



3 2218 00385581 4

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

Laboratoire de Chimie Analytique et de Bromatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE

2015-2016

N°.....

**CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS
A BASE DE SELS MINERAUX UTILISES AU
SENEGAL : DOSAGE PAR TITRIMETRIE DU
GLUCONATE DE CALCIUM, DU SULFATE DE
MAGNESIUM ET DU SULFATE DE ZINC**

MEMOIRE

**MASTER ANALYSES PHYSICOCHEMIQUES
ET MANAGEMENT DE LA QUALITE DES PRODUITS
DE SANTE ET DES ALIMENTS**

Présenté et soutenu le 08 Juillet 2016 à 09H30

par

Dr KASSOUM DJATAOU Bahari

Né le 04/06/1984 à BANDE (NIGER)

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT :

M. Yérin Mbagnick DIOP : Professeur

MEMBRES :

M. Djibril FALL : Professeur

M. Serigne Omar SARR : Maître de Conférences Agrégé

DR Rokhaya GUEYE : Assistante

Directeur de Mémoire

M. Serigne Omar SARR : Maître de Conférences Agrégé

Memoire 2019-0189

211081

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

32218003855814

Bismillahi A-Rahamani-A- Rahim !!!!

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent.
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Elles représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance.
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri. Amen !*

Je dédie ce travail à

A la mémoire de mon Père Kassoum DJATAOU

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que ton âme repose en Papa .Amen !!!

A mère Zeinabou IBRAHIM

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse.

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A mon cher frère Mahamadou Ali ISSOUFOU, son épouse Habiba et leur jumelles Sakina et Myriam

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.

Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

A mon très cher frère Sabiou Kassoum, son épouse Adama Abdou Gado et leurs enfants Samir, Mohamed, Amina et Abdoul

Mon cher frère qui m'est le père, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A tous mes frères et sœurs : Mamane Nouri ; Mahaman Hadi ; Maman Salissou ; Fassouma, Bara, Mamou Saratou et leurs enfants.

A tous les membres de la famille DAJATAOU, petits et grands
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A la fleur de ma vie Mlle XX

Ton amour est un don du Dieu. Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse, tu es une étoile dans ma vie.

A tous mes amis du Niger et du Sénégal

Dr Adamou ISSOUFOU, Dr ILLA KANE Abdoul Fataou, Dr SOUMANNA Boubacar, Dr CHAIBOU Mahamadou, Dr Chamssidine DIOUF, Dr Hervé AMBIGUS,

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes amis d'enfance

*Abaché, Harouna, Baré, Kaila, Lala, Habou, Yacoubou, Boubé, Yanou,
Mangal, Ari, Petit Muché, Babayé (LD), Souley, Maman Rabiou,
MT...*

A tous mes oncles, mes cousins, toutes mes tantes et mes cousines.

Remerciements

Au Dr Mohamed Thierno WANE

Tu as été l'un de mes meilleurs assistants tout au long de ce travail. Par ton engagement pour la recherche, ta rigueur et amour du travail bien fait, tu as su en si peu de temps constituer une fierté pour moi. Je te remercie pour ta disponibilité malgré ton emploi chargé, je n'oublierai jamais l'étendu et la portée de tes conseils à l'égard de ma modeste personne.

Mes remerciements à tout le personnel de Laboratoire National de Contrôle de Médicaments notamment : M. Ndiaye, M. Niass, Mme Sy, Mme Soumaré, M. Doudou, M. Niang, Mme Diouf, Antoinette

A tout le personnel de Laboratoire de Chimie Analytique et Bromatologie, Dr Amadou DIOP, Dr Rokhaya GUEYE, Tata Rose, Dr Kadidja,

A tout le personnel de Laboratoire de Galénique, Dr THIUONE, Dr Moussa DIOP, Dr NDAO, Dr SAERR

A tout le personnel de l'ambassade du Niger au Sénégal

A tous mes camarades de promo 2014-2015, promo 2015-2016 : Dr Hervé, Djinda, Amy, Issoufou, Marega, Issoufou Modi, Abdoul Raouf, Ariel

A Elh INKAN Kaila, Abdoul Razak, Taher HAMANI

A tous mes voisins : Kader, Habib, Mohamed, Noura, Moustapha, Nasser, Moctar, Yékini Glando, Kairou Mistif, Aziz Maiga.

A Yacine et sa femme Djamila, Ibrahim Dougoungi

A mes camarades de l'ADENESS, AMINESS, REMAO, VETO.

A tous ceux de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury Professeur Yérém Mbagnick DIOP

Nous avons eu le privilège de travailler au sein de votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge Professeur Djibril FALL

Professeur de Chimie Thérapeutique

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vous êtes un homme de science et un Professeur attentif pour la réussite de ses étudiants. C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le Professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes. Nous avons pu, au cours du stage, passé sous votre direction, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques. Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

A notre Maître et Directeur du mémoire

Dr Serigne Omar SARR Maître de Conférences Agrégé.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles et vous avez su me mettre en confiance et m'aider à relever les défis de la réussite.

Vos encouragements infatigables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A notre Maître et Juge Dr Rokhaya G'UEYE

Assistante au Laboratoire de Chimie Analytique et Bromatologie

Nous sommes très touchés, par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'améliorer ce travail. Votre approche facile et la spontanéité avec laquelle vous avez accédé à notre sollicitation nous ont marqué. Votre esprit scientifique et votre modestie forcent l'admiration de tous ceux vous côtoient. Soyez assurée de notre reconnaissance et notre respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CV : Coefficient de Variation

DS : District Sanitaire

EDTA : Acide Éthylène Diamine Tétracétique

EP : Titrages à Point Final

EQP : Titrages à Point d'Equivalence

Fab : Date de Fabrication

FNUAP : Fonds des Nations Unies pour la Population

GLU : Gluconate de Calcium

HR : Hôpital Régional

ISO : International Organization for Standardization

Lab : Laboratoire

LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

MAG : Sulfate de Magnésium

NET : Noir Eriochrome T

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Prise d'Essai

Per : Date de Péréemption

PNA : Pharmacie Nationale d'Approvisionnement

PRA : Pharmacie Régionale d'Approvisionnement

Qté : Quantité

SRO : Sels de Réhydratation Orale

UCAD : Université Cheikh Anta DIOP

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

USP: United State Pharmacopeia

ZIN: Zinc

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure chimique du gluconate de calcium.....	8
Figure 2: structure chimique du sulfate de magnésium heptahydraté	10
Figure 4: structure chimique du sulfate de zinc monohydraté	12
Figure 5: schéma du principe d'un titrage direct.....	19
Figure 6: schéma du principe d'un titrage en retour.....	20
Figure 7: schéma du principe d'un titrage à blanc	20
Figure 8: courbe de titrage à point final typique	21
Figure 9: courbe de titrage à point d'équivalence typique.	22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Echantillonnage gluconate de calcium	31
Tableau II : Résultats du dosage du gluconate de calcium injectable	32
Tableau III : Echantillons sulfate de magnésium	33
Tableau IV : Résultats de dosage de sulfate de magnésium injectable	34
Tableau V : Echantillonnage sulfate de zinc.....	35
Tableau VI : Uniformité de masse des échantillons de sulfate de zinc	36
Tableau VII : Résultats de dosage de sulfate de zinc.....	36

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : Généralités	4
I GENERALITES SUR LES SELS MINERAUX.....	5
I.1 Définition et propriétés générales	5
I.2 Médicaments à base de sels minéraux.....	7
I.2.1 Le Gluconate de Calcium	7
I.2.1.1 Généralités.....	7
I.2.1.2 Formule brute et structure	7
I.2.1.3 Caractères physicochimiques	8
I.2.1.4 Indications thérapeutiques :	8
I.2.1.5 Mécanisme d'action.....	9
I.2.1.6 Pharmacocinétique.....	9
I.2.2 Le Sulfate de Magnésium	9
I.2.2.1 Généralités.....	9
I.2.2.2 Formule brute et structure	10
I.2.2.3 Caractères physicochimiques	10
I.2.2.4 Indications thérapeutiques	10
I.2.2.5 Mécanisme d'action.....	11
I.2.2.6 Pharmacocinétique.....	11
I.2.3 Le sulfate de zinc.....	11
I.2.3.1 Présentation	11
I.2.3.2 Formule brute et structure	11
I.2.3.3 Caractères physicochimiques	12
I.2.3.4 Indications thérapeutiques	12
I.2.3.5 Mécanisme d'action.....	12
I.2.3.6 Pharmacocinétique.....	13

