

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB BLIDA-1-



FACULETÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

THÈME

**CONTRÔLE QUALITÉ DE LA LORATADINE
MATIÈRE PREMIÈRE ET DE SON PRODUIT
FINI ALLERTINE COMPRIMÉS À 10mg**

**Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : juillet 2018**

Présentée par :

- BOUCEHABA REYANE.
- BENZAID HAMIDA.
- RAHMANI NOUR EL HOUDA.

Devant le jury :

- ***Présidente :*** Dr. BENHAMIDA.S Maitre assistante en Pharmacologie.
- ***Examinatrice :*** Dr. BENAZIZ.O Maitre assistante en Pharmacie Galénique.
- ***Examineur :*** Dr. IMOUDACHE.H Maitre assistant en Chimie Minérale.
- ***Promotrice :*** Dr. GUERFI.B Maitre assistante en ChimieThérapeutique.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB BLIDA-1-



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

THÈME

**CONTRÔLE QUALITÉ DE LA LORATADINE
MATIÈRE PREMIÈRE ET DE SON PRODUIT
FINI ALLERTINE COMPRIMÉS À 10mg**

**Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session : juillet 2018**

Présentée par :

- BOUCEHABA REYANE.
- BENZAID HAMIDA.
- RAHMANI NOUR EL HOUDA.

Devant le jury :

- ***Présidente :*** Dr. BENHAMIDA.S Maitre assistante en Pharmacologie.
- ***Examinatrice :*** Dr. BENAZIZ.O Maitre assistante en Pharmacie Galénique.
- ***Examineur :*** Dr. IMOUDACHE.H Maitre assistant en Chimie Minérale.
- ***Promotrice :*** Dr. GUERFI.B Maitre assistante en ChimieThérapeutique.

Remerciement

Nous remercions le bon Dieu de nous avoir donné la volonté et la patience qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier Dr Benaziz chef du département de pharmacie faculté de médecine à l'Université Saad Dahleb de Blida.

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury chargé d'examiner la soutenance de notre projet de fin d'étude.

Il nous est particulièrement agréable de témoigner nos reconnaissances et exprimer nos profondes

gratitudes à Dr Guerf, B , pour la disponibilité qu'elle nous a accordé pour le suivi de ce travail et pour nous avoir fait part de ses précieux conseils, le respect et la sympathie dont nous fumes témoin.

Sans oublier Mr Nouas, et notre encadreuse industrielle Mme Fatiha pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et leur aide durant toute la période du travail.

Dédicace

*Avec l'aide d'ALLAH le tout puissant, qui m'a donné la force pour survivre,
ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

*Je dédie cette thèse... À la mémoire de ma petite sœur "AMIRA" qui demeurera dans
mon cœur à jamais. J'aurais tant aimé que tu sois présente.*

Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde, je t'aime, tu m'as manqué.

À mes très chers parents :

*À mon Papa, mon héros. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime 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.*

*À ma tendre Maman, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite. Tu n'as
cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, je
t'adore beaucoup.*

*Mercie pour tous, pour votre soutien et vos prières, que dieu vous protège et vous garde
et vous donne la santé, le bonheur et la longue vie.*

*À toute ma Famille, ma sœur Chaima ; mes frères Abd Elnour, Mustapha, Amir,
qui je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

*À mes chères : ma grand mère et Amti Khadidja qui m'ont accompagné par leurs
prières et douceurs, puisse Dieu vous prêter une longue vie et beaucoup de santé et de
bonheur.*

*À vous aussi mes deux chères trinômes, j'ai eu de la chance de travailler avec vous, je
vous aime et souhaite tous le bonheur.*

RAMANI Nour El Houda

Dédicace

*Je dédie cette thèse:
À Dieu mon Créateur*

*Que la Gloire te soit rendue, toi qui m'as donné la force d'arriver à la fin de ce long
parcours. Que les hommes voient et reconnaissent que tu es Grand.*

À mes chers Parents,

*À toi Papa, l'homme de ma vie, mon école et mon ange protecteur, je te respecte et
je t'aime à un point que je ne puisse pas l'exprimer,*

*À toi Maman, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma
réussite, je t'adore beaucoup;*

*je remercie Dieu de vous garder à mes côtés, Merci pour tous, pour votre soutien et
vos prières, que Dieu vous protège et vous garde et vous donne du bonheur, de la santé
et du bien.*

*À toute ma Famille, mes sœurs Nawel, Siham, Samira, Fatima et Basmala; mes
frères Rédha et Mohamed; mes nièces et mes neveux, merci pour votre foi en moi et
votre présence quand j'étais dépassée, c'est grâce à vos encouragements que je suis
arrivée ici;*

*À ma Chérie Marwa t'es ma sœur intime; à toi aussi Mina, Walaa et à tous mes
Amis, Merci de m'avoir toujours soutenu;*

À toi Khalti Bakhta, Merci pour ta présence, tes appels; tes prières pour moi;

Je vous aime et j'espère toujours vous témoigner de mon affection.

Que Dieu vous bénisse infiniment.

*À vous aussi mes deux chères trinômes, je vous aime vraiment, j'ai eu de la chance de
travailler avec vous, je vous aime et je vous souhaite tous le bonheur et le succès.*

BENZAO Hamida

Dédicace:

En guise de gratitude je dédie ce travail modeste:

*À mes chers parents qui m'ont soutenu et encouragé
tout au long de mon parcours d'étudiante afin d'arriver
à ce jour-là et récolter le fruit de mes efforts.*

*Mon fiancé, mes chères sœurs qui m'ont poussé
vers l'avant, supporté et cru en moi.*

*À Hamida ma binôme, ma copine pour tous les
moments
qu'on a vécu ces baux.*

BONCEHABA Reyane.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentations des phases contactes et effectrices de la réaction allergique.....	7
Figure 2 : Prick test et tests de provocation.....	13
Figure 3 : Synthèse de l'histamine.....	18
Figure 4 : Mécanismes de synthèse des IgE et de la libération de l'histamine.....	19
Figure 5 : Voies de synthèse et de dégradation de l'histamine et différentes voies de transduction du signal engagées par les quatre récepteurs à l'histamine.....	20
Figure 6 : Rôle régulateur de l'histamine via les récepteurs HR1 et HR2 sur la polarisation des cellules dendritiques et sur la production de l'IL-12 et de l'IL-10 dans la physiopathologie des réactions allergiques.....	23
Figure 7 : Principales propriétés du récepteur H4 de l'histamine.....	24
Figure 8 : Structure de carbinoxamine et doxylamine.....	31
Figure 9 : Développement des éthylènes diamine à partir de phenbezamine.....	32
Figure 10 : Structure chimique de quelques antihistaminiques H1 propylaminiques.....	33
Figure 11 : Structure de la cétirizine.....	33
Figure 12 : Structure de la fexofénadine.....	34
Figure 13 : Structure de l'alimémazine et de l'acépromazine.....	35
Figure 14 : Formes active et inactive du récepteur RH1.....	39
Figure 15 : Évolution de l'azatadine vers la loratadine.....	43
Figure 16 : Structure chimique développée de la loratadine.....	44
Figure 17 : Optimisation tridimensionnelle.....	44
Figure 18 : Obtention du N-tert-Butyl-3-méthylpyridine-2-carboxamide.....	45
Figure 19 : Obtention du composé A.....	46
Figure 20 : Transformation du tert-butylcarboxamide en groupement nitrile.....	46

Figure 21 : Formation du composé D.....	47
Figure 22 : Synthèse chimique de la loratadine.....	47
Figure 23 : Voie métabolique de la loratadine chez l'homme.....	49
Figure 24 : Domaines du spectre électromagnétique.....	63
Figure 25 : Modes de vibration d'une molécule.....	64
Figure 26 : Schéma d'un appareil de chromatographie HPLC.....	73
Figure 27 : Aspect de la loratadine matière première	106
Figure 28 : Solubilité de la loratadine dans l'acétone, le méthanol et l'eau.....	106
Figure 29 : Spectre IR de la matière première loratadine.....	107
Figure 30 : Spectre IR de la loratadine SCR.....	108
Figure 31 : Chromatogramme de la phase mobile.....	109
Figure 32 : Chromatogramme du diluant.....	110
Figure 33 : Chromatogramme de la solution témoin 0.8 µg/ml.	111
Figure 34 : Chromatogramme de la solution essai à 0.404 mg/ml.....	112
Figure 35 : Chromatogramme de la solution témoin à 0.409 mg/ml.	114
Figure 36 : Chromatogramme de la solution essai de loratadine à 0.404 mg/ml.	115
Figure 37 : Aspect des comprimés de l'Allertine à 10 mg.....	117
Figure 38 : Aspect des comprimés de l'Allertine à 10 mg "produit fini"	121
Figure 39 : Chromatogramme de la solution standard SCR (0.403 mg/ml).....	126
Figure 40 : Chromatogramme de la solution essai de l'Allertine comprimés (3.99 mg/ml).....	127
Figure 41 : Chromatogramme de la phase mobile... ..	128
Figure 42 : Chromatogramme du diluant.....	129

Figure 43 : Chromatogramme de la solution standard SCR à 0.8 µg/ml.....	130
Figure 44 : Chromatogramme de la solution essai de l'Alertine comprimés à 3.99 mg/ml	131
Figure 45 : Résultats d'incubation des dilutions 10 ⁻¹ dans le milieu CASO.....	132
Figure 46 : Résultats d'incubation des dilutions 10 ⁻² dans le milieu CASO.....	132
Figure 47 : Résultats d'incubation des dilutions 10 ⁻¹ dans le milieu sabouraud chloramphénicol.....	133
Figure 48 : Résultats d'incubation des dilutions 10 ⁻² dans le milieu sabouraud chloramphénicol.....	134
Figure 49 : Gélose Mac conkey après incubation	134

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récepteurs histaminiques.....	21
Tableau 2 : Principales activités biologiques de l'histamine.....	25
Tableau 3 : Les différentes familles des antihistaminiques H1	30
Tableau 4 : Classification des antihistaminiques H1 selon la structure et l'effet.....	36
Tableau 5 : Précautions d'emplois, effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications de la loratadine.....	52
Tableau 6 : Classes de solubilité selon la pharmacopée européenne 9ème édition 2017.....	60
Tableau 7 : Critères d'acceptabilité.....	77
Tableau 8 : Écarts limites en fonction de la masse des comprimés.....	81
Tableau 9 : Critères d'acceptations des impuretés pour Allertine comprimés à 10 mg.	100
Tableau 10 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques solides par voie orale selon la pharmacopée européenne 9.0 2017.....	101
Tableau 11 : Masses des 20 comprimés.....	117
Tableau 12 : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des 20 comprimés de l'Allertine à 10 mg.....	118
Tableau 13 : Tableau récapitulatif de l'étude de la friabilité des comprimés de l'Allertine à 10 mg	119
Tableau 14 : Dosage de la Loratadine SA par Spectrophotométrie à $\lambda = 246$ nm.....	120
Tableau 15 : Tableau récapitulatif de l'étude de la masse moyenne des 20 comprimés de l'Allertine à 10 mg.....	122
Tableau 16 : Résultats d'uniformité de teneur trouvée pour 10 comprimés de l'Allertine à 10 mg.....	123
Tableau 17 : Résultats du test de dissolution.....	125

LISTE DES ABREVIATIONS :

A : Absorbance.

AH : Anti histaminique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

BPF : Bonne pratique fabrication.

C : Concentration de la substance dissoute (mol/litre).

C° : Degrés Celsius.

Ca²⁺ : Calcium.

CAS : Chemical abstract service.

CASO : caséine-soja.

CD4 : Cluster de différenciation 4.

CLHP : Chromatographie liquide haute performance.

Cp : Comprimé.

CPG : Chromatographie phase gazeuse.

CYP : Cytochrome P.

D : Dosage de principe actif.

DA : Dermatite atopique.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DHT : Delayed type hypersensitivity.

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures totales.

DO : Densité optique.

ECH : Échantillon.

ECN: Européan Community Number.

ETR : Ecart type relatif.

F: Friabilité.

FCeRI : Récepteur à forte affinité pour la région FC des immunoglobulines (IgE).

FSH : Follicle-stimulating hormone.

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

H: Histamin.

HCl : Acide chlorhydrique.

H₃PO₄: Acide phosphorique.

HPLC : High Performance Liquide Chromatographique.

HR : Récepteur de l'histamine.

HS : Hyper sensibilité.

HSR : Hyper sensibilité retardé.

ICH : International Conférence on Harmonisation.

Ig : Immunoglobuline.

IL : interleukine.

IFN : Interferon.

IR : Infra rouge.

ISO : International standard organisation.

IUPAC: International Union of Pure Applied Chemistry.

LAL : Limulus amoebocyte lysate.

LT : Lymphocyte T.

LB : Lymphocyte B.

M : Mole / litre.

mg : Miligramme.

Min : Minute.

ml : millilitre.

MM : Masse moyenne.

N : Normale / litre.

nm : Nanomètre.

NPP: nombre le plus probable.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PA : Principe actif.

PAF : Platelet activating factor.

PF : Produit fini.

pH : Potentielle d'hydrogène.

Ph.Eur : Pharmacopée européenne.

Pi : Poids initial.

PP : Phosphate Pyridoxal.

SA : Substance active.

SCR : Substance chimique de référence.

SNC : Système nerveux central.

Std : Standard.

RAST : Radioallergosorbent test.

ROWE : Immunodiffusion radiale radioactive.

Th1 : Lymphocyte T helper.

Trs : Tourns.

UFC : Unité Formant Colonie.

UM : Uniformité de masse.

UNII : Unique Ingredient Identifier.

UT : Uniformité de teneur.

UV : Ultras violet.

VA : Valeur d'acceptation.

VM : Variation de masse.

µl : Microlitre.

µm : Micromètre.

λ : Longueur d'onde.

Σ : La somme.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	i
DÉDICACE.....	ii
LISTE DES FIGURES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	ix
INTRODUCTION	1
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR L'ALLERGIE.....	3
I.1 DÉFINITIONS.....	3
I.1.1 ALLERGIE.....	3
I.1.2 HYPERSENSIBILITÉ.....	3
I.1.3 ATOPIE.....	4
I.1.4 ANTIGÈNE.....	4
I.1.5 ALLERGÈNE.....	4
I.1.6 IMMUNOGLOBULINES	5
I.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLERGIE.....	5
I.2.1 MÉCANISME DE LA RÉACTION ALLERGIQUE.....	5
I.2.2 MÉDIATEURS DE LA RÉACTION ALLERGIQUE.....	7
I.3 MANIFESTATIONS CLINIQUE DE L'ALLERGIE.....	8

I.3.1 SYMPTÔMES RESPIRATOIRES DE L'ALLERGIE.....	8
I.3.1.1 Rhinite allergique.....	8
I.3.1.2 Asthme.....	9
I.3.2 SYMPTÔMES CUTANÉES.....	9
I.3.2.1 Dermatite atopique.....	9
I.3.2.2 Autres manifestation cutanées.....	10
I.3.3 SYMPTÔMES DIGESTIVES (ALLERGIE ALIMENTAIRE).....	10
I.3.3.1 Syndrome oral	10
I.3.3.2 Autres manifestations digestives.....	10
I.3.4 CHOC ANAPHYLLACTIQUE.....	11
I.4 EXPLORATION DE L'ALLERGIE (DIAGNOSTIQUE).....	11
I.4.1 PRINCIPALES EXPLORATIONS.....	11
I.4.2. TESTS.....	12
I.5 TRAITEMENT DE L'ALLERGIE.....	14
I.5.1 ÉVICTION DES ALLERGÈNES.....	14
I.5.2 TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.....	14
I.5.3 DÉSENSIBILISATION.....	16
CHAPITRE II : LES ANTIHISTAMINIQUES H1.....	17
II.1 HISTAMINE.....	17
II.1.1 HISTORIQUE.....	17
II.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
II.1.2.1 Synthèse et localisation.....	17
II.1.2.2 Métabolisme.....	18

II.1.2.3 Libération.....	19
II.1.3 RÉCEPTEURS DE L'HISTAMINE ET ACTION PHYSIOPATHOLOGIQUE.....	20
II.1.4 ACTIONS PHYSIOLOGIQUES.....	25
II.1.5 MÉDICAMENTS DU DOMAINE HISTAMINERGIQUE.....	26
II.1.5.1 Médicaments ciblant les cellules sécrétrices de l'histamine.....	26
II.1.5.2 Antagonistes des récepteurs de l'histamine.....	26
II.2 ANTIHISTAMINIQUES H1.....	28
II.2.1 HISTORIQUE.....	28
II.2.2 CLASSIFICATION.....	29
II.2.2.1 Classification selon la structure chimique.....	29
II.2.2.2 Classification selon L'effet anticholinergique.....	36
II.2.3 MÉCANISME D'ACTION.....	38
II.2.4 RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ.....	40
II.2.5 ABSORPTION ET DÉLAI D'ACTION.....	41
II.2.6 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.....	41
CHAPITRE III : ÉTUDE DE LA LORATADINE.....	43
III.1 HISTORIQUE.....	43
III.2 DÉFINITION DE LA LORATADINE.....	44
III.3 FORMULE ET STRUCTURE CHIMIQUE.....	44
III.4 NOMENCLATURE ET ENSEMBLES DE DÉNOMINATION.....	45
III.5 SYNTHÈSE CHIMIQUE DE LA LORATADINE.....	45
III.6 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.....	48
III.7 RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ.....	48

III.8 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES DE LA LORATADINE.....	48
III.8.1 PHARMACOCÉNITIQUE.....	48
III.8.2 PHARMACODYNAMIE.....	50
III.8.3 MÉCANISME D'ACTION.....	51
III.9 INDICATIONS	51
III.10 MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE.....	51
III.11 PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE INDICATIONS.....	52
III.12 GROSSESSE ET ALLAITEMENT.....	53
III.13 SURDOSAGE.....	53
CHAPITRE IV : CONTRÔLE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE.....	54
IV.1 QUALITÉ.....	54
IV.2 ASSURANCE QUALITÉ.....	54
IV.3 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION" BPF"	55
IV.4 CONTRÔLE QUALITÉ.....	55
IV.5 CONTRÔLE QUALITÉ DANS LE LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE.....	56
IV.5.1 PHYSICOCHIMIQUE.....	56
IV.5.2 MICROBIOLOGIQUE.....	56
IV.5.3 PHARMACO-TOXICOLOGIQUE.....	56
IV.6 RÉFÉRENTIELS.....	57
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	
I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA MATIÈRE PREMIÈRE.....	59

I.1.CARACTÈRES.....	59
I.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....	59
I.1.2 SOLUBILITÉ.....	59
I.2 IDENTIFICATION.....	61
I.2.1 POINT DE FUSION.....	61
I.2.2 IDENTIFICATION PAR DES MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES.....	62
I.2.2.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	62
I.2.2.2 Identification de la loratadine par spectroscopie infrarouge "IR".....	64
I.3 ESSAIS LIMITES DE LA MATIÈRE PREMIÈRE.....	65
I.3.1 PERTE À LA DESSICCATION.....	65
I.3.2 CENDRES SULFURIQUES.....	66
I.3.3 DOSAGE DES SUBSTANCES APPARENTÉES DANS LA MATIÈRE PREMIÈRE.....	67
I.3.3.1 Impuretés dans la matière première.....	67
I.3.3.2 Chromatographie liquide à haute performance CLHP ou HPLC.....	71
I.3.3.3 Dosage pratique des impuretés organiques.....	74
I.4 DÉTERMINATION DU TITRE DE LA LORATADINE	78
II. CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE DU PRODUIT SEMI FINI.....	80
II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....	80
II.2 MASSE MOYENNE.....	81
II.3 UNIFORMITÉ DE MASSE.....	81
II.4 FRIABILITÉ.....	82
II.5 RÉSISTANCE À LA RUPTURE.....	83

II.6 DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT SEMI-FINI.....	84
III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DE L'ALLERTINE PRODUIT FINI.....	87
III.1 CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE.....	87
III.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....	87
III.1.2 MASSE MOYENNE.....	87
III.1.3 UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES.....	88
III.1.4 FRIABILITÉ.....	91
III.1.5 TEST DE DISSOLUTION.....	91
III.1.6 IDENTIFICATION ET DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT FINI.....	93
III.1.7 DOSAGE DES IMPURETÉS ORGANIQUES.....	97
III.2 CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE.....	101
III.2.1 DÉNOMBREMENT BACTÉRIEN.....	101
III.2.1.1 Normes et critères d'acceptation.....	101
III.2.1.2 Méthodes de dénombrement.....	102
III.2.1.3 Précautions générales.....	103
III.2.2 CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DU PRODUIT FINI :	103
RÉSULTATS ET DISCUSSION	
I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA MATIÈRE PREMIÈRE	106
I.1.CARACTÈRES.....	106
I.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....	106
I.1.2 SOLUBILITÉ.....	106

I.2 IDENTIFICATION.....	107
I.2.1 MESURE DU POINT DE FUSION.....	107
I.2.2 IDENTIFICATION PAR SPECTROSCOPIE INFRAROUGE À TRANSFORMER DE FOURIER FTIR.....	107
I.3 ESSAIS LIMITES DE LA MATIÈRE PREMIÈRE	108
I.3.1 PERTE À LA DESSICCATION.....	108
I.3.2 CENDRES SULFURIQUES.....	109
I.3.3 DOSAGE DES SUBSTANCES APPARENTÉES DANS LA MATIÈRE PREMIÈRE	109
I.4. DÉTERMINATION DU TITRE DE LA LORATADINE.....	114
II. CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE DU PRODUIT SEMI FINI	117
II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....	117
II.2 MASSE MOYENNE.....	117
II.3 UNIFORMITÉ DE MASSE.....	118
II.4 FRIABILITÉ.....	119
II.5 RÉSISTANCE À LA RUPTURE.....	119
II.6 DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT SEMI-FINI.....	120
III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DE L'ALLERTINE PRODUIT FINI.....	121
III.1 CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE.....	121
III.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.....	121
III.1.2 MASSE MOYENNE.....	121
III.1.3 UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES.....	122
III.1.4 FRIABILITÉ.....	124

III.1.5 TEST DE DISSOLUTION.....	125
III.1.6 IDENTIFICATION ET DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT FINI.....	126
III.1.7 DOSAGE DES IMPURÉTÉS ORGANIQUES.....	128
III.2 CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE.....	132
CONCLUSION.....	135
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	I
ANNEXES.....	VIII

INTRODUCTION

L'allergie, la quatrième cause de maladie au monde selon L'OMS et qui touche le tiers de la population algérienne, est une réaction anormale du système immunitaire contre des éléments étrangers à l'organisme "allergènes", généralement inoffensifs chez les sujets normaux, qui après pénétration dans l'organisme vont le sensibiliser, et par la suite lors du deuxième contacte déclenche une réaction d'hypersensibilité médiée par plusieurs substances endogènes notamment "l'histamine".

L'histamine, amine endogène, responsable de la majorité des symptômes, la raison pour laquelle les chercheurs ont développé des médicaments qui s'opposent à ses effets dans le cadre du traitement symptomatique de l'allergie.

Les antihistaminiques H₁ sont des agonistes inverses du récepteur de l'histamine H₁ qui stabilisent la forme inactive, constituent une famille des médicaments dont la structure est très variée, et dont l'effet anti cholinergique est plus au moins marqué.

La loratadine est un antihistaminique H₁ tricyclique piperidinique à action prolongée qui présente une sélectivité partielle pour les récepteurs de l'histamine H₁, donc dépourvu de l'effet anti cholinergique, et occupe une place très importante dans le traitement de la rhinite allergique.

Le marché pharmaceutique à son large domaine ne cesse d'augmenter, de nombreux produits sont mis en forme. Ces produits ne doivent jamais et en aucun cas exposer le patient à des risques dus à une sécurité, une qualité ou une efficacité insuffisante. Et tant que la fabrication industrielle met en œuvre des produits très divers, un personnel nombreux, des machines complexes souvent associées dans des chaînes automatisées et parfois comporte un certain nombre de phases exécutants dans des ateliers différentes. Le contrôle des matières premières, des produits finis et des articles de conditionnement est obligatoire, il doit être effectué dans des laboratoires bien équipés et bien organisés, par un personnel qualifié; selon les méthodes validées et enregistrées dans le dossier de l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) en respectant les bonnes pratiques de fabrications (BPF).

Notre travail s'articule sur deux parties principales à savoir :

Partie bibliographique : Qui traite quatre chapitres, le premier comporte des généralités sur l'allergie, le deuxième traite l'histamine et les antihistaminiques H₁, le troisième est lié à la loratadine et ses différentes propriétés, alors que dans le quatrième on parle des généralités sur le contrôle qualité des produits pharmaceutiques.

Partie expérimentale : Qui consiste en premier à identifier et contrôler la qualité physico-chimique de la loratadine matière première, puis à un contrôle physico-chimique du produit semi fini Allertine comprimés à 10 mg, pour finir avec le contrôle physico-chimique et microbiologique du produit fini Allertine comprimés à 10 mg conformément aux exigences de la pharmacopée américaine USP40 NF 35 et/ou la pharmacopée européenne 9ème édition 2017.

À cet effet, nous avons appliqué plusieurs méthodes physico-chimiques, pharmaco techniques et microbiologiques, ainsi que des techniques d'analyse notamment la spectroscopie infrarouge et la spectrométrie UV-visible.

Par ailleurs l'identification, le dosage de la loratadine et le dosage de ses substances apparentés se fait par chromatographie liquide à haute performance HPLC.

Cette expérience a eu lieu au sein du laboratoire de contrôle qualité du complexe BIOTIC SAIDAL de Gué de Constantine sur une période de deux mois.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR L'ALLERGIE :

I.1 DÉFINITIONS :

I.1.1 ALLERGIE :

C'est une réaction d'hypersensibilité de l'organisme à des substances, généralement inoffensives et présentes dans l'environnement, initiée par un mécanisme immunologiques; c'est une anomalie du fonctionnement du système immunologique qui combine entre une prédisposition génétique appelé atopie et un dysfonctionnement dû aux lymphocytes T régulateurs. [30][70]

Le défaut de fonctionnement normal de ces dernières est le point clé qui déclenche la réponse immunitaire vis à vis d'un allergène qui peut se trouver dans l'air, l'alimentation ou les médicaments notamment. Le médiateur peut être une immunoglobuline (IgE ou IgG), cellulaires (lymphocytes) ou des substances chimiques telle que l'histamine, les leucotriènes ... etc. [1][70]

I.1.2 HYPERSENSIBILITÉ :

L'hypersensibilité regroupe l'ensemble des manifestations cliniques provoquées par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par les sujets normaux. [1]

Gell et Coombs ont proposé une classification en quatre types qui prévaut actuellement sur l'ancienne classification française fondée sur le temps d'apparition des symptômes après contact avec l'allergène (immédiate, intermédiaire et retardée) :

✓ Hypersensibilité de type I (HS I) :

C'est le type d'HS le plus souvent mis en cause en allergologie. Elle met en jeu les immunoglobulines E (IgE) qui induiront la dégranulation des mastocytes tissulaires ou des basophiles sanguins et la libération de différentes molécules effectrices comme l'histamine, des protéases, des cytokines ou les leucotriènes (LT). [32]

✓ Hypersensibilité de type II (HS II) :

Elle fait entrer en ligne un phénomène de cytotoxicité avec souvent destruction cellulaire. Elle fait intervenir des IgG (ou des IgM) et c'est ce processus qui est mis en cause lors des accidents transfusionnels. [32]

✓ **Hypersensibilité de type III (HS III) :**

Elle est médiée par les complexes immuns solubles, mettant en jeu les IgG et les éléments du complément, le tout entraînant des destructions tissulaires pouvant être localisées (maladie du poumon du fermier) ou généralisées (pathologies auto immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, allergie à certains antibiotiques, maladies infectieuses). [32]

✓ **Hypersensibilité de type IV (HS IV) :**

Ce type d'hypersensibilité est dite « retardée » (DHT), faisant intervenir, en particulier, les lymphocytes TH1 et entraînant une réaction de cytotoxicité 48 à 72 heures après. Elle est mise en évidence par le dosage d'interféron (IFN) produit par les lymphocytes exemple : réponse immunitaire à la tuberculose par certains tests. [32]

I.1.3 ATOPIE :

L'atopie est une prédisposition génétique à produire des IgE, qui développe des réactions d'hypersensibilité immédiate (de type I) contre des antigènes, présent dans l'environnement. La manifestation clinique la plus courante est la rhinite allergique, l'asthme, la dermatite atopique et l'allergie alimentaire se produisent moins fréquemment. La triade atopique consiste en une dermatite, une rhinite allergique et un asthme. Les personnes atopiques ont une réponse inflammatoire exagérée aux facteurs d'irritation cutanée. [11]

I.1.4 ANTIGÈNE :

Toute substance capable d'induire une réaction immunologique spécifique comportant notamment la production d'anticorps. La propriété antigénique est liée à la nature physico-chimique de la molécule et de certains de ses groupements fonctionnels. Elle appartient à toute espèce moléculaire d'origine biologique ou synthétique, qui après avoir pénétré à l'intérieur de l'organisme, ou éventuellement synthétisée par cet organisme (auto-antigènes), est reconnue par le système immunitaire. Dans ce cas, l'antigène peut réagir spécifiquement avec les structures de reconnaissance du système immunitaire. [1]

I.1.5 ALLERGÈNE :

Toute substance est potentiellement un allergène. Ce sont des antigènes entraînant une réaction allergique. Ils peuvent être contenu dans un aliment, provenir de végétaux, d'un matériel ou dans l'environnement. Ils sont assez souvent des structures protéiques immunogènes induisant, après contact avec un organisme donné, la production d'IgE et

présentant un ou plusieurs sites structurels, moléculaires constituant des déterminants allergéniques. [1][32]

L'allergène peut causer une réaction allergique par voie orale, respiratoire ou au contact de la peau ou des muqueuses. [1]

I.1.6 IMMUNOGLOBULINES (Ig) :

Les immunoglobulines (Ig) sont des anticorps synthétisés par les lymphocytes B (plasmocytes) après un premier contact avec un antigène déterminé. Ce sont des glycoprotéines de poids moléculaire assez important, de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de daltons. [32]

I.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLERGIE :

Notre système immunitaire fabrique différents types de globules blancs pour nous défendre contre les attaques des virus, des bactéries et des parasites. Une fois les agents infectieux détruits, des globules blancs appelés lymphocytes T régulateurs arrêtent la réaction immunitaire. Ces lymphocytes T régulateurs empêchent également le déclenchement d'une réaction immunitaire vis-à-vis de substances inoffensives pour l'organisme telles que les allergènes par l'induction d'une tolérance. Chez les personnes allergiques, le nombre et l'activité des lymphocytes T régulateurs est moindre et les différents types de globules blancs libèrent des substances qui entretiennent une inflammation constante au niveau du site de pénétration de l'allergène. [30]

I.2.1 MÉCANISME DE LA RÉACTION ALLERGIQUE :

La réaction allergique se décompose en deux phases :

- Une première phase de sensibilisation mais sans symptômes où l'organisme réagit de façon inadéquate à l'allergène;
- Puis une deuxième phase lors d'un nouveau contact avec l'allergène qui entraîne une réaction clinique, immédiate ou retardée.

✓ **Sensibilisation :**

La première étape est une étape de sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. Cette étape peut avoir lieu pendant la vie intra-utérine (allergènes traversant la barrière placentaire). Elle survient le plus souvent pendant la petite enfance.

Cette sensibilisation résulte de la présentation d'un allergène aux cellules lymphocytes T CD4 par des cellules spécialisées dans cette fonction : les cellules dendritiques et les cellules de langerhans de la peau. La présentation de l'allergène (des acariens, de la poussière et phanères.....) active les lymphocytes T CD4 qui se différencient en lymphocytes dites Th2 qui produisent de l'IL4 et de l'IL5. L'IL4 contribue à la différenciation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes et induit une production d'IgE par ces plasmocytes.

Les IgE produites sont spécifiques, se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes sont particulièrement abondants dans la peau, les voies aériennes et le tube digestif. C'est une des raisons pour lesquelles les manifestations allergiques sont fréquentes au niveau de ces sites.

Sur un plan clinique, cette phase est silencieuse. [62][72]

✓ **Déclenchement de la réaction allergique IgE dépendante (phase effectrice) :**

La deuxième étape est une étape effectrice responsable des manifestations allergiques, elle survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre de l'allergène. Elle se décompose elle-même en deux phases: la phase aiguë et la phase inflammatoire.

▪ **La phase aiguë :** Résulte d'une réaction d'hypersensibilité immédiate : L'allergène interagit avec les IgE préformées fixées sur les récepteurs de haute affinité pour les IgE (FCεRI) sur les mastocytes et les basophiles. Ces cellules libèrent des médiateurs contenus dans des granules (l'histamine, protéase) ou synthétisés à partir des phospholipides membranaires (leucotriènes, prostaglandines, PAF-acéter) qui sont responsables de la phase aiguë, caractérisée par une vasodilatation ,œdème , broncho-constriction et hypersécrétion muqueuse. (Figure 1)

▪ **La phase inflammatoire :** Est due à l'enrôlement local d'éosinophiles mais également de macrophages, secondaire à la libération de chimiokines par les basophiles et aussi libération des cytokines (IL-4, IL-5 et IL-13..) qui pérennisent ces réactions.

La mise en jeu de cette cascade inflammatoire explique la persistance des signes cliniques alors que le contact allergénique a cessé. [62][72]

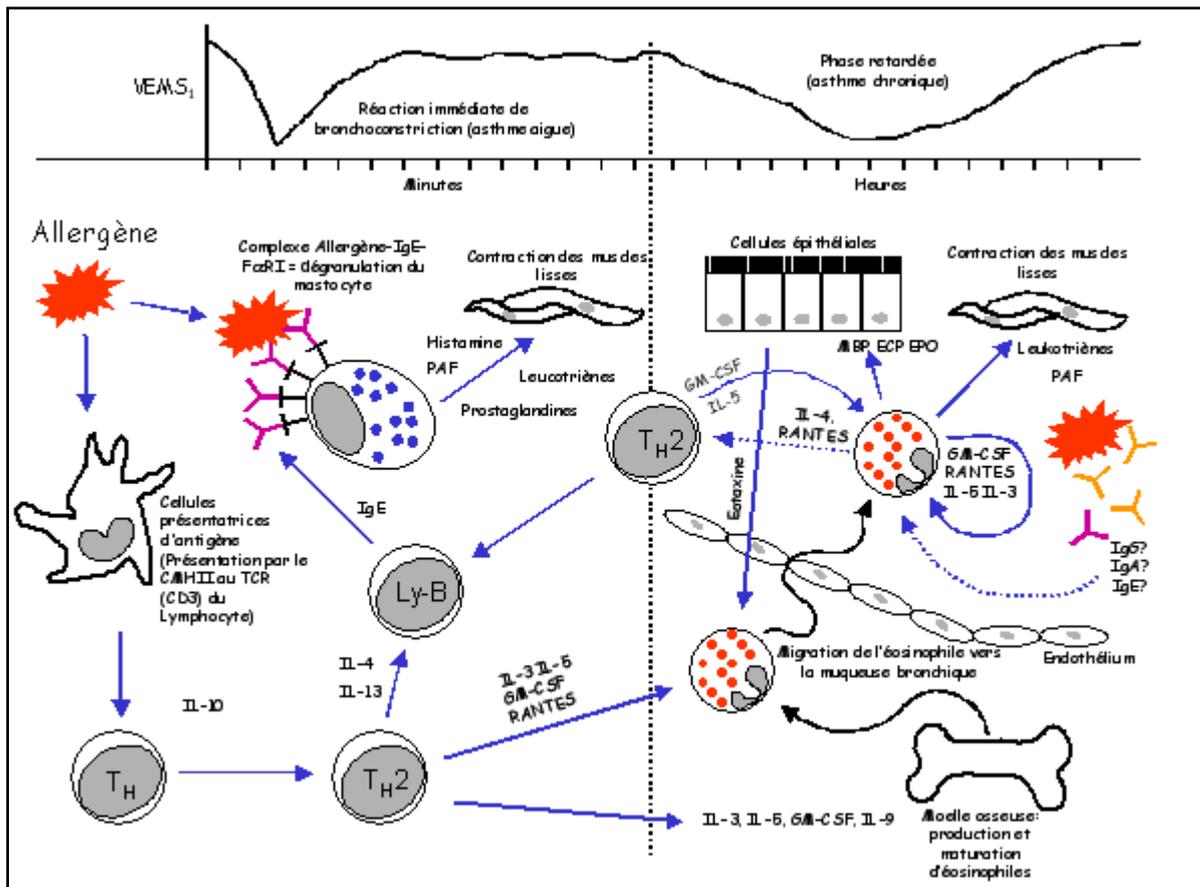


Figure 1 : Représentations des phases contactes et effectrices de la réaction allergique. [72]

1.2.2 MÉDIATEURS DE LA RÉACTION ALLERGIQUE :

Au cours de la phase effectrice de la réaction allergique, les basophiles et les mastocytes libèrent des substances chimiques ce qu'on appelle des "médiateurs". On distingue des médiateurs préformés contenus dans les granules, et des médiateurs nouvellement synthétisés. [25]

✓ Médiateurs préformés :

- **L'histamine** : Responsable des principaux symptômes, entraîne une importante dilatation des vaisseaux sanguins qui peut conduire à une chute de la pression artérielle. Elle induit également la contraction des bronches, la formation d'œdème, des démangeaisons et de l'urticaire. C'est pourquoi les traitements antihistaminiques, qui bloquent l'action de l'histamine, sont prescrits en cas d'allergie. [30]
- **Les protéases** : Sont des constituants majeurs des granules. Ce sont des enzymes biologiquement très actifs et participent à la phase aiguë et chronique des maladies allergiques. La tryptase augmente la réactivité des muscles lisses bronchiques, provoquant l'œdème avec exsudation des protéines. [25]

▪ **Les protéoglycans** : Sont des grosses molécules constituées d'un polypeptide central sur lequel s'attachent plusieurs chaînes de glycosaminoglycans responsables de leurs charges fortement négatives. Les protéoglycans les plus connus sont l'héparine qui se retrouve dans les mastocytes séreux, et le sulfate de chondroïtine, retrouvés dans les mastocytes séreux et les basophiles. Les protéoglycans jouent le rôle de matrice qui se fixe et stabilise l'histamine et les enzymes des granules; après l'exocytose, ils contrôlent la vitesse de libération des différents médiateurs. [25]

✓ **Médiateurs nouvellement synthétisés :**

▪ **Les cytokines** : Ils ont un rôle majeur dans l'inflammation chronique. On peut citer les interleukines, TNF α , l'éataxine, le Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-SCF)...etc. [25]

▪ **Les lipides pro-inflammatoires** : Ce sont des dérivés de la dégradation de l'acide arachidonique. La prostaglandine D2 (PGD2) a des effets vasodilatateurs, bronchoconstructeurs, et facilite le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Les leucotriènes sont impliqués dans le recrutement des éosinophiles. [25]

I.3 MANIFESTATIONS CLINIQUE DE L'ALLERGIE :

L'allergie peut se présenter sous différents aspects cliniques : cutanés ; respiratoires ; oculaires; digestives et généraux.

I.3.1 SYMPTÔMES RESPIRATOIRES DE L'ALLERGIE :

I.3.1.1 Rhinite allergique :

Elle est liée à une réponse IgE méditée vis-à-vis d'un allergène. Celle-ci s'accompagne de la libération de médiateurs de l'inflammation (l'histamine et les leucotriènes) et de cytokines. Ce phénomène aboutit à une inflammation de la muqueuse nasale à laquelle participent les cellules résidentes et cellules recrutées qui viennent infiltrer la muqueuse. L'activation des terminaisons nerveuses sensibles, l'extravasation plasmatique et la congestion des sinusoides veineuses contribuent également à amplifier l'inflammation. [11]

Les symptômes les plus fréquents sont des éternuements, une congestion nasale, une rhinorrhée. La congestion résulte d'un œdème de la muqueuse nasale et gêne le passage de l'air. [11]

La rhinite allergique coexiste souvent avec une conjonctivite allergique dont les principaux symptômes sont : prurit oculaire et larmoiement. [11]

Il faut penser à une rhinite par allergie aux pollens quand les signes apparaissent au printemps, mais la durée des signes est variable en fonction du type de pollen. [1]

I.3.1.2 Asthme :

C'est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes au cours de laquelle de nombreuses cellules (mastocytes, éosinophiles et lymphocytes T) sont impliquées. Il correspond à un état permanent d'hyperactivité bronchique HRB à de nombreux stimuli (irritants, allergènes, infections). Réversible chez la plupart des patients. [3]

Les symptômes les plus courants sont des épisodes récidivants d'oppression thoracique, de dyspnée sibilante, une respiration sifflante et une toux. Parmi les manifestations secondaires, on peut citer la fatigue, les changements de rythme de la respiration, une rhinorrhée ou autres symptômes nasaux, des démangeaisons au niveau de la gorge et des oreilles, et des difficultés à dormir ou à faire de l'exercice physique. [11]

Ces symptômes sont généralement précipités par l'exposition à des allergènes tels que le pollen ou les phanères animales, les substances irritantes telles que la fumée de cigarette ou le parfum, les infections virales ou bactériennes du tractus respiratoire, ou l'exercice physique, les émotions fortes telles que la colère, l'excitation et le rire peuvent également précipiter les symptômes. [11]

I.3.2 SYMPTÔMES CUTANÉES :

I.3.2.1 Dermatite atopique :

La dermatite atopique (DA) est une maladie dermatologique fréquente caractérisée par un prurit et une inflammation cutanée, Elle est déclenchée par l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. S'il n'y a pas de démangeaisons, alors il ne s'agit pas d'une dermatite atopique. La DA est parfois appelée eczéma atopique. [11]

La caractéristique essentielle est le prurit, les démangeaisons peuvent précéder les rougeurs, et le fait de se gratter pour soulager les démangeaisons peut-être la composante la plus perturbatrice de cette maladie car elles peuvent empêcher le patient de dormir ou perturber ses activités diurnes, la lichénification a lieu après des grattages répétés. [11]

La DA extrinsèque est caractérisée par une élévation des taux d'IgE en réponse à des allergènes présents dans l'environnement ou dans les aliments. Elle concerne 80 des personnes affectées et ce chiffre peut dépasser les 90 % chez les patients de moins de 2 ans. [11]

La DA intrinsèque fait référence aux 20 % de cas restants chez lesquels il n'est pas constaté d'élévation des IgE. [11]

I.3.2.2 Autres manifestations cutanées :

L'urticaire se caractérise par une plaque érythémateuse, œdémateuse, colorée ou blanche et ne prenant pas le godet. Pendant la période de quelques jours durant laquelle les lésions sont présentes, cette plaque change de taille et de forme par extension ou régression périphérique.

