



جامعة تونس الافتراضية
Université Virtuelle de Tunis

Mastère professionnel en Optimisation et Modernisation des Entreprises MOME

Présenté par
Imen Mani

Pour l'obtention du
Diplôme de mastère professionnel

**Business plan pour la création d'une entreprise
pharmaceutique de fabrication des éthers de cellulose**

Soutenu le .04/06/2016.

Devant le Jury :

Président	:	Mme	Maha FRIKHA
Rapporteur	:	M	Helmi BEN REJEB
Encadreur UVT	:	M	EIHassan TAKTAK

Année Universitaire : 2015/2016

Dédicace

"When you get to the end of all the light you know and it's time to step into the darkness of the unknown, faith is knowing that one of two things shall happen: either you will be given something solid to stand on, or you will be taught how to fly."

Edward Teler

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire.

Je tiens à remercier mon encadrant, M. El Hassen TAKTAK pour ses conseils et son suivi.

Je remercie également mes collègues et amis qui m'ont donné de leur temps pour répondre à mes questions.

Enfin, mes remerciements infinis à ma famille pour son soutien continu et son amour inconditionnel.

Résumé

Les éthers de cellulose sont des matières premières utilisées dans les secteurs pharmaceutiques, agroalimentaires et de construction. Ils sont importés en Tunisie induisant une sortie de devises et une mauvaise adaptation aux fluctuations du besoin local.

Le business plan réalisé a permis d'évaluer les investissements nécessaires pour la création d'une industrie fabricant ces éthers de cellulose. La rentabilité du projet a été étudiée et confirmée par rapport aux 4 premières années d'activité malgré qu'elle fût basée sur le besoin du marché pharmaceutique seulement.

Cette entreprise permettra de conférer une valeur ajoutée à certains produits végétaux et agricoles.

Mots clés : business, plan, industrie, chimique, cellulose

Abstract

Cellulose ethers are raw materials used by the pharmaceutical, food and construction sectors. They are imported in Tunisia causing a use of international currency and a low capacity to adapt to the changes of the local consumption.

The present business plan has allowed us to estimate the necessary investments to create an industry manufacturing cellulose ethers. The project's profitability has been studied and confirmed on the basis of 4 activity years, although it was based on the pharmaceutical sector only.

This enterprise will enable some raw vegetable and agricultural products to have an added value.

Key words: business, plan, industry, chemical, cellulose

ملخص

ايثيرات السيلولوز هي مواد اولية تستعمل في قطاعات الصيدلة، الاغذية والبناء. ويقع استيرادها نحو تونس وهو ما يتسبب في خروج العملة الصعبة وعدم القدرة على التأقلم لاحتياجات السوق المحلي. ان مخطط الاعمال هذا مكننا من تقدير الاستثمارات اللازمة لبعث شركة لصنع ايثيرات السيلولوز. وتمت دراسة ربحية المشروع وتأكيدها للأربع سنوات الاولى من النشاط، رغم انها قيمت على أساس حاجيات القطاع الصيدلي فقط. هذه المؤسسة ستمكّن من اعطاء قيمة مضافة لبعض المنتوجات النباتية والفلاحية.

كلمات مفاتيح: مخطط، الاعمال، شركة، كيميائية، السيلولوز

Table des matières

Dédicace	II
Remerciements	III
Résumé	IV
Abstract	IV
ملخص	V
Table des matières	VI
Liste des figures	IX
Liste des tableaux	X
Liste des abbréviations	1
Introduction générale et problématique	2
1- Présentation de l'entreprise	5
1.1. Contexte et statut de l'entreprise	5
1.1.1. Fiche signalétique de l'entreprise	5
1.1.2. Logo de l'entreprise	5
1.2. Motif du choix	5
1.2.1. Nom de l'entreprise	5
1.2.2. Le produit : éthers de cellulose	5
1.2.2.1. Carboxyméthylcellulose sodique	7
1.2.2.2. Ethylcellulose	7
1.2.2.3. Hydroxyéthylcellulose	7
1.2.2.4. Hydroxypropylcellulose	8
1.2.2.5. Hydroxypropylcellulose faiblement substituée	8
1.2.2.6. Hydroxypropylméthylcellulose	8
1.2.2.7. Méthylcellulose	9
1.2.3. Le lieu d'implantation	9
1.3. Enjeux	9
1.4. Défis	9
2- Etude juridique	12
2.1. Forme SARL	12
2.2. Procédure de constitution d'une SARL	12
2.3. Alignement aux Bonnes Pratiques de Fabrication	13
2.4. Encouragement à l'industrie	13
3- Etude commerciale	16
3.1. Etude du marché	16
3.1.1. Etude du marché international	16

3.1.2.	Etude du marché national	17
3.2.	Analyse du marché et de la concurrence potentielle	18
3.2.1.	Secteur des industries pharmaceutiques	18
3.2.1.1.	Grille d'analyse des données de l'environnement externe du Secteur Pharmaceutique	20
3.2.1.2.	Analyse concurrentielle du secteur pharmaceutique	22
3.2.2.	Secteur des industries agro-alimentaires	22
3.2.2.1.	Grille d'analyse des données de l'environnement externe du Secteur Agroalimentaire	24
3.2.2.2.	Analyse concurrentielle du secteur agro-alimentaire	26
3.2.3.	Secteur des industries de construction.....	26
3.2.3.1.	Grille d'analyse des données de l'environnement externe du Secteur de Construction	28
3.2.3.2.	Analyse concurrentielle du secteur de construction.....	29
3.3.	Evolution prévisionnelle du CA.....	29
3.4.	Programme publicitaire	30
3.4.1.	Etude de la stratégie de communication des concurrents	30
3.4.2.	Moyens publicitaires	34
4-	Etude financier	37
4.1.	Moyens nécessaires et sources de financement	37
4.1.1.	Types de moyens nécessaires	37
4.1.1.1.	Bâtiments et locaux	37
4.1.1.2.	Plan des locaux.....	38
4.1.1.3.	Utilités	40
4.1.1.4.	Equipements de production	40
4.1.1.5.	Equipements de laboratoire	44
4.1.1.6.	Moyens de transports et de distribution.....	44
4.1.1.7.	Etudes et expertises	44
4.1.2.	Sources de financement.....	44
4.1.2.1.	Partenariats.....	45
➤	Les associés.....	45
➤	L'essaimage.....	45
4.1.2.2.	Capital Investissement.....	45
4.1.2.3.	FOPRODI	45
4.1.3.	Consommation intermédiaire.....	46
4.1.4.	Frais de personnel	49
4.1.5.	Investissements et amortissements.....	51
4.1.6.	Besoin en fond de roulement (BFR)	54

5- Etude de rentabilité	56
5.1. Soldes intermédiaires de gestion.....	56
5.2. Les indicateurs de rentabilité	59
5.2.1. La valeur ajoutée.....	59
5.2.2. Rendement du personnel	59
5.2.3. Taux de variation du chiffre d'affaire et de la marge commerciale.....	60
5.2.4. L'excédent brut d'exploitation (EBE).....	60
5.2.5. Rentabilité économique	61
5.2.6. Résultat d'exploitation	61
5.2.7. Marge d'exploitation	62
5.2.8. Capacité d'autofinancement CAF	62
5.3. Plan de trésorerie.....	63
5.3.1. Flux de trésorerie N.....	64
5.3.2. Flux de trésorerie N+1.....	65
Conclusion	67
Références Bibliographiques	68

Liste des figures

Figure 1.1 : Logo de MiCell.....	5
Figure 1.2 : Poudre de HPMC (un éther de cellulose).....	6
Figure 1.3 : Erosion de comprimés à libération prolongée, contenant un colorant.....	6
Figure 1.4 : Collyre à base de carboxyméthylcellulose (appelée aussi carmellose).....	6
Figure 1.5 : Structure de la CMC sodique avec un degré de substitution 1.0.....	7
Figure 1.6 : Structure de l'éthylcellulose	7
Figure 1.7 : Structure de l'hydroxyéthylcellulose	8
Figure 1.8 : Structure de la HPMC.....	8
Figure 1.9 : Structure de la méthylcellulose.....	9
Figure 3.1 : Consommation mondiale en éthers de cellulose-2012.....	16
Figure 3.2 : Evolution de la fabrication locale et des importations en MDT.....	18
Figure 3.3 : Répartition des médicaments selon leur forme.....	19
Figure 4.1 : Plan des locaux de MiCell.....	39
Figure 4.2: Résumé des procédés de fabrication.....	43
Figure 5.1 : Evolution du CA et de la VA (en MDT).....	59
Figure 5.2 : Evolution de l'EBE (MDT).....	61
Figure 5.3 : Evolution de la marge d'exploitation (en %).....	62

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Fiche signalétique de l'entreprise MiCell	5
Tableau 2.1 : Résumé des caractéristiques d'une SARL.....	12
Tableau 3.1 : Quantités moyennes d'éthers de cellulose (kg).....	17
Tableau 3.2 : Quantités de cellulose microcristalline (kg).....	17
Tableau 3.3 : Coût d'achat d'éthers de cellulose (milliers de DT).....	17
Tableau 3.4 : Noms chimiques des éthers de cellulose selon l'Union Européenne.....	23
Tableau 3.5 : Quantités envisagées pour le marché pharmaceutique Tunisien (en kg).....	30
Tableau 3.6 : Stratégie de communication des concurrents internationaux.....	31-32
Tableau 3.7 : Moyens publicitaires envisagés.....	34
Tableau 4.1 : Catégorie des moyens nécessaires.....	37
Tableau 4.2 : Cout des utilités (DT).....	40
Tableau 4.3 : Cout des équipements de production (DT)	40
Tableau 4.4 : Equipements nécessaires pour les étapes du procédé de fabrication.....	42
Tableau 4.5 : Cout des équipements de laboratoire (DT).....	44
Tableau 4.6 : Coût de certification et expertise (DT).....	44
Tableau 4.7 : Tableau des consommations intermédiaires (DT).....	48-49
Tableau 4.8 : Tableau des frais du personnel (DT).....	50-51
Tableau 4.9: Valeur des investissements (DT).....	51-52
Tableau 4.10: Valeur des amortissements (DT).....	53
Tableau 4.11: Besoin en fond de roulement (DT)	54
Tableau 5.1 : Solde intermédiaire de gestion	57-58
Tableau 5.2 : Evolution de la valeur ajoutée (MDT)	59
Tableau 5.3 : Rendement du personnel.....	60
Tableau 5.4 : Taux de variation du CA et de la VA (en MDT).....	60
Tableau 5.5 : Evolution de l'EBE.....	60
Tableau 5.6 : Rentabilité économique (%).....	61
Tableau 5.7 : Résultat d'exploitation (MDT).....	62
Tableau 5.8 : Evolution de la marge d'exploitation (%).....	62
Tableau 5.9 : Evolution de la capacité d'autofinancement (en MDT).....	62
Tableau 5.10 : Evolution du ratio CAF/CA (%).....	63

Tableau 5.11 : Flux de trésorerie pour l'année N.....	64-65
Tableau 5.12 : Flux de trésorerie pour l'année N+1.....	65-66

Liste des abbréviations

AGO : Assemblée Générale Ordinaire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
API : Agence de Promotion de l'industrie
BFR : Besoin en Fond de Roulement
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CA : Chiffre d'Affaires
CAF : Capacité d'autofinancement
CAS : Chemical Abstracts Service
CMC : Carboxyméthylcellulose
COPIL : Comité de Pilotage
EBE : Excédent brut d'exploitation
EPI: Equipement de Protection Individuelle
FAO: Food and Agriculture Organization
FOPRODI: Fonds de Promotion et de Décentralisation Industrielle
GMP : Good Manufacturing Practices
HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point
HEC : Hydroxyéthylcellulose
HPC : Hydroxypropylcellulose
HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose
ICH : International Conference on Harmonization
JORT : Journal Officiel de la République Tunisienne
MC : Méthylcellulose
MP : Matière première
OMS : Organisation Mondiale de la santé
PF : Produit Fini
SARL : Société Anonyme à Responsabilité limitée
UE : Union Européenne
VA : Valeur Ajoutée

Introduction générale et problématique

La santé publique a toujours été un souci pour la Tunisie. Dans ce cadre, elle s'est approprié le monopole d'importation des médicaments et a imposé un prix de vente public des médicaments. Ces efforts ont permis d'assurer la couverture du marché Tunisien en médicaments. Toutefois, l'Etat n'a pas réussi à assurer une couverture stable du besoin du marché Tunisien. Cette situation s'est aggravée après la révolution suite à l'accroissement de la fuite des médicaments vers la Lybie. Les ruptures de certains produits de santé sont devenues récurrentes.

Les industries pharmaceutiques Tunisiennes ont résisté aux instabilités du marché Tunisien en post- révolution et ont continué leur activité manufacturière. Pourtant, elles n'ont pas réussi à assurer la stabilité de la couverture du marché. Elles se sont avérées lentes à réagir aux fluctuations de la demande en médicaments.

En effet, leur production dépend de l'importation des principes actifs et excipients.

Les éthers de cellulose sont des matières premières utilisées par les industries pharmaceutiques, agroalimentaires et à moindre degré en construction.

Ils sont issus de la cellulose végétale qui est un composant naturel des plantes et arbres. Elle se présente à des proportions différentes selon le genre et espèce. Le traitement chimique de la cellulose donne les éthers de cellulose sous forme de masse blanchâtre filamenteuse qui est transformée par la suite en poudre fine micronisée.

Les éthers de cellulose sont caractérisés par leurs propriétés à retenir l'eau et à former des suspensions dites « colloïdales » assez visqueuses. Ils ont plusieurs usages :

- les produits pharmaceutiques comme les comprimés à libération prolongée ainsi que les crèmes et solutions buvables. Les éthers de cellulose ralentissent l'effet direct de l'eau sur le comprimé, donnant lieu à une libération lente de la substance active pouvant se prolonger jusqu'à 24h. Ces formes dites à libération prolongée permettent une meilleure stabilisation de l'état du patient en évitant les prises quotidiennes multiples de comprimés.

Pour les formes liquides, elles permettent d'obtenir des solutions de texture et de viscosité comparable aux sirops permettant ainsi d'administrer le médicament aux patients diabétiques. Ces derniers ne peuvent pas prendre de sirops vu qu'ils contiennent du sucre entre 40 et 60%.

- les aliments surtout considérés ceux sans gluten. Les éthers de cellulose sont utilisés dans les pâtisseries pour maintenir l'effet « moelleux » du produit. Ils sont aussi utilisés pour remplacer les amidons de céréales (blé, riz, maïs...) dans les produits étiquetés « sans gluten ». Certaines personnes sont sensibles aux produits contenant du gluten. Les éthers de cellulose permettent d'obtenir des aliments semblables aux produits alimentaires à base d'amidons.

- comme mortier et agent épaississant en construction. Pour les projets des ponts et aux bords des lacs, rivières et mers est l'assèchement du ciment utilisé avant qu'il ne soit emporté par l'eau (ou du moins modifié par l'humidité du sol). Cette contrainte est résolue par l'utilisation du « béton colloïdal » qui est du ciment mélangé à une petite proportion d'éther de cellulose, permettant ainsi de réduire l'effet de l'eau sur le ciment jusqu'à son assèchement.

Les éthers de cellulose sont fabriqués par des multinationales qui ne sont pas implantées en Tunisie. Les industries tunisiennes sont obligées de passer par des représentants commerciaux qui surchargent le prix unitaire avec une commission. Ils ne disposent pas de stock localement. **La commande de ces matières nécessite trois mois pour qu'elles soient livrées, poussant les industriels à prévoir un stock important.** Autrement, ils seraient incapables d'adapter leur activité à la variation du marché.

Le coton s'avère être riche en cellulose. La Tunisie est un pays exportateur du coton brut contre des importations importantes sous forme de coton fil et tissu (George, 2013). **Il serait donc judicieux d'utiliser ces exportations, dirigées principalement vers la Chine, pour produire les éthers de cellulose et limiter ainsi le cout des importations influencées par le taux de change.**

De plus, la Tunisie est dotée d'une flore riche en plantes herbacées comme la halfa. Ces plantes ne sont pas totalement exploitées dans les activités industrielles. Hormis la fabrication du papier, elles font encore partie d'activités traditionnelles manuelles qui ne génèrent pas une grande valeur ajoutée.

Chapitre 1 : Présentation de l'entreprise

1.1. Contexte et statut de l'entreprise

1.1.1. Fiche signalétique de l'entreprise

Tableau 1.1 : Fiche signalétique de l'entreprise MiCell

Nom	MiCell
Forme juridique	SARL
Secteur d'activité	Industrie chimique
Nomenclature des activités selon le registre du commerce	24140 : Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base
Régime	Non Totalement Exportatrice
Lieu d'implantation	Sousse

1.1.2. Logo de l'entreprise



Figure 1.1 : Logo de MiCell

Le logo est un arbre feuilleté ayant un tronc à connotation subtile rappelant la forme des caducées pharmaceutique et médical. L'arbre représente l'origine végétale de la cellulose et pourrait être utilisé pour montrer la politique de l'entreprise visant à respecter l'environnement.

1.2. Motif du choix

1.2.1. Nom de l'entreprise

Le choix du nom de l'entreprise est un outil important pour présenter l'entreprise ainsi que son activité. MiCell aurait contiendrait une partie du mot cellulose. Il s'agirait aussi un homophone de « micelle ». Celle-ci est un élément structural dont l'assemblage forme la fibre de cellulose au niveau des plantes et arbres.

1.2.2. Le produit : éthers de cellulose

Les éthers de cellulose sont des produits issus du traitement chimique de la cellulose végétale naturelle.

Il s'agit de poudres blanches à blanchâtres de grades différents dépendamment de leur degré de substitution. Ils n'ont pas d'odeur et sont appréciés pour leur faible apport énergétique ainsi que leur richesse en fibres.

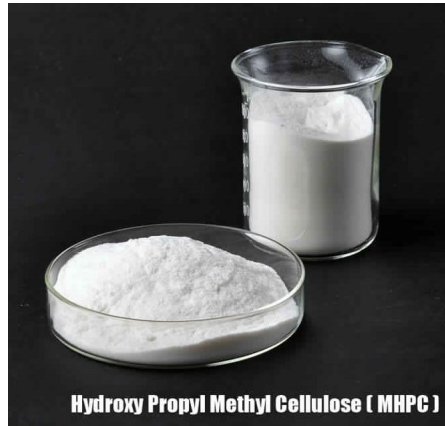


Figure 1.2 : Poudre de HPMC (un éther de cellulose)

Ils ont un pouvoir viscosifiant. Cette propriété est exploitée sous différentes formes (Shokri et Adibkia, 2013):

- matrices hydrophiles dans les comprimés à libération prolongée

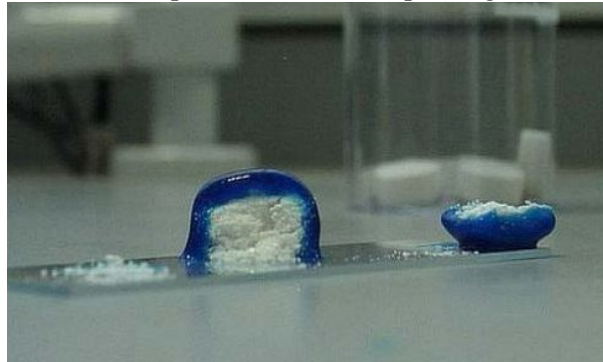


Figure 1.3 : Erosion de comprimés à libération prolongée, contenant un colorant (Hughes, 2010)

- pelliculages blancs ou colorés des comprimés
- viscosifiant dans les solutions buvables ou préparations ophtalmiques

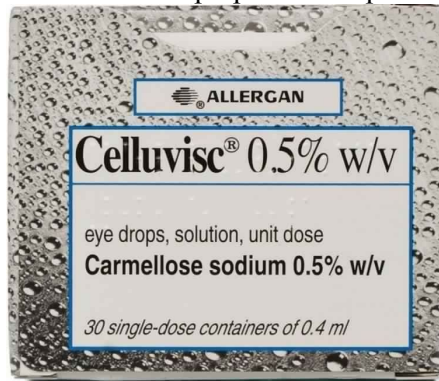


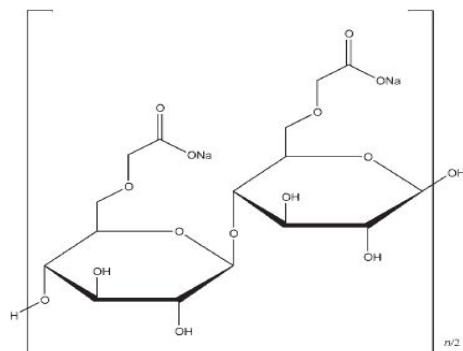
Figure 1.4 : Collyre à base de carboxymethylcellulose (appelée aussi carmellose)

- gélifiant et stabilisant dans les produits alimentaires comme les pâtisseries, les glaces...
- remplacement des produits issus de céréales dans les produits alimentaires sans gluten
- retardateurs de prise dans les ciments

Les éthers de cellulose ont pratiquement le même procédé de fabrication, impliquant ainsi l'utilisation des mêmes équipements pour la fabrication des différents grades (Rowe et al., 2009).

1.2.2.1. Carboxyméthylcellulose sodique

La carboxyméthylcellulose sodique, appelée aussi CMC sodique, carmellose sodique ou gomme de cellulose est un sel sodique d'une cellulose réticulée partiellement O-carboxyméthylée. Elle se présente sous forme d'une poudre blanche ou blanc-gris. Elle est identifiée par le numéro CAS [9004-32-4].



Structure shown with a degree of substitution (DS) of 1.0.

Figure 1.5 : Structure de la CMC sodique avec un degré de substitution 1.0

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline et le monochloroacétate sodique. Le sodium glycolate et le chlorure de sodium sont des produits secondaires de cette réaction.

1.2.2.2. Ethylcellulose

L'éthylcellulose est une cellulose partiellement O-éthylée. Elle se présente sous la forme d'une poudre ou une poudre granuleuse, blanche ou blanc-jaune, inodore ou presque inodore. Elle a un numéro CAS [9004-57-3].

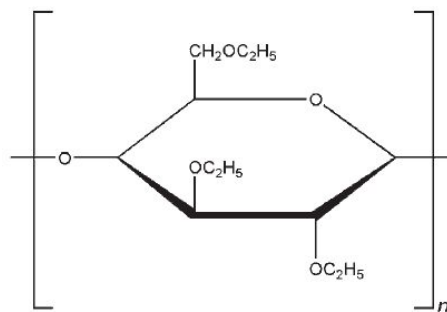
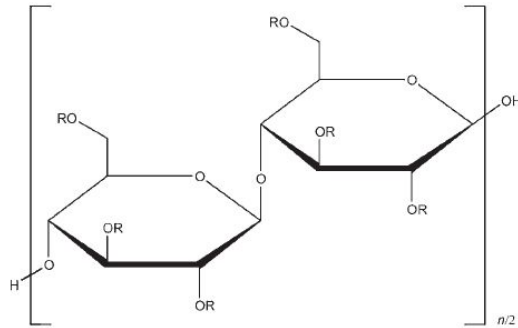


Figure 1.6 : Structure de l'éthylcellulose

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline et le chloroéthane.

1.2.2.3. Hydroxyéthylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose est une cellulose partiellement O-(2-hydroxyéthylée). Il s'agit d'une poudre ou granulés, blancs, blanc-jaune ou blanc-gris. Elle a un numéro CAS [9004-62-0].



R is H or $[-CH_2CH_2O-]_mH$ where m is a common integral number of cellulose derivatives.

Figure 1.7 : Structure de l'hydroxyéthylcellulose

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline avec l'oxyde d'éthylène.

1.2.2.4. Hydroxypropylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose, appelée aussi hyprolose, est une cellulose partiellement O-(2-hydroxypropylée). Il s'agit d'une poudre ou granulés, blancs ou blanc-jaune, légèrement hygroscopiques. Elle est identifiée par le numéro CAS [9004-64-2].

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline avec l'oxyde de propylène sous haute température et haute pression.

1.2.2.5. Hydroxypropylcellulose faiblement substituée

C'est l'O-(2-hydroxypropyl)cellulose faiblement substituée. La HPC faiblement substituée et la HPC de grade ordinaire sont identifiées avec le même numéro CAS et présentent la même structure. Il s'agit d'une poudre ou granulés, blancs ou blanc-jaune, hygroscopiques.

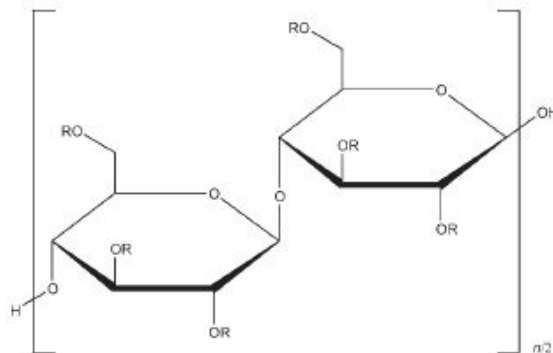
La HPC faiblement substituée est caractérisée par une substitution entre 5 et 16% comparée à la HPC ordinaire qui, elle, est substituée entre 53,4 et 80,5%.

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline avec l'oxyde de propylène sous haute température. Elle est ensuite recristallisée par neutralisation, lavée puis broyée.

1.2.2.6. Hydroxypropylméthylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose, communément appelée hypromellose ou HPMC, est une cellulose partiellement O-Méthylée et O-(2-hydroxypropylée).

Il s'agit d'une poudre ou granulés, blancs ou blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.



where R is H, CH₃, or CH₃CH(OH)CH₂

Figure 1.8 : Structure de la HPMC

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline avec le chlorométhane et l'oxyde de propylène. La HPMC brute est ensuite purifiée puis broyée.

La dépolymérisation du produit obtenu se fait au chlorure d'hydrogène anhydre pour obtenir des grades de viscosité plus faible.

1.2.2.7. Méthylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose, communément appelée hypromellose ou HPMC, est une cellulose partiellement O-Méthylée et O-(2-hydroxypropylée).

Il s'agit d'une poudre ou granulés, blancs ou blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.

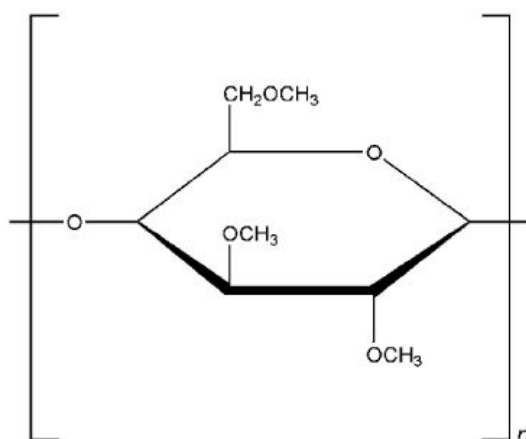


Figure 1.9 : Structure de la méthylcellulose

Elle est obtenue par réaction entre la cellulose alcaline avec le chlorure de méthylène. Le produit obtenu est ensuite purifié puis broyé.

1.2.3. Le lieu d'implantation

La ville de Sousse a été choisie étant donné l'existence d'une zone industrielle au niveau d'Enfidha aménagée et gérée par Société du Pôle de Compétitivité de Sousse.

La zone se trouve localisée à mi-chemin entre Tunis, Zaghuan et Sfax où se trouvent les principaux pôles pharmaceutiques. Elle est à proximité de l'aéroport, d'un chemin de fer et est desservie par l'autoroute. La fin de la réalisation du port d'Enfidha est prévue pour 2019.

1.3. Enjeux

➤ Economique

Les caractères manufacturier et chimique de l'activité de MiCell impliquent des investissements assez lourds en équipements industriels.

Il n'y aura pas de production durant la première année d'activité dans l'attente des certifications de qualité. Les dépenses devront alors être estimées et réduites au minimum.

➤ Environnemental

L'entreprise aura une activité chimique avec l'utilisation de produits et la génération de déchets qui pourront mettre en danger la sécurité des individus ainsi que celle de l'environnement.

1.4. Défis

Les éthers de cellulose peuvent être utilisés dans des secteurs différents à savoir : le pharmaceutique, l'agroalimentaire et les matériaux de construction. Chaque marché a des caractéristiques et des exigences particulières vis-à-vis de ce type de produits.

En effet, chaque secteur se base sur un référentiel particulier permettant d'évaluer la conformité de l'éther de cellulose à l'usage auquel il est destiné.
La spécificité de chacun de ces 3 secteurs fait que les moyens de communication et de distribution à mettre en place soient très différents.

Chapitre 2 : Etude juridique

2.1. Forme SARL

Le choix de la forme juridique de la forme société anonyme à responsabilité limitée SARL s'est basé sur son caractère de société où le capital est fixé par les associés.

Tableau 2.1 : Résumé des caractéristiques d'une SARL

Nombre d'associés	Entre 2 et 50 selon le Code des Sociétés Commerciales (art.93) Le nombre prévu des associés de MiCell est de 8
Montant du capital social	Fixé par son acte constitutif selon le Code des Sociétés Commerciales (art.100). Il est de l'ordre de 2,4MDT
Responsabilité des associés et des dirigeants	Limitées aux apports en numéraire et/ou en nature
Nomination du dirigeant	Par statut ou en AGO à la majorité simple
Régime social du dirigeant	Gérant minoritaire : salarié

Les associés des entreprises industrielles et spécialement pharmaceutiques sont :

- des entreprises pharmaceutiques: cas du partenariat Opalia avec l'italien Recordati (leaders, 2011)
- institutions financières internationales de développement: cas de PROPARCO (Filiale de l'Agence Française de Développement) qui est un pourvoyeur de fonds dans les secteurs clés de développement, et entre autres, le secteur de santé et l'agro-industrie. PROPARCO a participé dans le capital d'UNIMED en 2011 à raison de 5 millions de dollars (proparco, 2011).

Etant donné que l'entreprise n'est pas un établissement destiné à la fabrication de médicaments pour usage humain ou vétérinaire, l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 29 mai 1997, fixant les attributions du pharmacien responsable technique dans les établissements de fabrication des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine et vétérinaire ainsi que l'arrêté, de la même date, fixant les conditions minimales de qualification du pharmacien responsable ne sont pas applicables.

2.2. Procédure de constitution d'une SARL

La constitution d'une SARL se fait par statut écrit contenant des mentions obligatoires et communes telles que prévues dans l'article 9 du Code des Sociétés Commerciales. Les mentions particulières doivent être conformes aux articles 91, 96, 97 et 100 du Code des Sociétés Commerciales.

Toutes les étapes de création de la SARL peuvent être effectuées au guichet unique de l'API. Elles sont comme suit :

Etape 1 : Dépôt de la déclaration d'investissement permettant d'obtenir l'attestation de dépôt de déclaration

Etape 2 : Délivrance de l'attestation de dépôt de la déclaration de projet d'investissement, permettant de procéder à la constitution juridique de la société et d'entamer la réalisation effective du projet d'investissement déclaré. Cette étape peut être aussi réalisée en ligne sur le site de l'API.

Etape 3 : Constitution de la société qui est soumis à :

- Enregistrement des statuts auprès des recettes des finances
- Déclaration d'existence et obtention de la carte d'identification fiscale auprès du bureau des contrôles des impôts
- Dépôt au greffe du tribunal
- Publication au JORT
- Immatriculation au registre du commerce

2.3. Alignement aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont des exigences réglementaires concernant la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaires. Elles sont établies par des lois propres à chaque pays. En Tunisie, les BPF sont définies par le décret n°90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine ainsi que le Décret n°79-831 du 28 septembre 1979, déterminant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments vétérinaires. Toutefois, le paysage réglementaire ne définit pas clairement d'exigences vis-à-vis des matières n'ayant pas d'activité thérapeutique et rentrant dans la composition des médicaments.

Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication est sanctionné par le Ministère de la Santé Publique qui attribue une licence d'exploitation à l'établissement fabricant des médicaments conformément à l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 décembre 1990, fixant les conditions d'attribution de la licence d'exploitation d'un établissement de fabrication des médicaments à usage humain. Cette licence est attribuée par une commission d'agrément tel que stipulé dans l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 15 janvier 1980 pour les médicaments vétérinaires et celui du 17 février 1987 pour les médicaments à usage humain.

2.4. Encouragement à l'industrie

La Tunisie a une politique orientée vers l'encouragement des investissements. Dans ce cadre, il y a eu promulgation du Code d'incitations aux investissements (Loi n°93-120 du 27 Décembre 1993). En 2016, l'état continue avec la même politique en menant une campagne d'encouragement aux investisseurs ainsi que des salons périodiques pour les jeunes entrepreneurs.

➤ Les éthers de cellulose figurent dans la liste des produits bénéficiant de l'exonération des droits de douane tel que défini dans le décret n°95-742 du 24 avril 1995, fixant la liste des matières premières et articles n'ayant pas de similaires fabriqués localement et destinés à la fabrication des médicaments relevant des numéros 30.03 et 30.04 du tarif des droits de douanes et les conditions du bénéfice de l'exonération des droits de douane. Cette même liste figure dans l'arrêté conjoint des Ministres de l'Economie, des Finances et de la Santé Publique du 10 décembre 1990, portant fixation de la liste des matières premières et articles destinés à la fabrication des médicaments, et les conditions de leur admission au bénéfice de

la suspension du droit de douane. Les éthers de cellulose ont le numéro de position 39 12 31 0 et 39 12 39 0.

➤ Au lancement de l'activité de l'entreprise MiCell, les industries clientes ne pourront plus importer les éthers de cellulose sans frais de douane. Ceci augmentera le coût de ces matières importées et donnera un avantage pour notre produit fabriqué localement.

➤ Les droits de douane sont réduits à 10% pour les matières premières, semi-finis et articles destinés à être transformés ou à recevoir un complément de main d'œuvre ou à servir comme intrants dans la fabrication d'autres produits selon Tunisie Fascicule 89, 12^e édition.

➤ Exonération totale de l'impôt sur les bénéfices pendant les 10 premières années pour les revenus provenant de l'exportation.

➤ Des subventions sont accordées pour la protection de l'environnement : 20% des coûts des installations

➤ Prise en charge totale par l'Etat des contributions patronales au régime légal de la sécurité sociale pour une période de 5 ans pour l'emploi de nouveaux diplômés de l'enseignement supérieur.

➤ Prise en charge jusqu'à 50% du coût de la formation initiale.

➤ La loi n°96-41 du 10 juin 1996 relative aux déchets et au contrôle de leur gestion et de leur élimination est à respecter dès les premières étapes de conception et de d'évaluation de la faisabilité technique.

Chapitre 3 : Etude commerciale

3.1. Etude du marché

3.1.1. Etude du marché international

Le Maroc présente une seule industrie Cellulose du Maroc qui fabrique le papier de cellulose. En Décembre 2013, elle a fermé pour déficits importants (Trari, 2013). L'entreprise couvrait 40% de ses besoins en matière première à partir de la production locale d'eucalyptus. Le besoin du marché Marocain ne représentait que 20% de sa production totale. Les fluctuations des cours internationaux avaient un impact sur les imports et exports (Economie entreprises, 2014). Actuellement, au Maroc, il y a une autre industrie Société Chérifienne d'Engrais et de Produits Chimiques SCE qui produit un seul composé cellulosique : la carboxyméthylcellulose (CMC).

Selon le « Chemical Economics Handbook : Cellulose Ethers », la moitié des demandes en dérivés cellulosiques environ concerne la carboxyméthylcellulose en premier lieu, suivie par la méthylcellulose (20% au moins). L'hydroxyéthylcellulose (HEC) et dérivés sont concernés par 9% au moins de la demande globale. Cependant, la production de HEC est assurée par deux industries : Ashland et Dow qui couvrent à elles seules 75% du besoin mondial en HEC.

Les pays les plus demandeurs en éthers de cellulose sont les pays du Ouest de l'Europe, la Chine et les Etats Unis.

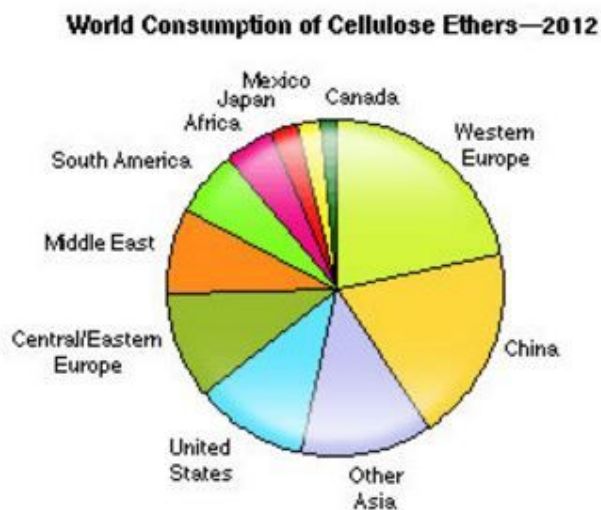


Figure 3.1 : Consommation mondiale en éthers de cellulose-2012

Une croissance globale moyenne de 3.5% par année est prévue pour tous les dérivés de cellulose entre 2012 et 2018.

Pour la carboxyméthylcellulose seule, le marché mondial est de 1151 millions de dollars en 2014 dont 31% ont été réalisés par le marché alimentaire (MarketandMarkets, 2015). Une évolution de 4.2% est prévue entre 2015 et 2020. Le développement de l'industrie alimentaire et pharmaceutique a aidé au développement du marché de CMC. La Chine et le Japon sont les fabricants les plus importants de CMC dans le monde.

3.1.2. Etude du marché national

Le marché tunisien compte 34 industries pharmaceutiques dont 28 fabricants des produits à usage humain et 6 fabricants des produits vétérinaires (dpm, 2013). Le marché a été évalué sur la base d'un questionnaire qui a été envoyé à dix industries dont une de produits vétérinaires. Deux industries seulement ont répondu à ce questionnaire permettant ainsi de donner une idée approximative sur le marché.

Les deux industries sont de tailles différentes. La première a un chiffre annuel de 92MDT et la deuxième un chiffre annuel de 20MDT.

Les principaux éthers de cellulose utilisés par ces deux entreprises sont : la carboxyméthylcellulose (CMC) l'hydroxyéthylcellulose (HEC), la méthylcellulose et l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC).

Les quantités moyennes envisagées en kg sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 3.1 : Quantités moyennes d'éthers de cellulose (kg)

	2016	2017	2018
HPMC	612,5	750	812,5
CMC	525	640	735
HEC	95	130	160
MC	75	97,5	125

D'autres produits de cellulose ont été mentionnés dans le questionnaire, même s'il ne s'agit pas d'un éther de cellulose :

Tableau 3.2 : Quantités de cellulose microcristalline (kg)

	2016	2017	2018
Cellulose microcristalline	300	350	400

Les produits contenant des éthers de cellulose représentent une moyenne de 12,5% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique.

Le prix des éthers de cellulose varie de 60 à 120 DT ramenant un prix moyen de 90 DT/kg.

Le coût moyen des éthers de cellulose par industrie pharmaceutique a été évalué dans le tableau suivant :

Tableau 3.3 : Coût d'achat d'éthers de cellulose (milliers de DT)

	2016	2017	2018
Coût moyen par industrie (en milliers de DT)	117,675	145,575	164,925

3.2. Analyse du marché et de la concurrence potentielle

Le marché de cellulose en Tunisie est limité à la fabrication de pâte à papier, principalement par la SNCPA, Société Nationale de Cellulose et de Papier Alfa (SNCPA.com.tn) ou la ouate de cellulose par Tunisie Ouate (tunisieouate.com).

Ces industries chimiques utilisent un procédé de fabrication différent de celui de l'entreprise fabricant les éthers de cellulose.

3.2.1. Secteur des industries pharmaceutiques

Il existe 34 industries pharmaceutiques. Elles emploient 5000 personnes. La croissance annuelle de la valeur de production locale est de 7.2 % entre 2003 et 2013, passant de 178 à 631MDT durant la même période (dpm, 2016)

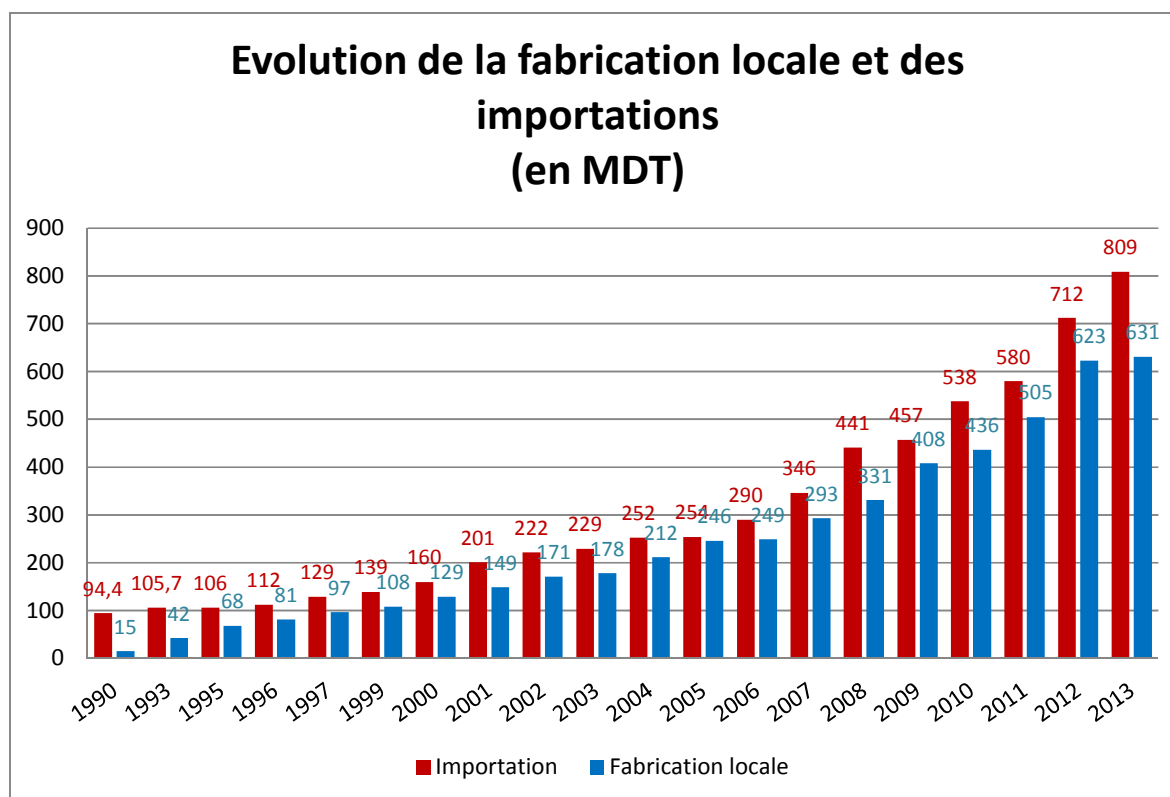


Figure 3.2 : Evolution de la fabrication locale et des importations en MDT (dpm, 2016)

Le besoin total en médicaments est passé de 407MDT à 1440MDT entre 2003 et 2013

Les produits sont départagés en 44% formes sèches (comprimés, gélules), 23% en formes pâteuses (suppositoires, crèmes...) et 33% en produits injectables et buvables (CEPI, 2007).

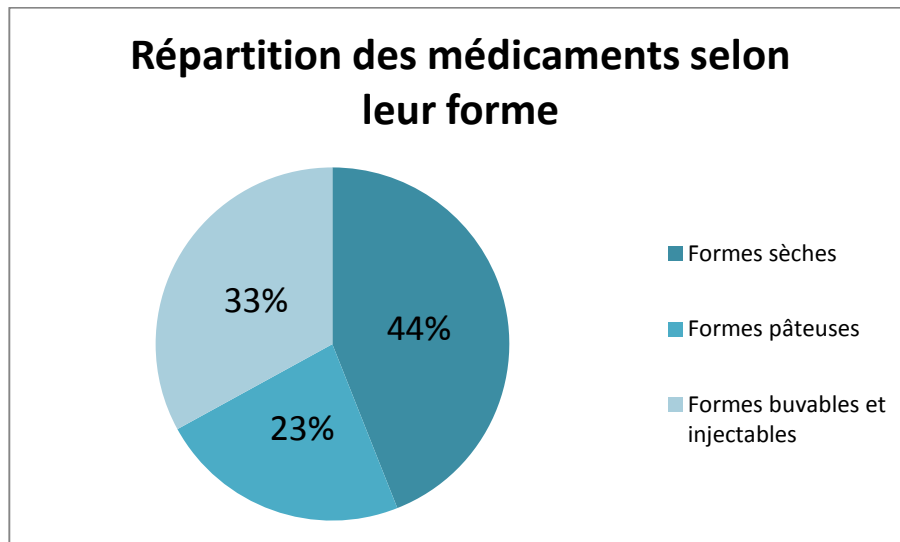


Figure 3.3 : Répartition des médicaments selon leur forme (CEPI, 2007)

L'utilisation des éthers de cellulose rentre principalement dans les formes sèches et accessoirement dans les autres formes. Ils sont appréciés pour leur caractère peu allergène. Ils présentent de meilleurs avantages pour la forme comprimés par rapport aux autres excipients courants (lactose, amidons...). Pour les formes à libération prolongée, la HPMC (hydroxypropylméthylcellulose) reste l'élément majoritaire constituant le comprimé.

Le secteur pharmaceutique est approvisionné principalement par des représentants de multinationales : Colorcon, Seppic, Ashland et JRS. Aucune entreprise ne fabrique d'éthers de cellulose au niveau local.

Les excipients utilisés en industrie pharmaceutique ne sont pas soumis à une exigence de la part de l'Etat. La réglementation concerne les exigences de qualité du produit médicamenteux fini destiné au public. Dans ce cadre, les industries pharmaceutiques exigent le respect des Bonnes Pratiques de fabrication BPF (Good Manufacturing Practices GMP) de leurs fournisseurs. Une certification ISO est aussi recommandée (ISO9001, ISO14001 et ISO18001).

Depuis 2012, Excipact est une certification qui regroupe les bonnes pratiques de fabrication et de distribution des excipients pharmaceutiques, appliquée par les industries européennes et américaines. Elle n'est pas encore exigée par les industries pharmaceutiques Tunisiennes. IPEC, l'organisme en charge de cette certification, recommande l'obtention de l'ISO 9001 en premier avant d'entamer la procédure Excipact.

Certaines de ces exigences en qualité seront extrapolées jusqu'aux fournisseurs de cellulose (matière première utilisée dans la fabrication des éthers de cellulose) dans le cadre du management de la qualité imposé par l'ICH (International Conference of Harmonization) respecté par les industries pharmaceutiques clientes.

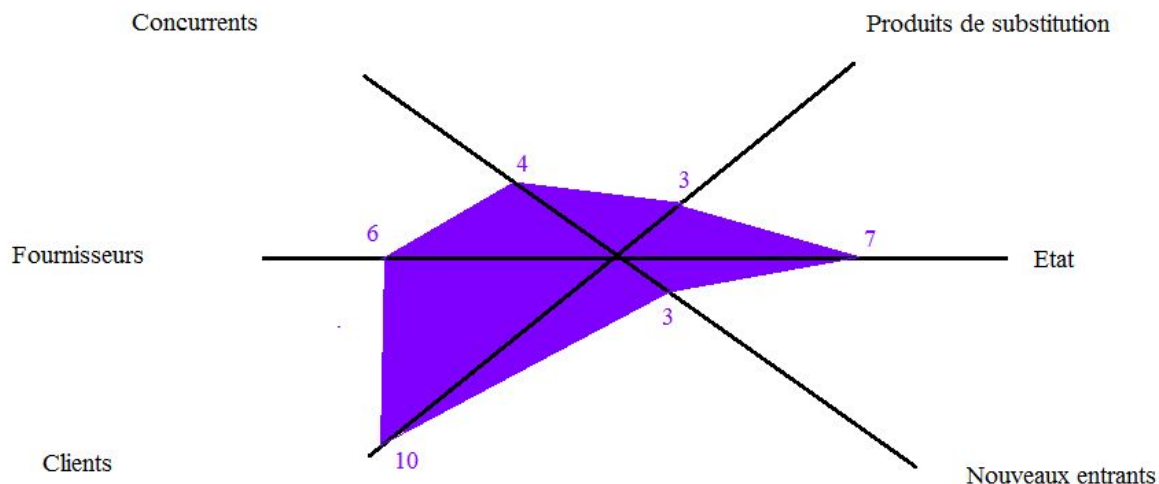
Pour les industries Tunisiennes et Africaines, la qualité des éthers de cellulose doit correspondre aux spécifications de la Pharmacopée Européenne pour chacune des matières. Pour les industries pharmaceutiques de l'Asie et du Moyen-Orient, la qualité des éthers doit répondre aux spécifications de la Pharmacopée Américaine.

3.2.1.1. Grille d'analyse des données de l'environnement externe du Secteur Pharmaceutique

Facteurs	Sources d'influence
Economiques	<p>Marché à évolution de l'ordre de 9% en une décennie.</p> <p>Le marché est segmenté. Il n'y a pas d'industrie pharmaceutique qui domine le marché local</p> <p>Evolution du besoin total en médicament de 974MDT (dont 436MDT en fabrication locale) à 1440MDT (dont 631MDT en fabrication locale) entre 2010 et 2013</p>
Comportement de la concurrence: structure des concurrents et stratégies	<p>Les produits présents sur le marché sont fabriqués par des industries multinationales (Dow, Seppic, Ashland)</p> <p>Les produits présents sont d'excellente qualité (Pharmacopée Européenne, Pharmacopée Américaine) et sont fabriqués dans le cadre des GMP</p> <p>Les représentants de ces multinationales ne travaillent pas exclusivement pour elles. Pas de fabrication locale.</p> <p>Le représentant ne détient pas de stock dans ses locaux. Un délai de 2 à 3 mois est nécessaire entre la date de commande et la date de livraison.</p>
Produits de substitution	<p>Autres excipients pharmaceutiques comme le lactose, les amidons (de maïs, de riz...), le glycéryl béhénate...</p> <p>Prix comparables</p> <p>Donnent un produit médicamenteux présentant plus de problèmes d'aspect, de dureté et de stabilité.</p>
Les nouveaux entrants potentiels	<p>Installation d'un nouveau représentant d'une multinationale</p>
Les fournisseurs de matières premières et de technologies	<p>Pas de fabricant de cellulose local</p> <p>Le besoin en matières premières est principalement importé</p>

	Les fournisseurs doivent respecter les exigences en qualité des industries pharmaceutiques
Les clients	<p>Marché en évolution</p> <p>Exigences en qualité : GMP, ISO, ICH, Pharmacopées, EXCIPACT...</p> <p>Le changement du fournisseur d'un excipient doit faire l'objet d'une variation au niveau du dossier d'AMM auprès du ministère de la santé publique.</p>
La réglementation et la politique de l'État	Avantages douaniers pour les industries pharmaceutiques lors de l'importation de matières premières et articles de pays de l'Union Européenne et n'ayant pas de similaires fabriqués localement (Bureau International des Tarifs Douaniers, 2008)
Description de la compétition	<p>La qualité est un critère important, déjà établi et offert par les concurrents</p> <p>Pas de fabricant local</p> <p>Le remplacement d'un produit concurrent nécessite un délai d'attente pour que le client informe le ministère</p>

3.2.1.2. Analyse concurrentielle du secteur pharmaceutique



Le secteur pharmaceutique dépend des décisions de l'Etat qui le maintient fortement réglementé et monopolise l'import des médicaments.

Les industries pharmaceutiques sont exigeantes en qualité. Ceci influence indirectement le choix des fournisseurs des matières de départ « starting material » de leurs fournisseurs de matières premières.

3.2.2. Secteur des industries agro-alimentaires

Il est formé de 1 063 entreprises industrielles employant 10 personnes et plus. Parmi elles, 201 produisent totalement pour l'exportation. La valeur de la production de ce secteur, à prix courant, est passée de 8 444 MDT en 2008 à 10 668 MDT en 2012, enregistrant un taux de croissance annuel moyen de 6%. Le taux de la valeur ajoutée générée par ce secteur se situe autour de 20% (CEPI, 2010).

En 2008 le taux de croissance de ce secteur a été de 7,6% contre 5,3% en 2007. Il présente une évolution globalement favorable, avec des performances différenciées selon les produits, assez irrégulières dans le temps, tout en restant fortement dépendantes de leur approvisionnement agricole. Le tissu industriel est en constante modernisation.

Les importations du secteur Agroalimentaire sont en hausse, elles ont atteint 3 156 millions de dinars en 2012 contre 2 601 millions de dinars en 2008

Les éthers de cellulose sont utilisés dans certaines catégories d'aliments comme les pâtisseries et les conserves de charcuterie. Toutefois, l'utilisation d'autres agents émulsifiants est répandue et ne dépend que du choix des équipes de formulation.

L'Union Européenne les considère comme additifs alimentaires et leur a attribué les numéros suivants :

Tableau 3.4 : Noms chimiques des éthers de cellulose selon l'Union Européenne

N°	Nom chimique
E461	Méthyl cellulose
E462	Ethyl cellulose
E463	Hydroxypropyl cellulose
E464	Hydroxypropyl méthyl cellulose
E465	Ethyl méthyl cellulose
E466	Carboxy méthyl cellulose

Les industries agroalimentaires exigent que les éthers de celluloses répondent aux spécifications figurant dans les monographies du Comité Mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires.

Pour ces additifs, l'UE n'a pas défini de quantité maximale dans la composition des produits alimentaires. Les produits alimentaires concernés par ces additifs sont les biscuits, les glaces, les chewing-gums, ainsi que les produits sans gluten.

En 2014, l'Etat promulgue une réduction à 6% de la TVA sur les additifs alimentaires destinés à la fabrication des aliments composés

Les entreprises agroalimentaires sont impliquées dans le programme de mise à niveau des entreprises industrielles. Jusqu'en Mai 2013, près de 19% du total des investissements approuvés par le COPIL dans les industries manufacturières était destiné aux industries du secteur agroalimentaire.

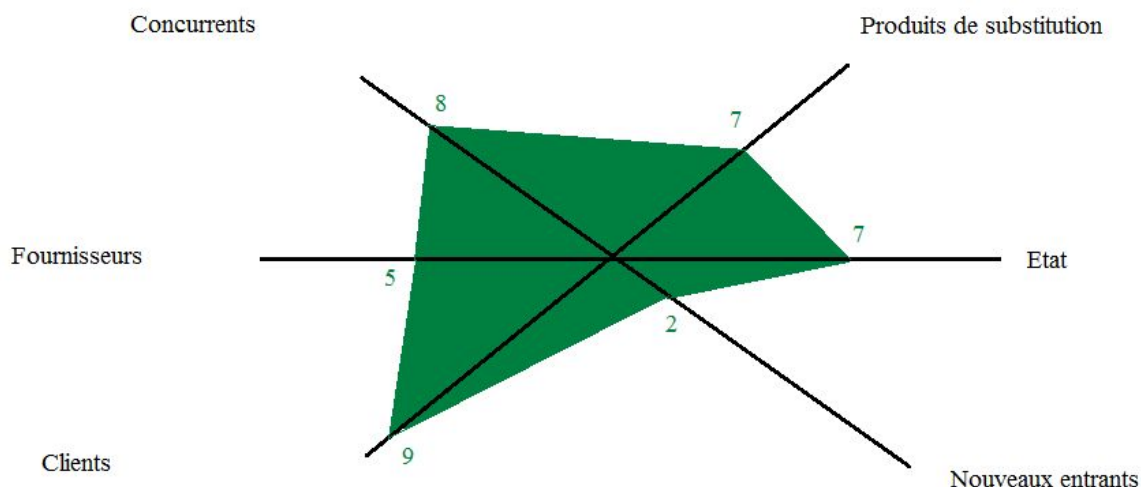
Les exigences d'une alimentation saine pour le consommateur ont donné lieu au système de management de la qualité HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point). L'ISO 22000 porte sur la sécurité alimentaire et est un avantage qualité dans le secteur des industries agro-alimentaires.

3.2.2.1. Grille d'analyse des données de l'environnement externe du Secteur Agroalimentaire

Facteurs	Sources d'influence
Economiques	<p>Marché en croissance de l'ordre de 6% annuellement.</p> <p>Secteur dépendant de la production agricole</p> <p>En modernisation</p> <p>La valeur de la production est 10 668 MDT en 2012</p>
Comportement de la concurrence: structure des concurrents et stratégies	<p>Les produits présents sur le marché sont fabriqués par des industries multinationales qui approvisionnent aussi le secteur pharmaceutique (Dow, Seppic)</p> <p>Les représentants de ces multinationales ne travaillent pas exclusivement pour elles. Pas de fabrication locale.</p>
Produits de substitution	<p>Beaucoup d'additifs, exemple : les triphosphates, les dérivés d'acides gras alimentaires, le sulfate d'ammonium, les amidons modifiés</p> <p>Certains sont disponibles localement</p> <p>Plusieurs sont allergènes</p>
Les nouveaux entrants potentiels	<p>Installation de fabricants d'additifs ayant le même rôle que celui des éthers de cellulose</p>
Les fournisseurs de matières premières et de technologies	<p>Pas de fabricant de cellulose local</p> <p>Le besoin en matières premières est principalement importé</p> <p>Les fournisseurs doivent respecter les exigences en qualité des industries agro-alimentaires</p>

Les clients	Préférences en qualité : HACCP, ISO22000 Respect des spécifications du Journal Officiel de l'Union Européenne Les entreprises sont hétérogènes en termes de taille et d'activité
La réglementation et la politique de l'État	Réduction à 6% de la TVA sur les additifs alimentaires destinés à la fabrication des aliments composés
Description de la compétition	Beaucoup de produits de substitution de nature différente Pas d'entreprise locale dominante

3.2.2.2. Analyse concurrentielle du secteur agro-alimentaire



Le secteur agro-alimentaire est caractérisé par une grande valeur de production.

L'Etat présente des encouragements pour ce secteur qui s'oriente de plus en plus vers la qualité.

La place des éthers de cellulose est à confirmer parmi un nombre important de produits équivalents. Le point fort est l'absence de caractère allergène des dérivés cellulosiques par rapport aux produits concurrents

3.2.3. Secteur des industries de construction

Le secteur des industries des matériaux de construction, céramique et verre compte plus de 700 entreprises employant 10 personnes et plus. Celles-ci emploient 30 272 par rapport à un total de plus de 40000 personnes travaillant dans le secteur. Il représente 6 % du total des emplois des industries manufacturières.

La valeur de la production du secteur des IMCCV est passée de 1 813 MDT, en 2008, à 2 659 MDT, en 2013. Les exportations ont été de 373 MDT en 2008 et ont diminué de 5% annuellement, pour atteindre 300 MDT en 2012. La branche « Liants » occupe la première place avec 40%, suivie de la branche « Céramique » avec 33% des exportations totales du secteur des IMCCV.