II NOTIONS DE QUALITE DES MEDICAMENTS	14
II.1.1 Médicament	14
II.1.2 Médicaments essentiels.....	14
II.1.3 Qualité	15
II.1.4 Assurance Qualité.....	15
II.2 Importance du contrôle	16
III LA TITRIMETRIE.....	17
III.1 Définition	17
III.2 Domaines d'applications.....	17
III.3 Avantages du titrage	17
III.4 Classification	17
III.4.1 Classification en fonction des types de réactions chimiques	18
III.4.1.1 Les réactions acide-base.....	18
III.4.1.2 Les réactions d'oxydation -réduction (Redox)	18
III.4.1.3 Les réactions de précipitation.....	18
III.4.1.4 Les réactions de complexation	18
III.4.2 Classification selon les principes de mesure	19
III.4.2.1 Titrage direct	19
III.4.2.2 Titrage en retour	19
III.4.2.3 Titrage à blanc	20
III.4.3 Classification selon le mode de titrage- EP/EQP.....	21
III.4.3.1 Titrage à point final (EP)	21
III.4.3.1.1 Titrage à point d'équivalence (EQP).....	22
DEUXIEME PARTIE : Travail Expérimental.....	23
I OBJECTIFS	24
I.1 Objectif général	24
I.2 Objectifs spécifiques	24

II	CADRE D'ETUDE.....	24
III	MATERIEL ET METHODES	24
III.1	Matériel	24
III.1.1	Appareillage	24
III.1.2	Verreries	25
III.1.3	Réactifs.....	25
III.2	Méthodes	26
III.2.1	Gluconate de Calcium.....	26
III.2.1.1	Echantillonnage	26
III.2.1.2	Préparations	26
III.2.1.2.1	Préparation des réactifs	26
III.2.1.2.2	Préparation du blanc	26
III.2.1.2.3	Préparation des Echantillons	26
III.2.1.3	Dosage.....	27
III.2.1.4	Méthodes de calculs.....	27
III.2.2	Sulfate de Magnésium	27
III.2.2.1	Echantillonnage	27
III.2.2.2	Préparations	27
III.2.2.2.1	Préparation des réactifs	27
III.2.2.2.2	Préparation du blanc	28
III.2.2.2.3	Préparation des échantillons.....	28
III.2.2.3	Dosage.....	28
III.2.2.4	Méthodes de calculs.....	28
III.2.3	Sulfate de Zinc.....	28
III.2.3.1	Echantillonnage	28
III.2.3.2	Préparations	29
III.2.3.2.1	Préparation des réactifs	29

III.2.3.2.2	Préparation du blanc	29
III.2.3.2.3	Préparation des échantillons.....	29
III.2.3.3	Uniformité de masse	29
III.2.3.4	Dosage	30
III.2.3.5	Méthodes de calculs	30
IV	RESULTATS.....	31
IV.1	Gluconate de Calcium.....	31
IV.1.1	Echantillonnage	31
IV.1.2	Inspection visuelle et physique	32
IV.1.3	Dosage.....	32
IV.2	Sulfate de Magnésium	32
IV.2.1	Echantillonnage	32
IV.2.2	Inspection visuelle et physique	34
IV.2.3	Dosage.....	34
IV.3	Sulfate de zinc	35
IV.3.1	Echantillonnage	35
IV.3.2	Inspection Visuelle et Physique	36
IV.3.3	Uniformité de masse des échantillons	36
IV.1.3.	Dosage	36
V	DISCUSSION	37
	CONCLUSION.....	39
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	42

INTRODUCTION

La circulation de médicaments de mauvaise qualité, mal fabriqués ou contrefaits, représente une menace permanente pour la santé publique. Ce trafic semble s'être aggravé au cours des dernières années et toucher plus particulièrement les pays en développement. Sur le marché pharmaceutique africain, les proportions de médicaments dangereux ou inefficaces seraient considérables, si l'on se réfère aux chiffres qui sont souvent avancés. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que ces chiffres oscillent entre 30% et 70% [1]. Cette situation préoccupe à la fois l'OMS, les autorités sanitaires de chaque Etat et l'Industrie Pharmaceutique Internationale.

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés, est fondamentale pour tout système de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays. Ainsi, de nombreux cas de pathologies ont montré des effets nocifs pour la santé [2]. Nombre de ces pays en développement ne disposent pas d'industries pharmaceutiques bien établies et dépendent principalement des importations pour s'approvisionner en médicaments. Bien souvent, ces pays ne sont pas dotés de bons systèmes d'assurance qualité et risquent dès lors, d'être approvisionnés avec des produits de mauvaise qualité, ce qui accroît les menaces pour la santé des citoyens. Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments [3]. Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôle [4, 5]. Tout cela exige, de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité.

Améliorer la santé maternelle et infantile est une priorité mondiale. On estime à 8,1 millions le nombre d'enfants de moins de cinq ans qui meurent chaque année et à 1000 le nombre de femmes, dont la plupart se trouvent dans les pays en

développement, qui meurent chaque jour en raison de complications de la grossesse ou de l'accouchement et aux maladies diarrhéiques. Bon nombre de ces décès sont dûs à des affections qui pourraient être prévenues ou traitées si l'on avait accès à des médicaments simples et d'un coût abordable. Cependant, dans les établissements de santé publique, les médicaments manquent souvent [6].

Une liste de médicaments prioritaires destinés aux mères et aux enfants a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Fond de Nations Unies pour la Population (FNUAP) et le Fond de Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), pour aider les pays et les partenaires à choisir et à rendre disponibles les médicaments qui auront les effets les plus importants pour réduire la morbidité et la mortalité maternelles, néonatales et juvéniles.

Sur cette liste de médicaments essentiels figurent entre autres : le gluconate de calcium pour la prévention et traitement d'éclampsie, le sulfate de magnésium pour la rééquilibration hydroélectrique en cas de déshydratation et le sulfate de zinc indiqué pour la prise en charge des maladies diarrhéiques [6, 7] .

Notre travail a donc pour objectif de contrôler la qualité de ces sels minéraux commercialisés au Sénégal, et ce en réalisant un dosage des principes actifs présents dans ces médicaments.

Ainsi, pour atteindre ces objectifs notre travail va s'articuler autour des points suivants :

- une première partie consacrée aux généralités sur les sels minéraux, ainsi que sur les méthodes de dosage de médicaments à base de ces sels minéraux.
- une deuxième partie expérimentale portant sur le contrôle de la qualité de trois sels minéraux vendus au Sénégal.

PREMIERE PARTIE : Généralités

I GENERALITES SUR LES SELS MINERAUX

I.1 Définition et propriétés générales

Les **sels minéraux** sont des substances provenant de roches, ils entrent dans la composition des organismes et sont présents dans l'alimentation animale et végétale. Ils se présentent sous forme ionique (anions ou cations). Ils proviennent aussi de l'alliance d'un acide et d'une base, lorsqu'ils sont dissous dans l'eau, ces deux parties constitutives se séparent et forment des ions, qui ont une charge électrique, appelés électrolytes. Ce sont des substances indispensables à l'organisme [8].

Les sels minéraux en quantités relativement élevées dans l'organisme (de l'ordre de plusieurs grammes) sont appelés **macroéléments** : ce sont le calcium (Ca), le sodium (Na), le magnésium (Mg), le phosphore (P) et le potassium (K). Les **oligoéléments**, au contraire, sont présents en très petites quantités dans l'organisme, et même pour certains seulement à l'état de traces : ce sont le fer (Fe), le zinc (Zn), le fluor (F) et le cuivre (Cu) [9]. Notre étude porte sur trois de ses minéraux dont :

- **Le calcium** qui est l'élément minéral le plus abondant de l'organisme, 1000 à 1500 g chez l'adulte. La plupart des aliments contient du calcium, les plus riches sont les fromages à pâtes dures, les amandes, le cresson, le persil, les noisettes, les autres fromages, les fruits secs, les laitages, les eaux etc [10].

Le calcium présente les propriétés suivantes [9] :

- ✓ c'est un constituant essentiel des os et des dents ;
- ✓ il entre en jeu dans de nombreuses réactions de nos cellules au niveau des enzymes ;
- ✓ il joue un rôle dans l'influx nerveux et la contraction musculaire ;

- ✓ il a un rôle important dans la coagulation du sang ;
- ✓ il intervient dans le fonctionnement du muscle cardiaque.

Les besoins en calcium sont évalués à 10 mg/kg par jour chez l'adulte, soit au moins 500 mg et au mieux 1 g par jour [11]. Le calcium apporté par les aliments est absorbé dans l'intestin, cette absorption est favorisée par la vitamine D. Les pertes se réalisent au niveau des urines, de la sueur et des selles.

- Le **magnésium** est un macroélément minéral qui a un rôle très important dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires. Il participe aussi à la transmission neuromusculaire de l'influx nerveux. Il est souvent considéré comme "l'anti-stress" naturel. Les aliments les plus riches en magnésium sont le cacao, les légumes secs, les céréales complètes [12].

Le magnésium dispose de nombreux bienfaits reconnus sur la santé [13] :

- ✓ effet bénéfique sur la prévention des maladies cardiovasculaires ;
- ✓ limite les spasmes responsables de douleurs, notamment pendant la période prémenstruelle [14].

L'apport conseillé en magnésium est au moins égal à 350 mg par jour chez l'adulte [15].

Le magnésium est absorbé au niveau de l'intestin mais les mécanismes impliqués dans l'absorption digestive du magnésium restent mal connus. Il est éliminé par les reins [1].

