facteurs chimiques quand à eux relèvent de la nature même des constituants du médicament et des conditions ambiantes (dégradation due au contact des produits avec l'air par phénomène d'oxydation, l'humidité qui sert de support à toutes les réactions d'altération etc.)

Enfin les facteurs biologiques font intervenir des enzymes de substances d'origine végétale ou animale (pepsine, papaïne, pancréatine) qui sont souvent apportées par les drogues elles même, des cultures pures de germes (**Exemple** : les fermentations lactiques) et les microorganismes véhiculés par les poussières de l'air (bactéries, algues, champignons).

IV.1.9. - La conservation ou conditionnement

C'est l'opération complémentaire de la mise en forme. Elle consiste à enfermer la préparation dans une enveloppe de forme et de matière très variée donnant ainsi au médicament son aspect définitif. Ainsi, il a pour objectifs :

- de contenir la forme pharmaceutique et la protéger des chocs et les déformations, contre les facteurs d'altération par son imperméabilité aux agents extérieurs (vapeur d'eau, lumière) et aux constituants de médicament ainsi que les souillures de toutes sortes ;
- de faciliter la distribution de médicament et son utilisation par le malade ;
- d'être un élément de sécurité et doit porter en particulier une étiquette appropriée ;
- d'être en harmonie avec le caractère noble du médicament et de ce fait inspirer confiance au malade.

V - CONTROLE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS

(17, 20, 21, 25)

V. 1. - Intérêt

Le contrôle qualité présente des avantages importants en cas d'appels d'offres ouverts car il permet de lier dans le cahier des charges les conditions de paiement à l'acceptation des lots et d'éliminer les fabricants peu sérieux.

Il est préférable de choisir des marqueurs judicieusement établis en fonction des médicaments. Par exemple, le test de dissolution devrait être systématiquement réalisé pour des médicaments présentant à priori des problèmes de dissolution. De même, le dosage des produits de dégradation est d'une importance capitale dans le cas des tétracyclines par exemple. Le dosage des substances actives est aussi recommandé pour les antibiotiques et les produits à faibles marges thérapeutiques.

La vérification de l'adéquation entre le dossier fabricant et la qualité du produit est en outre, un des moyens de s'assurer de la conformité du produit au référentiel du fabricant

V.2. - Les limites

Les limites du contrôle qualité sont inhérentes d'une part aux limites des pharmacopées. En effet, ces dernières n'ont pas été établies dans l'optique de faire des contrôles de qualité de médicaments retrouvés au niveau des appels d'offres internationaux.

Les pharmacopées européenne et française regroupent des méthodes de contrôle des matières premières et non des produits finis.

Seules la pharmacopée internationale, encore incomplète, l'United State pharmacopeia (USP) et la British Pharmacopeia (BP) décrivent des méthodes d'analyses pour les produits finis, mais elles ne sont pas toujours applicables, les excipients utilisés pouvant entraîner une perte de la spécificité.

D'autre part, l'absence du référentiel produit fini pour les contrôles externes constitue un facteur limitant. Les méthodes de dosage des médicaments produits finis sont censées avoir été mises au point et validées par le fabricant à l'aide des critères

définis par les bonnes pratiques de laboratoire et l'ICH (International Conference of Harmonisation). L'analyste externe du médicament réalisant un contrôle qualité doit en théorie disposer de ce référentiel analytique sous peine de donner des résultats erronés dus au manque de spécificité, de précision, ou d'exactitude de la méthode de dosage utilisée.

Une autre limite non négligeable est la non évaluation de la qualité de la matière première par un contrôle produit fini. En effet, la qualité de la matière première ne peut pas être évaluée au vu du contrôle produit fini, exception faite de certaines poudres pour suspensions injectables. La connaissance du procédé de synthèse est donc d'une importance considérable dans la vérification de la qualité du principe actif.

Plus encore, les monographies des pharmacopées étant basées sur le procédé de synthèse le plus courant, avec nécessairement des impuretés, substances apparentées et produits de dégradation bien définis, un mode de synthèse différent doit faire l'objet d'un contrôle adapté, ce qui n'est pas toujours réalisé.

Enfin, l'analyse d'un médicament au temps T_1 , à la réception d'une livraison, peut être conforme mais sa stabilité « déficiente », surtout dans des conditions de conservations difficiles. Ce qui peut entraîner une perte d'activité avant la date de péremption. Ce type de problème peut survenir en cas de méconnaissance du principe actif acheté auprès d'un fournisseur occasionnel.

V.3. - Les différentes étapes

V.3.1. - Le contrôle des matières premières

On entend par matières premières :

- les matières premières proprement dites, à l'intérieur des quelles il faut distinguer les principes actifs et les excipients ;
- les matières premières accessoires, intermédiaires de fabrication, les articles de conditionnement primaire.

Elles doivent être examinées ou autrement vérifiées avant l'utilisation.

La vérification devrait inclure un certificat du fournisseur d'analyse, au moins un essai d'identification.

Les matières premières sont habituellement soumises à un essai d'identité et un essai additionnel.

La toxicité des matières premières peut être due aux substances apparentées (apparaissant pendant la synthèse), aux produits de dégradation (apparaissant après la synthèse), aux impuretés et solvants résiduels (apparaissant pendant la synthèse).

V.3.2. - Le contrôle en cours de fabrication

Le produit brut, les excipients et les produits finis en bloc sont sujets normalement à divers essais durant le processus de fabrication pour montrer qu'un tel processus se poursuit de manière satisfaisante. Il s'agit de contrôles particuliers effectués par un personnel qualifié, les résultats sont enregistrés et doivent répondre aux normes et limites d'acceptabilité.

Les contrôles sont effectués à différents niveaux :

- lors de l'utilisation des matières premières ;
- lors des pesées ;
- dès qu'un mélange est fait, il doit être immédiatement précisé et étiqueté ;
- lors du stockage intermédiaire entre deux étapes de fabrication ;
- le réglage des machines fait également partie des contrôles de fabrication.

V.3.3. - Le contrôle du produit fini

Le produit fini doit être conforme aux spécifications écrites. Il doit aussi y avoir un procédé pour s'assurer que la documentation de fabrication est appropriée, avant le dégagement de tout produit fini. Toutes les informations concernant l'inspection et les résultats des différents tests de qualité doivent être disponibles pour une revue des données.

V.3.4. - Etude de la stabilité

Il existe deux types d'études de la stabilité :

- les études de dégradation accélérées, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes ;
- les études de stabilité en temps réel : étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et micro biologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

V.4. - Cas des Médicaments Génériques

La qualité pharmaceutique des médicaments génériques, comme d'ailleurs de tous les produits pharmaceutiques, est d'une importance capitale. Afin de démontrer la qualité, toutes les sociétés pharmaceutiques qui désirent obtenir une autorisation de mise sur le marché en Europe, doivent respecter des règles_rigoureuses et soumettre des documents précis aux autorités compétentes. Ces documents contiennent :

- la composition complète du médicament (principe actif et excipients);
- la description de la méthode de fabrication;
- la description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant;
- les résultats des analyses du principe actif et du produit fini ;
- une autorisation de fabrication récente ainsi que le Certificat GMPⁱⁱ (Good Manufacturing Practices/Certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication).