L'angio-œdème se caractérise par une large zone œdémateuse où se produit un exsudat de liquide dans le derme et dans les tissus sous-cutanés plus profonds, elle se manifeste le plus souvent au niveau du visage, en particulier autour de la bouche et des yeux. [11]

I.3.3 SYMPTÔMES DIGESTIVES (ALLERGIE ALIMENTAIRE) :

Une allergie ou une hypersensibilité alimentaire est une réaction non toxique dont le mécanisme est immunologique. [11]

I.3.3.1 Syndrome oral :

Ce syndrome est le plus souvent dû à une allergie aux fruits et légumes et se caractérise par des démangeaisons et un œdème limité à la bouche et à la gorge. Les patients touchés par ce syndrome sont atteints d'allergie au pollen accompagnée de réactions croisées à des fruits et légumes allergisants, on pense que ce syndrome est une forme d'urticaire de contact. [11]

I.3.3.2 Autres manifestations digestives :

Les autres manifestations digestives sont diverses. Il peut s'agir de vomissements, de douleurs abdominales et de diarrhées. L'allergie digestive peut se manifester par un syndrome de malabsorption, une stagnation pondérale, une constipation, une entéropathie exsudative, des rectorragies. [1]

I.3.4 CHOC ANAPHYLACTIQUE :

Le terme anaphylaxie fait référence à une réaction d'hypersensibilité immédiate systémique résultant de la dégranulation des mastocytes ou des basophiles médié par les IgE. Cette dégranulation libère des agents chimiques qui sont à l'origine de l'événement clinique. [11]

L'anaphylaxie est la manifestation allergique la plus grave, parfois mortelle. Elle débute souvent par des signes cutanés, urticaire et/ou angio-œdème. Puis, apparaissent rapidement des signes généraux (malaise), respiratoires (dyspnée, bronchospasme) et cardiovasculaires (hypotension, tachycardie). Les formes mineures doivent être reconnues pour éviter qu'un contact ultérieur ne déclenche un choc grave. C'est une urgence médicale qui requiert des gestes immédiats. Le traitement d'urgence fait appel à l'adrénaline par voie intramusculaire, puis au remplissage vasculaire et à l'oxygénothérapie. [1]

I.4 EXPLORATION DE L'ALLERGIE (DIAGNOSTIQUE) :

Depuis que l'on sait que les maladies allergiques sont dues à la sensibilisation puis à la réexposition allergénique, il est de pratique courante, de s'efforcer, de détecter le ou les allergènes en cause, de démontrer qu'il s'agit d'une allergie introduite par les IgE, et surtout de rattacher leur responsabilité à la genèse des symptômes. En dehors de l'anamnèse indispensable au diagnostic, le bilan allergologique comporte toujours des tests cutanés et parfois des tests de provocation spécifiques (bronchique, nasale, conjonctive, orale) ou des tests in vitro à la recherche d'IgE spécifiques où ils sont sous l'influence de l'âge et du sexe et des facteurs génétiques et environnementaux. [24]

I.4.1 PRINCIPALES EXPLORATIONS :

Les explorations de l'appareil respiratoire peuvent être classées en examens de pratique courante et examens spécialisés :

➤ **Examens de pratique courante :**

- ✓ **La radiographie télé thorax de face :** Se prend en inspiration forcée, les membres supérieurs en pronation forcée les déposés en dehors.
- ✓ **Radio scanner à rayon "x" :** Appareil démodulée composé d'un système de tomographie (qui donne des images en coupe d'un organe) et d'un ordinateur qui effectue des analyses de densité radiologique point par point. [24]

- **Examens spécialisés :** C'est l'exploration fonctionnelle respiratoire, permet de mesurer le degré d'une insuffisance respiratoire et de déterminer son mécanisme :
- ✓ **La spirométrie :** Elle a pour but d'étudier les volumes pulmonaires, les capacités pulmonaires et les débits. [17]

I.4.2. TESTS :

- **Testes cutanés :**

- ✓ **Prick-tests :**

La méthode de référence recommandée pour étudier la sensibilisation IgE-dépendante, dont le but est de détecter et quantifier la réaction liée aux IgE spécifiques fixées sur les cellules, vis-à-vis d'un ou plusieurs allergènes. (Figure 2) [91]

Principe : Lorsque le sujet est sensibilisé, les IgE spécifiques fixées sur les mastocytes cutanés reconnaissent l'allergène (acariens, pollens de graminées, pollens d'arbres ...) et entraînent l'activation de ces mastocytes la réaction d'inflammation locale provoquée peut alors être quantifiée. [91]

On teste également les allergènes dont le rôle est suggéré par les données de l'interrogatoire, le site géographique, ou la profession. [91]

Les contre-indications relatives de ce test sont : la prise d'antihistaminiques (faux négatifs), la prise de bêta-bloquants (contre-indication relative, car bloque partiellement l'effet de l'adrénaline en cas de besoin), peau anormale (eczéma) et la grossesse (uniquement pour des pricks réalisés dans le cadre d'une suspicion d'allergie médicamenteuse). [91]

- ✓ **Patch-tests :**

Sont des tests utilisés au cours d'une hypersensibilité retardée-HSR type IV (sont moins utilisés).

- **Tests de provocation :**

Ils constituent le moyen le plus sûr pour reconnaître la nature allergique d'une affection, et de tenter sa reproduction "minima " par l'introduction de l'allergène soupçonné. Cette pratique n'est pas sans danger. [62]

La réaction syndromique peut être recherchée par :

- ✓ **Tests de provocation sous cutanés (peau) :**

Ils sont utilisés par les agents microbiens et mycosiques par introduction sous cutanée, à doses croissantes selon une progression prudente jusqu'à la réaction de sur dosage.

- ✓ **Tests de provocation per os (oral) :**

Sont indispensables pour déterminer le rôle allergénique d'un aliment.

✓ **Tests de provocation par inhalation (bronchique):**

Comprennent l'étude des effets bronchiques, déterminés par l'inhalation des pneumallergènes dans l'allergie respiratoire et tout particulièrement l'asthme. (Figure 2) [62]

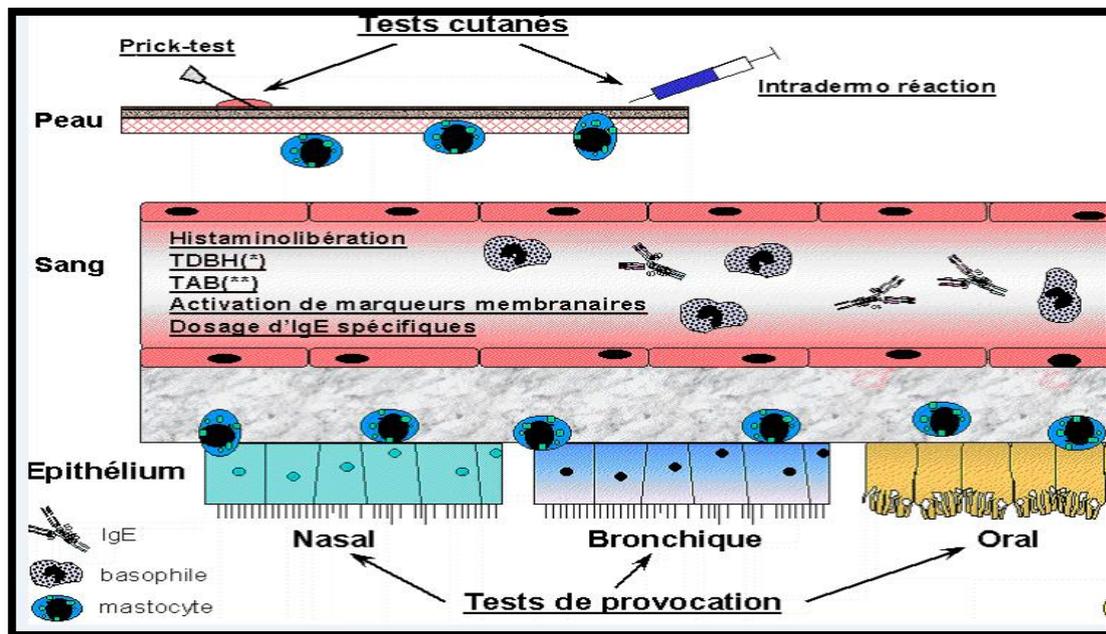


Figure 2 : Prick test et tests de provocation. [95]

➤ **Tests in vitro à la recherche d'IgE spécifiques :**

✓ **IgE sériques globales :**

Plusieurs techniques de dosage sont utilisées :

- Immunodiffusion radiale radioactive (Rowe).
- Radio immunosorbent test (RIST).

Elles permettent d'évaluer le taux d'IgE sériques globales

✓ **IgE spécifiques :**

La radioallergosorbent test (RAST) comprend des techniques de radio immunodiffusion spécifique où les tests d'hémagglutination indirecte permettent le dosage des IgE spécifiques de certains allergènes. [35]

La sensibilité des IgE spécifiques est en général inférieure à celle des tests cutanés pour le dépistage d'une sensibilisation. [74]

I.5 TRAITEMENT DE L'ALLERGIE :

Il n'existe pas un traitement unique de l'allergie. Chaque allergique peut se voir proposer un traitement adapté aux manifestations qu'elle présente. Ce traitement comporte trois volets :

- Traitement préventif par éviction des allergènes.
- Traitement médicamenteux.
- Traitement de fond, curatif, par la désensibilisation ou immunothérapie. [8]

I.5.1 EVICTION DES ALLERGÈNES :

Il faut d'abord identifier l'allergène responsable des symptômes. Ensuite, et si cela est possible, il s'agira d'éviter d'être en contact avec l'allergène en cause ou de diminuer au maximum la quantité des allergènes, les mesures d'éviction dépendent du type d'allergie (acariens, animaux, pollens, médicaments...). Un contrôle de l'environnement intérieur, des habitations et des locaux professionnels, permet de réduire l'exposition à certains allergènes. Si ces mesures d'éviction préventives sont possibles et permettent d'améliorer la fréquence et l'intensité des symptômes, elles ne font pas disparaître totalement les allergènes. [56]

I.5.2 TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX :

De nombreux médicaments peuvent soulager les allergiques et les aides à mieux supporter leurs manifestations.

✓ *Médicaments antihistaminiques :*

Les médicaments antihistaminiques s'opposent aux effets de l'histamine substance inflammatoire libérée lors de la réaction allergique. Ils sont prescrits dans différentes manifestations de l'allergie : rhinite, conjonctivite, urticaire, eczéma...mais n'ont pas d'action déterminante dans l'asthme. [56]

✓ *Médicaments corticoïdes :*

Les corticoïdes sont des médicaments présentant des propriétés anti-inflammatoires. Ils sont prescrits sous différentes formes : locales, en pulvérisation nasale, comprimés ou sous la forme inhalée dans différentes manifestations de l'allergie et dans le traitement de l'asthme. [56]

✓ ***Médicaments antileucotriènes :***

Les leucotriènes sont des médiateurs libérés lors de la réaction allergique. Les médicaments antileucotriènes s'opposent aux effets produits par ces substances. Ils sont de plus en plus utilisés dans le traitement de l'asthme et de la rhinite. [56]

✓ ***Médicaments bronchodilatateurs :***

Les médicaments bronchodilatateurs à action brève et rapide traitent la crise d'asthme en dilatant les branches resserrées lors de spasme bronchique. Le patient ressent rapidement dans la majorité des cas une amélioration très nette l'aidant à mieux respirer. [56]

Les bronchodilatateurs à longue durées d'action peuvent être utilisés comme traitement de fond de l'asthme.

✓ ***Antibiotiques :***

Les antibiotiques sont prescrits dans les surinfections des branches ou du nez. Ils sont également prescrits lors de l'apparition d'autres infections. [56]

✓ ***Anti IgE :***

Une nouvelle classe de médicament, les anti IgE, sont prescrits aux asthmatiques présentant un asthme sévère d'origine allergique. [56]

✓ ***Adrénaline :***

Parmi les antidotes de l'histamine, l'adrénaline était certainement la substance endogène la plus efficace, douée de propriétés opposées à celle de l'histamine, elle devait logiquement être promue au rôle de son antagoniste en physiologie et en thérapeutique.

C'est le traitement de choix du choc anaphylactique, est disponible sous forme kit auto-injectable pour la première urgence et sous forme d'aérosol pour les crises d'asthme. [1]

I.5.3 DÉSENSIBILISATION :

La désensibilisation, encore appelée immunothérapie spécifique ou encore vaccinothérapie des allergies, représente à ce jour le seul traitement pouvant permettre de guérir de certaines allergies.

Elle consiste en l'administration sous-cutanée ou sublinguale d'une certaine quantité d'allergène causant problème. La quantité administrée augmente graduellement jusqu'à ce qu'une dose de maintien soit atteinte. Cette dose est la dose maximale que le patient recevra et c'est cette dernière qui sera la plus efficace au traitement. [56]

CHAPITRE II : LES ANTIHISTAMINIQUES H1 :

II.1 HISTAMINE :

II.1.1 HISTORIQUE :

L'histamine est la principale substance autacoïde, neuromédiateur majeure impliqué dans les réaction allergique. Sa découverte était d'abord dans l'ergot de seigle; elle a été synthétisée par A.Windaus et W.Vogt en 1907 en tant que β -imidazolyléthylamine. [88]

Ses effets ont été étudiés pour la première fois en 1910 et 1911 par Dale (pharmacologue et physiologiste anglais 1875-1968, prix Nobel de physiologie ou de médecine de 1936) et Laidlaw à Cambridge, ils ont trouvé qu'elle produisait la contraction de l'utérus de rate, et une intense vasodilatation. Ce n'est qu'entre 1919 et 1926 que la même équipe isola l'histamine de tissus animaux, montrant qu'elle était un constituant de l'organisme. La dénomination de l'histamine fut alors proposée à partir du mot grec *histos*, "tissu". [38]

En 1919, Dale et Ritchards remarquèrent que l'injection de l'histamine produisait immédiatement un syndrome d'anaphylaxie. À la même époque, les travaux de T.Lewis (médecin anglais 1881-1945), montraient que les cellules cutanées libéraient une substance aux effets identiques à ceux de l'histamine lors de lésions des tissus et le contact avec des antigènes. Le rôle de l'histamine dans les phénomènes allergiques fut des lors admis en conclusion des travaux de médecin Français Robert Richet (1850-1935, prix Nobel en 1913) sur l'anaphylaxie, Dale et Lewis. [38]

II.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE :

II.1.2.1 Synthèse et localisation :

Cette 2-(imidazol-4-yl)éthylamine est une monoamine naturelle très répandue dans le monde animal, se trouve dans les aliments carnés avariés (poissons, pâtés, viandes faisandées). Elle provient de l'histidine par décarboxylation sous l'action de l'histidine décarboxylase, enzyme dont le cofacteur est la vitamine B6, le phosphate de pyridoxal. (Figure 3)

L'expression et l'activité de cette enzyme sont augmentées en présence d'IL-4, GM-CSF, IL-3, IL-1a, IL-12, IL-18 et TNF α suggérant une régulation cytokine-dépendante de la synthèse d'histamine. [37][53]

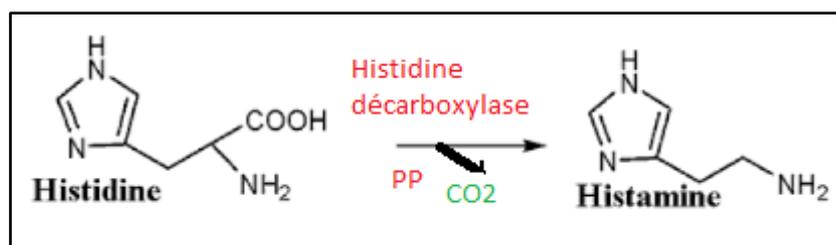


Figure 3 : Synthèse de l'histamine. [94]

L'histamine est largement distribuée dans le tissu pulmonaire, le tissu cutané et le tissu hépatique (de 20 à 50 µg/g). Elle se trouve concentrée dans les granulations des polynucléaires basophiles et des mastocytes ou elle est combinée à l'héparine et à une protéine, et aussi se trouve dans les neurones histaminergiques du cerveau, dans le tissu cutané humain et dans les cellules entérochromaffines de la paroi de l'estomac, cellules ECL, *enterochromaffins-like cells*, stimulées par la gastrine et impliquées dans la régulation de la sécrétion acide de l'estomac. [37][38]

L'histamine sérique est de 60 (+/- 23) ng/ml chez l'individu normal. Chez l'asthmatique atteint d'allergie, entre les crises, elle se situe entre 100 et 200 ng/ml, puis baisse à 20 à 30ng/l au moment des crises par dégranulation des basophiles et passage de l'histamine dans les tissus. [42]

II.1.2.2 Métabolisme :

L'histamine est inactivée dans l'organisme par trois processus enzymatiques :

- Une désamination oxydative sous l'effet d'une diamine oxydase présente dans le rein, la muqueuse intestinale, les plaquettes sanguines et à moindre degrés dans le foie et les poumons.
- Une transméthylation sur la fonction amine secondaire sous l'influence d'une N-méthyltransférase.
- Une acétylation de la fonction amine primaire qui survient dans l'intestin sous l'influence d'enzymes microbiennes. [37]

Le renouvellement de l'histamine neuronale, stockée dans les vésicules présynaptiques, est rapide, avec une demi-vie d'environ 30 minutes. Au contraire, dans les mastocytes l'histamine stockée dans les granules de sécrétion, est complexée par des interactions ioniques avec les résidus acides de divers composés co-stoqués, notamment l'héparine ou le sulfate de chondroïtine. La demi-vie dans ce cas est très longue, de l'ordre de plusieurs semaines. [38]

II.1.2.3 Libération :

L'histamine est libérée par des mécanismes immunologiques et non immunologiques. [42]

Le mécanisme principal est de type immunologique. Les mastocytes et les basophiles sont sensibilisés lorsque, les immunoglobulines type IgE s'attachent à leur membrane. Au cours des réactions allergiques un conflit entre l'antigène réintroduit dans l'organisme, et les IgE fixées sur les mastocytes, intervient et déclenche la libération d'histamine. (Figure 4) [39]

Cette libération peut aussi survenir sous l'influence de phénomènes physiques, tels que l'irritation de la peau, l'exposition au soleil ou à des radiations, ou lors de variations de température ou de pression. [39]

L'histamine est enfin libérée sous l'action de nombreux facteurs chimiques : venins, toxines, médicaments (morphine, codéine, pentamidine, tubocurarine, guanéthidine, mépéridine...), ou de réactifs pharmacologiques. [39]

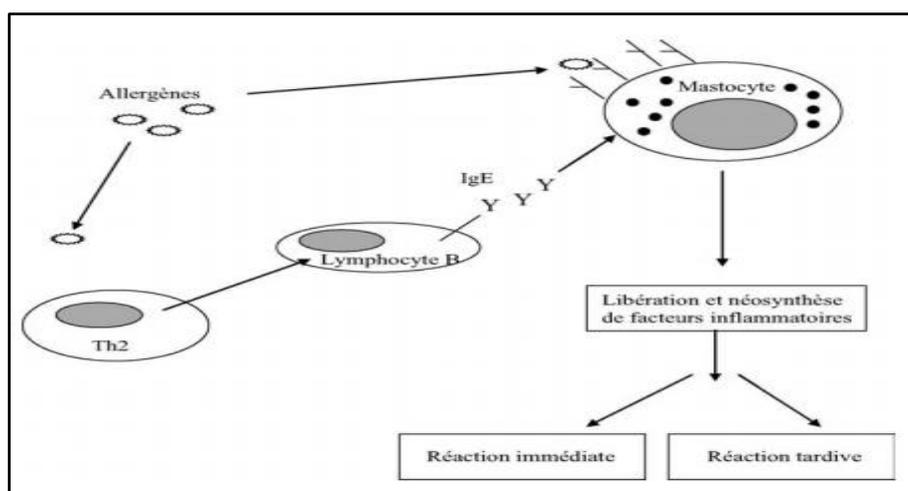


Figure 4 : Mécanismes de synthèse des IgE et de la libération de l'histamine. [39]

II.1.3 RÉCEPTEURS DE L'HISTAMINE ET ACTION PHYSIOPATHOLOGIQUE :

Les effets pharmacologiques de l'histamine sont transmis par quatre types de récepteurs membranaires : HR1, HR2, HR3 et HR4. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et en possèdent donc toutes les caractéristiques structurales : sept domaines transmembranaires, sites de glycosylation au niveau de l'extrémité N-terminale et sites de phosphorylation pour les protéines kinases A et C.

La stimulation des récepteurs HR1 et HR2 active respectivement les protéines Gq/11 et Gs, alors que les récepteurs HR3 et HR4 sont tous deux couplés à la protéine Gi/0. (Figure 5)

L'expression de ces récepteurs peut être affectée pendant la réponse immunitaire normale aussi bien que dans les maladies allergiques. [46]

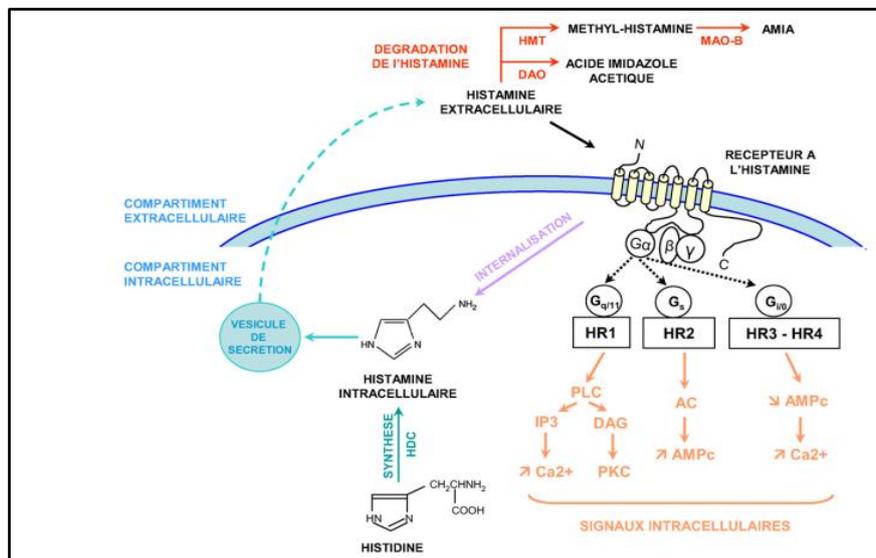


Figure 5 : Voies de synthèse et de dégradation de l'histamine et différentes voies de transduction du signal engagées par les quatre récepteurs à l'histamine. AMIA : acide méthyl-imidazole acétique ; DAO : diamine oxydase ; HDC : histidine décarboxylase ; HMT : N-méthyltransférase ; MAO-B : monoamine oxydase B ; AC : adénylatecyclase ; DAG : 1,2-diacylglycérol ; PKC : protéine kinase C ; PLC : phospholipase C ; IP3 : inositol-1,4,5-triphosp. [46]

✓ Récepteurs HR1 :

Les premiers récepteurs de l'histamine, HR1 et HR2, ont été découverts en 1966. Les récepteurs HR1, codés par le chromosome 3, sont très largement exprimés dans l'organisme (Tableau 1) aussi bien au niveau du système nerveux central, impliqués dans l'état de veille, qu'au niveau des organes périphériques où ils sont impliqués principalement dans les phénomènes allergiques. [38][53]

L'engagement du récepteur HR1 produit un signal qui active la phospholipase C (PLC), aboutissant à la formation d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) et de 1,2-diacylglycérol (DAG), ainsi qu'à une augmentation du Ca²⁺ intracellulaire. Cette augmentation au niveau du Ca²⁺ semble être responsable des différents rôles attribués à HR1 comme la production d'oxyde nitrique, la vasodilatation, la formation d'acide arachidonique à partir des phospholipides et l'augmentation de l'AMPc. [46]

Tableau 1 : Récepteurs histaminiques. [46]

Récepteurs à l'histamine	Expression	Protéine G impliquée	Signaux intracellulaires	Antagonistes ou agonistes inverses
HR1	Ubiquitaire, cellules nerveuses, cellules des muscles lisses bronchiques et vasculaires, chondrocytes, cellules endothéliales, hépatocytes, lymphocytes T et B.	Gq/11	PLC, Ca ²⁺ , PKC.	Terfenadine, Astemizole, Cetririzine, Levocetirizine, Loratadine, Desloratadine, Fexofénadine, Ebastine.
HR2	Ubiquitaire, cellules nerveuses, cellules des muscles lisses bronchiques et vasculaires, chondrocytes, cellules endothéliales, hépatocytes, lymphocytes T et B, monocytes, cellules dendritiques, éosinophiles, neutrophiles.	Gs	AC, AMPc.	Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine, Tiotidine, Zolantidine.
HR3	Système nerveux central, neurones histaminergiques, faible expression dans les tissus périphériques.	Gi/O	AMPc, Ca ²⁺ .	Thioperamide, Clobenpropit, Carboperamide, Iodoproxyfan, Ciproxyfan.
HR4	Mastocytes, basophiles, éosinophiles, cellules dendritiques, lymphocytes T, précurseurs hématopoïétiques, faible expression dans les tissus périphériques.	Gi/O	AMPc, Ca ²⁺ .	Thioperamide.

Dans le contexte des réactions inflammatoires allergiques, la stimulation des récepteurs HR₁ par l'histamine provoque une vasodilatation et une extravasation des protéines plasmatiques, la contraction des muscles lisses bronchiques, une hypersécrétion de mucus et une stimulation des terminaisons nerveuses sensibles. La stimulation des fibres C sensibles par l'histamine est probablement impliquée dans le déclenchement des éternuements et le prurit palatin lors d'une rhinite allergique et plus généralement, dans les sensations prurigineuses des pathologies cutanées impliquant l'histamine dans leur physiopathologie.

La libération des neuropeptides (*neurokinines, calcitonin generelated peptide*) contenus dans ces fibres nerveuses pourrait amplifier la réaction inflammatoire locale par leur effet vasodilatateur et par le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires. [52]

L'histamine, via les récepteurs HR₁, participe directement au recrutement des éosinophiles, en induisant l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, P-sélectine) par les cellules endothéliales, et à l'activation des éosinophiles et des macrophages. Enfin, la stimulation des récepteurs HR₁ exprimés par les cellules dendritiques interviendrait dans leur polarisation vers un phénotype (DC2) inducteur de la maturation des lymphocytes T *helper* en Th₂, notamment en réduisant la synthèse d'IL-12 et en augmentant la synthèse d'IL-10 des cellules dendritiques (Figure 6). Ces études suggèrent que l'histamine pourrait jouer un rôle complexe dans la régulation de la réponse allergique notamment au niveau de sa composante lymphocytaire T. [52]

✓ Récepteurs HR₂:

En 1972, James Black (prix Nobel 1988) montra que des récepteurs HR₂ sont impliqués dans la régulation de la sécrétion acide de l'estomac. [38]

Ces récepteurs, codés par le chromosome 5, sont ubiquitaires, se trouvent aussi dans le cœur, les mastocytes, les leucocytes basophiles, le système nerveux central, les vaisseaux et la paroi capillaire. [37][46]

La stimulation du HR₂ est couplé à des seconds messagers de type adénylatecyclase (AC) et phosphoinositide, sa stimulation aboutit tout d'abord à la formation d'AMPc (Tableau 1). [44]

On retrouve HR₁ et HR₂ dans les mêmes types cellulaires, mais il est intéressant de noter que l'histamine peut exercer des propriétés à la fois suppressives ou stimulatrices selon la présence de récepteurs HR₂ ou HR₁ respectivement. [46]

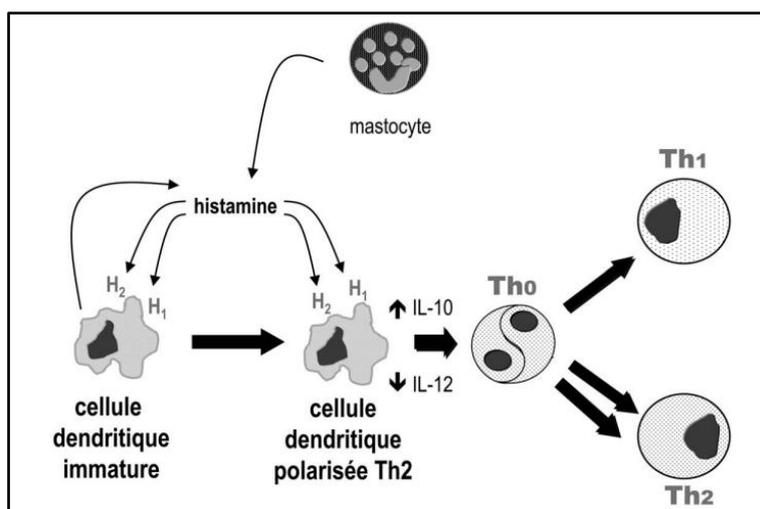


Figure 6 : Rôle régulateur de l’histamine via les récepteurs HR1 et HR2 sur la polarisation des cellules dendritiques et sur la production de l’IL-12 et de l’IL-10 dans la physiopathologie des réactions allergiques. [53]

✓ **Récepteurs HR3 :**

En 1983, les récepteurs HR3 ont été proposés en tant qu'autorécepteurs présynaptiques sur des neurones centraux. Quatre ans plus tard, des ligands sélectifs de HR3 furent définis, confirmant l'existence de ce récepteur. [38]

Ces récepteurs présynaptiques, codé par le chromosome 20, ont été identifiés au niveau des neurones cérébraux ou périphériques possédant une forte activité intrinsèque. Comme pour tous les récepteurs présynaptiques leur activation engendre une diminution de la libération de médiateur, l’histamine ou d’autres, au niveau des neurones. Des recherches sont effectuées sur des agonistes des récepteurs H3 centraux qui, du fait de leur mécanisme d’action, pourraient être des médicaments sédatifs. En périphérie, la stimulation des récepteurs H3 inhibe la libération de neuromédiateurs, notamment de tachykinines au niveau des nerfs sensitifs. [39]

✓ **Récepteurs HR4 :**

Le récepteur HR4, codé par le chromosome 18, a été découvert chez l’homme ainsi que dans d’autres espèces comme la souris, le rat et le cochon d’inde en 2000-2001 par plusieurs équipes. Ce récepteur possède une homologie avec HR3 et présente une structure génomique similaire. Cependant, ces deux récepteurs ne sont pas exprimés dans les mêmes types cellulaires (Tableau 2).

En effet, HR4 présente une forte expression dans la moelle osseuse et les cellules hématopoïétiques périphériques, mais présente une expression modérée dans la rate, le thymus, le poumon, le petit intestin, le côlon et le cœur. [38][46]

Les récepteurs H4 exercent de nombreuses fonctions pro-inflammatoires (recrutement des éosinophiles, des mastocytes, des neutrophiles et des lymphocytes T *helper*, via la production d'IL-16 par les lymphocytes T CD8) et anti inflammatoires (stimulation de la production d'IL10, diminution de la synthèse d'IgE) qui représentent un aspect nouveau et prometteur de la pharmacologie de l'histamine. (Figure 7) [53]

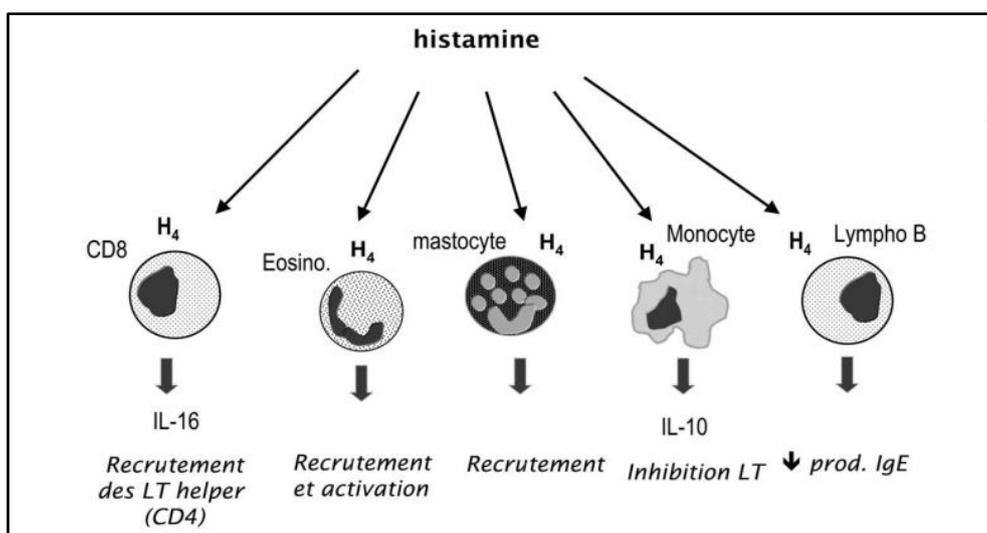


Figure 7 : Principales propriétés du récepteur H4 de l'histamine. [53]

II.1.4 ACTIONS PHYSIOLOGIQUES :

La libération de l'histamine provoque plusieurs effets différents selon le récepteur sensibilisé, ces effets sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Principales activités biologiques de l'histamine. [39]

Organes	Effets	Récepteurs		
		H1	H2	H3
Vaisseaux - Artères - Microcirculation - Veines	- Vasodilatation et HTA - Augmentation de la perméabilité des capillaires œdèmes. - Constriction	+ + +	+ + (±)	
Cœur - Force de contraction - Fréquence	- Augmentation - Accélération		+ +	
Muscles lisses - Trachéobronchique - Intestinal	- Branchoconstriction, vasodilatation— œdème - Stimulation de la motilité	+ + (± chez l'homme)		
Mastocytes, basophiles - Libération de l'histamine	- Inhibition		+	+
Glandes exocrines - Sécrétion gastrique - Sécrétion salivaire et autres glandes	- Stimulation HCl(+++) et pepsine(+) - Stimulation		+	
Systeme nerveux - Cerveaux - Nerfs périphériques (terminaisons sensorielles)	- Stimulation, inhibition - Démangeaison, douleur	+ +		+ +

II.1.5 MÉDICAMENTS DU DOMAINE HISTAMINERGIQUE :

Les médicaments du domaine histaminergique se divisent en deux:

- Médicaments ciblant les cellules sécrétrices d'histamine;
- Antagonistes des récepteurs de l'histamine. [94]

II.1.5.1 Médicaments ciblant les cellules sécrétrices de l'histamine :

✓ **Hypo histaminisants :**

La *tritoqualine*: C'est un inhibiteur de l'histidine décarboxylase, diminuant potentiellement la synthèse de l'histamine à partir de l'histidine. Elle est proposée en traitement d'appoint des affections allergiques. [38]

✓ **Anti-histaminolibérateurs :**

Ce sont des inhibiteurs de la libération de l'histamine en bloquant le flux calcique (inhibe la dégranulation du mastocyte) : *Cromoglycate disodique*; *Nedrocromil* et *Oxatomide*. [94]

II.1.5.2 Antagonistes des récepteurs de l'histamine :

✓ **Antihistaminiques H₁ :**

Les antihistaminiques H₁ sont largement utilisés en thérapeutique depuis les années 1940. Ils sont efficaces pour lutter contre les symptômes directement liés à l'histamine, dans les allergies cutanées ou nasales par exemple. Ils peuvent participer à un traitement d'appoint dans des cas d'asthme léger, mais sont peu efficaces pour lutter contre les asthmes graves en raison des multiples médiateurs en cause. [38]

Ils possèdent des effets périphériques et centraux, le but est d'éviter le maximum d'effets centraux.

En périphérie, ils n'agissent que sur les phénomènes liés à une libération d'histamine :

- Au cours des allergies de type I, ils s'opposent à la vasodilatation et à l'œdème (augmentation de la perméabilité des veinules), à la chute de tension et au choc anaphylactique;
- De même, ils suppriment les contractions des muscles lisses dues à l'histamine, notamment le bronchospasme.

Ces effets, en clinique, sont plus nets en prévention qu'en curatif.

Les effets centraux sont variables selon le degré de passage de la BHE:

- Effet sédatif important, constituant un effet principal ou secondaire selon l'utilisation;
- Effet antiémétique, anti vertigineux et antinaupathique (contre le mal des transports); ces effets sont dus au blocage des influx centripètes au niveau des récepteurs H₁ du noyau vestibulaire et du noyau du tractus solitaire. [18]

✓ Antihistaminiques H₂ :

Les antihistaminiques H₂ s'opposent aux effets stimulant de l'histamine sur la sécrétion gastrique, sur le rythme et la fréquence cardiaque et sur le relâchement de l'utérus et la rate. [37]

Les premiers antagonistes des H₂ découverts, le Burimamide et le Métiamide, sont des composés imidazolés avec une longue chaîne latérale comportant un groupement thiourée. Ces produits ne sont pas utilisés en raison de leurs effets toxiques. [21]

Le premier anti sécrétoire, mis sur le marché à la fin des années 1970, a été l'antagoniste sélectif des récepteurs H₂ la *cimétidine*, suite à la découverte de ces récepteurs en 1972. Ses propriétés antiulcéreuses ont révolutionné le traitement curatif et préventif de l'ulcère de l'estomac et de duodénum. Plusieurs antagonistes H₂ ont été rapidement proposés : *Ranitidine*, *famotadine*. [38]

✓ Antihistaminiques H₃ :

Actuellement, plusieurs études sur les antagonistes des récepteurs H₃ ont été faites et tous indiquent leur importance au cours des traitements des maladies neuropsychiatriques.

Des chercheurs ont évalué le rôle des antagonistes H₃ dans la thérapie contre les troubles de l'éveil et de la vigilance en étudiant leurs effets sur l'EEG et le cycle veille-sommeil et en les comparant à ceux induits par le "modafinil" (psychostimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique) et "les psychostimulants". Chez la souris, les antagonistes H₃ (*thiopéramide*, *ciproxifan* ou *tiprolisant*) augmentent l'éveil et les rythmes corticaux rapides comme le modafinil, mais contrairement à l'amphétamine et la caféine, leurs effets éveillants ne sont pas accompagnés de rebond de sommeil. En revanche, l'*imetit* (agoniste H₃) augmente le sommeil lent et réduit de façon dose-dépendante l'éveil induit par le *ciproxifa*; l'effet de ces deux substances dépendrait donc des récepteurs H₃. [45]

Une autre étude sur des substances antagonistes HR3 et HR4 a été faite et a fourni la première preuve de la puissance analgésique des deux antagonistes et de leurs propriétés bénéfiques pour l'efficacité de la morphine pendant la douleur neuropathique. [48]

La Bétahistine est un analogue de l'histamine, agoniste partiel HR₁, antagoniste HR₃. Elle serait vasodilatatrice sur la microcirculation de l'oreille interne (labyrinthe) et diminuerait la pression endolymphatique. Elle est indiquée dans les vertiges de ménière. Elle peut causer des bronchoconstrictions chez les asthmatiques, des troubles gastro-intestinaux, des céphalées et des éruptions cutanées. [37]

II.2 ANTIHISTAMINIQUES H₁ :

II.2.1 HISTORIQUE :

Le premier antihistaminique a été décrit par Anne-Marie Staub (1914-2012 biochimiste française) et Daniel Bovet (1907- 1992, médecin d'origine suisse; prix Nobel en 1957) en 1937 à l'institut Pasteur : le 2-isopropyl-5-méthylphénoxyéthyl-diéthylamine. Ce composé diminuait les symptômes de l'anaphylaxie chez le cobaye, et diminuait la contraction des muscles lisses induite par l'histamine. Mais sa toxicité interdit son utilisation thérapeutique. En 1944, l'équipe de Bovet proposa la *pyrilamine* ou *mépyramine*, qui demeure 60 ans plus tard l'antagoniste de référence des récepteurs H₁. La pyrilamine fut commercialisée pendant plusieurs décennies sous le nom Néo-Antergan* par Rhone-Poulenc. [38]

En 1943, George Rieveschl (1916-2007, chimiste américain) et Wilson Huber synthétisèrent à l'université de Cincinnati la diphenhydramine (Bénadryle*, Nautamine*) qui fut rapidement commercialisée par les laboratoires Parke Davis. Ces composés induisaient une somnolence mais s'opposaient aussi au mal des transports (antinaupathiques). Cette propriété fut bien démontrée par un essai réalisé en 1947 sur un navire assurant le transport des troupes d'occupation entre New York et Bremerhaven en Allemagne : 4% des soldats traités furent malades contre 25% dans le groupe témoin. Cette propriété élargissait encore le marché des antihistaminiques et de nombreux laboratoires développèrent de nouvelles molécules. Ainsi furent vite mis sur le marché la *phéniramine*, la *chlorphénéramine* (Polaramine*), la *bromphéniramine* (Dimégan*). [38]

Les antihistaminiques à noyau phénothiazine (découvert par Bernthsen en 1883) ont été synthétisés par Mosnier chez Rhone-Poulenc, aussi au début des années 1940 : La *fénéthazine*

ou Antergan*, suivis de la commercialisation, à partir de 1947, de son dérivé méthylé, la *prométhazine* ou Phénergan*. Les propriétés sédatives du Phénergan* furent à l'origine du développement du premier antipsychotique ou neuroleptique, la phénothiazine "*chlorpromazine*". [38]

Dans le début des années 1980, de nouvelles molécules ont fait leur apparition. Grâce à leur nouveau profil pharmacologique (ne traversant pas, ou peu, la barrière hémato encéphalique; meilleure affinité pour les récepteurs H₁) qui améliorait leur tolérance, les molécules antihistaminiques H₁ dites « de deuxième génération » ont progressivement remplacé les anciennes pour devenir une des classes médicamenteuses les plus prescrites. [49]

II.2.2 CLASSIFICATION :

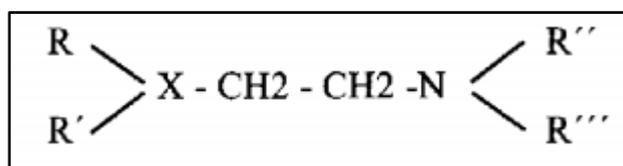
Les antihistaminiques H₁ peuvent se classer selon :

- La structure chimique;
- L'effet anticholinergique.