- Le zinc est un oligoélément essentiel pour le bon fonctionnement de l'organisme. Présent en très faibles quantités dans le corps, seulement 2,5 g environ, le zinc n'en joue pas moins un rôle capital. Il participe à plus de 200 réactions chimiques, intervient dans la synthèse de nombreuses protéines [16]. Il est retrouvé aussi dans de nombreux aliments : poissons,

fruits de mer, viandes, œufs, céréales, légumes secs. Cet oligoélément aux vertus antioxydantes présente les propriétés suivantes : agit sur la croissance, la respiration, le système endocrinien, l'immunité, l'inflammation, la reproduction. Pour la peau, le zinc est un allié indispensable. Ainsi, il favorise la cicatrisation.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 14 mg par jour chez l'homme et de 12 mg par jour chez la femme [17].

Les sels minéraux sont essentiels à l'organisme, notamment parce qu'ils [9]:

- contrôlent l'équilibre hydrique (pression osmotique) ;
- règlent l'équilibre acide-base (pH) ;
- font partie de certaines structures (os, dents) ;
- entrent dans la composition des enzymes, des hormones ;
- catalysent de nombreuses réactions du métabolisme selon les quantités mises en jeu dans l'organisme.

I.2 Médicaments à base de sels minéraux

I.2.1 Le Gluconate de Calcium

I.2.1.1 Généralités

Le gluconate de calcium est un sel de calcium administré par voie intraveineuse ou par voie orale dans le traitement et la prévention de l'hypocalcémie (carence en calcium) et en tant que complément nutritionnel. Il est également administré par injection d'adjuvant de traitement en arrêt cardiaque. Ce composé figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS [14].

I.2.1.2 Formule brute et structure

Le gluconate de calcium ou pentahydroxyhexanoate de calcium est un composé organique de formule brute $C_{12}H_{22}CaO_{14}$. C'est un sel calcique de l'acide gluconique de poids moléculaire $430,373 \pm 0,019 \text{ g mol}^{-1}$ [18]. La figure 1 nous

montre la structure chimique du gluconate de calcium.

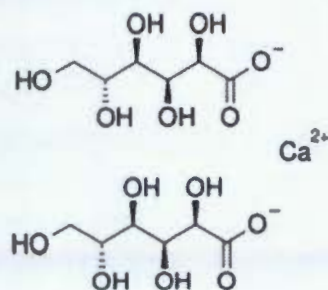


Figure 1 : structure chimique du gluconate de calcium

I.2.1.3 Caractères physicochimiques

Le gluconate de calcium se présente comme un solide de formes variables (granules ou poudre), de couleur blanche, inodore et insipide, faiblement soluble dans l'eau à 25°C, insoluble dans les solvants organiques et autres alcools, mais également insoluble dans l'acide acétique. Il est stable à l'air libre et présente un pH compris entre 6-7 [19].

I.2.1.4 Indications thérapeutiques :

Le gluconate de calcium est utilisé pour le traitement :

- des affections causées par l'hypocalcémie, comme la tétanie hypocalcique ou l'hypocalcémie associée à l'hypoparathyroïdie ;
- des morsures de veuves noires pour soulager les crampes musculaires ;
- du rachitisme, ostéomalacie, comme adjuvant ;
- des coliques saturnines et d'un surdosage au sulfate de magnésium.

Le gluconate de calcium est également utilisé pour diminuer la perméabilité capillaire dans les cas d'allergies, de purpura non thrombocytopénique et de dermatoses exsudatives comme la dermatite herpétiforme, ainsi qu'en présence d'éruptions prurigineuses d'origine médicamenteuse.

I.2.1.5 Mécanisme d'action

Le taux physiologique de la concentration plasmatique en calcium est maintenu à 2,25 - 2,75 mmol/l, environ 50 % du calcium plasmatique est fixé à l'albumine le calcium total plasmatique est donc associé à la concentration en protéine plasmatique. La concentration de calcium ionisé est comprise entre 1,23 et 1,43 mmol/l et est régulée par la calcitonine et la parathormone.

L'effet thérapeutique de l'administration de calcium par voie parentérale est une normalisation des taux pathologiquement bas de calcium sérique, diminuant ainsi les symptômes de l'hypocalcémie [19].

I.2.1.6 Pharmacocinétique

Après injection, le calcium administré montre le même comportement de distribution que le calcium endogène :

- environ 50 % du calcium plasmatique total sont sous la forme ionisée physiologiquement active ;
- environ 45 % sont liés aux protéines, principalement à l'albumine,
- 5 % sont complexés avec des anions ;
- l'excrétion du calcium s'effectue dans l'urine bien qu'une large proportion subisse une réabsorption tubulaire rénale [19].

I.2.2 Le Sulfate de Magnésium

I.2.2.1 Généralités

Le sulfate de magnésium est un composé chimique minéral anhydre communément appelé sel anhydre d'Epsom utilisé sous forme de sulfate de magnésium heptahydraté dans le traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie par IV mais encore dans la réhydratation hydroélectrique [20].

I.2.2.2 Formule brute et structure

Le sulfate de magnésium sous forme anhydre présente une masse molaire de 120,37 g mol⁻¹. Le sulfate de magnésium heptahydraté a pour formule brute MgSO₄ · H₂O [18]. La figure 2 nous montre la structure chimique du sulfate de magnésium heptahydraté.

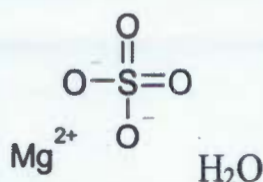


Figure 2: structure chimique du sulfate de magnésium heptahydraté

I.2.2.3 Caractères physicochimiques

Le sulfate de magnésium se présente sous forme des cristaux blancs ou de poudre, il a goût amer et salé. Il est soluble dans l'eau, mais précipite uniquement en sulfate de magnésium heptahydraté. En solution dans l'eau, le sulfate de magnésium produit des cations magnésium Mg²⁺ et des anions sulfate SO₄²⁻, les premiers étant fortement solvatés par l'eau. Le sulfate de magnésium est soluble dans le glycérol et l'éther, mais insoluble dans l'acétone [21].

I.2.2.4 Indications thérapeutiques

L'administration de solution de sulfate de magnésium est préconisée dans les cas suivants [21] :

- traitement curatif des torsades de pointes,
- traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie ;
- apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique ;
- apports magnésiens en nutrition parentérale ;

- traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie.

I.2.2.5 Mécanisme d'action

Le sulfate de magnésium appartient à la classe pharmacothérapeutique des solutions d'électrolytes. Le magnésium, cation principalement intracellulaire, diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire. Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques [21].

I.2.2.6 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du sulfate de magnésium sont entre autres :

- ❖ la réabsorption, qui se fait au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé par un mécanisme encore mal connu, elle semble inhibée par le furosémide ;
- ❖ les concentrations plasmatiques sont de 5,5 mg/dl pour le magnésium total et 2,5 mg/dl pour la forme ionisée ;
- ❖ la demi-vie est proche de 600 minutes pour les deux formes ;
- ❖ l'excrétion est principalement urinaire.

I.2.3 Le sulfate de zinc

I.2.3.1 Présentation

Le ZinCfant® 20 mg est un comprimé de sulfate de zinc dispersible et sécable à l'attention des jeunes enfants âgés de 2 mois à 5 ans [22].

I.2.3.2 Formule brute et structure

La formule brute de sulfate de zinc monohydraté est $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et son poids moléculaire est de 179,46 g.mol⁻¹ [18]. La figure 3 nous montre la structure chimique du sulfate de zinc monohydraté.

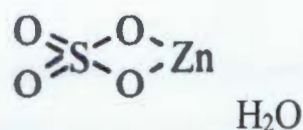


Figure 3: structure chimique du sulfate de zinc monohydraté

I.2.3.3 Caractères physicochimiques

Le sulfate de zinc monohydraté ou vitriol blanc se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou de cristaux transparents et incolores. Il est très soluble dans l'eau, et pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent [23].

I.2.3.4 Indications thérapeutiques

La supplémentation en zinc est bénéfique aux enfants souffrant de la diarrhée parce que c'est un micronutriment vital essentiel à la synthèse des protéines, à la croissance et à la différenciation des cellules, au système immunitaire et au transport intestinal de l'eau et des électrolytes [24, 25]. Le zinc est également important pour la croissance et le développement normal de l'enfant, qu'il souffre ou non de diarrhée [26].

Pour le traitement de la diarrhée ZinCfant[®], est recommandé en cas de diarrhée aiguë sévère et s'utilise en association avec les sels de réhydratation orale (SRO) [27].

ZinCfant[®] réduit la gravité et la durée des épisodes diarrhéiques, régénère la réserve de zinc dans l'organisme et a une action préventive jusqu'à trois mois après la prise du traitement [24, 26].

I.2.3.5 Mécanisme d'action

Le zinc est l'un des oligoéléments les plus importants et est présent dans la composition d'un grand nombre de protéines de régulation complexes et joue un rôle dans de processus métaboliques centraux, à savoir, la synthèse des protéines et le métabolisme des glucides.

Le zinc favorise également le développement et la croissance des cellules et le bon fonctionnement du système immunitaire.

I.2.3.6 Pharmacocinétique

Lors de la résorption digestive, 25 à 30% de zinc est ingéré. L'absorption digestive a lieu principalement au niveau de jéjunum mais le mécanisme exact reste mal connu.