VI - CRITERES DE VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE (7, 14, 26, 44)

Ainsi le rapport d'expertise analytique constitue un document important dans lequel figure les principales exigences citées précédemment. Ce rapport d'expertise analytique devra s'appuyer essentiellement sur des méthodes d'analyse aux critères de validation bien définies et conformes à la démarche de l'ICH. Nous retiendrons entre autres critères de validation :

■ La spécificité (Selectivity)

Une procédure d'analyse est dite spécifique lorsqu'elle permet de mesurer quantitativement un paramètre physico-chimique ou un groupement fonctionnel d'une ou de plusieurs substances dans l'échantillon.

Pour un dosage, la procédure analytique est dite spécifique lorsqu'on aura la garantie que le signal mesuré provient seulement de la substance à analyser.

■ La linéarité (linearity)

La linéarité d'une procédure d'analyse est sa capacité (à l'intérieur d'un certain intervalle) d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) en substance à examiner dans l'échantillon.

■ L'exactitude (accuracy)

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie (standard interne de la firme), soit comme une valeur de référence acceptée (standard international, par exemple standard d'une pharmacopée) et la valeur trouvée (valeur moyenne) obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois.

■ La fidélité (*précision*)

La fidélité de la procédure d'analyse exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites. Elle fournit une indication sur les erreurs dues au hasard et s'exprime par la mesure de la reproductibilité et de la répétabilité.

- La répétabilité (Repeatability) se rapporte à des essais de la même grandeur effectués dans des conditions aussi stables que possibles et à de courts intervalles de temps, dans un même laboratoire, par un même opérateur employant le même équipement.

- La reproductibilité (Reproducibility) a trait à des essais effectués dans des conditions très variables, à des jours différents, avec des opérateurs et des équipements

différents. Cette reproductibilité est plus précisément une reproductibilité intra-laboratoire et non une reproductibilité inter-laboratoire.

Dans les textes ICH, ce critère est nommé : "intermediate précision".

■ Le seuil de quantification (*limit of quantification*)

Le seuil de quantification est la plus petite quantité d'une substance à examiner pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrite avec une fidélité et une exactitude définies.

Remarque : le choix des critères à évaluer lors de la validation d'une méthode d'analyse est fonction des caractéristiques de la méthode et de l'appréciation que l'analyste en fait.

DEUXIEME PARTIE

partie experimentale : VALIDATION
DU DOSAGE DE LA terpine hydratée
PAR CHROMATOGRAPHIE en phase
gazeuse DANS terpikod[®] comprimes

La terpine hydratée (*cyclohexane méthanol ; 4-hydroxy α-α, 4-trimethyl monohydrate ou p-menthane 1,8-diol monohydrate*) est indiquée dans les traitements d'appoint des troubles de la sécrétion bronchique. Elle permet l'hydratation du mucus bronchique en stimulant la sécrétion fluide et facilite ainsi l'activité ciliaire. Elle est utilisée à une dose journalière de 300 mg.

La codéine (méthyle morphine, morphine mono-méthyle éther, morphine 3-méthyle éther) a des propriétés analgésiques et antitussives. Elle est utilisée à une dose journalière de 15 mg à 30 mg.

Une formulation sous forme comprimée appelée TERPIKOD® fut développée et produite par la société pharmaceutique *SIPOA* actuelle *AVENTIS-PHARMA*, chaque comprimé contenant 100 mg de Terpine hydratée et 10 ou 5 mg de codéine base. Aucune formulation similaire n'a été rencontrée dans les pharmacopées. Cependant la pharmacopée Américaine US décrit une formulation d'élixir de terpine hydratée et de codéine phosphate respectivement à 1,7% et 0,2%.

Ainsi une méthode de dosage par Chromatographie en Phase Gazeuse de la terpine a été développée pour une utilisation en routine pour le laboratoire de contrôle qualité de *AVENTIS PHARMA*. Cette méthode étant assez sensible, robuste et suffisamment reproductible, nous nous sommes proposés de l'appliquer au dosage de la terpine hydratée dans TERPIKOD® comprimé et d'en évaluer les différents paramètres de validation choisis.

I - CADRE DE L'ETUDE

Cette étude est le fruit d'une coopération entre le Laboratoire de Chimie Analytique et de Toxicologie de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR d'une part, et l'industrie pharmaceutique *AVENTIS PHARMA*. Elle entre dans le cadre des activités de recherche du Laboratoire de Chimie Analytique axées sur le thème général de la Qualité des Médicaments, des Aliments et de l'Environnement.

AVENTIS PHARMA est une Société Anonyme au capital de 330.000.000 FCFA. Elle fait partie d'un Groupe Leader dans la Science de la Vie et est présente dans 150 pays.

AVENTIS PHARMA résulte de la fusion en 1999 entre Rhône-Poulenc et Hoescht-Marion Roussel et constitue une industrie pharmaceutique du secteur secondaire, chargée de vendre des Médicaments Génériques tout en respectant les Normes européennes les plus strictes.

Mais toutes les manipulations lors de ce travail ont été menées dans le laboratoire de *PFIZER* Afrique de l'Ouest sous la direction du Responsable Développement Analytique de *AVENTIS PHARMA*

II - DESCRIPTION DE L'ETUDE

L'étude consiste à faire plusieurs séries d'analyses chromatographiques de la Terpine hydratée et de la codéine base (principes actifs) d'une part et des deux principes actifs dans le produit fini reconstitué d'autre part.

L'analyse statistique des données permettra ensuite de déterminer pour la méthode les critères de validation retenus dans notre étude qui sont :

- la spécificité ;
- la linéarité ;
- l'exactitude ;
- la fidélité (répétabilité et reproductibilité intra laboratoire)

qui seront évalués selon les directives de l'ICH sur la validation (ICH Q2A, ICH Q2B) définissant les exigences élémentaires applicables à la validation des procédures analytiques, dans le cadre de la demande d'enregistrement.

N.B. : La démarche ICH a été créée aux alentours de 1990 dans le but d'harmoniser les exigences liées à l'enregistrement dans les principales régions (Europe, Etats-Unis, Japon), afin d'éviter les causes d'inefficacité, de supprimer les procédures faisant double emploi et de raccourcir les délais. Les domaines pouvant donner lieu à des modifications devaient être définis et des recommandations devaient être formulées pour harmoniser les exigences d'enregistrement, dans le but d'améliorer l'efficacité sans compromettre la sécurité d'emploi des médicaments.

Ces directives ne doivent pas être considérés comme une « check-list ». Il est de la responsabilité de l'opérateur d'identifier les paramètres pertinents, d'établir des protocoles de validation corrects et de procéder à une évaluation appropriée.

Dans toute la mesure du possible, l'ensemble de la procédure analytique doit être mené à terme, y compris le pré-traitement des échantillons.

III - MATERIEL ET METHODES

III.1. - Matériels et réactifs

- Chromatographe en phase gazeuse **HEWLETT PACKARD 5890 séries II** équipé des modules suivants :
 - générateur d'azote **NITROX** ;
 - générateur d'hydrogène **UHPN0750**
 - intégrateur **DATAJET** ;
- balance de précision METTLER TOLEDO et spatule en inox ;
- barrettes et agitateur magnétique ;
- verrerie de classe A de type ASPIN ;
- micro-seringue de verre **HAMILTON** 1 μ l ;
- éthanol pour HPLC (Merck) ;

III.2. - Echantillonnage (11)

Les différents échantillons sur lesquels nous avons effectué les mesures, sont préparés à partir des matières premières testées suivant la monographie officielle (terpine selon pharmacopée US26NF19). Sur la base de la formule unitaire ci-après (**tableau I**) correspondant à la composition d'un comprimé de TERPIKOD dosé à 100mg de Terpine et 10mg de codéine base une quantité de placebo (excipients seuls) équivalente à 5x20 comprimés a été préparée soit 5,5 grammes. A partir de ces 5,5 grammes, des aliquotes de 1,1gr à différentes teneurs en terpine hydratée et en codéine ont été réalisés comme présenté dans le **tableau II**.