II.2.2.1 Classification selon la structure chimique :

Traditionnellement, ce groupe de médicaments est classé en six groupes chimiques : éthanolamines, éthylènediamines, alkylamines, pipérazines, pipéridines et phénothiazines. L'activité antihistaminique est liée au groupement éthylamine, analogue de la chaîne latérale de l'histamine. [50]

Ces produits, du moins pour les plus classiques, ressemblent à la chaîne latérale de l'histamine ; ils répondent, en effet à la formule générale :



R, R', R'', et R''' sont des radicaux divers,

X est un atome variant selon les catégories de produits (Tableau 3).

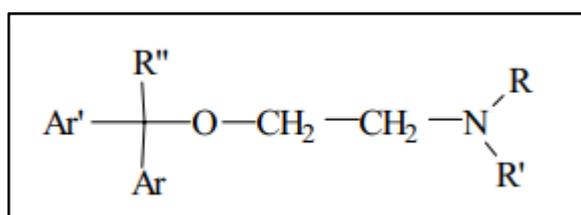
Tableau 3: Les différentes familles des antihistaminiques H₁. [26]

Nom des familles	Caractéristiques
Ethylène diamines	X = N
Ethanolamines	X = O
Alcoylamines (ou alkylamines) (en pratique propylamines)	X = C
Cyclizines ou Diéthylènediamines (ou pipérazines)	X = N avec cyclisation de la molécule
Phénothiazines	X = N relié à deux cycles benzéniques, eux-mêmes réunis par un atome de soufre
Apparentés et antidépresseurs ou neuroleptiques	Formules complexes

✓ **Ethanolamines :**

Les éthanolamines peuvent être considérer comme des dérivés de l'éthane comportant simultanément une fonction alcool et une fonction amine, les dérivés arylés de l'éthanolamine constituent une classe importante d'antihistaminiques H₁ tel que le diphenhydramine qui représente la première molécule découverte de cette classe. [64]

Les aminoalkylamines sont caractérisés par la présence d'un groupement de liaison CHO (X) et d'une chaîne à deux atomes ou trois atomes de carbone en tant que groupement de liaison entre les groupements diayle et amino tertiaire. La plupart des études indique que les énantiomères individuels diffèrent significativement dans l'activité antihistaminique. [44]



Le dérivé diphényle «diphenhydramine » a été le premier membre cliniquement utile de la série des éthanolamines.

Les exemples des drogues dans cette classe incluent : diphenhydramine, phenyltoloxamine, doxylamine, clémastine et diphénylpyraline (Figure 8).

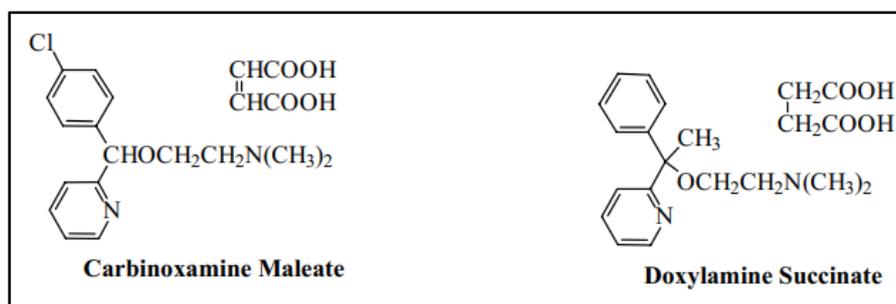
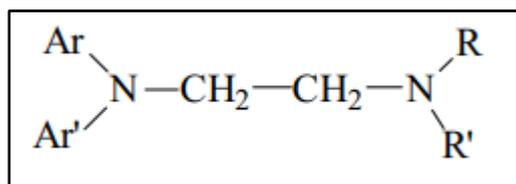


Figure 8 : Structure de carbinoxamine et doxylamine. [44]

La clémastine et la diphénylpyraline diffèrent de ce schéma structurel basique en ce que la fraction azotée basique et au moins la chaîne carbonée fait partie d'un système hétérocyclique et qu'il y a trois atomes de carbone entre les atomes d'oxygène et d'azote. [44]

✓ **Ethylènediamines :**

Les éthylènediamines sont les premiers produits antihistaminiques qui sont caractérisés par la présence d'un atome X correspond à N «Azote» et deux à trois atomes de carbone comme l'indique la formule générale ci-dessous : [26]



Tous les composés de cette série sont des diaryléthylènediamines simples à l'exception de l'antazoline dans laquelle l'amine terminale et une partie de la chaîne carbonée sont inclus dans le cadre d'un système cyclique imidazoline. Parce que cela diffère significativement dans son profil pharmacologique, l'antazoline n'est pas toujours classée comme éthylènediamine. [44]

Le développement des recherches à partir de la phenobenzamine a conduit aux dérivés de l'éthylène diamine, et donnant respectivement accès aux dérivés des cyclizines et aux phénothiazines. (Figure 9) [34]

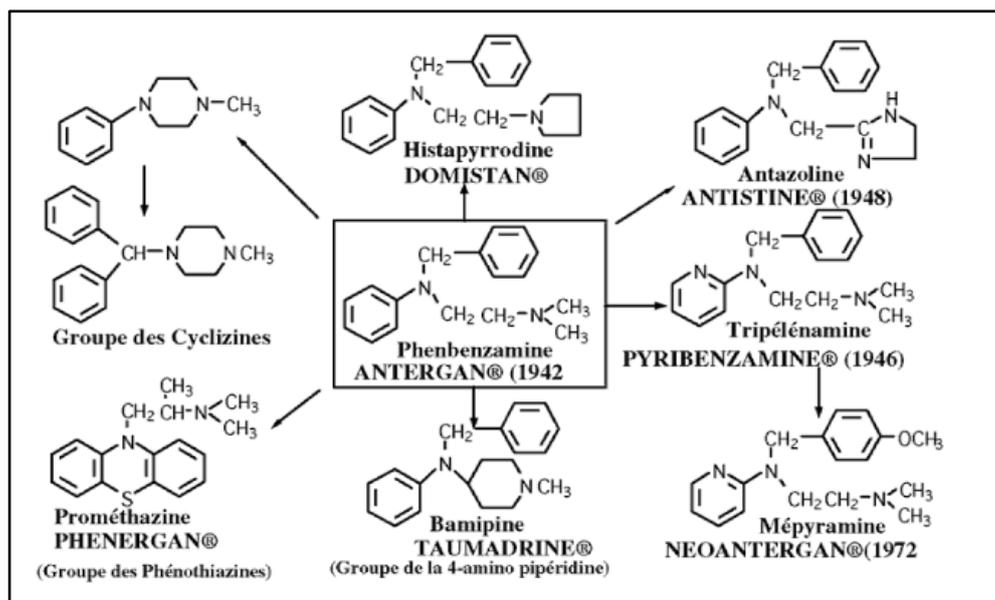


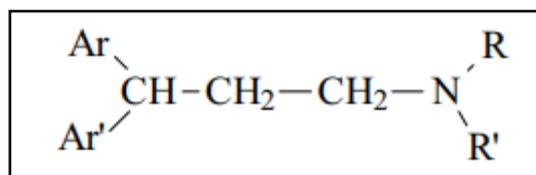
Figure 9 : Développement des éthylènes diamine à partir de phenbezamine. [34]

Principaux représentants des éthylènes diamines sont :

Phenbenzamine, Antazoline, Histapyrrodine, Mépyramine, Tripélénamine, Chlororpyramine, Méthapyrilène, Thényldiamine. [68]

✓ **Alkylamines : « propylamines »**

Les antihistaminiques de propylamine sont caractérisés structurellement par un atome de liaison de carbone sp^3 ou sp^2 avec une chaîne carbonée de deux atomes de carbone supplémentaires reliant les fractions clés de pharmacophore amino et diaryle tertiaires comme l'indique la formule générale ci-dessous :



Parmi les antihistaminiques appartenant à cette classe : Phéniramine, Bromphéniramine, Chlorphéniramine, Dexchlorphéniramine, Pyrrobutamine, Triprolidine, Diméthindène, Phenindamine. (Figure 10) [44]

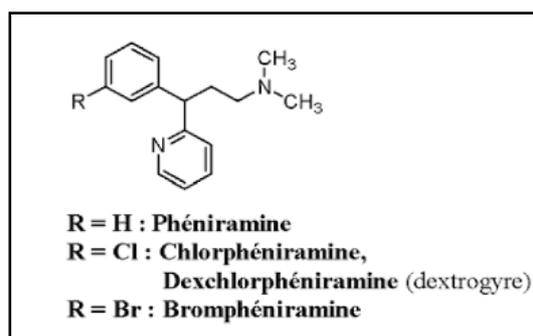
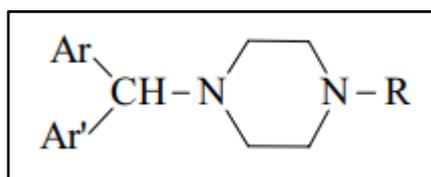


Figure 10 : Structure chimique de quelques antihistaminiques H₁ propylaminiques. [34]

✓ **Pipérazines :**

Les pipérazines ou cyclizines peuvent également être considérées comme des dérivés d'éthylènediamine ou des éthylènediamines cycliques (cyclizines), mais dans cette série le groupement de liaison (X) est un groupement CH-N et la chaîne carbonée, la fonctionnalité amine terminale ainsi que l'atome d'azote de la liaison groupe font tous partie d'un fragment pipérazine comme l'indique la formule générale ci-dessous :



Parmi les antihistaminiques appartenant à cette classe on peut citer : Hydroxyzine, Buclizine, Oxatomide; Cétirizine (Figure 11) et Lévocétirizine.

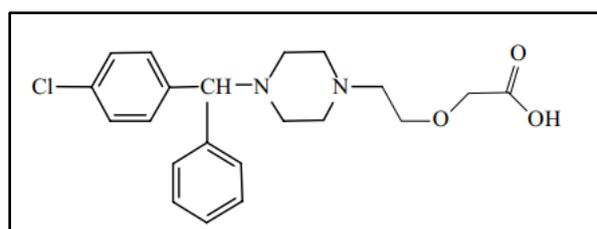


Figure 11 : Structure de la cétirizine. [44]

✓ **Pipéridines :**

C'est un composé à noyau hexagonal constitué de 5 groupes CH₂ et d'un groupe NH, présent dans de très nombreuses substances naturelles, tels les alcaloïdes à noyau tropane ainsi que dans plusieurs groupes de neuroleptiques et antihistaminiques H₁ à noyau phénothiazine, thioxanthène, butyrophénone et dans certains antidépresseurs tricycliques. [64]

Les antihistaminiques dibenzocycloheptène et heptane peuvent être considérés comme des analogues de la phénothiazine dans lequel l'atome de soufre a été remplacé par un groupe vinylique isostérique (cyproheptadine) ou pont éthyl saturé (azatadine), et l'azote du cycle est remplacé par un atome de carbone.

Les deux membres de cette série sont étroitement liés dans la structure; L'azatadine est un aza (pyridyle) isostère de la cyproheptadine dans laquelle la double liaison est réduite.

Parmi les antihistaminiques H₁ appartenant à cette classe : Fexofénadine (Figure 12); Astemizole et Loratadine.

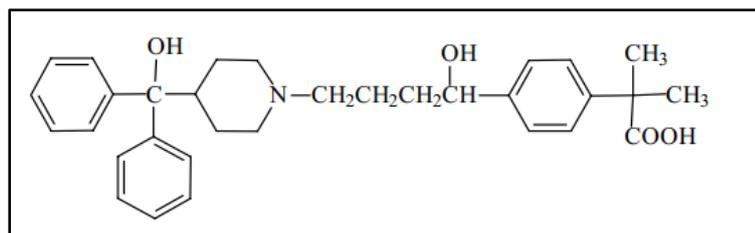
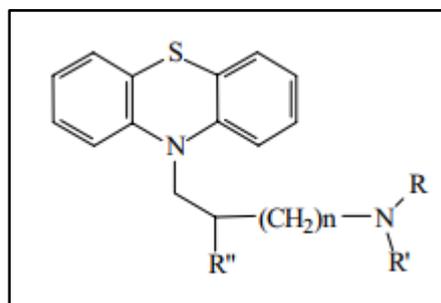


Figure 12 : Structure de la féxofénadine. [44]

✓ **Phénothiazines :**

Les phénothiazines ont la structure générale suivante :



Les dérivés de phénothiazine qui présentent des actions antihistaminiques thérapeutiquement utiles contiennent deux ou trois atomes de carbone, une chaîne alkyle ramifiée entre le système cyclique et l'atome d'azote terminal. Ceci diffère significativement de la série des antipsychotiques à base de phénothiazine dans laquelle une chaîne propyle non ramifiée est requise. (Figure 13) [44]

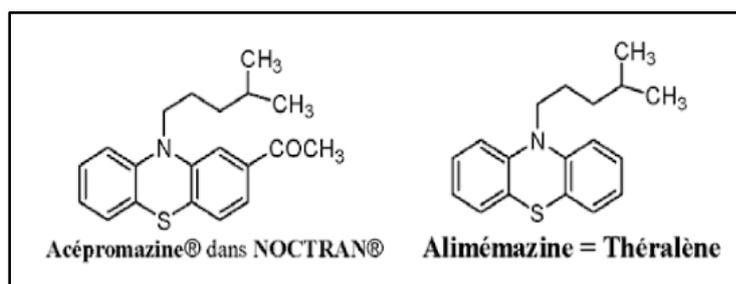


Figure 13 : Structure de l'alimémazine et de l'acépromazine. [34]

II.2.2.2 Classification selon L'effet anticholinergique :

Les antihistaminiques H₁ sont divisées de manière commode en antihistaminique de première génération et antihistaminique de deuxième génération selon leurs effets sédatifs ou pas, dû à l'action anticholinergique. (Tableau 4)

Tableau 4 : Classification des antihistaminiques H₁ selon la structure et l'effet. [41]

Familles	1ère Génération	2ème Génération
Ethylène diamines	Pyrilamine Methapyrilene Tripeleennamine Antazoline Thonzylamine	
Ethanolamines	Diphenhydramine. Doxylamine Dimenhydrinate Carbinoxamine, Clemastine, Phenyltoloxamine	
Alkylamines	Chlorphéniramine Bromophéniramine Triprolidine	Acrivastine
Pipérazine	Hydroxyzine Buclizine Oxatomide	Cétirizine Lévocécétirizine
Phénothiazines	Prométhazine	
Pipéridines	Kétotifen Cyproheptadine Azatadine Diphenylpyraline	Loratadine; Desloratadine; Fexofenedine; Mésolastine; Ebastine; Rupatadine; Astemizole; Terfenadine.

Donc on distingue :

✓ **Antihistaminiques à effet anticholinergique dit de première génération :**

Les antihistaminiques H₁ de première génération ont beaucoup d'effets qui ne sont pas imputables au blocage des effets de l'histamine, ils ont une faible sélectivité des récepteurs H₁, et interagissent souvent avec les récepteurs d'autres amines biologiques. Le grand nombre de ces effets tiens probablement à la similarité existante entre la structure générale des antagoniste H₁ et la structure des médicaments qui exercent des effets au niveau des cholinoccepteurs muscariniques, de l'adrénocepteur alpha, des récepteurs de la sérotonine et des anesthésiques locaux. Certains de ses effets ont un intérêt thérapeutique d'autres sont indésirables.

L'effet sédatif est du à la dépression du système nerveux central suite au passage de la barrière hémato encéphalique, cet effet varie parmi les différents sous groupes chimiques et aussi selon les malades. [21][38]

Physiologiquement, la libération d'histamine pendant la journée provoque l'excitation, alors que sa production diminue la nuit ce qui entraîne une réduction passive de la réponse à l'excitation. Lorsqu'ils sont pris pendant la journée, les antihistaminiques H₁ de première génération, même aux doses recommandées par les fabricants, provoquent souvent une somnolence diurne, une sédation, de la fatigue, une altération de la concentration et de la mémoire, l'affaiblissement de l'attention, de la vigilance, et de la performance sensorimotrice. [40]

L'effet anticholinergique existe avec tout les produits à forte doses mais également à dose thérapeutique pour certains *chlorpheniramine, prométhazine, diphenhydramine, mequitazine*; cette action est responsable aussi d'une réduction de la sécrétion salivaire, gastrique, intestinal et d'un ralentissement du transit digestif d'une diminution du volume et épaissement de sécrétions bronchiques de troubles de l'accommodation et de l'augmentation de la pression intra oculaire en cas de glaucome à ongle fermé. [26]

✓ **Antihistaminiques à effet non anticholinergique dit de deuxième génération :**

Les antihistaminiques de deuxième générations ont été introduits dans notre arsenal thérapeutique, dès le début des années 1980, indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques médiées par les IGE et/ou dans lesquelles intervient peu ou pas l'histamine (rhinite, conjonctivite urticaire aigue ou chronique). Ils ne traversent pas la barrière hémato encéphalique et ont une sélectivité améliorée pour les récepteurs H₁ ils sont en conséquences dépourvues d'effet sédatif : *cetirizine, levocetirizine, ebastine*. [32][36]

Ces nouveaux antihistaminiques H₁ sont essentiellement des molécules dont la biodisponibilité et l'innocuité ont été améliorées : pas d'interaction avec les cytochromes hépatiques, interactions négligeables avec les protéines de transport impliquées dans l'absorption et l'élimination (glycoprotéines P, *organic anion transporting polypeptide* (OATP)). Récemment, il a été suggéré que les antagonistes H₁ non sédatifs sont des substrats des glycoprotéines P cérébrales, qui en empêchant la pénétration cérébrale de ces molécules, limiteraient leurs effets sédatifs indésirables. [53]

II.2.3 MÉCANISME D'ACTION:

Les antihistaminiques H₁, longtemps considérés comme des antagonistes de l'histamine, c'est-à-dire des médicaments empêchant la fixation de l'histamine sur son récepteur H₁, sont en fait des agonistes inverses, c'est-à-dire des médicaments stabilisant la forme inactive du récepteur H₁. [52][53]

Ils s'opposent donc aux effets de l'histamine, notamment au niveau de la peau, des vaisseaux et des muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales. Ils inhibent ainsi l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses. [55]

Le récepteur H₁ existe en effet sous deux formes en équilibre, une forme active et une forme inactive.

La forme active, sur laquelle se fixe l'histamine où il réticule les sites sur les domaines transmembranaires III et V pour stabiliser le récepteur dans sa conformation active (Figure 14), faisant ainsi basculer l'équilibre en position de marche, stimule l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase C, libérant de l'inositol triphosphate, activant à son tour la protéine kinase C, mobilisant le calcium intracellulaire et activant à son

tour un facteur de transcription qui migre alors dans le noyau de la cellule cible pour induire la transcription des gènes de molécules pro-inflammatoires telles que les molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1, les cytokines IL6 et GMCSF et la NO synthase inducible. [22][40][52]

Les AH₁, en stabilisant la forme inactive du récepteur H₁, se lient à des sites différents que l'histamine sur le récepteur pour produire l'effet opposé. Par exemple, la cetirizine réticule les sites sur les domaines transmembranaires IV et VI pour stabiliser le récepteur dans l'état inactif et faire basculer l'équilibre vers la position d'arrêt. Leur affinité pour le récepteur H₁ varie grandement d'une molécule à l'autre mais les relations avec la puissance clinique n'existent pas. Leurs effets pourraient s'expliquer par l'inhibition du facteur de transcription et l'inhibition pour certains molécules des récepteurs autre que le récepteur H₁: [22][40][52]

Blocage des récepteurs cholinergiques, des récepteurs dopaminergiques, des canaux de sodium dans les membranes excitable surtout pour les molécules de première génération tel que prométhazine (effets anesthésiques) et des récepteurs α -adrénergiques d'où le risque de l'hypotension orthostatiques pour les molécules du groupe de la prométhazine. [20][36]

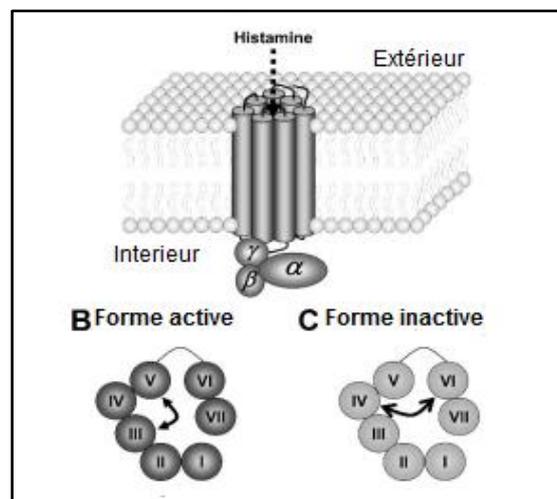
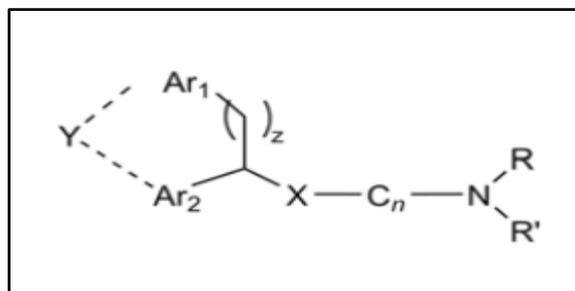


Figure14 : Formes active et inactive du récepteur RH₁. [40]

II.2.4 RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ :

Les antihistaminiques H₁ bloquent le récepteur RH₁ en agissant au moyen d'un pharmacophore commun le suivant:



Dont:

La fonction amine est basique avec des pKa compris entre 8,5 et 10 et est donc supposée être protonée lorsqu'elle est liée au récepteur.

R et R' : Sont des groupes méthyle ou des petits cycles (pyrrolidine, etc.).

Ar et Ar' : Sont des aryles, cycles aromatiques carbonés ou hétéro-cycliques, avec ou sans substituants, leurs présence est essentiel pour une affinité significative pour le récepteur H₁. De plus, plusieurs études suggèrent que ces deux fragments doivent être capables d'adopter une conformation non coplanaire l'un par rapport à l'autre pour une interaction optimale avec le récepteur H₁. La plupart des antagonistes H₁ contiennent des substituants dans l'un des noyaux aromatiques (habituellement le benzène), et ceux-ci influencent la puissance antihistaminique, ainsi que leur distribution.

X : Peut être CH-O-, N- ou CH (aminoéthers, éthylènediamines et propylamines, respectivement lorsque n = 2). Leur but est de servir principalement comme un groupe espace pour les fractions pharmacophoriques clés.

C_n est une chaîne linéaire ou une partie d'un cycle. Normalement, n = 2, bien que dans les antihistaminiques tricycliques, n soit 2 ou 3. Elle constitue avec le X le groupe "espaceur", dans certaines séries, la ramification de la chaîne carbonée entraîne une réduction de l'activité antihistaminique.

z : Peut être 0 ou 1.

Enfin, **Y** : C'est un pont (facultatif) entre les anneaux aromatiques, ce qui donnerait lieu à un système tricyclique: CH₂, NH, O, S, CH₂O, etc. Il doit être suffisamment flexible et suffisamment grand pour forcer une disposition non coplanaire des anneaux Ar₁ et Ar₂.

En outre, les variations dans les groupes diaryles, les fragments de liaison X et la nature de la substitution dans la chaîne latérale ou l'azote terminal parmi les divers médicaments expliquent les différences observées dans la puissance agoniste inverse ainsi que les profils pharmacologiques, de la biodisposition et d'effets indésirables. [20][44]

II.2.5 ABSORPTION ET DÉLAI D'ACTION :

Un antihistaminique H₁ doit idéalement avoir une action rapide, une efficacité sur le nyctémère (autorisant une prise par jour), sans effet rémanent prolongé à l'arrêt, sans tachyphylaxie.

Les effets thérapeutiques des AH₁ disponibles apparaissent souvent dès 15 à 60 min selon la molécule. La durée d'action s'étend à 24 h pour les AH₁ de 2^{ème} génération. L'effet clinique apparaît souvent avant et plusieurs heures après le pic de concentration plasmatique; de même, l'effet persiste plusieurs jours après l'arrêt de l'AH₁ et ainsi 2 à 5 jours sans traitement sont nécessaires si des tests cutanés doivent être réalisés. [52]

Des molécules de 1^{ère} génération sont disponibles par voie topique, nasale (azélastine, méquitazine) et oculaire (azélastine, lévocabastine). Leur délai d'action est plus court que celui des AH₁ oraux, mais leur durée d'action plus courte également oblige à des administrations bi-quotidiennes. [52]

II.2.6 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

Les indications générales des antihistaminiques H₁ sont dans les syndromes allergiques :

- Les dermatoses allergiques (urticaires, formes bénignes des œdèmes de Quincke, réactions locales bénignes dues aux piqûres d'insectes) et les dermatoses prurigineuses (eczéma, prurit des viroses); [7]
- Les rhinites et des rhino sinusites périodiques (rhume des foins) ou non périodiques (états infectieux) et les conjonctivites allergiques; [7]
- La prévention des phénomènes allergiques en ORL et pneumologie; [7]

Ou dans d'autres indications:

- L'asthme par leurs action bronchodilatatrice, et pour certains, effets anti cholinergiques; [7]
- Le mal des transports et les troubles vestibulaire surtout pour la scopolamine; [38]
- Les insomnies et quelque état d'anxiété; [38][55]
- L'obstruction nasale desloratadine, fexofénadine; [52]
- La toux non productives allergiques et irritatives (alimémazine); [55]
- La prémédication avant une anesthésie générale ou un traitement allergisant (chimiothérapie par exemple); [55]
- L'intolérance au froid. [55]

CHAPITRE III : ÉTUDE DE LA LORATADINE :

III.1 HISTORIQUE :

L'évolution de l'azatadine en loratadine, est un excellent exemple qui montre qu'une modification mineure de la structure moléculaire peut avoir un énorme impact sur le profil pharmacologique. [19]

En 1973, Schering-Plough ont lancé leur antihistaminique de première génération azatadine, qui a pénétré, comme toute molécule antihistaminique de la première génération, la barrière hémato-encéphalique et a causé une somnolence sévère. Un traitement simple de l'azatadine avec du chloroformate d'éthyle conduit à la dechloroloratadine, qui est presque dépourvu des effets sédatifs du SNC et sa clairance systémique se produit rapidement, avec une durée effective de seulement 6 à 8 heures. D'autre part, l'addition du substituant 8-chloro a donné de la loratadine (Figure 15), qui est quatre fois plus puissant que la dechloroloratadine, a une clairance de 18h et présente peu d'activité aux récepteurs adrénergiques ou cholénergiques et est inactive dans les modèles animaux pour évaluer les effets anticholinergiques à des doses allant jusqu'à 320 mg / kg. [19]

La loratadine a été commercialisée sur le marché mondial en 1988 en Belgique et a été homologuée aux États-Unis en tant que médicament d'ordonnance pour la rhinite allergique saisonnière en avril 1993, alors qu'elle était utilisée sans ordonnance en Canada dès 1990. Et c'était qu'au Mai 2001; la Comité consultatif sur les médicaments sans ordonnance et la Comité consultatif sur les médicaments contre les allergies pulmonaires, ont met la loratadine en vente libre. [79]

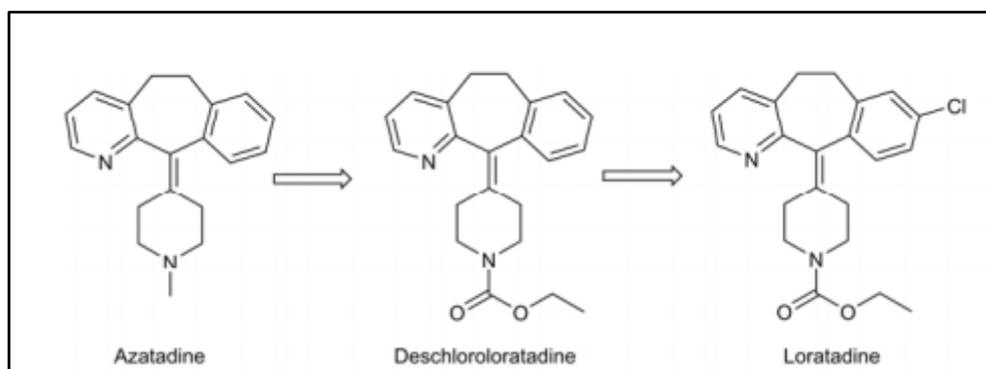


Figure 15 : Evolution de l'azatadine vers la loratadine. [20]

III.2 DÉFINITION DE LA LORATADINE :

La loratadine est un antihistaminique tricyclique piperidinique à action prolongée qui présente une sélectivité partielle pour les récepteurs de l'histamine H₁. La loratadine agit plus rapidement que l'astémizole et semble être aussi efficace que l'azatadine, la cétirizine, la chlorphéniramine, la clémastine, l'hydroxyzine et la méquitazine chez les personnes souffrant de rhinite allergique et d'urticaire chronique. En plus d'un début d'action rapide, il y a une sédation minimale associée à son utilisation et elle doit être administrée seulement une fois par jour. La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H₂. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque et ne provoque pas d'arythmies ventriculaires. [36]

III.3 FORMULE ET STRUCTURE CHIMIQUE :

La loratadine est de formule brute C₂₂H₂₃ClN₂O₂ et possède une masse molaire de 382.888g/mol. [29]

Sa formule chimique développée est la suivante : (Figures 16 et 17)

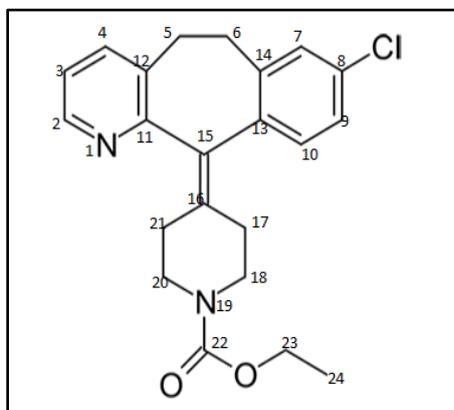


Figure 16 : Structure chimique développée de la loratadine. [47]

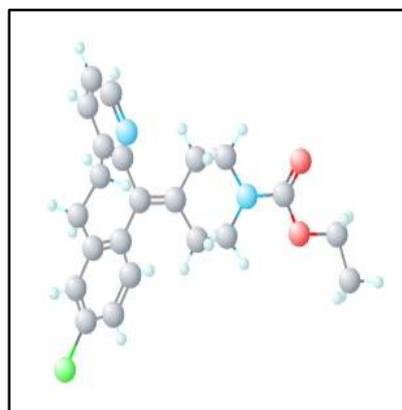


Figure 17 : Optimisation tridimensionnelle de la loratadine. [67]

III.4 NOMENCLATURE ET ENSEMBLES DE DÉNOMINATION :

- ✓ **Dénomination scientifique (UICPA) :** L'International Union of Pure and Applied Chemistry a proposé la dénomination suivante pour la loratadine : 4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-ylidène)pipéridine-1-carboxylate d'éthyle. [29]
- ✓ **Dénomination commune international (DCI) :** Loratadine. [29][63][67]
- ✓ **Numéro d'enregistrement (CAS) :** 797994-75-5. [63]
- ✓ **Noms déposés :**

NOM COMMERCIALE	FORME	DOSAGE
ALLERTINE	Comprimé	10 mg
LORADINE	Sirop	1mg/ml
TIRLOR	Comprimé	10mg
CLARYTINE	Sirop	1mg/ml

- ✓ **ECN (Européan Community Number) :** 616-734-5. [67]
- ✓ **Smiles canoniques (Simplified Molecular Input Line Entry Specification) :**
CCOC(=O)N1CCC(=C2C3=C(CCC4=C2N=CC=C4)C=C(C=C3)Cl)CC1. [67]
- ✓ **UNII (Unique Ingredient Identifier) :** 7AJO3BO7QN. [67]

III.5 SYNTHÈSE CHIMIQUE DE LA LORATADINE:

Le procédé chimique de la synthèse de la loratadine est montré par le schéma dans la figure 22.

D'abord, la réaction de Ritter de la 2-cyano-3-méthylpyridine avec du tert-butanol en présence de l'acide sulfurique concentré pour obtenir le N-tert-butyl-3-méthylpyridine-2-carboxamide (le mécanisme intéressant de la réaction de Ritter implique une attaque nucléophile de l'atome d'azote du groupe nitrile sur le cation tert-butyle). (Figure 18) [19][20]

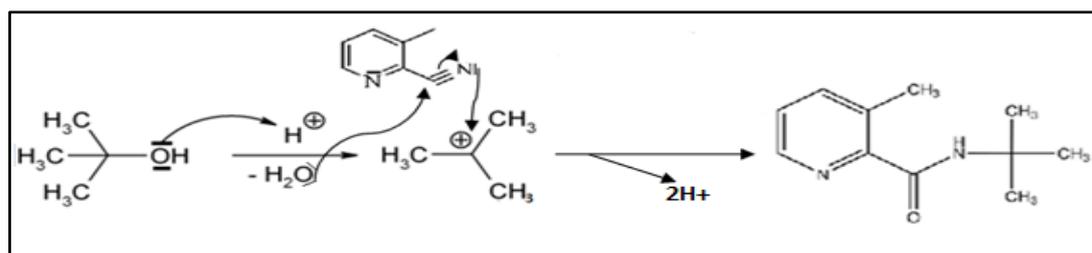


Figure 18 : Obtention du N-tert-Butyl-3-méthylpyridine-2-carboxamide.

La déprotonation du groupe méthyle de *n*-butyllithium au moyen de *n*-BuLi et des additions successives d'une quantité catalytique de bromure de sodium et de chlorure de *m*-chlorobenzyle donnent l'adduit A. La quantité catalytique de bromure de sodium conduit à une réaction de Finkelstein avec le chlorure de *m*-chlorobenzyle pour donner naissance au bromure de *m*-chlorobenzyle, qui est un meilleur électrophile pour cette réaction (Figure 19). [19][20]

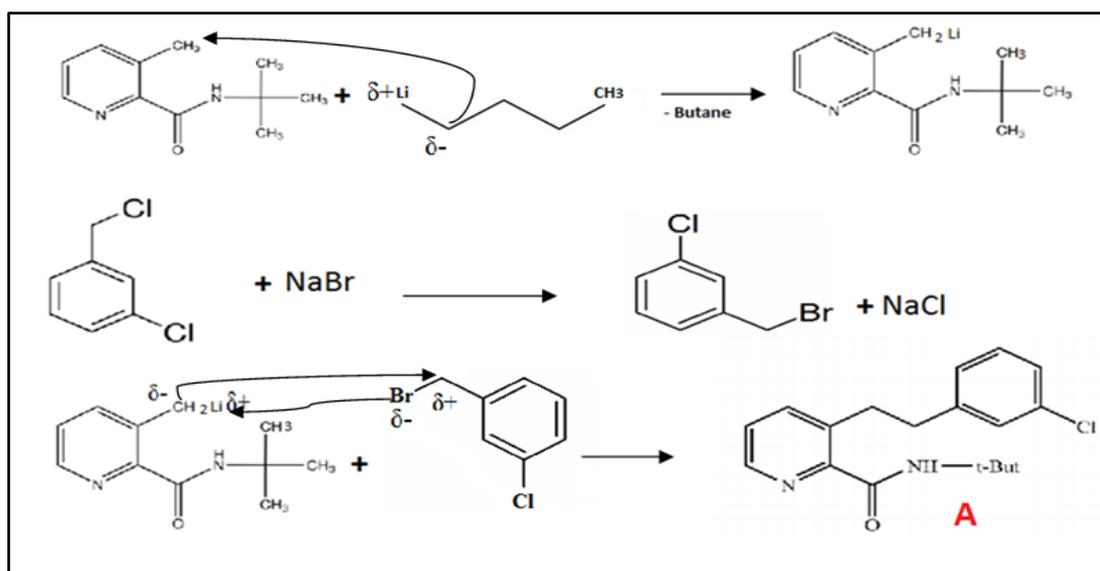


Figure 19 : Obtention du composé A.

Le reflux du composé A avec du trichlorure de phosphore (POCl_3) pendant 3 heures a transformé le tert-butylcarboxamide en groupement nitrile pour donner le composé B (Figure 20). [19][20]

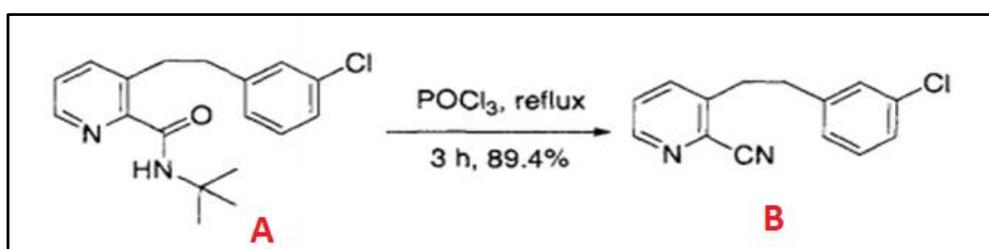


Figure 20 : Transformation du tert-butylcarboxamide en groupement nitrile.

L'addition de chlorure de *N*-méthyl-pipéridyl magnésium C au groupement nitrile de B a donné le bromure d'imine-magnésium correspondant qui a été hydrolysé pour délivrer la cétone D. (Figure 21) [19][20]

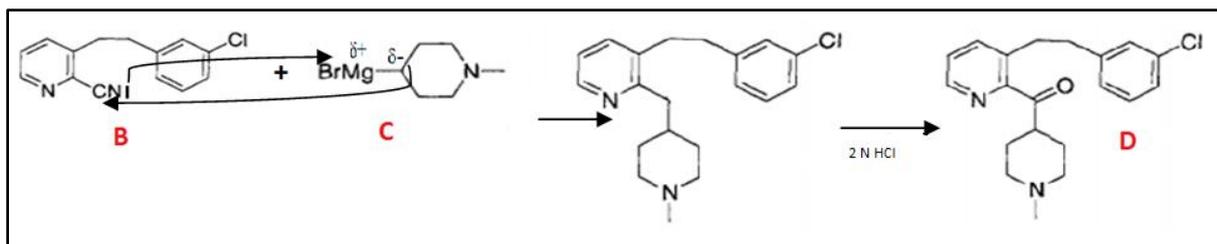


Figure 21 : Formation du composé D.

La cyclisation du composé D en utilisant un excès de super acide, composé de l'acide fluorohydrique HF et du trifluorure de bore BF₃, conduit au cycloheptène E avec un rendement de 92%.