La teneur en zinc maximum dans le sang est atteinte dans les 2 heures après l'ingestion du médicament. Un taux de 60% de l'élément interagit avec l'albumine, 35 à 40% avec la macroglobuline alpha, 1% avec certains acides aminés (l'histidine, la cystéine).

L'élimination est principalement fécale (70 à 80%) mais également urinaire et sudorale (15 à 25%) [28].

II NOTIONS DE QUALITE DES MEDICAMENTS

II.1. Définitions

II.1.1 Médicament

On entend par médicament une substance, une drogue ou une composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives 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 [29].

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

- La substance : toute matière quelle qu'en 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.

II.1.2 Médicaments essentiels

Ce sont des médicaments qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité.

Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté [30].

II.1.3 Qualité

Selon l'AFNOR : "la qualité est l'aptitude d'un produit à satisfaire ses utilisateurs". Selon la norme ISO 9000 :2000, la qualité est " l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des besoins". De façon plus simple, Joseph Moses Juran (statisticien, auteur et consultant très influent dans le domaine de la qualité) définit la qualité comme l'aptitude à l'emploi, la meilleure adéquation au besoin. La qualité, pour le client, est synonyme de satisfaction parce qu'il doit être satisfait de la marchandise et des services offerts alors que pour l'entreprise la qualité implique par exemple la rapide disponibilité des produits à des coûts avantageux. La qualité d'un médicament est l'ensemble de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit [31].

II.1.4 Assurance Qualité

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures qui doivent être prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

L'assurance de la qualité comprend : les Bonnes Pratiques de Fabrication(BPF), les Bonnes Pratiques de Distribution(BPD), les Autorisations de Mise sur le Marché(AMM), l'inspection, le contrôle technique et la pharmacovigilance.

L'industrie pharmaceutique se situe à un niveau élevé d'assurance de la qualité. Elle atteint ses objectifs en appliquant les BPF pour mettre au point des produits pharmaceutiques dont les essais ou les expérimentations sont réalisés sous certaines conditions et dont la commercialisation est subordonnée à une autorisation. Cette démarche permet de s'assurer que les produits

pharmaceutiques mis sur le marché possèdent la qualité requise [31].

II.2 Importance du contrôle

Le contrôle permet de savoir si le produit contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou aux exigences préétablies et incluant ainsi une décision d'acceptation ou de rejet. Le contrôle de la qualité des médicaments permet de protéger la santé des populations. En effet, la mauvaise qualité d'un médicament peut entraîner une absence d'effet thérapeutique et provoquer des réactions indésirables ou toxiques, qui à leur tour nuisent à la santé du patient soit en prolongeant la maladie initiale, soit en provoquant une nouvelle maladie (maladie iatrogénique), et constituent un gaspillage de ressources. Il permet donc de s'assurer que les patients reçoivent des médicaments sûrs, efficaces et de qualité conforme aux normes des pharmacopées [31]. Ce contrôle se fait non seulement en cours de fabrication et avant délivrance de l'AMM, mais aussi après obtention du visa dans le but de s'assurer que le produit mise à disposition des populations reste de qualité. C'est dans ce cadre que des contrôles doivent être effectués sur la teneur en substance active dans les médicaments, afin de s'assurer que les usagers de ces médicaments ne soient pas soumis à des sous dosages, présentant un risque d'échec thérapeutique, ou à des surdosages les exposant à des risques de toxicité.

Dans notre étude nous allons doser des médicaments à base de sels minéraux par titrimétrie.

III LA TITRIMETRIE

III.1 Définition

Le titrage consiste à ajouter un volume mesuré avec précision d'une solution de concentration connue à un volume mesuré avec précision d'une solution de concentration inconnue. Les solutions sont choisies de sorte qu'elles réagissent stœchiométriquement l'une avec l'autre et la fin de la réaction est repérée par un brusque changement d'une propriété physicochimique particulière [32].

III.2 Domaines d'applications

Le titrage est une technique d'analyse utilisée dans de nombreux domaines :

- Industrie chimique ;
- Agroalimentaire ;
- Industrie électronique ;
- Laboratoires de contrôle des médicaments ;
- Universités/écoles.

III.3 Avantages du titrage

Le titrage est utilisé dans les laboratoires du monde entier pour plusieurs raisons :

- technique analytique bien établie ;
- rapidité ;
- exactitude et précision ;
- bon rapport prix/performances en comparaison avec des techniques plus sophistiquées.

III.4 Classification

Les titrages peuvent être classés en fonction des types de réactions chimiques, du principe de mesure et du mode de titrage :

III.4.1 Classification en fonction des types de réactions chimiques

III.4.1.1 Les réactions acide-base

Cela inclut le dosage de bases libres, ou celles formées à partir de sels d'acide faibles, par un acide on parle d'acidimétrie, ou le titrage d'acides libres, ou ceux formés par hydrolyse de sels de bases faibles, par une base on parle d'alcalimétrie. Les réactions mises en jeu impliquent la combinaison d'ions hydrogène et hydroxyde pour former de l'eau [33].

III.4.1.2 Les réactions d'oxydation -réduction (Redox)

Sous ce vocable sont incluses toutes les réactions qui induisent un changement du degré d'oxydation ou un transfert d'électrons parmi les substances qui réagissent. Les agents titrants utilisés sont des oxydants ou des réducteurs [33].

III.4.1.3 Les réactions de précipitation

Les titrages de précipitation sont basés sur des réactions qui produisent des composés ioniques de solubilité limitée. L'un des réactifs de précipitation le plus important est le nitrate d'argent. Les méthodes titrimétriques basées sur le nitrate d'argent sont parfois appelées méthodes argentimétriques. Le chromate de potassium peut servir d'indicateur de point final pour la détermination argentimétrique des ions chlorure, bromure et cyanure par réaction avec des ions argent pour former un chromate d'argent, précipité rouge brique dans la zone du point d'équivalence [34].

III.4.1.4 Les réactions de complexation

Les titrages complexométriques réussis dépendent de plusieurs facteurs :

- La constante d'équilibre de formation du complexe [réactif – analyte] doit être suffisamment grande pour qu'au point final, près de 100 %, de l'analyte soit complexé ;
- Le complexe final doit être formé rapidement que le temps d'analyse soit pratique.

En général, les indicateurs complexométriques sont eux-mêmes des agents complexants. La réaction entre l'ion métallique et l'indicateur doit être rapide et réversible. La constante d'équilibre de formation du complexe [métal – indicateur] doit être suffisamment grande pour produire un changement de couleur franc, mais doit être inférieure à celle du complexe [métal – réactif]. L'indicateur choisi est également limité par le métal - titrant. Le choix de l'indicateur est également limité par la zone de pH dans laquelle la réaction de complexation doit être effectuée et par les interférences dues à d'autres ions qui peuvent souvent être masqués ou " blindés " par addition d'un autre agent complexant [5].

III.4.2 Classification selon les principes de mesure

III.4.2.1 Titrage direct

Dans un titrage direct, le réactif titrant réagit directement avec l'analyte. La consommation de réactif correspond directement à la teneur en analyte et est utilisée pour les calculs [35].

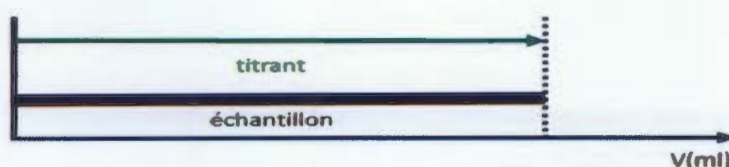


Figure 4: schéma du principe d'un titrage direct [35]

III.4.2.2 Titrage en retour

Dans un titrage en retour, un excédent de réactif connu avec précision est ajouté à l'échantillon. Après un temps de réaction suffisamment long, cet excédent est ensuite titré en retour avec un deuxième réactif [35].

La différence entre les quantités ajoutées du premier et du second réactif fournit ensuite la quantité équivalente d'analyte [35].



Figure 5: schéma du principe d'un titrage en retour [35]

La valeur de retour, c'est-à-dire la quantité exacte de réactif ajouté à l'échantillon doit être connue.

III.4.2.3 Titration à blanc

Dans ce cas, l'échantillon est dissous dans un solvant qui peut réagir également avec le réactif et générer une certaine consommation. Par conséquent, une valeur à blanc due au solvant doit être déterminée. La consommation totale moins la consommation du solvant (valeur à blanc) correspond à l'analyte de l'échantillon. Et comme indiqué dans la réaction de précipitation, le point final déterminé dans un dosage titrimétrique est une estimation du point d'équivalence de la réaction. La validité de cette estimation dépend, entre autres facteurs, de la nature des constituants du titrage et de la concentration de titrant. Une correction de blanc appropriée est utilisée dans des tests titrimétriques pour améliorer la fiabilité de la détermination du point final. Lorsque la détection du point final potentiométrique est utilisée, la correction de blanc est généralement négligeable [35].