La valeur ajoutée du secteur a connu une croissance annuelle moyenne de 8%, passant ainsi de 780 MDT, en 2008, à 1 146 MDT en 2013

Les branches « Céramiques » et « Dérivés de ciment » représentent respectivement 21 et 20% de l'activité totale du secteur.

La Balance commerciale en 2012 est déficitaire et le taux de couverture sur la période est de 81%

Certains éthers de celluloses sont considérés comme adjuvants. Ils sont utilisés comme mortier de construction, mortier de plâtre, mastic résistant à l'eau, adhésif de carreau de

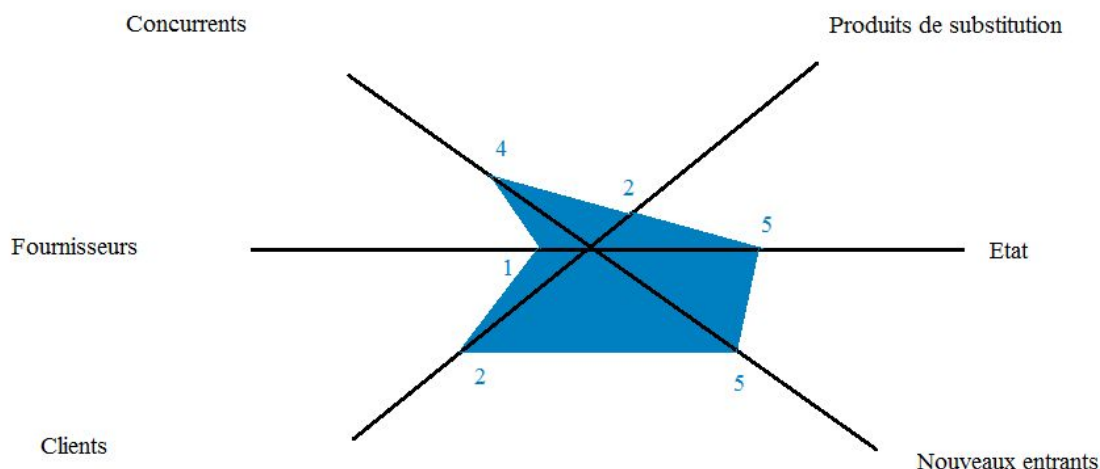
céramique et agent épaississant. Cette utilisation reste limitée à certains produits de construction bien particuliers.

La catégorie des adjuvants rétenteurs d'eau (ou retardateurs de prise) dans laquelle figurent les éthers de cellulose sont sujets au respect de la norme NF EN 934-2.

3.2.3.1. Grille d'analyse des données de l'environnement externe du Secteur de Construction

Facteurs	Sources d'influence
Economiques	<p>Marché en croissance de l'ordre de 8%.</p> <p>Balance commerciale déficitaire en 2012</p> <p>Importations en croissance de 12% annuellement</p> <p>La valeur de la production du secteur est de 2 659 MDT</p>
Comportement de la concurrence: structure des concurrents et stratégies	<p>Produits importés</p> <p>Multinationales : Dow Chemical, Samsung Fine Chemicals, BASF, SIKA</p>
Produits de substitution	Gypse
Les nouveaux entrants potentiels	Installation de fabricants d'adjuvants ayant le même rôle que celui des éthers de cellulose
Les fournisseurs de matières premières et de technologies	<p>Pas de fabricant de cellulose local</p> <p>Pas d'exigence particulière en qualité pour les fournisseurs de cellulose</p>
Les clients	<p>Norme : NF EN 934-2</p> <p>Principalement cimenteries et entreprises de grands travaux, pour les chantiers de barrages, ponts... secondairement les entreprises de peintures, d'enduits et de mortiers.</p>
La réglementation et la politique de l'État	Réglementation du prix de vente des matériaux de construction de base
Description de la compétition	Faible

3.2.3.2. Analyse concurrentielle du secteur de construction



Il s'agit d'un secteur présentant le moins de concurrents mais qui est caractérisé par une plus grande résistance aux changements de formules de ciments. Les produits de substitution sont presque absents. Ceci est principalement dû à l'utilisation restreinte des dérivés de cellulose, uniquement pour les barrages et les ponts.

3.3. Evolution prévisionnelle du CA

Durant la première année d'activité, aucune vente aux industries pharmaceutiques ne peut être espérée étant donné la nécessité d'obtention de la licence d'exploitation et de la certification ISO.

La licence d'exploitation est octroyée par le Ministère de la Santé Publique après inspection des locaux et approbation des documents techniques et administratifs par la commission d'agrément. Cette procédure dure environ six à 9 mois. La mise en place d'un système ISO nécessite une année entre accompagnement et audit.

Les industries pharmaceutiques clientes sont obligées, par les BPF, à s'approvisionner en matières dont les fabricants sont eux aussi alignés à ces BPF.

L'obtention de l'ISO permet de certifier la bonne maîtrise du système de qualité au sein de l'entreprise.

Durant l'année (N+1), le besoin moyen prévu pour une industrie pharmaceutique en Tunisie est de 1308kg. L'acquisition du marché de 5 industries pharmaceutiques Tunisiennes signifierait l'obtention de 15% du marché existant.

Durant l'année N+2, on a envisagé l'acquisition du marché de 2 autres industries totalisant ainsi 20% du marché existant.

Les ventes de l'année N+3 ont été évaluée comme une augmentation de 20% des quantités moyennes d'une industrie en éthers de cellulose par rapport à l'année N+2. Le marché à acquérir est de 8 entreprises.

Les quantités envisagées en kg pour le marché pharmaceutique Tunisien sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 3.5 : Quantités envisagées pour le marché pharmaceutique Tunisien (en kg)

	N	N+1	N+2	N+3
Quantités en kg	0	8088	12828	17592
Valeur en DT	0	647000	1026200	1407360

Le prix de vente a été estimé à 80DT/kg. Ce prix semble être avantageux vu que le prix moyen des concurrents est de 90DT/kg payé en dollars.

Pour les marchés étrangers, les industries pharmaceutiques Européennes et Américaines exigent, respectivement, les BPF Européennes certifiées par un organisme Européen et les BPF Américaines certifiées par la Food and Drug Administration. Ces marchés ne peuvent donc pas être ciblés avec l'alignement aux BPF Tunisiennes seulement.

Les pays nord-africains et les pays subsahariens ont les mêmes exigences que les industries Tunisiennes. Ils représentent un marché potentiel où l'export du produit fini est possible.

3.4. Programme publicitaire

Le programme publicitaire permet de déployer la stratégie de l'entreprise et d'atteindre les objectifs de vente escomptés.

Il se fait via un plan de communication adapté aux besoins de chaque catégorie de clients pour présenter des solutions à leurs problèmes spécifiques.

Le programme publicitaire doit permettre de gagner des parts du marché par rapports aux concurrents présents.

3.4.1. Etude de la stratégie de communication des concurrents

Les principaux concurrents sont : Dow (en partenariat avec Colorcon), Ashland, Seppic et Shin-Etsu (représenté par Seppic dans la région Nord Afrique)

Tableau 3.6 : Stratégie de communication des concurrents internationaux

Concurrent	Dow Chemical	Ashland	Seppic	Shin-Etsu
Sites Web	1/ http://pharmaandfood.dow.com/en/pharma-solutions/products/methocel 2/ http://pharmaandfood.dow.com/en/food-solutions/products/methocel 3/ http://www.dowconstructionchemicals.com/	http://www.ashland.com/products	www.seppic.com	https://www.shinetsu.co.jp/en/
Nationalité	Multinationale américaine	Multinationale américaine	Française	Japonaise
Facilité d'accès	Chaque produit figure dans un site dédié : 3 sites pour Methocel : pharma, food et construction	Oui	Oui	Oui
Brochure produits	Oui	Oui	Oui	Accès avec code PIN
Informations d'utilisation	Oui	Oui	Oui	Oui
Assistance technique	Oui	Non	Non	Non

	(HyperStart de Colorcon)			
<i>Mise à jour site</i>	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Devis en ligne</i>	Oui	Oui	Non	Non
Représentant Tunisien	Pharma Labo		SMPC	
Visites commerciales	2 visites/an par le représentant avec Colorcon	1 visite/an par le représentant	1 visite/an par le représentant	
Emails	Colorcon : 1 email/mois	Non	1 email/trimestre	Non
Séminaires /Ecoles de formulation	Oui (Colorcon)	Non	Non (école de pelliculage)	Non
Foires internationales	Oui	Oui	Oui	Oui

Les représentants Tunisiens ne possèdent pas de sites web. La communication technique et commerciale se fait directement avec les fabricants internationaux via leurs sites. En cas de commande, le représentant Tunisien intervient pour les opérations de paiement et de dédouanement.

Les fabricants et représentants sont caractérisés par une absence totale dans les foires et événements Tunisiens, contrairement au niveau de présence à l'échelle internationale.

Les concurrents sont dotés de moyens de communications globalement bien élaborés. L'assistance technique est offerte comme application intégrée au site de Colorcon. Seppic offre cette assistance sur demande, par email, concernant le pelliculage avec ses propres produits Sepifilm seulement.

Pour assurer une communication efficace, il va falloir avoir un site web facile d'accès, avec une brochure produits à jour et des instructions d'utilisation pratiques. L'assistance technique sera assurée sur demande dans les locaux du client. L'avantage de la présence localement en

Tunisie est un atout permettant de rassurer les clients sur la résolution de leurs problèmes et la collaboration facile au cours des stades précoces de développement. L'application d'assistance technique sur le site web sera faite par la suite quand l'entreprise aura une base clientèle suffisante.

3.4.2. Moyens publicitaires

Le coût estimé des moyens publicitaire a été récapitulé dans le tableau suivant :

Tableau 3.7 : Moyens publicitaires envisagés

Moyen publicitaire	Nombre	Montant alloué (DT)			
		N	N+1	N+2	N+3
Site web	1	5000	-	-	-
Mise à jour du site	4	-	1200	1200	1300
Brochure produits + cartes visites	1000	1000	1100	1200	1320
Publicité dans les revues spécialisées	4	2000	2200	2400	2500
Visite établissements industriels	20	3000	6300	6615	7277
Rédaction et diffusion des emails	12	0	0	0	0
Stands d'exposition	2	5000	8000	10000	12000
Echantillons	30	1500	1700	2000	2000
Total		17500	20500	23415	26397

Le site web ainsi que les emails serviront à communiquer directement avec les clients potentiels et permettront d'atteindre de nouveaux clients, en Tunisie et à l'étranger.

Les échantillons sont indispensables pour l'acquisition de nouveaux marchés. La validation d'un fabricant d'excipients se fait sur la base de 3 échantillons contrôlés conformes par l'industrie pharmaceutique. De plus, un échantillon peut être utilisé dans les lots de développement, permettant ainsi de garantir un approvisionnement futur, dès l'obtention de l'AMM. Les échantillons peuvent être fabriqués sans la garantie des BPF, du moment qu'ils ne seront pas incorporés dans des produits destinés à la vente au public. Ainsi, il faut que l'échantillon porte la mention « Non BPF » sur son emballage.

Les stands d'exposition et les visites des établissements industriels permettent de :

- mieux présenter les produits et les services
- concrétiser des affaires
- distribuer les cartes visites et les brochures
- offrir une assistance technique en cas de besoin

Les visites aux établissements industriels seront au nombre de 20 visites la 1^{ère} année N pour présenter l'entreprise, la gamme de produits et offrir des échantillons aux clients potentiels. Ces visites seront limitées aux industries les plus importantes et fabricant des formes sèches.

Durant l'année suivante N+1, l'entreprise aura obtenu sa licence d'exploitation ainsi que la certification ISO 9001. Les visites seront alors portées au nombre de 50 pour assurer la couverture de tous les clients potentiels.

Chapitre 4 : Etude financière

L'évaluation financière du projet, consiste à estimer les coûts de fonctionnement nécessaires à la réalisation du chiffre d'affaires de l'entreprise.

4.1. Moyens nécessaires et sources de financement

Les moyens nécessaires de financement sont soit des charges variables (qui dépendent du volume d'activité) ou des charges fixes.

4.1.1. Types de moyens nécessaires

Tableau 4.1 : Catégorie des moyens nécessaires

Moyens nécessaires	Charge fixe	Charge variable
Bâtiment principal, locaux annexes de stockage, zones techniques, laboratoire...	X	
Utilités : Centrales de traitement d'air, boucles de traitement d'eau	X	
Eau, électricité		X
Equipements : de production, d'analyse...	X	
Masse salariale (y compris les charges sociales)	X	
Achat de consommable, location de matériel, y compris le petit matériel et les sous-traitances		X
Moyen de transport et de distribution	X	
Etudes, plans, expertises et certifications : ISO	X	
Assurance	X	
Salaires	X	

4.1.1.1. Bâtiments et locaux

L'activité industrielle implique que les locaux soient propres à l'entreprise. La location n'est pas envisageable vu l'obligation d'obtention d'une licence d'exploitation auprès du MSP attestant l'alignement aux BPF. Ainsi, les locaux doivent être achetés ou bâtis au nom de l'entreprise.

Le bâtiment principal renferme :

- l'administration
- les zones de production
- le laboratoire
- les zones techniques des équipements

- Local de stockage du produit fini

Des locaux de stockage adaptés aux réactifs sont nécessaires pour assurer la sécurité de l'entreprise.

La surface couverte est estimée à 1000m². Il serait nécessaire de prévoir les extensions possibles en fonction du développement de l'activité future.

Un terrain de superficie entre 2000 et 2500m² est à acquérir.

Le coût d'achat d'un terrain nu au niveau de la zone industrielle Enfidha est de 60DT/m², pour un total entre 120000 et 150000DT (AFI, 2015).

Le coût de la construction de ces locaux est de 400000DT.

4.1.1.2. Plan des locaux

Les locaux ont été conçus en prévoyant le respect des flux des matières et des BPF pour assurer la qualité du produit.

Les matières sont livrées du magasin à travers le SAS MP et passent à la centrale de pesée (CP) par un SAS dédié. Les matières pesées passent au local d'attente de fabrication. La fabrication se fait principalement sur la ligne de production I. Le semi-fini de certains grades d'éthers passe à la ligne de production II pour le complément de process. Le produit est livré vers la salle de conditionnement à travers les portes à flux unique PP. Le produit fini conditionné est livré au magasin à travers un SAS PF différent du SAS MP.

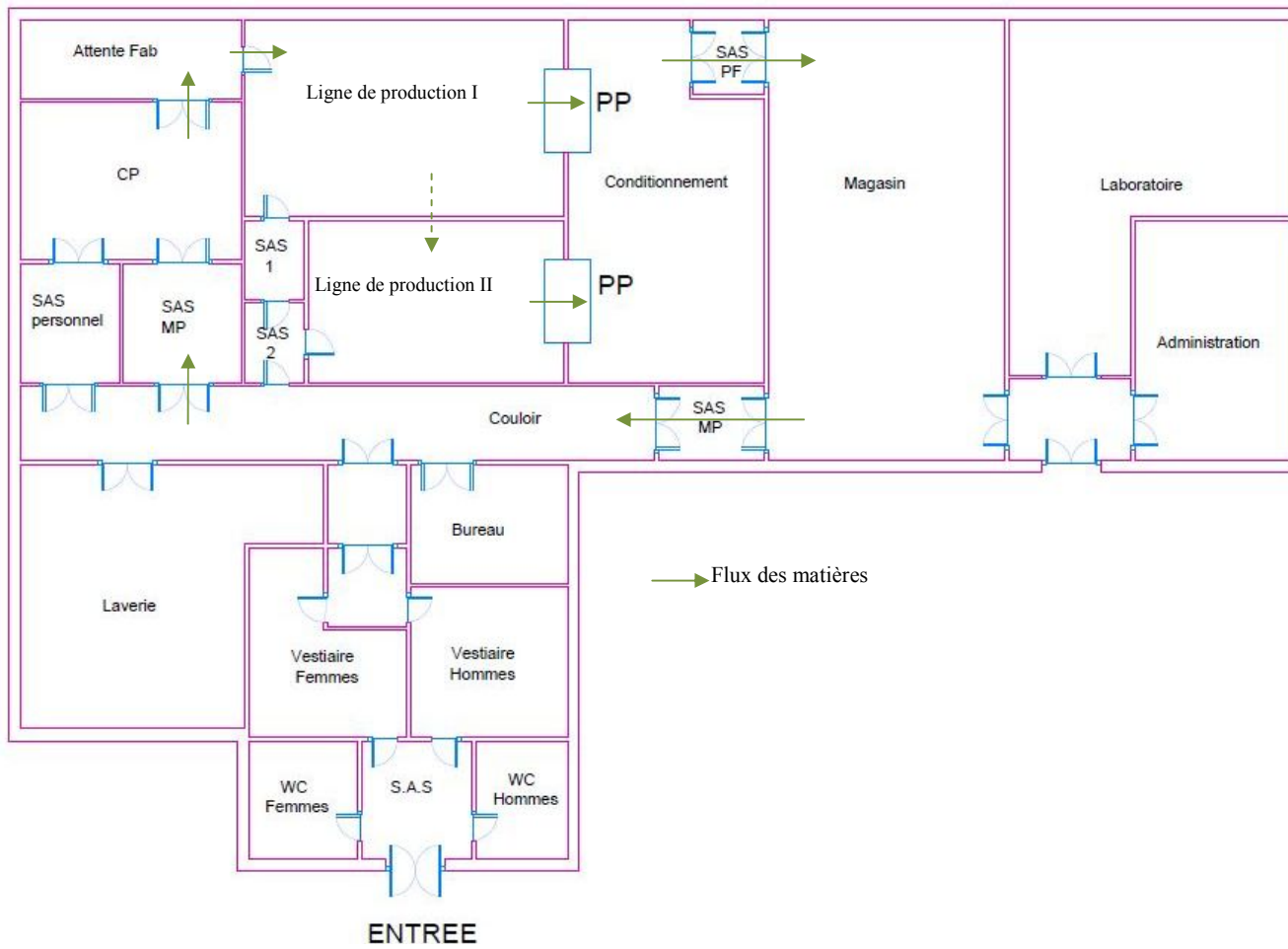


Figure 4.1 : Plan des locaux de MiCell

4.1.1.3. Utilités

Une centrale de traitement d'air permet d'assurer les conditions environnementales d'une salle blanche. Il s'agit de locaux à température et à nombre de particules bien maîtrisés. Le référentiel utilisé est l'ISO 14644-1. Il s'agit d'un moyen d'alignement aux BPF..

Une centrale de traitement de l'eau permet d'obtenir l'eau purifiée aux spécifications conformes à la Pharmacopée Européenne en vigueur. Tout composé incorporé dans un médicament doit être fabriqué avec de l'eau purifiée.

Tableau 4.2 : Cout des utilités (DT)

Composant	Nombre	Devis/coût HT (DT)	Coût TT (DT)
Centrale de traitement d'air	01	50000	59000
Réseau de gaines + régulation	/	150000	177000
Pompe à chaleur	02	150000	177000
Centrale de traitement d'eau	01	200000	236000

4.1.1.4. Equipements de production

Les lignes de production renfermeront les équipement tels que listés dans le brevet US3,045,007.

Les lignes de productions seront parallèles pour être soit complémentaires soit indépendantes selon le procédé de fabrication choisi.

Tableau 4.3 : Cout des équipements de production (DT)

Composant	Nbre	Cout (DT)
Réacteur horizontal	02	800000
Réacteurs verticaux avec vibrateurs	02	
Système d'injection de gaz	02	
Convoyeurs	06	
Broyeur/Pulvérisateur	01	
Equipement de conditionnement	01	
Balance+imprimante+cable	01	5993
Transpalette	02	1400
Gerbeur	01	15477

Le brevet Américain US 3045007 (Mitchell et al., 1959) détaille les équipements nécessaires pour la production de l'hydroxyéthylcellulose.

Les éthers de cellulose ont des structures proches, et sont généralement obtenus par traitement chimique de la cellulose alcaline. L'alcalinisation de la cellulose permet d'avoir des groupements hydroxyle très réactifs. Vu la similitude entre les procédés de fabrication des différents grades d'éthers de cellulose, les équipements permettent aussi d'obtenir les autres éthers de cellulose autres que l'hydroxyéthylcellulose.

Tableau 4.4 : Equipements nécessaires pour les étapes du procédé de fabrication

Etape	Equipement	Ligne de production
Alcalinisation	Réacteur horizontal	Ligne de production I
Pré-broyage		
Injecteur de gaz	Réaction de substitution	
Réacteur vertical avec vibreur		
Réacteur vertical avec vibreur	Réaction de substitution/maturation à l'oxygène	
Lavage	Cuve à centrifugation	Ligne de production II
Broyage	Broyeur	
Séchage	Réacteur horizontal	

La communication entre les deux lignes de production est faite avec des convoyeurs et valves qui permettent l'acheminement du semi-fini entre les deux lignes en maintenant la continuité du flux et la protection du vrac sous gaz.

La zone technique des lignes de production ainsi que la centrale de traitement d'air se trouvent au premier étage au dessus des locaux de production.

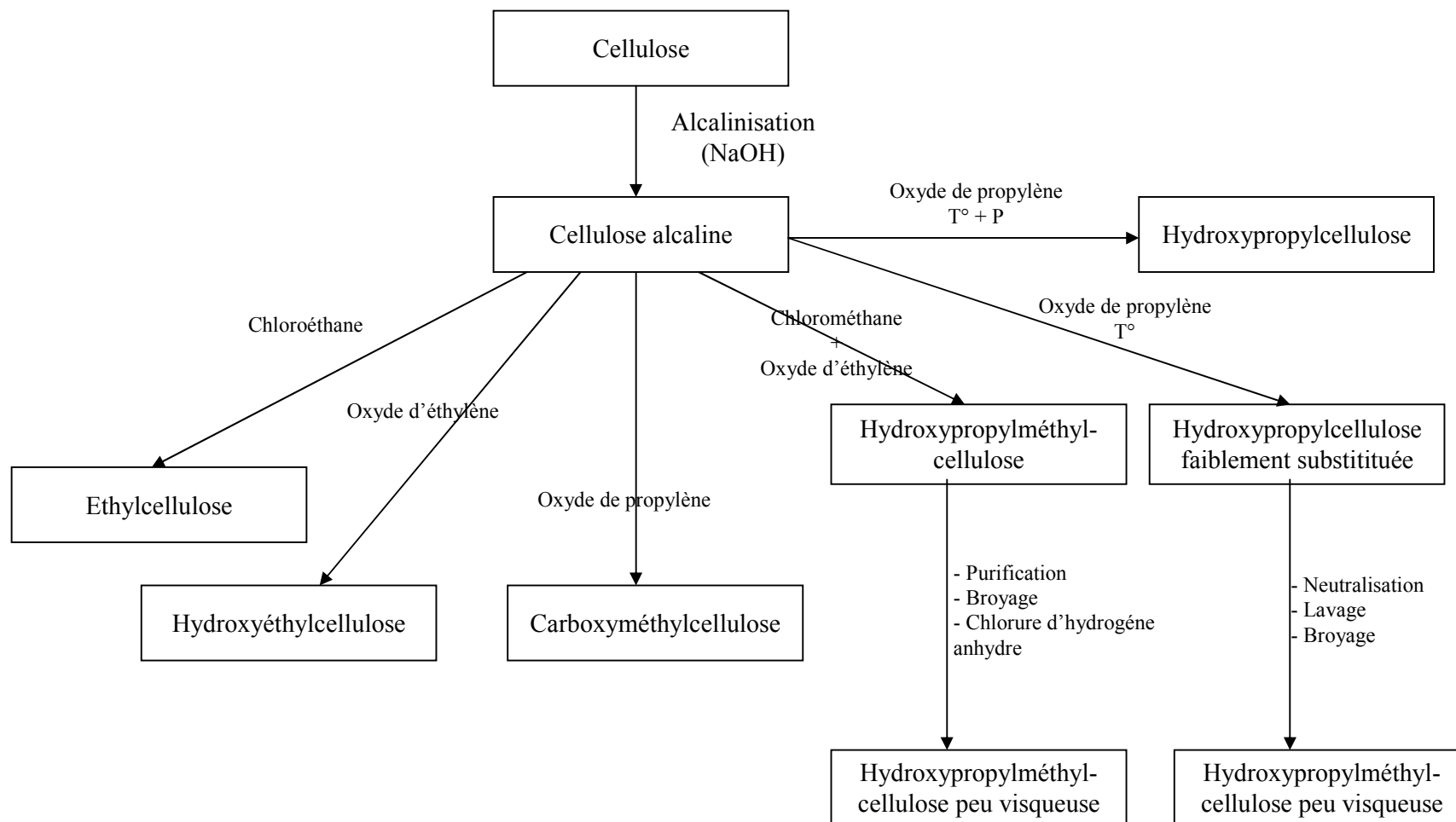


Figure 4.2: Résumé des procédés de fabrication

4.1.1.5. Equipements de laboratoire

Le contrôle du produit fini nécessite l'utilisation d'équipements de laboratoire pour contrôle physico-chimique.

Tableau 4.5 : Cout des équipements de laboratoire (DT)

Composant	Nbre	Cout (DT)
Balance analytique	01	5045
Viscosimètre LV	01	17119
Chaine HPLC + Détecteur UV+ programme de commande	01	82361
pH-mètre	01	1643
Rayonnage métallique (salle de réactifs)	01	175

4.1.1.6. Moyens de transports et de distribution

Pour réduire les coûts d'acquisition d'une camionnette, il serait plus judicieux de louer un véhicule dont la capacité sera définie en fonction de la quantité à livrer aux clients.

La location de la camionnette se fait à la journée.

4.1.1.7. Etudes et expertises

Dans le but d'obtenir une licence d'exploitation en respect des BPF, et pour assurer l'accompagnement lors de la mise en place de l'ISO 9001, il est nécessaire d'avoir recours à des avis d'experts.

Tableau 4.6 : Coût de certification et expertise (DT)

Composant	Cout (DT)
Certification ISO	22833
Expertise de travaux	50000

La certification ISO est réalisée en plusieurs étapes :

Analyse préalable du système de management

Audit de certification

Emission des certificats et rapports

Des audits de suivi peuvent être réalisés par l'organisme d'accompagnement chaque année pour assurer la bonne adhésion aux exigences ISO.

4.1.2. Sources de financement

Le capital nécessaire à la création de l'entreprise MiCell s'élève à 3,2 MDT.

4.1.2.1. Partenariats

Les partenariats s'avèrent une clé pour réussir la collecte des moyens de financement. Il y a différentes formes de partenariats :

➤ Les associés

La forme SARL de MiCell permet la participation de 2 à 50 associés. Les bénéfices seront par la suite départagés en fonction de la part de chacun d'eux.

➤ L'essaimage

Il s'agit d'un encouragement matériel offert par une entreprise établie à l'industrie MiCell pour l'aider à son lancement. En contre partie, l'entreprise qui a avancé l'aide s'attend à des avantages en retour comme : partenariat en marketing, complémentarité d'activité...

La définition fournie par l'Association Tunisienne des Investisseurs en Capital ATIC, se basant sur la loi n°56-2005 en date du 18 juillet 2005, est : « L'essaimage est tout encouragement ou assistance qu'une entreprise économique accorde à des promoteurs issus de son personnel ou venant de l'extérieur pour les inciter à créer des entreprises indépendantes ou à poursuivre des activités qu'elle exerçait elle-même auparavant »

4.1.2.2. Capital Investissement

La définition fournie par l'Association Tunisienne des Investisseurs en Capital ATIC est : « Le Capital Investissement est un mode de financement en fonds propres d'entreprises non cotées quel que soit son stade de développement. Il se segmente principalement en quatre métiers :

- le capital amorçage
- le capital-risque (financement de sociétés en création)
- le capital-développement (financement de sociétés déjà mûres)
- le capital-transmission (reprise d'entreprises). »

Le mode de financement qui intéresse le lancement des nouvelles entreprises est le capital amorçage. Il s'agit d'apporter des capitaux propres à des entreprises en cours de création avec un fort potentiel de croissance, appuyées par de solides recherches.

4.1.2.3. FOPRODI

« Le Fonds de Promotion et de Décentralisation Industrielle (FOPRODI), créé par l'article 45 de la loi n°73-82 du 31 décembre 1973 portant loi des finances pour la gestion 1974, a pour objet :

- La création d'une nouvelle génération de promoteurs;
- La promotion de la création et du développement de la petite et moyenne entreprise dans les activités industrielles, de service et de l'artisanat;
- La mise en œuvre des mesures d'encouragement au développement régional. »

Un formulaire est disponible sur internet pour être rempli puis déposé. Il indique les éléments suivants :

- Une lettre d'accompagnement de la banque ou de la SICAR précisant les avantages sollicités.
- 03 Fiches individuelles du promoteur dûment remplies et 03 engagements pour la gestion à plein temps du projet signés par le promoteur (signature légalisées) pour le cas des nouveaux promoteurs.
- Les accords de financement bancaires en cours de validité conformément au schéma de financement retenu par la SICAR ou la banque intermédiaire.
- Le curriculum vitae du promoteur pour les nouveaux promoteurs.
- Copies des diplômes et des attestations de stage et de travail pour les nouveaux promoteurs
- Une copie de l'Attestation de Dépôt de Déclaration délivrée par l'API (ADD)
- Une étude technico-économique comprenant notamment les schémas d'investissement et de financement, l'aperçu sur le marché, le procédé de fabrication, l'étude de rentabilité financière et le calendrier de réalisation et toutes les pièces justificatives relatives aux différents postes d'investissement (Terrain, génie civil, aménagement, équipements, matériel de transport...)

4.1.3. Consommation intermédiaire

Le tableau de la consommation intermédiaire résume les dépenses réalisées lors de l'exercice de l'activité.

Etant donné l'encouragement aux nouveaux investisseurs, l'entreprise ne sera pas assujettie au régime réel qu'après 5 années d'exercice.

Ainsi, les impôts sont nuls pour les 5 premières années.

Une étude approfondie sur le coût par kg de produit ainsi que par personne recrutée a été jointe en annexe.

➤ Matières premières :

Le cout d'une livre de coton varie entre 1,33 et 1,43 DT pour la période s'étalant entre Octobre 2015 et Avril 2016 selon le site cotton outlook (indexmundi, 2016)

Le besoin de la 1^{ère} année N a été estimé à seulement 100kg nécessaires à la fabrication des échantillons nécessaires à la promotion. Le cout des matières premières a été majoré à 5DT/kg pour couvrir toute fluctuation possible des prix.

Le besoin en réactifs nécessaires au contrôle des échantillons est majoré à 10000DT pour la première année N. Le litre de réactif coute 27 euros environ (Sigmaaldrich, 2016)

Durant l'année N+1, les prix ont été maintenus les mêmes avec des quantités nécessaires de 12000kg de coton, 100L de réactifs à 60DT/L et 20 standards de références à 180DT chacun (EDQM, 2016)

➤ Frais de publicité :

Les détails de ces frais ont été discutés au niveau de la section 3.4.2

➤ **Matériels de transport :**

Durant la 1^{ère} année N :

Seules 20 visites sont prévues pour la promotion de l'entreprise. Ces visites seront assurées en utilisant une voiture de location louée à la journée.

Les approvisionnements en matières, équipements, visites externes seront assurés aussi au moyen d'une voiture ou camionnette louée. L'estimation a été faite à raison de 200DT/j pour 100 locations au total.

Durant l'année N+1 :

Estimation faite à raison de 50 visites aux clients potentiels avec une voiture louée à 200DT/j. Durant cette année, il y aura acquisition d'une camionnette par leasing pour assurer les livraisons de commandes.

➤ **Annuité crédit bail :**

Les annuités seront payées pour une camionnette de 80000DT à payer sur 4 années

➤ **Honoraires de l'expertise de certification :**

Le coût d'assistance et certification est de 23000DT. L'audit de suivi se fait les deux années qui suivent pour 7700DT/audit.

La certification EXCIPACT pourrait être envisagée après l'obtention de la certification ISO 9001. Le paiement se fait sur 3 années pour une valeur totale de 37000 euros soit 81400DT (selon le taux de change). La 1^{ère} tranche de 60000DT a été envisagée d'être payée à N+2.

Tableau 4.7 : Tableau des consommations intermédiaires

Rubrique	N-1	N	N+1	N+2	N+3	Inflation	Volume
Fournisseurs/Achats de matières	0	10500	69600	93120	111744	10% du cout	+20% annuellement
Frais de publicité	0	17500	20500	23415	26397		
Loyers : matériel de transport	0	20000	10000	11000	12100		+10% annuellement
Annuité de crédit bail (cas de leasing camionnette)	0	0	0	20000	20000		
Frais téléphoniques	1000	6000	6300	6615	7277	5% du cout	en n+3, 10% volume
Electricité, eau et gaz	0	5000	16000	17600	19360		10% du volume
Assurances	0	1500	15000	15000	15000		Entrée en activité en N+1
Carburant et déplacements	500	2000	4000	4400	4840		10% du volume
Imprimés et fournitures de bureau	100	500	1200	1320	1452		10% du volume
Honoraires : études, expertises (assistance certification)	0	23000	7700	67700	0		
Taxes et impôts	0	0	0	0	0	0	0
Salaires + charges sociales et patronales	36246	152958	162136	181638	202897	6%	

Frais d'entretien : nettoyage, dératisation	0	1000	11000	12100	13310	5% du cout	5% du volume
Pièces de rechange	0	0	16500	18150	23595	10% du cout	
Frais divers de gestion : uniformes, EPI	0	17000	17850	18743	20617	5% du cout	
Total	37846	256958	457398	590412	578200		

4.1.4. Frais de personnel

Les charges patronales ont été estimées comme suit :

- CNSS : 16,57% du salaire brut
- Couverture accidents : 2,25%. Cette valeur est liée à l'activité manufacturière et chimique de MiCell.
- TFP : 1%
- FOPROLOS : 1%

Le personnel nécessaire au démarrage de l'activité de l'entreprise a été réduit au minimum.

Le principe de commissionnement sur la performance sera utilisé pour le marketing. Pour le reste du personnel, et sur la base de la certification ISO, les indicateurs de performance seront utilisés pour attribuer des primes au personnel le plus assidû.

Durant l'année N-1 :

Seul le gérant travaille.

Durant la 1^{ère} année N :

le personnel est focalisé sur la certification et la préparation à l'obtention de la licence d'exploitation. Le pilotage sera fait par l'ingénieur Qualité. La production sera en arrêt. Un seul ouvrier est recruté pour travailler entre production et magasin. L'activité sera limitée aux essais de qualification des équipements, en concertation avec le service qualité et les fournisseurs.

Le représentant est aussi chargé de la rédaction des emails de promotion ainsi que la communication avec les clients potentiels. Il assurera l'envoi des échantillons si nécessaire.

Les locaux de production et de stockage doivent être nettoyés par un personnel formé et qualifié à ces tâches. Le nettoyage quotidien des locaux pour les besoins de leur qualification nécessite alors 2 femmes de ménage.

Durant l'année N+1 :

L'évolution annuelle des salaires est de +6%. Le personnel est au même nombre.

Pour l'année N+2

La production des lots industriels est entamée. Le recrutement d'un 2^e ouvrier de production/stock s'avère nécessaire pour faciliter les opérations de fabrication et maintenir les flux des MP/PF entre production et magasin fluides.

Pour l'année N+3

Un technicien de laboratoire est recruté pour endosser l'activité de contrôle des lots industriels de routine. L'activité de développement grde ainsi le même volume.

Tableau 4.8 : Tableau des frais du personnel

Service	Qualification	Nbre	Rémunération brute	Rémunération annuelle brute	Total charges patronales	Total N-1	Total N	Total N+1	N+2	N+3
Qualité	Ingénieur	1	1500	18000	3748	0	21748	23052	24436	25902
Contrôle/R&D	Ingénieur	1	1500	18000	3748	0	21748	23052	24436	25902
	Tech sup	1	600	7200	1499	0	8699	9221	9774	20721
Production/stock	Ouvrier	1	600	7200	1499	0	8699	9221	19548	20721
Achat / Appro	Agent	1	1000	12000	2498	0	14498	15368	16290	17268

Maintenance	Tech sup	1	600	7200	1499	0	8699	9221	9774	10361
GRH	Gestion	1	2500	30000	6246	36246	38421	40726	43170	45760
	Chauffeur	1	500	6000	1249	0	7249	7684	8145	8634
	femmes de ménages	2	500	6000	1249	0	7249	7684	8145	8634
Marketing	Représentant	1	1100	13200	2748	0	15948	16905	17919	18995
Total		11	10400	124800	25983	36246	152958	162136	181638	202897

4.1.5. Investissements et amortissements

L'amortissement des actifs immobilisés est réalisé conformément au décret n° 2008-492 du 25 février 2008, fixant les taux maximum des amortissements linéaires, la durée minimale des amortissements des actifs exploités dans le cadre des contrats de leasing et la valeur des actifs immobilisés pouvant faire l'objet d'un amortissement intégral au titre de l'année de leur utilisation.

Les équipements de production ne seront amortis qu'à partir de l'année N+1 vu qu'il n'y a pas de production de lots industriels jusqu'à l'obtention de la licence d'exploitation et de la certification ISO.

Tableau 4.9: Valeur des investissements

Type	Taux	Valeur immobilière (TND)	Période	Valeur N-1	Valeur N	Valeur N+1	Valeur N+2	Valeur N+2
Terrains	0%	300000	20	300000	300000	300000	300000	300000
Constructions	5%	700000	20	700000	665000	630000	595000	560000
Aménagement, agencement et installations liés à la construction	10%	350000	10	350000	315000	315000	280000	245000

Equipement industriel et outillage	15%	822870	7	822870	705317	705317	587764	470211
Matériel de laboratoire	22,50%	103807	4	103807	77855	51904	25952	0
Rayonnage métallique (labo et salle de réactifs)	15%	350	7	350	300	250	200	150
Matériel de bureau	20%	9000	5	9000	7200	5400	3600	1800
Mobilier de bureau	20%	11270	5	11270	9016	6762	4508	2254
Matériel roulant : camionnette(Leasing)	33,33%	80000	4	0	0	80000	60000	40000
Frais de recherche et développement	20%	200000	5	0	200000	160000	120000	80000
Matériel informatique	33,33%	12178	3	12178	8118	4059	0	0
Logiciels informatiques	33,33%	30000	3	0	30000	20000	10000	0
Charges à répartir	33,33%	18000	3	0	18000	12000	6000	0
Total		2637475		2309475	2335807	2290692	1993024	1699415

La majorité des investissements sont acquis durant l'année N-1. Etant donné qu'il n'y aura pas de production durant l'année N, les investissements ne seront pas amortis car non exploités (exemple : équipement industriel, utilités,...). Leur valeur est ainsi maintenue.

Durant l'année N, le besoin en transport de marchandise et du représentant commercial seront assurés par location. Durant l'année N+1, une camionnette sera acquise et sera utilisée pour les livraisons aux clients ainsi que le transport de marchandise et de matériel nécessaires à l'activité de l'entreprise.

Tableau 4.10: Valeur des amortissements

Type	Annuité N	Annuité N+1	Annuité N+2	Annuité N+3
Terrains	0	0	0	0
Constructions	35000	35000	35000	35000
Aménagement, agencement et installations liés à la construction	35000	0	35000	35000
Équipement industriel et outillage	117553	0	117553	117553
Matériel de laboratoire	25952	25952	25952	25952
Rayonnage métallique (labo et salle de réactifs)	50	50	50	50
Matériel de bureau	1800	1800	1800	1800
Mobilier de bureau	2254	2254	2254	2254
Matériel roulant : camionnette(Leasing)	0	0	20000	20000
Frais de R&D	0	40000	40000	40000
Matériel informatique	4059	4059	4059	0
Logiciels informatiques	0	10000	10000	10000
Charges à répartir	0	6000	6000	6000
Total	221668	125115	297668	293609

4.1.6. *Besoin en fond de roulement (BFR)*

Les coûts liés à la constitution de l'entreprise exprimés par l'investissement initial sont constitués par les dépenses et les achats amortissables, la consommation intermédiaire en N-1 et N et ainsi que les salaires des années N-1, N ainsi qu'un mois de l'année N+1.

Le besoin en fond de roulement est estimé à 325 mDT qui devront être assurés sous forme de crédits bancaires à long terme.

Tableau 4.11: Besoin en fond de roulement

Emploi	Montant (DT)	Ressources	Montant (DT)
Dépenses et achats amortissables	2637475	Capitaux propres	2309475
Consommation interm. N-1 et N	294804	Crédit bancaire	500000
Salaires N-1 et N et 1 mois N+1	202715	Apports en nature	0
		Subventions (20% du cout des équipements)	0
Investissement initial	3134994		
		BFR	325520
Total	3134994	Total	3134994

Chapitre 5 : Etude de rentabilité

L'objectif de l'étude financière est d'effectuer une analyse prévisionnelle de l'activité et de la rentabilité d'une entreprise.

Les ratios qui seront utilisés dans cette section, proviennent de l'état de résultat et du tableau des soldes intermédiaires de gestion. Ils doivent répondre aux critères suivants :

- Pertinence de l'information obtenue.
- Correspondre aux attentes des dirigeants et banquiers.

5.1. Soldes intermédiaires de gestion

Le tableau des soldes intermédiaires de gestion permet de présenter les éléments formant le résultat de l'activité, et de mesurer ainsi la performance de l'entreprise.

Tableau 5.1 : Solde intermédiaire de gestion

		Année N-1		Année N		Année N+1		Année N+2		Année N+3	
PRODUITS	CHARGES	Produits	Charges	Produits	Charges	Produits	Charges	Produits	Charges	Produits	Charges
Chiffre d'affaires (1)	Consommation intermédiaire (2)	0	37846	0	256958	647000	457398	1026200	590412	1407360	578200
Valeur ajoutée (3) = (1) - (2)		-37846		-256958		189602		435788		829160	
Frais de personnel (4)		36246		152958		162136		181638		202897	
Impôts et taxes (5)		0		0		0		0		0	
Résultat brut d'exploitation (6) = 3-4-5		-74092		-409916		27467		254150		626263	
Produits financiers (7)	Charges financières (10)	0	0	0	0	0	99612	0	99612	0	99612
Autres produits (8)	Amortissements et résorbtions (11)	0	0	0	221668	0	125115	0	297668	0	293609
Reprises sur provisions (9)	Provisions (12)	0	0	0	0	0	32350	32350	51310	51310	70368
Résultat d'exploitation (13) = 6+7+8+9-10-11-12		-74092		-631584		-229610		-162090		213984	
Produits exceptionnels (14)	Charges exceptionnelles (15)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Résultats avant impôt (16) = (13) + (14) - (15)		-74092		-631584		-229610		-162090		213984	

	Impôts (17)	0	0	0	0	0
RESULTAT DE L'EXERCICE (18) = (16) - (17)		-74092	-631584	-229610	-162090	213984

L'année N sera une année d'attente de certification. Aucune activité commerciale ne sera faite. La couverture des coûts de l'année N est à prévoir par des crédits à long terme tel que démontré dans le BFR.

5.2. Les indicateurs de rentabilité

Les indicateurs de mesure de la performance de l'entreprise sont les suivants :

- La valeur ajoutée
- Rendement du personnel
- La variation du chiffre d'affaire et de la marge commerciale
- L'excédent brut d'exploitation
- Rentabilité économique
- Le résultat d'exploitation
- La marge d'exploitation
- La capacité d'autofinancement CAF

5.2.1. La valeur ajoutée

La valeur ajoutée permet d'évaluer l'argent généré par l'exercice de l'activité et qui permet à l'entreprise de s'autofinancer et d'honorer ses engagements envers les différentes parties : salariés, créanciers...

Tableau 5.2 : Evolution de la valeur ajoutée (MDT)

Année	N	N+1	N+2	N+3
VA (MDT)	-0,257	0,190	0,436	0,829

L'évolution de la valeur ajoutée dans la figure 5.1 montre que l'entreprise génère une valeur ajoutée importante et qui augmente durant les 4 premières années d'activité permettant ainsi de justifier l'investissement initial.

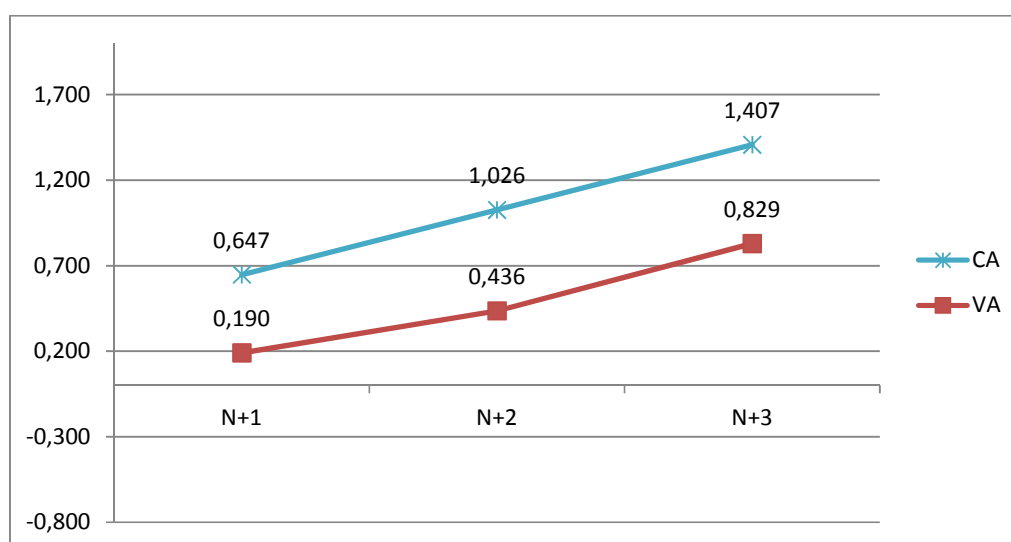


Figure 5.1 : Evolution du CA et de la VA (en MDT)

5.2.2. Rendement du personnel

La stratégie des ressources humaines est évaluée via l'indicateur de rendement des ressources humaines selon la formule suivante :

$$\text{Rendement du personnel} = \frac{\text{Charges du personnel}}{\text{Valeur ajoutée}}$$

Tableau 5.3 : Rendement du personnel

Intitulé	N	N+1	N+2	N+3
Valeur ajoutée (MDT)	-0,257	0,420	0,746	1,078
Charges du personnel (MDT)	0,153	0,162	0,182	0,203
Rendement du personnel	-0,595	0,386	0,243	0,188

Pour les années N+1 jusqu'à N+3, on trouve que le ratio (CP/VA) diminue de 0,386 à 0,225. Ces valeurs faibles inférieures à 1 montrent la maîtrise de ces frais par rapport à la richesse créée.

Le maintien d'une valeur faible du ratio (CP/VA) montre que la qualification du personnel dès le recrutement et l'acquisition de l'expérience au fil des années permettent de générer de la valeur et de faciliter l'intégration de la société dans son secteur.

5.2.3. Taux de variation du chiffre d'affaire et de la marge commerciale

La variation du CA et celle de la VA montre qu'il y a une génération de la valeur.

Cette variation est marquée par une baisse en N+2 suivie d'une hausse en N+3.

On pourrait expliquer ceci par l'évaluation du marché faite uniquement sur le secteur pharmaceutique sans intégration du marché agroalimentaire, de construction ni évaluation des opportunités d'export.

Tableau 5.4 : Taux de variation du CA et de la VA (en MDT)

Année	N	N+1	N+2	N+3
CA	0,000	0,647	1,026	1,407
Taux de variation CA	N/A	0,647	0,379	0,381
VA	-0,257	0,190	0,436	0,829
Taux de variation VA	N/A	0,447	0,246	0,393

5.2.4. L'excédent brut d'exploitation (EBE)

L'excédent brut d'exploitation représente la part de la valeur ajoutée revenant à l'entreprise.

Elle permet de mesurer la performance économique réelle de l'entreprise indépendamment de son mode de financement et des dotations aux amortissements.

Tableau 5.5 : Evolution de l'EBE

Année	N	N+1	N+2	N+3
EBE (MDT)	-0,410	0,027	0,254	0,626

La première année d'activité, la valeur de l'EBE est négative. Ceci est expliqué par l'initiation de l'activité de l'entreprise et son arrêt total d'activité de production dans l'attente de l'obtention des licences d'exploitation et certifications requises.

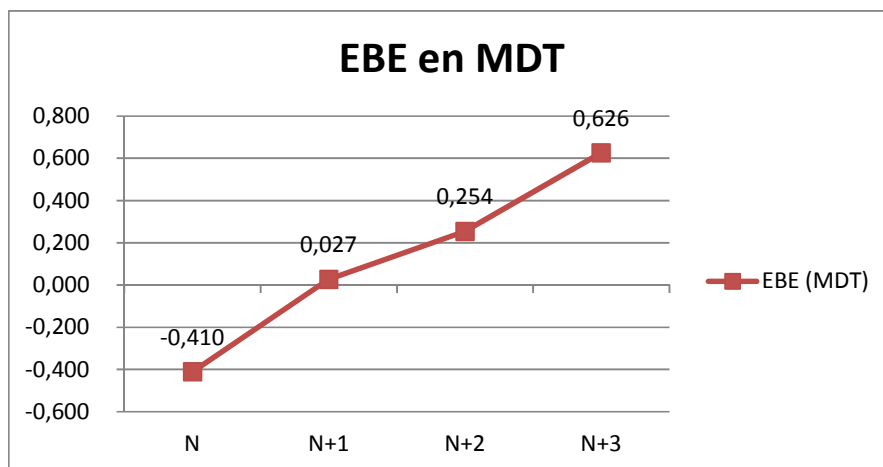


Figure 5.2 : Evolution de l'EBE (MDT)

L'évolution de l'EBE montre la capacité de l'entreprise à générer des bénéfices et qu'elle est ainsi rentable, bien que le marché étudié soit restreint.

5.2.5. Rentabilité économique

Ce ratio est essentiellement destiné aux investisseurs financiers. Il représente l'efficacité avec laquelle l'entreprise utilise les capitaux mis à sa disposition et n'est pas affecté par la structure financière de l'entreprise.

$$\text{Rentabilité économique} = \frac{EBE}{Kp}$$

Tableau 5.6 : Rentabilité économique (%)

Année	N	N+1	N+2	N+3
EBE (MDT)	-0,410	0,027	0,254	0,450
Capitaux propres Kp	2,336	2,291	1,993	1,699
Rentabilité économique	N/A	1,20%	12,75%	26,50%

Le ratio calculé montre que l'entreprise exploite adéquatement ses ressources pour générer de la valeur.

Le résultat trouvé indique que 100DT de capitaux investis permettent de dégager 1,2DT de résultat durant l'année N+1 et 12,75DT pour l'année N+2.

5.2.6. Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation permet d'évaluer les gains de l'entreprise sans considérer les charges financières ni les impôts.

Tableau 5.7 : Résultat d'exploitation (MDT)

Année	N	N+1	N+2	N+3
Résultat d'exploitation (MDT)	-0,632	-0,230	-0,162	0,214

La figure représentant le résultat d'exploitation montre une évolution croissante sur les 4 premières années d'activité. La valeur ne devient positive qu'à N+3.

5.2.7. Marge d'exploitation

La marge d'exploitation est définie comme étant la rentabilité commerciale de l'entreprise. Elle reflète la profitabilité et la pérennité de l'entreprise. Plus ce taux est élevé, meilleure sera la pérennité de l'entreprise.

Tableau 5.8 : Evolution de la marge d'exploitation (%)

Année	N	N+1	N+2	N+3
CA (MDT)	0,000	0,647	1,026	1,407
Résultat d'exploitation (MDT)	-0,632	-0,230	-0,162	0,214
Marge d'exploitation	N/A	-35,5%	-15,8%	15,2%

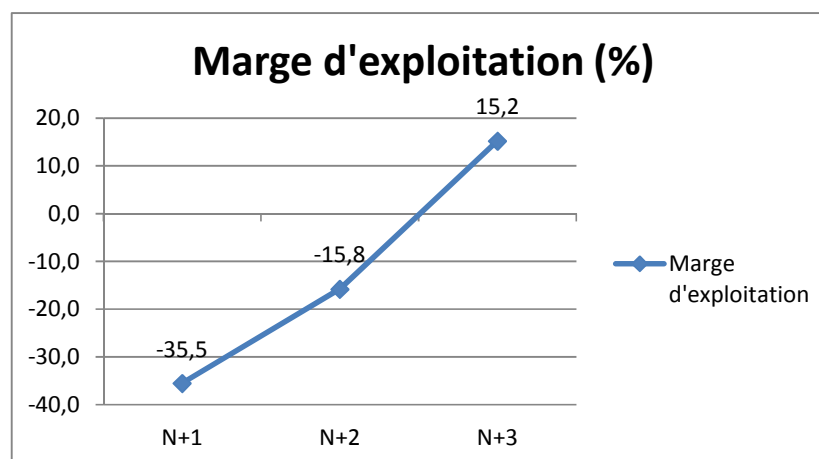


Figure 5.3 : Evolution de la marge d'exploitation (en %)

5.2.8. Capacité d'autofinancement CAF

C'est l'ensemble des ressources internes de l'entreprise dégagées par son activité, permettant d'assurer son financement.

Tableau 5.9 : Evolution de la capacité d'autofinancement (en MDT)

	N	N+1	N+2	N+3
Résultat net	-0,632	-0,230	-0,162	0,214
Amortissements+provisions	0,222	0,157	0,349	0,364
Cash Flow (en MDT)	-0,410	-0,072	0,187	0,578

Pendant les années N et N+1, le Cash Flow est négatif. Ceci montre qu'il n'y a pas de création de richesse. A ce stade-ci, l'entreprise doit arriver à honorer ses engagements vis-à-vis de ses fournisseurs, les banques et assurer le paiement des salaires du personnel

Toutefois, et pour une meilleure estimation de la performance de l'entreprise, le Cash Flow doit représenter 5% ou plus de la valeur du CA.

Tableau 5.10 : Evolution du ratio CAF/CA (%)

	N	N+1	N+2	N+3
Cash Flow (en milliers DT)	-0,410	-0,072	0,187	0,578
CA (en milliers DT)	0,000	0,647	1,026	1,407
CAF/CA	NA	-11,2%	18,2%	41,1%

On pourrait interpréter les valeurs du ratio obtenu comme étant 182 DT alloués au développement de l'entreprise pour chaque 1000DT générés pour l'année N+2.

5.3. Plan de trésorerie

Le plan de trésorerie sur les 2 premières années est détaillé dans les tableaux suivants. L'étude a été menée par trimestre.

Les soldes négatifs montre un besoin de couverture par endettement pour l'année N. Durant l'année N+1, les soldes sont positifs reflétant la capacité de l'entreprise à couvrir ses propres dépenses.

5.3.1. Flux de trésorerie N

Tableau 5.11 : Flux de trésorerie pour l'année N

RECETTES	Total TTC	Début exercice	T1	T2	T3	T4	
		Capital ou augmentation de capital					
		Apports en CCA					
		Emprunts	0				
		Subventions	164 574				
	0	Ventes produits éthers de cellulose	0	0	0	0	0
	0			0	0	0	0
	0	TOTAL RECETTES	164 574	0	0	0	0
	248000	Investissements	248000	62 000	62 000	62 000	62 000
	10500	Fournisseurs/Achats de matières		2 625	2 625	2 625	2 625
	17500	Frais de publicité		4 375	4 375	4 375	4 375
	20000	Loyers : matériel de transport		5 000	5 000	5 000	5 000
	0	Annuité de crédit bail (cas de leasing camionnette)		0	0	0	0
	6000	Frais téléphoniques		1 500	1 500	1 500	1 500
	5000	Electricité, eau et gaz		1 250	1 250	1 250	1 250
	1500	Assurances		375	375	375	375
	2000	Carburant et déplacements		500	500	500	500
	500	Imprimés et fournitures de bureau		125	125	125	125
	23000	Honoraires : études, expertises (assistance certification)		5 750	5 750	5 750	5 750
	0	Taxes et impôts		0	0	0	0

	152958	Salaires + Charges sociales et patronales		38 240	38 240	38 240	38 240
	1000	Frais d'entretien : nettoyage, dératisation		250	250	250	250
	0	Pièces de rechange		0	0	0	0
	17000	Frais divers de gestion : uniformes, EPI		4 250	4 250	4 250	4 250
	0	Remboursement emprunt bancaire		0	0	0	0
	504 958	TOTAL DEPENSES	504 958	126 240	126 240	126 240	126 240

TRESORERIE TRIMESTRIELLE		-126 240	-126 240	-126 240	-126 240
SOLDE TRIMESTRIEL	-340 384	-466 624	-592 863	-719 103	-845 342

5.3.2. Flux de trésorerie N+1

Tableau 5.12 : Flux de trésorerie pour l'année N+1

RECETTES	Total TTC	Début exercice	T1	T2	T3	T4	
		Capital ou augmentation de capital					
	Apports en CCA						
	Emprunts	0					
	Subventions	0					
	647 000	Ventes produits éthers de cellulose	647 000	161 750	161 750	161 750	161 750
	0		0	0	0	0	
	647 000	TOTAL RECETTES	647 000	161 750	161 750	161 750	161 750

80000	Investissements	80000	20 000	20 000	20 000	20 000
69600	Fournisseurs/Achats de matières		17 400	17 400	17 400	17 400
20500	Frais de publicité		5 125	5 125	5 125	5 125
10000	Loyers : matériel de transport		2 500	2 500	2 500	2 500
0	Annuité de crédit bail (cas de leasing camionnette)		0	0	0	0
6300	Frais téléphoniques		1 575	1 575	1 575	1 575
16000	Electricité, eau et gaz		4 000	4 000	4 000	4 000
15000	Assurances		3 750	3 750	3 750	3 750
4000	Carburant et déplacements		1 000	1 000	1 000	1 000
1200	Imprimés et fournitures de bureau		300	300	300	300
7700	Honoraires : études, expertises (assistance certification)		1 925	1 925	1 925	1 925
0	Taxes et impôts		0	0	0	0
162136	Salaires		40 534	40 534	40 534	40 534
11000	Frais d'entretien : nettoyage, dératisation		2 750	2 750	2 750	2 750
16500	Pièces de rechange		4 125	4 125	4 125	4 125
17850	Frais divers de gestion : uniformes, EPI		4 463	4 463	4 463	4 463
99612	Remboursement emprunt bancaire		24 903	24 903	24 903	24 903
537 398	TOTAL DEPENSES	537 398	134 349	134 349	134 349	134 349

TRESORERIE TRIMESTRIELLE		27 401	27 401	27 401	27 401
SOLDE TRIMESTRIEL	109 602	137 003	164 404	191 804	219 205

Conclusion

Le business plan réalisé a eu pour objectifs de répondre aux problématiques soulevées au début de ce travail, concernant la mise en place et la réalisation d'une démarche scientifique, permettant une étude de la faisabilité de la création d'entreprise et les différentes étapes à suivre.