Ce dernier composé est traité avec le chloroformiate d'éthyle à 80° C pour donner la loratadine. (Figure 22) [19][20]

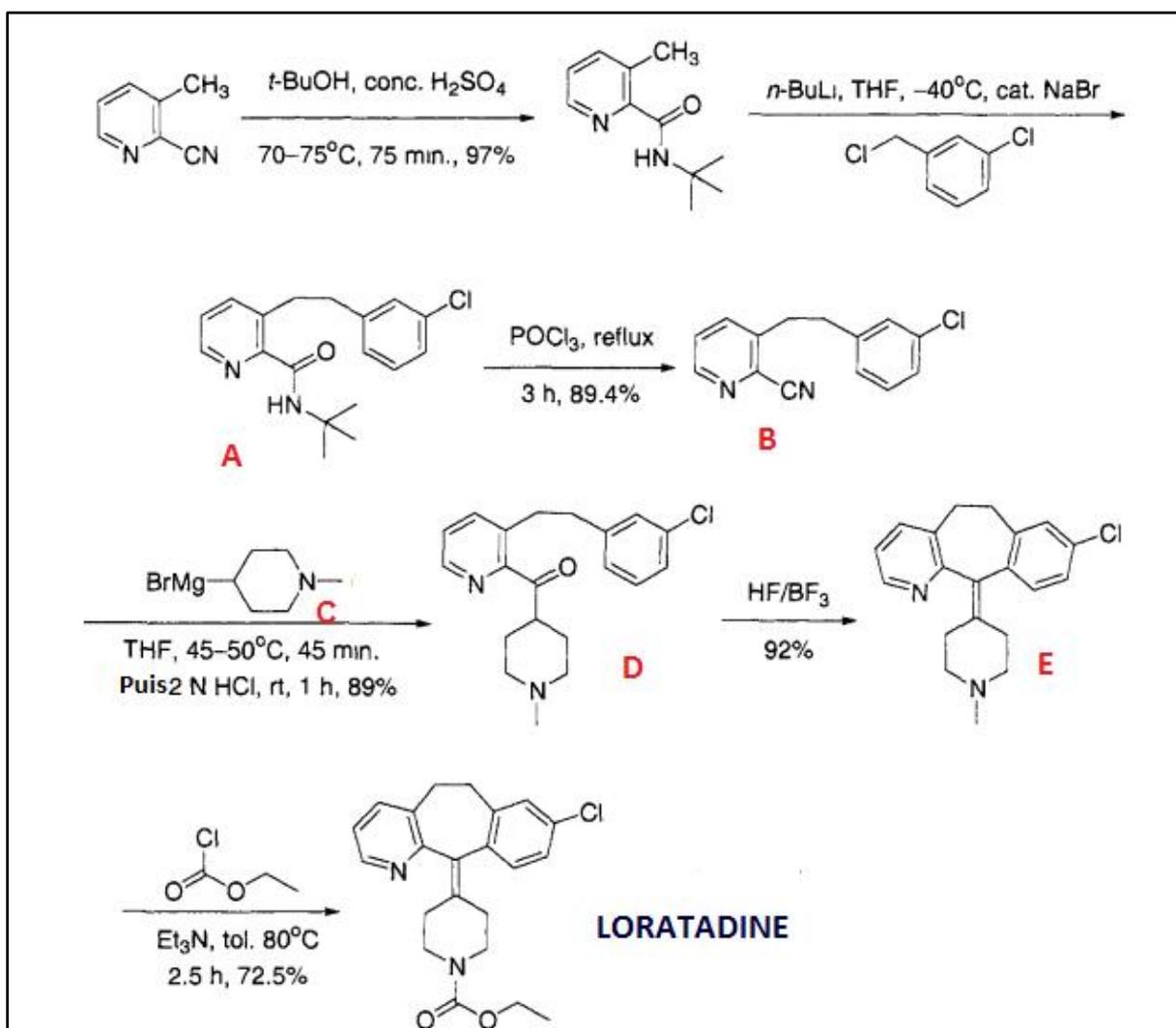


Figure 22 : Synthèse chimique de la loratadine. [19]

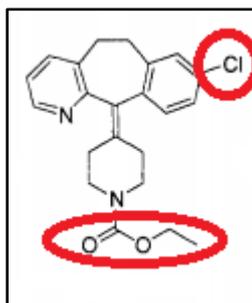
III.6 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES :

La loratadine a l'aspect: d'une poudre cristalline, blanche, ou sensiblement blanche, elle est pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le méthanol. Son poids moléculaire est de 382.888 g/mol, son point de fusion est compris entre : 132-137°C et un coefficient de partage est de 5.20 à pH=7.4. Il comporte 27 atomes lourds, aucun carbone asymétrique et 2 liaisons rotatives. [28][29][67]

III.7 RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ :

La loratadine possède deux caractères spécifiques à elle :

- **Groupe carbo-éthoxy lié au groupement azote de la pipéridine** qui lui confère la propriété d'absence d'effet sédatif ;
- **Chlore sur le noyau benzénique** responsable de la longue durée d'action. [71]



III.8 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES DE LA LORATADINE :

III.8.1 PHARMACOCÉNITIQUE :

✓ Absorption :

Après administration par voie orale, la loratadine est rapidement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, les concentrations plasmatiques maximales de la loratadine et desloratadine sont atteintes (T_{max}) entre 1 à 1,5 heure et 1,5 à 3,7 heures après l'administration. [33][89]

L'ingestion concomitante de nourriture peut entraîner un léger retard à l'absorption de la loratadine sans conséquence sur l'effet clinique. [89]

✓ **Distribution :**

La liaison de la loratadine aux protéines circulantes est intense (97 % à 99 %), alors que celle du métabolite est plus modérée (73 % à 76 %). Il est distribué principalement au foie, aux poumons, au tractus gastro-intestinal, à la bile et les demi-vies de distribution de la loratadine et de son métabolite actif sont d'environ 1 et 2 heures respectivement. [33][89]

✓ **Métabolisme :**

la loratadine subit un important effet de premier passage hépatique, par métabolisation essentielle par les CYP3A4 et CYP2D6. Le principal métabolite, la desloratadine, est pharmacologiquement actif et responsable en grande partie de l'effet clinique. [89]

La biodisponibilité de la loratadine et de son métabolite actif est dose-dépendante (Figure 23). [89]

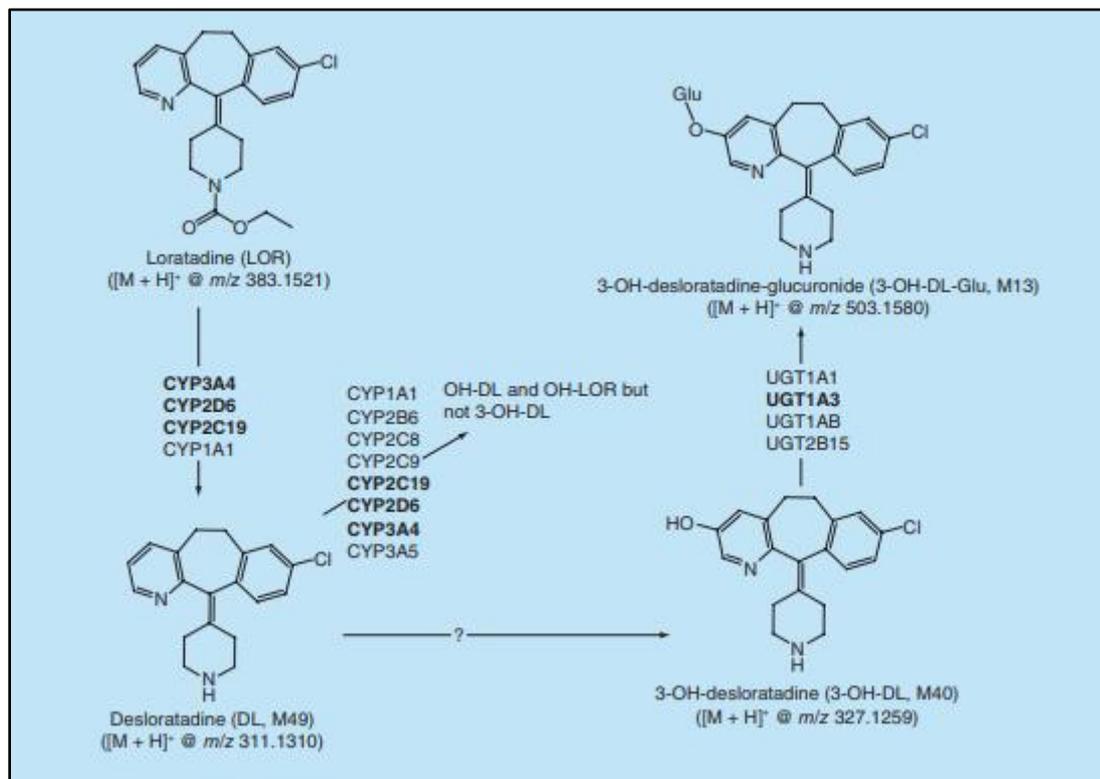


Figure 23 : Voie métabolique de la loratadine chez l'homme. [57]

✓ **Elimination :**

La demi-vie principale d'élimination chez les sujets volontaires sains était de 8,4 heures (fourchette de 3 à 20 heures) pour la loratadine et de 28 heures (fourchette de 8,8 à 92 heures) pour le principal métabolite actif. [33][89]

Approximativement 40 % de la dose est excrétée dans les urines et 42 % dans les fèces sur une période de 10 jours et principalement sous forme de métabolites conjugués. Approximativement 27 % de la dose est éliminée dans les urines pendant les 24 premières heures. Moins de 1 % de la substance active est excrétée sous la forme active inchangée loratadine ou desloratadine. [89]

La loratadine et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez les femmes allaitantes. [89]

III.8.2 PHARMACODYNAMIE :

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques H₁ de la deuxième génération à usage systémique. [89]

La loratadine est un antihistaminique tricyclique agissant sélectivement sur les récepteurs H₁ périphérique.

La loratadine n'exerce pas d'effet sédatif ou anticholinergique significatif dans la majeure partie de la population lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée.

Lors de traitement au long cours, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions vitales, des paramètres biologiques, de l'examen clinique ou des tracés électro cardiographiques.

La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H₂. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque. [85]

III.8.3 MÉCANISME D'ACTION :

La loratadine comme tous autres antihistaminiques de la deuxième génération est un agoniste inverse qui stabilise la forme inactive du récepteur H. [53]

Dans des recherches des mécanismes de ces actions, on a trouvé que la loratadine induit une élévation de l'ion calcium cytosolique, Ca^{+2} , dans les macrophages péritonéaux de rat ou les plaquettes humaines. Le mécanisme de cette élévation réside dans la capacité de la loratadine à libérer les réserves intracellulaires de Ca^{+2} . Ceci entraîne à son tour l'inhibition de l'augmentation de Ca^{+2} induite par les activateurs physiologiques (facteur d'activation plaquettaire et ADP) et donc diminution de l'afflux calcique à l'intérieur de ces cellules. [51]

En outre, la loratadine inhibe la libération de certaines prostaglandines (PGD₂) et des leucotriènes (LTC₄), l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 et le recrutement des éosinophiles. [43]

III.9 INDICATIONS :

La loratadine est indiqué pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique. [89]

III.10 MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE:

Ce médicament peut être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Posologie usuelle :

- Adulte et enfant de plus de 12 ans (ou de plus de 30 kg) : 1 comprimé par jour ou 2 cuillères-mesure de sirop, 1 fois par jour.
- Enfant de 2 à 12 ans (ou de moins de 30 kg) : 1 cuillère-mesure de sirop (5 ml ou 5 mg) par jour. Ces enfants ne devraient pas recevoir ce médicament pendant plus de 14 jours, sauf sur avis contraire du médecin. [33][68][89]

Insuffisance hépatique sévère : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale devra être diminuée en raison d'un risque de clairance réduite de la loratadine. Une dose initiale de 10 mg tous les deux jours est recommandée pour l'adulte et l'enfant de plus de 30 kg. [77]

Sujets âgés ou présentant une insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés ou présentant une insuffisance rénale. [77]

III.11 PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATIONS :

Les précautions d'emploi, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les contre indications sont indiqués dans le tableau 5:

Tableau 5: Précautions d'emplois, effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications de la loratadine : [33][89][93]

Précautions d'emploi	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses	Contre-indications
<p>Ce traitement peut fausser les résultats des tests cutanés pratiqués pour le diagnostic des allergies :il doit être interrompu 48 heures avant ces tests.</p> <p>Peut, dans des rares cas, entraîner une baisse de la vigilance.</p> <p>Assurez-vous à l'occasion des premières prises que vous le supportez bien, avant de conduire ou d'utiliser une machine dangereuse. [89]</p>	<p>La loratadine est en général bien toléré, mais les effets indésirables suivants ont été observés :</p> <p><u>Fréquemment</u> : somnolence, céphalées, augmentation de l'appétit et insomnie</p> <p><u>Très rarement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Affections du système immunitaire :anaphylaxie. -Affections du système nerveux :vertiges. -Affections cardiaques : tachycardie, palpitations -Affections gastro-intestinales : nausées, bouche sèche, gastrite. -Affections hépatobiliaires: troubles des fonctions hépatiques. -Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash, alopecie. [93] 	<p>Le risque d'interactions avec les inhibiteurs des cytochromes CYP3A4 ou CYP2D6 tel que la clarithromycine, l'érythromycine, le fluconazole et le kétoconazole entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadinece qui peut majorer le risque de survenue d'effets indésirables. [33][89]</p>	<p>Hypersensibilité à la loratadine. [33]</p>

III.12 GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

▪ **Grossesse:**

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène de la loratadine. L'innocuité de la loratadine pendant la grossesse n'a pas été établie. En conséquence, son utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée. [68][85]

▪ **Allaitement :**

La loratadine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de la loratadine durant l'allaitement n'est pas recommandée. [85]

III.13 SURDOSAGE :

Le surdosage en loratadine augmente la survenue de symptômes anticholinergiques : Somnolence, tachycardie et céphalées.

En cas de surdosage, traitement symptomatique et maintien des fonctions vitales sont préconisés.

Du charbon activé en suspension dans l'eau peut éventuellement être administré.

Un lavage gastrique peut être envisagé.

La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ne sait pas si la dialyse péritonéale permet de l'éliminer.

Le patient doit rester sous surveillance médicale après le traitement d'urgence. [89]

CHAPITRE IV: CONTRÔLE QUALITÉ PHARMACEUTIQUE:

A l'heure actuelle, la notion de qualité prend de plus en plus d'importance dans les approvisionnements en médicaments. Cependant, il est nécessaire de faire la distinction entre la qualité du médicament et le contrôle qualité. La qualité du médicament englobe tout, de sa mise au point et de sa fabrication jusqu'à son utilisation finale par le patient. Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement. Le contrôle qualité n'est qu'un outil qui, est associé à un référentiel, apporte des éléments de vérification de certains des critères de la qualité du médicament. Il convient donc de parfaire les méthodes d'évaluation des médicaments, sachant que le système OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de certification des produits entrant dans le commerce international présente déjà quelques garanties. [75]

IV.1 QUALITÉ :

La qualité selon la norme ISO 9000 est définie comme "l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (NF EN ISO 9000)"; donc, l'aptitude à rendre le service attendu, une aptitude à l'usage, tout à fait adapté un autre produit, le médicament, et ses divers qualité. [31]

Et selon l'AFNOR : "un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs ". [76]

IV.2 ASSURANCE QUALITÉ :

Selon les bonnes pratiques de fabrication BPF "dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments ..." [10]

Selon la norme ISO (International Standard Organisation) 8402: " L'ensemble des activités préétablies et systématique mise en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrer en

étant que besoin, pour donner la confiance appropriée en se qu'une entité satisfera aux exigences de la qualité". [10]

Un système d'assurance de la qualité, obligatoire, permet de fabriquer et contrôler les médicaments selon des règles et des procédures préétablies et systématique permettant de mettre à la disposition du malade des médicaments présentant les garanties de qualité décrites dans le dossier d'enregistrement. [5]

IV.3 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION "BPF":

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent l'un des éléments de l'assurance de la qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de la qualité adaptées à leurs emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché AMM. [5]

Les BPF présentent un ensemble de textes réglementaires qui doivent permettre d'assurer, dans les meilleures conditions de faisabilité, la qualité d'un produit donnée. [31]

IV.4 CONTRÔLE QUALITÉ :

Selon les Bonne Pratiques de Fabrication "Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement". [5]

IV.5 CONTRÔLE QUALITÉ DANS LE LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE :

Les contrôles réalisés par les laboratoires de contrôle qualité permettent de vérifier la qualité pharmaceutique des médicaments mis sur le marché ainsi que, pour quelques uns d'entre eux leurs activités biologiques et toxicologiques. Les contrôles de qualité sont essentiellement basés sur des analyses physico-chimiques, microbiologiques et pharmaco-toxicologiques :

IV.5.1 PHYSICOCHEMIE :

- Caractères organoleptiques des différentes formes pharmaceutiques (présentation, couleur...);
- Identité du ou des principes actifs;
- Dosage du ou des principes actifs;
- Détermination de la présence d'impuretés éventuelles et leur quantification;
- Principaux caractères pharmaceutiques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, dissolution, sécabilité, taille des particules...). [58]

IV.5.2 MICROBIOLOGIQUE :

- Essais de stérilité;
- Contamination microbiologique;
- Recherche et quantification des endotoxines bactériennes;
- Dosage de certains antibiotiques. [58]

IV.5.3 PHARMACO-TOXICOLOGIQUE :

- Toxicité anormale;
- Tolérance locale (oculaire, cutanée);
- Essais des pyrogènes (test au LAL),
- Titrages biologiques exemple : Héparine, FSH. [81]

IV.6 RÉFÉRENTIELS :

Les référentiels du contrôle qualité sont :

- La réglementation et la législation en vigueur;
- La pharmacopée ou autres méthodes normalisées (ISO...);
- Les dossiers d'enregistrement (AMM). [75]

✓ La Pharmacopée

C'est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.
- L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée : ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

La Pharmacopée comprend :

- Les textes de la Pharmacopée européenne;
- Et ceux de la Pharmacopée française, y compris ceux relevant de la Pharmacopée des outre-mer qui remplissent les conditions de la réglementation en vigueur dans le domaine. [59][90]

Les référentiels intégrés dans le système d'harmonisation international des normes en matière de contrôle qualité des médicaments sont :

- Pharmacopée américaine USP ;
- Pharmacopée japonaise JP ;
- Pharmacopée européenne.

D'autres pharmacopées, sans avoir le même statut juridique, sont publiées par différents états du monde (British, Brésil, Chine.....). [31][59]

✓ Normes ISO :

L'ISO (*International Standard Organisation*) regroupe les organismes de normalisation de 115 pays. Son rôle principal est d'élaborer des normes de produits destinés à faciliter les échanges mondiaux. Depuis 1987, l'ISO édite de plus des normes traitant de la gestion et du management de la qualité des entreprises. [2]

✓ ICH :

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis dans le but de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevés. A ce jour, elle a publié plus de 45 directives qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus d'homologation des médicaments. Ces directives ont été élaborées par des groupes de spécialistes délégués par les autorités de réglementation pharmaceutique et par l'industrie pharmaceutique des pays membres de la Conférence. Chaque directive reflète un haut niveau scientifique, à l'avant-garde de la technologie. Le coût lié à l'application intégrale des directives peut être considérable dans certains cas, mais l'argument avancé est qu'il est compensé par une plus grande rapidité d'homologation des nouveaux médicaments dans les pays membres de l'ICH. [31][60]

L'ICH a été créée afin d'harmoniser la documentation devant nécessairement accompagner la mise au point de médicaments et l'évaluation réglementaire des produits contenant de nouvelles molécules ou des nouveaux produits issus de la biotechnologie. L'OMS est admise au Comité directeur de l'ICH en qualité d'observateur mais n'intervient pas directement dans la rédaction ou l'élaboration des directives et n'exerce aucun contrôle sur leur approbation. [60]

ETUDE EXPÉRIMENTAL

I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA MATIÈRE PREMIÈRE :

Objectif scientifique :

La matière première utilisée dans notre travail est une substance active dite: Loratadine inscrite sous le numéro de lot LRHB7667.

Nous avons réalisé un contrôle physico-chimique dans le but de s'assurer que nos échantillons de loratadine substance active sont conformes aux normes.

Les procédures utiliser et les normes à suivre, concernant cette partie de contrôle sont inspirées à partir de la pharmacopée Américaine USP 40 NF 35, et la pharmacopée Européenne 2017, 9ème édition.

I.1.CARACTÈRES :

I.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES :

Adjectif utilisé pour qualifier une substance qui fait exciter un ou plusieurs récepteurs sensoriels. Ainsi le goût, l'odeur, la texture ou encore l'aspect visuel constituent les principales caractères organoleptiques de la substance. Jugée dans le cadre d'une analyse sensoriel, ces propriétés peuvent permettre de dégager un profil sensoriel. [69]

Les caractères organoleptiques mis en évidence par la pharmacopée américaine USP40 NF 35 sont : la couleur et l'aspect.

❖ Mode opératoire :

Par une appréciation visuelle nous avons examiné l'aspect et la couleur de la matière première dans une boîte pétrie déposé sur un support blanc.

I.1.2 SOLUBILITÉ :

C'est le nombre en partie en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en masse de la substance considérer. Elle est déterminée par addition progressive de solvant jusqu'à dissolution définitive de la substance. Selon la pharmacopée américaine, la solubilité en termes de volume du solvant nécessaire pour dissoudre 1g de substance. [31]

La solubilité dans les différents solvants est indiquée dans la pharmacopée européenne de façon à couvrir plusieurs classes de solubilité comme présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Classes de solubilité selon la pharmacopée européenne 9^{ème} édition 2017.

Classes de solubilités	Volumes approximatifs de solvant en ml/g de substance
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	De 1 à 10
Soluble	De 10 à 30
Assez soluble	De 30 à 100
Peu soluble	De 100 à 1000
Très peu soluble	De 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

❖ **Réactifs :**

- Acétone : **VWR PROLABO.**
- Méthanol: **BIOCHEM Chemopharma.**

❖ **Verreries :**

- Fioles jaugées à 200 ml ;
- Pipette graduées à 1 ml ;
- Tubes à essai.

❖ **Mode opératoire:**

Nous avons testé la solubilité de notre échantillon de loratadine dans le méthanol, l'acétone, et l'eau distillée.

○ **Solubilité dans l'eau distillée :**

-Nous avons pesé 0.020 g de loratadine à l'aide d'une balance électrique de précision dans une fiole jaugé de 200 ml.

-Nous avons complété par l'eau distillé jusqu'au trait de jauge afin d'y dissoudre la prise d'essai.

○ **Solubilité dans le méthanol :**

-Nous avons pesé 0.010 g de loratadine à l'aide d'une balance électrique de précision dans un tube à essai.

-Nous avons ensuite ajouté à l'aide d'une pipette 1ml de méthanol sous hotte à fin de dissoudre la prise d'essai.

○ **Solubilité dans l'acétone :**

-Nous avons pesé 0.010 g de loratadine à l'aide d'une balance électrique de précision dans un tube à essai.

-Nous avons ensuite ajouté à l'aide d'une pipette 1 ml d'acétone sous hotte à fin de dissoudre la prise d'essai.

I.2 IDENTIFICATION :

I.2.1 POINT DE FUSION:

C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Cette valeur, notée Pf est caractéristique d'un composé et permet d'en vérifier sa pureté, la présence des impuretés dans le composé entraînant une diminution du la température de fusion. [82]

La technique capillaire est une méthode standard utilisée pour la détermination du point de fusion d'une substance. Selon cette méthode, de fins tubes capillaires en verre contenant des échantillons de substance sont introduits dans le bloc de chauffe d'un appareil adapté. Le bloc est chauffé à vitesse constante sur une plage de températures comprenant la température de fusion attendue pour la substance, jusqu'à fusion complète de celle-ci. [82]

❖ **Appareillage :**

- Appareil de point de fusion **Stuart melting point SMP 10.**

❖ **Mode opératoire :**

Une petite quantité de poudre de loratadine a été placée dans un tube capillaire sec de diamètre intérieur de 1 mm qui a été scellé à une extrémité. Nous avons par la suite placé nos deux tubes capillaires celui contenant notre substance et un vide qui est le témoin dans l'appareil de détermination de point de fusion.

La température de l'appareil a été automatiquement et progressivement augmentée à 130 °C. C'est à partir de ce point qu'on commence à observer le devenir du contenu du tube par la loupe.

Puis on a noté la température à laquelle, la dernière particule passe à l'état liquide, et qui représente la température de fusion.

❖ **Limites d'acceptabilité :** le point de fusion doit être compris entre 132°C et 137°C.

I.2.2 IDENTIFICATION PAR DES METHODES SPECTROSCOPIQUES:

Le but de l'identification est de confirmer l'identité de la loratadine. Pour cela la pharmacopée américaine USP 40 NF 35 préconise la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge IR.

I.2.2.1 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

❖ Introduction :

Frederick Herschel découvrit le rayonnement infrarouge en 1800. En mesurant les températures dans différentes zones de spectre solaire, il constata que le domaine infrarouge se situait à des longueurs d'onde plus élevées que celle du domaine du visible. Ces radiations furent nommées infrarouge par Becquerel vers 1870. [27]

La spectroscopie infrarouge IR est une méthode analytique utilisée dans l'identification des molécules et plus précisément, de leurs groupements fonctionnels. Cette méthode est basée sur l'absorption d'énergie apportée par une onde électromagnétique, absorption qui conduit à des vibrations. [12]

❖ Principe de la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse qui consiste à soumettre un échantillon à un rayonnement infrarouge. Les molécules organiques soumises à ce rayonnement absorbent ces radiations en modifiant leurs énergies de vibration. Suivant les types de liaisons et les fonctions chimiques présentes dans le milieu, un spectre infrarouge caractéristique de l'échantillon ou de sa surface analysée est obtenu. [83]

La partie infrarouge du spectre électromagnétique est divisée en trois régions : le proche, le moyen et le lointain infrarouge, nommés en relation avec le spectre visible. L'infrarouge lointain, allant approximativement de 400 à 10 cm⁻¹ (1000–25 μm, en pratique gamme 1000–

30 μm), mitoyen de la région micro-onde, a une énergie faible et peut être utilisé pour la spectroscopie rotationnelle. Le rayonnement infrarouge moyen, allant approximativement de 4000 à 400 cm^{-1} (2,5–2,5 μm , en pratique gamme 30–1,4 μm) peut être utilisé pour étudier les vibrations fondamentales et la structure rovibrationnelle associée. Le proche infrarouge, plus énergétique, allant approximativement de 14000 à 4 000 cm^{-1} (2,5–0,7 μm , en pratique gamme 1,4–0,8 μm) peut exciter les vibrations harmoniques. Les dénominations et les classifications de ces sous-régions sont essentiellement des conventions. Elles ne sont pas basées sur des divisions strictes ou sur des propriétés moléculaires ou électromagnétiques exactes. [66]

Les spectrophotomètres infrarouges sont adaptés aux mesures du spectre dans les régions de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} (2.5 μm à 15 μm) ou éventuellement 200 cm^{-1} . [29]

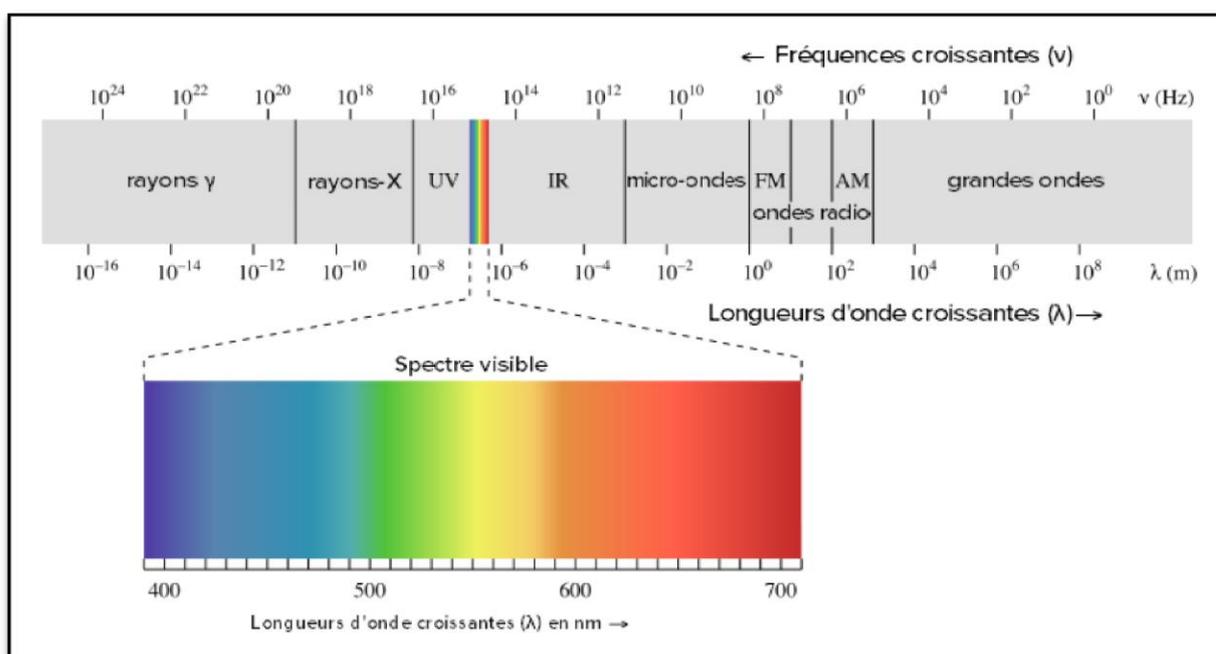


Figure 24 : Domaines du spectre électromagnétique. [65]

L'énergie apportée par l'onde électromagnétique permet le passage de la molécule d'un état stable à un état excité. Lorsque l'énergie apportée correspond à l'énergie nécessaire au passage à l'état excité, la longueur d'onde est absorbée.

Seules ses longueurs d'onde sont absorbée les autres sont transmises ou ne sont pas retenues. Il se trouve que l'énergie absorbée est corrélée à l'énergie de liaison, et spécifique des deux atomes liée et du type de la liaison. [12]

L'énergie absorbée est convertie en mouvement des atomes dans la molécule, on distingue les vibrations d'élongations (le long des liaisons) et les vibrations de déformations (hors de l'axe de liaison) (Figure 25). [12]

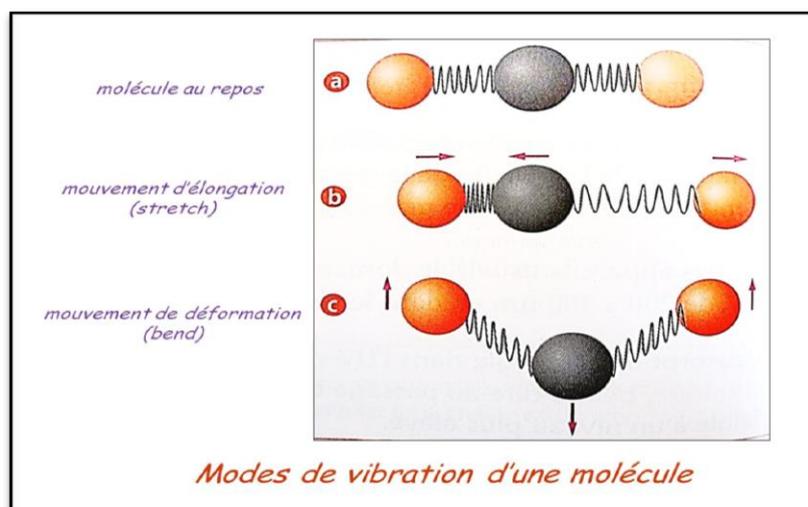


Figure 25 : Modes de vibration d'une molécule.

I.2.2.2 Identification de la loratadine par spectroscopie infrarouge "IR" :

Notre substance a été identifiée en utilisant un spectrophotomètre à transformée de Fourier.

❖ Le spectromètre à transformée de Fourier :

Les spectrophotomètres à transformée de Fourier ont utilisé la réaction de rayonnement polychromatique et ont calculé le spectre dans le domaine fréquentiel à partir des données originales par transformation de Fourier. Caractérisé par une sensibilité très élevée, une résolution et une vitesse d'acquisition des données particulièrement élevée. [54]

Il est composé de 6 éléments:

- **Source lumineuse IR ;**
- **Interféromètre ;**
- **Compartment échantillon ;**
- **Cristalpyroélectrique ;**
- **Semi-conducteur de type photodiode ;**
- **Convertisseur analogique-numérique. [13]**

❖ **Appareillages :**

- Spectrophotomètre "FT-IR " **PERCKIN ELMER TOW.**

❖ **Méthodes :**

Lorsqu'on reçoit l'échantillon moyen de Loratadine matière première on doit le soumettre à une identification par IR. D'abord on nettoie le cristal par de l'acétone à fin d'éliminer toutes impuretés on lance le blanc (back grounds) puis on dépose à l'aide d'une spatule un peu de notre matière première sur le cristal, on presse en utilisant le bras UATR à pression, enfin on lance l'analyse de façon es ce que la jauge d'effort ne dépasse pas 100%. Si le spectre de mon échantillon est identique à celui de la loratadine SCR alors il s'agit bien de loratadine.

I.3 ESSAIS LIMITES DE LA MATIÈRE PREMIÈRE :

I.3.1 PERTE À LA DESSICATION :

Cet essai mesure l'eau mais aussi les autres substances volatiles. Il est réalisé à une température de 105°C. La prise d'essai est choisie de telle sorte à ce que la différence des masses avant et après dessiccation soit comprise entre 5 et 50 mg ou ($\leq 0.5\%$). [73]

❖ **Appareillages :**

- Dessiccateur en verre **DURAN ;**
- Etuve **WTB BINDER.**

❖ **Méthodes :**

On pèse 1 g de loratadine dans un verre à montre, qu'on met dans un dessiccateur.

On sort le verre à montre et on le pose dans l'étuve réglée à 100°C pendant 4 h. Après, on le récupère dans le dessiccateur 1 h et on effectue la pesée.

❖ **Formule et calcul :**

La perte à la dessiccation est calculée selon la formule suivante :

$$PP = \frac{V_v - V_a}{p} \times 100$$

- PP : Pertes à la dessiccation (en %).
- V_v: Poids du verre à montre + échantillon avant dessiccation (en g).
- V_a: Poids du verre à montre + échantillon après dessiccation (en g).
- P : La pesée de loratadine avant dessiccation (en g).

❖ **Limites d'acceptabilité:** la valeur de la perte à la dessiccation doit être ≤0.5%.

Pour ces essais suivants (cendres sulfurique-dosage des impuretés et de la loratadine) la matière première utilisée est celle obtenue dans le test de la perte à la dessiccation.

I.3.2 CENDRES SULFURIQUES :

Cet essai est généralement destiné au dosage global des impuretés présentes dans les substances organiques, et dans les substances inorganiques se volatilissant dans les conditions de l'essai. Pour la majorité des sels inorganiques de substances organiques, il présente donc un intérêt limité en tant qu'essai de pureté, en raison de l'erreur résultante. Sauf exception justifiée, la limite de l'essai des cendres sulfuriques est habituellement établie à 0,1 %. La quantité de substance à utiliser pour l'essai est (1,0 g) elle sera mise dans un creuset avec l'addition d'acide sulfurique (1 ml) , l'incinération se fait dans un four à moufle à 600°. [29][78]

❖ **Réactif :**

- Acide sulfurique **PANREAC**.

❖ **Appareillage :**

- Four à moufle **NABERTHERM**.

❖ **Verrerie :**

- Creuset en quartz **CRUCIBLE**.

❖ **Méthodes :**

Chauffer un creuset de silice ou de platine de forme basse pendant 30 mn dans un four à moufle à 600 C°, laisser refroidir dans un dessiccateur à vide et tarer le creuset. Placer la prise d'essai exactement pesée (1g) dans le creuset et la mouiller avec une quantité de 1ml d'acide sulfurique (R) concentré préalablement dilué par un égal volume d'eau. Chauffer jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon, laisser refroidir, ajouter au résidu 5 gouttes d'acide sulfurique dilué au demi, puis évaporer jusqu'à disparitions des fumés blanches, puis mettre au four à moufle, à température de 600 C° ± 50 C°. Maintenir la calcination jusqu'à disparition des particules noires et obtenir des cendres blanches ou rien, peser après refroidissement dans le dessiccateur.

❖ **Formule et calcul :**

Le taux des cendres sulfuriques se fait en les rapportant à 100 g de substance :

$$\% = \frac{(W-t)}{p.e} \times 100$$

- W : le poids du creuset et des cendres après calcination (g),
- t : la tare du creuset (g),
- p.e : la prise d'essai (g).

❖ **Limites d'acceptabilité:** le taux des cendres doit être ≤0,1 %.

I.3.3 DOSAGE DES SUBSTANCES APPARENTÉES DANS LA MATIERE

PREMIERE :

On a utilisé la chromatographie liquide à haute performance HPLC comme indiqué dans la pharmacopée américaine USP 40 NF 35.

I.3.3.1 Impuretés dans la matière première :

Les impuretés trouvées dans les excipients et les matières premières utilisés dans la fabrication du médicament peuvent être classés en 3 catégories :

- Impuretés organiques ;
- Impuretés inorganiques ;
- Solvants résiduels.

Ces impuretés peuvent engendrer des conséquences plus au moins graves et plus au moins réversibles en terme de santé publique. Ces effets toxiques peuvent de plus s'exprimer aussi bien faiblement et de façon très localisé, que toucher un organe entier, voir l'organisme au complet, avec plus au moins de virulence. Cette toxicité est à prendre en compte de façon plus importantes pour les médicaments destinée à être administrer uniquement à des patients dont l'organisme est déjà soumis au stresse ou des complications non physiologiques. Les effets toxiques peuvent donc être potentialisés du fait de cet état général déficient présenté par les patients. [9]

Dans ces essaies limites, des techniques habituellement utilisés à des fins quantitatives peuvent également être mis en œuvre. Elles servent alors généralement à déterminer la présence d'autres substances autres que le principe actif. Le but de cet essai n'est donc pas de déterminer la valeur exacte de chaque impureté ou de toutes mais d'affirmer qu'elles sont inférieures au seuil limite exigé. [9]

❖ **Impuretés organiques :**

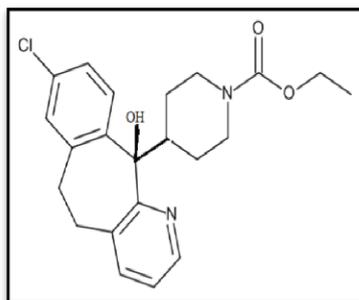
Les impuretés organiques autres que les solvants, sont principalement composées des "substances apparentées" constitués par les précurseurs de synthèse, les produits secondaires, les intermédiaires de synthèse ainsi que les produits de dégradations.

Il existe également une catégorie de molécules, qui selon les cas, peut être considéré soit comme faisant parties du produit de synthèse, soit comme une impureté : les isomères. [9]

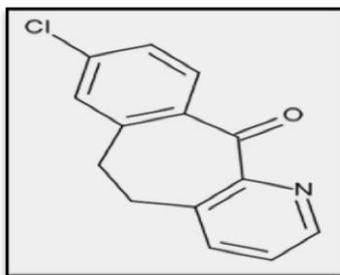
○ **Substances apparentées de la loratadine matière première :**

Selon la pharmacopée américaine USP 40 NF 35, les principales substances apparentées de la matière première loratadine sont :

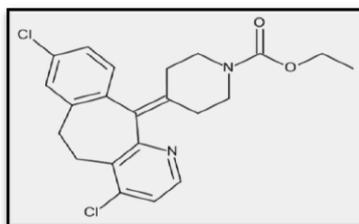
- **Impureté A** : 4-(11RS)-8-Chloro-11-hydroxy-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine-11-yl piperidin-1-carboxylate d'éthyle.



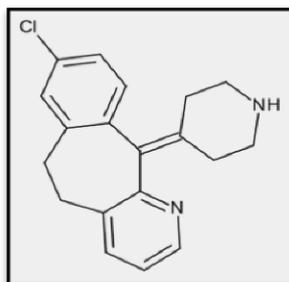
- **Impureté B** : 8-Chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-one.



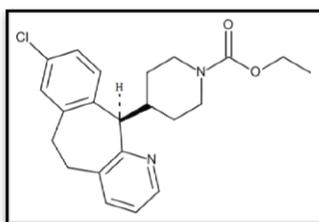
- **Impureté C** : 4-(4,8-Dichloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)piperidine-1-carboxylate d'éthyle.



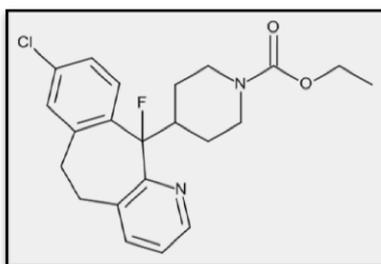
- **Impureté D** : 8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridine.



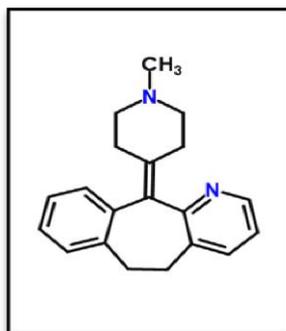
- **Impureté E** : 4-[(11RS)-8-Chloro-11-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-3,6-dihydropiperidine-1(2H)-carboxylate d'éthyle.



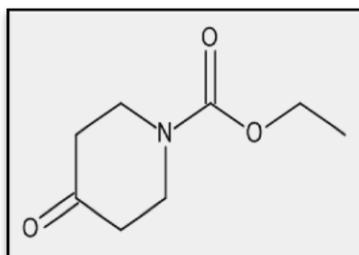
- **Impureté F** : 4-[(11RS)-8-Chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidine-1-carboxylate d'éthyle.



- **Impureté G** : 8-Chloro-11-(1-methylpiperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridine.



- **Impureté H** : 4-Oxopiperidine-1-carboxylate d'éthyle.



I.3.3.2 Chromatographie liquide haute performance CLHP ou HPLC :

❖ Définition :

Méthode de choix pour doser la pureté de substances pour usage pharmaceutique. En effet, nous pouvons utiliser cette technique de manière quantitative en incorporant un étalon externe au dosage, afin d'avoir des résultats fiables et précis. Par exemple, le malathion est dosé par CLHP, grâce à un témoin SCR dont la teneur déclarée doit être prise en compte pour le calcul de la teneur pour cent de la substance contrôlée. [16]

Parmi les techniques chromatographiques dont la phase mobile est un liquide, la chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la plus connue. Son champ d'application recouvre une grande partie du domaine de la chromatographie en phase gazeuse auquel s'ajoute celui de l'analyse des composés thermosensibles ou de masses moléculaires à la fois très grandes et même polaires. Son succès est dû à la possibilité d'agir de manière très précise sur la sélectivité entre les composés par le choix de la colonne et de la composition de

l'éluant, c'est-à-dire en exploitant les interactions soluté/phase mobile/phase stationnaire. L'efficacité des colonnes est moindre qu'en CPG, mais l'utilisation de phases chirales ou des nouvelles phases stationnaires opérant suivant plusieurs modes, les techniques par appariement d'ions ainsi que d'interaction hydrophobe accroissent encore plus les possibilités de la CLHP. Enfin la miniaturisation de la technique (nanochromatographie) a facilité son association avec la spectrométrie de masse. [61]

❖ **Principe :**

Les composées à séparer sont mis en solution dans le solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.

La phase mobile poussé par une pompe sous haute pression parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solutions se répartissent alors suivant leurs affinités entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. [84]

❖ **Appareillages :**

L'appareillage utilisé doit être capable de supporter les pressions élevées imposées par la très fine granulométrie de la phase stationnaire.