Tableau I : Formule unitaire de TERPIKOD® comprimé

Matières Premières	Formule unitaire (mg)
Terpine hydratée	100
Codéine base	10
Amidon de blé	27
Sucre	20
Gélatine	2
Silice	5
Stéarate de magnésium	1
Poids théorique comprimé fini	165 mg

**Tableau II : Produits finis reconstitués (PFR) à différentes teneurs
en codéine (en % par rapport au produit commercialisé)**

Matières premières	PFR à 60%	PFR à 80%	PFR à 100%	PFR à 120%	PFR à 140%
<i>Terpine hydratée</i>	<i>60</i>	<i>80</i>	<i>100</i>	<i>120</i>	<i>140</i>
Codéine base	10	10	10	10	10
Amidon de blé	27	27	27	27	27
Sucre	20	20	20	20	20
Gélatine	2	2	2	2	2
Silice	5	5	5	5	5
Stéarate de magnésium	1	1	1	1	1
Poids théorique	125 mg	145 mg	165 mg	185 mg	205 mg

III.3. - Préparation des solutions de travail

■ **Standards** : les solutions standard de principe actif pur sont préparées avec des concentrations allant de 1,2 ; 1,6 ; 2 ; 2,4 à 2,8 µg/µl ; correspondant respectivement à 60 %, 80 %, 100 %, 120 % et 140 % de terpine hydratée, avec 2 µg/µl comme concentration théorique à 100 % qui sera retenue en analyse de routine. Pour la réalisation de ces différentes concentrations, des prises d'essai indépendantes ont été pesées pour chaque niveau de concentration et dissoutes dans 25ml de l'éthanol pour les trois séries.

■ **Produits finis reconstitués** : pour chaque niveau de concentrations une prise d'essai de la forme reconstituée correspondante au niveau est pesée et dissoute dans 25 ml d'éthanol.

III.4. - Analyses chromatographiques

Les conditions chromatographiques de travail sont les suivantes :

- colonne inox CARBOWAX à 10% 80/100 MESH d'une longueur de 1,2m ;
- gaz vecteur et débit de travail : Azote (N₂) 28 à 30 ml/mn ;
- détection : FID ;

- volume d'injection : 1µl ;

- Air/Hydrogène : 360 ml/mn / 30 ml/mn ;

- température four : 170°C ;

- température injecteur : 250°C ;

- température détecteur : 260°C ;

- vitesse papier : 0,5cm/mn.

IV - PROTOCOLE EXPERIMENTAL ET PARAMETRES DE VALIDATION (3, 9, 18, 24, 45)

IV.1. - Protocole expérimental

Nous avons effectué des injections de solutions de terpine seule à 100 % (équivalente à 2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$), de PFR à 100% et d'une solution de placebo pour évaluer la spécificité de la méthode.

Ensuite, en ce qui concerne l'évaluation de la linéarité et de l'exactitude, trois séries d'injections des cinq niveaux de concentrations (60 %, 80 %, 100 %, 120 %, 140 %) de la terpine hydratée seule et du PFR, en raison d'une série par jour ont été réalisées.

Et enfin, la fidélité est déterminée sur 3 séries de 6 mesures à 100% de la concentration théorique sur la terpine dans le PFR à raison d'une série par jour, soit 18 prises d'essai indépendantes.

IV.2. - Spécificité

La démarche a consisté à comparer et à apprécier le coefficient de variation du signal (T_R : Temps de Rétention) provenant de la terpine seule et ceux provenant de la terpine dans le produit fini reconstitué. Ce coefficient de variation calculé par rapport au temps de rétention de la terpine seule doit être inférieure à 1 %. Par ailleurs, aucune interférence ne devra être induite par la solution de placebo. (*graphique 1* en annexe)

IV.3. - Linéarité

La démarche de l'analyse statistique sera de démontrer statistiquement que la méthode est linéaire dans l'intervalle de concentration choisi pour la Terpine seule et pour la Terpine dans PFR, puis de démontrer que les deux droites de régression (surfaces de pics en fonction de la concentration) ne sont pas statistiquement différentes. Pour cela nous avons vérifié les hypothèses suivantes :

- l'existence d'une pente significative (test de Mandel) par un rapport de la variance due à l'erreur de régression sur celle due à l'erreur résiduelle qui doit être inférieure à une valeur critique de 4,75 au risque de 95% lire dans la table de Fisher ($F_{\alpha, k}$)

$2, N-k)$ avec $N = 15$ répétitions et $k = 3$ séries pour voir l'existence d'une courbure de la droite dans le domaine de concentration étudié ;

- la validité des droites de régression par le rapport de la variance due à l'erreur expérimentale sur celle due à l'erreur de régression, rapport qui doit être inférieur à une valeur critique de 4,26 au risque de 95% lire dans la table de Fisher ($F_{\alpha, 1, N-k}$) avec $N = 15$ répétitions et $k = 3$ séries. Ce test permet d'évaluer les erreurs systématiques et aléatoires qui sont susceptibles d'affecter la méthode et de déceler un éventuel effet matrice ;

- la signification de l'ordonnée à l'origine par comparaison à une valeur critique $t_{(0,05, N-2)} = 2,160$ lire dans la table de *Student* au risque de 95%. La valeur du test doit être inférieure à la valeur critique. Ce test permet de décider si la méthode nécessitera l'utilisation d'une gamme d'étalonnage ou d'un témoin unique dans l'étalonnage inverse pour quantifier la Terpine ;

- un coefficient de corrélation supérieure ou égale 0,995 pour la Terpine seule et 0,99 pour le PFR. Ce test permet de mesurer le degré de corrélation entre la concentration et la surface de pic dans le domaine étudié.

IV.4. - Exactitude

La démarche de l'analyse est de démontrer statistiquement que la méthode est exacte. Cette exactitude est évaluée par comparaison des quantités introduites de terpine dans le principe actif seul d'une part et dans le PFR d'autre part, aux différents niveaux de concentration à celles retrouvées après analyse.

Ensuite, le pourcentage de recouvrement moyen sur toutes les séries avec un intervalle d'acceptation de 98 à 102 % a été évalué et un coefficient de variation inférieur ou égal à 2 % est visé.

Par ailleurs une recherche de valeurs aberrantes (Test de *Dixon*, Test de *Grubbs* simple et double) et une analyse de l'homogénéité des variances (Test de *Cochran*) sont effectuées avant de conclure sur l'exactitude de la méthode.

IV.5. - Fidélité

La démarche de l'analyse statistique consistera à démontrer que la méthode est fidèle, c'est à dire répétable et reproductible. La fidélité s'exprime par un coefficient de variation de répétabilité (**CV_r**) et par un coefficient de variation de reproductibilité (**CV_R**). Les coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité doivent être respectivement inférieurs ou égal à 2 % et à 3 %.

Une analyse d'homogénéité des différentes teneurs par les tests de *Dixon et de Grubbs simple et double*, permet de déceler l'existence ou non d'une valeur aberrante dans la série globale.

V - RESULTATS ET DISCUSSIONS

Le logiciel **MVA 2.0** développé et validé par le Groupe *AVENTIS-PHARMA* a été utilisé pour l'exploitation des résultats chromatographiques.

Les principaux tableaux ou graphiques générés par le logiciel ont été insérés dans les résultats de validation. Certains tableaux ont été revus afin d'harmoniser le nombre de chiffres significatifs. Les graphiques n'ont pas été modifiés.