Cette étude, nous a permis d'acquérir un savoir-faire essentiel et de se familiariser avec la méthodologie de création d'entreprise, d'investissement et de lancement de produits nouveaux et innovants sur un marché. Cette méthodologie peut être utilisée d'une manière constructive dans l'étude de tout autre projet futur.

Nos points forts sont l'expérience professionnelle et le savoir-faire technique. La largeur du marché à cibler semble être une opportunité à saisir.

Nos faiblesses sont la non production durant la première année pour des motifs d'établissement de moyens de qualité. Ceci engendrera un manque en ressources financières durant la première année mais qui sera rapidement rattrapée dès l'entrée en activité.

Les défis à relever sont principalement le financement qui est important pour ce type d'entreprises. Les normes qualité à appliquer et à acquérir dans la première année pour ne pas étendre les dépenses avant lancement réel.

Au terme de notre travail, dans les études financières et de rentabilité, nous avons calculé les différents tableaux financiers portés sur des prévisions des 4 premières années d'activités.

Malheureusement, faute de retour d'information précise sur le marché agroalimentaire et de construction, l'étude financière a été réalisée sur le marché pharmaceutique local seulement.

En considérant les éléments calculés et les résultats obtenus, le projet de création de MiCell est rentable.

Les chiffres d'affaires seront meilleurs si, principalement, le marché agroalimentaire sera inclus.

Ce projet permettra d'offrir un produit à moindre coût, payé en dinar tunisien, et livré en un délai très court permettant aux industries tunisiennes une meilleures adaptations aux besoins de leurs marchés.

Références Bibliographiques

- (1) *Zones industrielles en cours de commercialisation*[en ligne]. Agence Foncière Industrielle. Décembre 2015 [Consulté 07 Mai 2016]. Disponible sur le Web: <<http://www.afi.nat.tn>>
- (2) *Etude stratégique sur les industries pharmaceutiques en Tunisie*. 2007, API : CEPI, p1-2
- (3) *Les industries agroalimentaires*. 2010, API : CEPI, p34-36
- (4) Bureau International des Tarifs Douaniers, *Bulletin International des Douanes*, 12e édition, 2008, ISSN 1378-4064.
- (5) *Couverture par la fabrication locale*[en ligne]. 2013 [Consulté 07 Mai 2016]. Disponible sur le Web: <www.dpm.tn/Francais/ind_med.html>
- (6) *Souffrance en silence* [en ligne]. Economie entreprises, Février 2014 [consulté le 03 Mai 2016]. Disponible sur le Web: <<http://www.economie-entreprises.com/souffrance-en-silence/>>.
- (7) Edward George. *Le Commerce cotonnier en Afrique (EcoBank Research)*, 2013, p4-7
- (8) Prix mensuel du coton en Dinar Tunisien par livre [consulté le 20 Mai 2016] Disponible sur le Web : <<http://www.indexmundi.com/fr/matieres-premieres/?marchandise=coton&monnaie=tnd>>
- (9) Kevin Hughes. *Hydrophilic Matrices – A Modern Approach to A Classic Technology QbD and Alternative Polymers*, 2010, p5-6
- (10) *Opalia Pharma: Recordati prend le relais d'Abraaj au capital* [en ligne]. Novembre 2011 [Consulté 29 Mai 2016]. Disponible sur le Web: <<http://www.leaders.com.tn/article/12553-opalia-pharma-recordati-prend-le-relais-d-abraaj-au-capital>>
- (11) *Carboxymethyl Cellulose Market by Application (Food & Beverages, Pharmaceutical & Cosmetics, Oil & Gas, Paper, Detergents, and Others (Mining, Textiles Processing, Ceramics, Paints, Construction, and Adhesives)) - Trends & Forecasts to 2020*. Aout 2015, marketsandmarkets.com
- (12) *Faciliter l'accès aux médicaments génériques en Tunisie*[en ligne]. 2011 [Consulté 29 Mai 2016]. Disponible sur le Web: <http://www.proparco.fr/Accueil_PROPARCO/notre-action/PageCacheeAnte2011/Tous-les-projets/faciliter-lacces-aux-medicaments-generiques-en-tunisie>
- (13) Rayonier Incorporated. *Process and apparatus for producing hydroxyethylcellulose*. Mitchell, Reid Logan ; Albohn, ; Palmgren, Stig G. ENG. Patent. US3045007 A. 17 Juillet 1962
- (14) Rowe, Raymond C ; Sheskey, Paul J et Quinn, Marian E. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, 2009, ISBN 978 0 85369 792 3 (UK), ISBN 978 1 58212 135 2 (USA).
- (15) Shokri, Javad ; Adibkia, Khosro. *Application of Cellulose and Cellulose Derivatives in Pharmaceutical Industries. Cellulose – Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications*, InTech Open Access Publisher, Croatie, 2013, p48-p66

- (16) Acetic Acid concentrate 1.0 M 1L, product number 38051-1EA[consulté le 20 Mai 2016] Disponible sur le Web : <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=acetic+acid&interface=Product%20Name&N=12693646&mode=mode+matchall&lang=en®ion=TN&focus=product&MOLECULAR=&NAME=acetic%20acid&externalDimensionSearch=x&PNO=&CAS=&METHOD=&AGENCY=>
- (17) Société Nationale de Cellulose et de Papier Alfa [consulté le 20 Mai 2016] Disponible sur le Web : <www.SNCPA.com.tn>
- (18) TRARI, Imane. *Fin de l'aventure pour Cellulose Du Maroc*[en ligne]. La Vie Eco , 24 Décembre 2013 [consulté le 03 Mai 2016]. Disponible sur le Web : <<http://lavieeco.com/news/economie/fin-de-laventure-pour-cellulose-du-maroc-27843.html>>
- (19) Tunisie Ouate [consulté le 20 Mai 2016] Disponible sur le Web : <<http://www.tunisieouate.com>>

**Annexe 1 : Arrêté du 10 Décembre
1990**

SUSPENSION DU DROIT DE DOUANE

Arrêté conjoint des ministres de l'économie et des finances et de la santé publique portant fixation de la liste des matières premières et articles destinés à la fabrication des médicaments, et les conditions de leur admission au bénéfice de la suspension du droit de douane.

Les ministres de l'économie et des finances et de la santé publique;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, organisant les professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée;

Vu la loi n° 78-23 du 8 mars 1978, organisant la pharmacie vétérinaire et notamment ses articles 8, 10 13 et 17;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine;

Vu la loi n° 89-113 du 30 décembre 1989 relative à l'application d'un nouveau tarif des droits de douane à l'importation;

Vu la loi n° 89-115 du 30 décembre 1989 portant loi de finances pour la gestion 1990, et notamment son article 27;

Arrêtent :

Article premier. — Bénéficient pour une durée de cinq ans de la suspension du droit de douane à l'importation prévue à l'article 27 de la loi sus-visée n° 89-115 du 30 décembre 1989 les matières premières et articles figurant sur la liste jointe en annexe, destinés à la fabrication des médicaments repris aux numéros 30.03 et 30.04 du tarif des droits de douane à l'importation, sous réserve qu'ils n'aient pas de similaires fabriqués localement.

Art. 2. — Pour bénéficier de la suspension du droit de douane visé à l'article premier ci-dessus, les fabricants de médicaments doivent satisfaire simultanément aux conditions générales édictées par le Titre II (point 6) des dispositions préliminaires du tarif des droits de douane à l'importation relatives au bénéfice des régimes fiscaux privilégiés et aux conditions suivantes :

1) Être des personnes physiques ou morales titulaires d'une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de médicaments à usage humain, ou d'une licence d'exploitation d'un établissement de préparation de médicaments vétérinaires.

2) Adresser au début de chaque année au ministère de la santé publique la liste des produits et matières premières qu'ils se proposent d'importer pour les besoins exclusifs de la fabrication des médicaments pour lesquels ils ont obtenu ou demandé une autorisation de mise sur le marché.

3) Joindre au dossier qui sera présenté aux services des douanes en vue de l'obtention des avantages prévus par l'article 27 de la loi n° 89-115 du 30 décembre 1989 sus-visée, une copie de la liste

citée à l'alinéa 2 ci-dessus dûment revêtue de l'avis favorable des services compétents des ministères de l'économie et des finances et de la santé publique.

4) Porter sur les titres d'importation sous couvert desquels sont importés les produits et articles destinés à la fabrication des médicaments ainsi que les factures commerciales y afférentes, la mention suivante :

«Importation de produits et matières premières destinés exclusivement à la fabrication des médicaments».

5) Souscrire un engagement général de ne pas céder en l'état les matières premières et articles admis sous le régime de la suspension du droit de douane et d'acquiescer à la première réquisition des services des douanes, les droits et taxes aux taux légalement dus sur ceux qui seront détournés de leur destination privilégiée et ce sans préjudice des sanctions prévues par le code des douanes en application du Titre II (point 6.8) des dispositions préliminaires du tarif des droits de douane à l'importation et de l'article 296 § 3 du code des douanes. Cet engagement établi sur le préimprimé codifié 6.3.41 prévu par la direction générale des douanes à cet effet, doit être déposé à l'appui de la déclaration en douane.

Art. 3. — Les fabricants de médicaments bénéficiaires de la suspension du droit de douane en vertu des dispositions de l'article 27 de la loi n° 89-115 du 30 décembre 1989 sus-visée, sont soumis dans leurs établissements, lieux d'activité et dépôts aux visites des agents des douanes qui pourraient y effectuer toutes les visites nécessaires.

Art. 4. — Les dispositions du présent arrêté sont applicables à compter du 1er janvier 1990 pour les quantités de produits et articles importés à partir de cette date, sous réserve qu'il soit justifié pour les quantités des matières premières et articles importés avant la date de publication du présent texte qu'elles ont été utilisées exclusivement pour la fabrication des médicaments, ou qu'elles sont encore en stock et qu'il a été tenu compte du régime fiscal privilégié prévu par l'article 27 de la loi n° 89-115 du 30 décembre 1989 sus-visée dans la détermination des prix de cession des médicaments fabriqués à partir desdits produits et articles.

Tunis, le 10 décembre 1990.

Le ministre de l'économie et des finances
MOHAMED GHANNOUCHI
Le ministre de la santé publique
DALI JAZI

VU

Le Premier ministre
HAMED KAROUI

**LISTE DES MATIERES PREMIERES ET ARTICLES
DESTINES A LA FABRICATIONS DES MEDICAMENTS**

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
05.10	051000 0	Ambre gris, castoréum, civette et musc; cantharides; bile, même séchée; glandes et autres substances d'origine animale utilisées pour la préparation de produits pharmaceutiques, fraîches, réfrigérées, congelées ou autrement conservées de façon provisoire.....
11.02		Farines de céréales autres que de froment (blé) ou de maïs :
	110210 0	- Farine de seigle
	110220 0	- Farine de maïs
	110230 0	- Farine de riz
	110290 0	- Autres
11.08		Amidons et féculés; inuline :
		- Amidons et féculés :
	110811 0	-- Amidon de froment (blé).....
	110812 0	-- Amidon de maïs.....
	110813 0	-- Féculé de pommes de terre.....
	110814 0	-- Féculé de manioc (cassave).....
		-- Autres amidons et féculés :
	110819 1	* Autres amidons.....
	110819 9	* Autres féculés.....
11.09	110900 0	Gluten de froment (blé), même à l'état sec.....
12.08		Farines de graines ou de fruits oléagineux, autres que la farine de moutarde :
	120810 0	- De fèves de soja
	120890 0	- Autres
13.01		Gomme laque; gommes, résines, gommes-résines et baumes, naturels :
	130110 0	- Gomme laque
	130120 0	- Gomme arabique
		- Autres :
	130190 1	* Baumes naturelles.....
	130190 9	* Autres.....
13.02		Sucs et extraits végétaux; matières pectiques, pectinales et pectates; agar-agar et autres mucilages et épaississants dérivés des végétaux, même modifiés :
		- Sucs et extraits végétaux :
	130211 0	-- Opium
	130212 0	-- De réglisse
	130213 0	-- De houblon.....
	130214 0	-- De pyrèthre ou de racines de plantes à roténone.....
	130219 0	-- Autres.....
	130220 0	- Matières pectiques, pectinales et pectates
		- Mucilages et épaississants dérivés des végétaux même modifiés :
	130231 0	-- Agar-agar

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	130232 0	-- Mucilages et épaississants de caroubes, de graines de caroubes ou de graines de guarée, même modifiés
	130239 0	-- Autres.....
15.04		Graisses et huiles et leurs fractions, de poissons ou de mammifères marins, même raffinées, mais non chimiquement modifiées :
		- Huiles de foies de poissons et leurs fractions :
	150410 1	* Huile de foies de morue.....
15.07		Huile de soja et ses fractions, même raffinées, mais non chimiquement modifiées :
	150710 0	- Huile brute, même dégommée.....
	150790 0	- Autres.....
15.08		Huile d'arachide et ses fractions, même raffinées, mais non chimiquement modifiées :
	150810 0	- Huile brute
	150890 0	- Autres.....
15.13		Huiles de coco (huile de coprah), de palmiste ou de babassu et leurs fractions, même raffinées, mais non chimiquement modifiées :
		- Huile de coco (huile de coprah) et ses fractions :
	151311 0	-- Huile brute.....
	151319 0	-- Autres.....
15.15		Autres graisses et huiles végétales (y compris l'huile de jojoba) et leurs fractions, fixes, même raffinées, mais non chimiquement modifiées :
		- Huile de lin et ses fractions :
	151511 0	-- Huile brute.....
	151519 0	-- Autres.....
		- Huile de ricin et ses fractions :
	151530 1	* Huile brute.....
	151530 9	* Autres.....
15.16		Graisses et huiles animales ou végétales et leurs fractions, partiellement ou totalement hydrogénées, interestérifiées, réestérifiées ou élaïdinisées, même raffinées, mais non autrement préparées :
	151610 0	- Graisses et huiles animales et leurs fractions.....
	151620 0	- Graisses et huiles végétales et leurs fractions
15.20		Glycérine, même pure; eaux et lessives glycérineuses :
	152010 0	- Glycérine brute; eaux et lessives glycérineuses.....
	152090 0	- Autres, y compris la glycérine synthétique.....
15.21		Cires végétales (autres que les triglycérides), cires d'abeilles ou d'autres insectes et spermaceti, même raffinés ou colorés.
	152110 0	- Cires végétales.....
	152190 0	- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
17.01		Sucres de canne ou de betterave et saccharose chimiquement pur, à l'état solide :
	170191 0	- Autres : Additionnés d'aromatisants ou de colorants.....
	170199 1	- Autres : Saccharose chimiquement pur.....
	170199 9	* Autres.....
17.02		Autres sucres, y compris le lactose, le maltose, le glucose et le fructose (lévulose) chimiquement purs, à l'état solide; sirops de sucres sans addition d'aromatisants ou de colorants; succédanés du miel, même mélangés de miel naturel; sucres et mélasses caramélisés :
	170210 1	- Lactose et sirop de lactose : Lactose additionné d'aromatisants ou de colorants.....
	170210 9	* Autres.....
	170220 1	- Sucre et sirop d'érable : Sucre d'érable additionné d'aromatisants ou de colorants.....
	170220 9	* Autres.....
	170230 1	- Glucose et sirop de glucose, ne contenant pas de fructose ou contenant en poids à l'état sec moins de 20 % de fructose : Glucose additionné d'aromatisants ou de colorants.....
	170230 9	* Autres.....
	170240 1	- Glucose et sirop de glucose, contenant en poids à l'état sec de 20 % inclus à 50 % exclus de fructose : Glucose additionné d'aromatisants ou de colorants.....
	170240 9	* Autres.....
	170250 0	- Fructose chimiquement pur.....
	170260 1	- Autre fructose et sirop de fructose, contenant en poids à l'état sec plus de 50 % de fructose : Fructose additionné d'aromatisants ou de colorants.....
	170260 9	* Autres.....
	170290 1	- Autres, y compris le sucre inverti (ou interverti) : Autres sucres additionnés d'aromatisants ou de colorants.....
	170290 9	* Autres.....
18.03		Pâte de cacao, même dégraissée :
	180310 0	- Non dégraissée.....
	180320 0	- Complètement ou partiellement dégraissée.....
18.04	180400 0	Beurre, graisse et huile de cacao.....
22.07		Alcool éthylique non dénaturé d'un litre alcoolométrique volumique de 80 % vol ou plus; alcool éthylique et eaux-de-vie dénaturés de tous litres :
	220710 9	- Alcool éthylique non dénaturé d'un litre alcoolométrique volumique de 80 % vol ou plus : Autres (2).....
	220720 9	- Alcool éthylique et eaux-de-vie dénaturés de tous litres : Autres (2).....
25.01		Sel (y compris le sel préparé pour la table et le sel dénaturé) et chlorure de sodium pur, même en solution aqueuse ou additionnés d'agents antiagglomérants ou d'agents assurant une bonne fluidité; eau de mer :
	250100 1	* Chlorure de sodium pur.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	250100 9	* Autres.....
25.03		Soufres de toute espèce, à l'exclusion du soufre sublimé, du soufre précipité et du soufre colloïdal :
	250310 0	- Soufres bruts et soufres non raffinés.....
	250390 0	- Autres.....
25.08		Autres argiles (à l'exclusion des argiles expansées du n° 68.06), andalousite, cyanite, sillimanite, même calcinées; mullite; terres de chamotte ou de dinas :
	250810 0	- Bentonite.....
25.11		Sulfate de baryum naturel (barytine); carbonate de baryum naturel (withérite), même calciné, à l'exclusion de l'oxyde de baryum du n° 28.16.
	251110 1	- Sulfate de baryum naturel (barytine) : Sulfate de baryum en roche.....
	251110 9	* Autres.....
25.19		Carbonate de magnésium naturel (magnésite); magnésie électrofondue; magnésie calcinée à mort (frittée), même contenant de faibles quantités d'autres oxydes ajoutés avant le frittage; autre oxyde de magnésium, même pur :
	251910 0	- Carbonate de magnésium naturel (magnésite).....
	251990 0	- Autres.....
25.20		Gypse; anhydrite; plâtres, même colorés ou additionnés de faibles quantités d'accélérateurs ou de retardateurs :
	252010 0	- Gypse; anhydrite.....
	252020 0	- Plâtres.....
25.30		Matières minérales non dénommées ni comprises ailleurs :
	253010 0	- Vermiculite, perlite et chlorites, non expansées.....
	253020 0	- Kieselérite, epsomite (sulfates de magnésium naturels).....
	253030 0	- Terres colorantes.....
	253040 0	- Oxydes de fer micacés naturels.....
	253090 0	- Autres.....
27.07		Huiles et autres produits provenant de la distillation des goudrons de houille de haute température; produits analogues dans lesquels les constituants aromatiques prédominent en poids par rapport aux constituants non aromatiques :
	270710 9	- Benzols : Autres.....
	270720 9	- Toluols : Autres.....
	270730 9	- Xyloles : Autres.....
	270740 9	- Naphthalène : Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
28.01		Fluor, chlore, brome et iode :
	280110 0	- Chlore.....
	280120 0	- Iode.....
	280130 0	- Fluor, brome.....
28.02	280200 0	Soufre sublimé ou précipité; soufre colloïdal
28.04		Hydrogène, gaz rares et autres éléments non métalliques :
	280480 0	- Arsenic.....
	280490 0	- Sélénium.....
28.05		Métaux alcalins ou alcalino-terreux; métaux de terres rares, scandium et yttrium, même mélangés ou alliés entre eux; mercure :
		- Métaux alcalino-terreux :
	280521 0	-- Calcium.....
	280522 0	-- Strontium et baryum.....
	280540 0	- Mercure.....
28.06		Chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique); acide chlorosulfurique :
	280610 0	- Chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique).....
	280620 0	- Acide chlorosulfurique.....
28.07	280700 0	Acide sulfurique; oléum.....
28.08	280800 0	Acide nitrique; acides sulfonitriques
28.09		Pentaoxyde de diphosphore; acide phosphorique et acides polyphosphoriques :
	280910 0	- Pentaoxyde de diphosphore.....
	280920 0	- Acide phosphorique et acides polyphosphoriques.....
28.10	281000 0	Oxydes de bore; acides boriques
28.11		Autres acides inorganiques et autres composés oxygénés inorganiques des éléments non métalliques:
		- Autres acides inorganiques :
	281111 0	-- Fluorure d'hydrogène (acide fluorhydrique).....
	281119 0	- Autres.....
		- Autres composés oxygénés inorganiques des éléments non métalliques:
	281121 0	-- Dioxyde de carbone.....
	281122 0	-- Dioxyde de silicium.....
281123 0	-- Dioxyde de soufre.....	
281129 0	-- Autres.....	
28.14		Ammoniac anhydre ou en solution aqueuse (ammoniac) :
	281410 0	- Ammoniac anhydre.....
	281420 0	- Ammoniac en solution aqueuse (ammoniac).....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
28.15		Hydroxyde de sodium (soude caustique); hydroxyde de potassium (potasse caustique); peroxydes de sodium ou de potassium :
		- Hydroxyde de sodium (soude caustique) :
	281511 0	-- Solide.....
	281512 0	-- En solution aqueuse (lessive de soude caustique).....
	281520 1	- Hydroxyde de potassium (potasse caustique) :
281520 2	* Solide.....	
	281530 0	* En solution aqueuse.....
	281530 0	- Peroxydes de sodium ou de potassium.....
28.16		Hydroxyde et peroxyde de magnésium; oxydes, hydroxydes et peroxydes de strontium ou de baryum :
	281610 0	- Hydroxyde et peroxyde de magnésium.....
	281620 0	- Oxyde, hydroxyde et peroxyde de strontium
	281630 0	- Oxyde, hydroxyde et peroxyde de baryum.....
28.17	281700 0	Oxyde de zinc; peroxyde de zinc.....
28.18		Corindon artificiel, chimiquement défini ou non; oxyde d'aluminium; hydroxyde d'aluminium :
	281810 0	- Corindon artificiel, chimiquement défini ou non
	281820 0	- Oxyde d'aluminium autre que le corindon artificiel
	281830 0	- Hydroxyde d'aluminium.....
28.19		Oxydes et hydroxydes de chrome :
	281910 0	- Trioxyde de chrome.....
	281990 0	- Autres.....
28.22	282200 0	Oxydes et hydroxydes de cobalt; oxydes de cobalt du commerce.....
28.23	282300 0	Oxydes de lithium.....
28.24		Oxydes de plomb; minium et mine orange :
	282410 0	- Monoxyde de plomb (litharge, massicot).....
	282420 0	- Minium et mine orange.....
	282490 0	- Autres.....
28.25		Hydrazine et hydroxylamine et leurs sels inorganiques; autres bases inorganiques; autres oxydes, hydroxydes et peroxydes de métaux :
	282510 0	- Hydrazine et hydroxylamine et leurs sels inorganiques.....
	282520 0	- Oxyde et hydroxyde de lithium.....
	282530 0	- Oxydes et hydroxydes de vanadium.....
	282540 0	- Oxydes et hydroxydes de nickel.....
	282550 0	- Oxydes et hydroxydes de cuivre.....
	282560 0	- Oxydes de germanium et dioxyde de zirconium
	282570 0	- Oxydes et hydroxydes de molybdène.....
	282580 0	- Oxydes d'antimoine.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
28.26		Fluorures; fluorosilicates, fluorosulfates et autres sels complexes de fluor :
		- Fluorures :
	282611 0	-- D'ammonium ou de sodium.....
	282612 0	-- D'aluminium.....
	282619 0	-- Autres.....
28.27		Chlorures, oxychlorures et hydroxychlorures; bromures et oxybromures; iodures et oxyiodures :
	282710 0	- Chlorure d'ammonium.....
	282720 0	- Chlorure de calcium.....
		- Autres chlorures :
	282731 0	-- De magnésium.....
	282732 0	-- D'aluminium.....
	282733 0	-- De fer.....
	282734 0	-- De cobalt.....
	282735 0	-- De nickel.....
	282736 0	-- De zinc.....
	282737 0	-- D'étain.....
	282738 0	-- De baryum.....
	282739 0	-- Autres.....
		- Oxychlorures et hydroxychlorures :
	282741 0	-- De cuivre.....
	282749 0	-- Autres.....
		- Bromures et oxybromures :
282751 0	-- Bromures de sodium ou de potassium.....	
282759 0	-- Autres.....	
282760 0	- Iodures et oxyiodures.....	
28.28		Hypochlorites; hypochlorite de calcium du commerce; chlorites; hypobromites :
	282810 0	- Hypochlorite de calcium du commerce et autres hypochlorites de calcium.....
28.29		Chlorates et perchlorates; bromates et perbromates; iodates et périodates :
		- Chlorates :
	282911 0	-- De sodium.....
282919 0	-- Autres.....	
28.31		Dithionites et sulfoxylates :
	283110 0	- De sodium.....
283190 0	- Autres.....	
28.32		Sulfites; thiosulfates :
	283210 0	- Sulfites de sodium.....
	283220 0	- Autres sulfites.....
283230 0	- Thiosulfates.....	
28.33		Sulfates; aluns; peroxyulfates (persulfates) :
		- Sulfates de sodium :
	283311 0	-- Sulfates de disodium.....
	283319 0	-- Autres.....
	283321 0	-- De magnésium.....
283322 0	-- D'aluminium.....	

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits	
	283323 0	-- De chrome.....	
	283324 0	-- De nickel.....	
	283325 0	-- De cobalt.....	
	283326 0	-- De zinc.....	
	283327 0	-- De baryum.....	
	283329 0	-- Autres.....	
	283330 0	- Aluns.....	
	283340 0	- Peroxyulfates (persulfates).....	
28.34		Nitrites; nitrates :	
		- Nitrates :	
	283410 9	* Autres.....	
		- Nitrites :	
	283421 9	* Autres.....	
	283422 0	-- De bismuth.....	
		-- Autres :	
	283429 9	* Autres.....	
	28.35		Phosphinates (hypophosphites), phosphonates (phosphites), phosphates et polyphosphates :
		283510 0	- Phosphinates (hypophosphites) et phosphonates (phosphites).....
		- Phosphates :	
283521 0		-- De triammonium.....	
283522 0		-- De mono- ou de disodium.....	
283523 0		-- De trisodium.....	
		-- De potassium.....	
283524 9		* Autres.....	
283525 0		-- Hydrogénéortho-phosphate de calcium ("phosphate diacétique").....	
283526 0		-- Autres phosphates de calcium.....	
283529 0	-- Autres.....		
	- Polyphosphates :		
283531 0	-- Triphosphate de sodium (triphosphate de sodium).....		
283539 0	-- Autres.....		
28.36		Carbonates; peroxycarbonates (percarbonates); carbonates d'ammonium du commerce contenant du carbonate d'ammonium :	
	283610 0	- Carbonate d'ammonium du commerce et autres carbonates d'ammonium.....	
	283620 0	- Carbonate de disodium.....	
	283630 0	- Hydrogénéocarbonate (bicarbonate) de sodium.....	
		- Carbonates de potassium :	
	283640 9	* Autres.....	
	283650 0	- Carbonate de calcium.....	
	283660 0	- Carbonate de baryum.....	
	283670 0	- Carbonate de plomb.....	
		- Autres :	
283691 0	* Carbonates de lithium.....		
283692 0	* Carbonate de sodium.....		

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
28.37	283693 0	-- Carbonate de bismuth.....
	283699 0	-- Autres.....
		Cyanures, oxycyanures et cyanures complexes :
28.38	283711 0	- Cyanures et oxycyanures :
	283719 0	-- De sodium.....
	283720 0	-- Autres.....
28.39	283800 0	- Cyanures complexes.....
28.40	283800 0	Fulminates, cyanates et thiocyanates.....
	283911 0	Silicates, silicates des métaux alcalins du commerce :
	283919 0	- De sodium :
28.41	283920 0	-- Méta-silicates.....
	283990 0	-- Autres.....
	283990 0	- De potassium.....
28.42	284011 0	- Autres.....
	284019 0	Borates; peroxoborates (perborates) :
	284020 0	- Tetraborate de disodium (borax raffiné) :
28.43	284030 0	-- Anhydre.....
	284030 0	-- Autre.....
	284030 0	- Autres borates.....
28.44	284030 0	- Peroxoborates (perborates).....
	284110 0	Sels des acides oxométalliques ou peroxométalliques :
	284110 0	- Aluminate.....
28.45	284120 0	- Chromates de zinc ou de plomb.....
	284130 0	- Dichromate de sodium.....
	284140 0	- Dichromate de potassium.....
28.46	284150 0	- Autres chromates et dichromates, peroxychromates.....
	284160 0	- Manganites, manganates et permanganates.....
	284170 0	- Molybdates.....
28.47	284180 0	- Tungstates (wolfrates).....
	284190 0	- Autres.....
	284200 0	Autres sels des acides ou peroxyacides inorganiques, à l'exclusion des azotures :
28.48	284200 0	- Silicates doubles ou complexes.....
	284200 1	- Autres.....
	284290 9	* Arsénites et arsénates.....
28.49	284290 9	* Autres.....
	284310 0	Métaux précieux à l'état colloïdal; composés inorganiques ou organiques de métaux précieux, de constitution chimique définie ou non; amalgames de métaux précieux.
	284320 0	- Métaux précieux à l'état colloïdal.....
28.50	284320 0	- Composés d'argent :
	284320 0	-- Nitrate d'argent.....
	284320 0	-- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
28.43	284330 0	- Composés d'or.....
	284390 0	- Autres composés; amalgames.....
	284400 0	Éléments chimiques radioactifs et isotopes radioactifs (y compris les éléments chimiques et isotopes fissiles ou fertiles) et leurs composés; mélanges et résidus contenant ces produits :
28.44	284410 0	- Uranium naturel et ses composés; alliages, dispersions (y compris les cermets), produits céramiques et mélanges renfermant de l'uranium naturel ou des composés de l'uranium naturel.....
	284420 0	- Uranium enrichi en U235 et ses composés; plutonium et ses composés; alliages, dispersions (y compris les cermets), produits céramiques et mélanges renfermant de l'uranium enrichi en U235, du plutonium ou des composés de ces produits.....
	284430 0	- Uranium appauvri en U235 et ses composés; thorium et ses composés; alliages, dispersions (y compris les cermets), produits céramiques et mélanges renfermant de l'uranium appauvri en U235, du thorium ou des composés de ces produits.....
28.45	284440 0	- Éléments et isotopes et composés radioactifs autres que ceux des n°s 2844.10, 2844.20 ou 2844.30; alliages, dispersions (y compris les cermets), produits céramiques et mélanges renfermant ces éléments, isotopes ou composés; résidus radioactifs.....
	284450 0	- Éléments combustibles (cartouches) usés (irradiés) de réacteurs nucléaires.....
	284510 0	Isotopes autres que ceux du n° 28.44; leurs composés inorganiques ou organiques, de constitution chimique définie ou non :
28.46	284510 0	- Eau lourde (oxyde de deutérium).....
	284590 0	- Autres.....
	284610 0	Composés, inorganiques ou organiques, des métaux des terres rares, de l'yttrium ou du scandium ou des mélanges de ces métaux :
28.47	284610 0	- Composés de cérium.....
	284690 0	- Autres.....
	284700 0	Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) même solidifié avec de l'urée.....
29.01	290110 0	Hydrocarbures acycliques :
	290110 0	- Saturés.....
	290210 0	Hydrocarbures cycliques :
29.02	290210 0	- Cyclaniques, cycléniques ou cycloterpéniques
	290219 0	-- Cyclohexane.....
	290219 0	-- Autres.....
29.03	290220 0	- Benzène.....
	290230 0	- Toluène.....
	290240 0	- Xylènes :
29.04	290241 0	-- o-Xylène (ortho-xylène).....
	290242 0	-- m-Xylène (méta-xylène).....
	290243 0	-- p-Xylène (para-xylène).....
290244 0	-- Isomères du xylène en mélange.....	

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	290250 0	- Styène.....
	290260 0	- Ethylbenzène.....
	290270 0	- Cumène.....
	290290 0	- Autres.....
29.03		Dérivés halogénés des hydrocarbures :
		- Dérivés chlorés saturés des hydrocarbures acycliques :
	290311 0	-- Chlorométhane (chlorure de méthyle) et chloroéthane (chlorure d'éthyle).....
	290312 0	-- Dichlorométhane (chlorure de méthylène).....
	290313 0	-- Chloroforme (trichlorométhane).....
	290314 0	-- Tétrachlorure de carbone.....
	290315 0	-- 1,2-Dichloroéthane (chlorure d'éthylène).....
	290316 0	-- 1,2-Dichloropropane (chlorure de propylène) et dichlorobutanes.....
	290319 0	-- Autres.....
		- Dérivés chlorés non saturés des hydrocarbures acycliques :
	290321 0	-- Chlorure de vinyle (chloroéthylène).....
	290322 0	-- Trichloroéthylène.....
	290323 0	-- Tétrachloroéthylène (perchloroéthylène).....
	290329 0	-- Autres.....
	290330 0	- Dérivés fluorés, dérivés bromés et dérivés iodés des hydrocarbures acycliques.....
	290340 0	- Dérivés halogénés des hydrocarbures acycliques contenant au moins deux halogènes différents.....
29.04		Dérivés sulfonés, nitrés ou nitrosés des hydrocarbures, même halogénés :
	290410 0	- Dérivés seulement sulfonés, leurs sels et leurs esters éthylques.....
	290420 0	- Dérivés seulement nitrés ou seulement nitrosés.....
	290490 0	- Autres.....
29.05		Alcools acycliques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
		- Monoalcools saturés :
	290511 0	-- Méthanol (alcool méthylique).....
	290512 0	-- Propane-1-ol (alcool propylique) et propane-2-ol (alcool isopropylique).....
	290513 0	-- Butane-1-ol (alcool n-butylque).....
	290514 0	-- Autres butanols.....
	290515 0	-- Pentanol (alcool amylique) et ses isomères.....
	290516 0	-- Octanol (alcool octylique) et ses isomères.....
	290517 0	-- Dodécane-1-ol (alcool laurique), hexadécane-1-ol (alcool cétylique) et octadécane-1-ol (alcool stéarique).....
	290519 0	-- Autres.....
		- Monoalcools non saturés :
	290521 0	-- Alcool allylique.....
	290522 0	-- Alcools terpéniques acycliques.....
	290529 0	-- Autres.....
		- Diols :
	290531 0	-- Ethylène glycol (ethanediol).....
	290532 0	-- Propylène glycol (propane-1,2-diol).....
	290539 0	-- Autres.....
		- Autres polyalcools :
	290541 0	-- 2-Ethyl-2- (hydroxyméthyl) propane-1,3-diol (triméthylolpropane).....
	290542 0	-- Pentaérythritol (pentaérythritol).....
	290543 0	-- Mannitol.....
	290544 0	-- D-glucitol (sorbitol).....
	290549 0	-- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	290550 0	- Dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés des alcools acycliques.....
29.06		Alcools cycliques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
		- Cyclaniques, cycléniques ou cyclo-terpéniques :
	290611 0	-- Menthol.....
	290612 0	-- Cyclohexanol, méthylcyclohexanols et diméthylcyclohexanols.....
	290613 0	-- Stérois et inositols.....
	290614 0	-- Terpinéols.....
	290619 0	-- Autres.....
		- Aromatiques :
	290621 0	-- Alcool benzylique.....
	290629 0	-- Autres.....
29.07		Phénols; phénols-alcools :
		- Monophénols :
	290711 0	-- Phénol (hydroxybenzène) et ses sels.....
	290712 0	-- Crésols et leurs sels.....
	290713 0	-- Octylphénol nonylphénol et leurs isomères, sels de ces produits.....
	290714 0	-- Xylénols et leurs sels.....
	290715 0	-- Naphthols et leurs sels.....
	290719 0	-- Autres.....
		- Polyphénols :
	290721 0	-- Résorcinol et ses sels.....
	290722 0	-- Hydroquinone et ses sels.....
	290723 0	-- 4,4'-Isopropylidène-diphénol (bisphénol A, diphenylolpropane) et ses sels.....
	290729 0	-- Autres.....
	290730 0	- Phénols-alcools.....
29.08		Dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés des phénols ou des phénols-alcools :
	290810 0	- Dérivés seulement halogénés et leurs sels.....
	290820 0	- Dérivés seulement sulfonés, leurs sels et leurs esters.....
	290890 0	- Autres.....
29.09		Ethers, éthers-alcools, éthers-phénols, éthers-alcools-phénols, peroxydes d'alcools, peroxydes d'éthers, peroxydes de cétones (de constitution chimique définie ou non), et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
		- Ethers acycliques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
	290911 0	-- Ether diéthylique (oxyde de diéthyle).....
	290919 0	-- Autres.....
	290920 0	- Ethers cyclaniques, cycléniques, cyclo-terpéniques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés.....
	290930 0	- Ethers aromatiques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés.....
		- Ethers-alcools et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
	290941 0	-- 2,2'-Oxydiéthanol (diéthylène glycol).....
	290942 0	-- Ethers monométhyliques de l'éthylène glycol ou du diéthylène glycol.....
	290943 0	-- Ethers monobutyliques de l'éthylène glycol ou du diéthylène glycol.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	290944 0	-- Autres éthers monoalkyliques de l'éthylène glycol ou du diéthylène glycol.....
	290949 0	-- Autres.....
	290950 0	- Ethers-phénols,éthers-alcools-phénols et leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés.....
	290960 0	- Peroxydes d'alcools,peroxydes d'éthers,peroxydes de cétones, et leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés.....
29.10		Epoxydes,époxy-alcools,époxy-phénols et époxy-éthers,avec trois atomes dans le cycle,et leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés :
	291010 0	- Oxirène (oxyde d'éthylène).....
29.12		Aldéhydes,même contenant d'autres fonctions oxygénées; polymères cycliques des aldéhydes; paraformaldéhyde :
		- Aldéhydes acycliques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées :
	291211 0	-- Méthanal (formaldéhyde).....
	291212 0	-- Ethanal (acétaldéhyde).....
	291213 0	-- Butanal (butyraldéhyde, isomère normal).....
	291219 0	-- Autres.....
		- Aldéhydes cycliques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées :
	291221 0	-- Benzaldéhyde (aldéhyde benzoïque).....
	291229 0	-- Autres.....
	291230 0	- Aldéhydes-alcools.....
		- Aldéhydes-éthers,aldéhydes-phénols et aldéhydes contenant d'autres fonctions oxygénées :
	291241 0	-- Vaniline (aldéhyde méthylprotocatéchique).....
	291242 0	-- Ethylvaniline (aldéhyde éthylprotocatéchique).....
	291249 0	-- Autres.....
	291250 0	- Polymères cycliques des aldéhydes.....
	291260 0	- Paraformaldéhyde.....
29.14		Cétones et quinones,même contenant d'autres fonctions oxygénées,et leurs dérivés halogénés, sulfonés,nitrés ou nitrosés :
		- Cétones acycliques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées :
	291411 0	-- Acétone.....
	291412 0	-- Butanone (méthyléthylcétone).....
	291413 0	-- 4-Méthylpentane-2-one (méthylisobutylcétone).....
	291419 0	-- Autres.....
		- Cétones cyclaniques,cycléniques ou cyclo-terpéniques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées :
	291421 0	-- Camphre.....
	291422 0	-- Cyclohexanone et méthylcyclohexanones.....
	291423 0	-- Ionones et méthylionones.....
	291429 0	-- Autres.....
	291430 0	- Cétones aromatiques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées.....
		- Cétones-alcools et cétones-aldéhydes :
	291441 0	-- 4-Hydroxy-4-méthylpentane-2-one (dicétone alcool).....
	291449 0	-- Autres.....
	291450 0	- Cétones-phénols et cétones contenant d'autres fonctions oxygénées.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	291461 0	- Quinones :
	291469 0	-- Anthraquinone.....
		-- Autres.....
	291470 0	- Dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés.....
29.15		Acides monocarboxyliques acycliques saturés et leurs anhydrides,halogénures,peroxydes et peroxy-acides; leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés :
		- Acide formique,ses sels et ses esters :
	291511 0	-- Acide formique.....
	291512 0	-- Sels de l'acide formique.....
	291513 0	-- Esters de l'acide formique.....
		- Acide acétique et ses sels; anhydride acétique :
	291521 0	-- Acide acétique.....
	291522 0	-- Acétate de sodium.....
	291523 0	-- Acétates de cobalt.....
	291524 0	-- Anhydride acétique.....
	291529 0	-- Autres.....
		- Esters de l'acide acétique :
	291531 0	-- Acétate d'éthyle.....
	291532 0	-- Acétate de vinyle.....
	291533 0	-- Acétate de n-butyle.....
	291534 0	-- Acétate d'isobutyle.....
	291535 0	-- Acétate de 2-éthoxyéthyle.....
	291539 0	-- Autres.....
	291540 0	- Acides mono-,di- ou trichloroacétiques,leurs sels et leurs esters.....
	291550 0	- Acide propionique,ses sels et ses esters.....
	291560 0	- Acides butyriques,acides valériques,leurs sels et leurs esters.....
	291570 0	- Acide palmitique,acide stéarique,leurs sels et leurs esters.....
	291590 0	- Autres.....
29.16		Acides monocarboxyliques acycliques non saturés et acides monocarboxyliques cycliques,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes et peroxyacides; leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés :
		- Acides monocarboxyliques acycliques non saturés,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés :
	291611 0	-- Acide acrylique et ses sels.....
	291612 0	-- Esters de l'acide acrylique.....
	291613 0	-- Acide méthacrylique et ses sels.....
	291614 0	-- Esters de l'acide méthacrylique.....
	291615 0	-- Acides oléique,linoléique ou linoléique,leurs sels et leurs esters.....
	291619 0	-- Autres.....
	291620 0	- Acides monocarboxyliques cyclaniques,cycléniques ou cyclo-terpéniques,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés.....
		- Acides monocarboxyliques aromatiques,leurs anhydrides, halogénures,peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés :
	291631 0	-- Acide benzoïque,ses sels et ses esters.....
	291632 0	-- Peroxyde de benzoyle et chlorure de benzoyl.....
	291633 0	-- Acide phénylacétique,ses sels et ses esters.....
	291639 0	-- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.17		Acides polycarboxyliques, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes et peroxyacides; leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
		- Acides polycarboxyliques acycliques, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés :
	291711 0	-- Acide oxalique, ses sels et ses esters.....
	291712 0	-- Acide adipique, ses sels et ses esters.....
	291713 0	-- Acide azélaïque, acide sébacique, leurs sels et leurs esters.....
	291714 0	-- Anhydride maléique.....
	291719 0	-- Autres.....
	291720 0	- Acides polycarboxyliques cyclaniques, cycléniques ou cycloterpéniques, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés.....
		- Acides polycarboxyliques aromatiques, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés :
	291731 0	-- Orthophtalates de dibutyle.....
	291732 0	-- Orthophtalates de dioctyle.....
	291733 0	-- Orthophtalates de dinonyle ou de didécyle.....
	291734 0	-- Autres esters de l'acide orthophtalique.....
	291735 0	-- Anhydride phtalique.....
	291736 0	-- Acide téréphtalique et ses sels.....
	291737 0	-- Téréphtalate de diméthyle.....
	291739 0	-- Autres.....
29.18		Acides carboxyliques contenant des fonctions oxygénées supplémentaires et leurs anhydrides, halogénures, peroxydes et peroxyacides; leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
		- Acides carboxyliques à fonction alcool mais sans autre fonction oxygénée, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés :
	291811 0	-- Acide lactique, ses sels et ses esters.....
	291812 0	-- Acide tartrique.....
	291813 0	-- Sels et esters de l'acide tartrique.....
	291814 0	-- Acide citrique.....
	291815 0	-- Sels et esters de l'acide citrique.....
	291816 0	-- Acide gluconique, ses sels et ses esters.....
	291817 0	-- Acide phénylglycolique (acide mandélique), ses sels et ses esters.....
	291819 0	-- Autres.....
		- Acides carboxyliques à fonction phénol mais sans autre fonction oxygénée, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés :
	291821 0	-- Acide salicylique et ses sels.....
	291822 0	-- Acide O-acétylsalicylique, ses sels et ses esters (1).....
	291823 0	-- Autres esters de l'acide salicylique et leurs sels.....
	291829 0	-- Autres.....
	291830 0	- Acides carboxyliques à fonction aldéhyde ou cétone mais sans autre fonction oxygénée, leurs anhydrides, halogénures, peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés.....
	291890 0	- Autres.....
29.19	291900 0	Esters phosphoriques et leurs sels, y compris les lactophosphates; leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés.....
29.20		Esters des autres acides inorganiques (à l'exclusion des esters des halogénures d'hydrogène) et leurs sels; leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés :
	292010 0	- Esters thiophosphoriques (phosphorothionates) et leurs sels, leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés.....
	292090 1	* Esters de l'acide silicique et leurs sels.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.24		Composés à fonction carboxamide; composés à fonction amide de l'acide carbonique :
	292410 0	- Amides (y compris les carbamates) acycliques et leurs dérivés; sels de ces produits.....
		- Amides (y compris les carbamates) cycliques et leurs dérivés; sels de ces produits :
	292421 0	-- Uréines et leurs dérivés; sels de ces produits.....
	292429 0	-- Autres.....
29.25		Composés à fonction carboxymide (y compris la saccharine et ses sels) ou à fonction imine :
		- Imides et leurs dérivés; sels de ces produits :
	292511 0	-- Saccharine et ses sels (2).....
	292519 0	-- Autres.....
	292520 0	- Imines et leurs dérivés; sels de ces produits.....
29.26		Composés à fonction nitrile :
	292610 0	- Acrylonitrile.....
	292620 0	- 1-Cyanoguanidine (dicyandiamide).....
	292690 0	- Autres.....
29.27	292700 0	Composés diazoïques, azoïques ou azoxyques.....
29.28	292800 0	Dérivés organiques de l'hydrazine ou de l'hydroxylamine.....
29.29		Composés à autres fonctions azotées :
	292910 0	- Isocyanates.....
	292990 0	- Autres.....
29.30		Thiocomposés organiques :
	293010 0	- Dithiocarbonates (xanthates, xanthogénates).....
	293020 0	- Thiocarbamates et dithiocarbamates.....
	293030 0	- Mono-, di- ou tétrasulfures de thiourame.....
	293040 0	- Méthionine.....
	293090 0	- Autres.....
29.31		Autres composés organo-inorganiques :
	293100 1	* Composés organo-mercureux.....
	293100 2	* Plomb tétraéthyle.....
	293100 9	* Autres.....
29.32		Composés hétérocycliques à hétéroatome(s) d'oxygène exclusivement :
		- Composés dont la structure comporte un cycle furanne (hydrogéné ou non) non condensé :
	293211 0	-- Tétrahydrofuranne.....
	293212 0	-- 2-Furaldéhyde (furfural).....
	293213 0	-- Alcool fururylique et alcool tétrahydrofururylique.....
	293219 0	-- Autres.....
		- Lactones :
	293221 0	-- Coumarine, méthylcoumarine et éthylcoumarine.....
	293229 0	-- Autres lactones.....
	293290 0	- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	293626 0	-- Vitamine B12 et ses dérivés
	293627 0	-- Vitamine C et ses dérivés
	293628 0	-- Vitamine E et ses dérivés
	293629 0	-- Autres vitamines et leurs dérivés
	293690 0	- Autres, y compris les concentrats naturels
29.37		Hormones, naturelles ou reproduites par synthèse; leurs dérivés utilisés principalement comme hormones; autres stéroïdes utilisés principalement comme hormones :
	293710 0	- Hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et similaires, et leurs dérivés
		- Hormones corticosurrénales et leurs dérivés :
	293721 0	-- Cortisone, hydrocortisone, prednisone (déhydrocortisone) et prednisolone (déhydrohydrocortisone)
	293722 0	-- Dérivés halogénés des hormones corticosurrénales
	293729 0	-- Autres
		- Autres hormones et leurs dérivés; autres stéroïdes utilisés principalement comme hormones :
	293791 0	-- Insuline et ses sels
	293792 0	-- Oestrogènes et progestogènes
	293799 0	-- Autres
29.38		Hétérosides, naturels ou reproduits par synthèse, leurs sels, leurs éthers, leurs esters et autres dérivés :
	293810 0	- Rutoside (rutine) et ses dérivés
	293890 0	- Autres
29.39		Alcaloïdes végétaux, naturels ou reproduits par synthèse, leurs sels, leurs éthers, leurs esters et autres dérivés :
	293910 0	- Alcaloïdes de l'opium et leurs dérivés; sels de ces produits (3)
		- Alcaloïdes du quinquina et leurs dérivés; sels de ces produits :
	293921 0	-- Quinine et ses sels (3)
	293929 0	-- Autres (3)
	293930 0	- Caléine et ses sels (3)
	293940 0	- Ephédrines et leurs sels (3)
	293950 0	- Théophylline et aminophylline (théophylline-éthylènediamine) et leurs dérivés; sels de ces produits (3)
	293960 0	- Alcaloïdes de l'ergot de seigle et leurs dérivés; sels de ces produits (3)
	293970 0	- Nicotine et ses sels (3)
		- Autres :
	293990 1	* Cocaine et ses sels (3)
	293990 9	* Autres (3)
29.40	294000 0	Sucres chimiquement purs, à l'exception du saccharose, du lactose, du maltose, du glucose et du fructose (lévulose); éthers et esters de sucres et leurs sels, autres que les produits des n°s 29.37, 29.38 ou 29.39
29.41		Antibiotiques:
	294110 0	- Pénicillines et leurs dérivés, à structure d'acide pénicillanique; sels de ces produits

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	292090 9	* Autres
29.21		Composés à fonction amine :
		- Monoamines acycliques et leurs dérivés; sels de ces produits :
	292111 0	-- Mono-, di- ou triméthylamine et leurs sels
	292112 0	-- Diéthylamine et ses sels
	292119 0	-- Autres
		- Polyamines acycliques et leurs dérivés; sels de ces produits :
	292121 0	-- Ethylènediamine et ses sels
	292122 0	-- Hexaméthylènediamine et ses sels
	292129 0	-- Autres
	292130 0	- Monoamines et polyamines cyclaniques, cycléniques ou cycloalipéniques, et leurs dérivés; sels de ces produits
		- Monoamines aromatiques et leurs dérivés; sels de ces produits :
	292141 0	-- Aniline et ses sels
	292142 0	-- Dérivés de l'aniline et leurs sels
	292143 0	-- Toluidines et leurs dérivés; sels de ces produits
	292144 0	-- Diphenylamine et ses dérivés; sels de ces produits
	292145 0	-- 1-Naphthylamine (alpha-naphthylamine) 2-naphthylamine (bêta-naphthylamine) et leurs dérivés; sels de ces produits
	292149 0	-- Autres
		- Polyamines aromatiques et leurs dérivés; sels de ces produits :
	292151 0	-- o-, m-, p-Phénylènediamine, diaminotoluènes, et leurs dérivés; sels de ces produits
	292159 0	-- Autres
29.22		Composés aminés à fonctions oxygénées :
		- Amino-alcools, leurs éthers et leurs esters, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits :
	292211 0	-- Monoéthanolamine et ses sels
	292212 0	-- Diéthanolamine et ses sels
	292213 0	-- Triéthanolamine et ses sels
	292219 0	-- Autres
		- Amino-naphtols et autres amino-phénols, leurs éthers et esters, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits :
	292221 0	-- Acides aminonaphtolsulfoniques et leurs sels
	292222 0	-- Anisidines, dianisidines, phénétidines, et leurs sels
	292229 0	-- Autres
	292230 0	- Amino-aldéhydes, amino-cétones et amino-quinones, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits
		- Amino-acides et leurs esters, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits :
	292241 0	-- Lysine et ses esters; sels de ces produits
	292242 0	-- Acide glutamique et ses sels
	292249 0	-- Autres
	292250 0	- Amino-alcools-phénols, amino-acides-phénols et autres composés aminés à fonctions oxygénées
29.23		Sels et hydroxydes d'ammonium quaternaires; lécithines et autres phosphoaminolipides :
	292310 0	- Choline et ses sels
	292320 0	- Lécithines et autres phosphoaminolipides
	292390 0	- Autres

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits	
29.33		Composés hétérocycliques à hétérostome(s) d'azole exclusivement;acides nucléiques et leurs sels :	
		- Composés dont la structure comporte un cycle pyrazole (hydrogéné ou non) non condensé :	
	293311 0	-- Phénazone (antipyrine) et ses dérivés	
	293319 0	-- Autres	
		- Composés dont la structure comporte un cycle imidazole (hydrogéné ou non) non condensé :	
	293321 0	-- Hydantoïne et ses dérivés	
	293329 0	-- Autres	
		- Composés dont la structure comporte un cycle pyridine (hydrogéné ou non) non condensé :	
	293331 0	-- Pyridine et ses sels	
	293339 0	-- Autres	
	293340 0	- Composés comportant une structure à cycles quinoléine ou isoquinoléine (hydrogénés ou non), sans autres condensations	
		- Composés dont la structure comporte un cycle pyrimidine (hydrogéné ou non) ou pipérazine;acides nucléiques et leurs sels :	
	293351 0	-- Malonylurée (acide barbiturique) et ses dérivés;sels de ces produits	
	293359 0	-- Autres	
		- Composés dont la structure comporte un cycle triazine (hydrogéné ou non) non condensé :	
	293361 0	-- Mélatrine	
	293369 0	-- Autres	
		- Lactames :	
	293371 0	-- 6-Hexanelactame (epsilon-caprolactame)	
	293379 0	-- Autres lactames	
293390 0	- Autres		
29.34		Autres composés hétérocycliques :	
	293410 0	- Composés dont la structure comporte un cycle thiazole (hydrogéné ou non) non condensé	
	293420 0	- Composés comportant une structure à cycles benzothiazole (hydrogénés ou non) sans autres condensations	
	293430 0	- Composés comportant une structure à cycles phénothiazine (hydrogénés ou non) sans autres condensations	
		- Autres :	
	293490 1	* Sulfones et sulfames	
	293490 9	* Autres	
	29.35	293500 0	Sulfonamides
	29.36		Provitamines et vitamines,naturelles ou reproduites par synthèse (y compris les concentrats naturels),ainsi que leurs dérivés utilisés principalement en tant que vitamines,mélangés ou non entre eux,même en solutions quelconques :
		293610 0	- Provitamines,non mélangées
		- Vitamines et leurs dérivés,non mélangés	
293621 0		-- Vitamines A et leurs dérivés	
293622 0		-- Vitamine B1 et ses dérivés	
293623 0		-- Vitamine B2 et ses dérivés	
293624 0		-- Acide D-ou-DL-pantothénique (vitamine B3 ou vitamine B5) et ses dérivés	
293625 0		-- Vitamine B6 et ses dérivés	

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits	
	294120 0	- Streptomycines et leurs dérivés; sels de ces produits.....	
	294130 0	- Tétracyclines et leurs dérivés; sels de ces produits.....	
	294140 0	- Chloramphénicol et ses dérivés; sels de ces produits.....	
	294150 0	- Erythromycine et ses dérivés, sels de ces produits	
	294190 0	- Autres.....	
31.02		Engrais minéraux ou chimiques azotés :	
	310210 0	- Urée,même en solution aqueuse.....	
		- Sulfate d'ammonium; sels doubles et mélanges de sulfate d'ammonium et de nitrate d'ammonium :	
	310221 0	-- Sulfate d'ammonium.....	
	310229 0	-- Autres.....	
	310230 0	- Nitrate d'ammonium,même en solution aqueuse.....	
	310240 0	- Mélanges de nitrate d'ammonium et de carbonate de calcium ou d'autres matières inorganiques dépourvues de pouvoir fertilisant	
	310250 0	- Nitrate de sodium.....	
	310260 0	- Sels doubles et mélanges de nitrate de calcium et de nitrate d'ammonium.....	
	310270 0	- Cyanamide calcique.....	
310280 0	- Mélanges d'urée et de nitrate d'ammonium en solutions aqueuses ou ammoniacales.....		
310290 0	- Autres, y compris les mélanges non visés dans les sous-positions précédentes		
31.03		Engrais minéraux ou chimiques phosphatés :	
	310310 0	- Superphosphates.....	
	310320 0	- Scories de déphosphoration.....	
	310390 0	- Autres.....	
32.01		Extraits tannants d'origine végétale; tanins et leurs sels,éthers,esters et autres dérivés :	
	320110 0	- Extrait de quebracho.....	
	320120 0	- Extrait de mimosa.....	
	320130 0	- Extraits de chêne ou de châtaignier.....	
	320190 0	- Autres.....	
	32.02		Produits tannants organiques synthétiques; produits tannants inorganiques; préparations tannantes, même contenant des produits tannants naturels; préparations enzymatiques pour le prêtannage :
		320210 0	- Produits tannants organiques synthétiques.....
	320290 0	- Autres	
32.03	320300 0	Matières colorantes d'origine végétale ou animale (y compris les extraits tinctoriaux mais à l'exclusion des noirs d'origine animale),même de constitution chimique définie; préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre,à base de matières colorantes d'origine végétale ou animale.....	