Figure 6: schéma du principe d'un titrage à blanc [35]

Pour déterminer la valeur à blanc, le solvant est d'abord titré sans échantillon. À l'occasion d'un second titrage, l'échantillon dissous dans le solvant est titré. La consommation de réactif pour l'échantillon équivaut à la consommation totale (échantillon + solvant) moins la consommation de solvant sans échantillon (= valeur à blanc) et est utilisée pour les calculs [35].

NB : Utilisez toujours la même quantité de solvant pour la détermination de l'échantillon et la détermination de la valeur à blanc.

III.4.3 Classification selon le mode de titrage- EP/EQP

Globalement, deux modes de titrage peuvent être distingués : les titrages à point final (EP) et les titrages à point d'équivalence (EQP) [35].

III.4.3.1 Titrage à point final (EP)

Le mode de titrage à point final représente la procédure de titrage classique (manuel), dans laquelle le réactif est ajouté jusqu'à ce que la fin de la réaction soit constatée par le changement de couleur d'un indicateur. L'indication potentiométrique signifie que l'échantillon est titré jusqu'à ce qu'une valeur mesurée prédéfinie soit atteinte, par exemple, $\text{pH} = 8,2$ ou $E = 100 \text{ mV}$.

La figure 7 indique une courbe de titrage à point final typique [35].

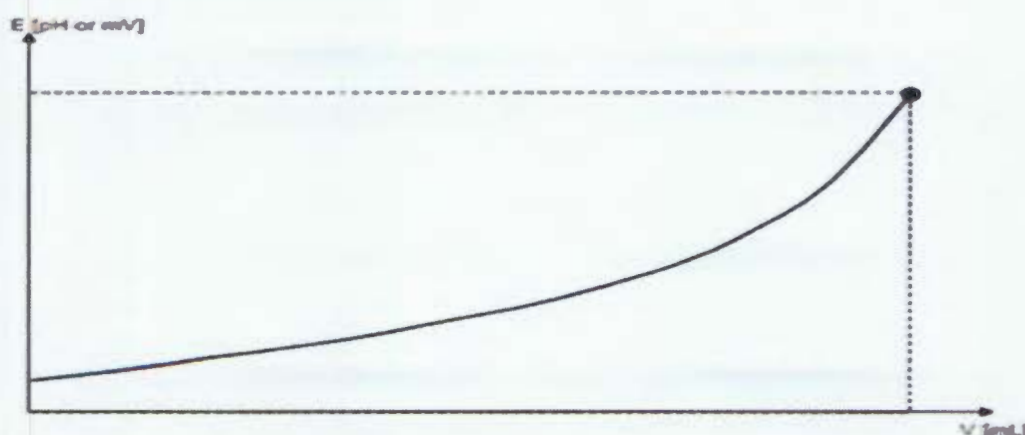


Figure 7: courbe de titrage à point final typique [35]

Généralement, le changement de couleur d'un indicateur est corrélé à une certaine gamme pH ; par conséquent, ce mode est habituellement utilisé pour les

titrages acide/base.

Pour des titrages à point final de pH précis, il est absolument nécessaire d'effectuer un étalonnage correct avant le titrage. Une mesure incorrecte du pH donnera lieu à une consommation de réactif erronée et par conséquent à un résultat faux [35].

III.4.3.1.1 Titration à point d'équivalence (EQP)

Le point d'équivalence est le point où l'analyte et le réactif sont présents à la même concentration. Dans la plupart des cas, il est pratiquement identique au point d'inflexion de la courbe de titrage, comme les courbes de titrage acide/base [35].

Le point d'inflexion de la courbe est défini par le pH ou le potentiel (mV) correspondant et par la consommation de réactif (mL) [35].

La figure 8 indique une courbe de titrage à point d'équivalence typique.

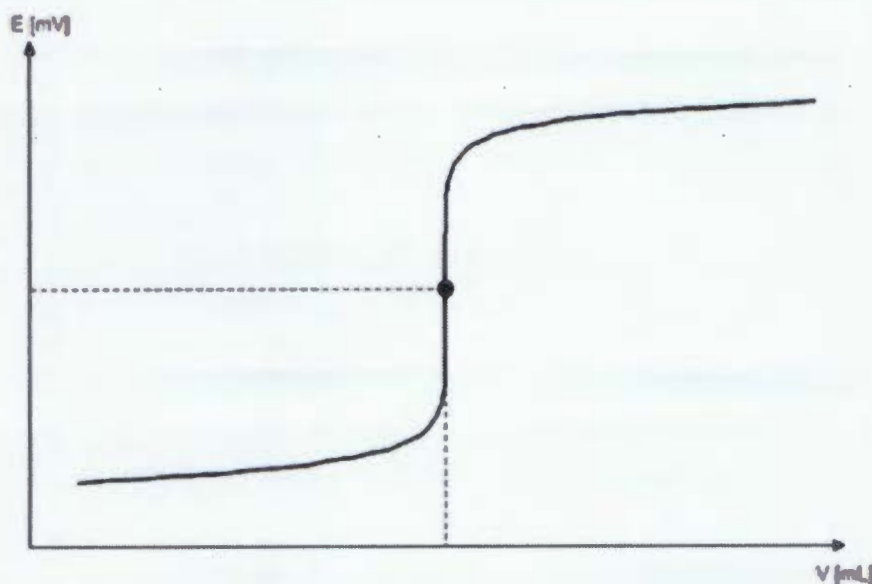


Figure 8: courbe de titrage à point d'équivalence typique. [35]

DEUXIEME PARTIE : Travail Expérimental

I OBJECTIFS

I.1 Objectif général

Déterminer la qualité de trois types de médicaments à base des sels minéraux par titrimétrie.

I.2 Objectifs spécifiques

- Identifier les sels minéraux distribués au Sénégal ;
- Effectuer le dosage par titrimétrie du : gluconate de calcium, sulfate de magnésium et sulfate de zinc ;
- uniformité de masse ZnSO_4

II CADRE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée au sein de l'unité Physicochimie et Pharmacotechnie du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) de Dakar au Sénégal, situé au 39, Avenue Pasteur en face de l'hôpital Aristide LEDANTEC.

L'étude s'est déroulée de Novembre 2015 à Février 2016.

III MATERIEL ET METHODES

III.1 Matériel

III.1.1 Appareillage

- Agitateur ;
- Bain à ultrason ;
- Balance Sortorius modèle LA23OS, N° de série 12310278 ;
- Distillateur d'eau N° de série GFL 11052203J ;
- Hotte ;
- pH-mètre Mettler Toledo 365 Ion Analyzer (03 pH-mètre 19)
- Barreau magnétique ;

III.1.2 Verreries

- Béchers ;
- Burette ;
- Entonnoirs ;
- Erlenmeyers ;
- Fioles ;
- Pipettes ;

III.1.3 Réactifs

- Acide acétique glacial Sigma Aldrich, lot N° SZBD 2930V;
- Acide chlorhydrique Fluka, lot N° SZBE 3120V;
- Ammoniaque 25% , lot K 43737232231;
- Carbonate de calcium, lot N° MKBS0811V;
- Chlorure d'ammonium lot N° 75111;
- EDTA disodique lot : N° SZBE 3370V;
- Hexamethylemetramine lot N° STBF 0973V;
- Hydroxynaphtol bleu lot N° MKBT 0844V;
- Nitrate de potassium lot N° SZBD 165AY ;
- Noir Eriochrome T lot N° 11160701;
- Orangé de xylénol lot N° 2665538;
- Hydroxyde de sodium lot N°: SZBE 3080V.

III.2 Méthodes

III.2.1 Gluconate de Calcium

III.2.1.1 Echantillonnage

Au moment de l'échantillonnage ont été notées les informations suivantes: le nom du produit, la forme, le dosage, la codification interne, le numéro de lot, la date de fabrication, date de péremption, laboratoire de fabrication, le nombre d'unités prélevées et le site de prélèvement.

III.2.1.2 Préparations

III.2.1.2.1 Préparation des réactifs

- **EDTA 0,05M** : dissoudre 18,6 g d'édétate disodique (EDTA) dans 1000 ml d'eau pure et normaliser comme suivant le principe décrit dans l'USP Volume 36 ;
- **Acide chlorhydrique dilué** : mesurer 226 ml d'acide chlorhydrique pur dans 1000ml d'eau pure ;
- **Hydroxyde de sodium TS** : dissoudre 4,0g de NaOH dans 100 ml d'eau;
- **Acide acétique dilué (1N)** : diluer 60 ml d'acide acétique glacial dans une fiole de 1000ml et ajouter l'eau jusqu'au trait de jauge ;
- **Orangé xylénol triturate** : 1 g de orangé xylénol et 99 g de nitrate de potassium.

III.2.1.2.2 Préparation du blanc

150 ml d'eau pure+ 2 ml d'acide chlorhydrique dilué +15 ml d'EDTA (0,05M) + 15 ml d'hydroxyde de sodium + 300 mg de hydroxynaptol bleu ce qui donne une coloration bleue.

On effectue trois essais avec le blanc selon les normes de l'USP.

III.2.1.2.3 Préparation des Echantillons

Mesurer un volume de solution de gluconate de calcium équivalent à 500mg de

gluconate de calcium (environ 5,15mL pour les lots contenant 97mg de gluconate de calcium anhydre et 5,31 mL pour les lots contenant 94mg de gluconate de calcium anhydre).