Ce logiciel est basé sur l'application des méthodes statistiques usuelles qui recherchent les différences qui existent entre des données ou des ensembles de données (au niveau de signification choisi). C'est à l'analyste de décider cependant, si les différences statistiques décelées sont pertinentes d'un point de vue pratique.

V.1. - Spécificité

Tableau III : Temps de rétention de la codéine dans les échantillons de codéine pure et de PFR

	T _R
terpine seule	3,503
terpine dans PFR	3,528
COEFFICIENT DE VARIATION	0,50 %

Le coefficient de variation calculé par rapport au temps de rétention de la terpine seule est inférieur à 1 %. En plus aucune interférence n'a été induite par le placebo. La méthode est donc spécifique (*graphique I* en Annexe).

V.2. - Linéarité

VI.2.1. - Terpine seule

Les données pour l'étude de la linéarité du principe actif seul regroupe 15 déterminations indépendantes : 5 niveaux de concentration avec 3 mesures niveau de concentration (soit 3 séries à raison d'une série par jour).

Les données brutes sont indiquées dans le **tableau IV**.

Tableau IV : Données brutes de Linéarité (principe actif)

Niveaux de concentrations ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$)	Séries	Pesées (mg)	Teneurs en terpine/quantité théorique (%)	Surfaces de pics
1,2	1/1	30,3	60	3131294
	2/1	30,6	60	3125200
	3/1	30,6	60	3206122
1,6	1/2	40,2	80	3825285
	2/2	40,7	80	4040866
	3/2	40,4	80	4111744
2	1/3	50,2	100	4773712
	2/3	50,4	100	5904522
	3/3	50,5	100	4972989
2,4	1/4	60,4	120	5696755
	2/4	60,5	120	7196128
	3/4	60,1	120	6064285
2,6	1/5	70,1	140	7192723
	2/5	70,3	140	8677171
	3/5	70,4	140	7458506

■ Une **régression linéaire simple** utilisant la méthode de calcul des moindres carrés est appliquée sur l'ensemble des données individuelles (toutes séries confondues).

-Les résultats de la vérification de l'existence d'une pente significative (Test de Mandel) sont présentés dans le **tableau V**, montrent qu'il existe bien une variation due à la régression en la comparant à la source de variation résiduelle. Cette variation n'est pas significative au seuil de 95 % (la valeur trouvée 1,07 est inférieure à la valeur critique (4,75).

Tableau V : Vérification de l'existence d'une pente significative

Variances résiduelles	2,68.10 ¹¹
variances de régression	2,67.10 ¹¹
Valeur du test	1,07
Valeur critique F (95%,1,12)	4,75

Ce résultat montre qu'il existe bien une relation entre les concentrations et les surfaces de pics et une variation due à la régression en la comparant à la source de variation résiduelle. Cette variation n'est pas significative au seuil de 95%.

L'évaluation de la validité de la droite de régression globale par une comparaison statistique des droites de régression des trois séries (**tableau VI**) démontre qu'il existe une relation entre les concentrations et les surfaces et que la relation est *linéaire*. Il s'agit d'une comparaison de l'erreur due à la régression à l'erreur expérimentale. Elle est non significative au seuil de 95 %.

L'équation de la droite de régression est de la forme : $y = a + b*x$

avec : y = surface de pics ; x = concentration ;
 a = ordonné à l'origine ; b = pente

Tableau VI : Evaluation de la validité de la droite de régression globale (Analyse des covariances, valeur critique 4,26 au seuil de 95 %)

Paramètres	Valeurs trouvées
Pentes (b)	- 5,76.10 ⁺⁰⁵
Ordonnée à l'origine (a)	1,16.10 ⁺⁰⁵
Coefficient de corrélation	0,996
Valeur du test (pente)	3,10
Valeur du test (ordonné à l'origine)	3,96

Le coefficient de corrélation (r) de 0,996 démontre encore une fois le degré d'accord qui existe entre les variables.

La relation linéaire entre les concentrations et les surfaces de pics étant démontrée, le test de Student de signification de l'ordonné à l'origine (**tabl.VII**) montre que celui-ci

n'est pas statistiquement différente de zéro. En effet, ce test doit être non significatif au seuil de signification de 5 %.

Tableau VII : Résultat du test de student de signification de l'ordonnée à l'origine (valeur critique : 2,16 au seuil de 95 %)

Paramètres	Valeurs trouvées
Ordonnée à l'origine	$a = - 5,76 \cdot 10^{+05}$
Écart type	$4,97 \cdot 10^{+05}$
Intervalle de confiance (95%):	$-1,65 \cdot 10^{+05}$ à $4,97 \cdot 10^{+05}$
Valeur du test	1,16

Ainsi, pour l'évaluation de l'exactitude, nous avons pris toute la droite comme valeur de référence (**graphique 2** en annexe) même si le résultat trouvé nous permet d'utiliser un seul point de la gamme.

V.2.2. - Terpine dans le produit

Tableau VIII : Données brutes de linéarité (Terpine dans le PFR)

Niveaux de concentrations ($\mu\text{g}/\text{ul}$)	Séries	Pesées (mg)	Teneurs en terpine/quantité théorique (%)	Surfaces de pics
1,2	1/1	49,9	60	2810926
	2/1	49,9	60	3243656
	3/1	49,8	60	3522938
1,6	1/2	66,5	80	3603098
	2/2	66,5	80	4016952
	3/2	66,6	80	4257475
2	1/3	82,6	100	5295709
	2/3	82,8	100	5668186
	3/3	82,5	100	5091066
2,4	1/4	99,2	120	6723741
	2/4	99,6	120	6414189
	3/4	99,5	120	6355459
2,6	1/5	115,7	140	7636141
	2/5	115,8	140	7587958
	3/5	115,9	140	7879562

Comme pour le principe actif seul, une régression linéaire simple utilisant la méthode de calcul des moindres carrés est appliquée à l'ensemble des données individuelles (toutes séries confondues).

Les résultats de la vérification de l'existence d'une pente significative (Test de Mandel) présentés dans le **tableau IX** montre aussi qu'il existe une variation non significative due à la régression en la comparant à la source de variation résiduelle. La valeur du test **(1,06)** est bien inférieure à la valeur critique **(4,75)**.

Tableau IX : Vérification de l'existence d'une pente significative

Paramètres	Valeurs trouvées
Variances résiduelles	$7,93.10^{10}$
Variances de régression	$7,89.10^{10}$
Valeur du test	1,06
Valeur critique F (95%, 1,2)	4,75

De même, l'évaluation de la validité de la droite de régression globale par une comparaison statistique des droites de régression des trois séries (**tableau X**) démontre qu'il existe une relation entre les concentrations et les surfaces et que la relation est linéaire. Le coefficient de corrélation (r) de 0,99 démontre également le degré d'accord qui existe entre les variables.

Tableau X : Résultat du test de Student de signification de l'ordonnée à l'origine (valeur critique : 2,16 au seuil de 95 %)

Paramètres	Valeurs trouvées
Ordonnée à l'origine	$-4,69.10^{05}$
Écart type	$2,69.10^{05}$
Intervalle de confiance (95%):	$-1,05.10^{06}$ à $1,11.10^{05}$
Valeur du test	2,36

VI.3. – Comparaison des droites de régression de la Terpine seule et de la terpine dans le produit

Après avoir vérifié que les deux jeux de données suivent un modèle linéaire, l'objectif est de démontrer l'inexistence d'un effet de matrice (pentes statistiquement

non différentes) et l'inexistence d'une erreur systématique (ordonnées à l'origine statistiquement non différentes).