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
32.04		Matières colorantes organiques synthétiques, même de constitution chimique définie; préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre, à base de matières colorantes organiques synthétiques; produits organiques synthétiques des types utilisés comme agents d'avivage fluorescents ou comme luminophores, même de constitution chimique définie :
		- Matières colorantes organiques synthétiques et préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre, à base de ces matières colorantes :
	320411 0	-- Colorants dispersés et préparations à base de ces colorants
	320412 0	-- Colorants acides, même métallisés, et préparations à base de ces colorants; colorants mordants et préparations à base de ces colorants
	320413 0	-- Colorants basiques et préparations à base de ces colorants
	320414 0	-- Colorants directs et préparations à base de ces colorants
	320415 0	-- Colorants de cuve (y compris ceux utilisables en l'état comme colorants pigmentaires) et préparations à base de ces colorants
	320416 0	-- Colorants réactifs et préparations à base de ces colorants
	320417 0	-- Colorants pigmentaires et préparations à base de ces colorants
	320419 0	-- Autres, y compris les mélanges de matières colorantes de plusieurs des n°s 3204.11 à 3204.19
	320420 0	- Produits organiques synthétiques des types utilisés comme agents d'avivage fluorescents
	320490 0	- Autres
32.06		Autres matières colorantes; préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre, autres que celles des n°s 32.03, 32.04 ou 32.05; produits inorganiques des types utilisés comme luminophores, même de constitution chimique définie :
	320610 0	- Pigments et préparations à base de dioxyde de titane
	320620 0	- Pigments et préparations à base de composés du chrome
	320630 0	- Pigments et préparations à base de composés du cadmium
		- Autres matières colorantes et autres préparations :
	320641 0	-- Outremer et ses préparations
	320642 0	-- Lithopone, autres pigments et préparations à base de sulfure de zinc
	320643 0	-- Pigments et préparations à base d'hexacyanoferrates (ferrocyanures ou ferricyanures)
	320649 0	-- Autres
	320650 0	- Produits inorganiques des types utilisés comme luminophores
32.14		Mastic de vitrier, éléments de résine et autres mastics; enduits utilisés en peinture; enduits non réfractaires des types utilisés en maçonnerie :
		- Mastics; enduits utilisés en peintures :
	321410 1	* Cires à cacheter
	321410 9	* Autres
	321490 0	- Autres

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
33.01		Huiles essentielles (déterpénées ou non), y compris celles dites "concrètes" ou "absolues"; résinoïdes; solutions concentrées d'huiles essentielles dans les graisses, les huiles fixes, les cires ou matières analogues, obtenues par enfleurage ou macération; sous-produits terpéniques résiduels de la déterpénération des huiles essentielles; eaux distillées aromatiques et solutions aqueuses d'huiles essentielles :
		- Huiles essentielles d'agrumes :
	330111 0	-- De bergamote
	330112 0	-- D'orange
	330113 0	-- De citron
	330114 0	-- De limon ou limette
	330119 0	-- Autres
		- Huiles essentielles autres que d'agrumes :
	330121 0	-- De géranium
	330122 0	-- De jasmin
	330123 0	-- De lavande ou de lavandin
	330124 0	-- De menthe poivrée (Mentha piperita)
	330125 0	-- D'autres menthes
	330126 0	-- De vétiver
		- Autres :
	330129 1	* De romarin de myrte, d'armoise blanche et de marjolaine
	330129 9	* Autres
	330130 0	- Résinoïdes
		- Autres :
	330190 1	* Solutions concentrées d'huiles essentielles
	330190 2	* Sous-produits terpéniques
	330190 3	* Eaux distillées aromatiques et solutions aqueuses d'huiles essentielles
33.02		Mélanges de substances odoriférantes et mélanges (y compris les solutions alcooliques) à base d'une ou de plusieurs de ces substances, des types utilisés comme matières de base pour l'industrie (1) :
	330210 0	- Des types utilisés pour les industries alimentaires ou des boissons
	330290 0	- Autres
35.01		Caséines, caséinates et autres dérivés des caséines; colles de caséine :
	350110 0	- Caséines
35.03		Gélatines (y compris celles présentées en feuilles de forme carrée ou rectangulaire, même ouvrées en surface ou colorées) et leurs dérivés; ichtyocolle; autres colles d'origine animale, à l'exclusion des colles de caséine du n° 35.01 :
	350300 1	* Gélatines et leurs dérivés
38.02		Charbons activés; matières minérales naturelles activées; noirs d'origine animale, y compris le noir animal épuisé :
	380210 0	- Charbons activés
	380290 0	- Autres

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
38.05		Essences de térébenthine, de bois de pin ou de papeterie au sulfate et autres essences terpéniques provenant de la distillation ou d'autres traitements des bois de conifères; dipentène brut; essence de papeterie au bisulfite et autres paracymènes bruts; huile de pin contenant l'alphaterpinéol comme constituant principal :
	380510 0	- Essences de térébenthine, de bois de pin ou de papeterie au sulfate.....
	380520 0	- Huile de pin.....
	380590 0	- Autres.....
38.06		Colophanes et acides résiniques, et leurs dérivés; essence de colophane et huiles de colophane; gommes fondues :
	380610 0	- Colophanes et acides résiniques.....
	380620 0	- Sets de colophanes ou d'acides résiniques.....
	380630 0	- Gommes esters.....
		- Autres :
	380690 1	* Gommes fondues.....
	380690 9	* Autres.....
38.08		Insecticides, antirongeurs, fongicides, herbicides, inhibiteurs de germination et régulateurs de croissance pour plantes, désinfectants et produits similaires, présentés dans des formes ou emballages de vente au détail ou à l'état de préparations ou sous forme d'articles tels que rubans, mèches et bougies sulfurés et papier tue-mouches :
		- Autres :
	380890 9	* Autres.....
38.16	381600 0	Ciments, mortiers, bétons et compositions similaires réfractaires, autres que les produits du n° 38.01
38.23		Liants préparés pour moules ou noyaux de fonderie; produits chimiques et préparations des industries chimiques ou des industries connexes (y compris celles consistant en mélanges de produits naturels), non dénommés ni compris ailleurs; produits résiduels des industries chimiques ou des industries connexes, non dénommés ni compris ailleurs :
		- Autres :
	382390 9	* Autres (1).....
39.01		Polymères de l'éthylène, sous formes primaires :
	390110 0	- Polyéthylène d'une densité inférieure à 0,94.....
	390120 0	- Polyéthylène d'une densité égale ou supérieure à 0,94.....
	390130 0	- Copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle.....
	390190 0	- Autres.....
39.05		Polymères d'acétate de vinyle ou d'autres esters de vinyle, sous formes primaires; autres polymères de vinyle, sous formes primaires :
		- Polymères d'acétate de vinyle :
	390511 0	-- En dispersion aqueuse.....
	390519 0	-- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
39.07		Polycétals, autres polyéthers et résines époxydes, sous formes primaires; polycarbonates, résines alkydes, polyesters allyliques et autres polyesters, sous formes primaires :
	390710 0	- Polycétals.....
	390720 0	- Autres polyéthers.....
	390730 0	- Résines époxydes.....
	390740 0	- Polycarbonates.....
		- Résines alkydes :
	390750 1	* Polyalkydes glycérophthaliques.....
	390750 9	* Autres.....
	390760 0	- Polyéthylène téréphthalate.....
		- Autres polyesters :
	390791 0	-- Non saturés.....
	390799 0	-- Autres.....
39.12		Cellulose et ses dérivés chimiques, non dénommés ni compris ailleurs, sous formes primaires :
		- Acétates de cellulose :
	391211 0	-- Non plastifiés.....
	391212 0	-- Plastifiés.....
	391220 0	- Nitrates de cellulose (y compris les collodions).....
		- Ethers de cellulose :
	391231 0	-- Carboxyméthylcellulose et ses sels.....
	391239 0	-- Autres.....
	391290 0	- Autres.....
39.13		Polymères naturels (acide alginique, par exemple) et polymères naturels modifiés (protéines durcies, dérivés chimiques du caoutchouc naturel, par exemple), non dénommés ni compris ailleurs, sous formes primaires :
	391310 0	- Acide alginique, ses sels et ses esters.....
	391390 0	- Autres.....
39.20		Autres plaques, feuilles, pellicules, bandes et lames, en matières plastiques non alvéolaires, non renforcées ni stratifiées, ni pareillement associées à d'autres matières, sans support.
		- En polymères du chlorure de vinyle :
	392042 0	-- Souples.....
39.23		Articles de transport ou d'emballage, en matières plastiques; bouchons, couvercles, capsules et autres dispositifs de fermeture, en matières plastiques :
		-- En autres matières plastiques :
	392330 0	- Bonbonnes, bouteilles, flacons et articles similaires.....
	392350 0	- Bouchons, couvercles, capsules et autres dispositifs de fermeture.....
	392390 0	- Autres.....

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
40.16		Autres ouvrages en caoutchouc vulcanisé non durci :
	401699 9	- Autres : * Autres
40.17		Caoutchouc durci (ébonite, par exemple) sous toutes formes, y compris les déchets et débris, ouvrages en caoutchouc durci :
	401700 2	* Ouvrages en caoutchouc durci (ébonite)
44.02		Charbon de bois (y compris le charbon de coques ou de noix), même aggloméré :
	440200 9	* Autres
48.21		Étiquettes de tous genres, en papier ou carton, imprimées ou non :
	482110 0	- Imprimées
	482190 0	- Autres
48.23		Autres papiers, cartons, ouate de cellulose et nappes de fibres de cellulose découpés à format; autres ouvrages en pâte à papier, papier, carton, ouate de cellulose ou nappes de fibres de cellulose :
	482390 9	- Autres : * Autres
49.11		Autres imprimés, y compris les images, les gravures et les photographies :
	491110 1	- Imprimés publicitaires, catalogues commerciaux et similaires : * Imprimés publicitaires à caractère officiel d'intérêt général
	491110 9	* Autres
70.10		Bonbonnes, bouteilles, flacons, bocaux, pots, emballages tubulaires, ampoules et autres récipients de transport ou d'emballage, en verre; bocaux à conserver en verre; bouchons, couvercles et autres dispositifs de fermeture, en verre :
	701010 0	- Ampoules
	701090 0	- Autres
76.07		Feuilles et bandes minces en aluminium (même imprimées ou fixées sur papier, carton, matières plastiques ou supports similaires) d'une épaisseur n'excédant pas 0,2 mm (support non compris) :
	760711 0	- Sans support : -- Simplement laminées
	760719 1	-- Autres : * Non imprimées
	760719 9	* Imprimées
	760720 1	- Sur support : * Non imprimées
	760720 9	* Imprimées

N° de position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
76.12		* Réservoirs, fûts, tambours, bidons, boîtes et récipients similaires en aluminium (y compris les étuis tubulaires rigides ou souples), pour toutes matières (à l'exception des gaz comprimés ou liquéfiés), d'une contenance n'excédant pas 300 l, sans dispositifs mécaniques ou thermiques, même avec revêtement intérieur ou calorifuge :
	761210 0	- Etuis tubulaires souples
	761290 0	- Autres
76.16		Autres ouvrages en aluminium :
	761690 9	- Autres : * Autres
81.04		Magnésium et ouvrages en magnésium, y compris les déchets et débris :
	810411 0	- Magnésium sous forme brute : -- Contenant au moins 99,8 % en poids de magnésium
81.11		Manganèse et ouvrages en manganèse, y compris les déchets et débris :
	811100 1	* Manganèse sous forme brute, déchets et débris, poudre
83.09		Bouchons (y compris les bouchons-couronnes, les bouchons à pas de vis et les bouchons-verseurs), capsules pour bouteilles, bandes filetées, plaques de bandes, scellés et autres accessoires pour l'emballage, en métaux communs :
	830990 1	- Autres : * Bouchons
	830990 9	* Autres
96.02		Matières végétales ou minérales à tanner, travaillées, et ouvrages en ces matières; ouvrages moulés ou taillés en cire, en paraffine, en stéarine, en gommes ou résines naturelles, en pâtes à modeler, et autres ouvrages moulés ou taillés, non dénommés ni compris ailleurs; gétaline non durcie travaillée, autre que celle du n° 35.03, et ouvrages en gétaline non durcie :
	960200 9	* Autres

**Annexe 2 : Arrêté du 15 Décembre
1990**

Vu la loi n° 88-136 du 3 décembre 1988 portant création de l'office des œuvres universitaires pour le centre;

Vu la loi n° 88-137 du 3 décembre 1988 portant création de l'office des œuvres universitaires pour le sud;

Vu la loi n° 89-70 du 28 juillet 1989 relative à l'enseignement supérieur et la recherche scientifique;

Vu le décret n° 89-1939 du 14 décembre 1989 relatif à l'organisation des universités des établissements d'enseignement supérieur et de la recherche scientifique;

Vu l'avis du ministre de l'économie et des finances;

Vu l'avis du tribunal administratif;

Décète :

Article premier. — Le ministère de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique peut recourir aux agents de l'Etat, des collectivités publiques locales et des établissements publics à caractère administratif appartenant aux catégories A et B et remplissant les conditions de diplôme prévues par l'article 3 du présent décret, en vue d'effectuer des séances d'animation culturelle ou sportive à raison de deux heures la séance et ce, dans les établissements d'enseignement supérieur et de la recherche scientifique et dans les établissements d'œuvres universitaires relevant du ministère de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique.

Peuvent également assurer les dites séances d'animation, des compétences appartenant à des secteurs autres qu'administratifs et remplissant les conditions de diplômes prévues par l'article 3 du présent décret.

Art. 2. — Un accord est établi entre le candidat et le directeur de l'établissement concerné afin d'assurer les séances d'animation pendant une année universitaire.

L'accord ne devient exécutoire qu'après son approbation par le ministre de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique.

Art. 3. — Les agents d'animation culturelle ou sportive appelés à porter leurs concours, à titre de contractuels occasionnels, aux établissements d'enseignement supérieur et de recherche scientifi-

que et aux établissements d'œuvres universitaires soumis à la tutelle du ministère de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique, visés à l'article premier du présent décret, doivent selon les catégories auxquelles ils appartiennent remplir les conditions de diplômes cités ci-dessous.

A) Les agents des catégories A1 et A2 : titulaires d'une maîtrise au moins après le diplôme de baccalauréat ou d'un diplôme équivalent;

B) Les agents de la catégorie A3 : titulaires d'un diplôme de fin d'études du premier cycle de l'enseignement supérieur après le diplôme de baccalauréat ou d'un diplôme équivalent.

C) Les agents de la catégorie B : titulaires du diplôme du baccalauréat ou d'un diplôme technique industriel ou d'un diplôme équivalent.

Art. 4. — Le régime de rémunération des animateurs culturels et sportifs cités à l'article premier du présent décret, est fixé par arrêté conjoint des ministres de l'économie et des finances et de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique.

Art. 5. — Les ministres de l'économie et des finances et de l'éducation, de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution du présent décret qui sera publié au *Journal Officiel de la République tunisienne*.

Tunis, le 17 décembre 1990.

ZINE EL ABIDINE BEN ALI

NOMINATION

Par décret n° 90-2105 du 17 décembre 1990 :

Monsieur Mongi Beizig, maître de conférences agrégé en médecine dentaire est chargé des fonctions de doyen de la faculté de médecine dentaire de Monastir pour une période de 3 ans et ce à compter du 17 juillet 1990.

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

MEDICAMENTS

Arrêté du ministre de la santé publique du 15 décembre 1990, fixant les conditions d'attribution de la licence d'exploitation d'un établissement de fabrication des médicaments à usage humain.

Le ministre de la santé publique;

Vu la loi n° 61-15 du 31 mai 1961, relative à l'inspection des pharmacies et autres entreprises pharmaceutiques;

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complétée;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine et notamment son article 4;

Vu le décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, de contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente;

Vu l'arrêté du 17 février 1987, fixant la composition et le fonctionnement de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine;

Arrête :

Article premier. — La licence d'exploitation d'un établissement de fabrication des médicaments à usage humain peut être

attribuée aux personnes physiques ou morales de nationalité tunisienne.

Art. 2. — Le candidat à la licence d'exploitation doit déposer au ministère de la santé publique un dossier préliminaire en 13 exemplaires. Ce dossier comprend notamment :

— copie des statuts de la société, le cas échéant pour les personnes morales;

— les indications nécessaires sur le capital de l'établissement;

— un plan des locaux avec les affectations prévues;

— le nom et les qualifications du pharmacien responsable technique et/ou du pharmacien responsable de la fabrication;

— un état de l'effectif du personnel par catégories et ses qualifications;

— la liste des différentes formes pharmaceutiques à fabriquer en précisant les procédés de fabrication et du contrôle, ainsi que la liste des équipements et appareillage prévus pour ces opérations;

— une copie du contrat de transfert éventuel de technologie ou de licence.

Art. 3. — La licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de médicaments à usage humain est délivrée par le ministre de la santé publique après inspection des lieux par un pharmacien inspecteur et avis de la commission d'agrément prévue par l'arrêté, sus-visé du 17 février 1987.

Toute extension ou changement des formes pharmaceutiques fabriquées ou du lieu d'implantation de l'établissement est subordonné à une autorisation préalable du ministre de la santé publique.

Tout changement du ou des pharmaciens responsables doit être notifié au ministère de la santé publique dans un délai n'excédant pas quinze jours, sans préjudice de l'application de la réglementation en vigueur relative à l'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine.

Art. 4. — Le ministre de la santé publique se prononce dans un délai de deux mois à compter de la date de dépôt du dossier comprenant toutes les pièces exigées.

Tout rejet doit être motivé.

Art. 5. — La licence d'exploitation devient caduque si, dans les deux ans qui suivent son attribution, l'établissement n'est pas entré en vigueur.

Toutefois, avant l'expiration du délai, sus-indiqué, et à titre exceptionnel dûment justifié par le demandeur, la licence peut être prorogée une seule fois pour une période de six mois.

Tunis, le 15 décembre 1990.

Le ministre de la santé publique
DALI JAZI

VU
Le Premier ministre
HAMED KAROUÏ

Arrêté du ministre de la santé publique du 15 décembre 1990, fixant les modalités d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, son renouvellement et sa cession.

Le ministre de la santé publique.

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine et notamment ses articles 5, 6 et 16;

Vu le décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente;

Vu le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine;

Vu l'arrêté du 17 février 1987, fixant la composition et le fonctionnement de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine;

Vu l'arrêté du 9 juin 1987, fixant la composition et le fonctionnement du comité technique des spécialités pharmaceutiques, en vue de la l'autorisation de mise sur le marché, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété;

Arrête

Article premier. — Toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain doit être adressée au ministre de la santé publique accompagnée des pièces suivantes :

- 1) une copie de la licence d'exploitation de l'établissement de fabrication
- 2) une copie du projet de la fiche signalétique;
- 3) la quittance de paiement du droit d'autorisation de mise sur le marché;
- 4) le prix de cession départ usine hors taxe;
- 5) un dossier scientifique qui traite de la mise au point du produit, destiné à justifier l'efficacité, l'inocuité et la stabilité de la spécialité. Il comporte :

— une étude analytique approfondie des matières premières;

— une étude galénique et biogalénique comportant les éléments de choix de la formulation et des contrôles liés aux procédés de fabrication;

— une étude analytique du produit fini expliquant le choix des méthodes de son contrôle;

6) Un dossier technique qui traite des méthodes de fabrication et de contrôle de conformité, garantissant la qualité du produit au stade de la fabrication en série;

7) Les comptes rendus des études et des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, telles que définies au décret sus-visé n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine;

8) Vingt cinq échantillons du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique.

Art. 2. — Pour les spécialités importées, il est en outre demandé :

— une attestation délivrée par les autorités compétentes, certifiant que le médicament est commercialisé dans le pays d'origine;

— une copie de la licence d'exploitation ou toute autre pièce équivalente délivrée par les autorités compétentes du pays d'origine;

— une proposition du prix coût et frêt.

Art. 3. — En cas de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, la demande doit être accompagnée, en plus de la quittance de paiement du droit d'autorisation de mise sur le marché, d'une attestation du fabricant précisant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale, sous réserve des modifications régulièrement autorisées entre temps.

Pour les spécialités pharmaceutiques importées, le fabricant doit en outre fournir une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant que le médicament est toujours commercialisé dans le pays d'origine.

Art. 4. — En cas de cession d'une autorisation de mise sur le marché au profit d'un fabricant local, la demande doit être accompagnée :

- 1) d'une copie de l'autorisation de mise sur le marché accordée par les autorités compétentes tunisiennes pour la spécialité concernée;
- 2) d'une copie du contrat d'exploitation de licence passé entre les deux partenaires;
- 3) d'une déclaration du fabricant précisant que celui-ci ne produit pas un médicament ayant une formule identique à celle du produit objet de sa demande
- 4) de la quittance de paiement du droit d'autorisation de mise sur le marché;
- 5) d'un compte rendu des études et expertises analytiques de la spécialité objet de la demande de cession;
- 6) de vingt cinq échantillons de la spécialité fabriquée localement.

Art. 5. — Toute modification apportée à la formule d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou à sa présentation doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché.

Toutefois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peut sur présentation des études et expertises analytiques demander à être dispensé de produire certaines justifications, s'il apparaît que la nature de la modification n'entraîne aucun changement dans l'absorption, la tolérance et/ou la stabilité de la spécialité.

Art. 6. — Lorsqu'il apparaît une modification dans les indications thérapeutiques d'une spécialité pharmaceutiques bé

Annexe 3 : Arrêté du 17 Février 1987

Mohamed Ben Khedher
Mohamed Chaouat
Abdelfattah Maâla
Habib Hadji
Héfaïed Arfaoui
Abdelkrim Bedda
Taoufik Sarraj
Aroussi Chatti
Tijani M'Zoughi
Naïma Bouraïe
Tahar Berraïes
Mohmaed Larbi Ben Salah

Banque Nationale de Tunisie

Abderrahmen Mokni
Abdessattar Ben Ismail

Mohamed Hédi Ghaddour
M'Naouar Kendil
Salem Hamdi
Chédly Brinis
Hafidha Ounaïssa
Moufida Kalâï
Mokhtar Houcine
Belgacem Bouallègue
Fethi Kallel
Abdelwaheb Goueder
Belgacem M'Rabti
Amara Ben Youssef
Essia Henana
Ali Loukil
Héchemi Ben Lakhel
Hamed Ben Aneur
Hamed Mestiri

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

MEDICAMENTS

Arrêté du ministre de la santé publique du 17 février 1987, fixant la composition et le fonctionnement de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine.

Le ministre de la santé publique ;

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglant les substances vénéneuses ;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques ;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine et notamment son article premier.

Arrête :

Article premier. — La composition et le fonctionnement de la commission d'agrément pour l'octroi d'une licence d'exploitation des établissements de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine sont fixés par les dispositions du présent arrêté.

Art.2. — La composition de la commission d'agrément, sus-mentionnée, est fixée ainsi qu'il suit :

Président : Le ministre de la santé publique ou son représentant.

Rapporteur : Le directeur de la pharmacie et du médicament.

Membres : Le président du conseil de l'Ordre des pharmaciens ;

Le président du conseil de l'Ordre des médecins ;

— Le président du conseil de l'Ordre des chirurgiens dentistes ;

— Le responsable du laboratoire de contrôle des médicaments ;

— Le directeur de l'unité juridique et du contentieux ;

— Le représentant de l'I.N.NOR.P.I. ;

— Le représentant de la direction générale de l'industrie au ministère de l'industrie et du commerce ;

— Un professeur ou un maître de conférence agrégé de la faculté de pharmacie ;

— Un professeur ou un maître de conférences agrégé d'une des facultés de médecine.

Les membres de cette commission sont désignés nominativement par décision du ministre de la santé publique.

Le ministre de la santé publique peut, en outre, faire appel à toute personne compétente dans le domaine.

Des membres suppléants sont désignés par le ministre de la santé publique sur proposition des administrations et organismes concernés, pour participer aux travaux de la commission, en cas d'empêchement des membres titulaires.

Art.3. — L'avis de la commission est émis à la majorité des membres présents. En cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

Art.4. — La commission est convoquée par son président chaque fois qu'il est nécessaire.

Art.5. — La commission doit se prononcer dans un délai n'excédant pas les 2 mois à compter de la date de sa saisine.

Tunis, le 17 février 1987

Le ministre de la santé publique
SOUAD LYAGOURI OUAHCHI

VU

Le Premier ministre
RACHID SFAR

Annexe 4 : Code des Sociétés Commerciales (SARL)

LIVRE TROIS
LES SOCIÉTÉS À RESPONSABILITÉ LIMITÉE

Titre Premier
Dispositions Générales

Article 90

La société à responsabilité limitée est constituée entre deux ou plusieurs personnes qui ne supportent les pertes que jusqu'à concurrence de leurs apports.

Lorsque la société à responsabilité limitée ne comporte qu'un seul associé elle est dénommée "société unipersonnelle à responsabilité limitée". Cet associé exerce les mêmes pouvoirs dévolus au gérant de la société conformément aux dispositions prévues par le présent livre.

Article 91

La société est désignée par une dénomination sociale qui peut comprendre les noms de certains associés ou de l'un d'eux. Cette dénomination sociale doit être précédée ou suivie immédiatement par la mention "S.A.R.L." et de l'énonciation du capital social.

Si la société est unipersonnelle, la mention sera "S.U.A.R.L." suivie de l'énonciation du capital social.

La société ne peut se faire désigner par une dénomination sociale identique à celle d'une société préexistante ou présentant avec celle-ci une ressemblance de nature à induire les tiers en erreur.

Dans ce cas, chaque intéressé peut saisir le tribunal compétent afin de faire cesser cette ressemblance et ce sans préjudice de la réparation du dommage subi.

Article 92 (Modifié par la loi n° 2005-12 du 26 janvier 2005 et par l'article 12 de la loi n°2007-69 du 27 décembre 2007).

Le capital de la société à responsabilité limitée est fixé par son acte constitutif. Le capital social est divisé en parts sociales à valeur nominale égale.

Titre Deux

La Société A Responsabilité Limitée

Sous-titre premier

De la constitution de la société à responsabilité limitée

Article 93

Le nombre des associés d'une S.A.R.L. ne peut être supérieur à cinquante. Si la société vient à comprendre plus de cinquante associés, elle devra dans un délai d'un an être transformée en société par action à moins que le nombre des associés ne soit ramené à cinquante ou moins dans le délai sus-indiqué.

A défaut, tout intéressé peut demander la dissolution judiciaire de la société.

Toutefois, le tribunal saisi de l'action en dissolution pourra accorder un délai supplémentaire afin de permettre aux associés de se conformer aux dispositions de l'alinéa premier du présent article.

Si toutes les parts sociales d'une société à responsabilité limitée se trouvent réunies entre les mains d'une seule personne, celle-ci se transforme en une société unipersonnelle à responsabilité limitée.

Article 94

Sous peine de nullité, ne peuvent prendre la forme d'une société à responsabilité limitée les sociétés d'assurance, les banques et autres institutions financières, les établissements de crédit et d'une façon générale toute société à laquelle la loi impose de prendre une forme déterminée.

Article 95

La société à responsabilité limitée de nationalité tunisienne doit obligatoirement avoir son siège social en Tunisie.

Article 96

La société à responsabilité limitée est constituée par un écrit conformément aux dispositions de l'article 3 du présent code qui doit être signé par tous les associés ou par leurs mandataires justifiant d'un pouvoir spécial.

L'acte constitutif doit comporter les mentions suivantes :

1) pour les personnes physiques : les noms, prénoms et état civil, domicile et nationalité et pour les personnes morales : la dénomination sociale, la nationalité et le siège social.

2) l'objet social.

3) la durée de la société.

4) le montant du capital de la société ainsi que la répartition des parts qui le représentent ainsi que l'indication de l'institution bancaire ou financière habilitée à recevoir les apports en numéraire.

5) la répartition des apports en numéraire et en nature ainsi que l'évaluation de ces derniers.

6) le cas échéant, le ou les gérants.

7) les modalités des libérations.

8) la date de clôture des états financiers" ⁽¹⁾ annuels.

Article 97 (Dernier alinéa modifié par l'article 16 de la loi n°2007-69 du 27 décembre 2007)

La société à responsabilité limitée n'est constituée définitivement que lorsque les statuts mentionnent que toutes les parts représentant des apports en numéraires ou en nature, ont été réparties entre les associés et que leur valeur a été totalement libérée.

Les fondateurs doivent mentionner expressément dans les statuts que ces conditions ont été respectées.

(1) Le terme a été modifié par l'article 3 de la loi n° 2005-65 du 27 juillet 2005.

L'apport en société peut être en industrie. L'évaluation de sa valeur et la fixation de la part qu'il génère dans les bénéfiques, se font de commun accord entre les associés dans le cadre de l'acte constitutif. Cet apport n'entre pas dans la composition du capital de la société.

Article 98

Les fonds provenant de la libération des parts sociales sont déposés auprès d'un "établissement bancaire" ⁽¹⁾. Le gérant ne pourra retirer ces fonds ou en disposer qu'après l'accomplissement de toutes les formalités de constitution de la société et son immatriculation au registre de commerce.

Si la société n'est pas constituée dans le délai de six mois à compter de la date du dépôt des fonds, tout apporteur pourra saisir le juge des référés afin d'obtenir l'autorisation de retirer le montant de ses apports. Si les apporteurs décident ultérieurement de constituer la société, il sera procédé à un nouveau dépôt des fonds dans les mêmes conditions.

Article 99

Si la participation en capital est en monnaie étrangère, sa valeur en dinars tunisiens est déterminée au taux de change ayant cours le jour de la libération de l'apport.

Article 100

L'acte constitutif de la société doit comporter une évaluation de tout apport en nature.

L'évaluation de l'apport en nature doit être faite par un commissaire aux apports qui doit être désigné à l'unanimité des associés, ou à défaut par ordonnance sur requête rendue par le président du tribunal de première instance dans le ressort duquel est situé le siège de la société. Cette ordonnance est rendue à la demande du futur associé le plus diligent.

Toutefois, les associés peuvent décider à la majorité des voix de ne pas recourir à un commissaire aux apports si la valeur de chaque apport en nature ne dépasse pas la somme de trois mille dinars.

(1) Le terme a été modifié par l'article 3 de la loi n° 2005-65 du 27 juillet 2005.

Au cas où un commissaire aux apports n'aura pas été désigné, les associés sont solidairement responsables à l'égard des tiers de la valeur attribuée aux apports en nature lors de la constitution de la société.

L'action en responsabilité se prescrit par un délai de trois ans à compter de la date de constitution.

Article 101

Il est interdit à une société à responsabilité limitée d'émettre ou de garantir des valeurs mobilières. Toute décision contraire est considérée nulle.

Article 102

Les parts sociales ne peuvent être représentées par des titres négociables. Toute décision contraire est nulle.

Article 103

La société n'est valablement constituée qu'après son immatriculation au registre du commerce.

Tant qu'elle n'est pas immatriculée au registre du commerce, la société est considérée comme une société à responsabilité limitée en cours de constitution et elle reste soumise au régime de la société en nom collectif de fait.

Article 104

Est nulle toute société à responsabilité limitée constituée en violation des articles 93 à 100 du présent code.

La nullité ne peut être opposée aux tiers par les associés.

L'action en nullité se prescrit par un délai de trois ans à partir de la constitution de la société qui sera considérée comme une société en nom collectif de fait.

Article 105

Lorsque la nullité de la société est prononcée en vertu d'un jugement ayant acquis l'autorité de chose jugée, il est procédé à sa liquidation conformément aux dispositions des statuts et de la loi en vigueur.

Article 106

Les gérants et les associés auxquels la nullité est imputable sont solidairement responsables envers les autres associés et les tiers du dommage résultant de l'annulation.

L'action en responsabilité se prescrit par trois ans à partir du jour où la décision d'annulation a acquis l'autorité de chose jugée.

L'action en responsabilité cesse d'être recevable lorsque la cause de la nullité a cessé d'exister le jour où le tribunal statue sur le fond en première instance, ou si la nullité a été couverte dans le délai imparti par le Juge.

Les frais de poursuite occasionnés par les actions en annulation seront supportés par les défendeurs.

Article 107

Toute nullité est couverte par la régularisation de sa cause.

L'action en nullité est éteinte lorsque la cause de la nullité a cessé d'exister et cela même le jour où le tribunal statue sur le fond en première instance, sauf si la nullité est fondée sur l'illicite de l'objet social.

Si, pour couvrir une nullité, une assemblée doit être convoquée ou une consultation des associés doit être effectuée, et s'il est justifié d'une convocation régulière de cette assemblée, le tribunal accorde le délai nécessaire pour que les associés puissent procéder à la régularisation.

Le tribunal saisi d'une action en nullité peut, même d'office, fixer un délai pour permettre de couvrir la nullité. Il ne peut prononcer la nullité moins de trois mois après la date de l'exploit introductif d'instance.

Article 108

Lorsque la nullité de la société ou des délibérations postérieures est fondée sur une violation des règles de publicité, toute personne ayant intérêt à la régularisation peut mettre la société en demeure d'y procéder dans le délai de trente jours.

A défaut de régularisation dans ledit délai, tout intéressé peut demander au juge des référés la désignation d'un mandataire chargé d'accomplir les formalités.

Annexe 5 : Décret 79-831

Par décret n° 79-835 du 8 octobre 1979

Monsieur Chedly Jebali, Commandant de la Garde Nationale est chargé des fonctions de Sous-Directeur à la Sous-Direction de la Circulation à la Direction de la Garde Nationale.

Par décret n° 79-836 du 8 octobre 1979

Monsieur Brahim Ben Toumi Ghaouali commandant de la Garde Nationale est chargé des fonctions de Sous-Directeur à la Sous-Direction de la Sécurité Publique à la Direction de la Garde Nationale.

Par décret n° 79-837 du 8 octobre 1979

Monsieur Béchir Ben Salem Brahem Capitaine de la Garde Nationale est chargé des fonctions de chef de Service du Bataillon à la Sous-Direction de l'In-

tervention à la Direction Générale de la Garde Nationale.

Par décret n° 79-838 du 8 octobre 1979

Monsieur Chedly Ben Othman Layoumi Capitaine de la Garde Nationale est chargé des fonctions de chef de Service des Unités territoriales à la Sous-Direction de la Sécurité publique à la Direction Générale de la Garde Nationale.

Par décret n° 79-839 du 8 octobre 1979

Monsieur Abdellatif Seghajer Sayhi Capitaine de la garde Nationale est chargé des fonctions de chef de service des frontières terrestres à la Sous-Direction des Frontières à la Direction de la Garde Nationale.

Ministère de la Santé Publique

MEDICAMENTS VETERINAIRES

Décret N° 79-831 du 28 septembre 1979, déterminant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments vétérinaires et du contrôle de leur qualité, de leur conditionnement, étiquetage, dénomination ainsi que des modalités de demande de visa.

Nous, Habib Bourguiba, Président de la République Tunisienne;

Vu la loi N° 78-23 du 8 mars 1978, organisant la Pharmacie Vétérinaire et notamment les articles 10, 13 et 17;

Vu la loi n° 69-54 du 28 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, portant organisation des professions pharmaceutiques;

Vu l'avis des Ministres de l'Agriculture et de la Santé publique;

Vu l'avis du Tribunal Administratif;

Décrétons :

Article Premier. — On entend par fabrication de produits pharmaceutiques vétérinaires toutes les opérations de production d'un médicament, notamment le traitement des matières premières utilisées, la composition du mélange, la mise en forme pharmaceutique du médicament, son conditionnement et l'apposition des étiquettes.

Sont aussi considérés comme fabrication, la division, le changement de conditionnement ou de présentation des médicaments vétérinaires.

On entend par matières premières toutes les substances actives ou inactives entrant dans la fabrication des médicaments qu'elles restent inchangées ou qu'elles soient modifiées au cours de la fabrication.

On entend par lot de fabrication l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'un même cycle de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

On entend par numéro de lot de fabrication l'inscription numérique alphabétique ou alphanumérique qui identifie le lot de médicament auquel il appartient et permet de connaître le cas échéant, toute la série d'opérations de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa production.

On entend par contrôle de la qualité des médicaments toutes les opérations et mesures visant à assurer la production de lots uniformes de médicaments conformes aux spécifications prescrites d'identité, d'activité, de pureté et autres critères requis.

DES OBLIGATIONS DES FABRICATIONS

Art. 2. — La demande d'exploitation d'un établissement de préparation de médicaments vétérinaires prévus à l'article 8 de la loi sus-visée N° 78-23 du 8 mars 1978 doit être adressée en double exemplaire au Ministère de la Santé Publique.

Art. 3. — Les titulaires de la licence d'exploitation prévue à l'article 8 de la loi sus-visée n° 78-23 du 8 mars 1978 sont tenus :

1) de veiller à ce que les opérations autorisées s'effectuent dans les conditions sanitaires irréprochables tant en ce qui concerne les personnes que les locaux et l'outillage.

2) de veiller à ce que les locaux ne servent pas à d'autres fins pendant le cours des opérations autorisées.

3) de veiller à ce que les locaux, le matériel et l'appareillage destinés à la fabrication, au transport et à la conservation des matières premières, produits semi-fabriqués, produits finis ne puissent pas altérer la nature de ceux-ci.

4) de veiller personnellement ou de confier à un responsable pharmacien ou vétérinaire autorisé à cet effet conformément à la loi n° 73-55 du 3 août 1973 telle que modifiée par la loi n° 76-62 du 12 juillet 1976 organisant les professions pharmaceutiques, la surveillance effective des opérations prévues à l'article 5 ci-dessous.

5) de disposer d'un effectif suffisant de techniciens qualifiés pour conduire les opérations de fabrication.

6) de disposer d'un laboratoire de contrôle de la qualité avec un effectif suffisant de techniciens qualifiés. Ce laboratoire doit être équipé du matériel nécessaire pour procéder à toutes les analyses de la qualité de la production.

Art. 4. — Les pharmaciens ou vétérinaires responsables doivent consacrer leur activité professionnelle exclusivement à l'exploitation de leur laboratoire de produits pharmaceutiques vétérinaires.

Il leur est interdit d'exercer une activité autre que celle pour laquelle ils ont été autorisés.

Art. 5. — Les pharmaciens ou vétérinaires titulaires de la licence d'exploitation d'un laboratoire de fabrication de médicaments vétérinaires sont tenus :

1) d'analyser ou de faire analyser sous leur surveillance effective les matières premières utilisées pour la fabrication.

2) de prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter les substitutions ou les souillures des matières premières, des produits semis finis ou des produits finis.

3) de surveiller la qualité de la fabrication à tous ses stades y compris la surveillance du conditionnement et l'apposition des étiquettes.

4) d'analyser ou de faire analyser sous leur surveillance effective le lot déterminé conformément à la méthode déposée et agréée lors de l'enregistrement.

5) de tenir à jour un document pour chaque lot de fabrication.

Ce document, doit comprendre le nom du médicament et sa forme pharmaceutique, la quantité fabriquée, la date du début et de la fin de fabrication, le numéro d'identification du lot, la composition, la quantité de matières premières utilisées avec le numéro de contrôle analytique de chaque composant entrant dans la fabrication, la signature datée du responsable de la fabrication ainsi que le compte rendu d'analyses signé par le responsable du contrôle de la qualité indiquant si le lot est conforme aux spécifications établies et l'indication de la décision d'acceptation ou de rejet par le responsable du contrôle résumée par les mots « conforme » ou « non conforme ».

Art. 6. — Les titulaires de la licence d'exploitation sont tenus de veiller à ce que le médicament vétérinaire qu'ils fournissent soit conditionné et scellé de telle sorte que le conditionnement ou le récipient renfermant les médicaments ne puisse être ouvert sans endommager le scellé de façon apparente.

Ils sont tenus de ne livrer le médicament vétérinaire que lorsque la qualité et la conformité en aient été attestées par le laboratoire de contrôle.

Art. 7. — Tout manquement grave à une des obligations incombant au fabricant constaté par l'inspection des pharmacies peut entraîner le retrait de la licence.

Le retrait est prononcé à titre provisoire par arrêté du Ministre de la Santé Publique sur avis conforme selon les cas du Conseil de l'Ordre des pharmaciens ou du Conseil de l'Ordre des Vétérinaires. Toutes les pièces du dossier y compris les déclarations écrites de l'intéressé sur les faits qui lui sont reprochés sont communiquées au Conseil de l'Ordre concerné.

Art. 8. — Tous les dossiers de fabrication de lots ainsi que des échantillons représentatifs de chaque lot doivent être conservés à la disposition des autorités compétentes pendant la période de validité du médicament.

Les échantillons doivent être convenablement conservés et leur nombre doit être suffisant pour procéder utilement, si nécessaire, à des contrôles de qualité.

DE LA PRESENTATION ET DE LA DENOMINATION

Art. 9. — Le récipient, l'emballage externe et éventuellement la notice des médicaments vétérinaires tels que définis aux articles 1, 2, 3 et 4 de la loi organisant la pharmacie vétérinaire doivent porter en caractères lisibles les indications suivantes :

1) La dénomination du médicament qui, sauf en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques vétérinaires, doit être la dénomination commune, la dénomination scientifique ou la formule assorties d'une marque ou du nom du fabricant.

Lorsque, pour les spécialités pharmaceutiques, la dénomination spéciale est un nom de fantaisie, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, chaque fois qu'elle existe ou à défaut celle de la pharmacopée ou la dénomination scientifique du ou des principes actifs doivent figurer en caractères très apparents au dessous du nom de fantaisie.

2) La forme pharmaceutique et la mention « Usage Vétérinaire ».

3) Le nom et l'adresse du fabricant.

4) Le numéro du visa d'autorisation de mise sur le marché du produit.

5) La composition qualitative et quantitative en principe actifs par unité de prise ou en pourcentage selon la forme pharmaceutique.

6) Les espèces animales auxquelles le médicament est destiné, le mode et la voie d'administration ainsi que les contre-indications devant être portées à la connaissance des utilisateurs, les taux et produits de dilution pour les prémélanges.

7) Le temps d'attente s'il y a lieu.

8) La date limite d'utilisation et les conditions particulières d'utilisation et de conservation s'il y a lieu.

9) Le numéro de lot de fabrication.

10) Le nombre d'unités thérapeutiques ou à défaut la contenance du récipient.

S'appliquent en outre aux médicaments les dispositions spéciales d'étiquetage prévues par la loi susvisée n° 69-54 du 26 juillet 1969.

Lorsque le médicament est présenté en ampoules ou autres petits récipients l'ensemble de ces indications doit figurer sur les emballages extérieurs. Ces ampoules ou récipients peuvent ne porter que les indications suivantes : dénomination du médicament, numéro du lot de fabrication, date de péremption, la mention « usage vétérinaire » et la voie d'administration.

Art. 10. — Les aliments médicamenteux préparés à l'avance ou extemporanément doivent être présentés dans des sacs de couleur bleue portant imprimés sur les deux faces en lettres très apparentes d'au moins quatre centimètres de hauteur la mention « aliments médicamenteux ».

De plus les dispositions spéciales d'étiquetage prévues à l'article précédent doivent figurer sur une étiquette cousue au sac.

VISA D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Art. 11. — Toute demande de visa d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire tel que défini aux articles 1, 2, 3 et 4 de la loi organisant la pharmacie vétérinaire doit être adressée en double exemplaires au Ministère de la Santé Publique et doit mentionner :

1) Le nom et l'adresse du fabricant ou de l'importateur.

2) La dénomination du médicament vétérinaire.

3) La forme pharmaceutique et la contenance des modèles destinés à la mise sur le marché ainsi que la nature ou la composition du récipient.

4) La formule de préparation ainsi que la composition intégrale du médicament soit par unités de prise ou en pourcentage, énoncés en termes usuels pour tous les éléments et à l'exclusion des formules chimiques brutes ou élémentaires; pour les produits biologiques la composition en substances utiles est complétée par les résultats d'un tirage biologique exprimés en unités internationales quand elles existent.

5) Les modes et voies d'administration, les indications thérapeutiques, les contre-indications et effets secondaires ainsi que le temps d'attente ou l'indication qu'aucun temps d'attente n'est nécessaire.

6) La posologie pour les différentes espèces animales auxquelles le médicament est destiné ainsi que les taux et produits de dilution pour les prémélanges.

7) La durée de conservation proposée et les précautions particulières de conservation et d'emploi s'il y a lieu.

8) L'indication des lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et pour les produits importés des lieux de distribution.

9) Pour les médicaments vétérinaires importés une attestation des autorités sanitaires du pays où sont fabriqués ces médicaments certifiant que ces produits sont vendus sous la même forme et la même composition dans le pays d'origine.

10) Prix proposés par le fabricant et pour les médicaments importés une attestation des prix pratiqués dans le pays d'origine.

11) Le texte du projet d'étiquetage et du prospectus.

12) Cinq échantillons modèle vente du produit.

Art. 12. — Toute demande de visa doit être accompagnée d'un dossier technique comprenant :

1) La description du mode et des conditions de fabrication du médicament.

2) La description des techniques de contrôle des matières premières, du produit fini et si nécessaire en cours de fabrication ainsi que l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques.

3) Les comptes-rendus des études pharmacotoxicologiques. Dans le cas de la vérification du temps d'attente les essais doivent porter particulièrement sur le métabolisme des principes actifs chez les animaux d'expérience et notamment sur le mode et la durée d'élimination des dites principes actifs.

Il doit être indiqué ci-après administration du médicament dans les conditions normales d'emploi et respect du temps d'attente indiqué, les denrées alimentaires en provenance des animaux traités contiennent ou non des résidus pouvant présenter un danger pour la santé du consommateur ou des effets susceptibles d'être à l'origine d'une infraction à la législation sur les fraudes ou d'entraver le contrôle sanitaire des denrées provenant des animaux auxquels le médicament a été administré.

4) Les études cliniques ainsi que les conclusions relatives notamment :

a) aux espèces animales concernées.

b) à l'innocuité dans les conditions normales d'emploi et à son effet thérapeutique.

c) à la posologie et à la durée de traitement et de la période d'observation.

d) aux indications, contre-indications et effets secondaires indésirables, aux interactions constatées éventuellement avec d'autres médicaments.

e) aux conditions normales et particulières de prescription, de délivrance et d'emploi.

f) aux risques cliniques de surdosage.

Le contrôle des techniques de contrôle des matières premières et du produit fini ainsi que celui des études pharmacotoxicologiques et cliniques présentées par les laboratoires fabricants sont effectués, si nécessaire, par des experts désignés par le Ministre de la Santé Publique.

Art. 13. — Par dérogation à l'article 12 ci-dessus le demandeur peut être dispensé des études pharmacotoxicologiques et cliniques lorsque la demande concerne un médicament vétérinaire figurant à la pharmacopée en vigueur dans le pays.

Il en est de même pour les aliments médicamenteux préparés à l'avance dont la fabrication respecte les conditions d'utilisation du prémélange.

Art. 14. — Tout changement du titulaire du visa d'autorisation de mise sur le marché est subordonné à la décision du Ministre de la Santé Publique, après avis du Ministre de l'Agriculture.

PRELEVEMENT D'ECHANTILLONS

Art. 15. — Pour s'assurer de la conformité des médicaments vétérinaires, il peut être procédé à des prélèvements d'échantillons par les inspecteurs pharmaciens. Les quantités prélevées doivent être le double des quantités minimales nécessaires pour procéder utilement à des contrôles.

Les échantillons destinés aux laboratoires de contrôle sont rassemblés dans des sachets scellés munis d'une étiquette précisant le nom du médicament, le N° de lot de fabrication, le nom et l'adresse du détenteur du produit prélevé, la date du prélèvement et son motif ainsi que le nom de l'inspecteur préleveur.

Ces prélèvements ne donnent lieu à aucun paiement à la charge de l'Etat.

PUBLICITE

Art. 16. — La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est soumise à l'octroi préalable d'une autorisation du Ministre de la Santé Publique après avis de la commission des visas prévue à l'article 11 de la loi sus-visée n° 78-23 du 8 mars 1978.

La publicité auprès du public en faveur des médicaments vétérinaires qui doivent être prescrits sur ordonnance est interdite.

Art. 17. — Toute publicité, sous quelques formes que ce soit, en faveur des médicaments vétérinaires dont la mise sur le marché n'a pas été autorisée est interdite.

Art. 18. — Est interdite la remise directe ou indirecte de primes, d'objets ou produits quelconques aux personnes habilitées à prescrire, à détenir ou à délivrer des médicaments vétérinaires.

Il est de même interdit de consentir des avantages matériels directs ou indirects autres que les conditions tarifaires autorisées.

Sont toutefois autorisés au profit d'établissements publics les dons destinés à encourager la recherche

et l'enseignement, sous réserve de déclaration préalable au Ministre de la Santé Publique et au Ministre de l'Agriculture.

Art. 19. — Les Ministres de l'Agriculture et de la Santé Publique sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret qui sera

publié au Journal Officiel de la République Tunisienne.

Fait au Palais de Carthage, le 28 septembre 1979

Le Président de la République Tunisienne
Habib Bourguiba

Ministère des Transports et des Communications

NOMINATIONS

Par décret n° 79-840 du 8 octobre 1979

Monsieur Mohamed Ketari Inspecteur en Chef est chargé des fonctions de Sous-Directeur des Etudes et Programmes à la Direction des Services Financiers du Ministère des Transports et des Communications.

Par décret n° 79-841 du 8 octobre 1979

Monsieur Ezzedine Ben Salem, Inspecteur Central est chargé des fonctions de Sous-Directeur des Affaires Commerciales à la Direction Commerciale du Ministère des Transports et des Communications.

Par décret n° 79-842 du 8 octobre 1979

Monsieur Mohamed Jameleddine Ben Aba, Inspecteur en Chef, est chargé des fonctions de Sous-Directeur de la Prospection des Commandes et de la Comptabilité à la Direction des Travaux Neufs et de l'Équipement du Ministère des Transports et des Communications.

Par décret n° 79-843 du 8 octobre 1979

Monsieur Ali Bani, Inspecteur Central, est chargé des fonctions de Sous-Directeur des Affaires Sociales et Culturelles à la Direction des Affaires Générales et de l'Animation et Culturelle du Ministère des Transports et des Communications.

Par décret n° 79-844 du 8 octobre 1979

Monsieur Mohamed Chamekh, Ingénieur Principal est chargé des fonctions de Sous-Directeur de l'Exploitation à la Direction Commerciale du Ministère des Transports et des Communications.

Par décret n° 79-845 du 8 octobre 1979

Monsieur Abdelhamid Charfi, Inspecteur Central est chargé des fonctions de Sous-Directeur de l'Exploitation à la Direction des Services Financiers du Ministère des Transports et des Communications.

TRANSPORTS EN COMMUN

Arrêté du Ministre des Transports et des Communications du 28 septembre 1979, relatif aux modalités de délivrance et de renouvellement de l'autorisation préalable pour les services publics réguliers de transports en commun de personnes.

Le Ministre des Transports et des Communications;

Vu la loi n° 78-40 du 6 juillet 1978, portant réglementation des transports publics et transports privés en commun de personnes et notamment son article 1er;

Vu le décret n° 78-1127 du 28 décembre 1978, portant réglementation des transports publics et transports privés en commun de personnes et notamment ses articles 8 et 10;

Vu le décret n° 74-49 du 28 janvier 1974, fixant les attributions du Ministère des Transports et des Communications;

Arrête :

Article Premier. — L'autorisation prévue par l'article 8 du décret sus-visé n° 78-1127 du 28 décembre 1978, est délivrée dans les conditions définies au présent arrêté.

Art. 2. — La demande d'autorisation doit être présentée sur papier timbré. Elle doit faire connaître :

1) Les nom, prénom, date et lieu de naissance, nationalité et domicile du demandeur, et s'il s'agit d'une personne morale, sa dénomination sociale et son capital et le siège principal de son établissement ainsi que les nom, prénom, date et lieu de naissance, nationalité et domicile de son représentant légal.

2) Les itinéraires à desservir.

3) Les jours et heures de départ et d'arrivée pour les services publics réguliers.

4) Les lieux et conditions de stationnement.

5) Le nombre de véhicules qui doivent être mis en service et le nombre maximum des places qu'ils contiennent.

6) Les principales dimensions des véhicules, la charge maximum par essieu.

A cette demande doit être joint un extrait du dossier judiciaire de l'intéressé ou s'il s'agit d'une personne morale, de celui de son représentant légal.

Art. 3. — L'autorisation est délivrée, suivant le cas par arrêté du Ministre des Transports et des Communications ou du Président de la Commune. Cet arrêté fixe les conditions spéciales auxquelles l'autorisation est accordée, détermine, notamment la charge maximum par essieu des véhicules et les dispositions spéciales à observer en ce qui concerne la conservation des voies publiques et la sécurité de la circulation en général.

Art. 4. — L'autorisation est valable pour une période de cinq (5) ans au maximum, renouvelable.

Art. 5. — L'autorisation peut être retirée dans les cas suivants :

a) si son titulaire n'a pas, dans le mois qui suit la notification de l'autorisation, justifié de son inscription au registre du commerce et à la patente.

b) si son titulaire n'a pas respecté les clauses du cahier des charges.

c) si son bénéficiaire contrevient aux prescriptions des textes législatifs et réglementaires pris en matière de transport public de personnes.

d) pour des motifs d'ordre public.

Tunis, le 28 septembre 1979

Le Ministre des Transports et des Communications
Abdelhamid SASSI

VU

Le Premier Ministre
Hédi NOUIRA

Annexe 6 : Décret 90-1400

Par décret n° 90-1453 du 10 septembre 1990.

Monsieur Hellali Ahmed Bakir, professeur de l'enseignement supérieur est maintenu en activité après atteinte de l'âge de mise à la retraite conformément au tableau suivant :

Nom et prénom	Grade	Etablissement	Date de naissance	Date de mise à la retraite	Date de mise à la retraite après la période de maintien
Hellali Ahmed Bakir	Professeur d'enseignement supérieur	Institut supérieur de théologie	1er juin 1928	1er octobre 1990	1er octobre 1991

MINISTERE DE LA CULTURE ET DE L'INFORMATION

TRANSFORMATION D'EMPLOIS

Décret n° 90-1454 du 10 septembre 1990, portant transformation d'emplois au ministère de la culture et de l'information.

Le Président de la République.

Vu la loi n° 83-112 du 12 décembre 1983, portant statut général des agents de l'Etat, des collectivités publiques locales et des établissements publics à caractère administratif;

Vu la loi n° 88-195 du 31 décembre 1988, portant loi des finances pour la gestion 1989;

Vu le décret n° 82-1637 du 25 décembre 1982, portant organisation du ministre de l'information;

Sur proposition du ministre de la culture et de l'information;

Vu l'avis du ministre de l'économie et des finances;

Décète :

Article premier. — Est réalisée au ministère de la culture et de l'information des emplois suivants (article 30);

Emplois créés :

Attaché de presse : 1

Emploi créé :

Secrétaire de direction : 1

Art. 2. — Les ministres de l'économie et des finances et de la culture et de l'information sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution du présent décret qui sera publié au *Journal officiel de la République tunisienne*.

Tunis, le 10 septembre 1990

ZINE EL ABIDINE BEN ALI

NOMINATION

Par arrêté du ministre de la culture et de l'information du 12 septembre 1990

Monsieur Mongi Jelaiel, sous-directeur au ministère de l'économie et des finances, est désigné en qualité d'administrateur représentant l'Etat au conseil d'administration de la société tunisienne de diffusion en remplacement de Madame Monia Jatlaoui.

MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

MEDICAMENTS

Décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination ainsi que la publicité y afférente.

Le Président de la République;

Sur proposition du ministre de la santé publique;

Vu la loi n° 61-15 du 31 mai 1961, relative à l'inspection des pharmacies et autres entreprises pharmaceutiques;

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, organisant les professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment son article 40;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine et notamment son article 3;

Vu le décret n° 82-1479 du 22 novembre 1982, instituant l'obligation d'informer le public contre l'usage abusif et incontrôlé des médicaments et notamment son article 2;

Vu l'avis du tribunal administratif;

Décète :

CHAPITRE PREMIER

Des règles de bonne pratique de fabrication, du contrôle de la qualité et du conditionnement

Article premier. — La fabrication de toute spécialité pharmaceutique destinée à être commercialisée est soumise aux règles de bonne pratique de fabrication, de contrôle de la qualité et du conditionnement fixées à l'annexe ci-jointe au présent décret.

CHAPITRE II

De l'étiquetage

Art. 2. — Toute spécialité pharmaceutique délivrée au public doit être accompagnée d'une notice interne et d'une étiquette, conformément aux dispositions des articles 16 et 17 de la loi,

visée, n° 69-54 du 26 juillet 1969, sur les produits contenant des substances inscrites aux tableaux A, B et C, et des dispositions du décret, sus-visé, n° 82-1479 du 22 novembre 1982.

L'étiquetage doit indiquer :

- a) Pour l'étiquetage ou l'emballage primaire ou interne
 - 1) la dénomination de la spécialité;
 - 2) le dosage unitaire en principes actifs;
 - 3) les modes et voies d'administration, s'il y a lieu;
 - 4) la date de péremption;
 - 5) le numéro du lot de fabrication.
- b) Pour la notice interne :
 - 1) la dénomination de la spécialité;
 - 2) le dosage unitaire en principes actifs;
 - 3) la composition de la spécialité;
 - 4) la forme pharmaceutique;
 - 5) les modes et voies d'administration;
 - 6) les indications thérapeutiques proposées, les contre-indications, les effets indésirables ainsi que les précautions d'emploi;
 - 7) les interactions médicamenteuses et les indications thérapeutiques, le cas échéant;
 - 8) la posologie usuelle;
 - 9) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;
 - 10) l'adresse du fabricant;
 - 11) l'information destinée au public contre l'usage abusif et incontrôlé des médicaments;

Art. 3. — Dans le cas où la spécialité comporte un emballage secondaire ou externe, ce dernier doit comporter outre les indications 1, 2, 3, 4, 8, 9 et 11 exigées pour la notice interne les mentions suivantes :

- le prix de vente au public;
- le numéro du lot et la date de fabrication;
- la date de péremption.

CHAPITRE III De la dénomination

Art. 4. — La dénomination du médicament peut être :

- soit une dénomination commerciale assortie de la dénomination commune internationale;
- soit la dénomination commune internationale du principe actif, assortie ou non du nom du fabricant;
- soit la dénomination scientifique du principe actif, assortie ou non du nom du fabricant.

Sans préjudice de l'application de la législation en vigueur relative aux marques de fabrique de commerce et de service, la dénomination commerciale éventuelle du médicament doit être choisie de façon à éviter toute confusion avec des dénominations communes internationales ou d'autres dénominations enregistrées, et ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés de la spécialité pharmaceutique.

Art. 5. — Toutes les inscriptions prévues aux articles 2, 3 et 4 du présent décret doivent être faites en caractères indélébiles, lisibles et apparents.

CHAPITRE IV De la publicité

Section 1 : Dispositions générales

Art. 6. — On entend par publicité des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, toute action visant à promouvoir directement ou indirectement la prescription et la dispensation de ces produits.

Art. 7. — La publicité, quelque soit son support, ne doit pas présenter un inconvénient pour la santé publique. Elle doit

respecter les caractéristiques du médicament telles que définies dans la fiche signalétique.

Art. 8. — La fiche signalétique doit comporter notamment :

- 1 — La dénomination de la spécialité;
- 2 — La ou les formes pharmaceutiques, et leurs présentations;
- 3 — La formule avec les dénominations communes internationales et les doses unitaires des principes actifs;
- 4 — La voie d'administration, le mode d'emploi et la posologie;
- 5 — Le classement éventuel de la spécialité au regard du régime des substances vénéneuses;
- 6 — Les indications thérapeutiques, les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses conformément à l'autorisation de mise sur le marché;
- 7 — Les précautions particulières d'emploi et celles à prendre en cas d'emploi prolongé;
- 8 — L'indication des phénomènes toxiques et des accidents d'intolérance possibles;
- 9 — Les risques de pharmacodépendance, s'il y a lieu;
- 10 — Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché;
- 11 — Toutes autres mentions imposées, le cas échéant, par l'autorisation de mise sur le marché;
- 12 — Le prix de vente au public et le coût du traitement journalier.
- 13 — le nom ou la raison sociale et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et le cas échéant, du fabricant.