Il est composé essentiellement de (Figure 26) :

- **Colonne :** normalement faites d'acier inoxydable et sont 50 – 300 mm de long avec un diamètre interne de 2 – 5 mm. Elles sont remplies d'adsorbants (phase stationnaire) de la dimension particulière 3 – 10 μm . [87]
- **Injecteur Témoin :** L'échantillon est injecté en fléau par un injecteur qui est capable de traiter des volumes témoin de l'ordre de 0,1 – 100 ml sous des hautes pressions jusqu'à 4000 psi (400atm). [87]
- **Réservoir :** Le solvant ou la phase mobile est mis dans un réservoir en verre. C'est habituellement un mélange de liquides polaires et non polaires dont les concentrations dépendent de la composition témoin. [87]

- **Pompe** : Le solvant dans la phase mobile est aspiré par une pompe du réservoir et forcé par le fléau de CLHP et puis le détecteur. [87]
- **Détecteur** : Le détecteur dans un système de CLHP est situé à l'extrémité de la colonne et il trouve les composants de l'échantillon qui s'éluent de la colonne. Différents types de détecteurs tels que les détecteurs de fluorescence, masse-spectrométriques, UV-spectroscopiques, et électrochimiques sont utilisés. [87]
- **Systèmes de Collecte des informations** : Le signal du détecteur est reçu par les enregistreurs qui sont utilisés pour traiter, enregistrer, et reproduire des données chromatographiques. Les données sont interprétées et intégrées par un ordinateur qui produit un chromatographe convivial. [87]

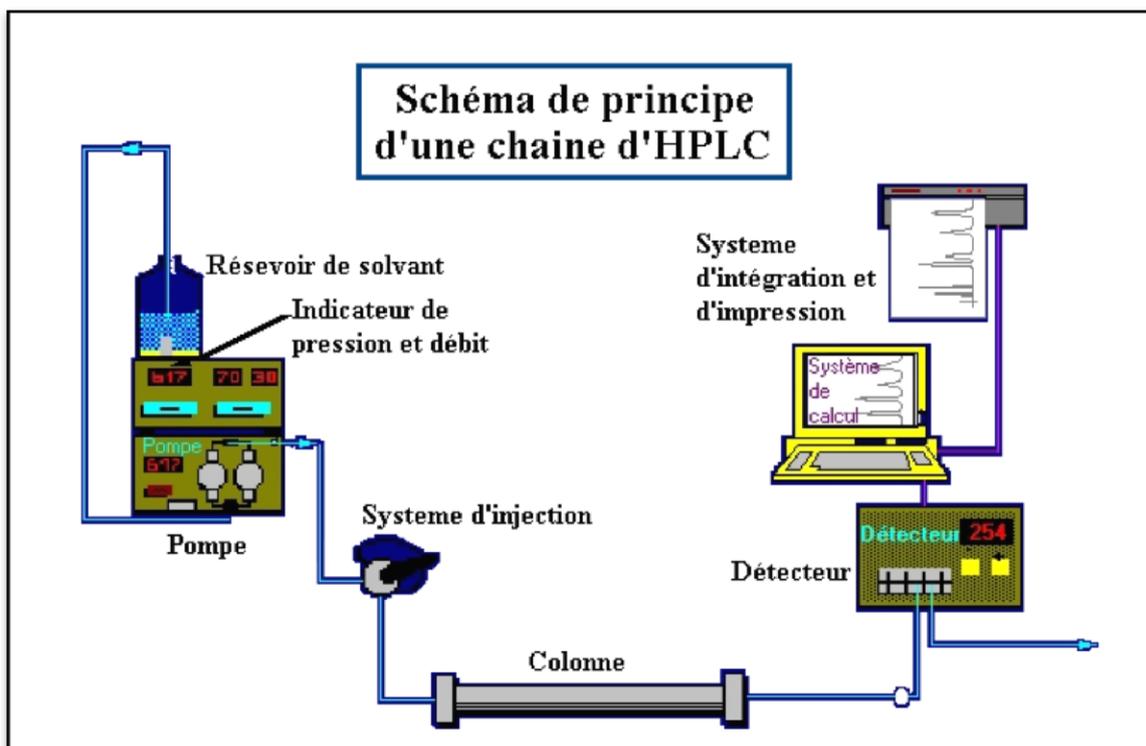


Figure 26 : Schéma d'un appareil de chromatographie HPLC. [84]

I.3.3.3 Dosage pratique des impuretés organiques:

La pharmacopée américaine USP 40 NF 35 s'intéresse au dosage de l'impureté F : Fluoroloratadine.

❖ Appareillages :

- Appareil de chromatographie liquide haute performance **Waters (ALLIANCE)** ;
- Balance à précision **METTLER TOLEDO** ;
- Dégazeur **FALC** ;
- Agitateur **pbi international** ;
- pH mètre **METTLER TOLEDO**.

❖ Matières premières :

- Loratadine **SCR H0H450** ;
- Loratadine **LRHB7667**.

❖ Réactifs :

- Acétonitril **CARLOHERBA** ;
- Acide chlorhydrique **PANREAC** ;
- Acide phosphorique **PANREAC** ;
- Méthanol **BIOCHEM** ;
- Phosphate de potassium dibasique **VWR CHEMICALS**.

❖ Méthodes :

✓ Préparation des solutions :

- **Tampon A :**

(Phosphate de potassium dibasique 0,01 M) 1.74 g/l: On pèse 1,74 g de phosphate anhydre de potassium dibasique à l'aide d'une balance de précision, on la met dans une fiole de 1000 ml ensuite on complète par de l'eau purifié jusqu'au trait de jauge, et on met sous agitation.

▪ **Tampon B :**

(Phosphate de potassium dibasique 0,6 M) 105 g / l: On pèse 10.5 mg de phosphate anhydre de potassium dibasique à l'aide d'une balance de précision, on la met dans une fiole de 100 ml on complète par de l'eau purifié et on met sous agitation.

▪ **Acide chlorhydrique 0,05 N:**

On transfère 50 ml d'eau dans une fiole jaugée de 100 ml, ajouter 8.3 ml d'acide chlorhydrique, et on dilue avec de l'eau jusqu'au volume on obtient une solution mère de HCL 0.1N. On transfère 50 ml de la solution mère dans une fiole jaugée de 1000 ml et dilue avec de l'eau jusqu'au volume pour obtenir une solution HCL 0.05N.

▪ **Phase mobile:**

Acétonitrile, méthanol et tampon A (60:60:70). Ajuster avec de l'acide phosphorique à 10% à un pH apparent de 7,2.

Dans une éprouvette et sous hotte on prend 600 ml d'acétonitril, 600ml de méthanol et 700 ml de tampon A. On met sur agitateur puis on ajuste le pH au fur et à mesurer par une solution d'acide phosphorique H₃PO₄ dilué à 10% jusqu'à ce qu'on obtient un pH=7,16.

Ensuite on met la solution dans un dégazeur à bain ultrason pendant 15 min.

▪ **Diluant :**

Dans une fiole jaugée de 1000 ml on a transféré 400 ml d'acide chlorhydrique 0.05N et 80 ml de tampon B et on a complété avec un mélange (300 ml acetonitril-300ml méthanol) (1 :1) au volume. Apres on a mis sous agitation.

▪ **Solution témoin :** 0.8 µg/ml de loratadine SCR dans le diluant.

On a pesé 20 mg de SCR dans une fiole de 100 ml, on a complété au trait de jauge par le diluant, puis on a mis sous agitation. On a obtenu la solution " 1 ".

On transféré 1ml de solution " 1 " dans une fiole de 25 ml, on a complété par le diluant au trait de jauge, on a mis sous agitation. C'est la solution " 2 ".

On a transféré 1ml de solution " 2 " dans une fiole de 100 ml, on a complété au trait de jauge par le diluant, on a mis sous agitation. On a obtenu la solution témoin 0.8µg/ml.

- **Solution essai :** 0.4 mg/ml de loratadine dans le diluant.

On a pesé 0.04 g de loratadine desséchée dans une fiole de 100 ml et on a ajouté le diluant jusqu'au trait de jauge, puis on a homogénéisé par agitation.

✓ **Conditions chromatographiques :**

- Détecteur: UV réglé à 254 nm ;
- Colonne: type C8 : 4.6 mm × 15cm; 5 µm emballage L7 (Silice Octylsilane totalement poreuse ou superficiellement poreuse de 1.5 µm à 10 µm de diamètre)
- Débit de la phase mobile: 1,2 ml / min ;
- Volume d'injection: 50 µl ;
- Température : 25 à 35°.

✓ **Mode opératoire :**

On laisse la phase mobile circuler dans la colonne de l'appareil HPLC pendant au moins 30min, on régule les conditions chromatographiques (débit, pression, température ..).

On attend la stabilité de l'appareil, par l'obtention de la ligne de base dans le tracé chromatographique sur le logiciel correspondant puis on commence les injections.

▪ **Les injections :**

Déterminer la séquence des injections de chaque solution sur le logiciel d'acquisition de donner. Puis enregistrer les chromatogrammes correspondant et mesurer les pics essentiels.

-Phase mobile : 1 injection de 50 µl.

-Diluant : 1 injection de 50 µl.

-Solution témoin: 3 injections de 50 µl

-Solution essai loratadine LRHB7667: 3 injections de 50 µl.

✓ **Conformité du système :**

- contrôler par injection de solution témoin.
- Critères de conformité : Ecart type $\leq 4.0\%$.

✓ **Formule et calcul :**

Les pourcentages des impuretés dans la quantité de loratadine prise sont calculés par la formule suivante :

➤ **Teneur** = $(R_u/R_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$

- R_u : Surface du pic de chaque impureté provenant de la solution essai.
- R_s : Surface du pic de la loratadine de la solution témoin.
- C_s : Concentration de la loratadine SCR dans la solution témoin (mg/ml).
- C_u : Concentration de la loratadine LRHB7667 dans la solution essai (mg/ml).
- F : Facteur de la réponse relative comme décrit dans le tableau 7.

Tableau 7: Critères d'acceptabilité. [28]

Nom	Temps de rétention relatif	Facteur de réponse relatif	Critères d'acceptations
Fluoroloratadine (F)	0.79	0.25	0.2
Loratadine	1.0	-	-
Toutes autres impuretés individuelles	-	1.0	0.1
Impureté totales	-		0.3

I.4. DÉTERMINATION DU TITRE DE LA LORATADINE :

La loratadine contient au minimum 98,5% et au maximum 101,0% de loratadine (C₂₂H₂₃ClN₂O₂), calculée par rapport à la substance desséchée.

Selon la pharmacopée américaine USP 40 NF 35, nous avons utilisé l'HPLC.

❖ **Méthodes :**

✓ **Préparation des solutions :**

- **Tampon A :** (Phosphate de potassium dibasique 0,01 M): 1,74 g / l de phosphate de potassium dibasique dans l'eau.
- **Tampon B :** (Phosphate de potassium dibasique 0,6 M): 105 g / l de phosphate de potassium dibasique dans l'eau.
- **Acide chlorhydrique 0,05 N:** Transférer 500 ml d'eau dans une fiole jaugée de 1000 ml, ajouter 83 ml d'acide chlorhydrique, et diluer avec de l'eau jusqu'au volume. Transférer 50 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 1000 ml et diluer avec de l'eau jusqu'au volume.
- **Phase mobile:** Acétonitrile, méthanol et tampon A (60:60:70). Ajuster avec l'acide phosphorique 10% à un pH apparent de 7,2.
- **Diluant:** Transfer 400 ml d'acide chlorhydrique 0.05 N et 80 ml de tampon B dans une fiole jauger de 1000 ml et compléter par le mélange (méthanol/acetonitril) (1.1) au volume.
- **Solution témoin:** préparer une solution de 0.4 mg/ml de Loratadine SCR dans le diluant.
- **Solution essai :** préparer une solution de 0.4 mg/ml de Loratadine matière première dans le diluant.

✓ **Conditions chromatographic:**

- Détecteur: UV réglé à 254 nm ;
- Colonne : type C8 : 4.6 mm × 15cm; 5 µm emballage L7 (Silice Octylsilane totalement poreuse ou superficiellement poreuse de 1.5 µm à 10 µm de diamètre)
- Température de colonne : 25° à 35° ;
- Débit de la phase mobil: 1 ml/min.
- Volume d'injection: 15 µl.

✓ **Conformité du système :**

- contrôler par injection de solution témoin.
- Critères de conformité : Écart type relatif $\leq 2.0\%$.

✓ **Formule et Calcul :**

Le titre de la loratadine est calculé par la formule suivante :

➤ **Titre** $= (R_u/R_s) \times (C_s/C_u) \times 100$

- R_u : Réponse moyenne du pic de la solution essai.
 - R_s : Réponse moyenne du pic de la solution témoin.
 - C_s : Concentration de la loratadine SCR dans la solution témoin (mg/ml).
 - C_u : Concentration de la loratadine LRHB7667 dans la solution essai (mg/ml).
- ✓ **Critères d'acceptabilité :** (98.5%-101.0 %) par rapport à la substance desséchée.

II. CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE DU PRODUIT SEMI FINI :

Objectif scientifique :

Nous avons effectué notre étude sur l'Allertine produit semi-fini comprimés à 10 mg, il est inscrit sous un numéro de lot : 010, fabriqué en mars 2018, dont l'objectif est d'assurer la qualité physicochimique, et de démontrer qu'il satisfait à des spécifications préétablies en matière de qualité selon la pharmacopée européenne 9ème édition 2017 et l'USP 40 NF 35.

Définition et composition de l'ALLERTINE® comprimés à 10 mg :

Ce médicament appartient à la classe des Antihistaminiques H₁, connu sous le nom commercial du prinseps CLARITYNE®, et la spécialité générique ALLERTINE® est la dénomination de marque retenue par SAIDAL.



ALLERTINE® est sous forme de comprimé sécable, blanc (boite de 20) se compose de :

- Principe Actif : Loratadine (DCI) micronisée à 10 mg par comprimé.
- Excipients : lactose monohydrate, amidon de maïs, stéarate de magnésium, eau purifiée .

II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES :

❖ Mode opératoire :

Par une appréciation visuelle, nous avons examiné l'aspect, la couleur et le diamètre des comprimés de l'Allertine.

II.2 MASSE MOYENNE :

❖ Principe :

Ce test n'est exigé par la pharmacopée Européenne que pour les comprimés non enrobé. L'essai est réalisé sur 20 comprimés qui doivent être pesés individuellement, à l'aide d'une balance analytique pour déterminer leur masse moyenne et l'écart-type.

La Pharmacopée Européenne donne la spécification en fonction de la masse du comprimé comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Ecartes limites en fonction de la masse des comprimés. [54]

Masse moyenne	Ecartes limites
$m < \text{à } 80 \text{ mg}$	10 %
$80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg}$	7.5 %
$m > 250 \text{ mg}$	5 %

❖ Appareillage :

- Balance **METTLER TOLEDO**.

❖ Mode opératoire :

À l'aide d'une balance de précision, nous avons pesé individuellement vingt comprimés prélevés au hasard sur le lot de notre produit à examiné Allertine, ensuite, nous avons déterminé la masse moyenne de ces 20 comprimés à laquelle nous avons comparé la masse individuelle de chaque comprimé.

- ❖ **Limite** : 92.5 mg à 107.5 mg/Cp.

II.3 UNIFORMITÉ DE MASSE :

❖ Principe :

Selon la Pharmacopée Européenne, Les comprimés sécables doivent répondre à un test d'uniformité de masse, Ce test s'effectue de la manière suivante : « Pesez individuellement 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».

❖ **Appareillage :**

- Balance **METTLER TOLEDO**.

❖ **Mode opératoire :**

Nous avons pesé individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et nous avons déterminé la masse moyenne.

La masse individuelle de 2 comprimés au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne de 7.5 % mais la masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter de plus de 15%.

II.4 FRIABILITÉ :

Cet essai de pharmacotechnie est destiné à déterminer, dans des conditions définies (après une rotation dans un tambour à la vitesse de 25 tours par minute), la friabilité des comprimés non enrobés, c'est à dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture et vérifier la perte de masse d'un comprimé sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition. [80] [86]

Elle permet d'estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport dont le principe est : Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé. [4]

❖ **Appareillages :**

- Balance **METTLER TOLEDO** ;
- Friabilimètre **ERWEKA TA**.

❖ **Mode opératoire :**

Nous avons prélevé un nombre entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5 g, nous avons pesé le poids initiale. Puis nous les avons introduit dans le tambour de friabilimètre réglé à 25 tours par minute pendant 4 minutes pour exécuter 100 tours de rotation.

Après l'arrêt systématique du tambour, les comprimés sont retirés et repesés ensemble avec précision.

❖ **Formule et calcul :**

La friabilité est exprimée en termes de pourcentage de perte de masse calculée par la relation suivante :

$$F = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

- P_i : Poids initial des comprimés.
- P_f : Poids final des comprimés (non fêlés non fissurés ou non cassé).

❖ **Limites :** La friabilité est considérée acceptable si elle est inférieure ou égale à 1%.

II.5 RÉSISTANCE À LA RUPTURE :

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression pour ajuster la force de compression si nécessaire. [86]

❖ **Appareillage :**

- Duromètre **ERWEKA**.

Cet appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre.

La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement.

La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. [86]

❖ **Mode opératoire :**

Nous avons placé le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure.

Pour chaque détermination, nous avons orienté le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force.

Nous avons effectué la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination.

❖ **Formule et calcul :**

Nous avons exprimé les résultats en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées.

❖ **Normes :** [3 à 6 KP].

II.6 DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT SEMI-FINI :

Nous avons dosé la Loratadine dans l'Allertine produit semi-fini par spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible.

❖ **Principe :**

Le principe de la spectroscopie UV-Visible repose sur le passage d'un électron d'une orbitale d'énergie E_1 à une orbitale d'énergie E_2 plus élevée. On dit qu'on passe à un «état excité». [4]

Le passage d'un état électronique stable à un autre état électronique d'énergie plus élevée, nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photon. [92]

La technique de spectrophotométrie ou d'absorptiomètre est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-Visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution.

La loi de Beer-Lambert présente sous la forme suivante :

$$A = DO = \epsilon C L$$

- A = Absorbance ou densité optique DO (sans dimension) ;
- C = Concentration de la substance dissoute (mol/litre) ;
- L = Épaisseur de la solution traversée exprimé en centimètre (cm) (trajet optique) ;
- ϵ = Coefficient d'absorption molaire, exprimé en (litre/mol.cm).[13]

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un spectrophotomètre qui détermine l'absorption d'une solution pour une longueur d'onde donnée. [87]

L'absorbance A d'une solution est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance T pour un rayonnement monochromatique.

Elle s'exprime par l'équation :

$$A = \log^{10}\left(\frac{1}{T}\right) = \log^{10}\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

- $T = I/I_0$;
- I_0 = Intensité du rayonnement monochromatique incident ;
- I = Intensité du rayonnement monochromatique transmis. [29]

❖ **Appareillages :**

- Agitateur magnétique **pbi international** ;
- Spectrophotomètre UV-Visible **SHIMADZU UV- 1800**.

❖ **Réactif :**

- Méthanol **BIOCHEM**.

❖ **Matière première :**

- Loratadine **SCR H0H450**.

❖ **Méthodes :**

✓ **Préparation des solutions :**

- **Solution essai :**

Nous avons broyé finement les 20 comprimés après avoir déterminé leur masse moyenne.

Dans une fiole de 100 ml, nous avons introduit une prise d'essai égale à 250 mg de poudre qui est équivalente à 25 mg de la Loratadine et nous l'avons fait dissoudre dans 50 ml du méthanol.

Nous avons complété au volume avec le même solvant et nous avons bien agité par l'agitateur magnétique, puis, nous avons filtré la solution sur un papier filtre.

Nous avons introduit 1.7 ml de la solution filtrée dans une fiole de 25 ml, et nous avons complété au volume avec le méthanol.

▪ **Solution témoin :**

Dans une fiole de 100 ml, nous avons introduit une prise d'essai exactement pesée de 25 mg de Loratadine SCR et nous l'avons fait dissoudre dans 50 ml de méthanol.

Nous avons complété au volume avec le même solvant et nous avons bien agité par l'agitateur magnétique, puis, nous avons filtré la solution sur un papier filtre.

Nous avons introduit 1.7 ml de la solution témoin filtré dans une fiole de 25 ml, et nous avons complété au volume avec le même méthanol.

✓ **Mode opératoire :**

Nous avons fait 3 lectures du filtrat de chacune des solutions : essai et témoin par le spectrophotomètre UV-Visible à une longueur d'onde $\lambda=246$ nm.

✓ **Formule et calcul :**

La teneur de la Loratadine est calculée par la formule du dosage suivante :

$$\begin{aligned} D (\text{en mg}) &= \frac{Ae}{Ast} \times \frac{Pst}{100} \times \frac{1.7}{100} \times \frac{100}{Pe} \times \frac{100}{1.7} \times MM \times \frac{Pureté}{100} \\ &= \frac{Ae}{Ast} \times \frac{Pst}{Pe} \times MM \times \frac{Pureté}{100} \end{aligned}$$

$$D (\text{en } \%) = \frac{Ae}{Ast} \times \frac{Pst}{Pe} \times \frac{MM}{10} \times Pureté$$

Avec :

- D : Dosage du principe actif (La teneur du Loratadine) ;
- Ae : Absorbance du principe actif dans la solution à examiner (essai) ;
- Ast : Absorbance du principe actif dans la solution standard (témoin) ;
- Pst : Prise d'essai du principe actif dans la solution standard (témoin), en mg ;
- Pe : Prise d'essai du principe actif dans la solution à examiner (essai), en mg ;
- MM : Masse moyenne du produit en mg.
- Pureté : Titre de la matière première titrée exprimé en%.

✓ **Limites :** 9.25 mg/ Cp à 10,75 mg/ Cp. (92.5 % à 107.5%).

III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DE L'ALLERTINE PRODUIT FINI :

Objectif scientifique :

Nous avons effectué une étude sur l'Alertine produit fini, comprimés dosés à 10 mg. Il est inscrit sous un numéro de lot : 010, fabriqué en mars 2018; dont l'objectif est de contrôler la qualité physicochimique et microbiologique, et de démontrer qu'il satisfait à des spécifications préétablies en matière de qualité selon la pharmacopée européenne 9ème édition 2017 et l'USP 40 NF 35.

III.1 CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE :

III.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUE :

❖ Mode opératoire:

Par une appréciation visuelle, nous avons examiné l'aspect et la couleur des comprimés de l'Alertine sur un fond blanc.

III.1.2 MASSE MOYENNE :

❖ Appareillage :

- Balance **METTLER TOLEDO**;

❖ Mode opératoire :

À l'aide d'une balance de précision, nous avons pesé individuellement vingt comprimés prélevés au hasard sur le lot de notre produit à examiner Alertine comprimés à 10 mg, ensuite, nous avons déterminé la masse moyenne de ces 20 comprimés à laquelle nous avons comparé la masse individuelle de chaque comprimé.

III.1.3 UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES :

❖ **Principe :**

Pour que l'uniformité des préparations unidoses soit assurée, chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en substance active comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. Les préparations unidoses sont définies comme des formes pharmaceutiques contenant, par unité, une dose unique ou une fraction de dose d'une substance active.

L'uniformité des préparations unidoses est définie comme le degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active, qui peut être démontrée par deux méthodes : l'uniformité de teneur "*UT*" et la variation de masse "*VM*".

L'essai de variation de masse est applicable aux préparations pharmaceutiques suivantes : capsules à enveloppe dure, comprimés non enrobés, comprimés pelliculés qui contiennent au moins 25 mg d'une substance active représentant au moins 25% en masse de la préparation unidose, sinon *UT*, parfois l'essai de *VM* plutôt que *UT* si l'écart type relatif (ETR) de la concentration en substance active dans la préparation unidose finale n'est pas supérieur à 2%, d'après les données obtenues lors de la validation du procédé et du développement, et sous réserve d'approbation de ce changement par l'autorité compétente. L'ETR de la concentration est l'ETR de la concentration par unité de prise (m/m ou m/V), qui est égale au résultat du dosage effectué sur chaque unité rapporté à la masse individuelle de l'unité. [87]

L'essai d'uniformité des préparations unidoses (pour notre produit fini Allertine comprimés à 10 mg) est démontré par la méthode *UT* qui est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance active des unités composantes de l'échantillon, permettant de vérifier qu'elle se trouve dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

- **Essai satisfaisant :** Si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne.
- **Essai non satisfaisant :** Si la teneur individuelle de plus d'une unité est en dehors de ces limites ou si la teneur d'une unité est en dehors de 75%-125%. [29]

❖ **Appareillages :**

- Agitateur **pbi international**;
- Balance **METTLER TOLEDO** ;
- Hôte **Captair** ;
- Spectrophotomètre UV-Visible **SHimadzu UV1800**.

❖ **Réactif :**

- Méthanol **BIOCHEM**.

❖ **Matière première :**

- Loratadine **SCR H0H450** .

❖ **Méthodes :**

✓ **Préparation des solutions :**

- **Solution standard :**

Nous avons pesé avec précision 25 mg de la Loratadine de référence SCR et nous l'avons mis dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons ajouté 50 ml de méthanol et nous l'avons mis sur l'agitateur puis nous avons complété par le même solvant jusqu'au trait de jauge.

Nous avons prélevé 2 ml de cette solution et nous l'avons mis dans une fiole de 25 ml, nous avons complété avec le méthanol jusqu'au trait de jauge.

- **Solution essai :**

Chaque comprimé est dispersé dans 10 ml de méthanol, nous avons agité à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.

Nous avons prélevé 0.5 ml de la solution précédente et nous l'avons mis dans une fiole de 25 ml, nous avons complété avec le méthanol jusqu'au trait de jauge.

✓ **Mode opératoire :**

Les solutions obtenues sont filtrées et analysées ensuite par spectrophotomètre UV-Visible à une longueur d'onde $\lambda=246$ nm.

Nous avons procédé de la même manière pour les 10 comprimés.

✓ **Formule et calcul :**

La teneur moyenne est calculée par la formule suivante :

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}$$

Selon la pharmacopée européenne 9.0, la formule de calcul de la valeur d'acceptation est exprimée par 2 cas différents :

1^{er} cas : à appliqué lorsque $T \leq 101.5$

$$\text{Si } 98.5 \% \leq \bar{X} \leq 101.5 \% \rightarrow VA = K\delta$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98.5 \% \rightarrow VA = 98.5 - \bar{X} + K\delta$$

$$\text{Si } \bar{X} > 101.5 \% \rightarrow VA = \bar{X} - 101.5 + K\delta$$

2^{ème} cas : à appliqué lorsque $T > 101.5$

$$\text{Si } 98.5 \% \leq \bar{X} \leq T \rightarrow VA = K\delta$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98.5 \% \rightarrow VA = 98.5 - \bar{X} + K\delta$$

$$\text{Si } \bar{X} > T \rightarrow VA = \bar{X} - T + K\delta$$

Avec :

- \bar{X} : Teneur moyenne exprimé en %.
- x_i : Teneur individuelle des unités examinées exprimé en %.
- n : Effectif de l'échantillon
- ε : Ecart type de l'échantillon.
- K : Constante d'acceptabilité.
- T : Teneur par unité de prise, exprimé en %.
- M : Valeur de référence.

✓ **Limites :** La teneur moyenne est comprise entre 75 et 125%; et la valeur d'acceptation est inférieur à 15 %.

III.1.4 FRIABILITÉ :

❖ **Appareillages :**

- Balance **METTLER TOLEDO**;
- Friabilimètre **ERWEKA TA**.

❖ **Mode opératoire :**

Nous avons prélevé un nombre entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5g, et nous avons mis le compteur du temps à 0 puis nous avons réglé le temps prescrit du test qui est de 4 minutes;

Nous avons placé les comprimés déjà pesés dans le tambour puis nous avons appuyé sur la touche de marche et après 4 min nous avons repesé les comprimés.

❖ **Formule et calcul :**

La friabilité est exprimée en terme de pourcentage de perte de masse calculée par la relation

suivante :
$$\frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

- **P_i** : Poids initial des comprimés.
- **P_f** : Poids final des comprimés (non fêlés non fissurés ou non cassé).

❖ **Limite :** La friabilité est considérée acceptable si elle est inférieure ou égale à **1%**.

III.1.5 TEST DE DISSOLUTION :

C'est un test pharmacotechnique destiné à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution, donc la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies pour estimer la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif. [29][86]

❖ **Appareillages :**

- Agitateur **pbi international**;
- Balance **METTLER TOLEDO**;
- Dissolutest **SOTAX** Appareil de type palette;
- Hôte **Captair**;
- Spectrophotomètre UV-Visible **SHimadzu UV1800**.

❖ **Réactif :**

- Acide chlorhydrique **Panreac**.

❖ **Verreries :**

- Pipettes de 2 ml et 10 ml;
- Tubes à essai;

❖ **Matière première :**

- Loratadine **SCR H0H450**.

❖ **Méthodes :**

✓ **Préparation des solutions :**

- **Préparation de la solution d'acide chlorhydrique HCl 0.1N :**

Sous hôte, et dans une fiole jaugée de 1000 ml, nous avons mis 500 ml de l'eau distillée puis à l'aide d'une pipette de 10 ml nous avons prélevé 8.3 ml de la solution mère HCl et nous l'avons versé dans la fiole, puis nous avons ajouté de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge. Nous avons refait cette étape 6 fois, à fin d'avoir 6 litres de HCl 0.1 N.

- **Préparation de la solution témoin :**

Nous avons pesé 55 mg de la loratadine SCR dans une fiole jaugée de 100 ml, puis nous avons complété avec l'HCl 0.1 N jusqu'au trait de jauge et nous avons bien agité.

Puis à l'aide d'une pipette de 2 ml nous avons prélevé 2 ml de cette solution dans une fiole jaugée de 100 ml, et nous avons ajouté de l'HCl 0.1 N jusqu'au trait de jauge.

✓ **Conditions opératoires :**

- Système : palette;
- Milieux de dissolution : acide chlorhydrique 0.1N;
- Vitesse d'agitation : 50 trs/min;
- Temps de dissolution : 60 min;
- Température : 37° C;
- Lecture à la longueur d'onde : 280 nm.

✓ **Mode opératoire :**

À l'aide d'une éprouvette graduée de 1000 ml, nous avons fait remplir 6 vases par 900 ml de la solution HCl 0.1 N puis nous avons allumé l'appareil 30 min avant l'opération pour faire chauffer et stabiliser le milieu de dissolution à une température de 37°C.

Lorsque la solution était stable nous avons introduit un comprimé dans chaque vase et nous les avons laissé pendant 60 minutes.

Lecture : Nous avons fait la lecture de la densité optique par le spectrophotomètre l'UV-Visible à une longueur d'onde $\lambda=280$ nm.

✓ **Formule et calcul :**

La quantité de la Loratadine libérée doit être supérieure à **80%**; elle est calculée par la formule suivante:

$$Q = \frac{Doe \times V \times Ct \times T}{Dot \times L} = \frac{Doe}{Dot} \times \frac{Pet}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{900}{L} \times T$$

- *Doe* : Densité optique de la solution échantillon;
- *Dot* : Densité optique de la solution témoin SCR;
- *Ct* : Concentration de la solution témoin SCR;
- *V* : Volume de vase;
- *T* : Titre de matière première titrée (%);
- *L* : Labeling (dosage théorique : 10 mg);
- *Pet* : Prise d'essai de la solution témoin SCR.

III.1.6 IDENTIFICATION ET DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT FINI :

L'identification de la loratadine dans l'Allertine produit fini comprimés à 10 mg se fait par l'HPLC.

Le dosage du principe actif dans les produits finis constitue une étape majeure dans le contrôle qualité des médicaments.

Selon L'USP 40 NF 35, le dosage de la Loratadine dans le produit fini comprimés se fait par deux méthodes :

- Méthode 1 : Dosage par Spectrophotométrie en UV-Visible;
- Méthode 2 : Dosage par Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Nous avons dosé la Loratadine dans l'Allertine produit fini par Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

❖ **Appareillages :**

- Agitateur **pbi international**;
- Appareil de chromatographie liquide à haute performance **Waters (ALLIANCE)** ;
- Balance **METTLER TOLEDO**;
- Dégazeur **FALC**;
- Hôte **Captair**;
- pH mètre **METTLER TOLEDO**.

❖ **Matière première :**

- Loratadine **SCR H0H450**.

❖ **Réactifs :**

- Acétonitril **CARLOHERBA** ;
- Acide chlorhydrique **PANREAC** ;
- Acide phosphorique **PANREAC** ;
- Méthanol **BIOCHEM** ;
- Phosphate de potassium dibasique **VWR CHEMICALS**.

❖ **Méthodes :**

✓ **Préparation des solutions :**

▪ **Tampon A :**

Phosphate de potassium dibasique 0,01 M : Nous avons pesé 1.74 g de phosphate anhydre de potassium dibasique à l'aide d'une balance de précision, nous l'avons mis dans une fiole de 1000 ml ensuite nous avons complété par l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge, puis nous l'avons mis sous agitation.

▪ **Tampon B :**

Phosphate de potassium dibasique 0,6 M : Nous avons pesé 10.5 mg de phosphate anhydre de potassium dibasique à l'aide d'une balance de précision, nous l'avons mis dans une fiole de 100 ml puis nous avons complété par l'eau purifiée et enfin nous l'avons mis sous agitation.

▪ **Acide chlorhydrique 0,05 N :**

Sous une hôte, nous avons transféré 50 ml d'eau purifiée dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons ajouté 8.3 ml d'acide chlorhydrique pur, puis nous l'avons dilué avec l'eau jusqu'au volume pour obtenir une solution mère de HCl 0.1 N.

Nous avons transféré 50 ml de la solution mère dans une fiole jaugée de 1000 ml et nous l'avons dilué avec l'eau jusqu'au volume pour obtenir une solution HCl 0.05 N.

▪ **Phase mobile :**

Acétonitrile, méthanol et tampon A (60:60:70) : Dans une éprouvette et sous hôte nous avons pris 600 ml d'acétonitril, 600 ml de méthanol et 700 ml de tampon A, nous l'avons mis sur agitateur puis nous avons ajusté le pH au fur et à mesure par une solution d'acide phosphorique H₃PO₄ dilué à 10% jusqu'à ce qu'on a obtenu un pH=7,2.

Ensuite nous avons mis la solution dans un dégazeur à bain ultrason pendant 15 min.

▪ **Diluant :**

Dans une fiole jaugée de 1000 ml nous avons transféré 400 ml d'acide chlorhydrique 0.05 N et 80 ml de tampon B puis nous avons complété avec un mélange (300 ml acetonitril : 300 ml méthanol) (1:1) au volume. Après nous l'avons mis sous agitation.

▪ **Solution essai :**

Nous avons transféré 10 comprimés de l'Allertine dans une fiole jaugée de 250 ml, nous avons ajouté 100 ml de l'acide chlorhydrique 0.05 N puis nous l'avons mis sur agitateur pendant 40 minutes jusqu'à ce que les comprimés étaient complètement désagrégés.

Nous avons ajouté 75 ml du mélange "méthanol : acétonitrile" (1:1) et nous avons bien mélangé; ensuite nous avons ajouté 20 ml de tampon B et après une agitation pendant 5 minutes nous avons complété au trait de jauge avec le mélange méthanol : acétonitrile (1:1)

et nous avons refait une autre agitation pendant 20 minutes. Enfin nous avons filtré la solution.

▪ **Solution témoin :**

Nous avons pesé 40 mg de la loratadine SCR et nous l'avons mis dans une fiole jaugée de 100 ml, nous avons ajouté 50 ml de diluant et nous l'avons mis sur agitateur puis nous avons complété par le diluant jusqu'au trait de jauge.

✓ **Conditions chromatographiques :**

- Détecteur : UV 254 nm.
- Colonne : type C8 :4.6 mm × 15 cm; 5 µm emballage L7 (Silice Octylsilane totalement poreuse ou superficiellement poreuse de 1.5 µm à 10 µm de diamètre).
- Température de colonne : 25 °C à 35 °C.
- Débit : 1 ml/min.
- Volume d'injection : 15 µl.

✓ **Mode opératoire :**

Nous avons laissé la phase mobile circuler dans la colonne de l'appareil HPLC pendant au moins 30 min, et nous avons régulé les conditions chromatographiques.

Après la stabilité de l'appareil, par l'obtention de la ligne de base dans le tracé chromatographique sur le logiciel nous avons commencé les injections.

▪ **Les injections :**

Nous avons déterminé la séquence des injections de chaque solution sur le logiciel d'acquisition de donner :

Solution témoin : 3 injections de 15 µl;

Solution essai de l'Allertine à 10 mg lot 010 : 2 injections de 15 µl.

Puis nous avons enregistré les chromatogrammes correspondent et nous avons mesuré les pics essentiels.

✓ **Conformité du système :**

Contrôler par injection de solution témoin. Dont les critères de conformité : Écart type relatif $\leq 2.0\%$.

✓ **Formule et calcul :**

Nous avons calculé le pourcentage de la Loratadine par la formule suivante :

$$\text{Teneur en loratadine \%} = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{100} \times \frac{250}{Pe} \times \frac{MM}{10} \times \text{pureté}$$

- Se : Surface du pic de la solution essai.
 - Sst : Surface du pic de la solution témoin.
 - Pst : Prise d'essai de la Loratadine témoin SCR (mg).
 - Pe : Prise d'essai du produit dans la solution essai : Poids des 10 comprimés (mg).
 - MM : Masse moyenne du produit fini en mg.
 - Pureté : Titre de la matière première (Loratadine) en %.
- ✓ **Critères d'acceptabilité :** La teneur de la Loratadine dans l'Allertine comprimés à 10 mg doit être comprise entre **90.0 %** et **110.0 %**.

III.1.7 DOSAGE DES IMPURETÉS ORGANIQUES :

❖ **Appareillages :**

- Agitateur **pbi international**;
- Appareil de chromatographie liquide à haute performance **Waters (ALLIANCE)**;
- Balance **METTLER TOLEDO**;
- Dégazeur **FALC**;
- Hôte **Captair**;
- pH mètre **METTLER TOLEDO**.

❖ **Matière première :**

- Loratadine **SCR H0H450**;

❖ **Réactifs :**

- Acétonitril **CARLOHERBA** ;
- Acide chlorhydrique **PANREAC** ;
- Acide phosphorique **PANREAC** ;
- Méthanol **BIOCHEM** ;
- Phosphate de potassium dibasique **VWR CHEMICALS**.

❖ **Méthodes :**

✓ **Préparation des solutions :**

On a utilisé les mêmes préparations indiqués dans le dosage de la loratadine substance active (**III.1.6**) : le tampon A, B, l'acide chlorhydrique 0.05 N, la phase mobile, le diluant et la solution à examiner.

▪ **Solution témoin :**

Nous avons préparé une solution témoin loratadine SCR à 0.8 µg/ml : Nous avons pesé 20 mg de la loratadine SCR, dans une fiole de 100 ml, nous avons complété au trait de jauge par le diluant, puis nous avons fait deux dilutions successives respectivement 1/25ème et 1/100ème.

✓ **Conditions opératoires :**

- Détecteur : UV 254 nm.
- Colonne : type C8 :4.6-mm × 15-cm; 5-µm emballage L7 (Silice Octylsilane totalement poreuse ou superficiellement poreuse de 1.5 µm à 10 µm de diamètre).
- Température de colonne : 25 °C à 35 °C.
- débit :1 ml/min.
- volume d'injection : 55 µl.

Dont les critères de conformité : Écart type relatif $\leq 4.0\%$.

✓ **Mode opératoire :**

Après stabilisation de l'appareil par avoir laissé la phase mobile circuler dans la colonne de l'appareil HPLC pendant au moins 30 min et avoir réglé les conditions chromatographiques on commence les injections.

▪ **Injection :**

Nous avons déterminé la séquence des injections de chaque solution sur le logiciel d'acquisition de donner :

Diluant : Une injection de 55 µl;

Phase mobile : Une injection de 55 µl;

Solution témoin : Trois injections de 55 µl;

Solution essai de l'Allertine à 10 mg lot 010 : Trois injections de 55 µl.

Puis nous avons enregistré les chromatogrammes correspondent et nous avons mesuré les pics essentiels.

✓ **Formule et calcul :**

Nous avons calculé la teneur en impureté par la formule suivante :

$$\textit{Teneur en impureté \%} = \frac{Ru}{Rs} \times \frac{Cs}{Cu} \times 100$$

- Ru : Réponse du pic de la solution essai.
- Rs : Réponse du pic de la solution témoin.
- Cs : Concentration de la Loratadine SCR dans la solution témoin (mg/ml).
- Cu : Concentration nominale de la Loratadine dans la solution essai (mg/ml).

✓ **Limites** : Les critères d'acceptation sont mentionnés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Critères d'acceptation des impuretés pour Allertine comprimés à 10 mg. [28]

Nom	Temps de rétention relatif	Critères d'acceptations
Fluoroloratadine (a,b)	0.79	-
Loratadine	1.0	-
Toutes autres impuretés individuelles	-	0.1
Impureté totales	-	0.1

a- Il s'agit d'une impureté du processus et est inclus dans le tableau pour l'identification seulement.

Cette impureté est contrôlé dans la substance médicamenteuse, il ne doit pas être signalé pour le produit médicamenteux et ne devrait pas être inclus dans les impuretés totales.

b- 4-[(11RS)-8-Chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-b] pyridin-11-yl] piperidine-1-carboxylate d'éthyle.

III.2 CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE :

III.2.1 DÉNOMBREMENT BACTÉRIEN :

Selon la pharmacopée Européenne 9.0. 2017; le contrôle microbiologique des produits sèches destinée par voie orale comprend:

- Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT);
- Le dénombrement des moisissures et levures totaux (DMLT);
- La recherche de micro-organismes spécifiés : "Escherichia coli". [29]

III.2.1.1 Normes et critères :

La présence de certains micro-organismes dans Les préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible biocharge dans les formes pharmaceutiques finies. [29]

Lorsqu'un critère d'acceptation est prescrit en matière de qualité microbiologique, il est interprété comme suit :

- 10^1 UFC : nombre maximal acceptable = 20.
- 10^2 UFC : nombre maximal acceptable = 200.
- 10^3 UFC: nombre maximal acceptable = 2000.

Les critères d'acceptation sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques solides par voie orale selon la pharmacopée européenne 9.0 2017.

Forme pharmaceutique	DGAT (UFC/g)	DMLT (UFC/g)	Micro-organismes spécifiés
Formes solides par voie orale	10^3	10^2	Absence d'Escherichia coli

III.2.1.2 Méthodes de dénombrement :

Il existe trois méthodes de dénombrement bactérien dont le choix de la méthode est déterminé par des facteurs tels que la nature du produit et la limite spécifiée pour le nombre de micro-organisme. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit permettre d'effectuer l'essai sur un échantillon de taille suffisante pour permettre l'évaluation de la conformité aux spécifications. Ces trois méthodes sont comme suit : [29]

▪ Filtration sur membrane :

Cette méthode utilise un appareil de filtration permettant le transfert de la membrane sur le milieu. Elle consiste à introduire l'échantillon dans deux membranes filtrantes, filtrer immédiatement et laver les filtres par des méthodes préalablement établies.