Les résultats présentés permettent de conclure que les pentes ne sont pas significativement différentes (pas d'effet de matrice) et que les ordonnées à l'origine ne sont pas significativement différentes (pas d'erreur systématique)

VI.4. - Exactitude

La première étape de l'évaluation de l'exactitude consiste à calculer les pourcentages de recouvrement total entre les quantités retrouvées de terpine seule et les quantités introduites. Ensuite, la détermination de l'homogénéité des variances est effectuée. Nous avons procédé de même pour la terpine dans son produit fini reconstitué. Les différents résultats sont indiqués dans les tableaux suivants :

V.4.1. – Exactitude terpine seule

Tableau XI : Pourcentages de recouvrement des trois séries

Série	Terpine ajoutée(mg)	Terpine trouvée (mg)	Recouvrement (%)
1/3	30,0	30,30	101,00%
2/3	30,0	30,60	102,00%
3/3	30,0	30,60	102,00%
1/2	60,0	40,20	100,50
2/3	70,0	40,70	101,75
3/2	30,0	40,40	101,00
1/3	50,0	50,20	100,40
2/3	50,0	50,40	100,80
3/3	50,0	50,50	101,00
1/4	60,0	60,40	100,67
2/4	60,0	60,50	100,83
3/4	60,0	60,10	100,17
1/5	70,0	70,10	100,17
2/5	70,0	70,30	100,43
3/5	70,0	70,40	100,57

Les tests statistiques de l'ensemble des recouvrements ont montré qu'il n'existe pas de valeurs aberrantes selon les tests de Dixon et de Grubbs au risque de 95 %. L'ensemble des valeurs ont une distribution normale et aucune tendance significative n'a été décelée.

Tableau XII : Résultats de l'exactitude globale

Paramètres	Série 1	Série 2	Série 3
Recouvrement moyen	100,54 %	101,16 %	100,95 %
Variances	$1,02 \cdot 10^{-01}$	$4,56 \cdot 10^{-01}$	$4,66 \cdot 10^{-01}$
Coefficient de variation	0,32 %	0,67 %	0,68 %

Les résultats de l'exactitude de la terpine seule montrent des recouvrements moyens conformes pour toutes les séries confondues entre 98 % et 102 % ainsi que les coefficients de variation (< 2%). L'analyse de l'homogénéité des variances par le test de Cochran à 95 % est satisfaisante ($0,46 < 0,75$). Il n'existe pas une différence significative des moyennes. Le recouvrement total donne des coefficients de répétabilité (0,58 %) et de précision intermédiaire (0,68 %) conformes.

On peut en déduire que la méthode est exacte et de conclure sur un satisfaisant degré d'accord entre les quantités de terpine ajoutées et celles retrouvées.

V.4.2. – Exactitude terpine dans le produit fini reconstitué (PFR)

Tableau XIII : Pourcentages de recouvrement des trois séries

Série	Terpine ajoutée(mg)	Terpine trouvée (mg)	Recouvrement (%)
1/3	49,5	49,9	100,81
2/3	49,5	49,9	100,81
3/3	49,5	49,8	100,61
1/2	66	66,5	100,76
2/2	66	66,5	100,76
3/2	66	66,6	100,91
1/3	82,5	82,6	100,12
2/3	82,5	82,8	100,36
3/3	82,5	82,5	100,91
1/4	99	99,2	100,20
2/4	99	99,6	100,61
3/4	99	99,5	100,51
1/5	115,5	115,7	100,20
2/5	115,5	115,8	100,61
3/5	115,5	115,9	100,51

(n = 15)

L'ensemble des valeurs ont une distribution normale et aucune tendance significative n'a été décelée. Les tests statistiques des recouvrements ont montré aussi qu'il n'existe pas de valeurs aberrantes selon les tests de Dixon et de Grubbs au risque de 95 %.

Tableau XIV : Résultats de l'exactitude globale

Paramètres	Série 1	Série 2	Série 3
Recouvrement moyen	100,41 %	100,56 %	100,47 %
Variances	$1,15 \cdot 10^{-01}$	$5,79 \cdot 10^{-01}$	$1,12 \cdot 10^{-01}$
Coefficient de variation	0,34 %	0,24%	0,33 %

L'analyse des résultats de l'exactitude de la terpine dans la forme pharmaceutique reconstituée montre que les recouvrements moyens sont conformes pour toutes les séries confondues (entre 98 % et 102 %), ainsi que les coefficients de variation (<2 %). De même que l'analyse de l'homogénéité des variances par le test de *Cochran* à 95 % est satisfaisante ($0,40 < 0,75$). Il n'existe pas également une différence significative des moyennes. Le recouvrement total donne des coefficients de variation de répétabilité (0,31 %) et de précision intermédiaire (0,31 %) conformes.

On peut en déduire que la méthode est exacte et de conclure sur un satisfaisant degré d'accord entre les quantités de terpine ajoutées dans la formule pharmaceutique reconstituée et celles retrouvées.

VI.5. - Fidélité

La fidélité du dosage de la terpine dans la forme reconstituée a été évaluée en prenant comme référence la concentration à 100 %, en tenant compte du test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec le zéro calculé pour la linéarité associée aux données de la terpine seule. Les résultats obtenus sur la fidélité sont dans le tableau suivant :

Tableau XV : Résultats de fidélité de toutes les séries

Série	Quantité de terpine trouvée rapportée à un comprimé (mg)
1/1	104,30
2/1	99,99
3/1	105,89
4/1	104,20
5/1	104,24
6/1	104,38
2/2	102,78
2/2	102,40
3/2	101,59
4/2	99,40
5/2	98,09
6/2	102,59
1/3	100,07
2/3	100,90
3/3	98,65
4/3	103,40
5/3	101,30
6/3	102,52

Les résultats de dosage de la terpine au cours de l'étude de la fidélité n'ont pas révélé de valeurs aberrantes selon les tests de *Dixon* et de *Grubbs* au risque de 95 %. Egalelement, nous avons une bonne distribution des données et il n'existe pas de tendance significative décelée.

Tableau XVI : Résultats de la fidélité globale

Paramètres	Série 1	Série 2	Série 3
Teneur moyenne (en mg)	103,8	101,1	100,1
Intervalle de confiance	101,7 à 105,9	99,10 à 103,2	99,36 à 102,9
Coefficient de variation	1,92 %	1,92 %	1,68 %
Moyenne générale	102,0 mg		
Intervalle de confiance	100,9 à 103,2 mg		
Coefficient de variation de la répétabilité	1,85 %		
Coefficient de variation de la reproductibilité	2,27 %		

L'analyse des résultats de la fidélité du dosage de la terpine dans le produit fini montre que les teneurs moyennes sont comprises entre 101,1 et 103,8 mg pour des coefficients de variation inférieurs à 2 %.

Par ailleurs, l'analyse globale de la fidélité donne une moyenne générale satisfaisante de 102,0 (sur 18 mesures) avec un intervalle de confiance de 100,9 à 103,2 mg. Les coefficients de variation de la répétabilité et de la reproductibilité respectivement 1,85 % et 2,27 % sont également conformes. De même que l'analyse de l'homogénéité des variances par le test de Cochran à 95 % est satisfaisante ($0,37 < 0,71$). Il n'existe pas également une différence significative des moyennes.

Les tests de fidélité ont montré des résultats conformes par rapport aux critères d'acceptation fixés. Nous pouvons affirmer dès lors que notre méthode possède une capacité à garantir une bonne fidélité (*graphique 4* en annexe).