III.2.1.3 Dosage

Mesurer un volume équivalent à 500 mg de gluconate de calcium, ajouter 2 mL d'HCl 3N, diluer avec l'eau jusqu'à 150mL et procéder à la sonication pendant 15mn. Ajouter 20 mL d'édétate disodique 0,05M (dans une burette de 50 ml). Ajouter 15 mL de NaOH 1N et 300 mg environ d'hydroxynaptol bleu et continuer le titrage jusqu'à obtention de la coloration bleue.

On effectue ce dosage à trois reprises selon les normes de l'USP.

III.2.1.4 Méthodes de calculs

1 ml d'édétate disodique (EDTA) VS 0,05 M est équivalent à 2,004 mg de gluconate de calcium [5] .

III.2.2 Sulfate de Magnésium

III.2.2.1 Echantillonnage

Au moment de l'échantillonnage ont été notées les informations suivantes: le nom du produit, la forme, le dosage, la codification interne, le numéro de lot, la date de fabrication, date de péremption, laboratoire de fabrication, le nombre d'unités prélevées et le site de prélèvement.

III.2.2.2 Préparations

III.2.2.2.1 Préparation des réactifs

- **EDTA 0,05M** : dissoudre 18,6 g d'édétate disodique (EDTA) dans 1000 mL d'eau pure et normaliser comme décrit dans l'USP 36 [5] ;
- **Tampon pH 10 (Chlorure d'ammonium)** : dissoudre 5,4g de Chlorure d'ammonium R dans 20mL d'eau, ajouter 35,0mL d'ammoniaque R et compléter à 100 mL avec de l'eau [23].

III.2.2.2.2 Préparation du blanc

20 ml d'édétate disodique (EDTA) 0,05M, puis 5ml de tampon pH 10 (Chlorure d'ammonium) et 100 ml d'eau distillée. Ajoutez une pincée de NET (environ 5 mg) et continuez la titration jusqu'à obtention de la coloration bleue [36].

On effectue trois essais avec le blanc selon les normes de l'USP.

III.2.2.2.3 Préparation des échantillons

Mesurer un volume de solution de sulfate de magnésium équivalent à 0,450g de sulfate de magnésium (environ 2 ml de sulfate de magnésium heptahydraté)

III.2.2.3 Dosage

Mesurer un volume équivalent à 0,450 g de sulfate de magnésium ($\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) anhydre, ajouter 20 ml d'édétate disodique (EDTA) 0,05M, puis 5ml de tampon pH 10 (Chlorure d'ammonium) et 100 ml d'eau distillée. Ajouter une pincée de NET (environ 5 mg) et continuez le titrage jusqu'à obtention de la coloration bleue.

On effectue ce dosage à trois reprises selon les normes de l'USP.

III.2.2.4 Méthodes de calculs

1ml d'édétate disodique (EDTA) 0,05M = 12,32 mg de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ [5].

III.2.3 Sulfate de Zinc

III.2.3.1 Echantillonnage

Au moment de l'échantillonnage ont été notées les informations suivantes: le nom du produit, la forme, le dosage, la codification interne, le numéro de lot, la date de fabrication, date de péremption, laboratoire de fabrication, le nombre d'unités prélevées et le site de prélèvement.

III.2.3.2 Préparations

III.2.3.2.1 Préparation des réactifs

- **EDTA 0,1M** : dissoudre 18,6 X 2 g d'édétate disodique (EDTA) dans 1000 ml d'eau pure et normaliser comme décrit dans l'USP 36 [5] ;
- **Acide chlorhydrique dilué** : mesurer 226 ml d'acide chlorhydrique pur dans 1000ml d'eau pure ;
- **Hydroxyde de sodium TS** : dissoudre 4,0g de NaOH dans 100 ml d'eau;
- **Acide acétique dilué (1N)** : diluer 60 ml d'acide acétique glacial dans une fiole de 1000ml et ajouter l'eau jusqu'au trait de jauge ;
- **Orangé xylénol triturate** : 1 g de orangé xylénol et 99 g de nitrate de potassium.

III.2.3.2.2 Préparation du blanc

150 ml d'eau pure+ 2 ml d'acide chlorhydrique dilué +15 ml d'EDTA (0,1M) + 15 ml d'hydroxyde de sodium + 300 mg de hydroxynaptol bleu c'est qui donne une coloration bleue.

On effectue trois essais avec le blanc selon les normes de l'USP.

III.2.3.2.3 Préparation des échantillons

Peser une quantité de poudre de zinc équivalente à 90 mg (environ 247mg de sulfate de zinc monohydraté) = 20 comprimés.

III.2.3.3 Uniformité de masse

Pesez individuellement 20 unités ou pour les préparations unidoses 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 mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage [29].

III.2.3.4 Dosage

Peser et broyer finement au moins 20 comprimés. Introduire une partie pesée exactement de la poudre obtenue, équivalente à 90 mg de zinc (environ 247 mg de sulfate de zinc monohydraté), dans une fiole jaugée de 200 ml. Dissoudre cette fraction de la poudre dans 15 ml d'acide acétique dilué et procéder à une sonication pendant 15mn. Diluez à 200 ml avec de l'eau et mélangez. Ajouter à la solution 50 mg d'orangé de xylénol et mélanger. Neutraliser la solution avec 2 g environ de méthénamine jusqu'à ce qu'elle vire au rose violacé. Titrer avec l'édétate disodique (EDTA) 0,1M jusqu'à ce que la couleur de la solution passe jaune [5].

On effectue ce dosage à trois reprises selon les normes de l'USP.

III.2.3.5 Méthodes de calculs

Chaque ml d'édétate disodique 0,1 M équivaut à 17,946 mg de sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ou à 6,53 mg de zinc élémentaire.

IV RESULTATS

IV.1 Gluconate de Calcium

IV.1.1 Echantillonnage

Le tableau I nous donne les résultats de l'échantillonnage pour le gluconate de calcium.

Tableau I : Echantillonnage gluconate de calcium

Nom	Code	N° Lot	Fab	Per	Lab	Qté	Origine
Gluconate de calcium 10%	GLU 310/15	18F0836	03/2012	03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	HR Tamba
Gluconate de calcium 10%	GLU 311/15	18F0826	03/2012	03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	CS Boukiling
Gluconate de calcium 10%	GLU 344/15	18F0836	03/2012	03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	PRA Tamba
Gluconate de calcium 10%	GLU 399/15	18F0826	20/03/2012	20/03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	DS R Toll
Gluconate de calcium 10%	GLU 428/15	18F0876	03/2012	03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	DS Kebemer
Gluconate de calcium 10%	GLU 444/15	18F0785	03/2012	03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	DS Bignona
Gluconate de calcium 10%	GLU 623/16	18F0836	03/2012	03/2017	Labesfal Freseus Kabi	10	HR Kaolack
Gluconate de calcium 10%	GLU 551/16	14381017	08/2012	08/2017	B Brun Melsugen Allemagne	10	PRA Fatick
Gluconate de calcium 10%	GLU 572/16	14381017	08/2012	08/2017	B Brun Melsugen Allemagne	10	PRA Kaolack

IV.1.2 Inspection visuelle et physique

A l'inspection visuelle et physique le gluconate de calcium se présente sous la forme d'un liquide blanc contenu dans un flacon en plastique.

IV.1.3 Dosage

Le tableau II présente les résultats du dosage du gluconate de calcium.

Tableau II : Résultats du dosage du gluconate de calcium injectable

Echantillon	Moyenne volume EDTA versé en mL	Masse calculée en mg	Teneur (%)	Norme USP
GLU 310/15	23,53	23,48 $\pm$ 0,02	104,4 $\pm$ 0,12	95% - 105,0%
GLU 311/15	23,72	23,67 $\pm$ 0,23	105,2 $\pm$ 0,12	95% - 105,0%
GLU 344/15	23,13	23,08 $\pm$ 0,02	102,6 $\pm$ 0,12	95% - 105,0%
GLU 399/15	24,08	24,03 $\pm$ 0,21	105,9 $\pm$ 0,14	95% - 105,0%
GLU 428/15	23,08	23,03 $\pm$ 0,02	102,4 $\pm$ 0,13	95% - 105,0%
GLU 551/16	22,97	22,92 $\pm$ 0,04	101,9 $\pm$ 0,26	95% - 105,0%
GLU 572/16	23,43	23,38 $\pm$ 0,04	103,9 $\pm$ 0,26	95% - 105,0%
GLU 623/16	23,83	23,78 $\pm$ 0,04	105,7 $\pm$ 0,26	95% - 105,0%
GLU 444/15	23,07	23,02 $\pm$ 0,09	102,3 $\pm$ 0,51	95% - 105,0%

IV.2 Sulfate de Magnésium

IV.2.1 Echantillonnage

Le tableau III présente les résultats de l'échantillonnage du sulfate de magnésium.