On transfère l'une des membranes sur du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja, pour le DGAT, et l'autre membrane sur du milieu sabouraud dextrosé-gélosé, pour le DMLT, puis on incube respectivement à 30-35 °C pendant 3 à 5 jours, et à 20-25 °C pendant 5 à 7 jours. [29]

▪ Dénombrement sur plaques :

Ce dénombrement doit s'effectuer au moins deux fois pour chaque milieu en utilisant la moyenne des deux résultats, ce dénombrement comporte en lui même deux autres méthodes :

- ***L'ensemencement en profondeur*** : Consiste à introduire dans des boites de pétri de 9 cm de diamètre 1 ml de l'échantillon préparé et d'ajouter 15 ml du milieu gélosé à une température qui ne dépasse pas 45° C.
- ***Etallement sur surface*** : en utilisant des boites de pétri de 9 cm de diamètre, et après solidification des milieux dans ces boites, on étale à la surface du milieu un volume de 0.1 ml de l'échantillon. [29]

▪ Méthode du nombre le plus probable (NPP) :

La méthode du NPP présente une fidélité à une exactitude inférieure à celle des deux premières méthodes, elle donne des résultats peu fiables pour le dénombrement des moisissures. Elle est donc à réserver au DGAT pour lesquels le recours aux autres méthodes est impossible. Elle consiste à introduire trois dilutions 1/10 puis transférer un volume donné de ces dilutions dans des tubes contenant un milieu liquide eau peptoné de caséine et de soja, on fait 3 tubes pour chaque dilution. [29]

III.2.1.3 Précautions générales :

Le contrôle doit être réalisé dans des conditions permettant d'éviter toute contamination microbienne extrinsèque du produit. Les précautions prises pour éviter la contamination ne doivent pas affecter les micro-organismes susceptibles d'être mis en évidence:

- Désinfecter les paillasses avant manipulation;
- Désinfecter les surfaces des échantillons à contrôler (blister et plaquette) avec de l'éthanol à 70 %;
- Travailler à proximité d'une flamme d'un bec benzène.

Avant utilisation; les milieux de culture doivent subir un test de fertilité en utilisant des suspensions standardisées stables des souches bactériennes de référence.

III.2.2 CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DU PRODUIT FINI :

❖ Appareillages :

- Etuve à 25°C **Memmert**.
- Etuve à 37°C **Memmert**.
- Etuve à 44°C **Memmert**.
- Autoclave.

❖ verreries :

- Fioles de 10 ml;
- Pipette de 1 ml et 10 ml,

❖ Autres :

- Bec benzène;
- Boîtes de pétri (90 mm de diamètre);
- Ciseaux;
- Gants stériles ;
- Portoirs, pipette pasteur et poire.

❖ **Milieux de culture :**

- Bouillon au peptone de caséine et de soja;
- Bouillon Mac conkey ;
- Gélose au peptone de caséine et de soja (CASO);
- Gélose sabouraud + chloramphénicol (S+ C) (milieu d'identification des moisissures et champignons);
- Gélose Mac conkey;
- Tampon peptoné au chlorure du sodium pH 7.

❖ **Méthodes :**

La veille du test : on doit faire une stérilisation de la verrerie et du matériel dans l'autoclave.

✓ **Préparation des échantillons :**

Devant un bec benzène; et après désinfection des surfaces des blisters et des plaquettes dd l'Alertine avec l' éthanol à 70 %, on a apprécié 10 g de l'échantillon moyen (début, milieu et fin du lot) qui est environ 100 comprimés et on les a dilué dans 90 ml de la solution pH 7 contenant du tween 80 qui est un tensioactif non ionique et émulsifiant (dilution A : 10^{-1}).

On a homogénéisé pour obtenir l'homogénéisât A.

Puis on a effectué une autre dilution 1/10 :

Dans une fiole de 10 ml et à l'aide d'une pipette de 1 ml, nous avons prélevé 1 ml de l'homogénéisât A puis nous avons complété au trait de jauge avec la solution pH 7 et nous avons bien agité pour homogénéiser (dilution B : 10^{-2}).

▪ **Le dénombrement DGAT et DMLT :**

On a utilisé la méthode de dénombrement sur plaque en profondeur :

Dans des boites de pétri de 9 cm de diamètre, on a introduit 1 ml de chacune des dilutions A et B dans ces boites (on utilise deux boites par série) puis on a ajouté :

Pour le DGAT : 15 à 20 ml d'un milieu gélosé au peptone de caséine et de soja liquéfié à 45°C.

Pour le DMLT : 15 à 20 ml d'un milieu gélosé sabouraud glucosé avec antibiotique (chloramphénicol) liquéfié à 45°C.

Puis on les a incubé dans l'étuve :

- À 37° C pendant 3 à 5 jours pour le DGAT;
- À 25° C pendant 5 à 7 jours pour les DMLT.

- **La recherche des micro-organismes spécifiés : "Escherichia coli"**

- Au jour **J0**, à l'aide d'une pipette de 10 ml on a introduit 10 ml de "l'homogénéisât A" dans 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja, puis on a homogénéisé bien, ensuite on les a incubé à 37° C pendant 24 heures.
- Au jour **J1** (après 24 h d'incubation), après agitation du flacon incubé et à l'aide d'une pipette de 1 ml on a transféré 1 ml de son contenu dans 99 ml de milieu liquide de Mac conkey, puis on l'a incubé à 44°C pendant 48 h.
- Au **J3** (après 48h d'incubation du bouillon Mac conkey), après agitation on a prélevé une goutte à l'aide de pipette pasteur et on l'a repiqué dans le milieu gélosé de Mac conkey; ensuite on l'a incubé à 37°C pendant 18 à 72 h.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA MATIÈRE PREMIÈRE :

I.1 CARACTÈRES :

I.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES :

Notre matière première se présente sous forme d'une poudre blanche micronisée (Figure 27), cet aspect est conforme à la pharmacopée américaine USP 40 NF 35.

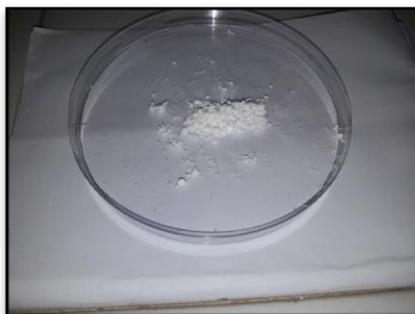


Figure 27 : Aspect de la loratadine matière première.

I.1.2 SOLUBILITÉ :

La poudre de loratadine dont nous avons testé la solubilité est : insoluble dans l'eau et facilement soluble dans l'acétone et le méthanol, conformément à la pharmacopée américaine USP 40 NF35 (Figure 28).



Figure 28 : Solubilité de la loratadine dans l'acétone, le méthanol et l'eau.

I.2 IDENTIFICATION :

I.2.1 MESURE DU POINT DE FUSION :

Le point de fusion obtenu est de **136°C**. Il reprend aux normes exigées dans la pharmacopée américaine USP 40 NF 35 qui se situent entre **132°C** et **137°C**.

I.2.2 IDENTIFICATION PAR SPECTROSCOPIE INFRAROUGE À TRANSFORMER DE FOURIER FTIR :

Les spectres d'absorption infrarouge de la loratadine matière première (Figure 29) et SCR (Figure 30) ont été obtenus avec le logiciel "SPECTRUM". Les données ont été obtenues et recueillies entre 450 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} .

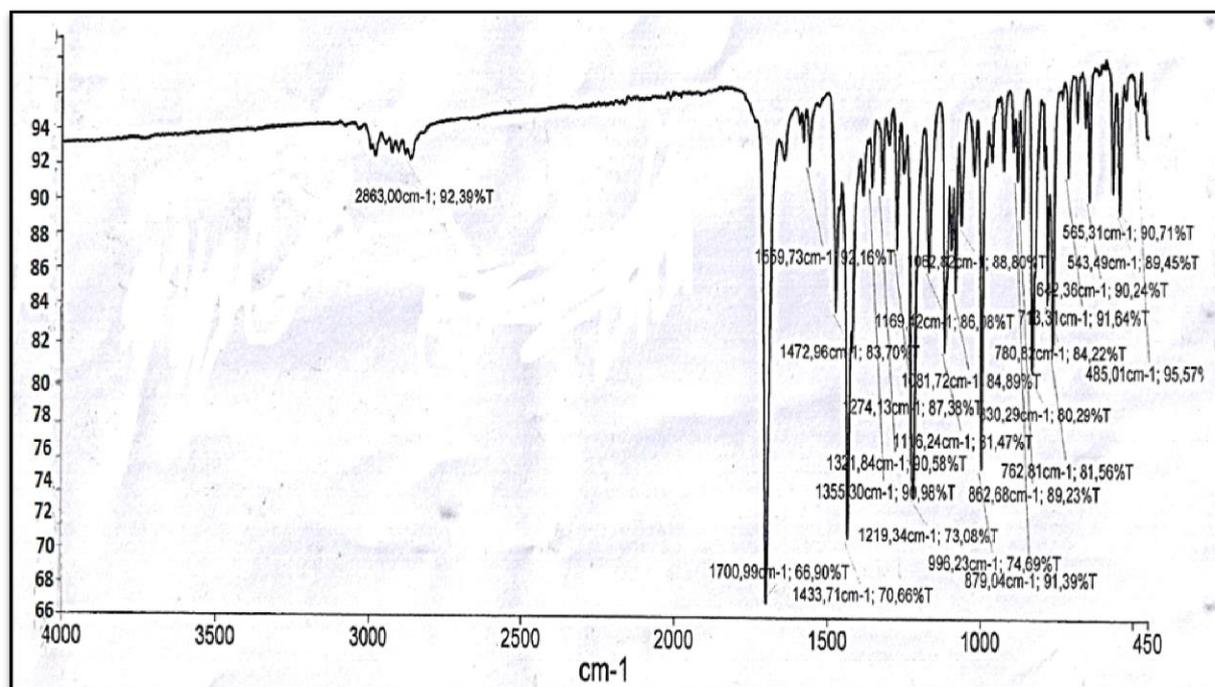


Figure 29 : Spectre IR de la matière première loratadine.

Le spectre IR que nous avons obtenu correspond en position et en dimension relatives à celui obtenu avec la SCR dont les principales liaisons caractérisant la loratadine sont :

- La bande $1116,24\text{ cm}^{-1}$ correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-O de la fonction ester.
- La bande $1559,73\text{ cm}^{-1}$ correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=C du cycle aromatique.
- La bande $1700,99\text{ cm}^{-1}$ correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=O de la fonction amide.
- La bande $2863,00\text{ cm}^{-1}$ correspond à la vibration de déformation de la liaison O-H de l'acide carboxylique.

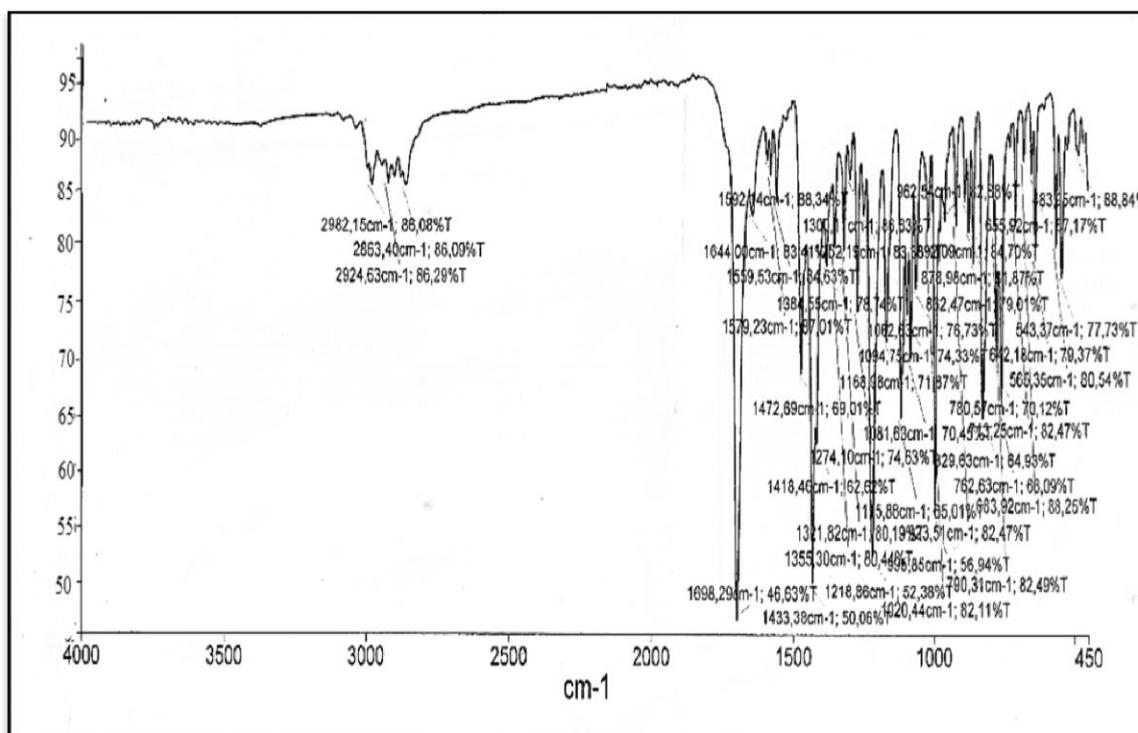


Figure 30 : Spectre IR de loratadine SCR.

➤ **Interprétation des résultats :**

L'analyse de la matière première loratadine par spectroscopie d'absorption IR a permis de confirmer l'identité de cette substance, les bandes essentielles représentant les vibrations des liaisons caractéristiques aux nombres d'ondes correspondants, ont permis de donner grossièrement les différents éléments constituant cette molécule.

I.3 ESSAIS LIMITES DE LA MATIÈRE PREMIÈRE :

I.3.1 PERTE À LA DESSICCATION :

Vv (g)	Va (g)	P (g)	PP %	NORME
33.2919	33.2911	1.0075	0.07%	0.5%

Par application numérique :

$$PP = \frac{Vv - Va}{P} \times 100 = 0.07\%$$

➤ **Interprétation des résultats :**

La valeur de la perte à la dessiccation est de **0.07 %** donc ce résultat est conforme aux normes de la pharmacopée américaine US P40 NF 35 ($\leq 0.5 \%$).

I.3.2 CENDRES SULFURIQUES :

pe	t	w	résultat %	NORME
1.0145	27.6210	27.6215	0.04	0.1%

Par application numérique :

$$\% = \frac{(W-t)}{Pe} \times 100 = 0.04\%$$

➤ **Interprétation des résultats :**

Le taux des cendres sulfuriques est de **0.04%** donc conforme aux normes présentent dans la pharmacopée américaine USP 40 NF 35 ($\leq 0,1\%$).

I.3.3 DOSAGE DES SUBSTANCES APPARENTÉES DANS LA MATIERE PREMIERE :

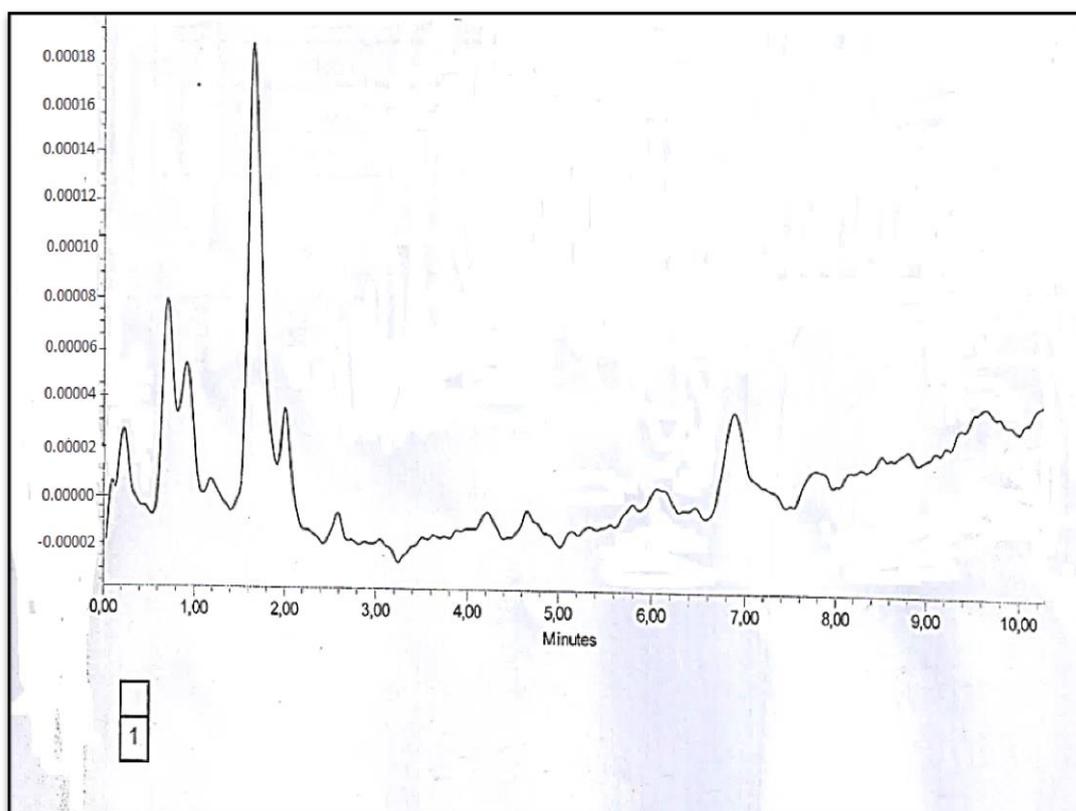


Figure 31 : Chromatogramme de la phase mobile.

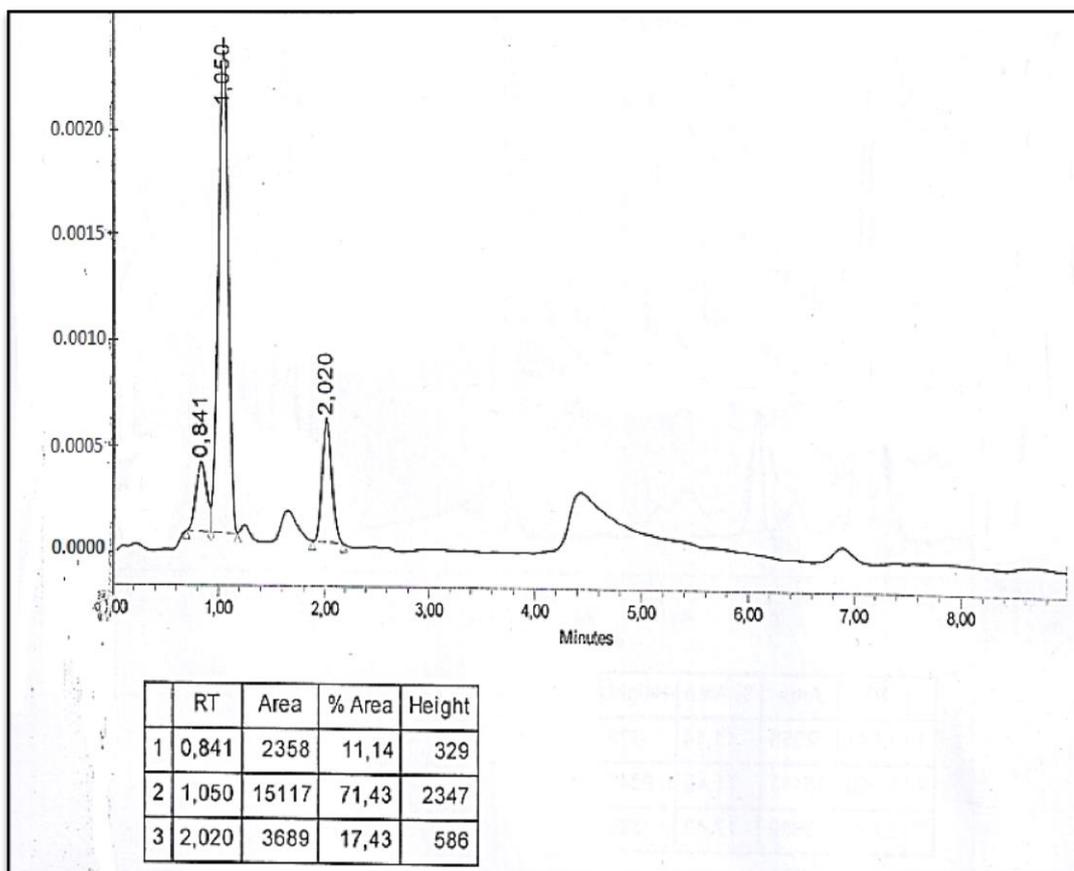


Figure 32 : Chromatogramme du diluant.

	RT	Area	% Area	Height
1	0.841	2358	11.14	329
2	1.050	15117	71.43	2347
3	2.020	3689	17.43	586

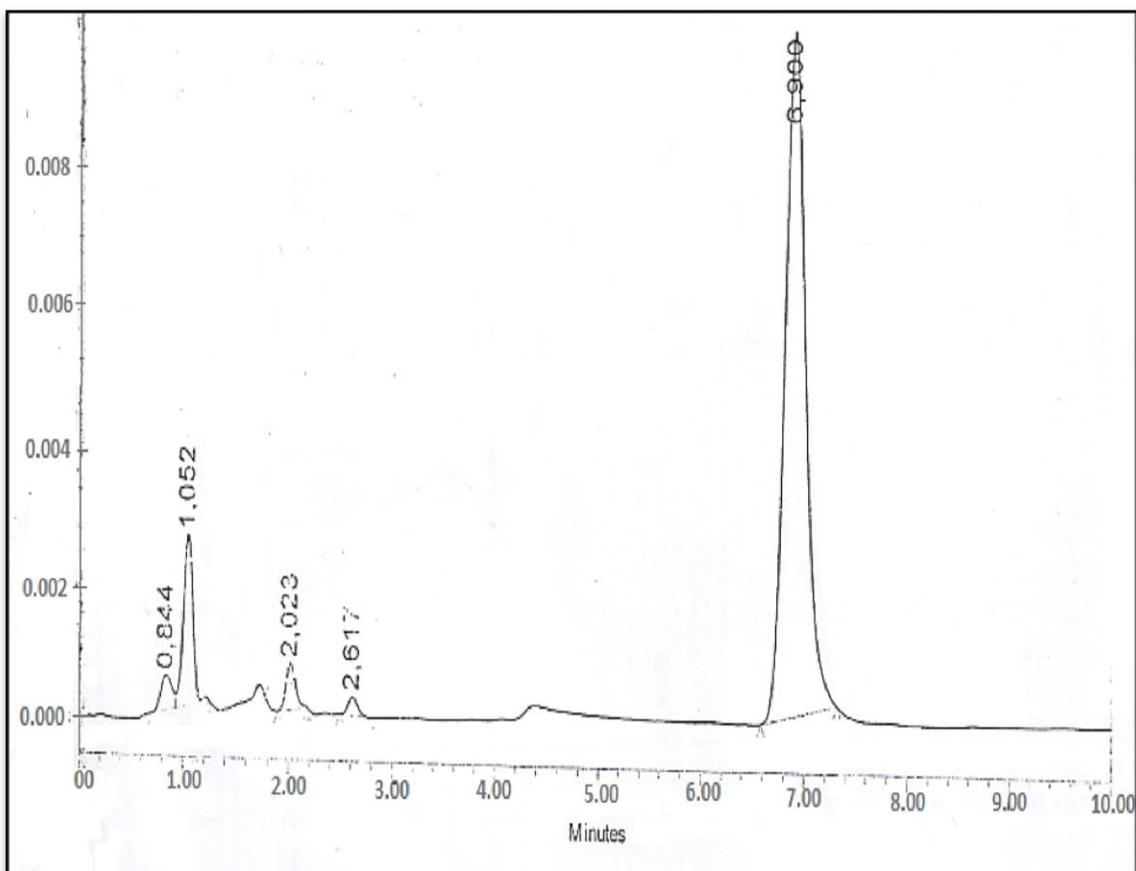


Figure 33 : Chromatogramme de la solution témoin 0.8µg/ml.

	RT	Area	% Area	Height
1	0.844	3477	2.28	468
2	1.052	14505	9.50	2320
3	2.023	3984	2.61	638
4	2.617	1595	1.04	257
5	6.900	129204	84.58	9396

L'écart type pour une série d'injections (3 injections) du témoin est de **0.1%** donc n'est pas supérieur à **4%**, conformément à la pharmacopée américaine USP 40 NF 35.

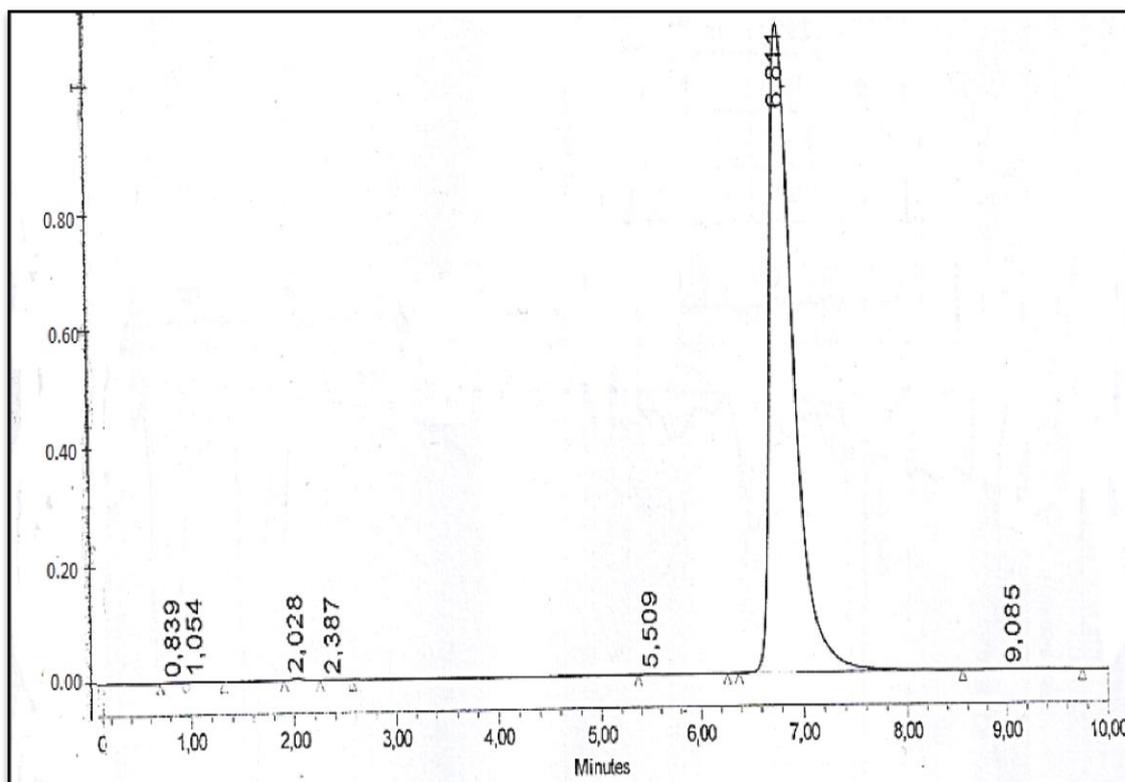


Figure 34 : Chromatogramme de la solution essai à 0.404mg/ml.

	RT	Area	% Area	Hight
1	0.839	8707	0.02	1058
2	1.054	23391	0.06	3399
3	2.028	66671	0.16	10445
4	2.387	5034	0.01	625
5	5.509	5055	0.01	374
6	6.811	41915852	99.55	2702397
7	9.089	82412	0.20	2185

❖ **Interprétation qualitative :**

Le chromatogramme de la solution essai présente plusieurs pics dont ceux ayant les temps de retentions **0.839, 1.054, 2.028** sont ceux du diluant, **6.811** est celui de loratadine et les autres pics correspondent à d'autres impuretés présentes à des quantités infimes.

❖ **Interprétation quantitative :**

✓ **Calcul de la teneur de Fluoroloratadine :**

La teneur de la Fluoroloratadine est calculée par la formule déjà cité :

$$\% = (R_u/R_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

- Selon la pharmacopée américaine USP 40 NF 35 la Fluoroloratadine a un temps de rétention relatifs de **0.79** min donc elle est éluée à un temps de **5.38** min, en examinant le chromatogramme obtenu avec notre solution essai on remarque qu'il n'y a pas de pic à ce temps, ce qui indique l'absence de la Fluoroloratadine.

✓ **Calcul de la teneur des autres impuretés :**

Nous avons calculé la teneur de chaque impureté en utilisant la formule déjà cité :

$$\% \text{ imp} = (R_u/R_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

TR	Ru	Rs	Cs	Cu	F	Resultat %	Somme TR1+TR2+TR3	Norme %
2.387	5034	129204	0.000808	0.404	1	0.007	0.114	0.3
5.509	5055	129204	0.000808	0.404	1	0.007		
9.085	82412	129204	0.000808	0.404	1	0.1		

- La teneur totale des trois impuretés est de **0.114 %** donc inférieur à **0.3 %** conformément aux normes de la pharmacopée américaine USP 40 NF 35.

I.4 DÉTERMINATION DU TITRE DE LA LORATADINE :

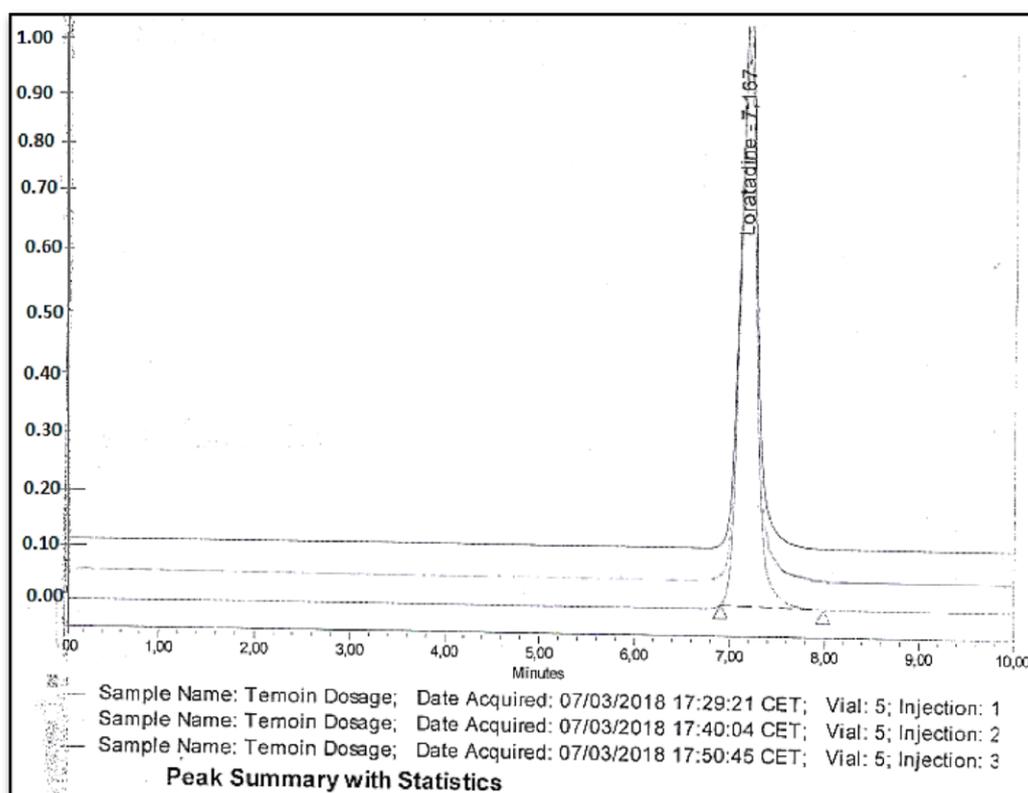


Figure 35 : Chromatogramme de la solution témoin à 0.409 mg/ml.

Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention time(min)	Area	% Area	Height
Temoin dosage	5	1	loratadine	7.167	12982250	100.00	1092931
Temoin dosage	5	3	loratadine	7.167	12989004	100.00	1093260
Temoin dosage	5	2	loratadine	7.167	13005460	100.00	1094796
				7.167	12992238.2		1093669.7
				0.001			
				0.01	0.1(RSD)		0.1

L'écart type pour une série d'injections (3 injections) du témoin est de **0.1%** donc n'est pas supérieur à **2%**, conformément à la pharmacopée américaine USP 40 NF 35.

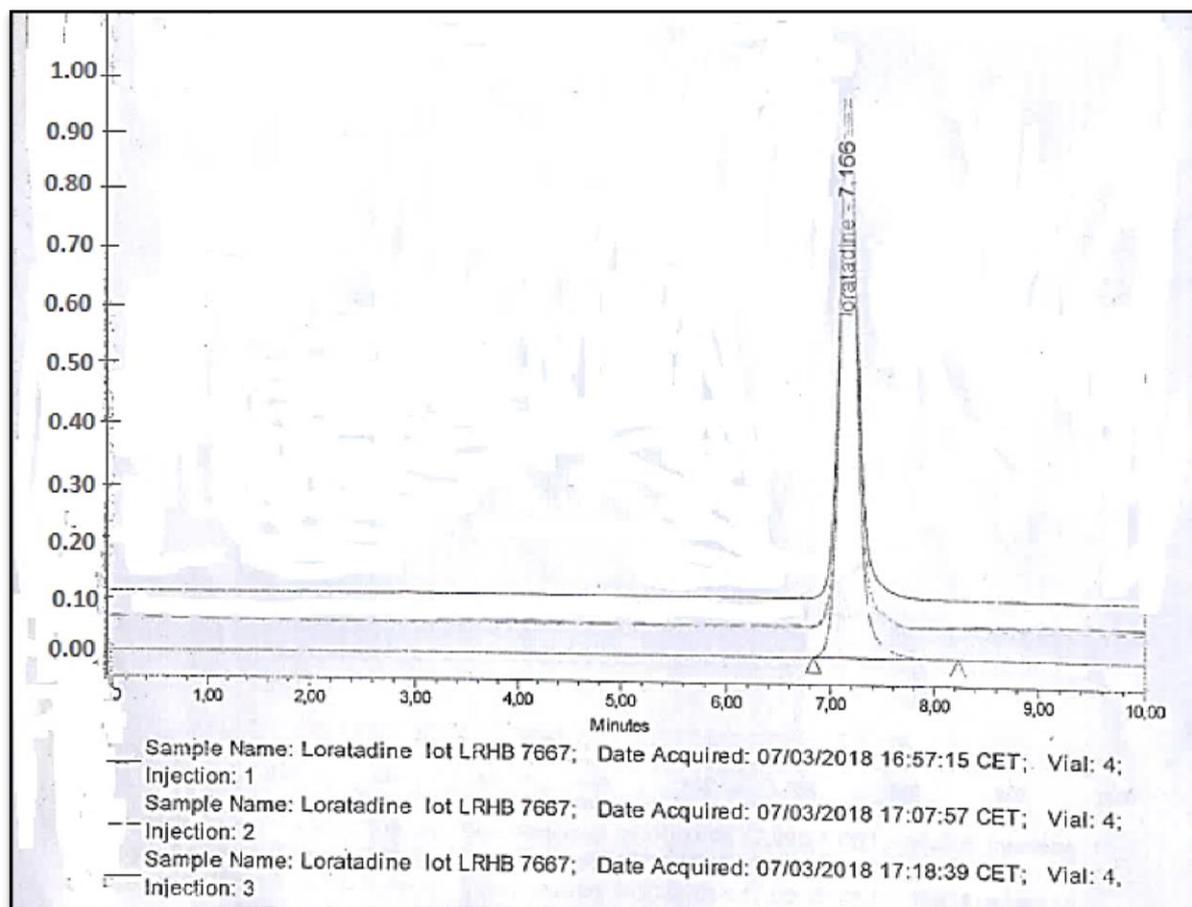


Figure 36 : Chromatogramme de la solution essai de loratadine à 0.404 mg/ml.

Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention time(min)	Area	Area%	Height
Loratadine lot LRHB7667	4	1	Loratadine	7.166	12844065	100.00	1066832
Loratadine lot LRHB7667	4	3	Loratadine	7.166	12854186	100.00	1067591
Loratadine lot LRHB7667	4	2	Loratadine	7.166	12845230	100.00	1067140
				7.166	1247827.0		
				0.000			
				0.00	0.0		0.0

❖ Interprétation qualitative:

Le chromatogramme de la solution essai présente un seul pic avec un temps de rétention de 7.166 min identique à celui de la solution standard ce qui confirme l'identité de la loratadine.

❖ Interprétation quantitative:

Le titre de loratadine dans la matière première analysée est calculée par la formule prescrite déjà citée :

$$T=(Ru/Rs)\times(Cs/Cu)\times 100$$

Pe(mg)	Ps(mg)	Cu(mg/ml)	Cs(mg/ml)	Ru	Rs	Résultat%
40.4	40.9	0.404	0.409	12847827.0	12992238.2	100.1

- Le titre de loratadine est de **100.1%**. Ce résultat répond aux normes décrites à la pharmacopée américaine USP 40 NF35 qui se situent entre **98.5%-101.0 %**.

II. CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE DU PRODUIT SEMI FINI :

II.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES :

Nous avons observé des comprimés ronds, plats, muni d'une barre de cassure, de couleur blanche, aux bords chanfreinés et de 6 mm de diamètre (Figure 37).

Cet aspect est conforme selon le docier technique.



Figure 37 : Aspect des comprimés de l'Allertine à 10 mg.

II.2 MASSE MOYENNE :

Après la pesée individuelle de chaque comprimé des 20 comprimés nous avons calculé la masse moyenne.

Les valeurs obtenues sont portées dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Masses des 20 comprimés.

Numéro de Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse (mg)	97.8	97.4	96.0	100.4	97.9	99.1	101.1	97.8	100.4	96.8
Numéro de Cp	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Masse (mg)	98.2	93.8	96.8	99.6	98.6	98.2	98.8	97.6	96.0	96.6
Masse moyenne (mg)	97.94									
Normes	92.5-107.5 mg / Cp.									

➤ **Interprétation des résultats :**

En comparant les masses des comprimés et la masse moyenne obtenues avec les normes de la pharmacopée européenne 9.0 : [92.5-107.5 mg/Cp], on remarque que toutes les masses sont incluses dans cet intervalle. Donc ce test est conforme.

II.3 UNIFORMITÉ DE MASSE :

Les valeurs obtenues pour cet essai sont présentées dans les tableaux 11 et 12 :

Tableau 12 : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des 20 comprimés de l'Allertine à 10 mg.

Masse moyenne MM (mg)	Ecart type à la masse moyenne de 7.5 %	Ecart type à la masse moyenne de 15 %
Avec n = 20 (Tableau 11)	Formule de calcul ; $\frac{97.94 \times 7.5}{100} = 7.34$ (MM ± 7.34)	Formule de calcul ; $\frac{97.94 \times 15}{100} = 14.69$ (MM ± 14.69)
97.94	(97.94 ± 7.34) [90.6 - 105.28]	(97.94 ± 14.69) [83.25 - 112.63]

➤ **Interprétations des résultats :**

Ces résultats sont conformes aux normes selon les exigences de la pharmacopée européenne 9.0; où la masse individuelle de 2 comprimés au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne de plus de 7.5 % mais la masse d'aucun comprimé ne doit s'écarter de plus de 15 % de la masse moyenne.

II.4 FRIABILITÉ :

Les valeurs des mesures de la friabilité des comprimés de l'Alertine à 10 mg sont présentées dans le tableau 13 :

Tableau 13 : Tableau récapitulatif de l'étude de la friabilité des comprimés de l'Alertine à 10 mg.

Poids initial des comprimés P_i (mg)	Poids final après effritement P_f (mg)	Friabilité (%) $F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$	Normes (%)
6.549	6.518	0.47	≤ 1

➤ Interprétations des résultats :

Le taux de friabilité F qui est égale à **0.47 %** est conforme aux normes de la Pharmacopée Américaine USP 40 NF 35 qui est ≤ 1 %.

II.5 RÉSISTANCE À LA RUPTURE :

Après avoir mettre le comprimé dans l'appareil de Duromètre, il s'est affiché la valeur de **5.4 KP**.

➤ Interprétations des résultats :

On remarque que la valeur de la dureté qui est égale à **5.4 KP** (Kilo pond) est comprise dans l'intervalle [**3-6 KP**]. Nous concluons donc que les comprimés de notre produit semi-fini résistent à la rupture conformément à l'USP 40 NF 35.

II.6 DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT SEMI-FINI :

Le dosage de la substance active Loratadine dans le produit semi-fini a été effectué par spectrophotométrie en Ultra Violet.

Après l'identification des deux solutions : standard (témoin) et l'échantillon (essai) par spectrophotométrie, on a mesuré les absorbances maximales des solutions à une longueur d'onde de 246 nm.

La teneur en Loratadine est calculée par la formule déjà citée :

$$\text{Teneur en PA (\%)} = \frac{Ae}{Ast} \times \frac{Pst}{Pe} \times \frac{MM}{10} \times \text{Pureté}$$

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau 14 :

Tableau 14 : Dosage de la Loratadine SA par Spectrophotométrie à $\lambda = 246$ nm.

	Absorbances		Prise d'essai (mg)		Dosage de PA		Normes	
	Ae (Ech)	Ast (STD)	Pe (Ech)	Pst (STD)	Teneur en PA (mg)	Teneur en PA (%)	(en mg)	(en %)
1^{ère} lecture	0.630	0.661	250.5	25.5	9.51	95.11	[9.25-10.75]	[92.5-107.5]
2^{ème} lecture	0.628	0.661						
3^{ème} lecture	0.630	0.661						
Moyenne	0.630	0.661						

➤ **Interprétation des résultats :**

La teneur de la Loratadine dans le produit semi-fini est de **95.11 %**. Ce résultat répond aux normes de la pharmacopée Américaine USP40 NF 35 qui se situent entre **92.5%** et **107.5%**.

III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE ET MICROBIOLOGIQUE DE L'ALLERTINE PRODUIT FINI :

III.1 CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE :

III.1.1 CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES :

Nous avons observé des comprimés ronds, plats, muni d'une barre de cassure, de couleur blanche, aux bords chanfreinés (Figure 38).



Figure 38 : Aspect des comprimés de l'Allertine à 10 mg "produit fini".

Cet aspect est conforme à le docier technique .