V.6. - Bilan général

Par rapport à l'ensemble des traitements statistiques, le bilan général est le suivant :

CRITERES	CONCLUSION
SPECIFICITE	Les données expérimentales recueillies ont permis de prouver la spécificité de la méthode pour la Terpine.
LINEARITE	Le traitement statistique des données brutes a permis de démontrer statistiquement la linéarité de la méthode pour la Terpine.
EXACTITUDE	Le traitement des données brutes a permis de démontrer statistiquement l'exactitude sur l'intervalle étudié. Le recouvrement moyen est de 100,88 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 98 % à 102 %
FIDELITE	<p>Le traitement statistique des données brutes a permis de démontrer statistiquement la fidélité de la méthode :</p> <p>Répétabilité (C.V.) = 1,85%</p> <p>Précision intermédiaire (C.V.) = 2,27%</p> <p>Moyenne des séries : 102,0 mg</p> <p>Intervalle de confiance (95%) :</p> <p>100,9 à 103,2 mg</p>

CONCLUSION

Cette étude s'est déroulée sur une période de treize mois, de décembre 2002 à Janvier 2004. Ainsi nous avons eu à procéder à la validation d'une méthode analytique de dosage par chromatographie en phase gazeuse (CPG) de la terpine hydratée dans les comprimés TERPIKOD® et ce, dans le cadre de la coopération entre le Laboratoire de Chimie Analytique et Toxicologie de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR et le Laboratoire de Contrôle de l'Industrie Pharmaceutique *AVENTIS PHARMA* (DAKAR).

Concernant les comprimés TERPIKOD®, aucune formulation solide similaire n'a été rencontrée dans les monographies des pharmacopées américaine, britannique ou japonaise, même si plusieurs publications font état de l'analyse par CPG de la terpine hydratée en association avec la codéine dans d'autres formes galéniques (par exemple élixir à 1,7% de Terpine et 0,2% de Codéine).

Nous avons limité le développement et la validation de la méthode sur le dosage de la terpine à cause de nombreuses difficultés d'ordre analytiques et techniques :

- pics de la codéine non reproductible à cause d'un manque constant de spécificité avec les conditions chromatographiques et la colonne principalement ;
- une élution avec un gradient de température n'a pas donné le résultat escompté de même que l'utilisation d'un système d'étalonnage interne est resté sans succès.
- la disponibilité de l'équipement a été un facteur limitant à cause des analyses en routine prévues.

Néanmoins, une méthode HPLC déjà évaluée sur le point de vue spécificité fidélité et robustesse a toujours permis de doser la codéine.

Les résultats obtenus dans cette étude ont permis de conclure que cette méthode satisfait aux critères de validation retenus dans le protocole expérimental (Spécificité, linéarité, exactitude et fidélité) et peut être utilisée en routine dans le dosage de la terpine hydratée dans les comprimés TERPIKOD® jusqu'à non doser par *AVENTIS PHARMA*.

La norme proposée en routine est celle édictée par les législations pharmaceutiques en matière de demande d'AMM à savoir $\pm 5\%$ de la teneur annoncée en principe actif (soit 95 à 105 mg de terpine par comprimé).

Cependant un développement et une optimisation de la méthode pour inclure de nouvelles conditions chromatographiques à savoir l'utilisation d'une colonne capillaire, d'un étalon interne avec un gradient d'élution de température pourraient être une étude intéressante. Dans cette même optique, l'extension à d'autres critères de validation telles que la robustesse, la limite de détection, le seuil de quantification et surtout la reproductibilité inter laboratoire, pourrait entre autre lui procurer une portée plus importante, notamment son application dans d'autres laboratoires, voire d'autres pays.

***REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

1. BA I.

Introduction des médicaments sur le marché : les aspects réglementaires Scientifiques.

Thèse Pharm., Dakar , 1986 , n° 23.

2. BIANCHI C.

Modification du cycle de vie d'une molécule originale pour la commercialisation des médicaments génériques.

Thèse Méd., Reims,1989 : 124 p.

3. BOURIN M., HALOT D .

Détermination of menthol and terpin by gas chromatography :

Journal de Belgique ; Sept-Oct 1972 ; volume 27 : 625 p.

4. BOUVENOT et ESCHWEGE.

Le médicament.

Explora, Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris, 1994, n°9.

5. CETAMA C.

Statistique exploitée à l'exploitation des mesures.

Masson, Paris ,1986 : 37-41.

6. CHETLEYL A., GILBERT D.

Quels problèmes posent les médicaments ?

IOCU , La Haye, 1986, n°13 .

7. CHEMTOB C.

Principes généraux de la validation des procédés de fabrication.

STP Pharma Pratiques , ISSN 1157-1497 , 1995 , vol 5 , n° 3 .

8. D'ALMEIDA J.P.

Places des médicaments dits génériques en thérapeutique .

Thèse Pharm., Dakar, 2000 , n° 21.

9. DAMON C., KURLANSIK L., SALIM E.F.

Determination of terpine hydrate by gas chromatography.

Journal of Pharmaceutical Sciences, Sept 1967 , vol 56 : 1158–60 .

10. DIOUF A.

Validation du dosage de la codéine par chromatographie liquide haute performance dans PAREGORIQUE comprimé.

Thèse Pharm., Dakar, 2003, n° 68 .

11. FATTO R. V.

Dictionnaire de poche des médicaments .

Masson, 1994 .

12. FAURAN F.

Les médicaments génériques en Europe .

Médecine et Maladies Infectieuses, 1997, vol 27, n° spécial : 545-47.

13. FEINBERG. M.

Organiser rationnellement les essais, une nécessité pour optimiser la préparation des échantillons.

Analysis, 1988 , 20 : M23 – M25 .

14. FEINBERG. M.

La validation des méthodes d'analyse.

Edition Masson, 1996 : 397 p.

15. FEINBERG. M.

La validation des méthodes d'analyse : tables statistiques.

Masson, 1996 : 377-383 .

16. FEINBERG. M.

L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques.

Edition TEC et DOC, Paris 1998 : 309 p.

17. GUEYE C. épouse DIALLO.

Contribution au contrôle qualité des médicaments génériques dans les centres de santé de Dakar .

Thèse Pharm., Dakar, 1996 , n°71.

18. INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY THERAPY AND TOXICOLOGY.

Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals, 1991, n° 29 : 1 – 8.

19. INTERNATIONAL STANDAR OF ORGANISATION.

Statistique exploitée à l'exploitation des mesures .

Masson, Paris, 1986.

20. ISO 9000.

Normes pour la gestion de la qualité et l'assurance de la qualité en conception développement , production , installation , et soutien après vente.

Genève, 1988.

21. ISO 9003.

Modèle pour l'assurance de la qualité en contrôle et essai final.

22. ISO 3534-1.

Probabilité et termes statistiques généraux.

Genève, 1993 .

23. JOURNAL OF PHARMACOKINETICS and BIOPHARMACEUTCS.

Sample size determination for bioequivalence assessement using a multiplicative model, 1992, n°20 : 559 – 563.

24. KUBIAK E. J.

Determination of terpin hydrate by gas liquid chromatography .

Journal of Pharmaceutical Sciences, Mars 1968, vol 57 : 473-75.

25. LANET J.

Le médicament : Ethique et réalité industrielle .

La Qualité Pharmaceutique, édition de santé, Paris, 1991, n°3,

215 p.

26. LAYLOFF D., NASSR M., BALWIN R.

The FDA regulatory methods validation program for new and abbreviated new drug applications .