Tableau III : Echantillons sulfate de magnésium

Nom	Code	N° Lot	Fab	Per	Lab	Qté	Origine
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 588/16	037313	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	DS Fatick
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 570/16	037314	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA Kaolack
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 527/16	037314	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA Diourbel
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 774/16	037314	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	HR Diourbel
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 538/16	037069	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	HR Diourbel
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 578/16	037314	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA Thies
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 546/16	037314	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA Fatick
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 775/16	041591	12/2014	12/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA Fatick
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 776/16	037313	09/2014	09/2017	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA Diourbel
Sulfate de magnésium Heptahydraté 50% w/v	MAG 395/15	037313	09/2014	09/2014	Aurum Pharmaceuticals Ltd United Kingdom	05	PRA St Louis
Sulfate de magnésium BP 20%20 ml	MAG 328/15	S50312	03/2015	03/2018	Sidhaant Life Sciences Pvt.Ltd India	01	PRA Kolda
Sulfate de magnésium BP 20%20 ml	MAG 607/16	S50312	03/2015	03/2018	Sidhaant Life Sciences Pvt.Ltd India	01	CS Guiguino
Sulfate de magnésium BP 20%20 ml	MAG 624/16	S50312	03/2015	03/2018	Sidhaant Life Sciences Pvt.Ltd India	01	HR Kaolack

IV.2.2 Inspection visuelle et physique

A l'inspection visuelle et physique le sulfate de magnésium se présente sous la forme d'un liquide blanc contenu dans un flacon en verre.

IV.2.3 Dosage

Le tableau IV montre les résultats du dosage du sulfate de magnésium.

Tableau IV : Résultats de dosage de sulfate de magnésium injectable

Echantillon	Moyenne volume EDTA versé en mL	Masse calculée en mg	Teneur (%)	Norme USP
MAG 624/16	32,10	19,82 $\pm$ 0,00	100,5 $\pm$ 0,00	93%-107,0%
MAG 328/15	31,50	19,45 $\pm$ 0,00	99,58 $\pm$ 0,00	93%-107,0%
MAG 607/16	31,53	19,47 $\pm$ 0,03	98,68 $\pm$ 0,18	93%-107,0%
MAG 774/16	38,50	52,84 $\pm$ 0,00	108,6 $\pm$ 0,74	93%-107,0%
MAG 538/16	37,57	51,56 $\pm$ 0,06	105,9 $\pm$ 0,16	93%-107,0%
MAG 578/16	38,73	53,16 $\pm$ 0,06	108,3 $\pm$ 0,16	93%-107,0%
MAG 588/16	38,33	52,61 $\pm$ 0,06	108,2 $\pm$ 0,16	93%-107,0%
MAG 570/16	36,53	50,14 $\pm$ 0,06	103,1 $\pm$ 0,16	93%-107,0%
MAG 527/16	36,30	49,82 $\pm$ 0,00	102,4 $\pm$ 0,00	93%-107,0%
MAG 546/16	37,17	51,00 $\pm$ 0,06	104,9 $\pm$ 0,16	93%-107,0%
MAG 775/16	20,00	49,40 $\pm$ 0,20	101,6 $\pm$ 0,51	93%-107,0%
MAG 776/16	37,00	50,91 $\pm$ 0,00	104,7 $\pm$ 0,00	93%-107,0%
MAG 395/15	36,27	49,77 $\pm$ 0,51	102,3 $\pm$ 1,30	93%-107,0%

IV.3 Sulfate de zinc

IV.3.1 Echantillonnage

Le tableau V nous montre les résultats obtenus pour l'échantillonnage du sulfate de zinc.

Tableau V : Echantillonnage sulfate de zinc

Nom	Code	N° Lot	Fab	Per	Lab	Qté	Origine
ZinCfant® cp BP 20 mg Monohydraté	ZIN 401/15	H 36	10/2013	10/2016	Laboratoires Pharmaceutiques Rodael France	20	PRA St- Louis
ZinCfant® cp BP 20 mg Monohydraté	ZIN 773/16	H 37	11/2013	11/2016	Laboratoires Pharmaceutiques Rodael France	20	PRA St- Louis
ZinCfant® cp BP 20 mg Monohydraté	ZIN 574/16	H 37	11/2013	11/2016	Laboratoires Pharmaceutiques Rodael France	20	PRA Thiès
ZinCfant® cp BP 20mg Monohydraté	ZIN 571/16	H 37	11/2013	11/2016	Laboratoires Pharmaceutiques Rodael France	20	PRA Kaolack

IV.3.2 Inspection Visuelle et Physique

A l'inspection visuelle et physique le sulfate de zinc se présente sous la forme de comprimés blancs, ronds et sécables.

IV.3.3 Uniformité de masse des échantillons

Les résultats du test de l'uniformité de masse sont présentés dans le tableau VI :

Tableau VI : Uniformité de masse des échantillons de sulfate de zinc

Désignation	Somme	Poids moyen	Poids max	Poids min	Ecart- type	CV	Norme (PE)
ZIN 571/16	10,34g	0,54g	0,59g	0,51g	0,02g	4,22%	10%
ZIN 401/16	11,14g	0,56g	0,60g	0,52g	0,02g	4,41%	10%
ZIN 773/16	11,06g	0,55g	0,59g	0,52g	0,02g	3,89%	10%
ZIN 574/16	11,06g	0,55g	0,58g	0,52g	0,01g	2,96%	10%

IV.1.3. Dosage

Le tableau VII nous présente les résultats du dosage du sulfate de zinc.

Tableau VII : Résultats de dosage de sulfate de zinc

Echantillon	Moyenne volume EDTA versé en mL	Masse sel calculée en mg	Teneur (%)	Norme USP
ZIN 401/15	13,71	249,20 $\pm$ 0,43	101,1 $\pm$ 0,16	95% -105%
ZIN 571/16	13,72	249,20 $\pm$ 0,43	99,23 $\pm$ 0,23	95% -105%
ZIN 574/16	13,72	249,20 $\pm$ 0,43	100,3 $\pm$ 0,24	95% -105%
ZIN 773/16	13,62	247,39 $\pm$ 0,43	99,65 $\pm$ 0,15	95% -105%

V DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la qualité des médicaments essentiels à base des sels minéraux utilisés au Sénégal. Pour ce faire nous avons prélevés ces médicaments dans différentes structures sanitaires de différentes régions du pays.

Tous les échantillons étaient conformes au point de vue inspection visuelle et physique, puisqu'aucun d'entre eux n'était endommagé à la réception.

➤ Gluconate de calcium

Le Gluconate de Calcium est une solution injectable stérile de gluconate de calcium dans de l'eau pour injection. Il ne doit pas contenir moins de **95,0%** et plus de **105,0%** de la quantité totale marqué du Calcium.

Avec les lots analysés, nous avons obtenu une dose moyenne de 23,38 mg/ml soit environ **103,94 %** par rapport à la valeur théorique. Le dosage est donc conforme aux normes USP car se situant dans l'intervalle **95-105,0%**.

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par le LNCM en 2015 avec une moyenne de **103,07%** sur l'analyse de quatre (4) lots pour qui toutes les formulations testées étaient conformes aux spécifications de la pharmacopée américaine.

➤ Sulfate de magnésium

Le Sulfate de Magnésium injectable heptahydraté contient du sulfate de magnésium qui équivaut à au moins **93%** et pas plus de **107%** de la quantité marquée de $MgSO_4$.

La dose moyenne obtenue correspond à environ **105,10 %** par rapport à la valeur théorique. Le dosage de notre échantillon est donc conforme aux normes de la Pharmacopée Américaine car se situe entre **93% -107%**.

➤ Sulfate de zinc

Les essais d'uniformité de masse ont été réalisés selon les directives de la Pharmacopée Européenne [23]. Tous les échantillons étaient conformes au regard de l'essai d'uniformité de masse avec de $CV \leq 10\%$.

Nous avons obtenu avec nos échantillons un recouvrement de **100,07%** par rapport à la dose théorique. Le dosage des comprimés de Sulfate de Zinc est donc conforme car le recouvrement se situe dans l'intervalle **95-105,0%** comme le stipule la pharmacopée américaine. Ce qui confirme les résultats obtenus par le LNCM en 2015 avec sept lots analysés tous conformes et ayant une moyenne de recouvrement de **102,88%**.

CONCLUSION

Les médicaments de mauvaise qualité et les médicaments contrefaits, constituent une réelle menace non seulement pour la santé de nos populations mais aussi pour les économies de nos pays. En effet, l'utilisation de ces médicaments de mauvaise qualité est source d'échecs thérapeutiques. Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité.

Si l'application de bonnes pratiques en matière d'achat constitue la première ligne de défense pour s'assurer de la qualité des médicaments utilisés dans un pays, il faut aussi que le système de santé de celui-ci comprenne à tous les niveaux un dispositif de surveillance de la qualité des produits pour vérifier que la qualité des médicaments disponibles sur le marché est satisfaisante.

Au Sénégal, très peu d'études ont été réalisées sur la qualité des sels minéraux figurant sur la liste de médicaments essentiels. C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail qui a permis d'effectuer le contrôle rapide de la qualité de ces minéraux par titrimétrie qui est une méthode simple et non coûteuse.