III.1.2 MASSE MOYENNE :

Après avoir pesé individuellement chacun des 20 comprimés, nous avons calculé la masse moyenne.

Les valeurs obtenues sont présentées dans le tableau 15 :

Tableau 15 : Tableau récapitulatif de l'étude de la masse moyenne des 20 comprimés de l'Allertine à 10 mg.

Echantillon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masse (mg)	101.5	101.5	97.5	98.4	101.4	99.1	101.4	97.3	100.5	102.0
Echantillon	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Masse (mg)	98.7	98.2	96.4	99.4	100.6	99.6	95.5	96.0	102.6	97.9
Masse moyenne MM (mg)	99.36									
Normes (mg)	92.5-107.5									

➤ **Interprétations des résultats :**

En comparant les masses des comprimés et la valeur de la masse moyenne obtenues avec les normes exigées par pharmacopée européenne 9.0 : **[92.5-107.5 mg/Cp]**, on remarque que toutes les masses sont incluses dans cet intervalle, ce qui indique la conformité du notre produit fini.

III.1.3 UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES :

Ce test a été réalisé sur 10 comprimés pesés individuellement.

Les résultats de dosage des filtrats des 10 comprimés de l'Allertine produit fini à 10 mg sont regroupés dans le tableau 16 :

Tableau 16 : Résultats d'uniformité de teneur trouvés pour 10 comprimés de l'Allertine à 10 mg.

Cp	DO échantillon	DO standard	Pe standard (mg)	Titre (mg/mg)	Teneur (mg/Cp)	Teneur en %
1	0.774	0.739	25	1.001	10.74	104.74
2	0.766	0.739	25	1.001	10.37	103.65
3	0.755	0.739	25	1.001	10.22	102.17
4	0.780	0.739	25	1.001	10.55	105.55
5	0.732	0.739	25	1.001	9.91	99.05
6	0.756	0.739	25	1.001	10.23	102.30
7	0.742	0.739	25	1.001	10.04	100.41
8	0.770	0.739	25	1.001	10.42	104.19
9	0.768	0.739	25	1.001	10.39	103.92
10	0.745	0.739	25	1.001	10.08	100.81
Teneur moyenne (%) \bar{X}		$\bar{X} = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}$			102.68	
Teneur cible (%) T		Teneur cible par unité de prise de la fabrication, exprimé en pourcentage, de la valeur indiquée sur l'étiquette.			101.5	
Ecart type		$\varepsilon = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$			2.09	
Constante d'acceptabilité K		Si n = 10 → k = 2.4 Si n = 30 → k = 2.0			2.4	
Valeur d'acceptation VA		$VA = \bar{X} - T + K\varepsilon$			6.19	
Normes selon la Ph.Eur		Teneur moyenne en % → [75-125].				
		Teneur moyenne en mg/mg → [7.5-12.5].				
		Valeur d'acceptation en % → $VA \leq 15\%$.				

Selon la pharmacopée européenne 9.0 puis que $T = 101.5$ et $\bar{X} > T$:

Donc l'équation utilisée est : $VA = \bar{X} - T + K\varepsilon \rightarrow VA = 102.68 - 101.5 + 2.4 \times 2.09 = 6.19$

➤ **Interprétations des résultats :**

On remarque d'après les résultats du tableau 16, que la teneur moyenne en Loratadine (SA) dans le produit fini Allertine comprimé à 10 mg est dans l'intervalle de validation, qui est comprise entre [75 - 125%], et que la valeur d'acceptation (6.19 %) est inférieure à 15 %. En se référant aux normes de la pharmacopée européenne 9.0, nous pouvons conclure que l'uniformité de teneur en Loratadine dans les comprimés du produit fini est respectée.

III.1.4 FRIABILITÉ :

$$\text{La friabilité} = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

Dont les résultats de la manipulation sont :

$$P_i : 6.5295\text{g};$$

$$P_f : 6.5131\text{g}.$$

$$\text{La friabilité} = \frac{6.5295 - 6.5131}{6.5295} \times 100 = 0.25 \text{ \%}.$$

➤ **Interprétations des résultats :**

Le résultat obtenu est < 1 %, ce qui est conforme aux normes selon les exigences de l'USP40 NF 35 2017.

III.1.5 TEST DE DISSOLUTION :

La quantité de la Loratadine libérée est calculée par la formule suivante :

$$Q = \frac{Doe \times V \times Ct \times T}{Dot \times L} = \frac{Doe}{Dot} \times \frac{Pet}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{900}{L} \times T$$

Dont les résultats de manipulation sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 17 : Résultats du test de dissolution.

Paramètres	Résultats
<i>Doe</i> : densité optique de la solution échantillon	
Doe1	0.297
Doe2	0.291
Doe3	0.295
Doe4	0.289
Doe5	0.296
Doe6	0.303
<i>Dot</i> : densité optique de la solution témoin SCR	0.292
<i>Pet</i> : prise d'essai de la solution témoin SCR	55.4
<i>L</i> : Labeling	10
<i>T</i> : titre de matière première titrée (%)	100.1

Par calcul arithmétique, on a obtenu les résultats suivants :

Doei	Doe1	Doe2	Doe3	Doe4	Doe5	Doe6
Qi %	101.52	99.47	100.84	98.79	101.18	103.58

La quantité moyenne de la Loratadine libérée "Qm" est calculée par la formule suivante :

$$Qm = \frac{\sum Qi}{n} = \frac{101.52+99.47+100.84+98.79+101.18+103.58}{6} = \mathbf{100.89 \%}$$

➤ **Interprétations des résultats :**

La quantité de la Loratadine libérée est > **80 %**, ce qui est conforme aux normes de l'USP40 NF 35 2017.

III.1.6 IDENTIFICATION ET DOSAGE DE LA LORATADINE DANS LE PRODUIT FINI :

L'écart type (RSD) pour trois injections de standard est de 0.04 %, donc n'est pas supérieur à 2%, conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine 2017.

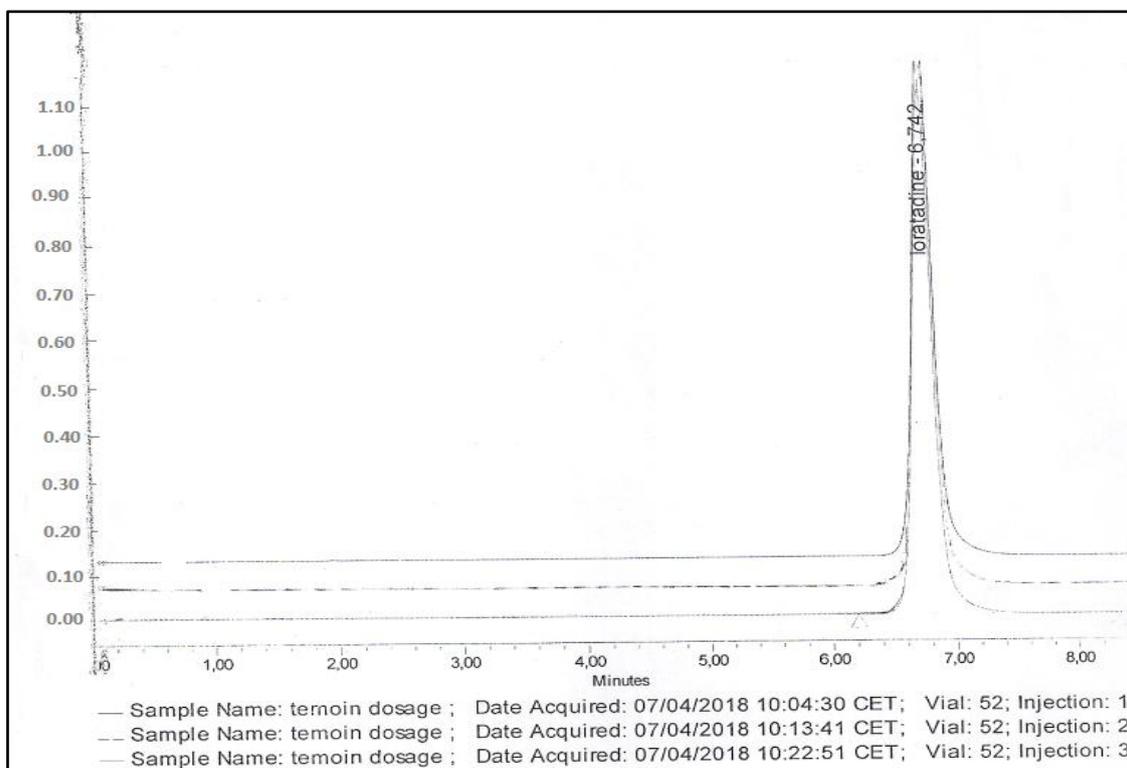


Figure 39 : Chromatogramme de la solution standard SCR (0.403 mg/ml).

	Sample name	V	Inj	Retention time (min)	Area	% Area	Height
1	Témoin dosage	50	1	6.742	12951645	100.00	1118864
2	Témoin dosage	50	3	6.747	12955141	100.00	1119985
3	Témoin dosage	50	2	6.745	12956181	100.00	1120163
Mean				6.745	12954322.2		1119670.9
% RSD				0.04			

➤ **Interprétation qualitative :**

Nous avons remarqué que le temps de rétention du pic principal dans le chromatogramme de la solution à examiner (Figure 40) est de "**6.748min**", qui est identique à celui de la substance de référence Loratadine SCR "**6.745 min**", ce qui confirme l'identité de la loratadine dans notre échantillon conformément aux normes exigées par la pharmacopée USP40 NF 35.

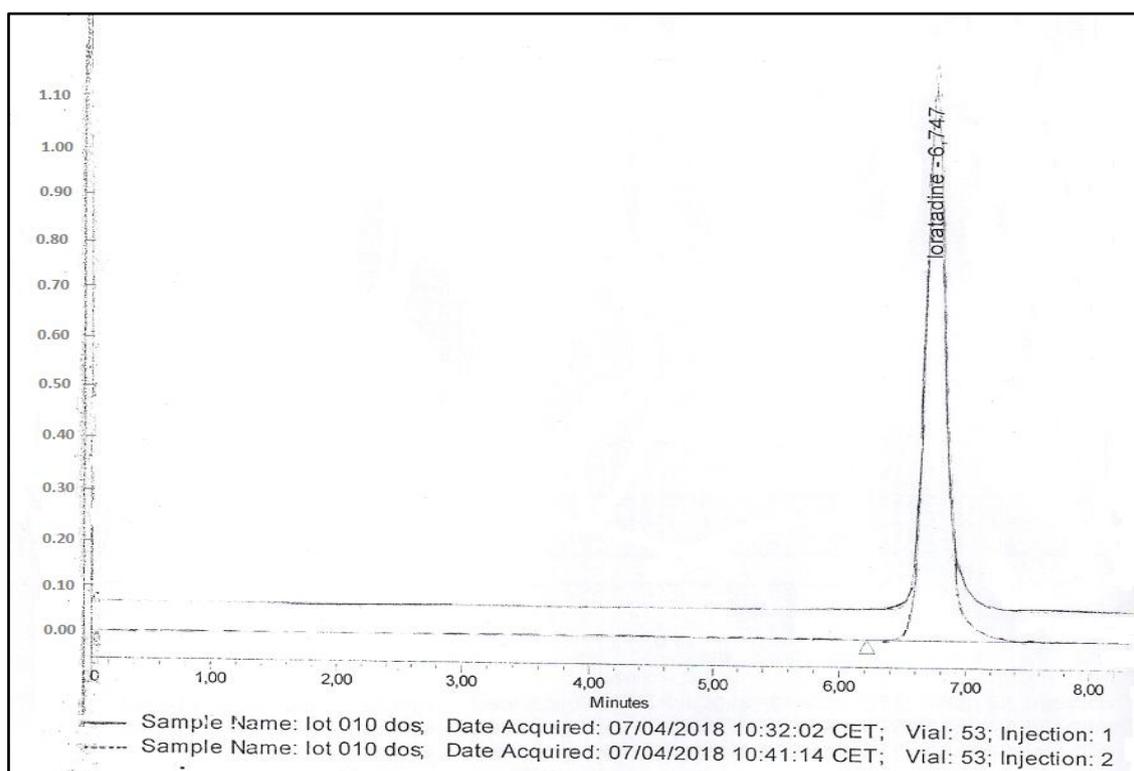


Figure 40 : Chromatogramme de la solution essai de l'Allertine comprimés (3.99 mg/ml).

	Sample name	V	Inj	Retention time (min)	Area	% Area	Height
1	Lot 010 dosage	50	2	6.750	12825918	100.00	1110574
2	Lot 010 dosage	50	1	6.747	12836332	100.00	1111761
Mean				6.748	12831125.3		1111167.3

➤ **Interprétation quantitative**

La teneur en Loratadine est calculée en appliquant la formule prescrite déjà cité :

$$Teneur\ en\ loratadine\ \% = \frac{Se}{Sst} \times \frac{Pst}{100} \times \frac{250}{Pe} \times \frac{MM}{10} \times purté$$

$$Teneur\ en\ loratadine\ \% = \frac{12831125.3}{12954322.2} \times \frac{40.3}{100} \times \frac{250}{998.7} \times \frac{99.36}{10} \times 100.1 = 99.38\%$$

La teneur en Loratadine dans l'Allertine produit fini comprimés à 10 mg analysée est de **99.38%**. Ce résultat répond aux normes décrites dans la pharmacopée Américaine USP40 NF35 qui se situe entre **90.0%** à **110.0%**.

III.1.7 DOSAGE DES IMPURETÉS ORGANIQUES :

On a injecté la phase mobile et le diluant pour éliminer de tout pic pouvant interférer avec ceux de la solution à examiner ou la solution témoin "SCR". Pour la phase mobile on a remarqué qu'il n'y a aucun pic (Figure 41).

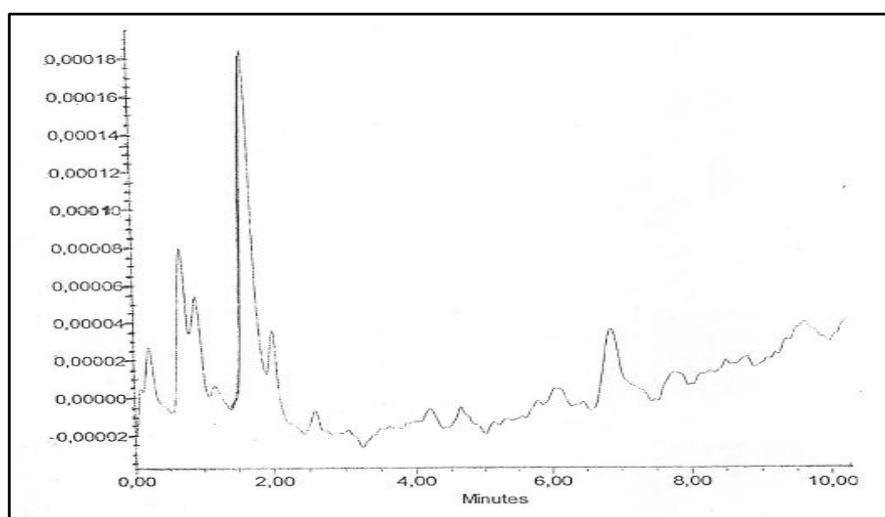


Figure 41 : Chromatogramme de la phase mobile.

L'examen du chromatogramme du diluant montre la présence de deux pics, un à **1.925 min** et un autre à **3.727 min** (Figure 42).

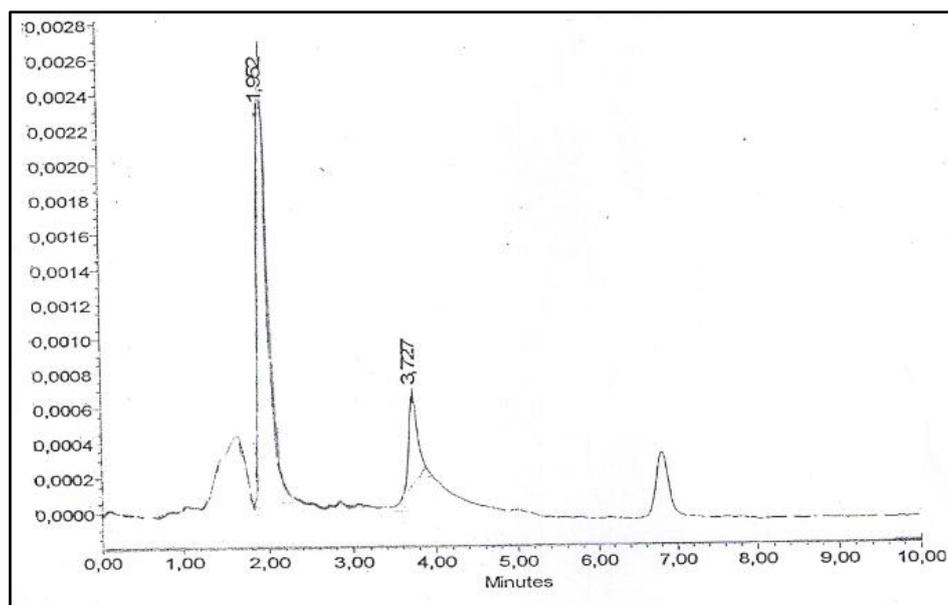


Figure 42 : Chromatogramme du diluant.

	Name	Retention Time	Area	%Area
1		1.952	20344	84.80
2		3.727	3646	15.20

Conformité de système :

L'écart type (RSD) pour une série d'injection de standard est de **0.04 %**, donc n'est pas supérieur à **4%**, conformément à la pharmacopée américaine 2017 USP 40 NF 35.

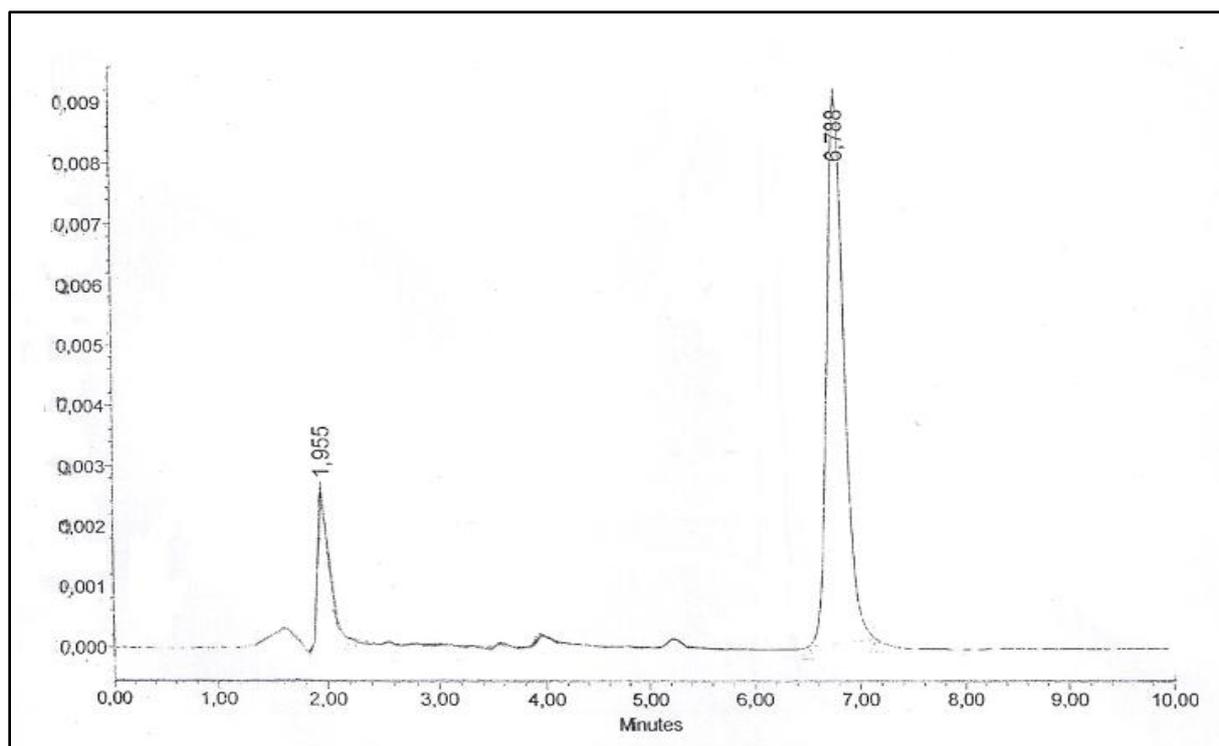


Figure 43 : Chromatogramme de la solution standard SCR à 0.8 µg/ml.
(Dosage des impuretés)

	Name	Retention Time	Area	Area %
1		1.955	19632	16.16
2		6.788	101862	83.84

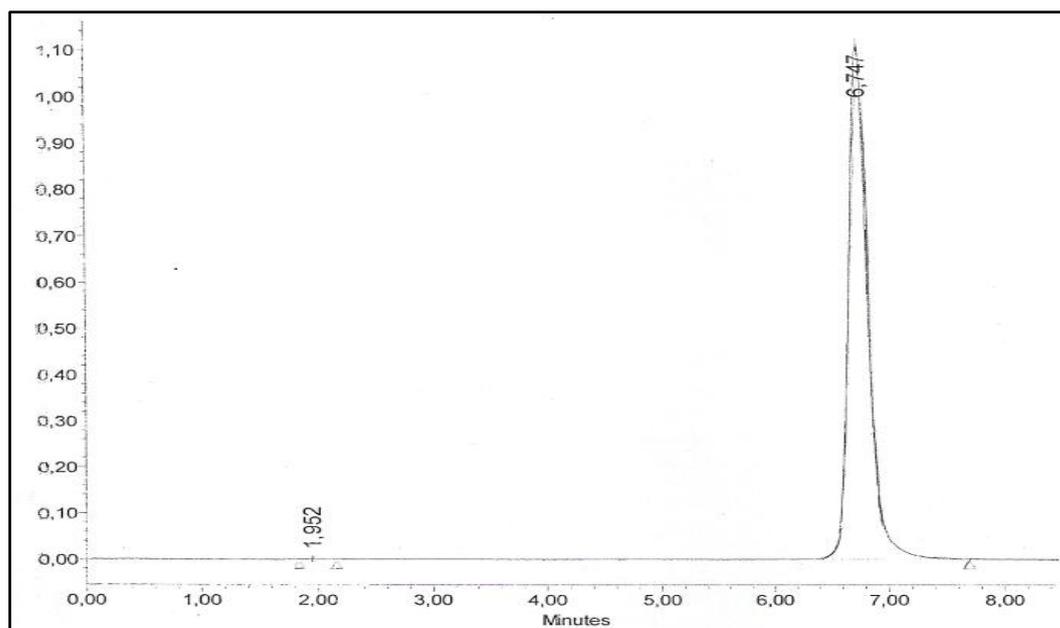


Figure 44 : Chromatogramme de la solution essai de l'Allertine comprimés à 3.99 mg/ml.
(Dosage des impuretés)

	Name	Retention Time	Area	Area %
1		1.952	8117	0.06
2		6.747	12818749	99.94

Le chromatogramme obtenu avec la solution essai présente 2 pics principaux avec des temps de rétention de **1.952 min** et **6.757 min** qui correspondent respectivement au diluant et à la Loratadine, et en comparant avec le chromatogramme de la solution de référence (Figure 44), nous avons remarqué l'absence de tout autre pic ce qui indique l'absence des impuretés organiques dans notre produit fini Allertine comprimés à 10 mg.

Donc la teneur de chaque impureté et des totales des impuretés sont de l'ordre de **0%**, ce qui est conforme selon les normes exigées par la pharmacopée américaine USP40 NF 35 2017 qui sont **< 0.1%** .

III.2 CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE :

- ✓ **Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux "DGAT" :**

Examen macroscopiques :

Après incubation de 5 jours (au **J5**), on a fait un examen macroscopique du milieu de culture gélose au peptone de caséine et de soja (CASO) :

*Dans les deux boîtes de la première dilution 10^{-1} : On a constaté une prolifération d'une seule colonie dans une des deux boîtes (Figure 45);

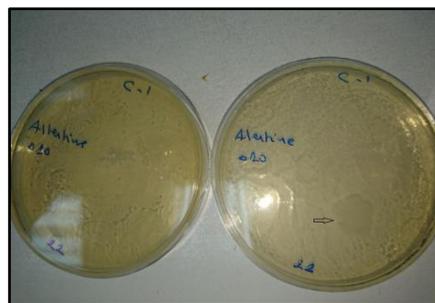


Figure 45 : Résultats d'incubation des dilutions 10^{-1} dans le milieu CASO.

*Dans les deux boîtes de la deuxième dilution 10^{-2} : On n'a constaté aucune prolifération (Figure 46);

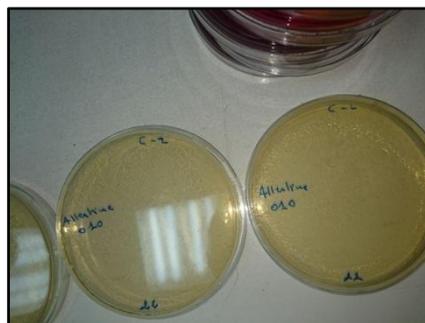


Figure 46 : Résultats d'incubation des dilutions 10^{-2} dans le milieu CASO.

Calcul :

Le dénombrement des boîtes de pétri se fait en comptant le nombre des colonies :

$$N1 = \frac{\text{Nombre de colonies dénombrées sur la boîte 1}}{\text{dilution}}$$

Le nombre d'UFC total est la moyenne calculée sur les deux boîtes :

$$\text{Nombre d'UFC /g ou par ml} = \frac{N1+N2}{2}$$

Donc puisque on a trouvé une seule colonie dans la dilution 10^{-1} :

$$N1 = 1/10^{-1} = 10 \qquad N2 = 0$$

$$\text{Nombre d'UFC} = 10/2 = \mathbf{5 \text{ UFC/g}}$$

5 UFC/g < 10^3 , ce résultat est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9.0.

- **Dénombrement des moisissures et des levures totaux "DMLT" :**

Examen macroscopique :

Après incubation de 5 jours, on a fait un examen macroscopique du milieu de culture gélose Sabouraud Chloramphénicol :

*Dans les deux boîtes de la première dilution 10^{-1} : Aucune prolifération n'a été constatée. (Figure 47);



Figure 47 : Résultats d'incubation des dilutions 10^{-1} dans le milieu Sabouraud Chloramphénicol.

*Dans les deux boîtes de la deuxième dilution 10^{-2} : On n'a constaté aucune prolifération (Figure 48);



Figure 48 : Résultats d'incubation des dilutions 10^{-2} dans le milieu Sabouraud Chloramphénicol.

Calcul :

Le dénombrement se fait comme le DGAT, et puisque on n'a remarqué aucune prolifération dans les boites de culture, on conclut l'absence des moisissures et des levures (**0 UFC/g**).

L'absence des moisissures et levures indique la conformité de la loratadine comprimés à 10 mg aux normes exigées selon la pharmacopée européenne 9.0 (**$<10^2$**).

▪ **La recherche des micro-organismes spécifiés : Escherichia coli**

Au jour **J1** et après 24 heures d'incubation du bouillon aux peptones de caséine et de soja, on a constaté que le milieu n'a présenté aucun trouble,

Au jour **J3** et après 48 h d'incubation du bouillon Mac conkey, on a constaté que le milieu n'a présenté aucun virage ni trouble;

Au jour **J5** et après 48 h d'incubation du gélose Mac conkey, on a constaté que le milieu n'a présenté aucune prolifération ce qui indique l'absence de l'Escherichia coli dans notre produit (Figure 49).



Figure 49 : Gélose Mac conkey après incubation.

L'absence de l'Escherichia coli indique la conformité de la loratadine comprimés à 10 mg aux normes exigées par la pharmacopée européenne 9.0.

CONCLUSION

CONCLUSION :

Dans ce travail, nous nous sommes intéressées, au contrôle qualité de l'ALLERTINE comprimés à 10mg, en partant de sa matière première la Loratadine, passant par le produit semi fini et allant jusqu'au produit fini.

L'identification de la Loratadine substance active a été réalisée tout d'abord par ses caractères organoleptiques, son point de fusion et par des méthodes spectroscopiques "IR, UV-Visible" et chromatographique.

La détermination du titre de la Loratadine, son dosage dans les produits semi fini et fini ainsi que le dosage de ses impuretés organiques ont conclu à des résultats conformes aux normes en vigueur.

Le dénombrement des germes aérobies, des levures et des moisissures ainsi la recherche d'Escherichia Coli ont montré la propreté microbiologique de l'ALLERTINE comprimés à 10 mg.

À travers ces résultats des essais physico-chimiques et microbiologiques obtenus, nous pourrons conclure que notre Loratadine substance active ainsi que les produits semi fini et fini sont de qualité conforme aux exigences de la pharmacopée européenne 9ème édition et de la pharmacopée américaine USP40 NF 35.

À partir de cette étude au niveau du laboratoire de SAIDAL BIOTIC, il a été conclu que toute installation de production des médicaments SAIDAL est soumise à des audits internes et externes, et elle a mis en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que ses médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation sur le marché.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

OUVRAGES ET THÈSES :

- 1. Alain Didier, Juliette Mazereeuw Hautieret, F.Rancé.** Allergie et hypersensibilité. Elsevier 2006. Pages : 2, 3, 14, 15.
- 2. Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard.** Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier, Masson SAS 2009. Pages : 20, 26.
- 3. BakirKhodja-chorfa Lilia, Lean Calop.** 50 Ordonnances sous la loupe. WOLTERS KLUWER. 2ème édition 2009. Page : 39.
- 4. BELKOFSI. S, AOUDJANE .K.** Formulation de comprimés d'Acébutolol 200 mg et étude pharmaco technique et biopharmaceutique par rapport à la forme commerciale. Thèse de master. Université A. MIRA – BEJAIA. 2017.
- 5.** Bonnes pratiques de fabrication N° 2014/Bis 1. Pages : 19, 20.
- 6. Boudandouna A.Hakim.** Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. 2010.
- 7. Brigitte Charpentier, Florence Hamon-Lorleac'h, Alain Huard, Lionel Ridoux, Serge Chansellé.** Guide du préparateur en pharmacie. Elsevier Masson. 3ème édition 2008. Page : 898.
- 8. E. Bidat.** Allergie alimentaire de l'enfant Archive de pédiatrie. Elsevier 2006. Page : 1352.
- 9. Edouard Pont.** Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique. Pages : 23, 24, 37, 42.
- 10. Eric Levacher.** PHI 41 Pharmacothechnie industriel coordénation techniques et réactionnelles. IMTÉDITION 2006. Pages : 9, 11.
- 11. Etan C. Milgrom, Ritchard P. Usatine, Ricardo A. Tan, Sheldon L. spector.** Allergie en pratique. Elsevier Novembre 2004. Pages : 4, 18, 20, 44, 45, 85, 119, 121.
- 12. Évelyn chellan et All.** Chimie organique. 3ème édition 2015. Pages : 160, 162, 163.
- 13. Francis Rouessac, Annick Rouessac, Daniel Cruché.** Analyse chimique méthode et techniques instrumentales moderne. 8ème édition 2016. Pages : 158, 201.

14. **Gazengel Jean-Marie, Orecchioni Anne-Marie.** Le préparateur en pharmacie - Guide théorique et pratique. Lavoisier. 2^{ème} édition 2013. Pages : 801, 802.
15. **G.Burgot, j.L. Burgot.** Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications, Méthodes chromatographiques, électrophorèses et méthodes spectrales. Lavoisier TEC&DOC. 2^{ème} édition 2006.
16. Guide technique pour l'élaboration des monographies. EDQM. 7^{ème} édition 2015.
17. **Hamladji.** Précis de sémiologie 2005. Pages : 63, 79.
18. **Jacques Dangoumau.** Pharmacologie générale. Edition 2006. Page : 225.
19. **Jie Jack Li Douglas S, Johnson Drago R, Sliskovic Bruce D. Roth.** Contemporary Drug Synthesis. John Wiley & Sons 2004. Pages : 40, 42.
20. **Joaquín M. Campos Rosa, M. Encarnación Camacho Quesada.** Pharmaceutical chemistry, Volume 2 Drugs and Their Biological Targets. De Gruyter 2017. Pages: 134, 136, 137, 138.
21. **Katzunk Georges Lagier.** Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin. 7^{ème} édition 2000. Pages : 275, 276, 278, 279, 280.
22. **K.-C. Bergmann, J. Ring.** History of allergy Karger 2014. Pages: 307, 308.
23. **K.Franck.** Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse de doctorat. Université Mohamed-V faculté de médecine et de pharmacie-Rabat. 2008.
24. **Lemaire.** Dictionnaire scientifique: LAROUSSE MEDICAL 2004. Page : 1200.
25. **Leucienne Chatenoud ,Jean-François Bach.** Immunologie. Lavoisier. 6^{ème} édition 2012. Pages : 296, 297.
26. **Louis Dubertret.** Thérapeutique dermatologique 2001. Pages : 415, 929, 930, 931, 932.
27. **Nathalie Zanier Szydowski, John lynch.** Analyse physico-chimique des catalyseurs industriel :manuel pratique de caractérisation, spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. Edition TECHNIP 2001 P.243
28. Pharmacopée américaine USP 40 NF 35. 2017.

29. Pharmacopée européenne 9.0 . 2017.

30. **Pr Benoît Wallaert Dr Joëlle Birnbaum.** Le grande livre de l'allergie. Eyrolles 2014.
Pages : 3, 4, 5, 6.

31. **P.Wehrle.** Pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique. Maloine 2007. Pages : 6, 9, 10, 31.

32. **R. Gaussorgues, H. Kerdranvat.** Contribution de la biologie dans l'aide au diagnostic en allergologie. Elsevier Masson 2010.

33. **Robert J. Kizior, BS, RPh, Barbara.B, Hodgson, RN, OCN.** Saunders Nursing Drug Handbook. Elsevier 2016. Page: 734.

34. **Serge Kirkiacharian.** Guide de chimie médicinale et médicaments. Lavoisier 2010.
Pages : 329, 330, 331, 332.

35. **Wolfrohm R, Charpin J, Herman D et Vervloe D.** La pathologie médicale 16 allergie 1975. Pages : 18, 70.

36. **XPharm:** The Comprehensive Pharmacology.

37. **Y.Cohen C.Jacquot.** Pharmacologie. Masson. 6ème édition 2008. Pages : 299, 300, 301, 303, 304.

38. **Yves Laudry Jean Pierre Gies.** Pharmacologie des cibles vers indication thérapeutiques. Dunod 2003, 2009. Pages : 404, 405, 406, 408,409,410;412, 415.

REVUES ET ARTICLES :

39. **A. Jamet, K. Botturi, B. Diquet, M. Mollimard.** Histamine : Le rôle du médiateur. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46. Elsevier 2006. Pages: 474, 475, 476, 477, 478, 479.

40. **Diana S. Church, MD, and Martin K. Church, PhD.** Pharmacology of Antihistamines. DSC wao Journal 2011.

41. **Dr Pauline Pralong.** Les antihistaminiques. Service de dermatologie, photobiologie et allergologie CHU Grenoble-Alpes. Allergologie, Module Thérapeutique. Vendredi 20 mai 2016.

- 42. G. Dutaul.** Histamine et antihistaminique. Revue française Allergologie et d'immunologie clinique 2002.
- 43. G.Dutaul, P.Micheau¹, A. Didieré, F.Rancé, F.Brémont, M.Murris-Espin.** Traitement de l'asthme de l'enfant :Actualités et perspectives "Antihistaminiques H1". Revue française Allergologie et d'immunologie clinique 41. Elsevier 2001. Pages : 74, 84.
- 44. Jack De Ruiter.** Principles of Drug Action 2 fall 2001.
- 45. J.-M. Arrang.** Le récepteur H₃ de l'histamine : Une cible pour de nouveaux traitements des troubles de l'éveil et de la cognition. Elsevier 2007. Pages : 275, 284.
- 46. K. Botturi, A. Magnan.** L'histamine, une nouvelle cytokine du lymphocyte T, Histamine: a new T lymphocyte cytokine. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46. Elsevier 2006. Pages: 640, 647.
- 47. K.V.S.R, Krishna Reddy.** Impurity profile study of loratadine Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 32. Elsevier 2003. Pages: 29, 39.
- 48. Katarzyna Popiolek-Barczyk, Dorota Łażewska, Gniewomir Latacz, Agnieszka Olejarz, Wioletta Makuch, Holger Stark, Katarzyna Kieć-Kononowicz, Joanna Mika.** Antinociceptive effects of novel histamine H₃R and H₄R receptor antagonists and their influence on morphine analgesia of neuropathic pain in the mouse. Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences Department of Pain Pharmacology Poland 2018.
- 49. M. Dumoulin, K. Martin, K. Titier, M. Molimard, N. Moore.** Cardiotoxicité des antihistaminiques de deuxième génération. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46. Elsevier 2006. Pages : 392, 401.
- 50. Nikola Stojković, Snežana Cekić, Milica Ristov.** Histamine and Antihistamines. De Grayter 2015.
- 51. Ornella Letari, Amelia Miozzo, Giancarlo Folco, Pier Angelo Belloni, Angelo Sala, G. Enrico Rovati and Simonetta Nicosia.** Effects of loratadine on cytosolic Ca⁺² levels and leukotriene release: novel mechanisms of action independent of the anti-histamine activity European Journal of Pharmacology - Molecular Pharmacology Section 266. Elsevier Science B.V 1994. Pages: 219, 227.

52. P. Demoly, J. Bousquet. Les nouveaux antihistaminiques dans la rhinite. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 43 (2003) Elsevier. Pages : 64, 68.

53. P. Devillier. Histamine, récepteurs de l'histamine et anti-histaminiques : Données récentes. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44. Elsevier 2004. Pages : 44, 45, 50.

54. Rajesh Kumar Jatav² , Rakesh K. Jatav. Determination and identification of loratadine by various analytical methods using UV - visible, FT - IR, and HPLC chromatographic techniques. 30/09/2015.

55. Sébastien Faure. Les antihistaminiques H₁. Actualités pharmaceutiques n° 490 Novembre 2009.

56. Traitement des allergies issu de journal des femmes santé. santé-medicine.journal des femmes.fr. mars 2018.

57. Yvonne Aratyn-Schaus, Ragu Ramanathan. Advances in high-resolution MS and hepatocyte models solve a long-standing metabolism challenge: the loratadine story. 27 July 2016.

LIENS INTERNET:

58. <http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-surveillance-du-marche/La-surveillance-du-marche/Surveillance-du-marche-Controle-des-medicaments>.

59. [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/(offset)/0)

60. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html>.

61. <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip>. date de mise en ligne mercredi 20 janvier 2010, Extrait de biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine-Academie de Rouen.

62. http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2016/02/item_184_ASTHME.pdf.

63. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0079794755>.

64. <http://dictionnaire.acadpharm.org/>.

65. <https://fr.khanacademy.org/science/physics/light-waves/introduction-to-light-waves/a/light-and-the-electromagnetic-spectrum>.
66. https://fr.wikipedia.org/wiki/Spectroscopie_infrarouge.
67. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Loratadine#section=Top>.
68. <http://sante.canoe.ca/drug/getdrug/loratadine>.
69. <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/21752-organoleptique-definition#q=caract%C3%A9res+organoleptique&cur=2&url=%2F%20>].
70. https://santéweb.ch/Santéweb/Maladies/Khb.phpAllergie_hypersensibilité.
71. <http://slideplayer.fr/slide/3747803/> Courselle Cécile Lambert Cécile Noizet Aurélie "Loratadine Clarityne".
72. www.theses.ulaval.ca/2004/22064/22064003.png/.
73. http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm5an16_indus-methodes_pharmacopees.pdf.
74. <http://www.allergique.org>.
75. <http://www.arkopharma.fr/le-groupe/notre-laboratoire-de-contrôle.php#WaRDoihJbIV>.
76. <https://www.definitions-marketing.com/definition/qualite/>.
77. <http://www.doctissimo.fr/medicament-LORATADINE-MYLAN.htm>.
78. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_technique_pour_l_elaboration_des_monographies7eme edition 2015.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_technique_pour_l_elaboration_des_monographies7eme%20edition%202015.pdf).
79. https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3850b1_04_pulmonarysummary.htm.
80. <https://www.htds.fr/fr/laboratoire/instrumentation-analytique/analyses-physico-chimiques/tests-physiques-des-comprimés/test-de-friabilité/>.
81. <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11nccp.htm>.
82. <https://www.lachimie.fr/materiel/point-fusion.php>.

83. <http://www.lrccp.com/fr/qui-sommes-nous/moyens-dessais/item/spectrophotometrie-infrarouge-irtf>.
84. [https://www.news-medical.net/life-sciences/High-Performance-Liquid-Chromatography-\(HPLC\)-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/High-Performance-Liquid-Chromatography-(HPLC)-(French).aspx).
85. <https://www.saidalgroup.dz/fr/nos-produits/nutrition-diabete/item/331-allertine%C2%AE-sirop-01>.
86. <https://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/pharmacotechnie>.
87. https://www.sciencesenligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/uv_visible/spectr_.
88. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/allergie-et-hypersensibilitee>.
89. <https://www.vidal.fr>.

AUTRES :

90. Art. L 5112-1 du code de la santé publique- Loi 2009-594 du 27/05/2009.
91. Item 182 Hypersensibilités et Allergies Respiratoires chez l'adulte. Collège des Enseignants de Pneumologie - 2017.
92. **Madet et Teissier.** « Compte rendu de TP de spectrophotométrie infrarouge ». Université de Créteil, Paris VI, 2004.
93. Notice de tirlor 10mg.
94. Pharmacologie du domaine histaminergique et autacoide Dr Djelouli 2015.
95. PLONGH et al, (2003)

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : Monographie de la Loratadine pharmacopée européenne 9.0.....IX

ANNEXE II : Monographies de la Loratadine pharmacopée américaine USP40 NF 35 ...XIII

ANNEXE III : Matières premières et réactifs utilisésXIX

ANNEXE IV : Appareillages et matériels utilisée XX

ANNEXE V : Milieux de culture utilisés pour le contrôle microbiologique XXII

ANNEXE VI : Corrélation dans le moyen infrarouge entre les groupes fonctionnels et les bandes d'absorption XXII

Loratadine

Attention relative par rapport à la loratadine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté A = environ 2,4 ; impureté C = environ 2,7.