Pharm Techn., 2000, vol 24, n°1 : 30–42.

27. LE HIR , BILLET A., CARDENNE M., EUZENA A., FAUSSATA I.

Guide pour l'élaboration du manuel qualité d'une entreprise de fabrication de fabrication de médicaments : Rapport d'une commission S F.

STP Pharma Pratiques, ISSN 1157-1497, 1995, vol 5, n°5.

28.LE HIR A.

Abrégé de pharmacie galénique .

Bonne pratique de fabrication des médicaments, 2000, 7è édit., 382 p.

29.LE HIR A.

Abrégé de pharmacie galénique .

Bonne pratique de fabrication des médicaments, 2001, 8è édit., 402 p.

30.LO I.

Cours de législation pharmaceutique 4^{ème} Année.

Laboratoire de Galénique, Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

31.MINISTERE DE LA COOPERATION-OMS.

Le secteur pharmaceutique privé commercial en Afrique :Logistique de développement et effets sur la disponibilité et l'accessibilité des médicaments essentiels, 1994, 117p.

32. N'DIAYE P. Nd.

Contribution au contrôle de qualité des médicaments génériques de la Pharmacie Centrale au CHU de Fann.

Thèse Pharm., Dakar, 1999, n°11.

33.ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Utilisation des médicaments essentiels : 3^{ème} rapport du comité d'expert, *Genève*, 1988.

34. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Séries de rapports techniques, 1990, n°790 : 65-85.

35.ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Séries de rapports techniques, 1992, n°825 : 62–82.

36. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Directives pour l'élaboration des politiques pharmaceutiques nationales.

Thèse Pharm., BOSSIADE KOMI, Dakar, 1997, n°09.

37. PERRY G.

Alliance internationale des produits pharmaceutiques génériques (IGPA)

Mondialisation et accès aux médicaments, Juillet 1997 : 37-53.

38. PHARMACOPEE AMERICAINE USP 26.

Edition, 2003 : 1777 – 1779.

39. SADO M. C.

Les plans d'expériences : *AFNOR TECHNIQUES*, Paris, 1991.

40. SAKHO M., DEMBELE M.

La santé au Sénégal : l' impact de la dévaluation .

Bulletin OMS Sénégal , 1995, n°4 : 28 p.

41. SANTE MAGAZINE.

Nouvelle politique pharmaceutique au Sénégal , réformes prévues de 1997 à 2002, 1997, n°20 : 4.

42. SOMMACHI.

Le contexte d'émergences des génériques, 1991 : 19 – 21.

43. TUKEY J. W.

Exploratory data analysis.

Addison- Wesley reading, USA, 1997 : 19-21.

44. VANDEGINSTE BGM., QUADT J. F.A.

Statistical quality control .

Analysis 1994, 22 : M 30 – M 33 .

45. ZAVRAZHNAYA T. A., KULESHOVA M. I.

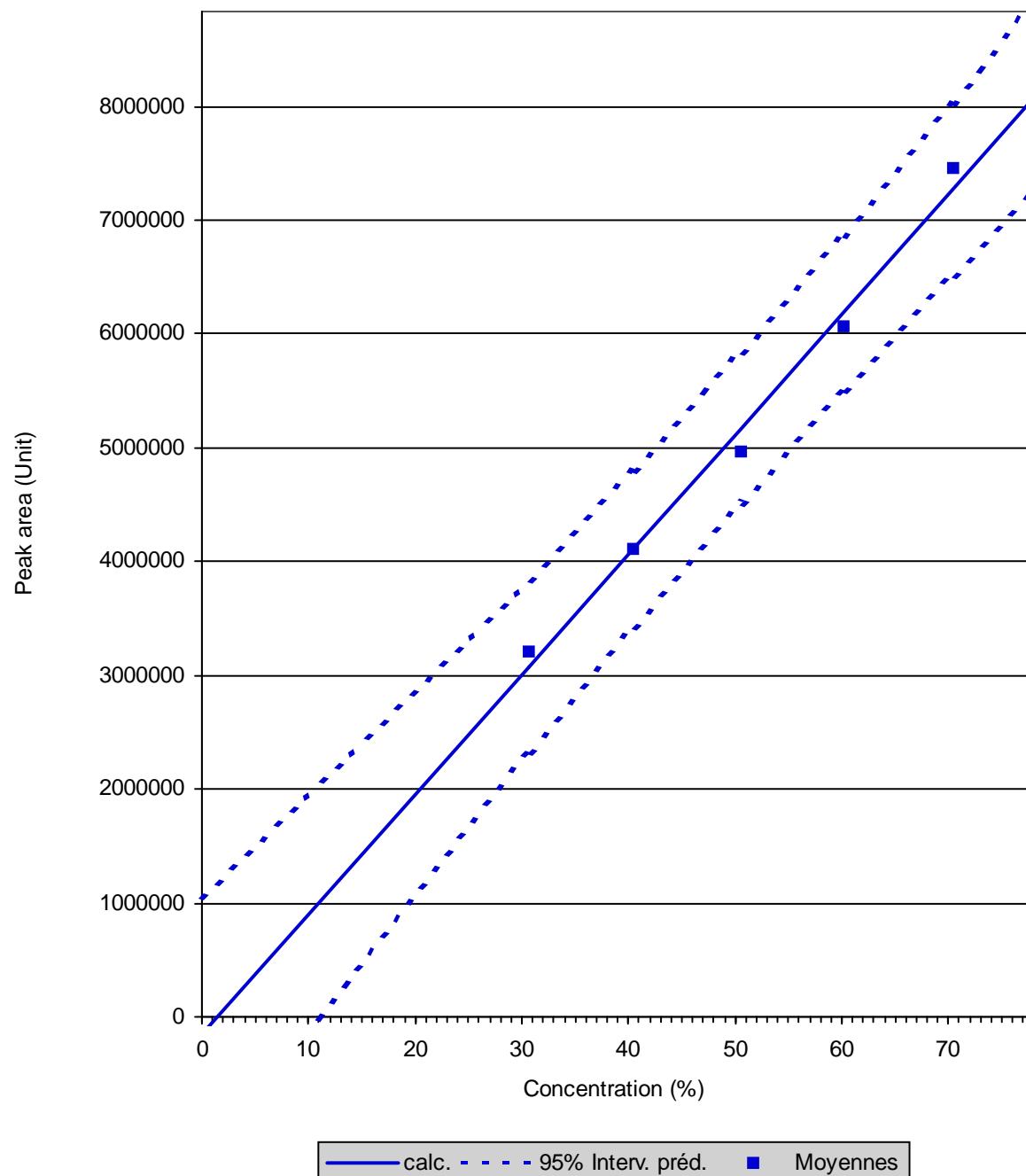
Gas chromatography of a drug mixture containing ethyl morphine hydrochloride, terpine hydrate and diphenyldramine .

SO FARMATSIYA, (Moscou) 33; n°3 : 35 – 37 .