Cette étude a porté sur vingt-six (26) échantillons dont : neuf (09) de gluconate de calcium, treize (13) de sulfate de magnésium et quatre (04) échantillons de sulfate de zinc. Tous ces échantillons ont été collectés dans différentes structures sanitaires du Sénégal.

Du point de vue de l'inspection physique et visuelle, tous les échantillons se sont révélés être conformes aux spécifications de l'USP.

Le dosage de la teneur en principe actif nous montre que :

- Pour le gluconate de calcium nous avons un taux de recouvrement moyen de **103,94 %** par rapport à la valeur théorique, la norme selon USP, étant comprise entre **95% et 105,0%**, ces lots sont donc conformes.

- Pour le sulfate de magnésium le taux de recouvrement moyen obtenu est de **105,10 %** par rapport à la valeur théorique et la norme de la Pharmacopée Américaine se situe entre **93% -107%**, on peut conclure que ces lots sont conformes.
- Pour le sulfate de zinc nous avons obtenu un taux de recouvrement de l'ordre de **100,07%** par rapport à la dose théorique. Le dosage des comprimés de Sulfate de Zinc est donc conforme car le recouvrement se situe dans l'intervalle **95% à 105,0%** comme le stipule la Pharmacopée Américaine.

D'une part, l'analyse de ces résultats a permis de conclure que les produits testés sont conformes pour tous les échantillons.

D'autre part, cette étude a montré la faisabilité du contrôle de qualité des médicaments à base des minéraux à l'aide de méthodes rapides, réalisées grâce des matériels (burette, bêcher) peu encombrants, peu coûteux et efficaces.

Au terme de notre étude les recommandations suivantes peuvent être formulées :

- augmenter la fréquence des prélèvements au niveau de toute la chaîne de distribution des médicaments afin de suivre les produits destinés à guérir nos malades,
- veiller au respect du circuit d'approvisionnement en médicaments de la PNA, des PRA, des HR, des DS,
- renforcer les conditions de stockage des produits pharmaceutiques par les pharmacies, les dépôts pharmaceutiques,
- réaliser un contrôle des sels minéraux tous les six mois ;
- l'utilisation des burettes à pistons motorisés permettant d'ajouter les réactifs de façon précise et reproductible.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] IRACM: Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments. ENJEUX DE LA FALSIFICATION DE MEDICAMENTS, 2016 Mai. [En ligne]. Available: <http://www.iracm.com/enjeux/#>.
- [2] S. Barbereau, «La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion,» *Medécine Tropicale*, vol. 66, n° 132, pp. 529-532, 2006.
- [3] I. O. Sidibé, «Contrôle De Qualité Des Médicaments Antipaludiques dans sept (07) régions administratives du Mali et le District de Bamako : opérationnalisation des Kits MINILABS,» Bamako, 2011.
- [4] AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, 2007. [En ligne]. [Accès le Mai 2016].
- [5] Food and Drug Administration, United States Pharmacopeia, 36 éd., USA, 2013.
- [6] Organisation Mondiale de la Santé. Médicaments prioritaires destinés aux mères et aux enfants, 2016 Mai. [En ligne]. Available: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19022fr/s19022fr.pdf>.
- [7] World Health Organization, Treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health care workers, Geneve, 2005, p. 46p.
- [8] Docteurcllic. Sels minéraux , 2016 Mai. [En ligne]. Available: <http://www.docteurcllic.com/encyclopedie/sels-mineraux.aspx>.
- [9] CADUCEE.NET. Les sels minéraux et les oligo-éléments , 2016 Juin. [En ligne]. Available: <http://www.caducee.net/Fiches-techniques/mineraux1.asp>.

- [10] Epsic, «Branches Chimiedenrees 25sels.pdf,» 2015. [En ligne]. Available: <http://www.epsic.ch/Branches/Chimie/denrees/25sels.pdf>. [Accès le Juin 2016].
- [11] B. Jacotot et J. C. Le Parco, Nutrition et alimentation, Elsevier Masson, 1994, 311p.
- [12] Doctissimo. Le magnésium en pratique , Mai 2016. [En ligne]. Available: http://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/magnesium.htm.
- [13] Passeportsanté. Magnésium, 2016 Mai. [En ligne]. Available: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=magnesium_ps.
- [14] Journal des femmes santé-médecine., 2016 Mai. [En ligne]. Available: <http://www.Journal des femmes santé-médecine..>
- [15] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Apports nutritionnels conseillés pour la population Française, 3eme éd., Paris: Tec&Doc, 2014, p. 610p.
- [16] Brack M. Le zinc, un oligoélément essentiel, 2016 Mai. [En ligne]. Available: <http://www.pharmacie-principale.ch/themes-sante/alimentation/le-zinc-un-oligoelement-essentiel>.
- [17] HURET H. Zinc : la beauté de l'intérieur, 2016 Juin. [En ligne]. Available: http://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/oligotherapie/nu_7803_zinc_peau_beaute.htm.

- [18] IUPAC Commission on Isotopic Abundances and Atomic Weights. Atomic weights of the elements archive, 2016 Mars. [En ligne]. Available: <http://www.chem.qmul.ac.uk>.
- [19] Laboratoire Aguettant. Notice Gluconate de Calcium Proamp 10% solution injectable, Lyon, p. 7p.
- [20] Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail Quebec. SULFATE DE MAGNESIUM , 2016 Juin. [En ligne]. Available: http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-simdut.aspx?no_produit=11981&langue=F#.
- [21] Aurum Pharmaceuticals Ltd, *sulfate de magnesium indications*, 2012.
- [22] Laboratoire Rodael, *Notice Sulfate de Zinc cp 20mg*, 2011.
- [23] EDQM: Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, Pharmacopée Européenne, 6e éd., Strasbourg.
- [24] M. Lukacik, R. L. Thomas et J. A. Aranda, «meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea,» *Pediatrics*, vol. 121, pp. 326-336, 2008.
- [25] World Health Organization, «Severe malnutrition: report of a consultation to review current literature,» Geneva, 2004.
- [26] OMS: Organisation Mondiale de la Santé, «Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë,» Genève, 2004.
- [27] OMS: Organisation Mondiale de la Santé, «Reduced osmolarity oral rehydration salts (ORS) formulation,» Genève, 2001.

- [28] M. M. Samama, D. Germain et P. Kamoun, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, 2008, p. 799p.
- [29] A. Le Hir, Abrégé de Pharmacie galénique, Paris, 1991.
- [30] OMS: Organisation Mondiale de la Santé, *Accès aux médicaments essentiels*, Genève, 2013.
- [31] A. Sylla, «Développement et validation d'une méthode d'analyse par électrophorèse capillaire du diclofenac : application au contrôle de qualité de médicaments vendus au Sénégal,» Dakar, 2015.
- [32] D. A. McQuarrie, P. A. Rock et E. A. Gallogly, Chimie Générale, 3 éd., Paris: De Boeck, 2013, p.1021.
- [33] G. H. Jeffery, J. Bassett, J. Mendham et R. C. Denney, Textbook of Quantitative Chemical Analysis, 5 éd., New York: Longman Scientific & Technical, 1989, p. 877p.
- [34] D. Korkmaz, *Precipitation Titration: Determination of Chloride by the Mohr Method*, 2013, p. 6p.
- [35] Metler Toledo, Les bases du titrage Théorie et pratique, Schwerzenbach, 2013, p. 40p.
- [36] Laboratoire de Chimie Analytique et Bromatologie UCAD, Fascicule TP chimie analytique 2e année Pharmacie, Dakar, 2015, p. 42p.

CONTROLE QUALITE DES MEDICAMENTS

A BASE DE SELS MINERAUX UTILISES AU SENEGAL : DOSAGE PAR

TITRIMETRIE DU GLUCONATE DE CALCIUM, DU SULFATE

RESUME

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'une des missions fondamentales du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) du Sénégal : sauvegarder la santé de populations humaines par le contrôle permanent de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés.

Pour ralentir la propagation des médicaments contrefaits et promouvoir un usage sécurisé des médicaments, il s'avère nécessaire de développer des outils de contrôle et de gestion de leur qualité.

Notre travail a pour objectifs d'évaluer la qualité de quelques médicaments à base de sels minéraux utilisés au Sénégal et de démontrer l'intérêt du dosage par titrimétrie comme outil de contrôle de cette qualité.

Cette étude a porté sur vingt-six (26) échantillons dont : neuf (09) échantillons de **gluconate de calcium**, treize (13) de **sulfate de magnésium** et quatre (04) de **sulfate de zinc**. Tous ces échantillons ont été collectés dans différentes structures sanitaires du Sénégal.

Du point de vue de l'inspection physique et visuelle, tous les échantillons sont conformes ainsi que le dosage : le gluconate de calcium avec un taux de recouvrement de **103,94 %**, le sulfate de magnésium avec **105,10 %** et le sulfate de zinc avec **100,07%**.

Au terme de ce travail, nos résultats ont montré que tous les échantillons sont conformes comparés aux normes USP.

Mots clés : Gluconate de Calcium, Sulfate de Magnésium, Sulfate de Zinc, contrôle de qualité, LNCM/ Sénégal

Dr KASSOUM DJATAOU Bahari