Conformité du système - solution témoin (b) :

- **rapport pic/vallée** : au minimum 2,5, avec H_1 = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_2 = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la loratadine.

Limites :

- **facteurs de correction** : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,7 ; impureté F = 1,6 ; impureté E = 1,9 ;
- **impureté F** : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
- **impuretés A, B, C, D, E** : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
- **impuretés non spécifiées** : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
- **total** : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
- **limite d'exclusion** : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Sulfates (2.4.13) : au maximum 150 ppm.

Calcinez 1,33 g de loratadine à $800 \pm 25^\circ\text{C}$ et reprenez le résidu avec 20 mL d'eau distillée R. Filtrerez, si nécessaire, sur un filtre en papier exempt de sulfates. Répétez la filtration sur de nouveaux filtres en papier jusqu'à ce que le filtrat ne présente plus de trouble.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105°C sur 1,000 g de loratadine.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de loratadine.

DOSAGE

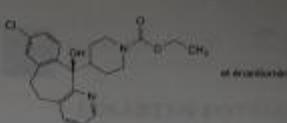
Dissolvez 0,300 g de loratadine dans 50 mL d'acide acétique glacial R. Titrerez par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 38,29 mg de $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : G.

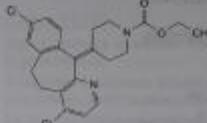


et énantionère

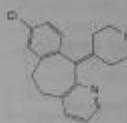
A. 4-[(11R)-8-chloro-11-hydroxy-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidine-1-carboxylate d'éthyle.



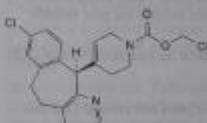
B. 8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-one.



C. 4-(4,8-dichloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidène)piperidine-1-carboxylate d'éthyle.

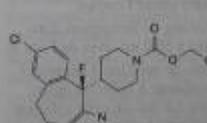


D. 8-chloro-11-(piperidin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine.



et énantionère

E. 4-[(11R)-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate d'éthyle.



et énantionère

F. 4-[(11R)-8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidine-1-carboxylate d'éthyle.

**MONOGRAPHIE DU CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DES SUBSTANCES POUR
USAGE PHARMACEUTIQUE NON STÉRILES SELON LA PHARMACOPÉE
EUROPÉENNE 9.0.**

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9.0

5.1.4. Qualité microbiologique des produits pharmaceutiques non stériles

tenez compte de la réduction de la sensibilité dans la détection de petits nombres de microorganismes viables. Lorsqu'un neutralisant spécifique est utilisé, la capacité du système à permettre la croissance des microorganismes d'essai est confirmée à l'aide de contrôles appropriés.

La méthode est validée afin de vérifier sa capacité à mettre en évidence la réduction requise du nombre de microorganismes viables.

CRITÈRES D'ACCEPTATION

Les critères pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne sont donnés dans les tableaux 5.1.3.-1, 5.1.3.-2 et 5.1.3.-3 en termes de réduction logarithmique du nombre de microorganismes viables par rapport à la valeur obtenue pour l'inoculum.

Tableau 5.1.3.-1. – *Préparations parentérales, préparations ophtalmiques, préparations intra-utérines et préparations intramammaires*

		Réduction logarithmique				
		6 h	24 h	7 j	14 j	28 j
Bactéries	A	2	3	-	-	NR
	B	-	1	3	-	NI
Champignons	A	-	-	2	-	NI
	B	-	-	-	1	NI

NR : non retrouvé

NI : pas d'augmentation du nombre de microorganismes viables par rapport à la lecture précédente

Les critères A représentent l'efficacité qu'il est recommandé d'atteindre. Dans des cas justifiés, lorsque les critères A ne peuvent être respectés, par exemple en raison d'une augmentation du risque de réactions indésirables, les critères B s'appliquent.

Tableau 5.1.3.-2. – *Préparations auriculaires, préparations nasales, préparations pour application cutanée et préparations pour inhalation*

		Réduction logarithmique			
		2 j	7 j	14 j	28 j
Bactéries	A	2	3	-	NI
	B	-	-	3	NI
Champignons	A	-	-	2	NI
	B	-	-	1	NI

NI : pas d'augmentation du nombre de microorganismes viables par rapport à la lecture précédente

Les critères A représentent l'efficacité qu'il est recommandé d'atteindre. Dans des cas justifiés, lorsque les critères A ne peuvent être respectés, par exemple en raison d'une augmentation du risque de réactions indésirables, les critères B s'appliquent.

Tableau 5.1.3.-3. – *Préparations orales, préparations buccales et préparations rectales*

		Réduction logarithmique	
		14 j	28 j
Bactéries		3	NI
Champignons		1	NI

NI : pas d'augmentation du nombre de microorganismes viables par rapport à la lecture précédente

Ces critères représentent l'efficacité qu'il est recommandé d'atteindre.

(1) Ce chapitre a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5A. Harmonisation des pharmacopées.

Les Prescriptions Générales (1) s'appliquent à toutes les monographies et autres textes

01/2014:50104



**5.1.4. QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE
DES PRÉPARATIONS
PHARMACEUTIQUES ET DES
SUBSTANCES POUR USAGE
PHARMACEUTIQUE NON STÉRILES⁽¹⁾**

La présence de certains microorganismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible biocharge dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les Bonnes Pratiques de Fabrication au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques.

Le contrôle microbiologique des produits non stériles est réalisé selon les méthodes décrites dans les chapitres généraux 2.6.12 et 2.6.13. Les tableaux 5.1.4.-1 et 5.1.4.-2 donnent des critères d'acceptation applicables aux produits pharmaceutiques non stériles sur la base du dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et du dénombrement des moisissures/levures totales (DMLT). Ces critères d'acceptation reposent sur des résultats individuels, ou sur des résultats moyens lorsque l'on effectue plusieurs dénombrements (réplicats), par exemple pour les dénombrements sur plaques.

Lorsqu'un critère d'acceptation est prescrit en matière de qualité microbiologique, il est interprété comme suit :

- 10^1 UFC : nombre maximal acceptable – 20,
- 10^2 UFC : nombre maximal acceptable – 200,
- 10^3 UFC : nombre maximal acceptable – 2000, et ainsi de suite.

Le tableau 5.1.4.-1 comprend une liste de microorganismes spécifiés pour lesquels sont établis des critères d'acceptation. Cette liste n'est pas forcément exhaustive et la recherche d'autres microorganismes peut être nécessaire pour une préparation donnée, selon la nature de la matière de départ et le procédé de fabrication.

S'il a été démontré qu'aucune des recherches prescrites ne permet un dénombrement valide des microorganismes au niveau prescrit, une méthode validée ayant une limite de détection aussi proche que possible du critère d'acceptation indiqué est utilisée.

Outre les microorganismes cités dans le tableau 5.1.4.-1, l'importance à accorder à la présence d'autres microorganismes doit être évaluée au regard de différents facteurs :

- utilisation du produit : risque variable selon la voie d'administration (ophtalmique, nasale, respiratoire),
- nature du produit : aptitude à favoriser la croissance microbienne, propriétés antimicrobiennes adéquates,
- mode d'administration,
- catégorie de patients visée : risque potentiellement différent pour les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes fragiles,
- emploi d'agents immunosuppresseurs, de corticostéroïdes,
- existence de pathologies, de blessures, de lésions organiques.

Lorsqu'elle est justifiée, une évaluation des facteurs en cause, au regard du risque induit, est conduite par du personnel disposant d'une formation spécialisée en analyse microbiologique et interprétation des données microbiologiques. Pour les matières premières, cette

625

5.1.5. Concept F_0 et stérilisation par la vapeur

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 9.0

Tableau 5.1.A.-1. – Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles

Voie d'administration	DGAT (UFC/g ou UFC/mL)	DMET (UFC/g ou UFC/mL)	Microorganismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10^3	10^2	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie orale : préparations aqueuses	10^3	10^2	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie rectale	10^3	10^2	-
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10^3	10^2	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL)
Voie vaginale	10^3	10^2	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 mL)
Voie transdermique (limites pour un dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	10^3	10^2	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	10^3	10^2	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL)
◆ Disposition spéciale de la Ph. Eur. pour les préparations pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale), lorsqu'un traitement antimicrobien est impossible et que l'Autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à 10^4 UFC/g ou UFC/mL.	10^4	10^2	Au maximum 10^4 UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL) Absence de salmonelles (10 g ou 10 mL) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL)◆
◆ Disposition spéciale de la Ph. Eur. pour les prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire contenant des excipients d'origine végétale sur lesquels un traitement antimicrobien est impossible.	10^5	10^4	Au maximum 10^4 UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL) Absence de salmonelles (25 g ou 25 mL)◆

évaluation tient compte du traitement auquel est soumis le produit, des techniques actuelles de contrôle et de la disponibilité de produits de la qualité désirée.

◆ Des critères d'acceptation recommandés en matière de qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation sont donnés dans le chapitre général 5.1.8.◆

Tableau 5.1.A.-2. – Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutique non stériles

	DGAT (UFC/g ou UFC/mL)	DMET (UFC/g ou UFC/mL)
Substances pour usage pharmaceutique	10^3	10^2



01/2009:50105

5.1.5. APPLICATION DU CONCEPT F_0 À LA STÉRILISATION PAR LA VAPEUR DES PRÉPARATIONS AQUEUSES

Le chapitre suivant est publié à titre d'information.

La valeur F_0 associée à un procédé de stérilisation par la vapeur saturée exprime sa létalité, en termes de temps (en minutes) d'exposition à une température de 121 °C qui serait nécessaire pour obtenir le même résultat qu'avec le procédé utilisé, appliqué au produit dans son récipient final, par rapport à des microorganismes possédant une valeur Z théorique de 10.

La F_0 totale d'un procédé prend en compte les phases de montée en température et de refroidissement du cycle, et peut être calculée par intégration par rapport au temps des taux de létalité associés à des intervalles de température discrets.

Lorsqu'un cycle de stérilisation par la vapeur est choisi sur la base du concept F_0 , il faut s'assurer qu'il permet d'obtenir de façon constante une assurance de stérilité adéquate. Pour valider le procédé, il peut également être nécessaire d'effectuer un suivi microbiologique continu et rigoureux pendant la production de routine, afin de démontrer que les paramètres microbiologiques restent compris dans les tolérances établies, de façon à donner un NAS d'au moins 10^{-6} .

Dans le contexte de la stérilisation par la vapeur, la valeur Z caractérise la résistance d'un microorganisme aux variations de température. Elle est définie comme la variation de température nécessaire pour modifier la valeur D d'un facteur 10.

La valeur D est la valeur d'un paramètre de stérilisation (durée ou dose absorbée) nécessaire pour réduire jusqu'à 10 pour cent de sa valeur initiale le nombre de microorganismes viables. La valeur D n'a de signification que dans des conditions expérimentales bien définies.

Il existe entre ces différents paramètres les relations mathématiques suivantes :

$$F_0 = D_{121} (\log_{10} N_0 - \log_{10} N) - D_{121} \log_{10} fF$$

D_{121} = valeur D des spores de référence (5.1.2) à 121 °C,

N_0 = nombre initial de microorganismes viables,

N = nombre final de microorganismes viables,

fF = facteur d'inactivation.

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\log_{10} D_1 - \log_{10} D_2}$$

ANNEXE II : MONOGRAPHIE DE LA LORATADINE SELON LA PHARMACOPÉE AMERICAINE USP40 NF 35.

mixer to effect dissolution. Dilute with Solution A to volume, and mix. Filter, and use the filtrate as the Test solution immediately, or refrigerate and use within 24 hours.

Procedure—Proceed as directed for Procedure in the test for Related compounds under Lorazepam, except to omit the injection of the Phenylglycine solution. Calculate the percentage of each related compound in the Suspension taken by the formula:

$$100(C/V)(r_1 / r_2)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Lorazepam RS in the Standard solution; V is the concentration, in mg per mL, of lorazepam in the Test solution; r₁ is the response of any related compound obtained from the Test solution; and r₂ is the lorazepam response obtained from the Standard solution; not more than 1.0% of any individual related compound is found, and the sum of all related compounds is not more than 4.0%.

Assay—

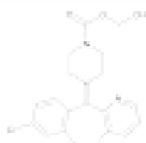
Mobile phase, Standard preparation, Resolution solution, and Chromatographic system—Proceed as directed in the Assay under Lorazepam.

Assay preparation—Constitute 1 container of Lorazepam for Oral Suspension as directed in the labeling. Transfer an accurately measured volume of Lorazepam for Oral Suspension, freshly mixed and free from air bubbles, equivalent to about 200 mg of Lorazepam, to a 100-mL volumetric flask, dilute with Mobile phase to volume, and mix. Transfer 10.0 mL of this solution to a second 100-mL volumetric flask, dilute with Mobile phase to volume, and mix. Pass a portion of this solution through a filter having a porosity of 0.5 µm or finer, and use the filtrate as the Assay preparation.

Procedure—Proceed as directed for Procedure in the Assay under Lorazepam. Calculate the quantity, in mg, of anhydrous lorazepam (C₁₂H₁₄ClN₂O₂) in each mL of the Lorazepam for Oral Suspension taken by the formula:

$$(C/P)(V)(r_1 / r_2)$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Lorazepam RS in the Standard preparation; P is the specified potency, in µg of anhydrous lorazepam (C₁₂H₁₄ClN₂O₂) per mg, of USP Lorazepam RS; V is the volume, in mL, of Lorazepam for Oral Suspension taken to prepare the Assay preparation; and r₁ and r₂ are the lorazepam peak responses obtained from the Assay preparation and the Standard preparation, respectively.

Loratadine

C₂₂H₂₇ClN₂O₂ 382.88

1-Piperidinecarboxylic acid, 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-, ethyl ester.

Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate [79794-75-5].

• Loratadine contains not less than 98.5 percent and not more than 101.0 percent of C₂₂H₂₇ClN₂O₂, calculated on the dried basis.

Packaging and storage—Preserve in well-closed containers, and store between 2° and 30°.

Labeling—If a test for Related compounds other than Test 1 is used, then the labeling states with which Related compounds test the article complies.

USP Reference standards (11)—

USP Loratadine RS

USP Loratadine Related Compound A RS

8-Chloro-6,11-dihydro-11(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine.

C₂₀H₂₅ClN₂ 310.83

USP Loratadine Related Compound B RS

8-Chloro-6,11-dihydro-11(N-methyl-4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine.

C₂₂H₂₇ClN₂ 324.88

Identification—

A. Infrared Absorption (197M).

B. The retention time of the major peak in the chromatogram of the Assay preparation corresponds to that in the chromatogram of the Standard preparation, as obtained in the Assay.

Melting range (741): between 132° and 133°.

Loss on drying (731)—Dry it at 100° to constant weight; it loses not more than 0.5% of its weight.

Residue on ignition (281): not more than 0.1%.

Heavy metals, Method II (231): 0.001%.

Related compounds—

NOTE—On the basis of the synthetic route, perform either Test 1 or Test 2. Test 2 is recommended if 4,8-dichloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-one is a potential related compound.

TEST 1—

Mobile phase and Diluent—Prepare as directed in the Assay.

Standard stock solution—Prepare as directed for Standard preparation in the Assay.

Standard solution—Pipet 5.0 mL of Standard stock solution into a 100-mL volumetric flask, dilute with Diluent to volume, and mix. Dilute quantitatively, and stepwise if necessary, with Diluent to obtain a solution having a known concentration of about 0.8 µg per mL.

Test solution—Use the Assay preparation.

Chromatographic system (see Chromatography (621))—The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 15-cm column that contains 5-µm packing L_P. The column temperature is maintained between 25° and 35°. The flow rate is about 1 mL per minute. Chromatograph the Test solution, and record the peak areas as directed for Procedure; the relative retention times are about 0.79 for 4-(8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidinecarboxylate ethyl and 1.0 for loratadine. Chromatograph the Standard solution, and record the peak area of the main peak as directed for Procedure; the relative standard deviation for replicate injections is not more than 4.0%.

Procedure—Separately inject equal volumes (about 50 µL) of the Test solution and the Standard solution into the chromatograph, record the chromatograms, and measure all the peak areas in the Test solution and the area of the main peak in the Standard solution. Calculate the percentage of each impurity in the portion of Loratadine taken by the formula:

$$10,000(C/P)(r_1 / r_2) / W$$

in which C is the concentration, in mg per mL, of USP Loratadine RS in the Standard solution; P is the relative response factor for each impurity, if known (P is 0.25 for 4-(8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidinecarboxylate ethyl); r₁ is the peak area response for each impurity in the Test solution; r₂ is the peak area response of loratadine in the Standard solution; and W is the quantity, in mg, of Loratadine taken to prepare the Test solution; not more than 0.2% of 4-(8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)-1-piperidinecarboxylate ethyl is found; not more than 0.1% of any other

Related Compound	Relative Retention Time with respect to Lorazepam	Relative Response Factor (F) with respect to Lorazepam
Lorazepam related compound A	0.50	1.00
Lorazepam related compound B	0.51	0.89
8-Chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-one	0.70	0.60
8-Chloro-6,11-dihydro-11-(N-methyl-4-piperidyl)-11-hydroxy-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine	0.75	0.46
4,8-Dichloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-one	1.23	0.92
8-Chloro-6,11-dihydro-11-(N-ethoxy carbonyl-4-piperidyl)-11-hydroxy-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine	1.60	0.42
4,8-Dichloro-6,11-dihydro-11-(N-ethoxy carbonyl-4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine	1.83	1.00
Lorazepam	1.00	1.00

individual impurity is found; and not more than 0.3% of total impurities is found.

Test 2—

Solution A—Dissolve 0.96 g of 1-pentanesulfonic acid sodium salt in 900 mL of water. Adjust with phosphoric acid solution (1 in 10) to a pH of 3.00 ± 0.05 , dilute with water to 1 L, filter, and degas.

Solution B—Use acetonitrile.

Mobile phase—Use variable mixtures of Solution A and Solution B as directed for Chromatographic systems. Make adjustments if necessary (see System Suitability under Chromatography (621)).

Standard solution—Dissolve accurately weighed quantities of USP Lorazepam RS, USP Lorazepam Related Compound A RS, and USP Lorazepam Related Compound B RS in methanol, and dilute quantitatively, and stepwise if necessary, with methanol to obtain a solution containing about 0.1 mg of each compound per mL. Transfer 1.0 mL of this solution to a 10-mL volumetric flask, add 2 mL of Solution A, dilute with methanol to volume, and mix to obtain a solution having a known concentration of about 0.01 mg of each per mL.

Test solution—Transfer about 100 mg of Lorazepam, accurately weighed, to a 10-mL volumetric flask, and dissolve in 2 mL of methanol. Add 2 mL of Solution A, then dilute with methanol to volume, and mix.

Chromatographic system (see Chromatography (621))—The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm \times 25-cm column containing 5- μ m packing L1. The flow rate is about 1.2 mL per minute. The chromatograph is programmed as follows.

Time (min)	Solution A (%)	Solution B (%)	Elution
0	75	25	isocratic
0–20	75–60	25–40	linear gradient
20–30	50–40	50–60	linear gradient
30–45	40–30	60–70	linear gradient
45–60	30	70	isocratic
60–90	30–75	70–25	step gradient

Chromatograph the Standard solution, and record the peak responses as directed for Procedure; the relative retention times and response factors are as follows in the table below. The resolution, R_s , between lorazepam related compound A and lorazepam related compound B is not less than 1.3; and the relative standard deviation of the lorazepam peak response from replicate injections is not more than 10%.

Procedure—Inject a volume (about 20 μ L) of the Test solution into the chromatograph, record the chromatogram, and meas-

ure the peak responses. Calculate the percentage of each impurity in the portion of Lorazepam taken by the formula:

$$(100)(R_{Ci} / C_0)(f / r_i)$$

in which C_0 is the concentration, in mg per mL, of USP Lorazepam RS in the Standard solution; C_i is the concentration, in mg per mL, of the Test solution; f is the relative response factor as indicated in the table ($f = 1.0$ for unknown impurities); r_i is the peak area response for the individual impurity in the Test solution; and r_0 is the peak response for lorazepam in the Standard solution; not more than 0.1% of lorazepam related compound A is found; not more than 0.1% of lorazepam related compound B is found; less than 0.1% for each individual unknown impurity is found; and not more than 0.3% of total impurities is found.

Assay—

0.01 M Dibasic potassium phosphate—Transfer about 1.74 g of anhydrous dibasic potassium phosphate to a 1000-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with water to volume, and mix.

0.6 M Dibasic potassium phosphate—Transfer 105 g of anhydrous dibasic potassium phosphate to a 1000-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with water to volume, and mix.

Mobile phase—Prepare a filtered and degassed mixture of 0.01 M Dibasic potassium phosphate, methanol, and acetonitrile (7:6:6). Adjust with 10% phosphoric acid solution to an apparent pH of 7.2. Make adjustments if necessary (see System Suitability under Chromatography (621)).

0.05 N Hydrochloric acid—Transfer 500 mL of water to a 1000-mL volumetric flask, add 83 mL of hydrochloric acid, dilute with water to volume, and mix. Transfer 50 mL of this solution into a 1000-mL volumetric flask, dilute with water to volume, and mix.

Diluent—Transfer 400 mL of 0.05 N Hydrochloric acid and 80 mL of 0.6 M Dibasic potassium phosphate to a 1000-mL volumetric flask, dilute with a mixture of methanol and acetonitrile (1:1) to volume, and mix.

Standard preparation—Dissolve an accurately weighed quantity of USP Lorazepam RS in Diluent, and dilute quantitatively, and stepwise if necessary, to obtain a solution having a known concentration of about 0.4 mg per mL.

Assay preparation—Transfer about 40 mg of Lorazepam, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with Diluent to volume, and mix.

Chromatographic system (see Chromatography (621))—The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm \times 15-cm column that contains 5- μ m packing L7. The flow rate is about 1 mL per minute. The column temperature is maintained between 25° and 35°. Chromatograph the Standard preparation, and record the peak area responses as directed for Procedure; the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0%.

MONOGRAPHIE DE LA LORATADINE COMPRIMÉS SELON L'USP40 NF 35
"DOCIER TECHNIQUE".

© 2017 USPC Official 8/1/17 - 11/30/17 USP Monographs: Loratadine Tablets Page 1 sur 4

Loratadine Tablets

DEFINITION
Loratadine Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of loratadine (C₂₂H₂₃ClN₂O₂).

IDENTIFICATION

Delete the following:

- **A. THIN-LAYER CHROMATOGRAPHIC IDENTIFICATION TEST (201)**

Diluent: Chloroform and methanol (1:1)
Standard solution: 4 mg/mL of USP Loratadine RS in *Diluent*
Sample solution: Nominally 4 mg/mL of loratadine prepared as follows. Transfer a quantity of Tablets equivalent to 20 mg of loratadine to a centrifuge tube. Add 5.0 mL of *Diluent*, rotate for 30 min, and centrifuge.
Application volume: 5 µL
Developing solvent system: Ethyl ether and diethylamine (40:1), in a paper-lined tank
Acceptance criteria: Meet the requirements **■₁₅ (USP40)**

Change to read:

 - **■₁₅ (USP40)** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

Add the following:

 - **B.** The UV spectrum of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*. **■₁₅ (USP40)**

ASSAY

Change to read:

- **PROCEDURE**

Buffer A: 0.01 M *dibasic potassium phosphate* (1.74 g/L of anhydrous *dibasic potassium phosphate* in *water*)
Buffer B: 0.6 M *dibasic potassium phosphate* (105 g/L of anhydrous *dibasic potassium phosphate* in *water*)
0.05 N hydrochloric acid: Transfer 500 mL of *water* into a 1000-mL volumetric flask, add 83 mL of *hydrochloric acid*, and dilute with *water* to volume. Transfer 50 mL of this solution into a 1000-mL volumetric flask and dilute with *water* to volume.
Mobile phase: *Acetonitrile*, *methanol*, and *Buffer A* (50:60:70). Adjust with 10% *phosphoric acid* to a pH of 7.2.
Diluent: Transfer 400 mL of 0.05 N *hydrochloric acid* and 80 mL of *Buffer B* into a 1-L volumetric flask. Dilute with a mixture of *acetonitrile* and *methanol* (1:1) to volume.
Standard solution: 0.4 mg/mL of USP Loratadine RS in *Diluent*
Sample solution: Transfer 10 Tablets to a 250-mL volumetric flask, add 100 mL of 0.05 N *hydrochloric acid*, and shake for 40 min or until the Tablets are completely disintegrated. Add 75 mL of a mixture of *acetonitrile* and *methanol* (1:1), and 20 mL of

http://127.0.0.1:40351/uspnf/pub/data/v40351/usp40nf35s1_m45896.xml 07/06/2017

Buffer B, and mix for 5 min. Dilute with a mixture of acetonitrile and methanol (1:1) to volume.

Chromatographic system

(See *Chromatography (621), System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 254 nm. [■]For Identification B, use a diode array detector in the range of 200–400 nm. [■]1.5 (USP40)

Column: 4.6-mm × 15-cm; 5-µm packing L7

Column temperature: 25°–35°

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 15 µL

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Capacity factor: NLT 3.5

Tailing factor: NMT 1.7

Relative standard deviation: NMT 2.0%

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of loratadine (C₂₂H₂₃ClN₂O₂) in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response from the *Sample solution*

r_S = peak response from the *Standard solution*

C_S = concentration of USP Loratadine RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_U = nominal concentration of loratadine in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

PERFORMANCE TESTS

• **DISSOLUTION (711)**

Medium: 0.1 N hydrochloric acid; 900 mL

Apparatus 2: 50 rpm

Time: 60 min

Standard solution: USP Loratadine RS at a known concentration in *Medium*

Sample solution: A filtered portion of the solution under test, suitably diluted with *Medium*, if necessary

Instrumental conditions

Mode: UV-Vis

Analytical wavelength: Maximum absorbance at about 280 nm

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of loratadine (C₂₂H₂₃ClN₂O₂) dissolved:

$$\text{Result} = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbance of the *Sample solution*

A_S = absorbance of the *Standard solution*

C_S = concentration of USP Loratadine RS in the *Standard solution* (mg/mL)

D = dilution factor for the *Sample solution*, if needed

V = volume of *Medium*, 900 mL

L = label claim (mg/Tablet)

Tolerances: NLT 80% (Q) of the labeled amount of loratadine ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$) is dissolved.

- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS (905):** Meet the requirements

IMPURITIES

- **ORGANIC IMPURITIES**

Buffer A, Buffer B, 0.05 N hydrochloric acid, Mobile phase, Diluent, and Sample solution: Proceed as directed in the *Assay*.

Standard solution: 0.8 µg/mL of USP Loratadine RS in *Diluent*

Chromatographic system

(See *Chromatography (621), System Suitability*.)

Mode: LC

Detector: UV 254 nm

Column: 4.6-mm × 15-cm; 5-µm packing LZ

Flow rate: 1 mL/min

Injection volume: 50 µL

System suitability

Sample: *Standard solution*

Suitability requirements

Relative standard deviation: NMT 4.0%

Analysis

Samples: *Sample solution* and *Standard solution*

Calculate the percentage of each impurity in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = peak response of each impurity from the *Sample solution*

r_S = peak response of loratadine from the *Standard solution*

C_S = concentration of USP Loratadine RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_U = nominal concentration of loratadine in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: See *Table 1*.

Table 1

Name	Relative Retention Time	Acceptance Criteria, NMT (%)
Fluoroloratadine ^{a,b}	0.79	—
Loratadine	1.0	—
Any other individual impurity	—	0.1
Total impurities	—	0.1

^a This is a process impurity and is included in the table for identification only. This impurity is controlled in the drug substance. It is not to be reported for the drug product and should not be included in the total impurities.

^b Ethyl 4-(8-chloro-11-fluoro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl) piperidin-1-carboxylate.

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in tight containers, and store between 2° and 30°. Protect from excessive moisture if packaged in blisters.
- **USP REFERENCE STANDARDS (11):**

USP Loratadine RS 

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	<u>Gerald Hsu, Ph.D.</u> Senior Scientific Liaison (240) 221-2097	(CHM52015) Chemical Medicines Monographs 5
(201)	<u>Antonio Hernandez-Cardoso, M.Sc.</u> Senior Scientific Liaison (301) 816-8308	(GCCA2015) General Chapters-Chemical Analysis 2015
(711)	<u>Margareth B.C. Marques, Ph.D.</u> Principal Scientific Liaison (301) 816-8106	(GCDF2015) General Chapters-Dosage Forms 2015
(905)	<u>William E. Brown</u> Senior Scientific Liaison (301) 816-8380	(GCDF2015) General Chapters-Dosage Forms 2015
Reference Standards	RS Technical Services 1-301-816-8129 rstech@usp.org	

USP40-NF35 Supplement: No. 1 Page 8335

USP40-NF35 Page 4899

Previously Appeared In:

Pharmacopeial Forum: Volume No. 42(2)

ANNEXE III : MATIÈRES PREMIÈRES ET RÉACTIFS UTILISÉS.



Figure A3 1 : La loratadine matière première.



Figure A3 2 : USP standard 'loratadine'.



Figure A3 3 : Allertine produit semi- fini.

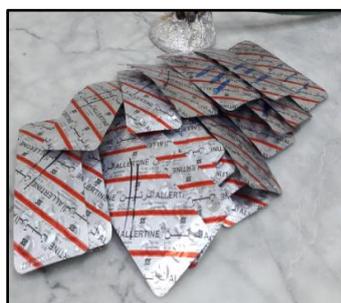


Figure A3 4 : Allertine comprimés produit fini.



Figure A3 5 : Acétone VWR PROLABO.



Figure A3 6 : Acétonitrile CARLOHERBA.



Figure A3 7 : Acide chlorhydrique Panreac.



Figure A3 8 : Acide phosphorique Panreac.



Figure A3 9 : Méthanol BIOCHEM



Figure A3 10 : Phosphate de potassium dibasique VWR CHEMICALS.

ANNEXE IV : APPAREILLAGES ET MATÉRIELS UTILISÉS.



Figure A4 1 : Balance analytique METTLER TOLEDO.



Figure A4 2 : pH mètre METTLER TOLEDO.



Figure A4 3 : Etuve WTB BINDER.



Figure A4 4 : Four à moufle NABERTHERM.



Figure A4 5 : Agitateur pbi international.



Figure A4 6 : Dessiccateur en verre DURAN.



Figure A4 7 : Dégazeur FALC.



Figure A4 8 : Etuve à 44°C Memmert.



Figure A4 9 : Friabilimètre ERWEKA.



Figure A4 10 : Appareil de point de fusion Stuart melting point SMP 10.



Figure A4 11: Duromètre ERWEKA .



Figure A4 12: Dissolustest SOTAX.



Figure A4 13 : Spectrophotomètre "FT-IR"
TOW.



Figure A4 14 : Appareil HPLC Waters PERCKIN
ELMER (ALLIANCE).



Figure A4 15 : Spectrophotomètre UV-Visible SHIMADZU
UV1800.



Figure A4 16 : Colonne HPLC type C8
4.6-mm × 15-cm; 5- μ m emballage L7.

ANNEXE V : MILIEUX DE CULTURE UTILISÉS POUR LE CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE

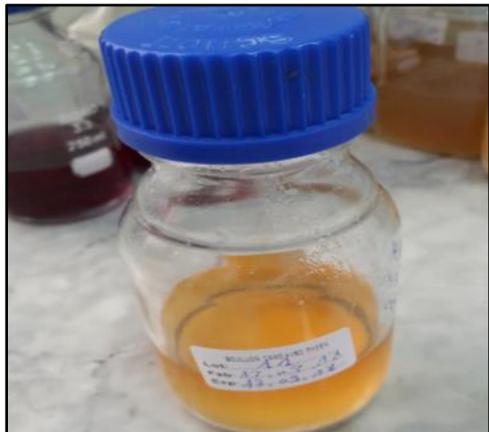


Figure A5 1 : Bouillon CASO.



Figure A5 2 : Bouillon Mac Conkey.

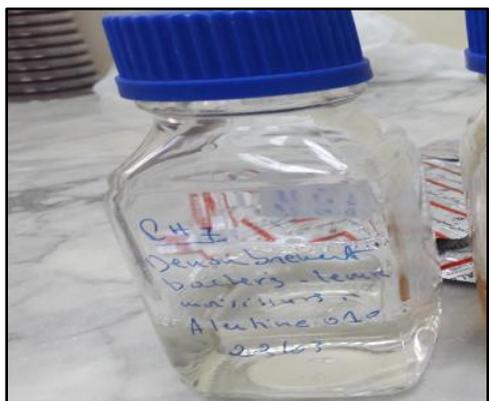


Figure A5 3 : Bouillon pH 7.

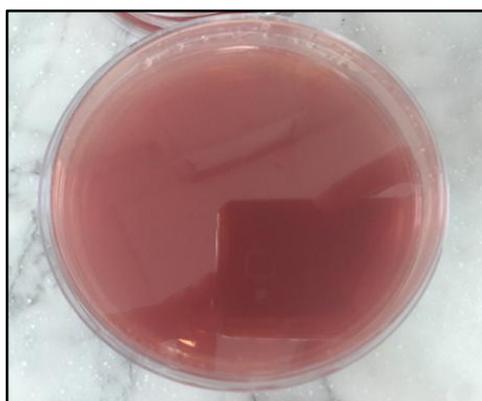
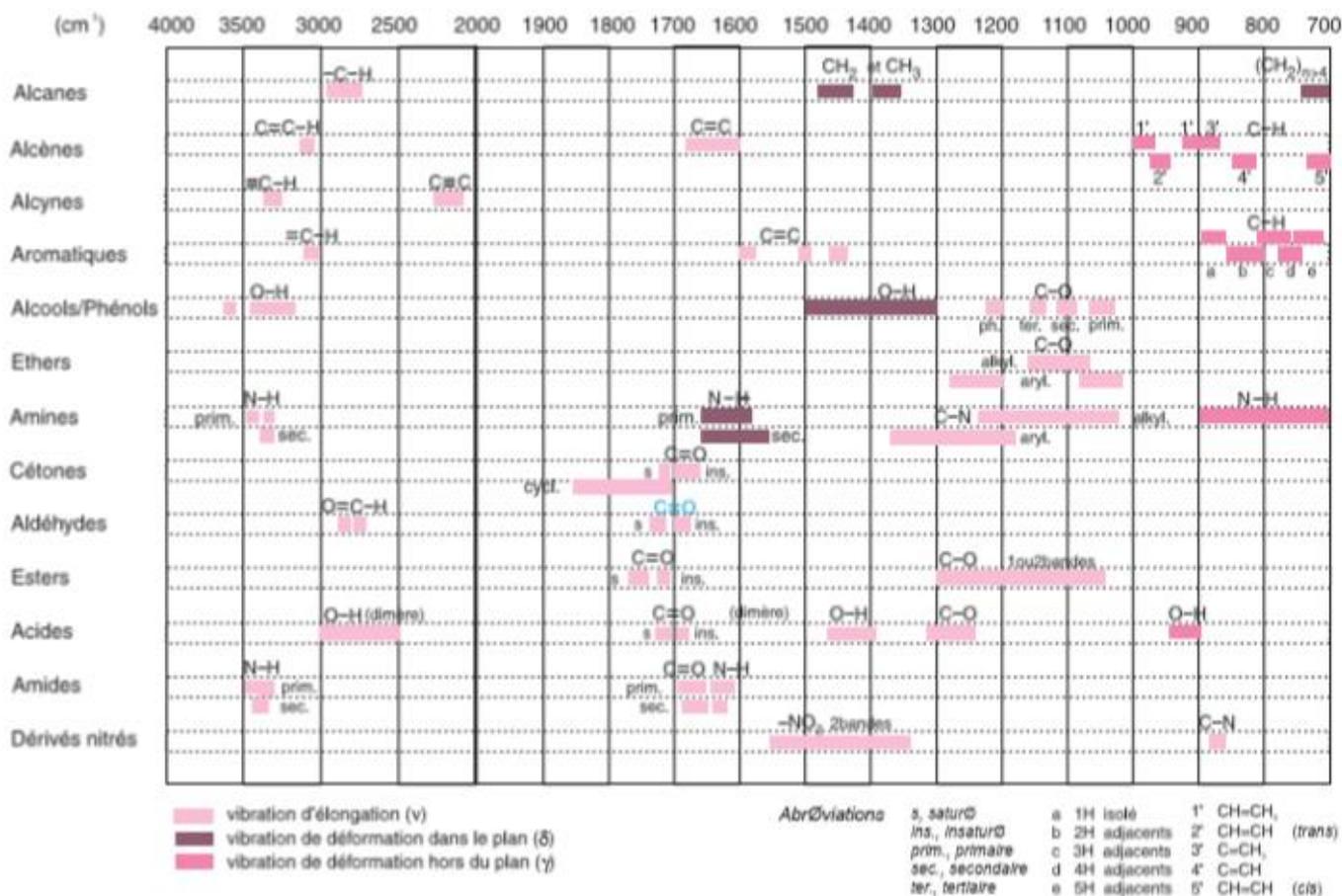


Figure A5 4 : Gélose Mac Conkey.

ANNEXE VI : CORÉLATION DANS LE MOYEN INFRAROUGE ENTRE LES GROUPES FONCTIONNELS ET LES BANDES D'ABSORPTION.



RÉSUMÉ

La Loratadine est un antihistaminique tricyclique piperidinique à action prolongée qui présente une sélectivité partielle pour les récepteurs de l'histamine H1.

Elle est indiquée principalement dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.

L'objectif de notre travail, est d'évaluer la qualité de la Loratadine matière première et des produits semi-fini et fini fabriqués à partir de cette matière, l'ALLERTINE® comprimés dosés à 10 mg.

La Loratadine substance active a été tout d'abord identifiée par le biais de ses caractères organoleptiques, son point de fusion et de son spectre d'absorption dans l'infrarouge.

La détermination de son titre, son dosage dans le produit fini et le dosage de ses impuretés organiques ont été réalisés à l'aide d'un appareil de chromatographie liquide à haute performance "HPLC".

La détermination de la teneur en Loratadine dans le produit semi-fini a été accomplie par spectrophotomètre UV-Visible.

L'analyse microbiologique du produit fini a montré l'absence de contamination bactérienne et fongique.

Les résultats obtenus confirment que notre matière première "Loratadine" testée est de bonne qualité physicochimique et microbiologique conformément aux normes exigées par la pharmacopée européenne 2017, 9^{ème} édition et l'USP 40 NF 35.

Mots clés : Loratadine, antihistaminique, contrôle physico-chimique, qualité microbiologique, impuretés organiques, chromatographie liquide à haute performance HPLC.

ABSTRACT

Loratadine is a long-acting piperidine tricyclic antihistamine that exhibits partial selectivity for histamine H1 receptors. It is indicated primarily in the symptomatic treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria.

The objective of our work is to evaluate the quality of Loratadine as a raw material and semi-finished and finished products made from this material as well, the ALLERTINE® 10 mg tablets.

The active substance Loratadine was first identified through its organoleptic characteristics, its melting point and its absorption spectrum infrared.

The determination of its title, its dosage in the finished product and the dosage of its organic impurities were carried out through the use of HPLC high performance liquid chromatography apparatus.

The determination of the Loratadine content in the semi-finished product was accomplished by UV-Visible spectrophotometer.

Microbiological analysis of the finished product showed the absence of bacterial and fungal contamination.

The results obtained confirm that our tested raw material "Loratadine" is of good physicochemical and microbiological quality which is in accordance with the standards required by the European Pharmacopoeia 2017, 9th edition and USP 40 NF 35.

Key words: Loratadine, antihistamine, physicochemical control, microbiological quality, organic impurities, high performance liquid chromatography.

RÉSUMÉ

La Loratadine est un antihistaminique tricyclique piperidinique à action prolongée qui présente une sélectivité partielle pour les récepteurs de l'histamine H1.

Elle est indiquée principalement dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique.

L'objectif de notre travail, est d'évaluer la qualité de la Loratadine matière première et des produits semi-fini et fini fabriqués à partir de cette matière, l'ALLERTINE® comprimés dosés à 10 mg.

La Loratadine substance active a été tout d'abord identifiée par le biais de ses caractères organoleptiques, son point de fusion et de son spectre d'absorption dans l'infrarouge.

La détermination de son titre, son dosage dans le produit fini et le dosage de ses impuretés organiques ont été réalisés à l'aide d'un appareil de chromatographie liquide à haute performance "HPLC".

La détermination de la teneur en Loratadine dans le produit semi-fini a été accomplie par spectrophotomètre UV-Visible.

L'analyse microbiologique du produit fini a montré l'absence de contamination bactérienne et fongique.

Les résultats obtenus confirment que notre matière première "Loratadine" testée est de bonne qualité physicochimique et microbiologique conformément aux normes exigées par la pharmacopée européenne 2017, 9^{ème} édition et l'USP 40 NF 35.

Mots clés : Loratadine, antihistaminique, contrôle physico-chimique, qualité microbiologique, impuretés organiques, chromatographie liquide à haute performance HPLC.

ABSTRACT

Loratadine is a long-acting piperidine tricyclic antihistamine that exhibits partial selectivity for histamine H1 receptors. It is indicated primarily in the symptomatic treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria.

The objective of our work is to evaluate the quality of Loratadine as a raw material and semi-finished and finished products made from this material as well, the ALLERTINE® 10 mg tablets.

The active substance Loratadine was first identified through its organoleptic characteristics, its melting point and its absorption spectrum infrared.

The determination of its title, its dosage in the finished product and the dosage of its organic impurities were carried out through the use of HPLC high performance liquid chromatography apparatus.

The determination of the Loratadine content in the semi-finished product was accomplished by UV-Visible spectrophotometer.

Microbiological analysis of the finished product showed the absence of bacterial and fungal contamination.

The results obtained confirm that our tested raw material "Loratadine" is of good physicochemical and microbiological quality which is in accordance with the standards required by the European Pharmacopoeia 2017, 9th edition and USP 40 NF 35.

Key words: Loratadine, antihistamine, physicochemical control, microbiological quality, organic impurities, high performance liquid chromatography.