Section 2 : du visa de publicité

Art. 9. — Seuls les produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, en application de la loi sus-visée n° 85-91 du 22 novembre 1985, peuvent faire l'objet d'une publicité.

Aucune publicité concernant un médicament ne peut être faite sans avoir reçu au préalable, un visa à cet effet. Ce visa est délivré par le Ministre de la Santé Publique, après avis de la commission de contrôle de la Publicité, pour une durée maximale de 5 ans renouvelable. La durée de validité du visa ne peut en aucun cas dépasser celle de l'autorisation de mise sur le marché du Médicament.

La mention du numéro de visa doit être faite sur tout document et support matériel publicitaire.

La composition, les attributions et les règles de fonctionnement de la commission de contrôle de la publicité sont fixées par arrêté du Ministre de la Santé Publique.

Art. 10. — La demande de visa de publicité doit comporter :

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant;
- La dénomination de la spécialité, sa forme, le numéro et la date de l'autorisation de mise sur le marché;
- Une copie de la fiche signalétique;
- Les supports ou les projets de supports matériels à utiliser.

Pour les produits importés, il est en outre exigé une copie du visa de publicité ou d'un document équivalent, délivré par les autorités compétentes du pays d'origine.

Art. 11. — Sont dispensés du visa de publicité :

A — la publicité en faveur des spécialités pharmaceutiques auprès des professionnels de la santé, lorsqu'elle comporte les mentions de la fiche signalétique, qu'elle soit illustrée ou non, diffusée par voie de médias spécialisés, du dictionnaire ou tout recueil de même nature.

B — Les catalogues et documents similaires faisant uniquement mention des tarifs ou conditions de vente des spécialités pharmaceutiques.

Art. 12. — Les textes et documents publicitaires ou d'information dispensés du visa de publicité y compris les dictionnaires, doivent obligatoirement, en vue d'un contrôle, faire

l'objet d'un dépôt, en double exemplaires, au ministère de la Santé Publique préalablement à leur diffusion.

Art. 13. — Les publications et les éditions ultérieures doivent obligatoirement tenir compte des modifications imposées par décisions motivées du Ministre de la Santé Publique à la suite de la vérification de informations diffusées.

Art. 14. — En dehors des échantillons médicaux il est interdit aux laboratoires fabricants et aux détenteurs de produits pharmaceutiques, de donner aux médecins, aux pharmaciens, aux chirurgiens dentistes, aux sages-femmes, et généralement, à toutes personnes habilitées, à délivrer ou à appliquer des médicaments, des primes, des objets ou produits quelconques ou des avantages matériels directs ou indirects de quelque nature que ce soit. Toutefois, sont autorisés les dons destinés à encourager les recherches ou l'enseignement sous réserve de leur déclaration préalable au ministère de la santé publique.

Art. 15. — Le Ministre de la Santé publique est chargé de l'exécution du présent décret qui sera publié au *Journal Officiel* de la République Tunisienne.

Tunis, le 3 septembre 1990

ZINE EL ABIDINE BEN ALI

ANNEXE

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION CHAPITRE I : Dispositions générales

1 — Définitions

1.1 — Produits pharmaceutiques :

On entend par produit pharmaceutique : tout médicament tel que défini par la loi n° 73-55 du 3 août 1973, ou produit similaire notamment les accessoires de pansement ainsi que tout article destiné à véhiculer le médicament.

1.2 — Fabrication :

Toutes les opérations liées à la production pharmaceutique à partir de la réception des matières premières et des articles d'emballage en passant par leur transformation, leur conditionnement jusqu'à leur libération comme produit fini.

1.3 — Matières Premières :

Toute substance active ou inactive utilisée à l'exclusion des articles de conditionnement utilisés dans la fabrication d'un produit pharmaceutique.

1.4 — Article d'emballage :

Tout article utilisé pour le conditionnement et l'étiquetage d'un produit pharmaceutique.

1.5 — Spécification :

Exigence fixée pour les matières premières, les articles d'emballage, les produits semi-finis, les produits en vrac et les produits finis, concernant leurs caractéristiques physiques, chimiques et le cas échéant biologiques.

1.6 — Contrôle de qualité :

Mesures destinées à assurer la fabrication des lots de produits pharmaceutiques uniformes et conformes aux spécifications établies concernant l'identité, le dosage, la pureté et toutes autres caractéristiques.

1.7 — Quarantaine :

Etats de restriction réelle de la disponibilité de la substance à utiliser (par des moyens physiques ou par l'entremise d'un système) jusqu'à ce qu'une autorité désignée en accorde la libération.

1.8 — Produit semi-fini :

Toute substance ou mélange de substances devant passer par une ou plusieurs phases supplémentaires de fabrication pour devenir un produit en vrac.

1.9 — Produit en vrac :

Produit qui, pour devenir un produit fini doit être conditionné et libéré.

1.10 — Produit fini :

Produit qui, après être passé par toutes les phases de la fabrication et du contrôle de qualité a été libéré.

1.11 — Lot :

Quantité définie d'un produit obtenu au cours d'un ou de plusieurs processus de fabrication, de sorte qu'il soit homogène.

1.12 — Numéro de lot :

Désignation numérique, alphabétique ou alphanumérique donnée par la fabricant d'un lot dans un but d'identification.

1.13 — Date limite d'utilisation :

Date mentionnée en clair par le fabricant sur la base de la stabilité du produit pharmaceutique au delà de laquelle ce dernier ne doit pas être utilisé.

1.14 — Qualification :

L'exécution et l'enregistrement de teste sur un matériel d'équipement afin de démontrer que son aptitude à fonctionner est conforme aux exigences prévues.

1.15 — Validation :

Obtention et documentation de la preuve qu'une opération jugée fondamentale dans la fabrication, telle que la stérilisation, est fiable pour arriver au résultat prévu dans des limites définies.

1.16 — Documentation

Toutes les procédures, instructions et données écrites relatives à la production, les procédures écrites de contrôle de la qualité et les résultats de tests enregistrés, ayant trait à la fabrication d'un produit médicamenteux.

1.17 — Méthode analytique :

Description détaillée des procédures à suivre pour la réalisation des tests pour établir la conformité à une spécification.

1.18 — Assurance de qualité :

Ensemble de mesures prises pour s'assurer que les produits fabriqués possèdent les qualités attendues pour leur utilisation.

1.19 — Stérilité :

Absence totale d'organismes vivants.

Chapitre II :

Des règles de bonnes pratiques de fabrication

1 — Le personnel

1.1 — Principe :

La fabrication doit être effectuée et suivie par un personnel compétent, convenablement formé, vigilant, faisant preuve d'un bon comportement et dont les tâches sont bien définies.

1.2 — Interprétation :

1.2.1 Chaque établissement de fabrication de produits pharmaceutiques doit disposer d'un pharmacien responsable de la fabrication, un pharmacien responsable du contrôle de qualité ainsi que de plusieurs assistants dont les qualifications et les attributions sont fixées par arrêté.

1.2.2 L'établissement doit avoir un organigramme. L'étendue des responsabilités incombant à une seule et unique personne, ne doit impliquer aucun risque quant à la qualité. Le personnel à tous les niveaux doit avoir des responsabilités. Celles-ci seront consignées par écrit afin d'éviter les lacunes ou le double emploi.

1.2.3. On prendra soin de la formation continue du personnel à tous les niveaux. Le personnel doit être instruit en ce qui concerne les principes de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments, ainsi que l'exécution des tâches qui lui sont confiées. Toute autre personne (par exemple le personnel de maintenance, d'entretien et de nettoyage) — que ses obligations

amènent dans les zones de fabrication doit être instruite d'une façon semblable et surveillée en conséquence.

2. — Les locaux

2.1. Principe :

Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus de manière à :

- convenir à l'usage auquel ils sont destinés;
- permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;
- permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- empêcher la contamination du produit ou l'introduction de toute matière étrangère à ce dernier.

2.2. Interprétation :

2.2.1. En déterminant la convenance des locaux, on doit tenir compte des points suivants :

2.2.1.1. La juste proportion des locaux de travail et d'entreposage qui doivent permettre l'emplacement correct et logique des équipements et des produits afin :

- de minimiser le risque de confusion entre les différents produits pharmaceutiques et leurs constituants;
- d'éviter la contamination croisée;
- de minimiser le risque d'oubli ou d'exécution erronée de toute opération de fabrication ou de contrôle.

2.2.1.2. Les aspects physiques des locaux qui pourraient affecter la qualité des produits : les bâtiments doivent être conçus et construits de manière à empêcher la pénétration des insectes ou d'autres animaux, la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur des locaux et d'une aire à l'autre de l'usine.

Dans les zones de fabrication, les surfaces intérieures (parois, sols et plafonds) doivent être lisses et exemptes de fissures, ne doivent pas s'écailler et doivent permettre un nettoyage facile et si nécessaire la désinfection.

Les portes des aires de fabrication et de conditionnement qui donnent directement sur l'extérieur ne sont utilisées qu'en cas d'urgence.

Les tuyaux, sources d'éclairage, point d'aération et d'autres éléments des services ne présentent pas de surfaces qui ne puissent être nettoyées.

Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz utilisés pour la fabrication des produits pharmaceutiques sont clairement identifiées quant à leur contenu.

Les bouches de soufflage et les extractions d'air ainsi que la tuyauterie et les gaines qui y sont connectées devraient être installées de manière à éviter tout risque de contamination pour les produits.

Les conditions de travail (température, hygrométrie, niveau sonore) devraient être dépourvues de tout effet néfaste, soit direct, soit indirect, sur le produit.

La conception, l'agencement et les dimensions des zones de stockage devraient permettre une séparation efficace et ordonnée des différentes catégories de substances stockées, ainsi que la rotation des stocks.

3. Equipements

3.1. Principe :

L'équipement de fabrication doit être conçu, construit, disposé et entretenu de manière à :

- fonctionner selon l'usage pour lequel il est prévu;
- permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- éviter toute contamination de produit et récipients pendant la fabrication;

— empêcher la confusion ou l'omission d'un processus de fabrication.

3.2. — Interprétation :

3.2.1. La conception, la construction et la disposition des équipements doivent permettre le nettoyage, la désinfection et le contrôle de ceux-ci.

— les différents éléments des équipements en contact avec les matières premières, les produits semi-finis doivent être accessibles, amovibles, permettant le nettoyage;

— les réservoirs utilisés pour le traitement des liquides et des pommades doivent être munis d'assemblages qui peuvent être démontés et nettoyés;

— l'assemblage des filtres est conçu pour qu'il soit facile à démonter;

— chaque équipement doit être placé à des distances suffisantes par rapport aux autres et par rapport aux séparations et murs;

— la base des appareils fixes est scellée adéquatement au plancher aux points de contact;

— les équipements de fabrication et les ustensiles doivent être nettoyés soigneusement après chaque usage et si nécessaire stérilisés. Ils doivent être entretenus selon des instructions spécifiques écrites; le cas échéant, l'équipement sera démonté et nettoyé complètement, conformément à des instructions, afin d'empêcher la transmission de résidus d'opérations antérieures; des rapports écrits appropriés seront établis concernant de tels procédés;

3.2.2. Les équipements ne doivent pas contribuer à l'incorporation de matières étrangères aux produits fabriqués;

3.2.2.1. Les surfaces en contact avec les matières premières, les produits semi-finis ou les produits finis doivent être lisses et fabriqués à partir d'un matériau non toxique, résistant à la corrosion, non réactif au produit fabriqué et pouvant être soumis à des nettoyages et à des désinfections répétés.

3.2.2.2. La conception du matériel est telle qu'elle minimise la possibilité de la contamination du produit par un lubrifiant ou autres substances d'entretien.

3.2.2.3. Les pièces en bois et l'équipement fabriqué de toute substance susceptible de générer des particules ou de retenir des bactéries ne doivent ni venir en contact avec les matières premières, les produits semi-finis ou les produits finis, ni les contaminer.

3.2.2.4. Les chaînes et les engrenages de transmission sont adéquatement recouverts ou placés dans un espace clos.

3.2.2.5. Les réservoirs, trémis et autres appareils semblables sont murs de couvercles

3.2.2.6. Le matériel servant aux mélanges, au tamisage et à l'incorporation devrait être muni d'un dispositif d'extraction de la poussière.

3.2.2.7. Les machines à comprimer devraient être équipées de dispositifs efficaces de contrôle de la poussière et situées de manière à éviter le mélange des produits;

3.2.3. L'équipement doit être utilisé de façon à prévenir toute contamination;

3.2.3.1. Les fours, autoclaves et autres appareils semblables ne doivent contenir qu'une matière première, qu'un produit semi-fini ou qu'un produit fini à la fois, à moins que des mesures ne soient prises pour prévenir la contamination.

3.2.3.2. L'équipement ne doit pas être utilisé en des endroits où des contaminants puissent tomber dans les matières traitées.

3.2.3.3. L'équipement doit être disposé de façon à faciliter le déplacement des matières et à réduire le va-et-vient du personnel.

3.2.4. L'équipement est gardé en bon état lorsqu'il est utilisé :

3.2.4.1. : S'il y a un risque potentiel de contamination du produit, les surfaces de l'équipement ne doivent présenter ni peinture pelée, ni fissures ou autres défauts.

3.2.4.2. Les joints doivent être fonctionnels

3.2.4.3. Les recours à des artifices temporaires, comme l'emploi de ruban adhésif, doivent être évités.

3.2.4.4. Les pièces en contact avec les substances sont maintenues en bon état, de façon à obtenir des produits qui satisfont aux spécifications;

3.2.5. L'équipement doit être retiré des locaux lorsqu'il est hors d'usage.

4. — Hygiène

4.1. Principe

Tout établissement pharmaceutique doit disposer de programmes d'hygiène détaillés écrits et adaptés à chaque secteur de l'usine; ces programmes comportent des instructions relatives à l'hygiène générale et personnelle devant être appliquée; leur application doit être périodiquement évaluée.

4.2. Interprétation

4.2.1. Toute entreprise pharmaceutique doit détenir dans ses locaux un programme, écrit d'hygiène. Ce programme contient des méthodes qui décrivent :

4.2.1.1. Toutes les exigences de nettoyage applicables à toutes les aires de production de l'usine, en insistant sur les aires de fabrication nécessitant une attention spéciale.

4.2.1.2. Les exigences de nettoyage applicables à l'équipement de fabrication.

4.2.1.3. La fréquence de ces opérations.

4.2.1.4. Les produits de nettoyage utilisés, leur concentration et l'équipement utilisé à cette fin.

4.2.1.5. Les procédés visant à disposer des déchets et des débris.

4.2.1.6. Les méthodes de lutte antiparasitaire.

4.2.1.7. Les précautions requises permettant de prévenir la contamination d'un produit lorsque des rongicides, des insecticides et des agents de fumigation sont utilisés.

4.2.1.8. Les méthodes relatives au contrôle microbien et au contrôle environnemental y compris les limites acceptables, dans les aires où les produits vulnérables sont fabriqués.

4.2.1.9. Le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

4.2.2. Le programme d'hygiène appliqué doit être efficace pour prévenir les conditions non hygiéniques;

4.2.3. Les personnes qui surveillent l'application du programme d'hygiène doivent être qualifiées de par leur formation et leur expérience.

4.2.4. Les opérations poussiéreuses sont effectuées dans des endroits séparés.

4.2.5. Hygiène personnelle;

La santé des employés, leur comportement et leurs vêtements peuvent contribuer à la contamination du produit. Une mauvaise hygiène personnelle réduira à néant le meilleur programme d'hygiène et augmentera considérablement le risque de contamination du produit.

Un niveau élevé de propreté individuelle devrait être maintenu par tous ceux qui participent à la production.

4.2.5.1. Les exigences minimales relatives à l'hygiène doivent être disponibles par écrit, elles doivent prévoir :

— un examen médical des employés avant leur entrée en fonction;

— une évaluation de la santé des employés après leur retour au travail à la suite d'une absence due à une maladie transmissible.

— les mesures à prendre dans le cas d'un diagnostic positif ou en présence d'un cas susceptible de présenter un danger pour les consommateurs des produits;

— un programme d'examen régulier des employés;

4.2.5.2. Le programme d'hygiène définit clairement les exigences relatives aux vêtements ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel de l'établissement et aux visiteurs, notamment :

— le sort de vêtements propres et de couvre-chef de protection lorsqu'il y a risque de contamination des matières premières ou des produits en cours de fabrication;

— l'interdiction de manger, de fumer ou de se livrer à des pratiques non hygiéniques sur les lieux de traitement;

— les exigences d'hygiène personnelle à observer, particulièrement la propreté des mains;

— des mesures doivent être prises pour s'assurer qu'aucune personne souffrant d'une maladie transmissible ou ayant des lésions ouvertes à des parties exposées du corps ne soit engagée à la fabrication de produits pharmaceutiques;

— pour éviter toute atteinte à leur santé, le personnel manipulant des matières dangereuses ou actives doit, au besoin, porter des vêtements, chaussures et coiffures de protection, ainsi que des masques anti-poussière et lunettes etc...

Ces accessoires de protection doivent rester dans les locaux où ils sont utilisés ou dans les lieux prévus à cet effet.

5. — Fabrication

5.1. Principe

La fabrication doit être effectuée et surveillée par un personnel compétent, selon des procédures écrites et détaillées; des dispositions doivent être prises pour assurer l'identification du produit à chaque étape de sa transformation pour éviter tout risque de contamination et de confusion.

5.2. Interprétation :

5.2.1. Procédés de fabrication :

La fabrication doit se faire en accord avec la prescription de fabrication

5.2.1.1. Le personnel de production devrait suivre des procédures définies et autorisées pour chaque stade, chaque procédé de fabrication, c'est-à-dire que la fabrication d'un produit devrait se dérouler en conformité avec la formule officielle et la méthode officielle consignée dans le dossier de fabrication du lot et le dossier de conditionnement du lot.

5.2.1.2. Avant de débiter toute opération de fabrication, on aura pris des mesures pour assurer la propreté de la zone de travail et du matériel et à en évacuer les matières premières, article de conditionnement, produits, résidus de produits ou documents sans utilité pour l'opération prévue;

5.2.1.3. La fabrication doit être surveillée et effectuée par des personnes compétentes;

5.2.1.4. L'équipement et les récipients doivent être libellés sans équivoque et par un étiquetage approprié;

5.2.1.5. Chaque atelier de fabrication doit procéder à l'enregistrement des activités du jour;

5.2.1.6. Les opérations jugées fondamentales telles que la stérilisation doivent être validées;

5.2.1.7. La manipulation des substances et produits secs pose des problèmes de contrôle de la poussière et de la contamination croisée. Chaque fois que c'est possible, on devrait recouvrir à des systèmes de fabrication clos pour retenir la poussière.

5.2.1.8. Le mode de fabrication de liquides, crèmes et pommades devrait être de nature à assurer leur protection contre la contamination microbienne ou autre. Le recours à des systèmes clos pour la fabrication et le transfert est conseillé chaque fois que possible.

5.2.2. Matières premières :

5.2.2.1. Le maniement de toutes les matières premières, c'est-à-dire la réception et la mise en quarantaine, le prélèvement des échantillons, l'identification, l'examen de conformité aux

spécifications établies, la libération ou le rejet, le stockage et la dispensation doit se faire selon des instructions écrites.

5.2.2.2. La précision des appareils servant aux pesées et aux mesures devrait être vérifiée régulièrement, et ces appareils devraient avoir la capacité, la précision et la sensibilité adaptées à la quantité de substances à peser ou à mesurer.

5.2.3. Produits semi-finis et produits en vrac :

5.2.3.1. Les produits semi-finis et les produits en vrac achetés comme tels seront traités lors de la réception comme les matières premières.

5.2.3.2. Les produits en vrac doivent normalement être identifiés avant les opérations de remplissage, d'emballage ou d'étiquetage.

5.2.3.3. Les produits semi-finis et produits en vrac doivent être étiquetés de manière évidente et précise et correctement entreposés.

5.2.4. Articles de conditionnement :

5.2.4.1. Il y a lieu de consacrer la même attention au maniement et au contrôle du matériel d'emballage qu'à celui des matières premières.

5.2.5. Conditionnement :

5.2.5.1. Une attention particulière doit être consacrée à toutes les phases, afin d'éviter des erreurs de conditionnement et d'étiquetage.

5.2.5.2. L'ensemble des opérations de conditionnement devrait se dérouler conformément aux directives formulées dans le dossier de conditionnement du lot.

5.2.5.3. Avant d'entreprendre toute opération de conditionnement, on vérifiera que la zone de travail et le matériel sont propres et ont été débarrassés des produits, résidus de produits, substances, étiquettes ou documents inutiles pendant l'opération concernée.

5.2.5.4. Les produits d'aspect semblable ne devraient pas être conditionnés à proximité les uns des autres, sauf s'il existe une séparation physique.

5.2.6. Fabrication et contrôle des produits médicamenteux stériles :

5.2.6.1. Principes :

La fabrication des produits stériles demande un surcroît de précaution et un soin particulier sur les détails afin d'éliminer les risques de contamination par les microbes ou les particules; l'habileté, la formation et les attitudes du personnel concerné jouent un rôle très important. Tous les produits stériles doivent être fabriqués dans des conditions soigneusement contrôlées et surveillées;

Afin d'assurer la stérilité, des précautions spéciales sont nécessaires lors de la fabrication aseptique des produits non soumis à une stérilisation finale.

Pour la fabrication aseptique, les pièces comportant un écoulement d'air filtré classique et des postes de travail protégés sous forme de hottes à air filtré ou de protection par flux d'air laminaire sur les lieux ponctuels de travail, sont généralement préférables aux pièces à flux d'air laminaire.

Il est vital que la contamination microbienne des zones propres et aseptiques ne dépasse pas des limites acceptables.

La surveillance de la contamination microbienne dans ces zones devrait faire appel à des méthodes telles que «boîtes à prélèvement d'air», échantillonneurs d'air, écouvillons de surface etc...

5.2.6.2. Personnel

Le personnel appelé à travailler dans les zones propres et aseptiques devrait être sélectionné avec soin, afin que l'on ait l'assurance de pouvoir compter sur lui pour observer les disciplines nécessaires, et que l'on soit sûr qu'il ne présente aucune affection ni aucun état entraînant un risque microbiologique anormal pour le produit.

Le nombre de personnes présentes dans les zones propres et aseptiques, lorsque le travail est en cours, devrait être réduit au minimum nécessaire.

L'ensemble du personnel (y compris celui chargé de l'entretien du matériel) travaillant dans ces zones devrait recevoir une formation aux disciplines relatives à la fabrication soignée de produits stériles.

5.2.6.3. Habilement :

Le personnel pénétrant dans les zones propres et aseptiques devrait revêtir une tenue spéciale.

Dans les zones aseptiques, le personnel devrait porter une combinaison une-pièce ou deux-pièces stérilisée, à col montant et reserrée aux poignets et aux chevilles;

Les vêtements personnels encombrants ou pelucheux devraient être retirés avant d'enfiler la tenue prévue pour les zones propres ou aseptiques.

5.2.6.4. Locaux :

Les différentes pièces où se déroule la production devraient être alimentées par une arrivée et une circulation effective d'air sous pression positive passant à travers des filtres d'efficacité voulue et qui maintiennent une différence de pression positive par rapport aux zones adjacentes dans toutes les conditions opératoires.

La température et l'humidité ambiantes devraient être maintenues à un niveau tel qu'elles n'entraîneront pas une transpiration excessive des opérateurs revêtus de leur tenue de protection.

L'accès aux zones propres et aseptiques devrait être réservé aux personnes autorisées, qui n'y entreront qu'après être passées par le vestiaire où elles échangent la tenue normale de l'usine contre la tenue de protection spéciale. Les vestiaires devraient être équipés de sas et balayés par de l'air filtré à une pression positive inférieure à celles des zones de fabrication propres et aseptiques. Le personnel devrait se changer conformément à une procédure écrite.

6. Contrôle :

6.1. Principe :

Tout établissement de fabrication pharmaceutique doit comprendre une structure de contrôle de la qualité supervisée, par un spécialiste dûment qualifié. Cette structure doit être un service organisationnel distinct, relevant directement du pharmacien responsable et fonctionnant indépendamment des autres services fonctionnels, y compris ceux de la production et des ventes. Ce service contrôle toutes les matières premières, articles de conditionnement et d'emballage, les produits semi-finis et les produits finis.

6.2. Interprétation :

6.2.1. Les principales attributions du service de contrôle de qualité :

6.2.1.1. L'évaluation et l'approbation des instructions écrites pour l'exécution de chaque technique de production et d'analyse notamment :

— les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits semi-finis, les produits en vrac et les produits finis;

— les procédures écrites d'échantillonnage;

— les instructions concernant l'hygiène générale et personnelle;

6.2.1.2. Assurer l'application de ces instructions.

6.2.1.3. Evaluer les dossiers de fabrication des lots

6.2.1.4. Tenir les dossiers d'analyses relatifs à l'examen de tous les échantillons prélevés. Ces dossiers doivent comporter :

— les résultats y compris les observations et les calculs de chaque analyse effectuée pour s'assurer que le produit satisfait aux spécifications écrites;

— la référence des spécifications appliquées;

— la signature de la ou des personnes qui ont effectué le contrôle de qualité;

— le rapport final, la décision prise et l'attestation datée du responsable dûment habilité;

6.2.1.5. L'acceptation ou le rejet.

6.2.1.6. Assurer la stabilité des produits, cela par :

— la surveillance des conditions de stockage des matières premières, des produits finis et semi-finis;

— l'évaluation de la qualité et de la stabilité des produits finis et, le cas échéant, des matières premières et des produits semi-finis;

— l'établissement des dates limites d'utilisation et des spécifications de conservation en se basant sur les résultats des épreuves de stabilité relatives aux conditions de stockage;

6.2.1.7. Etre responsable des enquêtes lors des réclamations concernant la qualité des produits.

6.2.1.8. Conserver les dossiers de fabrication et les échantillons de référence.

6.2.2. Le laboratoire de contrôle de qualité :

6.2.2.1. Il est essentiel que les laboratoires de contrôle disposent d'installations appropriées et d'un personnel convenablement formé, si l'on veut que toute procédure analytique, qu'elle soit de nature chimique, biologique ou microbiologique, aboutisse à des résultats fiables.

6.2.2.2. — La conception, l'équipement, l'entretien et les dimensions des laboratoires de contrôle devraient être adaptés aux opérations qui s'y déroulent et prévoir la rédaction et l'enregistrement de données, de même que la conservation de documents et d'échantillons.

6.2.2.3. — Les laboratoires chimiques, biologiques et microbiologiques doivent être séparés les uns des autres, ainsi que des zones de fabrication.

6.2.2.4. — Les appareillages et instruments utilisés dans les laboratoires de contrôle devraient être adaptés aux méthodes d'analyse appliquées;

6.2.2.5. — Les appareillages et instruments devraient faire l'objet d'un entretien et d'un étalonnage à des intervalles spécifiés. Un mode d'emploi écrit devrait exister pour chaque instrument.

6.2.2.6. Les laboratoires de contrôle et le matériel devraient être maintenus propres, conformément à des programmes de nettoyage écrits.

6.2.2.7. Le personnel devrait porter une tenue de protection propre, adaptée aux tâches effectuées.

6.2.2.8. Les réactifs composés dans le laboratoire même devraient être préparés par des personnes ayant les qualifications pour le faire, suivant des procédures établies. L'étiquetage devrait faire apparaître s'il y a lieu la concentration, le facteur d'étalonnage, la durée de conservation et les conditions de stockage.

6.2.2.9. Des contrôles aussi bien positifs que négatifs devraient être pratiqués pour vérifier le caractère approprié des milieux de cultures microbiologiques.

6.2.2.10. Les étalons de référence et tout étalon secondaire, préparés à partir de ceux-ci devraient être datés, conservés, manipulés et utilisés de telle manière que leur qualité n'en soit pas compromise.

6.2.2.11. Le prélèvement des échantillons devrait se faire de telle sorte que ceux-ci soient représentatifs des lots de substance sur lesquels ils sont prélevés, en accord avec des procédures d'échantillonnage écrites approuvées par le responsable du contrôle de la qualité.

6.2.2.12. Les échantillons conservés devraient être considérés comme faisant partie des archives du laboratoire.

6.2.2.13. — Le contrôle des échantillons devrait s'effectuer conformément aux méthodes analytiques auxquelles les spécifications correspondantes font référence.

6.2.2.14. — Les contrôles en cours de fabrication réalisés par le personnel de production devraient se dérouler selon des méthodes approuvées par le responsable du contrôle de la qualité.

6.2.3. Assurance de la qualité.

Les objectifs de l'assurance de la qualité sont atteints lorsque l'utilisation des procédures établies, quant elles sont suivies, permet d'obtenir un produit qui correspond aux spécifications, et lorsque le produit fini :

a — Contient les composants corrects dans des proportions correctes;

b — a été fabriqué correctement, suivant les procédures définies;

c — Est de la pureté désirée;

d — Est contenu dans l'emballage correct;

e — Porte l'étiquette correcte (ou est au moins identifié ou marqué d'une façon valable);

f — Est stocké, distribué et manipulé dans des conditions telles que la qualité est préservée pendant sa durée de vie définie et attendue...

6.2.4. *L'Auto-Inspection*

Pour assurer l'application stricte de tous les procédés de fabrication et de contrôle prescrits, il est recommandé que l'établissement pharmaceutique désigne un expert ou un groupe d'experts qui sera chargé de procéder régulièrement à des inspections indépendantes de l'ensemble des procédures de fabrication et de contrôle. Ces experts doivent être aussi indépendants que possible au cours de leur inspection.

7 — *Entreposage*

7.1 Principe :

Les produits finis doivent être entreposés dans des conditions appropriées. Des dispositions doivent être prises pour permettre en cas de réclamation, la vérification de leur qualité et le cas échéant leur retrait rapide du marché.

7.2 *Interprétation*

7.2.1. *Entreposage* : les produits finis doivent être entreposés dans des conditions appropriées de manière méthodique permettant la séparation des lots et la rotation du stock ainsi que le nettoyage requis.

7.2.2. *Distribution* :

7.2.2.1. Les registres doivent être établis pour la distribution de chaque lot d'un produit afin de faciliter, si nécessaire, le retrait du lot.

7.2.2.2. Le Ministère de la Santé Publique doit être informé sans délai, par le fabricant du retrait ou de l'interdiction d'utilisation de tout lot distribué.

7.2.3. *Réclamation et Produits Défectueux* :

7.2.3.1. Le fabricant doit disposer d'instructions écrites pour le traitement des réclamations concernant la qualité d'un produit pharmaceutique. Les réclamations seront soumises immédiatement à une enquête approfondie et les faits seront consignés.

7.2.3.2. Le fabricant doit entretenir un système de repérage d'informations lui permettant la recherche de tous les produits qui auraient pu être affectés par une erreur répétée ou un défaut dans les procédés de l'entreprise.

7.2.4 *Produits rejetés* :

Le fabricant doit disposer d'instructions écrites concernant la destination des produits rejetés, qu'il s'agisse de matières premières, de produits en vrac d'articles d'emballage ou de produits finis.

Ces produits rejetés doivent être identifiés visiblement comme ils et entreposés séparément dans l'attente de leur destruction, sur transformation ou de leur retour aux fournisseurs.

7.2.5. Tout établissement de fabrication ou d'importation de produits pharmaceutiques doit conserver des échantillons de chaque lot distribué pendant une période allant au moins jusqu'à la date limite d'utilisation, et en quantité suffisante pour permettre la détermination de la conformité du produit à ses spécifications.

8. Documentation

8.1. — Principe :

Toutes les opérations relevant de la fabrication, du contrôle de l'hygiène et de la distribution des produits pharmaceutiques doivent être effectuées selon des procédures conformément aux bonnes pratiques de fabrication. De même à chaque lot de produits distribués, doit correspondre un document distinct traçant les différentes opérations.

8.2. Interprétation

8.2.1. Instructions et prescriptions :

8.2.1.1. Des instructions écrites doivent être disponibles couvrant toute phase de fabrication, de stockage, et de contrôle de la qualité. Elles seront mises à jour si nécessaire.

8.2.1.2 A chaque produit doit correspondre une prescription de fabrication fixant par écrit les matières premières et articles d'emballage (qualité et quantité) ainsi que les procédés de fabrication et de contrôle.

8.2.1.3. Des personnes compétentes, ayant l'expérience de la fabrication et du contrôle de la qualité sont responsables du contenu de ces instructions et de ces prescriptions et de leur distribution à l'intérieur de l'entreprise.

8.2.1.4. Les prescriptions de fabrication ne doivent contenir aucune correction écrite à la main, si des modifications sont nécessaires la prescription de fabrication est révisée.

Les prescriptions périmées sont retirées, mais conservées comme référence. Les copies de prescription de fabrication doivent être présentées de manière à éliminer toute possibilité d'erreurs de transcription.

8.2.2. Documentation du lot : Dossier de fabrication du lot

Il ya lieu de préparer un compte rendu de fabrication pour chaque lot fabriqué. Il doit consister en une copie des parties essentielles de la prescription de fabrication et doit contenir, après avoir été complété au cours de la fabrication, les éléments suivants :

— Le nom et la forme de la préparation, la formule complète et le numéro du lot;

— Les dates des différentes phases de fabrication;

— Les détails concernant la fabrication y compris la mention de l'équipement principal utilisé;

— Le numéro du lot (ou numéro de contrôle analytique) de chaque matière première utilisée pour la préparation du lot;

— Des notes concernant les contrôles effectués en cours de fabrication et les résultats obtenus (y compris les rendements);

— Les initiales des opérateurs et la signature datée de la personne responsable de la fabrication;

— Tous les comptes-rendus analytiques relatifs au lot ou une référence permettant de les retrouver;

— La décision concernant la libération ou le rejet du lot avec la signature datée de la personne responsable de la décision. Dans le cas de rejet les dispositions entreprises doivent être mentionnées.

Dossier de Conditionnement du lot

— Au cours du conditionnement, on notera au fur et à mesure dans le dossier de conditionnement du lot les éléments suivants :

a — Numéro du lot du produit en vrac à conditionner;

b — Date de début et de fin de conditionnement et dates des étapes intermédiaires importantes;

c — Signature de la personne ayant fait sortir du magasin le produit en vrac et les articles de conditionnement externe et de la personne ayant confirmé leur nature correcte et leur quantité;

d — Quantités totales des articles de conditionnement utilisés, avec une référence aux articles de conditionnement de base et imprimés permettant l'identification du lot.

8.2.3. Conservation des dossiers de fabrication, des dossiers de conditionnement et d'échantillons de référence.

Les comptes-rendus relatifs à chaque lot doivent être conservés au moins jusqu'à la date limite d'utilisation du produit.

MODALITES

Décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

Le Président de la République;

Sur proposition du ministre de la santé publique;

Vu la loi n° 58-38 du 15 mars 1958, relative à l'exercice et à l'organisation des professions de médecin, chirurgiens-dentiste et vétérinaire, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée;

Vu la loi n° 61-15 du 31 mai 1961, relative à l'inspection des pharmacies et autres entreprises pharmaceutiques;

Vu la loi n° 68-30 du 29 décembre 1968, autorisant l'adhésion de la Tunisie au pacte international relatif aux droits économiques et sociaux et culturels, et au pacte international relatif aux droits civils et politiques;

Vu la loi n° 69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses;

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, organisant les professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée;

Vu la loi n° 78-23 du 8 mars 1978, organisant la pharmacie vétérinaire;

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine;

Vu la loi n° 88-79 du 11 juillet 1988, portant ratification de la convention contre la torture et les autres peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants;

Vu le décret n° 73-259 du 31 mai 1973, portant code de déontologie dentaire, tel que complété par le décret n° 80-99 du 23 janvier 1980;

Vu le décret n° 73-496 du 20 octobre 1973, portant code de déontologie médicale;

Vu le décret n° 74-872 du 20 septembre 1974, portant statut du corps des inspecteurs médicaux et juxtamédicaux, ensemble les textes qui l'ont modifié et complété;

Vu le décret n° 74-1064 du 28 novembre 1974, relatif à la définition de la mission et des attributions du ministère de la santé publique;

Vu le décret n° 75-835 du 14 novembre 1975, portant code de déontologie pharmaceutique;

Vu le décret n° 79-831 du 28 septembre 1979, déterminant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments vétérinaires et du contrôle de leur qualité, leur conditionnement, étiquetage, dénomination, ainsi que les modalités de demande de visa;

Vu le décret n° 81-793 du 9 juin 1981, portant organisation des services de l'administration centrale du ministère de la santé publique, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété;

Vu le décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente;

Vu l'avis du tribunal administratif;

Décrète;

Art. Premier. — L'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine doit se faire conformément aux conventions internationales relatives à la santé et aux droits de l'homme, dûment ratifiées par la Tunisie, et aux règles de la déontologie médicale et de l'éthique, relatives à l'expérimentation sur l'homme.

Annexe 7 : Décret 95-742

décrets et arrêtés

PREMIER MINISTERE

NOMINATIONS

Par décret n° 95-739 du 21 avril 1995.

Monsieur Mohamed Esseghir Daoud, secrétaire de presse, est chargé des fonctions de chef de section des services communs au centre de documentation nationale au Premier ministère (secrétariat d'Etat à l'information).

Par décret n° 95-740 du 21 avril 1995.

Madame Raja Hajji née Khemiri, administrateur, est chargée des fonctions de chef de section des techniques de l'audiovisuel au centre de documentation nationale au Premier ministère (secrétariat d'Etat à l'information).

Décète :

Article premier. - Sont rapportés en partie les effets du décret susvisé n° 68-307 du 28 septembre 1968 en ce qui concerne l'immeuble indiqué sur le plan annexé au présent décret et au tableau ci-après :

N° d'ordre : 115

Nom de la propriété : Robert Marsa

N° du titre foncier : 85518

Superficie en m² : 520 m²

Noms des propriétaires : Hajer El Bahri.

Art. 2. - Le président de la commune de la Marsa est chargé de l'exécution du présent décret qui sera publié au Journal Officiel de la République Tunisienne.

Tunis, le 24 avril 1995.

Zine El Abidine Ben Ali

MINISTERE DE L'INTERIEUR

Décret n° 95-741 du 24 avril 1995, rapportant en partie les effets du décret n° 68-307 du 28 septembre 1968, relatif à l'expropriation pour cause d'utilité publique au profit de la commune de la Marsa des immeubles nécessaires à construire des immeubles de logements.

Le Président de la République,

Sur proposition du ministre de l'intérieur,

Vu la loi n° 33-75 du 14 mai 1975 portant loi organique des communes ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée,

Vu la loi n° 76-85 du 11 août 1976 portant refonte de la législation sur l'expropriation pour cause d'utilité publique,

Vu le décret du 6 avril 1912, portant création de la commune de la Marsa,

Vu le décret n° 68-307 du 28 septembre 1968, portant expropriation pour cause d'utilité publique au profit de la commune de la Marsa des immeubles nécessaires à construire des immeubles de logements,

Vu le tableau parcellaire rectificatif d'un immeuble exproprié en vertu du décret n° 68-307 du 28 septembre 1968 publié au Journal Officiel de la République Tunisienne n° 49 en date des 5 et 8 juillet 1983,

Vu la délibération du conseil municipal de la Marsa réuni en date du 27 juin 1992,

Vu l'avis des ministres de l'équipement et de l'habitat et des domaines de l'Etat et des affaires foncières,

MINISTERE DES FINANCES

Décret n° 95-742 du 24 avril 1995, fixant la liste des matières premières et articles n'ayant pas de similaires fabriqués localement et destinés à la fabrication des médicaments relevant des numéros 30.03 et 30.04 du tarif des droits de douanes et les conditions du bénéfice de l'exonération des droits de douane.

Le Président de la République,

Sur proposition du ministre des finances,

Vu la loi n° 73-55 du 3 août 1973, organisant les professions pharmaceutiques,

Vu la loi n° 78-23 du 8 mars 1978, organisant la pharmacie vétérinaire et notamment les articles 8, 10, 13 et 17,

Vu la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine,

Vu la loi n° 89-113 du 30 décembre 1989 relative à l'application d'un nouveau tarif des droits de douane à l'importation tel que modifié ou complété par les textes subséquents dont la loi n° 94-127 du 26 décembre 1994 portant loi des finances pour la gestion 1995 et notamment le paragraphe 7.19.2 du titre II de ses dispositions préliminaires,

Vu le décret n° 90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur

conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination ainsi que la publicité y afférente,

Vu l'avis des ministres de l'industrie et de la santé publique,

Vu l'avis du tribunal administratif,

Décète :

Article premier. - Sont fixés en annexe du présent décret, les matières premières et articles n'ayant pas de similaires fabriqués localement et destinés à la fabrication des médicaments relevant des numéros 30.03 et 30.04 du tarif des droits de douanes, et susceptibles de bénéficier de l'exonération des droits de douanes conformément au paragraphe 7-19-2 du titre II des dispositions préliminaires du tarif des droits de douanes.

Art. 2. - Le bénéfice du régime fiscal privilégié prévu à l'article premier ci-dessus est subordonné au respect des conditions suivantes :

1) l'importateur doit être titulaire d'une licence d'exploitation d'un établissement de fabrication de médicaments à usage humain ou d'une licence d'exploitation d'un établissement de préparation de médicaments vétérinaires,

2) le dépôt au début de chaque année, auprès des services concernés du ministère de la santé publique, de la liste des matières premières et des articles qui seront importés exclusivement pour les besoins de la fabrication des médicaments relevant des numéros 30.03 et 30.04 pour lesquels il a été obtenu ou demandé une autorisation de mise sur le marché ou tout document équivalent,

l'importateur doit indiquer sur cette liste la désignation des médicaments à fabriquer ainsi que des matières premières et articles nécessaires à leur fabrication selon leurs positions tarifaires,

3) la production conjointement au dossier qui sera présenté aux services des douanes, en vue de bénéficier du régime fiscal

privilégié sus-indiqué, d'une copie de la liste citée à l'alinéa 2 ci-dessus, ainsi que de la facture dûment revêtues de l'avis favorable des services compétents du ministère de la santé publique et du ministère de l'industrie,

4) l'inscription sur les titres de commerce extérieur sous couvert desquels sont importés les matières premières et articles destinés à la fabrication de médicaments relevant des numéros 30.03 et 30.04 du tarif des droits de douanes ainsi que les factures commerciales de la mention suivante :

"importation destinée exclusivement aux fins de la fabrication de médicaments relevant des numéros 30.03 et 30.04 du tarif des droits de douanes",

5) la souscription lors de chaque importation d'un engagement de ne pas céder en l'état, à titre gratuit ou onéreux, les matières premières et articles importés au bénéfice du régime fiscal privilégié et d'acquitter immédiatement les droits dus aux taux en vigueur à la date d'importation des matières premières et des articles qui seraient détournés de leur destination initiale, sans préjudice des sanctions prévues par le code des douanes.

Art. 3. - Les fabricants des médicaments bénéficiaires de l'exonération des droits de douanes en vertu des dispositions du présent décret, sont soumis dans leurs établissements, lieux d'activité et dépôts, aux visites des agents des douanes qui pourraient y effectuer tous les contrôles et vérifications nécessaires.

Art. 4. - Les ministres des finances, de l'industrie et de la santé publique sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret qui sera publié au Journal Officiel de la République Tunisienne.

Tunis, le 24 avril 1995.

Zine El Abidine Ben Ali

**LA LISTE DES MATIERES PREMIERES ET ARTICLES
DESTINES A LA FABRICATION DES MEDICAMENTS**

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
05.10	051000 0	Ambre gris, castoréum, civette et musc; cantharides; bile, même séchée; glandes et autres substances d'origine animale utilisées pour la préparation des produits pharmaceutiques, fraîches, réfrigérées, congelées ou autrement conservées de façon provisoire:
11.02		Farines de céréales autres que de froment (blé) ou de maïs:
	110210 0	- Farine de seigle
	110220 0	- Farine de maïs
	110230 0	- Farine de riz
	110290 0	- Autres
11.08		Amidons et féculés; inuline:
		- Amidons et féculés:
	110811 0	-- Amidon de froment (blé)
	110812 0	-- Amidon de maïs
	110813 0	-- Féculé de pommes de terre
	110814 0	-- Féculé de manioc (cassave)
		-- Autres amidons et féculés:
	110819 1	* Autres amidons
	110819 9	* Autres féculés
11.09	110900 0	Gluten de froment (blé), même à l'état sec.
12.08		Farine de graines ou de fruits oléagineux, autre que la farine de moutarde:
	120810 0	- de fève de soja
	120890 0	- Autres
13.01		Gomme laque; gommes, résines, gommes-résines et baumes, naturels:
	130110 0	- Gomme laque
	130120 0	- Gomme arabe
		- Autres:
	130190 1	* Baumes naturelles
	130190 9	* Autres
13.02		Sucs et extraits végétaux; matières pectiques, pectinates et pectates; agar-agar et autres mucilages et épaississants dérivés des végétaux, même modifiés:
		- Sucs et extraits végétaux:
	130211 0	-- Opium
	130212 0	-- De réglisse

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	130213 0	-- De houblon
	130214 0	-- De pyrèthre ou de racines de plantes à roténone
	130219 0	-- Autres
	130220 0	- Matières pectiques,pectinates et pectates
		- Mucilages et épaississants dérivés des végétaux,même modifiés:
	130231 0	-- Agar-agar
	130232 0	-- Mucilages et épaississants de caroubes,de graines de caroubes ou de graines de guarée,même modifiés
	130239 0	-- Autres
15.04		Graisses et huiles et leurs fractions,de poissons ou de mammifères marins,même raffinées,mais non chimiquement modifiées:
		- Huiles de foies de poissons et leurs fractions:
	150410 1	* Huile de foies de morue
15.07		Huile de soja et ses fractions,même raffinées,mais non chimiquement modifiées:
	150710 0	- Huile brute,même dégommée
	150790 0	- Autres
15.08		Huile d'arachide et ses fractions,même raffinées, mais non chimiquement modifiées:
	150810 0	- Huile brute
	150890 0	- Autres
15.13		Huiles de coco (huile de coprah),de palmiste ou de babassu et leurs fractions,même raffinées,mais non chimiquement modifiées:
		- Huile de coco (huile de coprah) et ses fractions:
	151311 0	-- huile brute
	151319 0	-- Autres
15.15		Autres graisses et huiles végétales (y compris l'huile de jojoba) et leurs fractions,fixes,même raffinés, mais non chimiquement modifiées:
		- Huile de lin et ses fractions:
	151511 0	-- Huile brute
	151519 0	-- Autres
		- Huile de ricin et ses fractions:
	151530 1	* Huile brute
	151530 9	* Autres
15.16		Graisses et huiles animales ou végétales et leurs fractions,partiellement ou totalement hydrogénées, interestérifiées,réestérifiées ou élaïdinisées,même raffinées,mais non autrement préparées:

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	151610 0	- Graisses et huiles animales et leurs fractions
	151620 0	- Graisses et huiles végétales et leurs fractions
15.20		Glycérine, même pure; eaux et lessives glycérineuses:
	152010 0	- Glycérine brute; eaux et lessives glycérineuses
	152090 0	- Autres, y compris la glycérine synthétique
15.21		cires d'abeilles ou d'autres insectes et spermaceti, même raffinés ou colorés:
	152110 0	- Cires végétales
	152190 0	- Autres
17.01		Sucres de canne ou de betterave et saccharose chimiquement pur, à l'état solide:
		- Autres:
	170191 0	-- Additionnés d'aromatizants ou de colorants
		-- Autres:
	170199 1	* Saccharose chimiquement pur
	170199 9	* Autres
17.02		Autres sucres, y compris le lactose, le maltose, le glucose et le fructose (lévulose) chimiquement purs, à l'état solide; sirops de sucres sans addition d'aromatizants ou de colorants; succédanés du miel, même mélangés de miel naturel; sucres et mélasses caramélisés:
		- Lactose et sirop de lactose:
	170210 1	* Lactose additionné d'aromatizants ou de colorants
	170210 9	* Autres
		- Sucre et sirop d'érable:
	170220 1	* Sucre d'érable additionné d'aromatizants ou de colorants
	170220 9	* Autres
		- Glucose et sirop de glucose, ne contenant pas de fructose ou contenant en poids à l'état sec moins de 20 % de fructose
	170230 1	* Glucose additionné d'aromatizants ou de colorants
	170230 9	* Autres
		- Glucose et sirop de glucose, contenant en poids à l'état sec de 20 % inclus à 50 % exclus de fructose:
	170240 1	* Glucose additionné d'aromatizants ou de colorants
	170240 9	* Autres
	170250 0	- Fructose chimiquement pur
		- Autre fructose et sirop de fructose, contenant en poids à l'état sec plus de 50 % de fructose:
	170260 1	* Fructose additionné d'aromatizants ou de colorants
	170260 9	* Autres
		- Autres, y compris le sucre inverti (ou interverti):
	170290 1	* Autres sucres additionnés d'aromatizants ou de colorants

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
18.03	170290 9	* Autres Pâte de cacao,même dégraissée:
	180310 0	- Non dégraissée
	180320 0	- Complètement ou partiellement dégraissée
18.04	180400 0	Beurre,graisse et huile de cacao:
22.07		Alcool éthylique non dénaturé d'un titre alcoométrique volumique de 80 % vol ou plus alcool éthylique et eaux de vie dénaturés de tous titres:
		- Alcool éthylique non dénaturé d'un titre alcoométrique volumique de 80% vol ou plus:
	220710 9	* Autres (2)
	220720 9	- Alcool éthylique et eaux-de-vie dénaturés de tous titres: * Autres (2)
25.01		Sel (y compris le sel préparé pour la table et le sel dénaturé) et chlorure de sodium pur,même en solution aqueuse; eau de mer:
	250100 1	* Chlorure de sodium pur
	250100 9	* Autres
25.03		Soufres de toute espèce,à l'exclusion du soufre sublimé,du soufre précipité et du soufre colloïdal:
	250310 0	- Soufres bruts et soufres non raffinés
	250390 0	- Autres
25.08		Autres argiles (à l'exclusion des argiles expansées du n 68.06),andalousite,cyanite,sillimanite,même calcinées; mullite; terres de chamotte ou de dinas:
	250810 0	- Bentonite
25.11		Sulfate de baryum naturel (barytine); carbonate de baryum naturel (withérite),même calciné,à l'exclusion de l'oxyde de baryum du n 28.16:
		- Sulfate de baryum naturel (barytine):
	251110 1	* Sulfate de baryum en roche
	251110 9	* Autres
25.19		Carbonate de magnésium naturel (magnésite); magnésie électrofondue; magnésie calcinée à mort (frittée),même contenant de faibles quantités d'autres oxydes ajoutés avant le frittage; autre oxyde de magnésium,même pur:
	251910 0	- Carbonate de magnésium naturel (magnésite)
	251990 0	- Autres
25.20		Gypse; anhydrite; plâtres,même colorés ou additionnés de faibles quantités d'accélérateurs ou de retardateurs:
	252010 0	- Gypse; anhydrite

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
25.30	252020 0	- Plâtres
		Matières minérales non dénommées ni comprises ailleurs:
	253010 0	- Vermiculite, perlite et chlorites, non expansées
	253020 0	- Kieserité, epsomité (sulfates de magnésium naturels)
	253030 0	- Terres colorantes
27.07	253040 0	- Oxydes de fer micacés naturels
	253090 0	- Autres
		Huiles et autres produits provenant de la distillation des goudrons de houille de haute température; produits analogues dans lesquels les constituants aromatiques prédominent en poids par rapport aux constituants non aromatiques:
	270710 9	- Benzols: * Autres
	270720 9	- Toluols: * Autres
28.01	270730 9	- Xylols: * Autres
	270740 9	- Naphtalène * Autres
		Fluor, chlore, brome et iodé:
	280110 0	- Chlore
	280120 0	- Iodé
28.02	280130 0	- Fluor; brome
	280200 0	Soufre sublimé ou précipité; soufre colloïdal:
28.04		Hydrogène, gaz rares et autres éléments non métalliques:
	280480 0	- Arsenic
	280490 0	- Sélénium
28.05		Métaux alcalins ou alcalino-terreux; métaux de terres rares, scandium et yttrium, même mélangés ou alliés entre eux; mercure:
		- Métaux alcalino-terreux:
	280521 0	-- Calcium
	280522 0	-- Strontium et baryum
	280540 0	- Mercure
28.06		Chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique); acide chlorosulfurique:

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	280610 0	- Chlorure d'hydrogène (acide chlorhydrique)
	280620 0	- Acide chlorosulfurique
28.07	280700 0	Acide sulfurique; oléum:
28.08	280800 0	Acide nitrique; acides sulfonitriques:
28.09		Pentaoxyde de diphosphore; acide phosphorique et acides polyphosphoriques:
	280910 0	- Pentaoxyde de diphosphore
	280920 0	- Acide phosphorique et acides polyphosphoriques
28.10	281000 0	Oxydes de bore; acides boriques:
28.11		Autres acides inorganiques et autres composés oxygénés inorganiques des éléments non métalliques:
		- Autres acides inorganiques:
	281111 0	-- Fluorure d'hydrogène (acide fluorhydrique)
	281119 0	-- Autres
		- Autres composés oxygénés inorganiques des éléments non métalliques:
	281121 0	-- Dioxyde de carbone
	281122 0	-- Dioxyde de silicium
	281123 0	-- Dioxyde de soufre
	281129 0	-- Autres
28.14		Ammoniac anhydre ou en solution aqueuse (ammoniaque):
	281410 0	- Ammoniac anhydre
	281420 0	- Ammoniac en solution aqueuse (ammoniaque)
28.15		Hydroxyde de sodium (soude caustique); hydroxyde de potassium (potasse caustique); peroxydes de sodium ou de potassium:
		- Hydroxyde de sodium (soude caustique)
	281511 0	-- Solide
	281512 0	-- En solution aqueuse (lessive de soude caustique)
		- Hydroxyde de potassium (potasse caustique):
	281520 1	* Solide
	281520 2	* En solution aqueuse
	281530 0	- Peroxydes de sodium ou de potassium
28.16		Hydroxyde et peroxyde de magnésium; oxydes, hydroxydes et peroxydes, de strontium ou de baryum:
	281610 0	- Hydroxyde et peroxyde de magnésium
	281620 0	- Oxyde, hydroxyde et peroxyde de strontium

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	281630 0	- Oxyde,hydroxyde et peroxyde de baryum
28.17	281700 0	Oxyde de zinc; peroxyde de zinc:
28.18		Oxyde d'aluminium corindon artificiel, chimique ment défini ou non; hydroxyde d'aluminium:
	281810 0	- Corindon artificiel, chimiquement défini ou non
	281820 0	- Oxyde d'aluminium autre que le corindon artificiel
	281830 0	- Hydroxyde d'aluminium
28.22	282200 0	Oxydes et hydroxydes de cobalt; oxydes de cobalt du commerce:
28.23	282300 0	Oxydes de titane:
28.25		Hydrazine et hydroxylamine et leurs sels inorga- niques; autres bases inorganiques; autres oxydes, hydroxydes et peroxydes de métaux:
	282510 0	- Hydrazine et hydroxylamine et leurs sels inorganiques
	282520 0	- Oxyde et hydroxyde de lithium
	282550 0	- Oxydes et hydroxydes de cuivre
	282570 0	- Oxydes et hydroxydes de molybdène
	282580 0	- Oxydes d'antimoine
28.26		Fluorures; fluorosilicates, fluoroaluminates et autres sels complexes de fluor:
		- Fluorures
	282611 0	-- D'ammonium ou de sodium
	282612 0	-- D'aluminium
	282619 0	-- Autres
28.27		Chlorures, oxychlorures et hydroxychlorures; bromures et oxybromures; iodures et oxyiodures:
	282710 0	- Chlorure d'ammonium
	282720 0	- Chlorure de calcium
		- Autres chlorures:
	282731 0	-- De magnésium
	282732 0	-- D'aluminium
	282733 0	-- De fer
	282734 0	-- De cobalt
	282735 0	-- De nickel
	282736 0	-- De zinc
	282737 0	-- D'étain
	282738 0	-- De baryum
	282739 0	-- Autres
		- Oxychlorures et hydroxychlorures:
	282741 0	-- De cuivre

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	282749 0	-- Autres
		- Bromures et oxybromures:
	282751 0	-- Bromures de sodium ou de potassium
	282759 0	-- Autres
	282760 0	- Iodures et oxyiodures
28.28		Hypochlorites; hypochlorite de calcium du commerce; mercure; chlorites; hypobromites:
	282810 0	- Hypochlorite de calcium du commerce et autres hypochlorites de calcium
28.29		Chlorates et perchlorates; bromates et perbromates ; iodates et periodates:
		- Chlorates:
	282911 0	-- De sodium
	282919 0	-- Autres
28.31		Dithionites et sulfoxylates:
	283110 0	- De sodium
	283190 0	- Autres
28.32		Sulfites; thiosulfates:
	283210 0	- Sulfites de sodium
	283220 0	- Autres sulfites
	283230 0	- Thiosulfates
28.33		Sulfates; aluns; peroxosulfates (persulfates):
		- Sulfates de sodium:
	283311 0	-- Sulfates de disodium
	283319 0	-- Autres
		- Autres sulfates:
	283321 0	-- De magnésium
	283322 0	-- D'aluminium
	283323 0	-- De chrome
	283324 0	-- De nickel
	283325 0	-- De cuivre
	283326 0	-- De zinc
	283327 0	-- De baryum
	283329 0	-- Autres
	283330 0	- Aluns
	283340 0	- Peroxosulfates (persulfates)
28.34		Nitrites; nitrates:
		Nitrites:
	283410 9	* Autres
		- Nitrates:
		-- De potassium
	283421 9	* Autres:

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
28.35	283422 0	-- De bismuth
		-- Autres:
	283429 9	* Autres
		Phosphinates (hypophosphites),phosponates (phosphites),phosphates et polyphosphates:
	283510 0	- Phosphinates (hypophosphites) et phosponates (phosphites)
		- Phosphates:
	283521 0	-- De triammonium
	283522 0	-- De mono- ou de disodium
	283523 0	-- De trisodium
		-- De potassium:
	283524 9	* Autres
	283525 0	-- Hydrogénoorthophosphate de calcium ("phosphate dicalcique")
	283526 0	-- Autres phosphates de calcium
	283529 0	-- Autres
	- Polyphosphates:	
283531 0	-- Triphosphate de sodium (tripolyphosphate de sodium)	
283539 0	-- Autres	
28.36		Carbonates; peroxocarbonates (percarbonates); carbonates d'ammonium du commerce contenant du carbamate d'ammonium:
	283610 0	- Carbonate d'ammonium du commerce et autres carbonates d'ammonium
	283620 0	- Carbonate de disodium
	283630 0	- Hydrogénocarbonate (bicarbonate) de sodium
		- Carbonates de potassium:
	283640 9	* Autres
	283650 0	- Carbonate de calcium
	283660 0	- Carbonate de baryum
	283670 0	- Carbonate de plomb
		- Autres:
	283691 0	-- Carbonates de lithium
	283692 0	-- Carbonate de strontium
	283693 0	-- Carbonate de bismuth
	283699 0	-- Autres
28.37		Cyanures, oxycyanures et cyanures complexes:
		- Cyanures et oxycyanures:
	283711 0	-- De sodium
	283719 0	-- Autres

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	283720 0	- Cyanures complexes
28.38	283800 0	Fulminates, cyanates et thiocyanates:
28.39		Silicates, silicates des métaux alcalins du commerce:
		- De sodium:
	283911 0	-- Métasilicates
	283919 0	-- Autres
	283920 0	- De potassium
	283990 0	- Autres
28.40		Borates; peroxoborates (perborates):
		- Tétraborate de disodium (borax raffiné):
	284011 0	-- Anhydre
	284019 0	-- Autre
	284020 0	- Autres borates
	284030 0	- Peroxoborates (perborates)
28.41		Seils des acides oxométalliques ou peroxométalliques:
	284110 0	- Aluminates
	284120 0	- Chromates de zinc ou de plomb
	284130 0	- Dichromate de sodium
	284140 0	- Dichromate de potassium
	284150 0	- Autres chromates et dichromates, peroxochromates
	284160 0	- Manganites, manganates et permanganates
	284170 0	- Molybdates
	284180 0	- Tungstates (wolframates)
	284190 0	- Autres
28.42		Autres seils des acides ou peroxoacides inorganiques, à l'exclusion des azotures:
	284210 0	- Silicates doubles ou complexes
		- Autres:
	284290 1	* Arsénites et arséniates
	284290 9	* Autres
28.43		Métaux précieux à l'état colloïdal; composés inorganiques ou organiques de métaux précieux, de constitution chimique définie ou non; amalgames de métaux précieux:

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	284310 0	- Métaux précieux à l'état colloïdal
		- Composés d'argent:
	284321 0	-- Nitrate d'argent
	284329 0	-- Autres
	284330 0	- Composés d'or
	284390 0	- Autres composés; amalgames
28.46		Composés, inorganiques ou organiques, des métaux des terres rares, de l'yttrium ou du scandium ou des mélanges de ces métaux:
	284610 0	- Composés de cérium
	284690 0	- Autres
28.47	284700 0	Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) même solidifié avec de l'urée:
29.01		Hydrocarbures acycliques:
	290110 0	- Saturés
29.02		Hydrocarbures cycliques:
		- Cyclaniques, cycléniques ou cycloterpéniques:
	290211 0	-- Cyclohexane
	290219 0	-- Autres
	290220 0	- Benzène
	290230 0	- Toluène
		- Xylènes:
	290241 0	-- o-Xylène (ortho-xylène)
	290242 0	-- m-Xylène (meta-xylène)
	290243 0	-- p-Xylène (para-xylène)
	290244 0	-- Isomères du xylène en mélange
	290250 0	- Styrène
	290260 0	- Ethylbenzène
	290270 0	- Cumène
	290290 0	- Autres
29.03		Dérivés halogénés des hydrocarbures:
		- Dérivés chlorés saturés des hydrocarbures acycliques:
	290311 0	-- Chlorométhane (chlorure de méthyle) et chloroéthane (chlorure d'éthyle)
	290312 0	-- Dichlorométhane (chlorure de méthylène)
	290313 0	-- Chloroforme (trichlorométhane)
	290314 0	-- Tétrachlorure de carbone
	290315 0	-- 1,2-Dichloroéthane (chlorure d'éthylène)
	290316 0	-- 1,2-Dichloropropane (chlorure de propylène) et dichlorobutènes
	290319 0	-- Autres
		- Dérivés chlorés non saturés des hydrocarbures acycliques:

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	290321 0	-- Chlorure de vinyle (chloroéthylène)
	290322 0	-- Trichloroéthylène
	290323 0	-- Tétrachloroéthylène (perchloroéthylène)
	290329 0	-- Autres
	290330 0	- Dérivés fluorés, dérivés bromés et dérivés iodés des hydrocarbures acycliques
	290340 0	- Dérivés halogénés des hydrocarbures acycliques contenant au moins deux halogènes différents
29.04		Dérivés sulfonés, nitrés ou nitrosés des hydrocarbures, même halogénés:
	290410 0	- Dérivés seulement sulfonés, leurs sels et leurs esters éthyliques
	290420 0	- Dérivés seulement nitrés ou seulement nitrosés
	290490 0	- Autres
29.05		Alcools acycliques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
		- Monoalcools saturés:
	290511 0	-- Méthanol (alcool méthylique)
	290512 0	-- Propane-1-ol (alcool propylique) et propane-2-ol (alcool isopropylique)
	290513 0	-- Butane-1-ol (alcool n-butylique)
	290514 0	-- Autres butanols
	290515 0	-- Pentanol (alcool amylique) et ses isomères
	290516 0	-- Octanol (alcool octylique) et ses isomères
	290517 0	-- Dodécane-1-ol (alcool laurique), hexadécane-1-ol (alcool cétylique) et octadécane-1-ol (alcool stéarique)
	290519 0	-- Autres
		- Monoalcools non saturés:
	290521 0	-- Alcool allylique
	290522 0	-- Alcools terpéniques acycliques
	290529 0	-- Autres
		- Diols:
	290531 0	-- Éthylène glycol (éthanediol)
	290532 0	-- Propylène glycol (propane-1,2-diol)
	290539 0	-- Autres
		- Autres polyalcools:
	290541 0	-- 2-Ethyl-2- (hydroxyméthyl) propane-1,3-diol (triméthylolpropane)
	290542 0	-- Pentaérythritol (pentaérythrite)
	290543 0	-- Mannitol
	290544 0	-- D-glucitol (sorbitol)
	290549 0	-- Autres
	290550 0	- Dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés des alcools acycliques

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.06		Alcools cycliques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
	290611 0	- Cyclaniques, cycléniques ou cyclo-terpéniques:
		-- Menthol
	290612 0	-- Cyclohexanol, méthylcyclohexanols et diméthylcyclohexanols
	290613 0	-- Stérols et inositols
	290614 0	-- Terpinéols
	290619 0	-- Autres
		- Aromatiques:
	290621 0	-- Alcool benzylque
	290629 0	-- Autres
29.07		Phénols; phénols-alcools:
		- Monophénols:
	290711 0	-- Phénol (hydroxybenzène) et ses sels
	290712 0	-- Crésols et leurs sels
	290713 0	-- Octylphénol, nonylphénol et leurs isomères; sels de ces produits
	290714 0	-- Xylénols et leurs sels
	290715 0	-- Naphthols et leurs sels
	290719 0	-- Autres
		- Polyphénols:
	290721 0	-- Résorcinol et ses sels
	290722 0	-- Hydroquinone et ses sels
	290723 0	-- 4,4'-Isopropylidènediphénol (bisphénol A, diphénylpropane) et ses sels
	290729 0	-- Autres
	290730 0	- Phénols-alcools
29.08		Dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés des phénols ou des phénols-alcools:
	290810 0	- Dérivés seulement halogénés et leurs sels
	290820 0	- Dérivés seulement sulfonés, leurs sels et leurs esters
	290890 0	- Autres
29.09		Ethers, éthers-alcools, éthers-phénols, éthers-alcools-phénols, peroxydes d'alcools, peroxydes d'éthers, peroxydes de cétones (de constitution chimique définie ou non), et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
		- Ethers acycliques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
	290911 0	-- Ether diéthylique (oxyde de diéthyle)
	290919 0	-- Autres
	290920 0	- Ethers cyclaniques, cycléniques, cyclo-terpéniques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	290930 0	- Ethers aromatiques et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés - Ethers-alcools et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
	290941 0	-- 2,2'-Oxydiéthanol (diéthylène glycol)
	290942 0	-- Ethers monométhyliques de l'éthylène glycol ou du diéthylène glycol
	290943 0	-- Ethers monobutyliques de l'éthylène glycol ou du diéthylène glycol
	290944 0	-- Autres éthers monoalkyliques de l'éthylène glycol ou du diéthylène glycol
	290949 0	-- Autres
	290950 0	- Ethers-phénols, éthers-alcools-phénols et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés
	290960 0	- Peroxydes d'alcools, peroxydes d'éthers, peroxydes de cétones, et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés
29.10		Epoxydes, époxy-alcools, époxy-phénols et époxy-éthers, avec trois atomes dans le cycle, et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
	291010 0	- Oxiranne (oxyde d'éthylène)
29.12		Aldéhydes, même contenant d'autres fonctions oxygénées; polymères cycliques des aldéhydes; paraformaldéhyde:
		- Aldéhydes acycliques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées:
	291211 0	-- Méthanal (formaldéhyde)
	291212 0	-- Ethanal (acétaldéhyde)
	291213 0	-- Butanal (butyraldéhyde, isomère normal)
	291219 0	-- Autres
		- Aldéhydes cycliques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées:
	291221 0	-- Benzaldéhyde (aldéhyde benzoïque)
	291229 0	-- Autres
	291230 0	- Aldéhydes-alcools
		- Aldéhydes-éthers, aldéhydes-phénols et aldéhydes contenant d'autres fonctions oxygénées:
	291241 0	-- Vanilline (aldéhyde méthylprotocatéchique)
	291242 0	-- Ethylvanilline (aldéhyde éthylprotocatéchique)
	291249 0	-- Autres
	291250 0	- Polymères cycliques des aldéhydes
	291260 0	- Paraformaldéhyde
29.14		Cétones et quinones, même contenant d'autres fonctions oxygénées, et leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
		- Cétones acycliques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées:
	291411 0	-- Acétone
	291412 0	-- Butanone (méthyléthylcétone)
	291413 0	-- 4-Méthylpentane-2-one (méthylisobutylcétone)
	291419 0	-- Autres
		- Cétones cyclaniques, cycléniques ou cyclo-terpéniques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées:
	291421 0	-- Camphre
	291422 0	-- Cyclohexanone et méthylcyclohexanones
	291423 0	-- Ionones et méthylionones
	291429 0	-- Autres
	291430 0	- Cétones aromatiques ne contenant pas d'autres fonctions oxygénées
		- Cétones-alcools et cétones-aldéhydes:
	291441 0	-- 4-Hydroxy-4-méthylpentane-2-one (diacétone alcool)
	291449 0	-- Autres
	291450 0	- Cétones-phénols et cétones contenant d'autres fonctions oxygénées:
	291461 0	-- Anthraquinone
	291469 0	-- Autres
	291470 0	- Dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés
29.15		Acides monocarboxyliques acycliques saturés et leurs anhydrides, halogénures, peroxydes et peroxy-acides; leurs dérivés halogénés, sulfonés, nitrés ou nitrosés:
		- Acide formique, ses sels et ses esters:
	291511 0	-- Acide formique
	291512 0	-- Sels de l'acide formique
	291513 0	-- Esters de l'acide formique
		- Acide acétique et ses sels; anhydride acétique:
	291521 0	-- Acide acétique
	291522 0	-- Acétate de sodium
	291523 0	-- Acétates de cobalt
	291524 0	-- Anhydride acétique
	291529 0	-- Autres
		- Esters de l'acide acétique:
	291531 0	-- Acétate d'éthyle
	291532 0	-- Acétate de vinyle
	291533 0	-- Acétate de n-butyle
	291534 0	-- Acétate d'isobutyle
	291535 0	-- Acétate de 2-éthoxyéthyle
	291539 0	-- Autres
	291540 0	- Acides mono-, di- ou trichloroacétiques, leurs sels et leurs esters
	291550 0	- Acide propionique, ses sels et ses esters
	291560 0	- Acides butyriques, acides valériques, leurs sels et leurs esters

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.16	291570 0	- Acide palmitique,acide stéarique,leurs sels et leurs esters
	291590 0	- Autres
		Acides monocarboxyliques acycliques non saturés et acides monocarboxyliques cycliques,leurs anhydrides, halogénures,peroxydes et peroxyacides; leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés:
		- Acides monocarboxyliques acycliques non saturés,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés:
	291611 0	-- Acide acrylique et ses sels
	291612 0	-- Esters de l'acide acrylique
	291613 0	-- Acide méthacrylique et ses sels
	291614 0	-- Esters de l'acide méthacrylique
	291615 0	-- Acides oléique,linoléique ou linolénique,leurs sels et leurs esters
	291619 0	-- Autres
	291620 0	- Acides monocarboxyliques cyclaniques,cycléniques ou cycloterpéniques,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés
		- Acides monocarboxyliques aromatiques,leurs anhydrides, halogénures,peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés:
	291631 0	-- Acide benzoïque,ses sels et ses esters
	291632 0	-- Peroxyde de benzoyle et chlorure de benzoyle
	291633 0	-- Acide phénylacétique,ses sels et ses esters
291639 0	-- Autres	
29.17		Acides polycarboxyliques,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes et peroxyacides; leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés:
		- Acides polycarboxyliques acycliques,leurs anhydrides, halogénures,peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés:
	291711 0	-- Acide oxalique,ses sels et ses esters
	291712 0	-- Acide adipique,ses sels et ses esters
	291713 0	-- Acide azélaïque,acide sébacique,leurs sels et leurs esters
	291714 0	-- Anhydride maléique
	291719 0	-- Autres
	291720 0	- Acides polycarboxyliques cyclaniques,cycléniques ou cycloterpéniques,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés
		- Acides polycarboxyliques aromatiques,leurs anhydrides, halogénures,peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés:
	291731 0	-- Orthophtalates de dibutyle
	291732 0	-- Orthophtalates de dioctyle
	291733 0	-- Orthophtalates de dinonyle ou de didécyle
	291734 0	-- Autres esters de l'acide orthophtalique
	291735 0	-- Anhydride phtalique
	291736 0	-- Acide téréphtalique et ses sels
291737 0	-- Téréphtalate de diméthyle	
291739 0	-- Autres	

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.18		Acides carboxyliques contenant des fonctions oxygénées supplémentaires et leurs anhydrides,halogénures, peroxydes et peroxyacides; leurs dérivés halogénés, sulfonés,nitrés ou nitrosés:
		- Acides carboxyliques à fonction alcool mais sans autre fonction oxygénée,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés:
	291811 0	-- Acide lactique,ses sels et ses esters
	291812 0	-- Acide tartrique
	291813 0	-- Sels et esters de l'acide tartrique
	291814 0	-- Acide citrique
	291815 0	-- Sels et esters de l'acide citrique
	291816 0	-- Acide gluconique,ses sels et ses esters
	291817 0	-- Acide phénylglycolique (acide mandélique),ses sels et ses esters
	291819 0	-- Autres
		- Acides carboxyliques à fonction phénol mais sans autre fonction oxygénée,leurs anhydrides,halogénures,peroxydes, peroxyacides et leurs dérivés:
	291821 0	-- Acide salicylique et ses sels
	291822 0	-- Acide O-acétylsalicylique,ses sels et ses esters (1)
	291823 0	-- Autres esters de l'acide salicylique et leurs sels
	291829 0	-- Autres
	291830 0	- Acides carboxyliques à fonction aldéhyde ou cétone mais sans autre fonction oxygénée,leurs anhydrides,halogénures, peroxydes,peroxyacides et leurs dérivés
	291890 0	- Autres
29.19	291900 0	Esters phosphoriques et leurs sels,y compris les lactophosphates; leurs dérivés halogénés,sulfonés, nitrésou nitrosés:
29.20		Esters des autres acides inorganiques (à l'exclusion des esters des halogénures d'hydrogène) et leurs sels; leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés:
	292010 0	- Esters thiophosphoriques (phosphorothioates) et leurs sels; leurs dérivés halogénés,sulfonés,nitrés ou nitrosés
		- Autres:
	292090 1	* Esters de l'acide silicique et leurs sels
	292090 9	* Autres
		IX. - COMPOSES A FONCTIONS AZOTEES
29.21		Composés à fonction amine:
		- Monoamines acycliques et leurs dérivés; sels de ces produits:
	292111 0	-- Mono-, di- ou triméthylamine et leurs sels
	292112 0	-- Diéthylamine et ses sels
	292119 0	-- Autres

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.22	292121 0	- Polyamines acycliques et leurs dérivés; sels de ces produits: -- Ethylènediamine et ses sels
	292122 0	-- Hexaméthylènediamine et ses sels
	292129 0	-- Autres
	292130 0	- Monoamines et polyamines cyclaniques, cycléniques ou cycloterpéniques, et leurs dérivés; sels de ces produits
		- Monoamines aromatiques et leurs dérivés; sels de ces produits:
	292141 0	-- Aniline et ses sels
	292142 0	-- Dérivés de l'aniline et leurs sels
	292143 0	-- Toluidines et leurs dérivés; sels de ces produits
	292144 0	-- Diphénylamine et ses dérivés; sels de ces produits
	292145 0	-- 1-Naphtylamine (alpha-naphtylamine), 2-naphtylamine (bêta-naphtylamine) et leurs dérivés; sels de ces produits
	292149 0	-- Autres
		- Polyamines aromatiques et leurs dérivés; sels de ces produits:
	292151 0	-- o-, m-, p-Phénylènediamine, diaminotoluènes, et leurs dérivés; sels de ces produits
	292159 0	-- Autres
		Composés aminés à fonctions oxygénées:
	- Amino-alcools, leurs éthers et leurs esters, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits:	
292211 0	-- Monoéthanolamine et ses sels	
292212 0	-- Diéthanolamine et ses sels	
292213 0	-- Triéthanolamine et ses sels	
292219 0	-- Autres	
	- Amino-naphtols et autres amino-phénols, leurs éthers et esters, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits:	
292221 0	-- Acides aminonaphtolsulfoniques et leurs sels	
292222 0	-- Anisidines, dianisidines, phénétidines, et leurs sels	
292229 0	-- Autres	
292230 0	- Amino-aldéhydes, amino-cétones et amino-quinones, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits	
	- Amino-acides et leurs esters, autres que ceux à fonctions oxygénées différentes; sels de ces produits:	
292241 0	-- Lysine et ses esters; sels de ces produits	
292242 0	-- Acide glutamique et ses sels	
292249 0	-- Autres	
292250 0	- Amino-alcools-phénols, amino-acides-phénols et autres composés aminés à fonctions oxygénées	
29.23		Sels et hydroxydes d'ammonium quaternaires; lécithines et autres phosphoaminolipides:
	292310 0	- Choline et ses sels
	292320 0	- Lécithines et autres phosphoaminolipides

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	292390 0	- Autres
29.24		Composés à fonction carboxamide; composés à fonction amide de l'acide carbonique:
	292410 0	- Amides (y compris les carbamates) acycliques et leurs dérivés; sels de ces produits
		- Amides (y compris les carbamates) cycliques et leurs dérivés; sels de ces produits:
	292421 0	-- Uréines et leurs dérivés; sels de ces produits
	292429 0	-- Autres
29.25		Composés à fonction carboximide (y compris la saccharine et ses sels) ou à fonction imine:
		- Imides et leurs dérivés; sels de ces produits:
	292511 0	-- Saccharine et ses sels (2)
	292519 0	-- Autres
	292520 0	- Imines et leurs dérivés; sels de ces produits
29.26		Composés à fonction nitrile:
	292610 0	- Acrylonitrile
	292620 0	- 1-Cyanoguanidine (dicyandiamide)
	292690 0	- Autres
29.27	292700 0	Composés diazoïques, azoïques ou azoxyques:
29.28	292800 0	Dérivés organiques de l'hydrazine ou de l'hydroxylamine:
29.29		Composés à autres fonctions azotées:
	292910 0	- Isocyanates
	292990 0	- Autres
29.30		Thiocomposés organiques:
	293010 0	- Dithiocarbonates (xanthates, xanthogénates)
	293020 0	- Thiocarbamates et dithiocarbamates
	293030 0	- Mono-, di- ou tétrasulfures de thiourame
	293040 0	- Méthionine
	293090 0	- Autres
29.31		Autres composés organo-inorganiques:
	293100 1	* Composés organo-mercuriques
	293100 2	* Plomb tétraéthyle
	293100 9	* Autres

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.32		<p>Composés hétérocycliques à hétéroatome(s) d'oxygène exclusivement:</p> <p>Composés dont la structure comporte un cycle furanne (hydrogéné ou non) non condensé:</p> <p>293211 0 -- Tétrahydrofuranne</p> <p>293212 0 -- 2-Furaldéhyde (furfural)</p> <p>293213 0 -- Alcool furfurylique et alcool tétrahydrofurfurylique</p> <p>293219 0 -- Autres</p> <p>- Lactone:</p> <p>293221 0 -- Coumarine, méthylcoumarines et éthylcoumarines</p> <p>293229 0 -- Autres lactones</p> <p>Autres:</p> <p>293290 1 * Acides gibereUiques</p> <p>293290 9 * Autres</p>
29.33		<p>Composés hétérocycliques à hétéroatome(s) d'azote exclusivement; acides nucléiques et leurs sels:</p> <p>- Composés dont la structure comporte un cycle pyrazole (hydrogéné ou non) non condensé:</p> <p>293311 0 -- Phénazone (antipyrine) et ses dérivés</p> <p>293319 0 -- Autres</p> <p>- Composés dont la structure comporte un cycle imidazole (hydrogéné ou non) non condensé:</p> <p>293321 0 -- Hydantoïne et ses dérivés</p> <p>293329 0 -- Autres</p> <p>- Composés dont la structure comporte un cycle pyridine (hydrogéné ou non) non condensé:</p> <p>293331 0 -- Pyridine et ses sels</p> <p>293339 0 -- Autres</p> <p>293340 0 - Composés comportent une structure à cycles quinoléine ou isoquinoléine (hydrogéné ou non), sans autres condensations</p> <p>- Composés dont la structure comporte un cycle pyrimidine (hydrogéné ou non) ou pipérazine; acides nucléiques et leurs sels:</p> <p>293351 0 -- Malonylurée (acide barbiturique) et ses dérivés; sels de ces produits</p> <p>293359 0 -- Autres</p> <p>- Composés dont la structure comporte un cycle triazine (hydrogéné ou non) non condensé:</p> <p>293361 0 -- Mélamine</p> <p>293369 0 -- Autres</p> <p>- Lactames:</p> <p>293371 0 -- 6-Hexanelactame (epsilon-caprolactame)</p> <p>293379 0 -- Autres lactames</p> <p>293390 0 - Autres:</p>
29.34		Autres composés hétérocycliques:

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	293410 0	- Composés dont la structure comporte un cycle thiazole (hydrogéné ou non) non condensé
	293420 0	- Composés comportant une structure à cycles benzothiazole (hydrogénés ou non) sans autres condensations
	293430 0	- Composés comportant une structure à cycles phénothiazine (hydrogénés ou non) sans autres condensations
		- Autres:
	293490 1	* Sultones et sultames
	293490 9	* Autres
29.35	293500 0	Sulfonamides:
29.36		Provitamines et vitamines, naturelles ou reproduites par synthèse (y compris les concentrats naturels), ainsi que leurs dérivés utilisés principalement en tant que vitamines, mélangés ou non entre eux, même en solutions quelconques:
	293610 0	- Provitamines, non mélangées
		- Vitamines et leurs dérivés, non mélangés:
	293621 0	-- Vitamines A et leurs dérivés
	293622 0	-- Vitamine B1 et ses dérivés
	293623 0	-- Vitamine B2 et ses dérivés
	293624 0	-- Acide D-ou-DL-pantothénique (vitamine B3 ou vitamine B5) et ses dérivés
	293625 0	-- Vitamine B6 et ses dérivés
	293626 0	-- Vitamine B12 et ses dérivés
	293627 0	-- Vitamine C et ses dérivés
	293628 0	-- Vitamine E et ses dérivés
	293629 0	-- Autres vitamines et leurs dérivés
	293690 0	- Autres, y compris les concentrats naturels
29.37		Hormones, naturelles ou reproduites par synthèse; leurs dérivés utilisés principalement comme hormones; autres stéroïdes utilisés principalement comme hormones:
	293710 0	- Hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et similaires, et leurs dérivés
		- Hormones corticosurrénales et leurs dérivés:
	293721 0	-- Cortisone, hydrocortisone, prednisone (déhydrocortisone) et prednisolone (déhydrohydrocortisone)
	293722 0	-- Dérivés halogénés des hormones corticosurrénales
	293729 0	-- Autres
		- Autres hormones et leurs dérivés, autres stéroïdes utilisés principalement comme hormones:
	293791 0	-- Insuline et ses sels
	293792 0	-- Oestrogènes et progestogènes
	293799 0	-- Autres

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
29.38		Hétéroosides, naturels ou reproduits par synthèse, leurs sels, leurs éthers, leurs esters et autres dérivés:
	293810 0	- Rutoside (rutine) et ses dérivés
	293890 0	- Autres
29.39		Alcaloïdes végétaux, naturels ou reproduits par synthèse, leurs sels, leurs éthers, leurs esters et autres dérivés:
	293910 0	- Alcaloïdes de l'opium et leurs dérivés; sels de ces produits(3)
	293921 0	- Alcaloïdes du quinquina et leurs dérivés; sels de ces produits:
	293929 0	-- Quinine et ses sels (3)
	293929 0	-- Autres (3)
	293930 0	- Caféine et ses sels (3)
	293940 0	- Ephédrines et leurs sels (3)
	293950 0	- Théophylline et aminophylline (théophylline-éthylènediamine) et leurs dérivés; sels de ces produits (3)
	293960 0	- Alcaloïdes de l'ergot de seigle et leurs dérivés; sels de ces produits (3)
	293970 0	- Nicotine et ses sels (3)
		- Autres:
	293990 1	* Coccaïne et ses sels (3)
	293990 9	* Autres (3)
29.40	294000 0	Sucres chimiquement purs, à l'exception du saccharose, du lactose, du maltose, du glucose et du fructose (lévulose); éthers et esters de sucres et leurs sels, autres que les produits des n 29.39's 29.37, 29.38 ou
29.41		Antibiotiques:
	294110 0	- Pénicillines et leurs dérivés, à structure d'acide pénicillanique, sels de ces produits
	294120 0	- Streptomycines et leurs dérivés; sels de ces produits
	294130 0	- Tétracyclines et leurs dérivés; sels de ces produits
	294140 0	- Chloramphénicol et ses dérivés; sels de ces produits
	294150 0	- Erythromycine et ses dérivés; sels de ces produits
	294190 0	- Autres
29.42	294200 0	Autres composés organiques

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
31.02		Engrais minéraux ou chimiques azotés: 310210 0 - Urée, même en solution aqueuse - Sulfate d'ammonium; sels doubles et mélanges de sulfate d'ammonium et de nitrate d'ammonium: 310221 0 -- Sulfate d'ammonium 310229 0 -- Autres 310230 0 - Nitrate d'ammonium, même en solution aqueuse 310240 0 - Mélanges de nitrate d'ammonium et de carbonate de calcium ou d'autres matières inorganiques dépourvues de pouvoir fertilisant 310250 0 - Nitrate de sodium 310260 0 - Sels doubles et mélanges de nitrate de calcium et de nitrate d'ammonium 310270 0 - Cyanamide calcique 310280 0 - Mélanges d'urée et de nitrate d'ammonium en solutions aqueuses ou ammoniacales 310290 0 - Autres, y compris les mélanges non visés dans les sous-positions précédentes
31.03		Engrais minéraux ou chimiques phosphatés: 310310 0 - Superphosphates 310320 0 - Scories de déphosphoration 310390 0 - Autres
32.03	320300 0	Matières colorantes d'origine végétale ou animale (y compris les extraits tinctoriaux mais à l'exclusion des noirs d'origine animale), même de constitution chimique définie; préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre, à base de matières colorantes d'origine végétale ou animale:
32.04		Matières colorantes organiques synthétiques, même de constitution chimique définie; préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre, à base de matières colorantes organiques synthétiques; produits organiques synthétiques des types utilisés comme agents d'avivage fluorescents ou comme luminophores, même de constitution chimique définie: - Matières colorantes organiques synthétiques et préparations visées à la Note 3 du présent Chapitre, à base de ces matières colorantes: 320411 0 -- Colorants dispersés et préparations à base de ces colorants 320412 0 -- Colorants acides, même métallisés, et préparations à base de ces colorants; colorants mordants et préparations à base de ces colorants

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	320413 0	-- Colorants basiques et préparations à base de ces colorants
	320414 0	-- Colorants directs et préparations à base de ces colorants
	320415 0	-- Colorants de cuve (y compris ceux utilisables en l'état comme colorants pigmentaires) et préparations à base de ces colorants
	320416 0	-- Colorants réactifs et préparations à base de ces colorants
	320417 0	-- Colorants pigmentaires et préparations à base de ces colorants
	320419 0	-- Autres, y compris les mélanges de matières colorantes de plusieurs des n s 3204.11 à 3204.19
	320490 0	- Autres
33.01		Huiles essentielles (déterpénées ou non), y compris celles dites "concrètes" ou "absolues"; résinoïdes; solutions concentrées d'huiles essentielles dans les graisses, les huiles fixes, les cires ou matières analogues, obtenues par enfleurage ou macération; sous-produits terpéniques résiduels de la déterpénation des huiles essentielles; eaux distillées aromatiques et solutions aqueuses d'huiles essentielles:
		- Huiles essentielles d'agrumes:
	330111 0	-- De bergamote
	330112 0	-- D'orange
	330113 0	-- De citron
	330114 0	-- De lime ou limette
	330119 0	-- Autres
		- Huiles essentielles autres que d'agrumes:
	330121 0	-- De géranium
	330122 0	-- De jasmin
	330123 0	-- De lavande ou de lavandin
	330124 0	-- De menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>)
	330125 0	-- D'autres menthes
	330126 0	-- De vétiver
		-- Autres:
	330129 1	* De romarin, de myrte, d'armoise blanche et de marjolaine
	330129 9	* Autres
	330130 0	- Résinoïdes
		- Autres:
	330190 1	* Solutions concentrées d'huiles essentielles
	330190 2	* Sous-produits terpéniques
	330190 3	* Eaux distillées aromatiques et solutions aqueuses d'huiles essentielles
33.02		Mélanges de substances odoriférantes et mélanges (y compris les solutions alcooliques) à base d'une ou de plusieurs de ces substances, des types utilisés comme matières de base pour l'industrie:

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
35.01	330290 0	- Autres
		Caséines, caséinates et autres dérivés des caséines; colles de caséine:
35.03	350110 0	- Caséines
		Gélatines (y compris colles présentées en feuilles de forme carrée ou rectangulaire, même ouvrées en surface ou colorées) et leurs dérivés; ichtyocolle; autres colles d'origine animale, à l'exclusion des colles de caséine du n 35.01:
35.07	350300 1	* Gélatines et leurs dérivés
		Enzymes ; enzymes préparées non dénommées ni comprises ailleurs:
38.02	350710 0	- Présure et ses concentrats
	350790 0	- Autres
38.05		Charbons activés; matières minérales naturelles activées; noirs d'origine animale, y compris le noir animal épuisé:
	380210 0	- Charbons activés
38.06	380290 0	- Autres
		Essences de térébenthine, de bois de pin ou de papeterie au sulfate et autres essences terpéniques provenant de la distillation ou d'autres traitements des bois de conifères; dipentène brut; essence de papeterie au bisulfite et autres paracymènes bruts; huile de pin contenant l'alphaterpinéol comme constituant principal:
39.01	380510 0	- Essences de térébenthine, de bois de pin ou de papeterie au sulfate
	380520 0	- Huile de pin
38.06	380590 0	- Autres
		Colophanes et acides résiniques, et leurs dérivés; essence de colophane et huiles de colophane; gommes fondues:
39.01	380610 0	- Colophanes
	380620 0	- Sels de colophanes ou d'acides résiniques
39.01	380630 0	- Gommes esters
		- Autres:
39.01	380690 1	* Gommes fondues
	380690 9	* Autres
39.01		Polymères de l'éthylène, sous formes primaires:
	390110 0	- Polyéthylène d'une densité inférieure à 0,94
39.01	390120 0	- Polyéthylène d'une densité égale ou supérieure à 0,94
	390130 0	- Copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle
39.01		- Autres:

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits
39.05	390190 1	* Matières plastiques sous forme primaires obtenues par recyclage de déchets rognures et débits des matières plastiques
	900190 9	* Autres sous formes primaires
		Polymères d'acétate de vinyle ou d'autres esters de vinyle, sous formes primaires; autres polymères de vinyle, sous formes primaires:
		- Polymères d'acétate de vinyle:
	390511 0	-- En dispersion aqueuse
	390519 0	-- Autres
39.07		Polyacétals, autres polyéthers et résines époxydes, sous formes primaires; polycarbonates, résines alkydes, polyesters allyliques et autres polyesters, sous formes primaires:
	390710 0	- Polyacétals
	390720 0	- Autres polyéthers
	390730 0	- Résines époxydes
	390740 0	- Polycarbonates
		- Résines alkydes:
	390750 1	* Polyalkydes glycérophthaliques
	390750 9	* Autres
	390760 0	- Polyéthylène téréphtalate
		- Autres polyesters:
	390791 0	-- Non saturés
		-- Autres
	390799 1	* Autres polyesters sous forme primaire obtenues par analyse des déchets, rognures et débris des matières plastiques
	390799 9	* Autres polysters sous formes primaires
39.12		Cellulose et ses dérivés chimiques, non dénommés ni compris ailleurs, sous formes primaires:
		- Acétates de cellulose:
	391211 0	-- Non plastifiés
	391212 0	-- Plastifiés
	391220 0	- Nitrates de cellulose (y compris les collodions)
		- Ethers de cellulose:
	391231 0	-- Carboxyméthylcellulose et ses sels
	391239 0	-- Autres
	391290 0	- Autres
39.13		Polymères naturels (acide alginique, par exemple) et polymères naturels modifiés (protéines durcies, dérivés chimiques du caoutchouc naturel, par exemple), non dénommés ni compris ailleurs, sous formes primaires:

n position	Numéro du Tarif	Désignation des produits
	391310 0	- Acide alginique, ses sels et ses esters
	391390 0	- Autres
39.20		Autres plaques, feuilles, pellicules, bandes et lames, en matières plastiques non alvéolaires, non renforcées ni stratifiées, ni pareillement associées à d'autres matières, sans support:
		- En polymères du chlorure de vinyle:
	392042 0	-- Souples
39.23		Articles de transport ou d'emballage, en matières plastiques; bouchons, couvercles, capsules et autres dispositifs de fermeture, en matières plastiques:
	392330 0	- Bonbonnes, bouteilles, flacons et articles similaires
	392350 0	- Bouchons, couvercles, capsules et autres dispositifs de fermeture
	392390 0	- Autres
40.16		Autres ouvrages en caoutchouc vulcanisé non durci:
		--Autres:
	401699 9	* Autres
40.17		Caoutchouc durci (ébonite, par exemple) sous toutes formes, y compris les déchets et débris, ouvrages en caoutchouc durci:
	401700 2	* Ouvrages en caoutchouc durci (ébonite)
44.02		Charbon de bois (y compris le charbon de côques ou de noix), même aggloméré
	440200 9	* Autres
48.23		Autres papiers, cartons, ouate de cellulose et nappes de fibres de cellulose découpées à format; autres ouvrages en pâte à papier, papier, carton, ouate de cellulose ou nappes de fibres de cellulose:
		- Autres:
	482390 9	* Autres
70.10		Bonbonnes, bouteilles, flacons, bocaux, pots, emballages tubulaires, ampoules et autres récipients de transport ou d'emballage, en verre; bocaux à conserves en verre; bouchons, couvercles et autres dispositifs de fermeture, en verre:
	701010 0	- Ampoules
		- Autres:
	701090 1	* D'une contenance n'excédant pas 0,125 litre

n posi- tion	Numéro du Tarif	Désignation des produits.
	701090 2	* Autres bouteilles en verre coloré
	701090 9	* Autres
76.07		Feuilles et bandes minces en aluminium (même imprimées ou fixées sur papier, carton, matières plastiques ou supports similaires) d'une épaisseur n'excédant pas 0,2 mm (support non compris):
		- Sans support:
	760711 0	-- Simplement laminées
		-- Autres:
	760719 1	* Non imprimées
	760719 9	* Imprimées
		- Sur support:
	760720 1	* Non imprimées
	760720 9	* Imprimées
76.12		Réservoirs, fûts, tambours, bidons, boîtes et récipients similaires en aluminium (y compris les étuis tubulaires rigides ou souples), pour toutes matières (à l'exception des gaz comprimés ou liquéfiés), d'une contenance n'excédant pas 300 l, sans dispositifs mécaniques ou thermiques, thermiques, même avec revêtement intérieur ou calorifuge:
	761210 0	- Etuis tubulaires souples
	761290 0	- Autres
76.16		Autres ouvrages en aluminium:
		- Autres:
	761690 9	* Autres
81.04		Magnésium et ouvrages en magnésium, y compris les déchets et débris:
		- Magnésium sous forme brute:
	810411 0	-- Contenant au moins 99,8 % en poids de magnésium
81.11		Manganèse et ouvrages en manganèse, y compris les déchets et débris:
	811100 1	* Manganèse sous forme brute; déchets et débris; poudres
83.09		Bouchons (y compris les bouchons-couronnes, les bouchons à pas de vis et les bouchons-verseurs), capsules pour bouteilles, bondes filetées, plaques de bondes, scellés et autres accessoires pour l'emballage, en métaux communs:
		- Autres:
	830990 1	* Bouchons
	830990 9	* Autres

Décret n° 95-743 du 24 avril 1995, portant exonération totale des droits et taxes dus au titre de l'importation des matières premières et des produits semi-finis nécessaires au montage des camions de transport international routier et à la fabrication des semi-remorques y afférentes.

Le Président de la République,

Sur proposition du ministre des finances,

Vu le code des douanes,

Vu la loi n° 88-61 du 2 juin 1988, portant promulgation du code de la taxe sur la valeur ajoutée, ensemble des textes l'ayant modifiée ou complétée et notamment la loi n° 94-127 du 26 décembre 1994 portant loi de finances pour la gestion 1995,

Vu la loi n° 89-113 du 30 décembre 1989 portant mise en vigueur d'un nouveau tarif des droits de douane à l'importation telle que modifiée par les textes subséquents et notamment la loi n° 94-127 du 26 décembre 1994 portant loi de finances pour la gestion 1995,

Vu la loi n° 90-111 du 31 décembre 1990 portant loi de finances pour la gestion 1991 et notamment son article 26,

Vu la loi n° 94-127 du 26 décembre 1994 portant loi de finances pour la gestion 1995 et notamment son article 99,

Vu l'avis du ministre de l'industrie,

Vu l'avis du tribunal administratif,

Décète :

Article premier. - Bénéficiaire de l'exonération totale des droits et taxes à l'importation, les matières premières et les produits semi-finis nécessaires au montage des camions de transport international routier ainsi que la fabrication des semi-remorques y afférentes, tels que repris sur la liste annexée au présent décret.

Art. 2. - Le bénéfice du régime fiscal privilégié prévu à l'article premier du présent décret est subordonné au respect des conditions suivantes :

1) le montage des camions ou la fabrication des semi-remorques prévus à l'article premier doivent être assurés par les industriels ayant obtenu l'approbation de leur programme prévisionnel de montage ou de fabrication s'étalant sur une période déterminée et ce, par le ministère de l'industrie,

2) l'importation des matières premières et semi-produits concernés est assurée par l'industriel ayant rempli les conditions de l'alinéa 1 ci-dessus,

3) l'industriel doit souscrire lors de chaque importation un engagement de ne pas céder en l'état les produits importés et d'acquitter immédiatement les droits et taxes dus aux taux en vigueur sur les produits de l'espèce qui seraient détournés de leur destination initiale sans préjudice des sanctions prévues par le code des douanes,

4) lors de la mise à la consommation des matières premières et semi-produits importés, l'industriel procède à une déclaration de cession au profit du transporteur bénéficiant d'un agrément de transport international routier accordé par le ministère du transport,

5) pour la mise à la consommation des camions et semi-remorques concernés, la déclaration en douane doit être établie au nom du transporteur international routier,

6) l'industriel est soumis dans ses établissements, dépôts et autres locaux à usage professionnel aux visites des agents de douane qui pourront y effectuer toutes les vérifications nécessaires.

Art. 3. - Les dispositions du présent décret s'appliquent à partir du premier janvier 1995 jusqu'au 31 décembre 1995.

Art. 4. - Les ministres des finances, de l'industrie et du transport sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret qui sera publié au Journal Officiel de la République Tunisienne.

Tunis, le 24 avril 1995.

Zine El Abidine Ben Ali

ANNEXE

N° de Position	N° du Tarif	Désignation des produits
44.09	Ex 440910.0	<p>Bois (y compris les lames et frises à parquet, non assemblées) profilés (languetés, rainés, bouvetés, feuillurés, chanfreinés joints en V, moulurés, arrondis ou similaires) tout au long d'une ou de plusieurs rives ou faces, même rabotés, poncés ou collés par jointure digitale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kit de plancher - Bois lamelle collé
72.08	720833.0	<p>Produits laminés plats, en fer ou en acier non alliés, d'une largeur de 600 mm ou plus, laminés à chaud, non plaqués ni revêtus.</p> <ul style="list-style-type: none"> - autres, d'une épaisseur de 4,75 mm ou plus mais n'excédant pas 10 mm
72.11	721129.0	<p>Produits laminés plats, en fer ou en aciers non alliés, d'une largeur inférieure à 600 mm, non plaqués ni revêtus.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres
72.16	721650.0	<p>Profilés en fer ou en aciers non alliés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autres profilés, simplement laminés ou filés à chaud
8302	Ex 830230.0	<p>Garnitures, ferrures et articles similaires en métaux communs pour meubles, portes, escaliers, fenêtres, persiennes, carrosseries, articles de selleries, malles, coffres, coffrets ou autres ouvrages de l'espèce, patères, porte-chapeaux, supports et articles similaires, en métaux communs, roulettes avec monture en métaux communs, ferme-portes automatiques en métaux communs :</p> <ul style="list-style-type: none"> Kit ferrure (crochets, charnières,....)

<i>N° de Position</i>	<i>N° du Tarif</i>	<i>Désignation des produits</i>
8408		Moteurs à piston , à allumage par compression (moteur diesel ou semi - diesel)
	840820.0	Moteurs à allumage par compression des types utilisés pour la propulsion des véhicules du chapitre 87 , d'une cylindrée supérieure à 2000 cm ³ .
8483		Arbres de transmission (y compris les arbres à cames et les vilbrequins) et manivelles , paliers et coussinets , engrenages et roues de friction , broches filetées à billes ("vis à billes") ; réducteurs, multiplicateurs et variateurs de vitesse, y compris les convertisseurs de couple, volant et poulies à moufles ; embrayages et organes d'accouplement , y compris les joints d'articulation :
	848310.0	- Arbres de transmission (y compris les arbres à cames et les vilbrequins) et manivelles :
8511		Appareils et dispositifs électriques d'allumage ou de démarrage pour moteurs à allumage par étincelles ou compression (magnétos, dynamos - magnétos, bobines d'allumage, bougies d'allumage ou de chauffage, démarreurs, par exemple) ; génératrices (dynamos, alternateurs, par exemple) et joncteurs disjoncteurs utilisés avec ces moteurs :
	851180.0	Autres appareils et dispositifs électriques d'allumage ou de démarrage pour moteurs à allumage par étincelles ou par compression
8512		Appareils électriques d'éclairage ou de signalisation (à l'exclusion des articles du n° 85.39) essuie-glaces, dégivreurs et dispositifs antibuée électriques, des types utilisés pour cycles ou automobiles :
	Ex 851220.1	Kit électricité à l'exclusion des câbles
	851220.9	Autres appareils électriques de signalisation visuelle pour automobile.

<i>N° de Position</i>	<i>N° du Tarif</i>	<i>Désignation des produits</i>
8708	870899.9	<p>Parties et accessoires des véhicules automobiles des n° 87.01 à 87.05</p> <p>Autres parties, pièces détachées et accessoires non dénommés , y compris le système de freinage A B S et le système de relevage .</p>
8716	Ex 871690.0	<p>Remorques et semi-remorques pour tous véhicules ; autres véhicules non automobiles; leurs parties.</p> <p>Parties et pièces pour semi-remorques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - train d'essieu sans ressort à lame - roue à disque ou jante - kit de freinage - jeu de béquilles - pivot d'attelage - appareil de levage de roue de secours - frein de pariage - ridelles en profilé - Suspension - Essieux - Kit de carrosserie - Circuit de freinage - Cheville ouvrière - Suspension à air - Carrosserie Plywood

**Annexe 8 : Monographie CMC
(Handbook of Pharmaceutical
Excipients, 2009)**

material. However, as with other cellulose derivatives, oral consumption of large amounts of carboxymethylcellulose calcium may have a laxative effect.

See also Carboxymethylcellulose Sodium.

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Carboxymethylcellulose calcium may be irritant to the eyes; eye protection is recommended.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral, capsules and tablets). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Carboxymethylcellulose sodium; croscarmellose sodium.

18 Comments

Carboxymethylcellulose calcium is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopoeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the ‘State of Work’ document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

19 Specific References

- 1 Khan KA, Rooke DJ. Effect of disintegrant type upon the relationship between compressional pressure and dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28(8): 633–636.
- 2 Kitamori N, Makino T. Improvement in pressure-dependent dissolution of trepibutone tablets by using intragranular disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8(1): 125–139.
- 3 Roe TS, Chang KY. The study of Key-Jo clay as a tablet disintegrator. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12(11–13): 1567–1585.
- 4 Ozeki T *et al.* Design of rapidly disintegrating oral tablets using acid-treated yeast cell wall: a technical note. *AAPS Pharm Sci Tech* 2003; 4(4): E70.

20 General References

Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polym Sci* 1993; 107: 199–265.
European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).

21 Author

JC Hooton.

22 Date of Revision

3 February 2009.

Carboxymethylcellulose Sodium

1 Nonproprietary Names

BP: Carmellose Sodium

JP: Carmellose Sodium

PhEur: Carmellose Sodium

USP: Carboxymethylcellulose Sodium

2 Synonyms

Akucell; *Aqualon CMC*; *Aquasorb*; *Blanose*; *Carbose D*; *carmellosum natricum*; *Cel-O-Brandt*; *cellulose gum*; *Cethylose*; *CMC sodium*; *E466*; *Fimmfix*; *Glykocellan*; *Nymcel ZSB*; *SCMC*; *sodium carboxymethylcellulose*; *sodium cellulose glycolate*; *Sunrose*; *Tylose CB*; *Tylose MGA*; *Walocel C*; *Xylo-Mucine*.

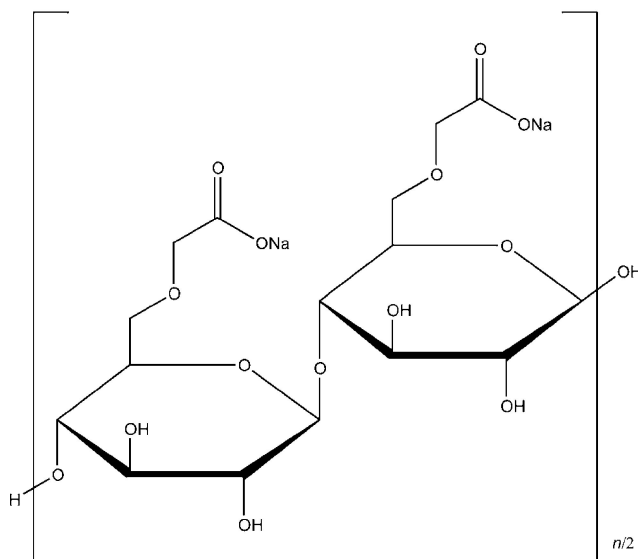
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose, carboxymethyl ether, sodium salt [9004-32-4]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

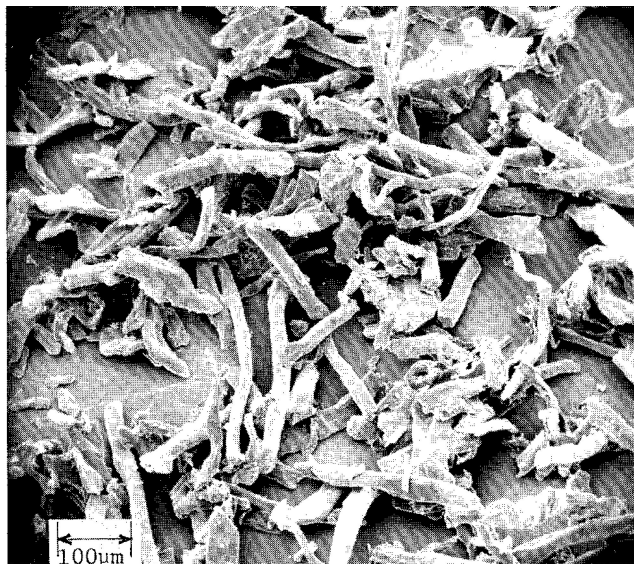
The USP 32 describes carboxymethylcellulose sodium as the sodium salt of a polycarboxymethyl ether of cellulose.

5 Structural Formula

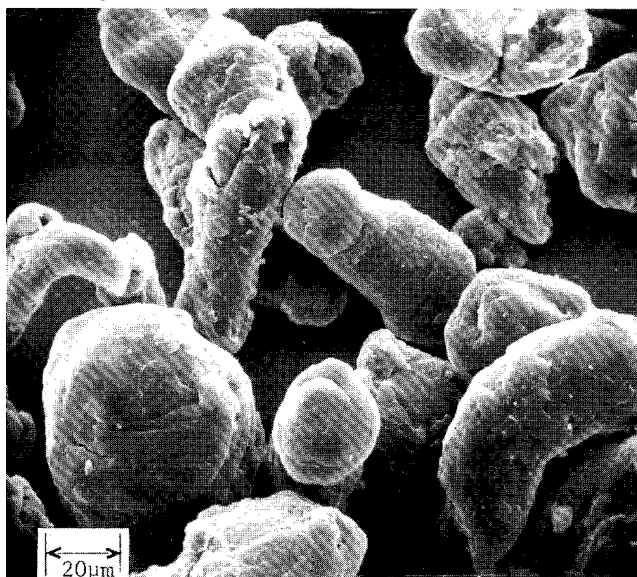


Structure shown with a degree of substitution (DS) of 1.0.

SEM 1: Excipient: carboxymethylcellulose sodium; manufacturer: Buckeye Cellulose Corp.; lot no.: 9247 AP; magnification: 120 \times ; voltage: 10 kV.



SEM 2: Excipient: carboxymethylcellulose sodium; manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; lot no.: 21 A-1 (44390); magnification: 600 \times ; voltage: 10 kV.



6 Functional Category

Coating agent; stabilizing agent; suspending agent; tablet and capsule disintegrant; tablet binder; viscosity-increasing agent; water-absorbing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Carboxymethylcellulose sodium is widely used in oral and topical pharmaceutical formulations, primarily for its viscosity-increasing properties. Viscous aqueous solutions are used to suspend powders intended for either topical application or oral and parenteral administration.^(1,2) Carboxymethylcellulose sodium may also be used as a tablet binder and disintegrant,⁽³⁻⁶⁾ and to stabilize emulsions.^(7,8)

Higher concentrations, usually 3–6%, of the medium-viscosity grade are used to produce gels that can be used as the base for applications and pastes; glycols are often included in such gels to

prevent them drying out. Carboxymethylcellulose sodium is also used in self-adhesive ostomy, wound care,⁽⁹⁾ and dermatological patches as a muco-adhesive and to absorb wound exudate or transepidermal water and sweat. This muco-adhesive property is used in products designed to prevent post-surgical tissue adhesions;⁽¹⁰⁻¹²⁾ and to localize and modify the release kinetics of active ingredients applied to mucous membranes; and for bone repair. Encapsulation with carboxymethylcellulose sodium can affect drug protection and delivery.^(6,13) There have also been reports of its use as a cyto-protective agent.^(14,15)

Carboxymethylcellulose sodium is also used in cosmetics, toiletries,⁽¹⁶⁾ surgical prosthetics,⁽¹⁷⁾ and incontinence, personal hygiene, and food products.

See Table I.

Table I: Uses of carboxymethylcellulose sodium.

Use	Concentration (%)
Emulsifying agent	0.25–1.0
Gel-forming agent	3.0–6.0
Injections	0.05–0.75
Oral solutions	0.1–1.0
Tablet binder	1.0–6.0

8 Description

Carboxymethylcellulose sodium occurs as a white to almost white, odorless, tasteless, granular powder. It is hygroscopic after drying. See also Section 18.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. See also Section 18.

Table II: Pharmacopeial specifications for carboxymethylcellulose sodium.

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	+	+	+
pH (1% w/v solution)	6.0–8.0	6.0–8.0	6.5–8.5
Appearance of solution	+	+	–
Viscosity	–	+	+
Loss on drying	≤ 10.0%	≤ 10.0%	≤ 10.0%
Heavy metals	≤ 20 ppm	≤ 20 ppm	≤ 0.002%
Chloride	≤ 0.640%	≤ 0.25%	–
Arsenic	≤ 10 ppm	–	–
Sulfate	≤ 0.960%	–	–
Silicate	≤ 0.5%	–	–
Sodium glycolate	–	≤ 0.4%	–
Starch	+	–	–
Sulfated ash	–	20.0–33.3%	–
Assay (of sodium)	6.5–8.5%	6.5–10.8%	6.5–9.5%

10 Typical Properties

Density (bulk) 0.52 g/cm³

Density (tapped) 0.78 g/cm³

Dissociation constant pK_a = 4.30

Melting point Browns at approximately 227°C, and chars at approximately 252°C.

Moisture content Typically contains less than 10% water.

However, carboxymethylcellulose sodium is hygroscopic and absorbs significant amounts of water at temperatures up to 37°C at relative humidities of about 80%. See Section 11. See also Figure 1.

NIR spectra see Figure 2.

Solubility Practically insoluble in acetone, ethanol (95%), ether, and toluene. Easily dispersed in water at all temperatures,

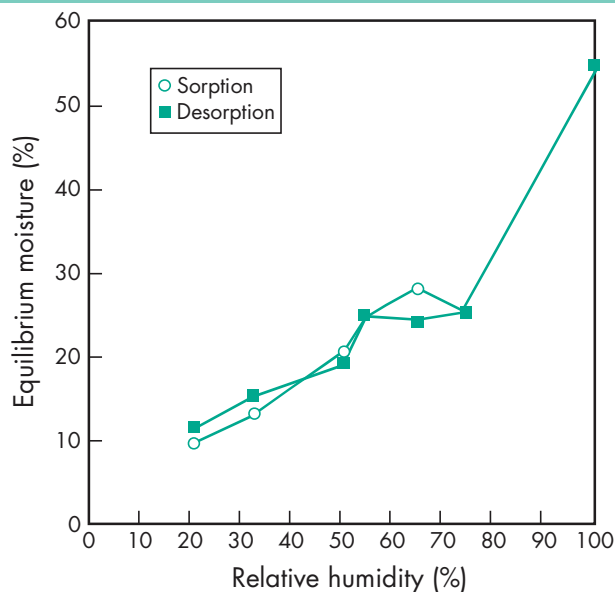


Figure 1: Sorption-desorption isotherm of carboxymethylcellulose sodium.

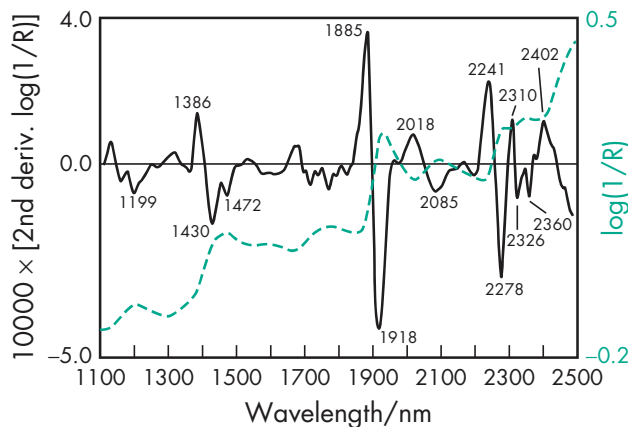


Figure 2: Near-infrared spectrum of carboxymethylcellulose sodium measured by reflectance.

Table III: Viscosity of aqueous carboxymethylcellulose sodium 1% w/v solutions. (Measurements made with a Brookfield LVT viscometer at 25°C.)

	Grade	Viscosity (mPa s)	Spindle	Speed
Low viscosity	Akucell AF 0305	10–15	#1	60 rpm
Medium viscosity	Akucell AF 2785	1500–2500	#3	30 rpm
High viscosity	Akucell AF 3085	8000–12000	#4	30 rpm

forming clear, colloidal solutions. The aqueous solubility varies with the degree of substitution (DS). See Section 18.

Viscosity Various grades of carboxymethylcellulose sodium are commercially available that have differing aqueous viscosities; see Table III. Aqueous 1% w/v solutions with viscosities of 5–2000 mPa s (5–2000 cP) may be obtained. An increase in concentration results in an increase in aqueous solution viscosity.⁽¹⁶⁾ Prolonged heating at high temperatures will depolymerize the gum and permanently decrease the viscosity. The viscosity of sodium carboxymethylcellulose solutions is fairly stable over a pH range of 4–10. The optimum pH range is neutral. See Section 11.

11 Stability and Storage Conditions

Carboxymethylcellulose sodium is a stable, though hygroscopic material. Under high-humidity conditions, carboxymethylcellulose sodium can absorb a large quantity (>50%) of water. In tablets, this has been associated with a decrease in tablet hardness and an increase in disintegration time.⁽¹⁸⁾

Aqueous solutions are stable at pH 2–10; precipitation can occur below pH 2, and solution viscosity decreases rapidly above pH 10. Generally, solutions exhibit maximum viscosity and stability at pH 7–9.

Carboxymethylcellulose sodium may be sterilized in the dry state by maintaining it at a temperature of 160°C for 1 hour. However, this process results in a significant decrease in viscosity and some deterioration in the properties of solutions prepared from the sterilized material.

Aqueous solutions may similarly be sterilized by heating, although this also results in some reduction in viscosity. After autoclaving, viscosity is reduced by about 25%, but this reduction is less marked than for solutions prepared from material sterilized in the dry state. The extent of the reduction is dependent on the molecular weight and degree of substitution; higher molecular weight grades generally undergo a greater percentage reduction in viscosity.⁽¹⁹⁾ Sterilization of solutions by gamma irradiation also results in a reduction in viscosity.