ANNEXES

Régression linéaire non pondérée Série 3

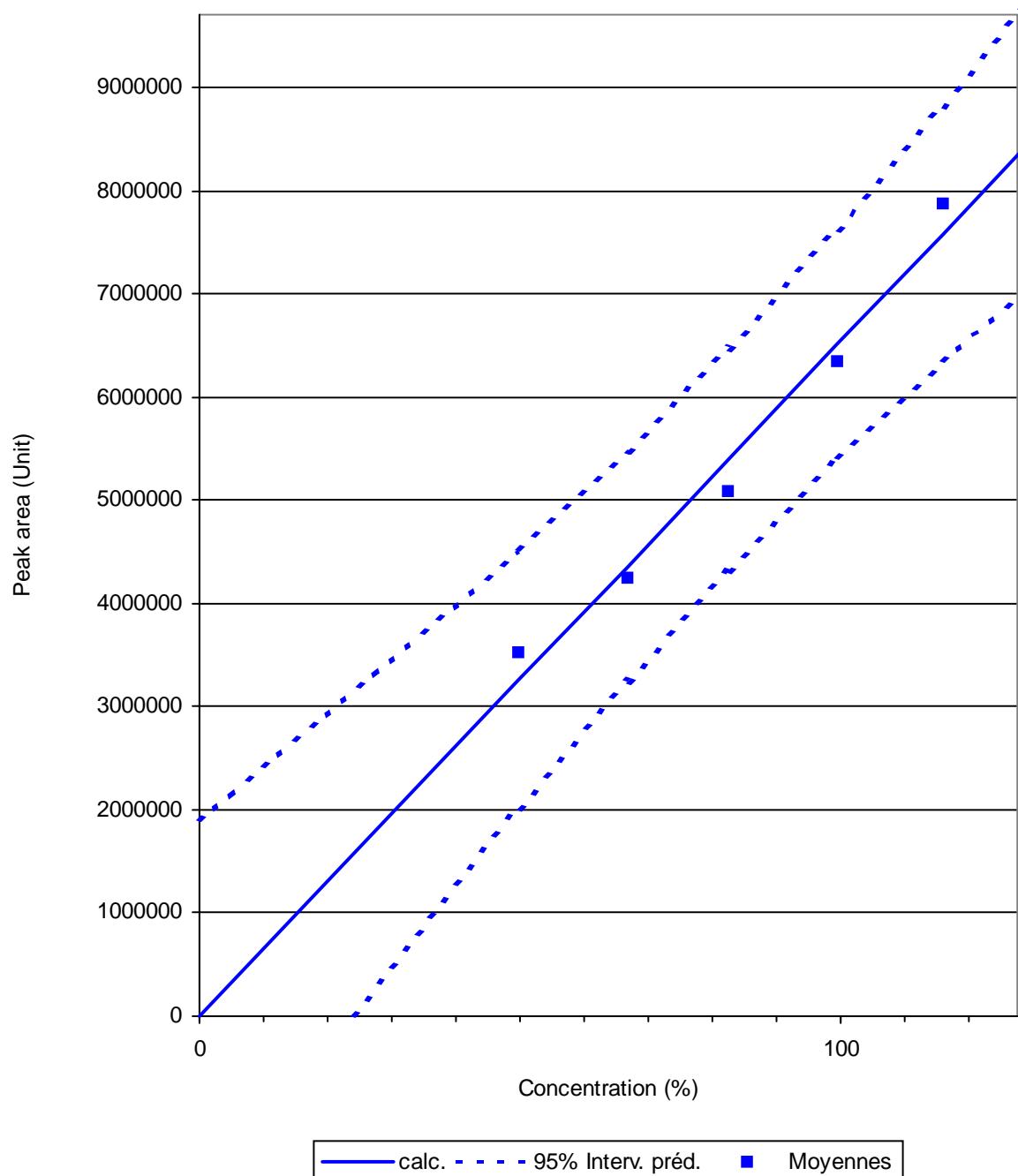
$$y = -1,47E+05 + 1,05E+05 * x$$



Graphique 3 : Linéarité Terpine dans le produit fini reconstitué

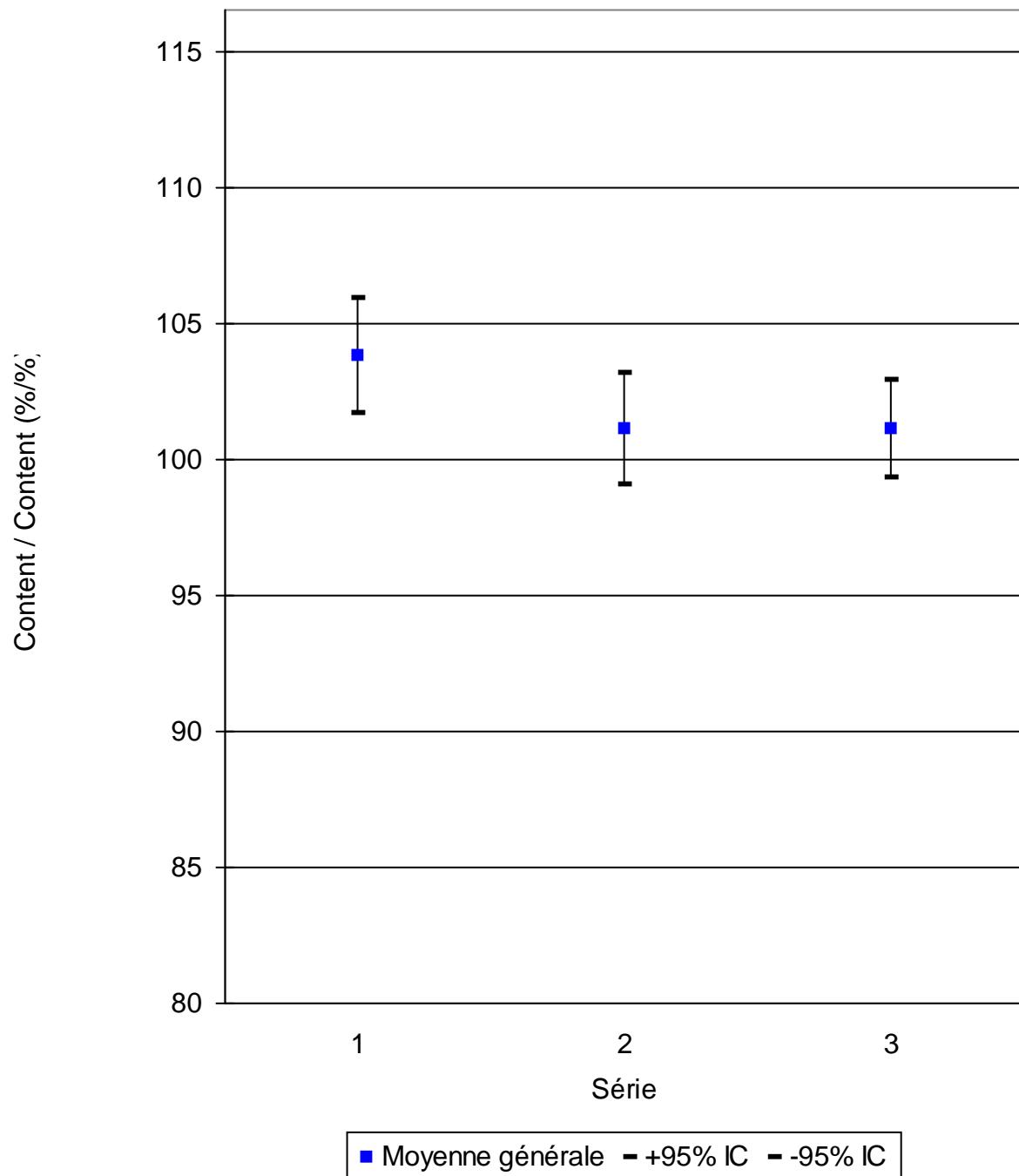
Régression linéaire non pondérée Série 3

$$y = -6,46E+03 + 6,55E+04 * x$$



Graphique 2 : Linéarité Terpine seule

Fidélité Toutes les séries



Graphique 4 : Fidélité