Aqueous solutions stored for prolonged periods should contain an antimicrobial preservative.⁽²⁰⁾

The bulk material should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Carboxymethylcellulose sodium is incompatible with strongly acidic solutions and with the soluble salts of iron and some other metals, such as aluminum, mercury, and zinc. It is also incompatible with xanthan gum. Precipitation may occur at pH < 2, and also when it is mixed with ethanol (95%).

Carboxymethylcellulose sodium forms complex coacervates with gelatin and pectin. It also forms a complex with collagen and is capable of precipitating certain positively charged proteins.

13 Method of Manufacture

Alkali cellulose is prepared by steeping cellulose obtained from wood pulp or cotton fibers in sodium hydroxide solution. The alkaline cellulose is then reacted with sodium monochloroacetate to produce carboxymethylcellulose sodium. Sodium chloride and sodium glycolate are obtained as by-products of this etherification.

14 Safety

Carboxymethylcellulose sodium is used in oral, topical, and some parenteral formulations. It is also widely used in cosmetics, toiletries, and food products, and is generally regarded as a nontoxic and nonirritant material. However, oral consumption of large amounts of carboxymethylcellulose sodium can have a laxative effect; therapeutically, 4–10 g in daily divided doses of the medium- and high-viscosity grades of carboxymethylcellulose sodium have been used as bulk laxatives.⁽²¹⁾

The WHO has not specified an acceptable daily intake for carboxymethylcellulose sodium as a food additive since the levels necessary to achieve a desired effect were not considered to be a hazard to health.^(22–25) However, in animal studies, subcutaneous administration of carboxymethylcellulose sodium has been found to cause inflammation, and in some cases of repeated injection fibrosarcomas have been found at the site of injection.⁽²⁶⁾

Hypersensitivity and anaphylactic reactions have occurred in cattle and horses, which have been attributed to carboxymethylcellulose sodium in parenteral formulations such as vaccines and penicillins.^(27–30)

LD₅₀ (guinea pig, oral): 16 g/kg⁽³¹⁾

LD₅₀ (rat, oral): 27 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Carboxymethylcellulose sodium may be irritant to the eyes. Eye protection is recommended.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (dental preparations; intra-articular, intrabursal, intradermal, intralesional, and intrasynovial injections; oral drops, solutions, suspensions, syrups and tablets; topical preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Carboxymethylcellulose calcium.

18 Comments

Carboxymethylcellulose sodium is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the ‘State of Work’ document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

A number of grades of carboxymethylcellulose sodium are commercially available, such as *Accelerate*. These have a degree of substitution (DS) in the range 0.7–1.2. The DS is defined as the average number of hydroxyl groups substituted per anhydroglucose unit and it is this that determines the aqueous solubility of the polymer. Thermal crosslinking reduces solubility while retaining water absorption, therefore producing materials suitable for water absorption.

Grades are typically classified as being of low, medium, or high viscosity. The degree of substitution and the maximum viscosity of an aqueous solution of stated concentration should be indicated on any carboxymethylcellulose sodium labeling.

Carboxymethylcellulose sodium has been reported to give false positive results in the LAL test for endotoxins.⁽³²⁾

The PubChem Compound ID (CID) for carboxymethylcellulose sodium is 23706213.

19 Specific References

- Hussain MA *et al.* Injectable suspensions for prolonged release nalbuphine. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17(1): 67–76.
- Chang JH *et al.* Radiographic contrast study of the upper gastrointestinal tract of eight dogs using carboxymethylcellulose mixed with a low concentration of barium sulphate. *Vet Rec* 2004; 154(7): 201–204.
- Khan KA, Rhodes CT. Evaluation of different viscosity grades of sodium carboxymethylcellulose as tablet disintegrants. *Pharm Acta Helv* 1975; 50: 99–102.
- Shah NH *et al.* Carboxymethylcellulose: effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution. *J Pharm Sci* 1981; 70(6): 611–613.
- Singh J. Effect of sodium carboxymethylcelluloses on the disintegration, dissolution and bioavailability of lorazepam from tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1992; 18(3): 375–383.
- Dabbagh MA *et al.* Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Pharm Dev Technol* 1999; 4(3): 313–324.
- Oza KP, Frank SG. Microcrystalline cellulose stabilized emulsions. *J Disper Sci Technol* 1986; 7(5): 543–561.
- Adeyeye MC *et al.* Viscoelastic evaluation of topical creams containing microcrystalline cellulose/sodium carboxymethylcellulose as stabilizer. *AAPS Pharm Sci Tech* 2002; 3(2): E8.
- Fletcher J. The benefits if using hydrocolloids. *Nurs Times* 2003; 99(21): 57.
- Yelimlies B *et al.* Carboxymethylcellulose coated on visceral face of polypropylene mesh prevents adhesion without impairing wound healing in incisional hernia model in rats. *Hernia* 2003; 7(3): 130–133.
- Hay WP *et al.* One percent sodium carboxymethylcellulose prevents experimentally induced adhesions in horses. *Vet Surg* 2001; 30(3): 223–227.
- Liu LS, Berg RA. Adhesion barriers of carboxymethylcellulose and polyethylene oxide composite gels. *J Biomed Mater Res* 2002; 63(3): 326–332.
- Marschutz MK *et al.* Design and *in vivo* evaluation of an oral delivery system for insulin. *Pharm Res* 2000; 17(12): 1468–1474.
- Ahee JA *et al.* Decreased incidence of epithelial defects during laser *in situ* keratomileusis using intraoperative nonpreserved carboxymethylcellulose sodium 0.5% solution. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28(9): 1651–1654.
- Vehige JG *et al.* Cytoprotective properties of carboxymethylcellulose (CMC) when used prior to wearing contact lenses treated with cationic disinfecting agents. *Eye Contact Lens* 2003; 29(3): 177–180.
- Mombellet H, Bale P. Sodium carboxymethylcellulose toothpaste. *Manuf Chem* 1988; 59(11): 47, 49, 52.
- Valeriani M *et al.* Carboxymethylcellulose hydrogel mammary implants: our experience. *Acta Chir Plast* 2002; 44(3): 77–79.
- Khan KA, Rhodes CT. Water-sorption properties of tablet disintegrants. *J Pharm Sci* 1975; 64(6): 447–451.
- Chu PI, Doyle D. Development and evaluation of a laboratory-scale apparatus to simulate the scale-up of a sterile semisolid and effects of manufacturing parameters on product viscosity. *Pharm Dev Technol* 1999; 4(4): 553–559.
- Banker G *et al.* Microbiological considerations of polymer solutions used in aqueous film coating. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8(1): 41–51.
- Wapnir RA *et al.* Cellulose derivatives and intestinal absorption of water and electrolytes: potential role in oral rehydration solutions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215(3): 275–280.
- FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; No. 789.
- Til HP, Bar A. Subchronic (13-week) oral toxicity study of gamma-cyclodextrin in dogs. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 27(2): 159–165.
- Diebold Y *et al.* Carbomer- versus cellulose-based artificial-tear formulations: morphological and toxicologic effects on a corneal cell line. *Cornea* 1998; 17(4): 433–440.
- Ugwoke MI *et al.* Toxicological investigations of the effects of carboxymethylcellulose on ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells in primary suspension culture and *in vivo* on rabbit nasal mucosa. *Int J Pharm* 2000; 205(1–2): 43–51.
- Teller MN, Brown GB. Carcinogenicity of carboxymethylcellulose in rats. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1977; 18: 225.
- Schneider CH *et al.* Carboxymethylcellulose additives in penicillins and the elucidation of anaphylactic reactions. *Experientia* 1971; 27: 167–168.
- Aitken MM. Induction of hypersensitivity to carboxymethylcellulose in cattle. *Res Vet Sci* 1975; 19: 110–113.
- Bigliardi PL *et al.* Anaphylaxis to the carbohydrate carboxymethylcellulose in parenteral corticosteroid preparations. *Dermatology* 2003; 207(1): 100–103.
- Montoro J *et al.* Anaphylactic shock after intra-articular injection of carboxymethylcellulose. *Allergol Immunopathol* 2000; 28(6): 332–333.
- Lewis RJ, ed. *Sax’s Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 3236.
- Tanaka S *et al.* Activation of a limulus coagulation factor G by (1→3)-β-D-glucans. *Carbohydr Res* 1991; 218: 167–174.

20 General References

- Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polym Sci* 1993; 107: 199–265.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).

21 Author

JC Hooton.

22 Date of Revision

3 February 2009.

Carrageenan

1 Nonproprietary Names

USP-NF: Carrageenan

2 Synonyms

Chondrus extract; E407; *Gelcarin*; *Genu*; *Grindsted*; *Hygum TP-1*; Irish moss extract; *Marine Colloids*; *SeaSpun PF*; *Viscarin*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

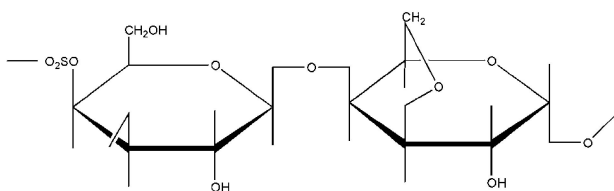
Carrageenan [9000-07-1]
 ι -Carrageenan [9062-07-1]
 κ -Carrageenan [11114-20-8]
 λ -Carrageenan [9064-57-7]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

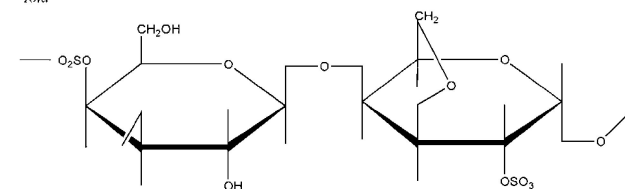
The USP32–NF27 describes carrageenan as the hydrocolloid obtained by extraction with water or aqueous alkali from some members of the class Rhodophyceae (red seaweed). It consists chiefly of potassium, sodium, calcium, magnesium, and ammonium sulfate esters of galactose and 3,6-anhydrogalactose copolymers. These hexoses are alternately linked at the α -1,3 and β -1,4 sites in the polymer.

5 Structural Formula

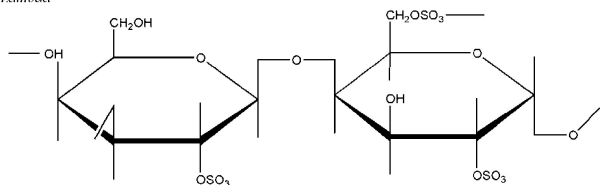
Kappa



Iota



Lambda



The carrageenans are divided into three families according to the position of sulfate groups and the presence or absence of anhydrogalactose.

λ -Carrageenan (lambda-carrageenan) is a nongelling polymer containing about 35% ester sulfate by weight and no 3,6-anhydrogalactose.

ι -Carrageenan (iota-carrageenan) is a gelling polymer containing about 32% ester sulfate by weight and approximately 30% 3,6-anhydrogalactose.

κ -Carrageenan (kappa-carrageenan) is a strongly gelling polymer which has a helical tertiary structure that allows gelling.⁽¹⁾ It contains 25% ester sulfate by weight and approximately 34% 3,6-anhydrogalactose.

6 Functional Category

Emulsifying agent; gel base; stabilizing agent; suspending agent; sustained-release agent; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Carrageenan is used in a variety of nonparenteral dosage forms, including suspensions (wet and reconstitutable), emulsions, gels, creams, lotions, eye drops, suppositories, tablets, and capsules. In suspension formulations, usually only the ι -carrageenan and λ -carrageenan fractions are used. λ -Carrageenan is generally used at levels of 0.7% w/v or less, and provides viscosity to the liquid. Carrageenan has been shown to mask the chalkiness of antacid suspensions when used as a suspending agent in these preparations.⁽²⁾ When used in concentrations of 0.1–0.5%, carrageenan gives stable emulsions. Carrageenan is used in hand lotions and creams to provide slip and improved 'rub out'.

ι -Carrageenan develops a shear-thinning thixotropic gel, which can be easily poured after shaking. When ι -carrageenan is used, the presence of calcium ions is required for the gel network to become established. With pure ι -carrageenan, about 0.4% w/v is required for most suspensions plus the addition of calcium. However, if *SeaSpun PF* is used, it must be at about 0.75% w/v level, although no additional calcium is required as this is already present in the product to control the rate of gelation.

Studies on the effect of carrageenan and other colloids on mucosal adhesion of drugs to the oropharyngeal areas^(3,4) have shown that carrageenan had the greatest propensity for adhesion and can be used in formulations for oral and buccal drug delivery.

The application of carrageenan in topical gel bases has been examined,^(5–7) and the findings indicate that the use of carrageenan in these dosage forms is most likely to be dependent on the active drug, owing to the potential for ionic interactions.

In the case of topical gels, a combination of ι , κ -, and λ -carrageenans produces a spreadable gel with acceptable tactile sensation, resulting in drug release that is more likely to follow diffusion kinetics.

Incorporation of carrageenan into tablet matrices with various drugs and other excipients to alter release profiles has been studied, illustrating that the carrageenans have good tablet-binding properties.^(8–12) Furthermore, the inclusion of calcium or potassium salts into the tablet creates a microenvironment for gelation to occur, which further controls drug release.

There have also been several references to the use of carrageenan in chewable tablets having a confectionary texture.^(13,14) This approach to creating a novel dosage form requires the use of both ι -carrageenan and κ -carrageenan, to prevent moisture loss and texture changes that occur over time. *See also* Section 10.

Carrageenan has been used for the microencapsulation of proteins⁽¹⁵⁾ and probiotic bacteria.⁽¹⁶⁾ Hydrogels have also been prepared by crosslinking with gelatin and κ -carrageenan for oral delivery of probiotic bacteria.⁽¹⁷⁾ It has also been used as beads in the preparation of controlled release systems.^(18,19) Hydrogel beads based on κ -carrageenan and sodium alginate/chitosan are being

**Annexe 9 : Monographie éthylcellulose
(Handbook of Pharmaceutical
Excipients, 2009)**

13 Method of Manufacture

Unlike vanillin, ethyl vanillin does not occur naturally. It may be prepared synthetically by the same methods as vanillin, using guethol instead of guaiacol as a starting material; *see* Vanillin.

14 Safety

Ethyl vanillin is generally regarded as an essentially nontoxic and nonirritant material. However, cross-sensitization with other structurally similar molecules may occur; *see* Vanillin.

The WHO has allocated an acceptable daily intake for ethyl vanillin of up to 3 mg/kg body-weight.⁽²⁾

LD₅₀ (guinea pig, IP): 1.14 g/kg^(3,4)

LD₅₀ (mouse, IP): 0.75 g/kg

LD₅₀ (rabbit, oral): 3 g/kg

LD₅₀ (rabbit, SC): 2.5 g/kg

LD₅₀ (rat, oral): 1.59 g/kg

LD₅₀ (rat, SC): 3.5–4.0 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Eye protection is recommended. Heavy airborne concentrations of dust may present an explosion hazard.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral capsules, suspensions, and syrups). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK.

17 Related Substances

Vanillin.

18 Comments

Ethyl vanillin can be distinguished analytically from vanillin by the yellow color developed in the presence of concentrated sulfuric acid.

The EINECS number for ethyl vanillin is 204-464-7. The PubChem Compound ID (CID) for ethyl vanillin is 8467.

19 Specific References

- 1 Onur E, Yalcindag ON. [Double incompatibility of ethyl vanillin (vanillal) in compressed tablets.] *Bull Soc Pharm Bordeaux* 1970; 109(2): 49–51[in French].
- 2 FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-fourth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; No. 859.
- 3 Sweet DV, ed. *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*. Cincinnati: US Department of Health, 1987; 721.
- 4 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 1729.

20 General References

Ali L *et al.* Rapid method for the determination of coumarin, vanillin, and ethyl vanillin in vanilla extract by reversed-phase liquid chromatography with ultraviolet detection. *J AOAC Int* 2008; 91(2): 383–386.

Allen LV. Featured excipient: flavor-enhancing agents. *Int J Pharm Compound* 2003; 7(1): 48–50.

Rees DI. Determination of vanillin and ethyl vanillin in food products. *Chem Ind* 1965; 1: 16–17.

21 Author

PJ Weller.

22 Date of Revision

9 January 2009.

Ethylcellulose

1 Nonproprietary Names

BP: Ethylcellulose

PhEur: Ethylcellulose

USP-NF: Ethylcellulose

2 Synonyms

Aquacoat ECD; Aqualon; Ashacel; E462; Ethocel; ethylcellulosum; Surelease.

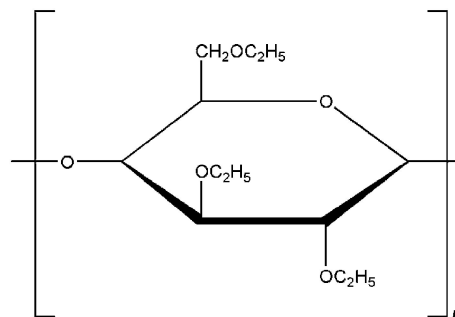
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose ethyl ether [9004-57-3]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

Ethylcellulose is partially ethoxylated. Ethylcellulose with complete ethoxyl substitution (DS = 3) is

$C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ where n can vary to provide a wide variety of molecular weights. Ethylcellulose, an ethyl ether of cellulose, is a long-chain polymer of β -anhydroglucose units joined together by acetal linkages.

5 Structural Formula**6 Functional Category**

Coating agent; flavoring agent; tablet binder; tablet filler; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Ethylcellulose is widely used in oral and topical pharmaceutical formulations; see Table I.

The main use of ethylcellulose in oral formulations is as a hydrophobic coating agent for tablets and granules.^(1–8) Ethylcellulose coatings are used to modify the release of a drug,^(7–10) to mask an unpleasant taste, or to improve the stability of a formulation; for example, where granules are coated with ethylcellulose to inhibit oxidation. Modified-release tablet formulations may also be produced using ethylcellulose as a matrix former.^(11–14)

Ethylcellulose, dissolved in an organic solvent or solvent mixture, can be used on its own to produce water-insoluble films. Higher-viscosity ethylcellulose grades tend to produce stronger and more durable films. Ethylcellulose films may be modified to alter their solubility,⁽¹⁵⁾ by the addition of hypromellose⁽¹⁶⁾ or a plasticizer,^(17–19) see Section 18. An aqueous polymer dispersion (or latex) of ethylcellulose such as *Aquacoat ECD* (FMC Biopolymer) or *Surelease* (Colorcon) may also be used to produce ethylcellulose films without the need for organic solvents.

Drug release through ethylcellulose-coated dosage forms can be controlled by diffusion through the film coating. This can be a slow process unless a large surface area (e.g. pellets or granules compared with tablets) is utilized. In those instances, aqueous ethylcellulose dispersions are generally used to coat granules or pellets. Ethylcellulose-coated beads and granules have also demonstrated the ability to absorb pressure and hence protect the coating from fracture during compression.⁽¹⁹⁾

High-viscosity grades of ethylcellulose are used in drug microencapsulation.^(10,20–22)

Release of a drug from an ethylcellulose microcapsule is a function of the microcapsule wall thickness and surface area.

In tablet formulations, ethylcellulose may additionally be employed as a binder, the ethylcellulose being blended dry or wet-granulated with a solvent such as ethanol (95%). Ethylcellulose produces hard tablets with low friability, although they may demonstrate poor dissolution.

Ethylcellulose has also been used as an agent for delivering therapeutic agents from oral (e.g. dental) appliances.⁽²³⁾

In topical formulations, ethylcellulose is used as a thickening agent in creams, lotions, or gels, provided an appropriate solvent is used.⁽²⁴⁾ Ethylcellulose has been studied as a stabilizer for emulsions.⁽²⁵⁾

Ethylcellulose is additionally used in cosmetics and food products.

Table I: Uses of ethylcellulose.

Use	Concentration (%)
Microencapsulation	10.0–20.0
Sustained-release tablet coating	3.0–20.0
Tablet coating	1.0–3.0
Tablet granulation	1.0–3.0

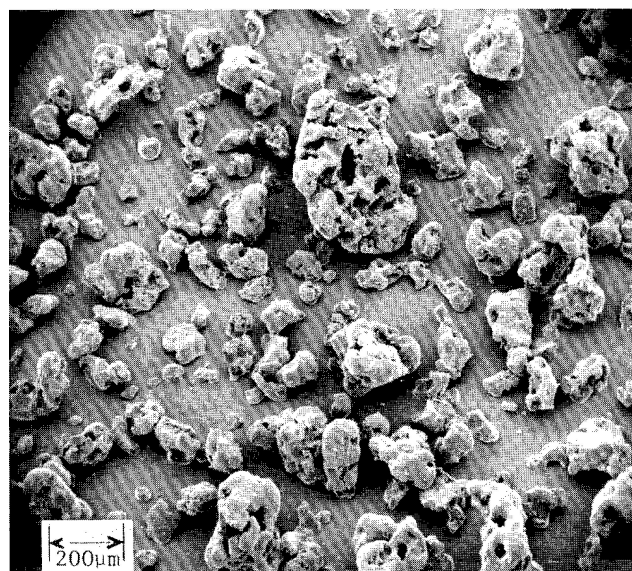
8 Description

Ethylcellulose is a tasteless, free-flowing, white to light tan-colored powder.

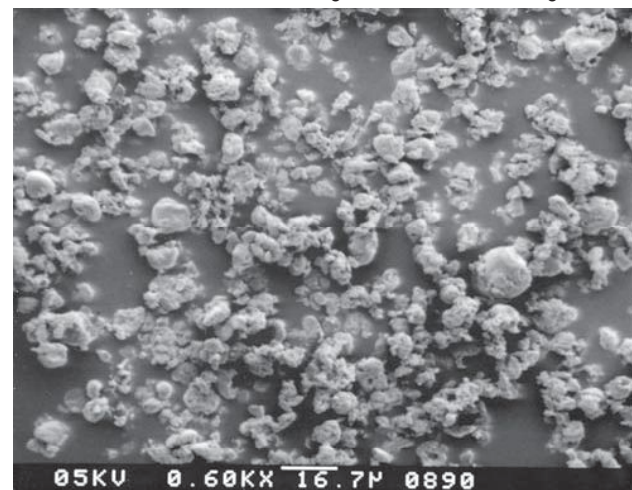
9 Pharmacopeial Specifications

See Tables II and III. See also Section 18.

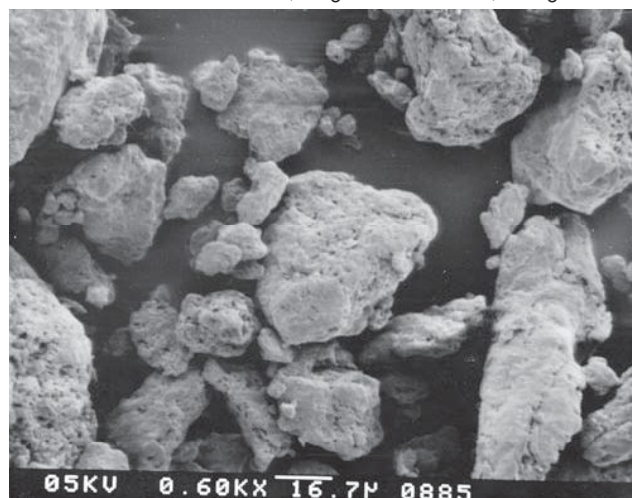
SEM 1: Excipient: ethylcellulose; manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; lot no.: 57911; magnification: 60 \times ; voltage: 10 kV.



SEM 2: Excipient: ethylcellulose 10 mPa s (10 cP) fine powder; manufacturer: Dow Chemical Co.; magnification: 600 \times ; voltage: 5 kV.



SEM 3: Excipient: ethylcellulose 100 mPa s (100 cP) fine powder; manufacturer: Dow Chemical Co.; magnification: 600 \times ; voltage: 5 kV.



SEM 4: Excipient: ethylcellulose; manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; lot no.: 57911; magnification: 600×; voltage: 10 kV.

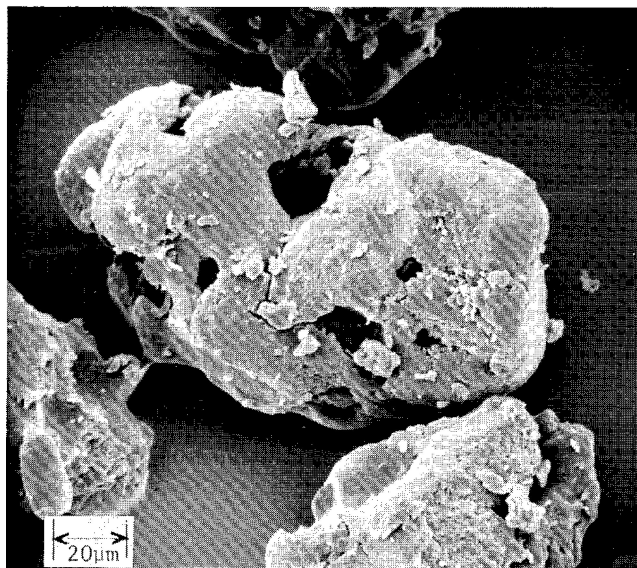


Table II: Pharmacopeial specifications for ethylcellulose.

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	—
Acidity or alkalinity	+	+
Viscosity	See Table III	See Table III
Loss on drying	≤ 3.0%	≤ 3.0%
Residue on ignition	—	≤ 0.5%
Sulfated ash	≤ 0.5%	—
Heavy metals	≤ 20 ppm	≤ 20 μg/g
Acetaldehyde	≤ 100 ppm	≤ 100 ppm
Chlorides	≤ 0.1%	≤ 0.1%
Assay (of ethoxyl groups)	44.0–51.0%	44.0–51.0%

Table III: Pharmacopeial specifications for ethylcellulose viscosity.

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Nominal viscosity		
≤ 6 mPa s	75–140% of that stated for its nominal viscosity	75–140% of that stated for its nominal viscosity
> 6 mPa s	80–120% of that stated for its nominal viscosity	80–120% of that stated for its nominal viscosity

10 Typical Properties

Density (bulk) 0.4 g/cm³

Glass transition temperature 129–133°C⁽²⁶⁾

Moisture content Ethylcellulose absorbs very little water from humid air or during immersion, and that small amount evaporates readily.^(27,28) See also Figure 1.

Particle size distribution see Table IV; see also Figures 2 and 3.

Solubility Ethylcellulose is practically insoluble in glycerin, propylene glycol, and water. Ethylcellulose that contains less than 46.5% of ethoxyl groups is freely soluble in chloroform, methyl acetate, and tetrahydrofuran, and in mixtures of aromatic hydrocarbons with ethanol (95%). Ethylcellulose that contains not less than 46.5% of ethoxyl groups is freely

soluble in chloroform, ethanol (95%), ethyl acetate, methanol, and toluene.

Specific gravity 1.12–1.15 g/cm³

Viscosity The viscosity of ethylcellulose is measured typically at 25°C using 5% w/v ethylcellulose dissolved in a solvent blend of 80% toluene:20% ethanol (w/w). Grades of ethylcellulose with various viscosities are commercially available; see Table IV. They may be used to produce 5% w/v solutions in organic solvent blends with viscosities nominally ranging from 7 to 100 mPa s (7–100 cP). Specific ethylcellulose grades, or blends of different grades, may be used to obtain solutions of a desired viscosity. Solutions of higher viscosity tend to be composed of longer polymer chains and produce strong and durable films.

The viscosity of an ethylcellulose solution increases with an increase in ethylcellulose concentration; e.g. the viscosity of a 5% w/v solution of *Ethocel Standard 4 Premium* is 4 mPa s (4 cP) and of a 25% w/v solution of the same ethylcellulose grade is

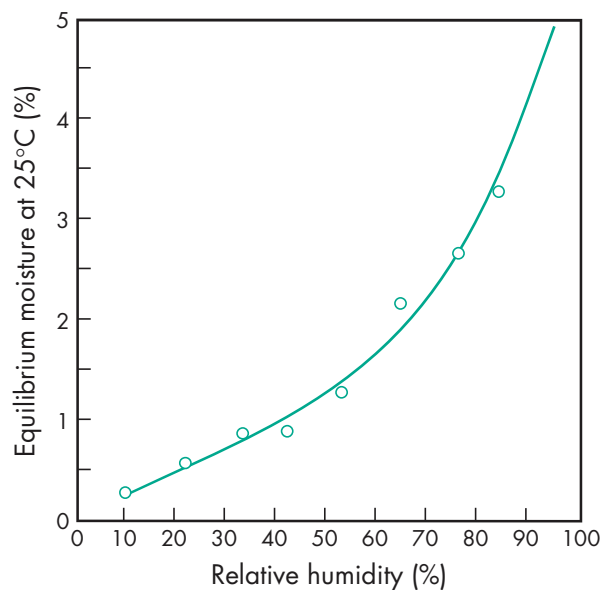


Figure 1: Equilibrium moisture content of ethylcellulose.

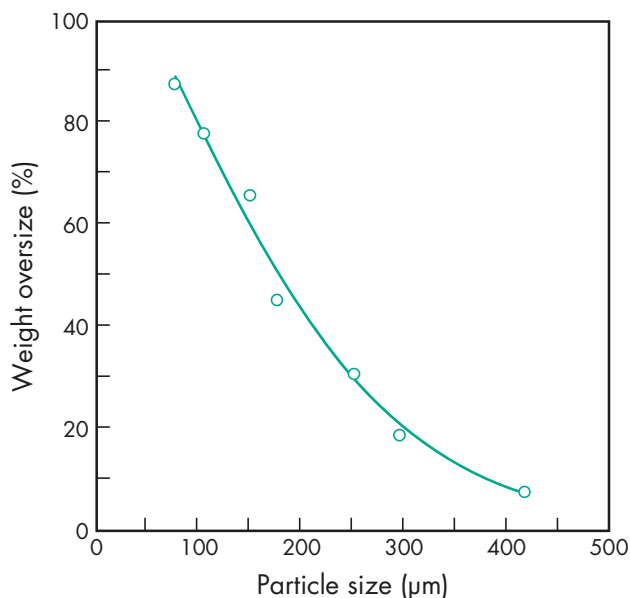


Figure 2: Particle size distribution of ethylcellulose.

Table IV: Summary of ethylcellulose grades, suppliers, viscosity, and particle size.

Grade	Supplier	Solution viscosity (mPa s)	Mean particle size (μm)
<i>Ethocel Std 4 Premium</i>	Dow Chemical	3.0–5.5	—
<i>N-7</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	5.6–8.0	—
<i>Ethocel Std 7FP Premium</i>	Dow Chemical	6.0–8.0	5.0–15.0
<i>Ethocel Std 7 Premium</i>	Dow Chemical	6.0–8.0	310.0
<i>T-10</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	8.0–11.0	—
<i>N-10</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	8.0–11.0	—
<i>Ethocel Std 10FP Premium</i>	Dow Chemical	9.0–11.0	3.0–15.0
<i>Ethocel Std 10P Premium</i>	Dow Chemical	9.0–11.0	375.0
<i>N-14</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	12.0–16.0	—
<i>Ethocel Std 14 Premium</i> ^(a)	Dow Chemical	12.6–15.4	—
<i>Ethocel Std 20P Premium</i>	Dow Chemical	18.0–22.0	—
<i>N-22</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	18.0–24.0	—
<i>Ethocel Std 45P Premium</i>	Dow Chemical	41.0–49.0	—
<i>Ethocel Med 50P Premium</i> ^(a)	Dow Chemical	43.0–55.0	—
<i>N-50</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	40.0–52.0	—
<i>Ethocel Med 70P Premium</i> ^(a)	Dow Chemical	63.0–77.0	—
<i>N-100</i>	Ashland Aqualon Functional Ingredients	80.0–105.0	—
<i>Ethocel Std 100FP Premium</i>	Dow Chemical	90.0–110.0	30.0–60.0
<i>Ethocel Std 100P Premium</i>	Dow Chemical	90.0–110.0	465.0
<i>Ethocel Std 100P Industrial</i> ^(a)	Dow Chemical	90.0–110.0	—
<i>Ethocel Std 200P Premium</i> ^(a)	Dow Chemical	180–220	—
<i>Ethocel Std 300P Premium</i> ^(a)	Dow Chemical	270–330	—

(a) Supplied on a restricted, made-to-order basis only.

850 mPa s (850 cP). Solutions with a lower viscosity may be obtained by incorporating a higher percentage (30–40%) of a low-molecular-weight aliphatic alcohol such as ethanol, butanol, propan-2-ol, or *n*-butanol with toluene. The viscosity of such solutions depends almost entirely on the alcohol content and is independent of toluene.

In addition, nonpharmaceutical grades of ethylcellulose that differ in their ethoxyl content and degree of polymerization are available.

11 Stability and Storage Conditions

Ethylcellulose is a stable, slightly hygroscopic material. It is chemically resistant to alkalis, both dilute and concentrated, and to salt solutions, although it is more sensitive to acidic materials than are cellulose esters.

Ethylcellulose is subject to oxidative degradation in the presence of sunlight or UV light at elevated temperatures. This may be prevented by the use of antioxidant and chemical additives that absorb light in the 230–340 nm range.

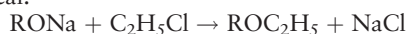
Ethylcellulose should be stored at a temperature not exceeding 32°C (90°F) in a dry area away from all sources of heat. It should not be stored next to peroxides or other oxidizing agents.

12 Incompatibilities

Incompatible with paraffin wax and microcrystalline wax.

13 Method of Manufacture

Ethylcellulose is prepared by treating purified cellulose (sourced from chemical-grade cotton linters and wood pulp) with an alkaline solution, followed by ethylation of the alkali cellulose with chloroethane as shown below, where R represents the cellulose radical:



The manner in which the ethyl group is added to cellulose can be described by the degree of substitution (DS). The DS designates the average number of hydroxyl positions on the anhydroglucose unit that have been reacted with ethyl chloride. Since each anhydroglucose unit of the cellulose molecule has three hydroxyl groups, the maximum value for DS is three.

14 Safety

Ethylcellulose is widely used in oral and topical pharmaceutical formulations. It is also used in food products. Ethylcellulose is not metabolized following oral consumption and is therefore a noncaloric substance. Because ethylcellulose is not metabolized it is not recommended for parenteral products; parenteral use may be harmful to the kidneys.

Ethylcellulose is generally regarded as a nontoxic, nonallergenic, and nonirritating material.

As ethylcellulose is not considered to be a health hazard, the WHO has not specified an acceptable daily intake.⁽²⁹⁾ The highest reported level used in an oral product is 308.8 mg in an oral sustained release tablet.⁽³⁰⁾

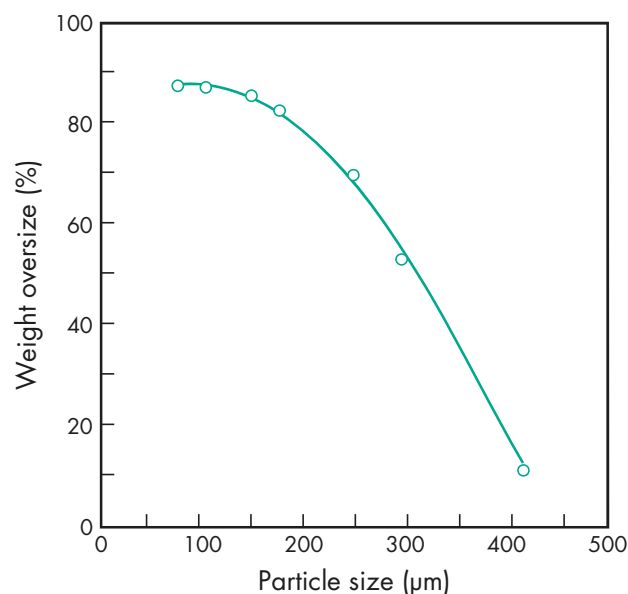


Figure 3: Particle size distribution of ethylcellulose (*Ethocel*, Dow Chemical Co.).

LD₅₀ (rabbit, skin): >5 g/kg⁽³¹⁾

LD₅₀ (rat, oral): >5 g/kg

15 Handling Precautions

It is important to prevent fine dust clouds of ethylcellulose from reaching potentially explosive levels in the air. Ethylcellulose is combustible. Ethylcellulose powder may be an irritant to the eyes and eye protection should be worn.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted for use as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral capsules, suspensions and tablets; topical emulsions and vaginal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in Europe. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Hydroxyethyl cellulose; hydroxyethylmethyl cellulose; methylcellulose.

18 Comments

Ethylcellulose is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the ‘State of Work’ document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

Ethylcellulose is compatible with the following plasticizers: dibutyl phthalate; diethyl phthalate; dibutyl sebacate; triethyl citrate; tributyl citrate; acetylated monoglyceride; acetyl tributyl citrate; triacetin; dimethyl phthalate; benzyl benzoate; butyl and glycol esters of fatty acids; refined mineral oils; oleic acid; stearic acid; ethyl alcohol; stearyl alcohol; castor oil; corn oil; and camphor.

Ethylcellulose has also been used as a backing membrane on mucoadhesive patches intended for buccal administration. The membrane had high tensile strength, and provided excellent unidirectional drug flow.⁽³²⁾ Studies have also suggested ethylcellulose for use in floating microparticles based on low-density foam powder, for gastroretentive drug delivery systems.⁽³³⁾

A specification for ethylcellulose is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).⁽³⁴⁾

The PubChem Compound ID (CID) for ethylcellulose is 24832091.

19 Specific References

- Ozturk AG *et al.* Mechanism of release from pellets coated with an ethyl cellulose-based film. *J Control Release* 1990; **14**(3): 203–213.
- Narisawa S *et al.* Porosity-controlled ethyl cellulose film coating. IV. Evaluation of mechanical strength of porous ethyl cellulose film. *Chem Pharm Bull* 1994; **42**(7): 1491–1495.
- Bodmeier R, Paeratakul O. The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; **20**(9): 1517–1533.
- Dressman JB *et al.* Circumvention of pH-dependent release from ethyl cellulose-coated pellets. *J Control Release* 1995; **36**(3): 251–260.
- Iyer U *et al.* Comparative evaluation of three organic solvent and dispersion-based ethyl cellulose coating formulations. *Pharm Technol* 1990; **14**(9): 68–86.
- Sarisuta N, Sirithunyalug J. Release rate of indomethacin from coated granules. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; **14**(5): 683–687.
- Porter SC. Controlled-release film coatings based on ethylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; **15**(10): 1495–1521.
- Sadeghi F *et al.* Study of drug release from pellets coated with surelease containing hydroxypropylmethylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; **27**(5): 419–430.
- Goracinova K *et al.* Preparation, physical characterization, mechanisms of drug/polymer interactions, and stability studies of controlled-release solid dispersion granules containing weak base as active substance. *Drug Dev Ind Pharm* 1996; **22**(3): 255–262.
- Lin S. Studies on microencapsulation. 14. Theophylline bioavailability after single oral-administration of sustained-release microcapsules. *Curr Ther Res Clin Exp* 1987; **41**(4): 564–573.
- Pollock D, Sheskey P. Micronized ethylcellulose: opportunities in direct-compression controlled-release tablets. *Pharm Technol* 1996; **20**(9): 120–130.
- Klinger GH *et al.* Formulation of controlled release matrices by granulation with a polymer dispersion. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; **16**(9): 1473–1490.
- Katikaneni P *et al.* Ethyl cellulose matrix controlled-release tablets of a water-soluble drug. *Int J Pharm* 1995; **123**: 119–125.
- Kulvanich P *et al.* Release characteristics of the matrices prepared from co-spray-dried powders of theophylline and ethylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; **28**: 727–739.
- Kent DJ, Rowe RC. Solubility studies on ethyl cellulose used in film coating. *J Pharm Pharmacol* 1978; **30**: 808–810.
- Rowe RC. The prediction of compatibility/incompatibility in blends of ethyl cellulose with hydroxypropyl methylcellulose or hydroxypropyl cellulose using 2-dimensional solubility parameter maps. *J Pharm Pharmacol* 1986; **38**: 214–215.
- Saetone MF *et al.* Effect of different polymer-plasticizer combinations on ‘in vitro’ release of theophylline from coated pellets. *Int J Pharm* 1995; **126**: 83–88.
- Beck M, Tomka I. On the equation of state of plasticized ethyl cellulose of varying degrees of substitution. *Macromolecules* 1996; **29**(27): 8759–8766.
- Celik M. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. Ghebresellassie I, ed. *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker, 1994; 181–215.
- Robinson DH. Ethyl cellulose-solvent phase relationships relevant to coacervation microencapsulation processes. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; **15**(14–16): 2597–2620.
- Lavasanifar A *et al.* Microencapsulation of theophylline using ethyl cellulose: *in vitro* drug release and kinetic modeling. *J Microencapsul* 1997; **14**(1): 91–100.
- Moldenhauer M, Nairn J. The control of ethyl cellulose microencapsulation using solubility parameters. *J Control Release* 1992; **22**: 205–218.
- Friedman M *et al.* Inhibition of plaque formation by a sustained release delivery system for cetylpyridinium chloride. *Int J Pharm* 1988; **44**: 243–247.
- Ruiz-Martinez A *et al.* *In vitro* evaluation of benzyalsalicylate polymer interaction in topical formulation. *Pharm Ind* 2001; **63**: 985–988.
- Melzer E *et al.* Ethylcellulose: a new type of emulsion stabilizer. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; **56**: 23–27.
- Sakellariou P *et al.* The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating. *Int J Pharm* 1985; **27**: 267–277.
- Callahan JC *et al.* Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; **8**(3): 355–369.
- Velazquez de la Cruz G *et al.* Temperature effects on the moisture sorption isotherms for methylcellulose and ethylcellulose films. *J Food Engin* 2001; **48**: 91–94.
- FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; No. 789.
- Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Database, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> (accessed 16 February 2009)
- Lewis RJ, ed. *Sax’s Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 1640.
- Sharma P, Hamsa V. Formulation and evaluation of buccal mucoadhesive patches of terbutaline sulphate. *STP Pharma Sci* 2001; **11**: 275–281.
- Streubel A *et al.* Floating microparticles based on low density foam powder. *Int J Pharm* 2002; **241**: 279–292.
- Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 310.

20 General References

- Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: *Aqualon* ethylcellulose (EC) physical and chemical properties, 2002.
- Ashland Aqualon Functional Ingredients. Product literature: Pharmaceutical excipients. http://www.herc.com/aqualon/product_data/brochures/250_49.pdf#ec (accessed 16 February 2009).
- Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: Advanced structure-function properties of ethylcellulose: implications for tablet compactibility (PTR-021), 2002.
- Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: Compaction characteristics of high ethoxyl, low viscosity ethylcellulose (PTR-024), 2003.
- Dow Chemical Company. Technical literature: *Ethocel* ethylcellulose polymers technical handbook, 2005.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).
- FMC Biopolymer. Technical literature: *Aquacoat ECD* ethylcellulose aqueous dispersion, 2004.

- Majewicz T, Podlas T. Cellulose ethers. Kroschwitz J, ed. *Encyclopedia of Chemical Technology*. New York: Wiley, 1993; 541–563.
- Morflex Inc. Technical literature: Pharmaceutical Coatings Bulletin, 1995; 102–103.
- Morflex Inc. Dibutyl sebacate, NF, 2005.
- Rekhi GS, Jambhekar SS. Ethylcellulose – a polymer review. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21(1): 61–77.
- Vesey CF *et al.* Colorcon. Evaluation of alternative plasticizers for *Surelease*, an aqueous ethylcellulose dispersion for modified release film-coating, Controlled Release Society Annual Meeting, 2005.

21 Author

TC Dahl.

22 Date of Revision

16 February 2009.

E Ethylene Glycol Stearates

1 Nonproprietary Names

BP: Ethylene Glycol Monopalmitostearate
PhEur: Ethylene Glycol Monopalmitostearate
USP-NF: Ethylene Glycol Stearates

2 Synonyms

Ethylenglycoli monopalmitostearas.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Ethylene glycol palmitostearate
See Sections 8 and 17.

4 Empirical Formula and Molecular Weight

See Section 8.

5 Structural Formula

See Section 8.

6 Functional Category

Emollient; emulsifying agent; stabilizing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Ethylene glycol stearates are used as stabilizers for water-in-oil emulsions, although they have poor emulsifying properties. They have emollient properties and are also used as opacifying, thickening, and dispersing agents.

In cosmetics, ethylene glycol stearates are used as a ‘fatty body’ for lipsticks, as pearling agents in opalescent and cream shampoos, and as additives for tanning lubricants.

8 Description

The USP32–NF27 and PhEur 6.0 describe ethylene glycol stearates as a mixture of ethylene glycol monoesters and diesters of stearic

and palmitic acids, containing not less than 50% of monoesters produced from the condensation of ethylene glycol and stearic acid, of vegetable or animal origin.

Ethylene glycol stearates occur as a white or almost white waxy solid.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for ethylene glycol stearates.

Test	PhEur 6.0	USP32–NF27
Characters	+	–
Identification	+	+
Melting point	54–60°C	54–60°C
Acid value	≤3.0	≤3.0
Iodine value	≤3.0	≤3.0
Saponification value	170–195	170–195
Composition of fatty acids		
Stearic acid	40.0–60.0%	40.0–60.0%
Total of palmitic acid and stearic acid	≥90.0%	≥90.0%
Free ethylene glycol	≤5.0%	≤5.0%
Total ash	≤0.1%	≤0.1%

10 Typical Properties

Melting point 54–60°C

Solubility Soluble in acetone and hot ethanol (95%); practically insoluble in water.

11 Stability and Storage Conditions

Ethylene glycol stearates should be stored in a cool, dark place, protected from light.

12 Incompatibilities

—

**Annexe 10 : Monographie HEC
(Handbook of Pharmaceutical
Excipients, 2009)**

Hydroxyethyl Cellulose

1 Nonproprietary Names

BP: Hydroxyethylcellulose

PhEur: Hydroxyethylcellulose

USP-NF: Hydroxyethyl Cellulose

2 Synonyms

Cellosize HEC; cellulose hydroxyethyl ether; cellulose 2-hydroxyethyl ether; cellulose hydroxyethylate; ethylhydroxy cellulose; ethylose; HEC; HE cellulose; hetastarch; 2-hydroxyethyl cellulose ether; hydroxyethylcellulosum; hydroxyethyl ether cellulose; hydroxyethyl starch; hyetellose; *Natrosol*; oxycellulose; *Tylose H*; *Tylose PHA*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

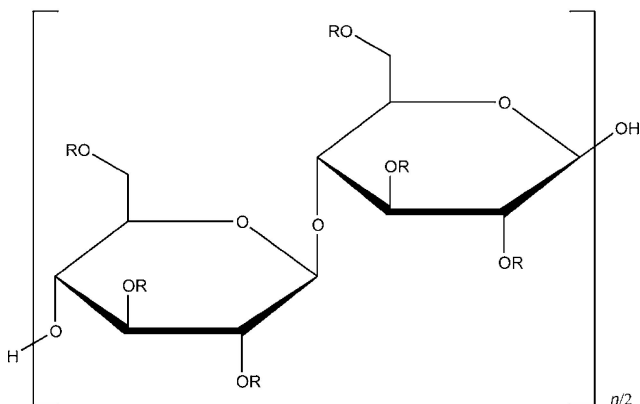
Cellulose, 2-hydroxyethyl ether [9004-62-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The USP32-NF27 describes hydroxyethyl cellulose as a partially substituted poly(hydroxyethyl) ether of cellulose. It is available in several grades that vary in viscosity and degree of substitution; some grades are modified to improve their dispersion in water. The grades are distinguished by appending a number indicative of the apparent viscosity, in mPa s, of a 2% w/v solution measured at 20°C. Hydroxyethyl cellulose may also contain a suitable anticaking agent.

See Section 10.

5 Structural Formula



R is H or $[-CH_2CH_2O-]_mH$ where m is a common integral number of cellulose derivatives.

6 Functional Category

Coating agent; suspending agent; tablet binder; thickening agent; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Hydroxyethyl cellulose is a nonionic, water-soluble polymer widely used in pharmaceutical formulations. It is primarily used as a thickening agent in ophthalmic⁽¹⁾ and topical formulations,⁽²⁾ although it is also used as a binder⁽³⁾ and film-coating agent for

tablets.⁽⁴⁾ It is present in lubricant preparations for dry eye, contact lens care, and dry mouth.⁽⁵⁾

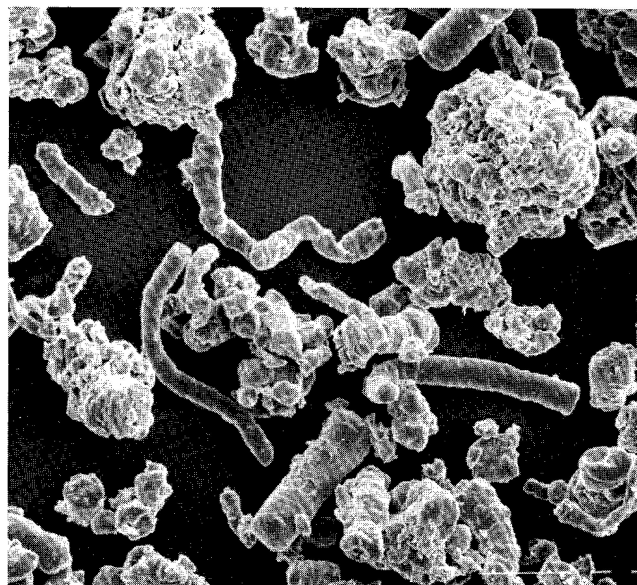
The concentration of hydroxyethyl cellulose used in a formulation is dependent upon the solvent and the molecular weight of the grade.

Hydroxyethyl cellulose is also widely used in cosmetics.

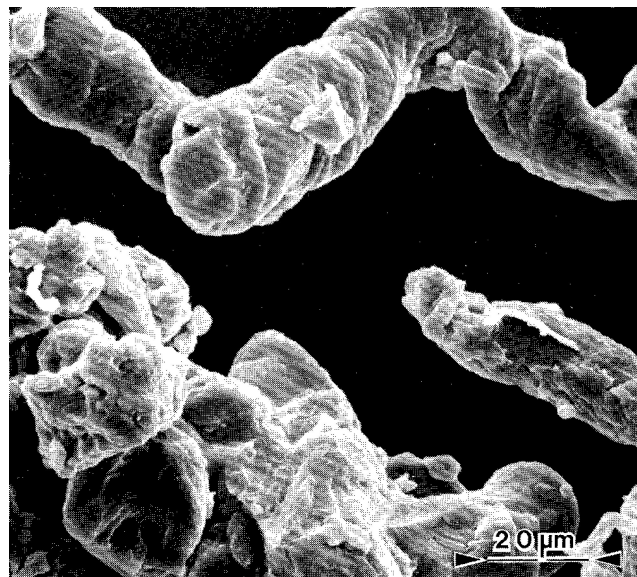
8 Description

Hydroxyethyl cellulose occurs as a white, yellowish-white or grayish-white, odorless and tasteless, hygroscopic powder.

SEM 1: Excipient: hydroxyethyl cellulose (*Natrosol*); manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; magnification: 120 \times .



SEM 2: Excipient: hydroxyethyl cellulose (*Natrosol*); manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; magnification: 600 \times .



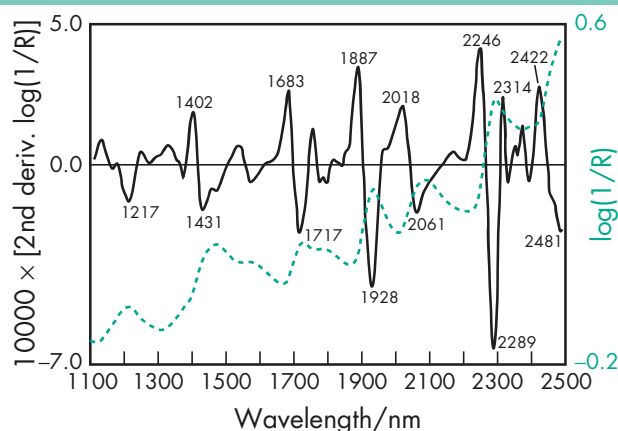


Figure 1: Near-infrared spectrum of hydroxyethyl cellulose measured by reflectance.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I. See also Section 18.

Table I: Pharmacopeial specifications for hydroxyethyl cellulose

Test	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+
Characters	+	—
Appearance of solution	+	—
Viscosity	75.0–140.0%	+
pH	5.5–8.5	6.0–8.5
Loss on drying	≤10.0%	≤10.0%
Lead	—	≤0.001%
Residue on ignition	—	≤5.0%
Sulfated ash	≤4.0%	—
Chlorides	≤1.0%	—
Heavy metals	≤20 ppm	≤20 μg/g
Nitrates	+	—
Glyoxal	≤20 ppm	—
Ethylene oxide	≤1 ppm	—
2-Chloroethanol	≤10 ppm	—

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5.5–8.5 for a 1% w/v aqueous solution.
Ash

2.5% w/w for *Cellosize*;

3.5% w/w for *Natrosol*.

Autoignition temperature 420°C

Density (bulk)

0.35–0.61 g/cm³ for *Cellosize*;

0.60 g/cm³ for *Natrosol*.

Melting point Softens at 135–140°C; decomposes at about 280°C.

Moisture content Commercially available grades of hydroxyethylcellulose contain less than 5% w/w of water. However, as hydroxyethyl cellulose is hygroscopic, the amount of water absorbed depends upon the initial moisture content and the relative humidity of the surrounding air. Typical equilibrium moisture values for *Natrosol 250* at 25°C are: 6% w/w at 50% relative humidity and 29% w/w at 84% relative humidity.

NIR spectra see Figure 1.

Particle size distribution

Cellosize: 100% through a US #80 mesh (177 μm);

Natrosol (regular grind): 10% retained on a US #40 mesh (420 μm);

Natrosol (X-grind): 0.5% retained on a US #60 mesh (250 μm).

Refractive index $n_D^{20} = 1.336$ for a 2% w/v aqueous solution.

Solubility Hydroxyethyl cellulose is soluble in either hot or cold water, forming clear, smooth, uniform solutions. Practically insoluble in acetone, ethanol (95%), ether, toluene, and most other organic solvents. It is nonionic. In some polar organic solvents, such as the glycols, hydroxyethyl cellulose either swells or is partially soluble.

Specific gravity 1.38–1.40 for *Cellosize*; 1.0033 for a 2% w/v aqueous hydroxyethyl cellulose solution.

Surface tension see Table II.

Table II: Surface tension (mN/m) of different *Cellosize* (Amerchol Corp.) grades at 25°C

Concentration of aqueous solution (% w/v)	<i>Cellosize</i> grade					
	WP-02	WP-09	WP-300	QP-4400	QP-52000	QP-100M
0.01	65.8	65.7	66.4	66.3	65.9	66.1
0.1	65.3	65.4	65.8	65.3	65.4	65.4
1.0	64.4	65.1	65.5	65.8	66.1	66.3
2.0	64.2	65.0	66.3	67.3	—	—
5.0	64.1	64.7	—	—	—	—
10.0	64.4	65.9	—	—	—	—

Viscosity (dynamic) Hydroxyethyl cellulose is available in a wide range of viscosity types; e.g. *Cellosize* is manufactured in 11 regular viscosity grades. Hydroxyethyl cellulose grades differ principally in their aqueous solution viscosities which range from 2–20 000 mPa s for a 2% w/v aqueous solution. Two types of *Cellosize* are produced, a WP-type, which is a normal-dissolving material, and a QP-type, which is a rapid-dispersing material.

The lowest viscosity grade (02) is available only in the WP-type. Five viscosity grades (09, 3, 40, 300, and 4400) are produced in both WP- and QP-types. Five high-viscosity grades (10000, 15000, 30000, 52000, and 100 M) are produced only in the QP-type.

For the standard *Cellosize* grades and types available and their respective viscosity ranges in aqueous solution, see Table III.

Natrosol 250 has a degree of substitution of 2.5 and is produced in 10 viscosity types. The suffix 'R' denotes that *Natrosol* has been surface-treated with glyoxal to aid in solution preparation; see Table IV.

Aqueous solutions made using a rapidly dispersing material may be prepared by dispersing the hydroxyethyl cellulose in mildly agitated water at 20–25°C. When the hydroxyethyl cellulose has been thoroughly wetted, the temperature of the solution may be increased to 60–70°C to increase the rate of dispersion. Making the solution slightly alkaline also increases the dispersion process. Typically, complete dispersion may be achieved in approximately an hour by controlling the temperature, pH, and rate of stirring.

Normally dispersing grades of hydroxyethyl cellulose require more careful handling to avoid agglomeration during dispersion; the water should be stirred vigorously. Alternatively, a slurry of hydroxyethyl cellulose may be prepared in a nonaqueous solvent, such as ethanol, prior to dispersion in water.

See also Section 11 for information on solution stability.

11 Stability and Storage Conditions

Hydroxyethyl cellulose powder is a stable though hygroscopic material.

Aqueous solutions of hydroxyethyl cellulose are relatively stable at pH 2–12 with the viscosity of solutions being largely unaffected. However, solutions are less stable below pH 5 owing to hydrolysis. At high pH, oxidation may occur.

Table III: Approximate viscosities of various grades of aqueous *Cellosize* (Amerchol Corp.) solutions at 25°C.

Type	Grade	Concentration (% w/v)	Viscosity (mPa s) ^(a)	
			Low	High
WP	02	5	7–14	14–20
WP and QP	09	5	60–100	100–140
	3	5	220–285	285–350
	40	2	70–110	110–150
	300	2	250–325	325–400
QP	4400	2	4 200–4 700	700–5 200
	10000	2	5 700	6 500
	15000	2	15 000–18 000	18 000–21 000
	30000	1	950–1 230	1 230–1 500
	52000	1	1 500–1 800	1 800–2 100
	100M	1	2 500	3 000

(a) *Cellosize* viscosity grades are available in narrower ranges, as noted by the Low and High designation.

Table IV: Approximate viscosities of various grades of aqueous *Natrosol 250* (Ashland Aqualon Functional Ingredients) solutions at 25°C.

Type	Viscosity (mPa s) for varying concentrations (% w/v)		
	1%	2%	5%
HHR	3 400–5 000	—	—
H4R	2 600–3 300	—	—
HR	1 500–2 500	—	—
MHR	800–1 500	—	—
MR	—	4 500–6 500	—
KR	—	1 500–2 500	—
GR	—	150–400	—
ER	—	25–105	—
JR	—	—	150–400
LR	—	—	75–150

Increasing the temperature reduces the viscosity of aqueous hydroxyethyl cellulose solutions. However, on cooling, the original viscosity is restored. Solutions may be subjected to freeze–thawing, high-temperature storage, or boiling without precipitation or gelation occurring.

Hydroxyethyl cellulose is subject to enzymatic degradation, with consequent loss in viscosity of its solutions.⁽⁶⁾ Enzymes that catalyze this degradation are produced by many bacteria and fungi present in the environment. For prolonged storage, an antimicrobial preservative should therefore be added to aqueous solutions. Aqueous solutions of hydroxyethyl cellulose may also be sterilized by autoclaving.

Hydroxyethyl cellulose powder should be stored in a well-closed container, in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

Hydroxyethyl cellulose is insoluble in most organic solvents. It is incompatible with zein and partially compatible with the following water-soluble compounds: casein; gelatin; methylcellulose; polyvinyl alcohol, and starch.

Hydroxyethyl cellulose can be used with a wide variety of water-soluble antimicrobial preservatives. However, sodium pentachlorophenate produces an immediate increase in viscosity when added to hydroxyethyl cellulose solutions.

Hydroxyethyl cellulose has good tolerance for dissolved electrolytes, although it may be salted out of solution when mixed with certain salt solutions. For example, the following salt solutions will precipitate a 10% w/v solution of *Cellosize* WP-09 and a 2% w/v solution of *Cellosize* WP-4400: sodium carbonate 50% and saturated solutions of aluminum sulfate; ammonium sulfate;

chromic sulfate; disodium phosphate; magnesium sulfate; potassium ferrocyanide; sodium sulfate; sodium sulfite; sodium thiosulfate; and zinc sulfate.

Natrosol is soluble in most 10% salt solutions, excluding sodium carbonate and sodium sulfate, and many 50% salt solutions with the exception of the following: aluminum sulfate; ammonium sulfate; diammonium phosphate; disodium phosphate; ferric chloride; magnesium sulfate; potassium ferrocyanide; sodium metaborate; sodium nitrate; sodium sulfite; trisodium phosphate; and zinc sulfate. *Natrosol 150* is generally more tolerant of dissolved salts than is *Natrosol 250*.

Hydroxyethyl cellulose is also incompatible with certain fluorescent dyes or optical brighteners, and certain quaternary disinfectants which will increase the viscosity of aqueous solutions.

13 Method of Manufacture

A purified form of cellulose is reacted with sodium hydroxide to produce a swollen alkali cellulose, which is chemically more reactive than untreated cellulose. The alkali cellulose is then reacted with ethylene oxide to produce a series of hydroxyethyl cellulose ethers.

The manner in which ethylene oxide is added to cellulose can be described by two terms, the degree of substitution (DS) and the molar substitution (MS). The DS designates the average number of hydroxyl positions on the anhydroglucose unit that have been reacted with ethylene oxide. Since each anhydroglucose unit of the cellulose molecule has three hydroxyl groups, the maximum value for DS is 3. MS is defined as the average number of ethylene oxide molecules that have reacted with each anhydroglucose unit. Once a hydroxyethyl group is attached to each unit, it can further react with additional groups in an end-to-end formation. This reaction can continue and there is no theoretical limit for MS.

14 Safety

Hydroxyethyl cellulose is primarily used in ophthalmic and topical pharmaceutical formulations. It is generally regarded as an essentially nontoxic and nonirritant material.^(7,8)

Acute and subacute oral toxicity studies in rats have shown no toxic effects attributable to hydroxyethyl cellulose consumption, the hydroxyethyl cellulose being neither absorbed nor hydrolyzed in the rat gastrointestinal tract. However, although used in oral pharmaceutical formulations, hydroxyethyl cellulose has not been approved for direct use in food products; see Section 16.

Glyoxal-treated hydroxyethyl cellulose is not recommended for use in oral pharmaceutical formulations or topical preparations that may be used on mucous membranes. Hydroxyethyl cellulose is also not recommended for use in parenteral products.

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Hydroxyethyl cellulose dust may be irritant to the eyes, and eye protection is recommended. Excessive dust generation should be avoided to minimize the risks of explosion. Hydroxyethyl cellulose is combustible.

When heated to decomposition, hydroxyethyl cellulose emits acrid smoke and irritating vapors, in which case a ventilator is recommended.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (ophthalmic preparations; oral syrups and tablets; otic and topical preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

Hydroxyethyl cellulose is not currently approved for use in food products in Europe or the USA, although it is permitted for use in indirect applications such as packaging. This restriction is due to the high levels of ethylene glycol residues that are formed during the manufacturing process.

17 Related Substances

Hydroxyethylmethyl cellulose; hydroxypropyl cellulose; hydroxypropyl cellulose, low-substituted; hypromellose; methylcellulose.

18 Comments

Hydroxyethyl cellulose is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the 'State of Work' document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

The limited scope for the use of hydroxyethyl cellulose in foodstuffs is in stark contrast to its widespread application as an excipient in oral pharmaceutical formulations.

Hydroxyethyl cellulose hydrogels may also be used in various delivery systems.⁽⁹⁾

19 Specific References

- Grove J *et al.* The effect of vehicle viscosity on the ocular bioavailability of L-653328. *Int J Pharm* 1990; **66**: 23–28.
- Gauger LJ. Hydroxyethylcellulose gel as a dinoprostone vehicle. *Am J Hosp Pharm* 1984; **41**: 1761–1762.
- Delonca H *et al.* [Influence of temperature on disintegration and dissolution time of tablets with a cellulose component as binder.] *J Pharm Belg* 1978; **33**: 171–178[in French].
- Kovács B, Merényi G. Evaluation of tack behavior of coating solutions. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; **16**(15): 2303–2323.
- Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th edn. London: Pharmaceutical Press, 2009; 2143.
- Wirick MG. Study of the substitution pattern of hydroxyethyl cellulose and its relationship to enzymic degradation. *J Polym Sci* 1968; **6**(Part A-1): 1705–1718.
- Anonymous. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol* 1986; **5**(3): 1–60.
- Durand-Cavagna G *et al.* Corneal toxicity studies in rabbits and dogs with hydroxyethyl cellulose and benzalkonium chloride. *Fundam Appl Toxicol* 1989; **13**: 500–508.
- Li J, Xu Z. Physical characterization of a chitosan-based hydrogel delivery system. *J Pharm Sci* 2002; **91**(7): 1669–1677.

20 General References

- Amerchol Corp. Technical literature: *Cellosize*, hydroxyethyl cellulose, 2002.
- Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: *Natrosol*, hydroxyethylcellulose – a nonionic water-soluble polymer. Physical and chemical properties, 1999.
- Chauveau C *et al.* [Natrosol 250 part 1: characterization and modeling of rheological behavior.] *Pharm Acta Helv* 1986; **61**: 292–297[in French].
- Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polym Sci* 1993; **107**: 199–265.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; **21**(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).
- Haugen P *et al.* Steady shear flow properties, rheological reproducibility and stability of aqueous hydroxyethylcellulose dispersions. *Can J Pharm Sci* 1978; **13**: 4–7.
- Klug ED. Some properties of water-soluble hydroxyalkyl celluloses and their derivatives. *J Polym Sci* 1971; **36**(Part C): 491–508.
- Rufe RG. Cellulose polymers in cosmetics and toiletries. *Cosmet Perfum* 1975; **90**(3): 93–9499–100.

21 Author

KP Hapgood.

22 Date of Revision

3 February 2009.

Hydroxyethylmethyl Cellulose

1 Nonproprietary Names

BP: Hydroxyethylmethylcellulose

PhEur: Methylhydroxyethylcellulose

2 Synonyms

Cellulose, 2-hydroxyethyl methyl ester; *Culminal MHEC*; HEMC; hydroxyethyl methylcellulose; hymetellose; MHEC; methylhydroxyethylcellulosum; *Tylopur MH*; *Tylopur MHB*; *Tylose MB*; *Tylose MH*; *Tylose MHB*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Hydroxyethylmethylcellulose [9032-42-2]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The PhEur 6.0 describes hydroxyethylmethyl cellulose as a partly O-methylated and O-(2-hydroxyethylated) cellulose. Various different grades are available, which are distinguished by appending a number indicative of the apparent viscosity in millipascal seconds (mPa s) of a 2% w/v solution measured at 20°C.

5 Structural Formula

See Section 4.

6 Functional Category

Coating agent; suspending agent; tablet binder; thickening agent; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Hydroxyethylmethyl cellulose is used as an excipient in a wide range of pharmaceutical products, including oral tablets and suspensions, and topical gel preparations.⁽¹⁾ It has similar properties to methylcellulose, but the hydroxyethyl groups make it more readily soluble in water and solutions are more tolerant of salts and have a higher coagulation temperature.

8 Description

A white, yellowish-white or grayish-white powder or granules, hygroscopic after drying.

9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for hydroxyethylmethyl cellulose.

Test	PhEur 6.0
Identification	+
Characters	+
Appearance of solution	+
pH	5.5–8.0
Apparent viscosity	75–140% of value stated on label
Chlorides	≤0.5%
Heavy metals	≤20 ppm
Loss on drying	≤10.0%
Sulfated ash	≤1.0%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5.5–8.0 (2% w/v aqueous solution)

Moisture content ≤10%

Solubility Hydroxyethylmethyl cellulose is practically insoluble in hot water (above 60°C), acetone, ethanol (95%), ether, and toluene. It dissolves in cold water to form a colloidal solution.

Viscosity (dynamic) 8.5–11.5 mPa s (8.5–11.5 cP) for *Culminal MHEC 8000* 2% w/v aqueous solution at 20°C.

11 Stability and Storage Conditions

Hydroxyethylmethyl cellulose is hygroscopic and should therefore be stored under dry conditions away from heat.

12 Incompatibilities

—

13 Method of Manufacture

—

14 Safety

Hydroxyethylmethyl cellulose is used as an excipient in various oral and topical pharmaceutical preparations, and is generally regarded as an essentially nontoxic and nonirritant material.

See Hypromellose for further information.

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of the material handled. Eye protection and gloves are recommended.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Included in nonparenteral medicines licensed in Europe (oral suspensions, tablets, and topical preparations).

17 Related Substances

Ethylcellulose; hydroxyethyl cellulose; hypromellose; methylcellulose.

18 Comments

—

19 Specific References

- 1 Bogdanova S. Model suspensions of indomethacin 'solvent deposited' on cellulose polymers. *Pharmazie* 2000; 55(11): 829–832.

20 General References

Adden R *et al.* Comprehensive analysis of the substituent distribution in the glucosyl units and along the polymer chain of hydroxyethylmethyl celluloses and statistical evaluation. *Anal Chem* 2006; 78(4): 1146–1157.

Ashland Aqualon Functional Ingredients. Product data sheet: *Culminal*, April 2004.

21 Author

PJ Sheskey.

22 Date of Revision

10 January 2009.

Hydroxypropyl Betadex

1 Nonproprietary Names

BP: Hydroxypropylbetadex

PhEur: Hydroxypropylbetadex

USP-NF: Hydroxypropyl Betadex

2 Synonyms

Cavasol W7; 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin; 2-hydroxypropyl cyclomaltoheptaose; hidroksipropilbetadeksas; hidoxipropilbetadex; hidroksipropilbetadeksi; hydroxypropylbetadeksum; hydroxypropylbetadexum; *Kleptose HPB*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

β-Cyclodextrin, 2-hydroxypropyl ether [94035-02-6] and [128446-35-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C₄₂H₇₀O₃₅(C₃H₆O)_x(where x = 7 molar substitution)

The molecular weight depends on the degree of substitution. The molecular weight of unsubstituted β-cyclodextrin is 1134.98.

5 Structural Formula

Hydroxypropyl betadex is a partially substituted ether of β-cyclodextrin. USP32–NF27 requires that the molar substitution is

**Annexe 11 : Monographie HPC
(Handbook of Pharmaceutical
Excipients, 2009)**

use in parenteral formulations. The degree of substitution of hydroxypropyl groups can vary.

18 Comments

Hydroxypropyl betadex has been investigated as an absorption (permeation) enhancer in oral,⁽¹⁵⁾ transdermal,⁽¹⁶⁾ and nasal⁽¹⁷⁾ systems. It was found to be effective in increasing penetration in some studies, although the mechanism of action may be compound specific.

19 Specific References

- 1 Pitha J *et al.* Hydroxypropyl- β -cyclodextrin: preparation and characterization; effects on solubility of drugs. *Int J Pharm* 1986; **29**: 73–82.
- 2 Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res* 2004; **21**: 201–230.
- 3 Albers E, Müller BW. Cyclodextrin derivatives in pharmaceuticals. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1995; **12**: 311–337.
- 4 Buchanan CM *et al.* Pharmacokinetics of itraconazole after intravenous and oral dosing of itraconazole–cyclodextrin formulations. *J Pharm Sci* 2007; **96**: 3100–3116.
- 5 Holvoet C *et al.* Development of an omeprazole parenteral formulation with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. *Pharm Dev Technol* 2007; **12**: 327–336.
- 6 Williams RO III, Liu J. Influence of formulation technique for hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on the stability of aspirin in HFA 134a. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; **47**: 145–152.
- 7 Ungaro F *et al.* Cyclodextrins in the production of large porous particles: development of dry powders for the sustained release of insulin to the lungs. *Eur J Pharm Sci* 2006; **28**: 423–432.
- 8 Godwin DA *et al.* Using cyclodextrin complexation to enhance secondary photoprotection of topically applied ibuprofen. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; **62**: 85–93.
- 9 Branchu S *et al.* Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inhibits spray-drying-induced inactivation of beta-galactosidase. *J Pharm Sci* 1999; **88**: 905–911.

- 10 Scalia S *et al.* Inclusion complexation of the sunscreen agent 2-ethylhexyl-*p*-dimethylaminobenzoate with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: effect on photostability. *J Pharm Pharmacol* 1999; **51**: 1367–1374.
- 11 Suihko E *et al.* Deformation behaviors of tolbutamide, hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, and their dispersions. *Pharm Res* 2000; **17**: 942–948.
- 12 Pitha J *et al.* Distribution of substituents in 2-hydroxypropyl ethers of cyclomaltoheptaose. *Carbohydr Res* 1990; **200**: 429–435.
- 13 Gould S, Scott RC. 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): a toxicology review. *Food Chem Toxicol* 2005; **43**: 1451–1459.
- 14 Horský J, Pitha J. Hydroxypropyl cyclodextrins: potential synergism with carcinogens. *J Pharm Sci* 1996; **85**: 96–100.
- 15 Maestrelli F *et al.* Microspheres for colonic delivery of ketoprofen-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex. *Eur J Pharm Sci* 2008; **34**: 1–11.
- 16 Tanaka M. Effect of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on percutaneous absorption of methyl paraben. *J Pharm Pharmacol* 1995; **47**: 897–900.
- 17 Chavanpatil MD, Vavia PR. The influence of absorption enhancers on nasal absorption of acyclovir. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; **57**: 483–487.

20 General References

Wacker. Material safety data sheet No. 60007002: *Cavasol W7 HP*, 2007.
Wacker. Material safety data sheet No. 60012210: *Cavasol W7 HP Pharma*, 2007.

21 Author

W Cook.

22 Date of Revision

27 February 2009.

Hydroxypropyl Cellulose

1 Nonproprietary Names

BP: Hydroxypropylcellulose
JP: Hydroxypropylcellulose
PhEur: Hydroxypropylcellulose
USP-NF: Hydroxypropyl Cellulose

2 Synonyms

Cellulose, hydroxypropyl ether; E463; hydroxypropylcellulosum; hyprollose; *Klucel*; *Nisso HPC*; oxypropylated cellulose.

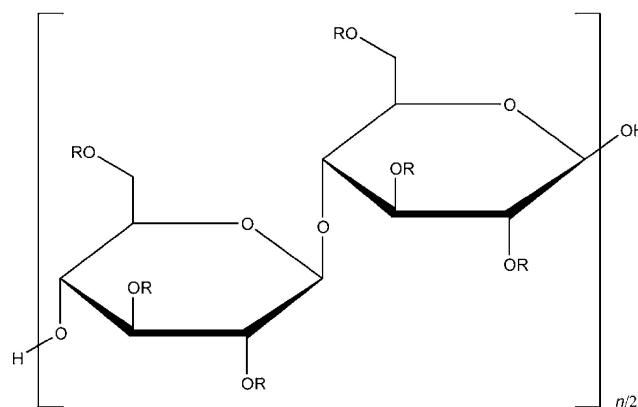
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose, 2-hydroxypropyl ether [9004-64-2]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The PhEur 6.0 and USP32–NF27 describe hydroxypropyl cellulose as a partially substituted poly(hydroxypropyl) ether of cellulose. It may contain not more than 0.6% of silica or another suitable anticaking agent. Hydroxypropyl cellulose is commercially available in a number of different grades that have various solution viscosities. Molecular weight has a range of 50 000–1 250 000; *see also* Section 10.

5 Structural Formula



R is H or $[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_m\text{H}$ where m is a common integral number of cellulose derivatives.

Hydroxypropyl cellulose is an ether of cellulose where some of the hydroxyl groups of the cellulose have been hydroxypropylated forming $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ groups. The average number of

hydroxyl groups in the glucose ring substituted is referred to as the degree of substitution (DS). Complete substitution would provide a DS of 3.0. Because the hydroxypropyl group added contains a hydroxyl group, this can also be etherified during preparation of hydroxypropyl cellulose. When this occurs, the number of moles of hydroxypropyl groups per glucose ring, or moles of substitution (MS), can be higher than 3. Hydroxypropyl cellulose must have an MS value of approximately 4 in order to have good solubility in water.

6 Functional Category

Coating agent; emulsifying agent; stabilizing agent; suspending agent; tablet binder; thickening agent; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Hydroxypropyl cellulose is widely used in oral and topical pharmaceutical formulations; *see* Table I.

In oral products, hydroxypropyl cellulose is primarily used in tableting as a binder,⁽¹⁾ film-coating,⁽²⁾ and extended-release-matrix former.^(3–5) Concentrations of hydroxypropyl cellulose of 2–6% w/w may be used as a binder in either wet-granulation or dry, direct-compression tableting processes.^(6–10) Concentrations of 15–35% w/w of hydroxypropyl cellulose may be used to produce tablets with an extended drug release.⁽¹¹⁾ The release rate of a drug increases with decreasing viscosity of hydroxypropyl cellulose. The addition of an anionic surfactant similarly increases the viscosity of hydroxypropyl cellulose and hence decreases the release rate of a drug. Blends of hydroxypropyl cellulose and other cellulosic polymers have been used to improve wet granulation characteristics and tableting characteristics, as well as to achieve better control and manipulation of the rate of drug release.^(12–15) As an alternative technology to wet granulation, dry granulation and direct compression of hydroxypropyl cellulose formulations have been reported to exhibit acceptable tableting and flow characteristics for application in extended-release matrix tablets.^(16,17) Typically, a 5% w/w solution of hydroxypropyl cellulose may be used to film-coat tablets. Aqueous solutions containing hydroxypropyl cellulose together with an amount of methyl cellulose or ethanolic solutions have been used.^(18–20) Stearic acid or palmitic acid may be added to ethanolic hydroxypropyl cellulose solutions as plasticizers. Environmental concerns have limited the use of ethanol in film coating solutions. A low-substituted hydroxypropyl cellulose is used as a tablet disintegrant; *see* Hydroxypropyl Cellulose, Low-substituted.

Hydroxypropyl cellulose is also used in microencapsulation processes and as a thickening agent. In topical formulations, hydroxypropyl cellulose is used in transdermal patches and ophthalmic preparations.^(21–23)

Hydroxypropyl cellulose is also used in cosmetics and in food products as an emulsifier and stabilizer.

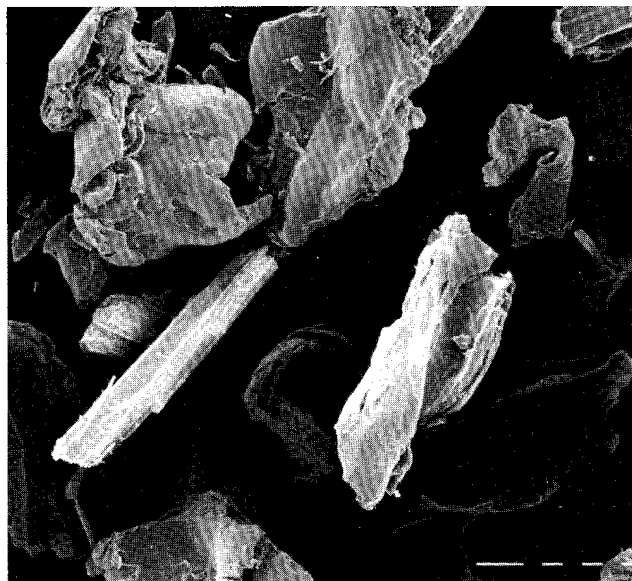
Table I: Typical uses of hydroxypropyl cellulose.

Use	Concentration (%)
Extended release-matrix former	15–35
Tablet binder	2–6
Tablet film coating	5

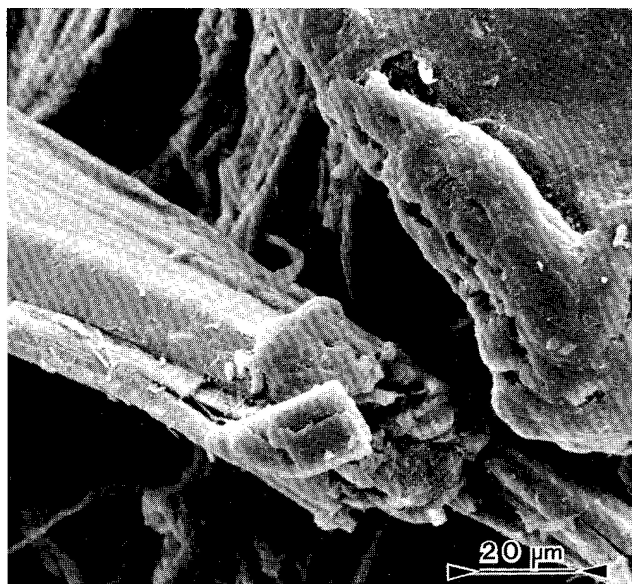
8 Description

Hydroxypropyl cellulose is a white to slightly yellow-colored, odorless and tasteless powder. *See also* Section 10.

SEM 1: Excipient: hydroxypropyl cellulose (*Klucel*); manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; magnification: 60×.



SEM 2: Excipient: hydroxypropyl cellulose (*Klucel*); manufacturer: Ashland Aqualon Functional Ingredients; magnification: 600×.



9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. *See also* Section 18.

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5.0–8.5 for a 1% w/w aqueous solution (as stated in PhEur 6.0).

Density (bulk) $\approx 0.5 \text{ g/cm}^3$

Interfacial tension 12.5 mN/m for a 0.1% w/w aqueous solution compared with mineral oil.

Melting point Softens at 130°C; chars at 260–275°C.

Moisture content Hydroxypropyl cellulose absorbs moisture from the atmosphere; the amount of water absorbed depends upon the initial moisture content and the temperature and relative humidity of the surrounding air. Typical equilibrium moisture content values at 25°C are 4% w/w at 50% relative

Table II: Pharmacopeial specifications for hydroxypropyl cellulose.

Test	JP XV	PhEur 6.0	USP32-NF27
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Apparent viscosity	—	+	+
Appearance of solution	+	+	—
pH ^(a)	5.0–7.5	5.0–8.5	5.0–8.0
Loss on drying	≤5.0%	≤7.0%	≤5.0%
Residue on ignition	≤0.5%	—	≤0.2%
Sulfated ash	—	≤1.6%	—
Arsenic	≤2 ppm	—	—
Chlorides	≤0.142%	≤0.5%	—
Lead	—	—	≤0.001%
Heavy metals	≤20 ppm	≤20 ppm	≤20 µg/g
Silica	—	≤0.6%	—
Sulfate	≤0.048%	—	—
Assay of hydroxypropoxy groups	53.4–77.5%	—	≤80.5%

(a) pH: 1 g in 50 mL for JP XV; 1 g in 100 g for PhEur 6.0; 1 g in 100 mL for USP32–NF27.

Table III: Moisture content of Klucel (Aqualon).

Grade	Molecular weight	Moisture (%)
Klucel EF	≈80 000	0.59
Klucel LF	≈95 000	2.21
Klucel JF	≈140 000	1.44
Klucel GF	≈370 000	1.67
Klucel MF	≈850 000	1.52
Klucel HF	≈1 150 000	4.27

humidity and 12% w/w at 84% relative humidity. See Table III. See also Figure 1.

NIR spectra see Figure 2.

Particle size distribution

Klucel (regular grind), minimum 85% (minimum 80% for *Klucel H* grades) through a US #30 mesh (590 µm), and minimum 99% through a US #20 mesh (840 µm);

Klucel (fine-grind), minimum 99% through a US #60 mesh (250 µm), minimum 90% through a US #80 mesh (177 µm), and minimum 80% through a US #100 mesh (149 µm);

Nisso HPC-L (regular type): 99% through a US #40 mesh sieve (350 µm);

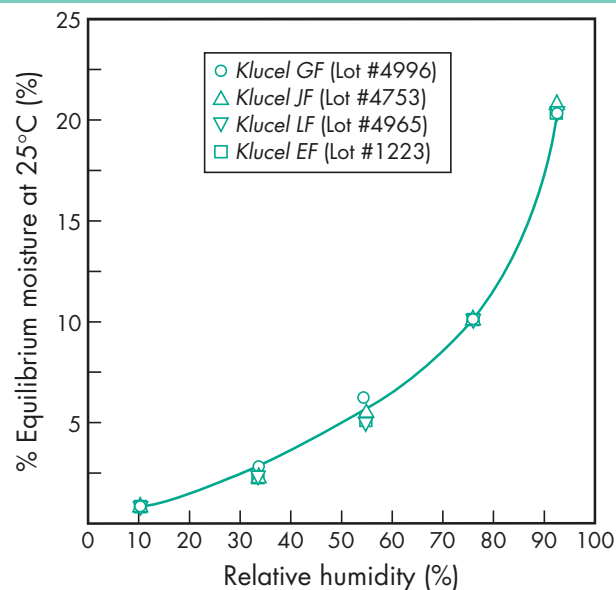
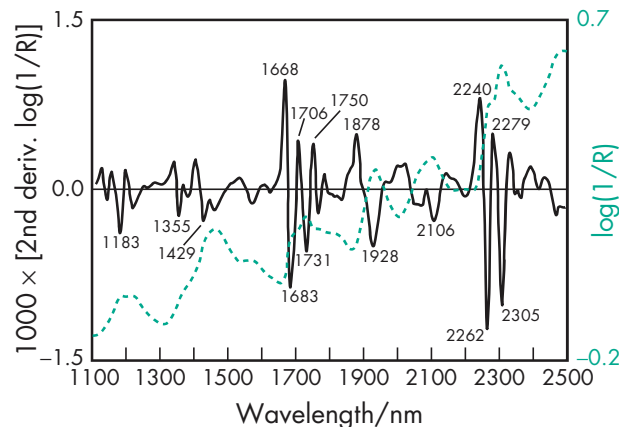
Nisso HPC-L (fine powder type): 99% through a US #100 mesh sieve (150 µm).

Refractive index $n_D^{20} = 1.3353$ for a 2% w/v aqueous solution.

Solubility

Soluble 1 in 10 parts dichloromethane; 1 in 2.5 parts ethanol (95%); 1 in 2 parts methanol; 1 in 5 parts propan-2-ol; 1 in 5 parts propylene glycol; and 1 in 2 parts water. Practically insoluble in aliphatic hydrocarbons; aromatic hydrocarbons; carbon tetrachloride; petroleum distillates; glycerin; and oils.

Hydroxypropyl cellulose is freely soluble in water below 38°C, forming a smooth, clear, colloidal solution. In hot water, it is insoluble and is precipitated as a highly swollen floc at a temperature between 40 and 45°C. Hydroxypropyl cellulose is soluble in many cold or hot polar organic solvents such as dimethyl formamide; dimethyl sulfoxide; dioxane; ethanol (95%); methanol; propan-2-ol (95%); and propylene glycol. There is no tendency for precipitation in hot organic solvents. However, the grade of hydroxypropyl cellulose can have a marked effect upon solution quality in some organic liquids that are borderline solvents, such as acetone; butyl acetate; cyclohexanol; dichloromethane; lactic acid; methyl acetate; methyl ethyl ketone; propan-2-ol (99%); and *tert*-butanol.

**Figure 1:** Equilibrium moisture content of various grades of hydroxypropyl cellulose (*Klucel*, Ashland Aqualon Functional Ingredients).**Figure 2:** Near-infrared spectrum of hydroxypropyl cellulose measured by reflectance.

The higher-viscosity grades of hydroxypropyl cellulose tend to produce slightly inferior solutions. However, the solution quality in borderline solvents can often be greatly improved by the use of small quantities (5–15%) of a cosolvent. For example, dichloromethane is a borderline solvent for *Klucel HF* and solutions have a granular texture, but a smooth solution may be produced by adding 10% methanol.

Hydroxypropyl cellulose is compatible with a number of high-molecular-weight, high-boiling waxes and oils, and can be used to modify certain properties of these materials. Examples of materials that are good solvents for hydroxypropyl cellulose at an elevated temperature are acetylated mono-glycerides, glycerides, pine oil, polyethylene glycol, and polypropylene glycol.

Specific gravity 1.2224 for particles; 1.0064 for a 2% w/v aqueous solution at 20°C.

Surface tension see Table IV.

Viscosity (dynamic) A wide range of viscosity types are commercially available; see Table V. Solutions should be prepared by gradually adding the hydroxypropyl cellulose to a vigorously stirred solvent. Increasing concentration produces solutions of increased viscosity. See also Section 11 for information on solution stability.

Table IV: Surface tension (mN/m) of aqueous solutions of *Nisso HPC* (Nippon Soda Co. Ltd.) at 20°C.

Grade	Surface tension (mN/m) at 20°C for aqueous solutions of stated concentration			
	0.01%	0.1%	1.0%	10.0%
<i>Nisso HPC-L</i>	51.0	49.1	46.3	45.8
<i>Nisso HPC-M</i>	54.8	49.7	46.3	—

Table V: Viscosity of aqueous solutions of *Klucel* (Ashland Aqualon Functional Ingredients) at 25°C.

Grade	Viscosity (mPa s) of various aqueous solutions of stated concentration			
	1%	2%	5%	10%
<i>Klucel HF</i>	1500–3000	—	—	—
<i>Klucel MF</i>	—	4000–6500	—	—
<i>Klucel GF</i>	—	150–400	—	—
<i>Klucel JF</i>	—	—	150–400	—
<i>Klucel LF</i>	—	—	75–150	—
<i>Klucel EF</i>	—	—	—	200–600

11 Stability and Storage Conditions

Hydroxypropyl cellulose powder is a stable material, although it is hygroscopic after drying.

Aqueous solutions of hydroxypropyl cellulose are stable at pH 6.0–8.0, with the viscosity of solutions being relatively unaffected. However, at low pH aqueous solutions may undergo acid hydrolysis, resulting in chain scission and hence a decrease in solution viscosity. The rate of hydrolysis increases with increasing temperature and hydrogen ion concentration. At high pH, alkali-catalyzed oxidation may degrade the polymer and result in a decrease in viscosity of solutions. This degradation can occur owing to the presence of dissolved oxygen or oxidizing agents in a solution.

Increasing temperature causes the viscosity of aqueous solutions to decrease gradually until the viscosity drops suddenly at about 45°C owing to the limited solubility of hydroxypropyl cellulose. However, this process is reversible and on cooling the original viscosity is restored.

The high level of substitution of hydroxypropyl cellulose improves the resistance of the polymer to degradation by molds and bacteria.⁽²⁰⁾ However, aqueous solutions are susceptible to degradation under severe conditions and a viscosity decrease may occur. Certain enzymes produced by microbial action will degrade hydroxypropyl cellulose in solution.⁽²⁴⁾ Therefore, for prolonged storage, an antimicrobial preservative should be added to aqueous solutions. Solutions of hydroxypropyl cellulose in organic solvents do not generally require preservatives.

Ultraviolet light will also degrade hydroxypropyl cellulose and aqueous solutions may therefore decrease slightly in viscosity if exposed to light for several months.

Aqueous hydroxypropyl cellulose solutions have optimum stability when the pH is maintained at 6.0–8.0, and also when the solution is protected from light, heat, and the action of microorganisms.

Hydroxypropyl cellulose powder should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

Table VI: Compatibility of hydroxypropyl cellulose (*Nisso HPC*) with inorganic salts in aqueous solutions.^(a)

Salt	Concentration of salt (% w/w)						
	2	3	5	7	10	30	50
Aluminum sulfate	S	S	I	I	I	I	I
Ammonium nitrate	S	S	S	S	S	I	I
Ammonium sulfate	S	S	I	I	I	I	I
Calcium chloride	S	S	S	S	S	T	I
Dichromic acid	S	S	S	S	S	S	S
Disodium hydrogenphosphate	S	S	I	I	I	I	I
Ferric chloride	S	S	S	S	S	I	I
Potassium ferrocyanide	S	S	S	I	I	I	I
Silver nitrate	S	S	S	S	S	S	T
Sodium acetate	S	S	S	S	I	I	I
Sodium carbonate	S	S	I	I	I	I	I
Sodium chloride	S	S	S	S	I	I	I
Sodium nitrate	S	S	S	S	S	I	I
Sodium sulfate	S	S	I	I	I	I	I
Sodium sulfite	S	S	I	I	I	I	I
Sodium thiosulfate	T	T	T	I	I	I	I

(a) S, completely soluble; T, turbid white; I, insoluble.

12 Incompatibilities

Hydroxypropyl cellulose in solution demonstrates some incompatibility with substituted phenol derivatives, such as methylparaben and propylparaben. The presence of anionic polymers may increase the viscosity of hydroxypropyl cellulose solutions.

The compatibility of hydroxypropyl cellulose with inorganic salts varies depending upon the salt and its concentration; see Table VI. Hydroxypropyl cellulose may not tolerate high concentrations of other dissolved materials.

The balance of the hydrophilic-lipophilic properties of the polymer, which are required for dual solubility, reduces its ability to hydrate with water and it therefore tends to be salted out in the presence of high concentrations of other dissolved materials.

The precipitation temperature of hydroxypropyl cellulose is lower in the presence of relatively high concentrations of other dissolved materials that compete for the water in the system; see Table VII.

Table VII: Variation in precipitation temperature of hydroxypropyl cellulose (*Klucel H*) in the presence of other materials.

Ingredients and concentrations	Precipitation temperature (°C)
1% <i>Klucel H</i>	41
1% <i>Klucel H</i> + 1.0% sodium chloride	38
1% <i>Klucel H</i> + 5.0% sodium chloride	30
0.5% <i>Klucel H</i> + 10% sucrose	41
0.5% <i>Klucel H</i> + 30% sucrose	32
0.5% <i>Klucel H</i> + 40% sucrose	20
0.5% <i>Klucel H</i> + 50% sucrose	7

13 Method of Manufacture

A purified form of cellulose is reacted with sodium hydroxide to produce a swollen alkali cellulose that is chemically more reactive than untreated cellulose. The alkali cellulose is then reacted with propylene oxide at elevated temperature and pressure. The propylene oxide can be substituted on the cellulose through an ether linkage at the three reactive hydroxyls present on each anhydroglucose monomer unit of the cellulose chain. Etherification takes place in such a way that hydroxypropyl substituent groups contain almost entirely secondary hydroxyls. The secondary hydroxyl present in the side chain is available for further reaction with the propylene oxide, and 'chaining-out' may take place. This

results in the formation of side chains containing more than 1 mole of combined propylene oxide.

14 Safety

Hydroxypropyl cellulose is widely used as an excipient in oral and topical pharmaceutical formulations. It is also used extensively in cosmetics and food products.

Hydroxypropyl cellulose is generally regarded as an essentially nontoxic and nonirritant material.^(25,26) It is not absorbed from the gastrointestinal tract and is fully recovered in feces after oral administration in rats. It does not exhibit skin irritation or skin sensitization. However, the use of hydroxypropyl cellulose as a solid ocular insert has been associated with rare reports of discomfort or irritation, including hypersensitivity and edema of the eyelids. Adverse reactions to hydroxypropyl cellulose are rare. However, it has been reported that a single patient developed contact dermatitis due to hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol patch.⁽²⁷⁾

The WHO has specified an acceptable daily intake for hydroxypropyl cellulose of up to 1500 mg/kg body-weight.⁽²⁸⁾ Excessive consumption of hydroxypropyl cellulose may have a laxative effect.

LD₅₀ (rat, IV): 0.25 g/kg⁽²⁹⁾

LD₅₀ (rat, oral): 10.2 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Hydroxypropyl cellulose dust may be irritant to the eyes; eye protection is recommended. Excessive dust generation should be avoided to minimize the risk of explosions.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted for use as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral capsules and tablets; topical and transdermal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Hydroxyethyl cellulose; hydroxypropyl cellulose, low-substituted; hypromellose.

18 Comments

Hydroxypropyl cellulose is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the ‘State of Work’ document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

Hydroxypropyl cellulose is a thermoplastic polymer that can be processed by virtually all fabrication methods used for plastics.

It is also used in hot-melt extruded films for topical use. When it is produced with chlorpheniramine maleate, the matrix is stabilized, allowing film processing at lower temperatures.⁽³⁰⁾ Mucoadhesive hydroxypropyl cellulose microspheres have been prepared for powder inhalation preparations.⁽³¹⁾

A specification for hydroxypropyl cellulose is included in the Food Chemicals Codex (FCC).⁽³²⁾

19 Specific References

- 1 Skinner GW *et al.* The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25(10): 1121–1128.
- 2 Aqualon. Technical literature: *Klucel EF Pharm* hydroxypropylcellulose. Use in plasticizer-free aqueous coating., 2000.
- 3 Aqualon. Technical literature: *Klucel* hydroxypropylcellulose application in a sustained release matrix capsule dosage form, 2004.
- 4 Alderman DA. Sustained release compositions comprising hydroxypropyl cellulose ethers. United States Patent No. 4,704,285; 1987.
- 5 Lee DY, Chen CM. Delayed pulse release hydrogel matrix tablet. United States Patent No. 6,103,263; 2000.
- 6 Machida Y, Nagai T. Directly compressed tablets containing hydroxypropyl cellulose in addition to starch or lactose. *Chem Pharm Bull* 1974; 22: 2346–2351.
- 7 Delonca H *et al.* Binding activity of hydroxypropyl cellulose (200 000 and 1 000 000 mol. wt.) and its effect on the physical characteristics of granules and tablets. *Farmaco (Prat)* 1977; 32: 157–171.
- 8 Delonca H *et al.* [Effect of temperature on disintegration and dissolution time of tablets with a cellulose component as a binder.] *J Pharm Belg* 1978; 33: 171–178[in French].
- 9 Stafford JW *et al.* Temperature dependence of the disintegration times of compressed tablets containing hydroxypropyl cellulose as binder. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30: 1–5.
- 10 Kitamori N, Makino T. Improvement in pressure-dependent dissolution of trepibutone tablets by using intragranular disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 125–139.
- 11 Johnson JL *et al.* Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropyl cellulose compacts. *Int J Pharm* 1993; 90: 151–159.
- 12 Skinner GW. Sustained release polymer blend for pharmaceutical applications. United States Patent No. 6,210,710 B1; 2001.
- 13 Guo JH, Skinner GW. Sustained release polymer blend for pharmaceutical applications. United States Patent No. 6,358,525 B1; 2002.
- 14 Dürig TJ. Advances in cellulose ether-based modified-release technologies. Rathbone MJ *et al.*, ed. *Modified Release Drug Delivery Technology*, 2nd edn. 2008; 143–152.
- 15 Anon. Aqualon Pharmaceutical Technology Report, PTR-016: Polymer blend matrix for oral sustained drug delivery, 2002.
- 16 Harcum WW, Skinner GW. Aqualon Pharmaceutical Technology Report PTR-018: *Klucel* hydroxypropylcellulose controlled release matrix tablets prepared by roll compaction – effect of polymer, formulation and processing variables, 2002.
- 17 Durig TJ. Aqualon Pharmaceutical Technology Report PTR-019: Compression and drug release characteristics of directly compressible *Klucel* hydroxypropylcellulose controlled release matrix systems, 2002.
- 18 Lindberg NO. Water vapour transmission through free films of hydroxypropyl cellulose. *Acta Pharm Suec* 1971; 8: 541–548.
- 19 Banker G *et al.* Evaluation of hydroxypropylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose as aqueous based film coatings. *Drug Dev Ind Pharm* 1981; 7: 693–716.
- 20 Banker G *et al.* Microbiological considerations of polymer solutions used in aqueous film coating. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 41–51.
- 21 Cohen EM *et al.* Solid state ophthalmic medication. United States Patent No. 4,179,497; 1979.
- 22 Harwood RJ, Schwartz JB. Drug release from compression molded films: preliminary studies with pilocarpine. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 663–682.
- 23 Dumortier G *et al.* Systemic absorption of morphine after ocular administration: evaluation of morphine salt insert *in vitro* and *in vivo*. *Int J Pharm* 1990; 59: 1–7.
- 24 Wirick MG. Study of the enzymic degradation of CMC and other cellulose ethers. *J Polym Sci* 1968; 6(Part A-1): 1965–1974.
- 25 Anonymous. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol* 1986; 5(3): 1–60.
- 26 Aqualon. Technical literature: *Klucel* hydroxypropylcellulose summary of toxicological investigations, 2004.
- 27 Schwartz BK, Clendenning WE. Allergic contact dermatitis from hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol patch. *Contact Dermatitis* 1988; 18(2): 106–107.
- 28 FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; No. 789.
- 29 Lewis RJ, ed. *Sax’s Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 2053.
- 30 Repka MA, McGinty JW. Influence of chlorpheniramine maleate on topical hydroxypropylcellulose films produced by hot melt extrusion. *Pharm Dev Technol* 2001; 6(3): 297–304.
- 31 Sakagami M *et al.* Enhanced pulmonary absorption following aerosol administration of mucoadhesive powder microspheres. *J Control Release* 2001; 77(1–2): 117–129.

32 *Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 469.

20 General References

Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: *Klucel*, hydroxypropylcellulose, a nonionic water-soluble polymer, physical and chemical properties, 1987.

Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: *Klucel*, hydroxypropyl cellulose (HPC) – Summary of toxicological investigations, 1994.

Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: *Klucel*, Hydroxypropylcellulose, Pharmgrade for pharmaceutical uses, 2002. http://www.herc.com/aqualon/product_data/prod/494.pdf (accessed 16 January 2009).

Ashland Aqualon Functional Ingredients. Technical literature: Acceptable use levels of *Klucel* hydroxypropylcellulose in modified release formulations, 2008.

Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polym Sci* 1993; 107: 199–265.

European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International

Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).

Ganz AJ. Thermoplastic food production. United States Patent No. 3,769,029; 1973.

Klug ED. Some properties of water-soluble hydroxyalkyl celluloses and their derivatives. *J Polym Sci* 1971; 36(Part C): 491–508.

Nippon Soda Co. Ltd. Technical literature: *Nisso HPC*, 1995.

Opota O *et al.* [Rheological behavior of aqueous solutions of hydroxypropylcellulose: influence of concentration and molecular mass.] *Pharm Acta Helv* 1988; 63: 26–32[in French].

21 Authors

MA Kabir, JP Reo.

22 Date of Revision

23 February 2009.

H

Hydroxypropyl Cellulose, Low-substituted

1 Nonproprietary Names

JP: Low Substituted Hydroxypropylcellulose

USP-NF: Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose

2 Synonyms

Cellulose, 2-hydroxypropyl ether; 2-hydroxypropyl ether (low-substituted) cellulose; hyplose, low-substituted; *L-HPC*; oxypropylated cellulose.

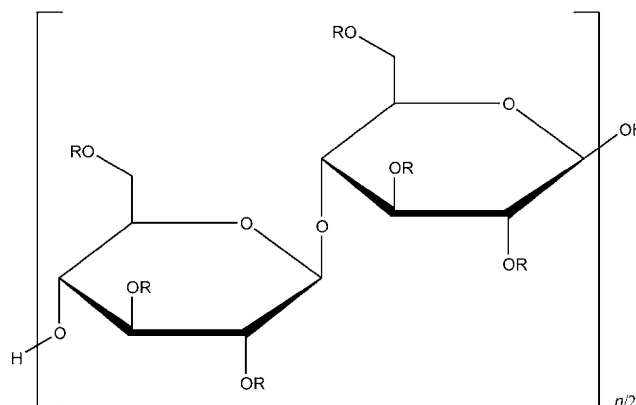
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose, 2-hydroxypropyl ether (low-substituted) [9004-64-2]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The USP32–NF27 describes low-substituted hydroxypropyl cellulose as a low-substituted hydroxypropyl ether of cellulose. Compared to hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose has only a small proportion of the three free hydroxyl groups per glucose subunit converted to a hydroxypropyl ether.⁽¹⁾ When dried at 105°C for 1 hour, it contains not less than 5.0% and not more than 16.0% of hydroxypropoxy groups (—OCH₂CHOHCH₃). Low-substituted hydroxypropyl cellulose is commercially available in a number of different grades that have different particle sizes and substitution levels.

5 Structural Formula



R is H or [CH₂CH(CH₃)O]_mH

6 Functional Category

Tablet and capsule disintegrant; tablet binder.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Low-substituted hydroxypropyl cellulose is widely used in oral solid-dosage forms. It is primarily used as a disintegrant, and as a binder for tablets and granules in wet or dry granulation.⁽¹⁾ It has been used in the preparation of rapidly disintegrating tablets produced by direct compression methods.^(2–4) In addition, low-substituted hydroxypropyl cellulose has been used as a binder/disintegrant included in the powder layering process on spherical cores and to prepare pellets by extrusion/spheronization.^(1,6,7) A low particle size and high hydroxypropyl content is recommended to produce round spheres and rapid dissolution.^(1,5)

There are a number of grades that have different particle sizes and substitution levels. *LH-11* has the longest fibrous particles, and

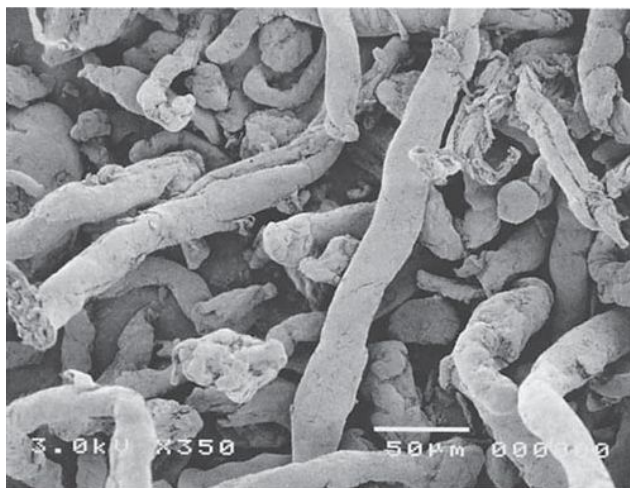
is typically used as an anticapping agent and disintegrant for direct compression. *LH-21* is less fibrous and is used as a binder and disintegrant for tablets through the wet-granulation process. *LH-31* is a small-particle grade used especially for extrusion to produce granules, as it has a small particle size that is better for passing a screen. *LH-B1* is the nonfibrous, high-density grade designed for fluid-bed granulation, and can be used for direct compression and/or formulations with a high low-substituted hydroxypropyl cellulose loading. Lower substitution grades *LH-22* and *LH-32* can be used for better disintegration capability, depending on the characteristics of the active ingredients.

The typical content of low-substituted hydroxypropyl cellulose in a formulation is approximately 5–50%.

8 Description

Low-substituted hydroxypropyl cellulose occurs as a white to yellowish white powder or granules. It is odorless or has a slight, characteristic odor, and it is tasteless.

SEM 1: Excipient: low-substituted hydroxypropyl cellulose, type *LH-11*; manufacturer: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; magnification: 350 \times ; voltage: 3.0kV.



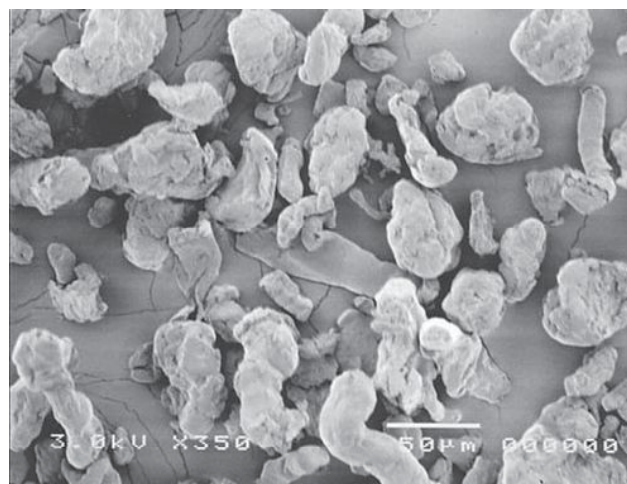
SEM 2: Excipient: low-substituted hydroxypropyl cellulose, type *LH-21*; manufacturer: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; magnification: 350 \times ; voltage: 3.0kV.



SEM 3: Excipient: low-substituted hydroxypropyl cellulose, type *LH-31*; manufacturer: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; magnification: 350 \times ; voltage: 3.0kV.



SEM 4: Excipient: low-substituted hydroxypropyl cellulose, type *LH-B1*; manufacturer: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.; magnification: 350 \times ; voltage: 3.0kV.



9 Pharmacopeial Specifications

See Table I. See also Section 18.

Table I: Pharmacopeial specifications for hydroxypropyl cellulose, low-substituted.

Test	JP XV	USP32-NF27
Identification	+	+
Chloride	$\leq 0.335\%$	$\leq 0.36\%$
Heavy metals	≤ 10 ppm	$\leq 0.001\%$
Arsenic	≤ 2 ppm	—
pH	5.0–7.5	—
Loss on drying	$\leq 6.0\%$	$\leq 5.0\%$
Residue on ignition	$\leq 1.0\%$	$\leq 0.5\%$
Assay (of hydroxypropoxy groups)	5.0–16.0%	5.0–16.0%

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5.0–7.5 for 1% w/v aqueous suspension.

Angle of repose see Table II.

Ash 0.5%

Density (bulk) see Table II.

Density (tapped) see Table II.

Density (true) 1.3 g/cm³

Melting point Decomposition at 290°C.

Moisture content

8% at 33% relative humidity;

38% at 95% relative humidity.

Particle size distribution

LH-11: average size 50 μm; not more than 2% larger than 150 μm;

LH-21 and LH-22: average size 40 μm; not more than 10% larger than 75 μm;

LH-31 and LH-32: average size 25 μm; not more than 50% larger than 45 μm.

Solubility Practically insoluble in ethanol (95%) and in ether. Dissolves in a solution of sodium hydroxide (1 in 10) and produces a viscous solution. Insoluble, but swells in water.

Specific surface area

0.756 m²/g for LH-21;

0.469 m²/g for LH-B1.

11 Stability and Storage Conditions

Low-substituted hydroxypropyl cellulose is a stable, though hygroscopic, material. The powder should be stored in a well-closed container.

Table II: Typical properties of hydroxypropyl cellulose, low-substituted, for selected grades.

Grade	Hydroxypropoxy content (%)	Angle of repose (°)	Average particle size ^(a) (μm)	Density (bulk) (g/cm ³)	Density (tapped) (g/cm ³)
LH-11	11	49	50	0.32	0.56
LH-21	11	45	40	0.36	0.62
LH-B1	11	40	55	0.48	0.69
LH-31	11	49	25	0.28	0.59
LH-22	8	48	40	0.36	0.62
LH-32	8	53	25	0.28	0.59

(a) By laser diffraction.

12 Incompatibilities

Alkaline substances may interact. If a tablet formulation contains such a material, the disintegration time may be extended after storage.

13 Method of Manufacture

Low-substituted hydroxypropyl cellulose is manufactured by reacting alkaline cellulose with propylene oxide at elevated temperature. Following the reaction, the product is recrystallized by neutralization, washed, and milled.

14 Safety

Low-substituted hydroxypropyl cellulose is generally regarded as a nontoxic and nonirritant material.

Animal toxicity studies showed no adverse effects in rats fed orally 6 g/kg/day over 6 months. No teratogenic effects were noted in rabbits and rats fed 5 g/kg/day.^(8–11)

LD₅₀ (rat, oral): >15 g/kg⁽⁸⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Excessive dust generation should be avoided to minimize the risk of explosions.

16 Regulatory Status

Included in the FDA Inactive Ingredients Database (oral capsules, tablets, pellets). Approved for use in pharmaceuticals in Europe, Japan, USA, and other countries. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Hydroxyethylmethyl cellulose; hydroxypropyl cellulose; methylcellulose.

18 Comments

Low-substituted hydroxypropyl cellulose is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopoeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32-NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the 'State of Work' document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

19 Specific References

- Kleinbudde P. Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronization. *Int J Pharm* 1993; **96**: 119–128.
- Kawashima Y *et al.* Low-substituted hydroxypropylcellulose as a sustained-drug release matrix base or disintegrant depending on its particle size and loading in formulation. *Pharm Res* 1993; **10**(3): 351–355.
- Ishikawa T *et al.* Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low-substituted hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method. *Chem Pharm Bull* 2001; **49**(2): 134–139.
- Alvarez-Lorenzo C *et al.* Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *Int J Pharm* 2000; **197**: 107–116.
- Tabata T *et al.* Manufacturing method of stable enteric granules of a new antiulcer drug (lansoprazole). *Drug Dev Ind Pharm* 1994; **209**: 1661–1672.
- Kleinbudde P. Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. *Int J Pharm* 1994; **109**: 209–219.
- Kleinbudde P. Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. *Int J Pharm* 1994; **109**: 221–227.
- Kitagawa H *et al.* Acute, subacute and chronic toxicities of hydroxypropylcellulose of low-substitution in rats. *Pharmacometrics* 1976; **12**: 41–66.
- Kitagawa H *et al.* Absorption, distribution, excretion and metabolism of ¹⁴C-hydroxypropylcellulose of low-substitution. *Pharmacometrics* 1976; **12**: 33–39.
- Kitagawa H *et al.* Teratological study of hydroxypropylcellulose of low substitution (L-HPC) in rabbits. *Pharmacometrics* 1978; **16**: 259–269.
- Kitagawa H, Saito H. General pharmacology of hydroxypropylcellulose of low substitution (L-HPC). *Pharmacometrics* 1978; **16**: 299–302.

20 General References

- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; **21**(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).
- Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Technical literature: *L-HPC*, low-substituted hydroxypropyl cellulose, 2008.

21 Authors

KP Hapgood, S Obara.

22 Date of Revision

3 February 2009.

**Annexe 12 : Monographie HPMC
(Handbook of Pharmaceutical
Excipients, 2009)**

- 4 Venacio A *et al.* Evaluation of crude hydroxypropyl starch as a bioseparation aqueous-phase-forming polymer. *Biotechnol Prog* 1993; 9(6): 635–639.
- 5 FAO/WHO. Fifteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972; No. 488.
- 6 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 2054.
- 7 Visavarungroj N, Remon JP. An evaluation of hydroxypropyl starch as disintegrant and binder in tablet formulation. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17(10): 1389, 1396.
- 8 Japan Pharmaceutical Excipients Council. *Japanese Pharmaceutical Excipients 2004*. Tokyo: Yakuji Nippo, 2004; 425–427.

20 General References

—

21 Authors

SA Shah, D Thassu.

22 Date of Revision

8 October 2008.

H Hypromellose

1 Nonproprietary Names

BP: Hypromellose

JP: Hypromellose

PhEur: Hypromellose

USP: Hypromellose

2 Synonyms

*Benecel MHP*C; E464; hydroxypropyl methylcellulose; HPMC; hypromellosum; *Methocel*; methylcellulose propylene glycol ether; methyl hydroxypropylcellulose; *Metolose*; MHPC; *Pharmacoat*; *Tylopur*; *Tylose MO*.

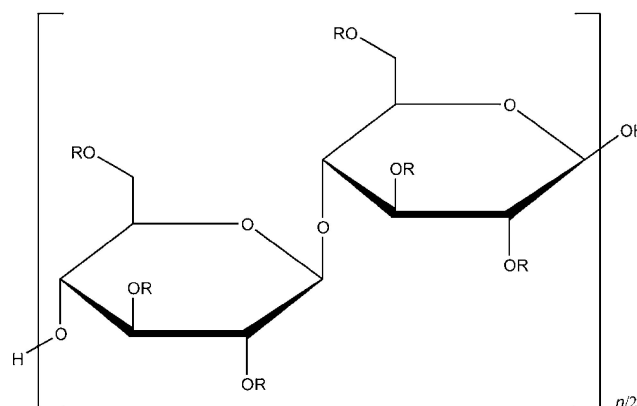
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose hydroxypropyl methyl ether [9004-65-3]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The PhEur 6.3 describes hypromellose as a partly *O*-methylated and *O*-(2-hydroxypropylated) cellulose. It is available in several grades that vary in viscosity and extent of substitution. Grades may be distinguished by appending a number indicative of the apparent viscosity, in mPa s, of a 2% w/w aqueous solution at 20°C. Hypromellose defined in the USP 32 specifies the substitution type by appending a four-digit number to the nonproprietary name: e.g. hypromellose 1828. The first two digits refer to the approximate percentage content of the methoxy group (OCH₃). The second two digits refer to the approximate percentage content of the hydroxypropoxy group (OCH₂CH(OH)CH₃), calculated on a dried basis. It contains methoxy and hydroxypropoxy groups conforming to the limits for the various types of hypromellose; see Section 9. Molecular weight is approximately 10 000–1 500 000.

5 Structural Formula



where R is H, CH₃, or CH₃CH(OH)CH₂

6 Functional Category

Bioadhesive material; coating agent; controlled-release agent; dispersing agent; dissolution enhancer; emulsifying agent; emulsion stabilizer; extended-release agent; film-forming agent; foaming agent; granulation aid; modified-release agent; mucoadhesive; release-modifying agent; solubilizing agent; stabilizing agent; suspending agent; sustained-release agent; tablet binder; thickening agent; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Hypromellose is widely used in oral, ophthalmic, nasal, and topical pharmaceutical formulations.

In oral products, hypromellose is primarily used as a tablet binder,⁽¹⁾ in film-coating,^(2–7) and as a matrix for use in extended-release tablet formulations.^(8–12) Concentrations between 2% and 5% w/w may be used as a binder in either wet- or dry-granulation processes. High-viscosity grades may be used to retard the release of drugs from a matrix at levels of 10–80% w/w in tablets and capsules. Hypromellose is also used in liquid oral dosage forms as a suspending and/or thickening agent at concentrations ranging from 0.25–5.0%.⁽¹³⁾

Depending upon the viscosity grade, concentrations of 2–20% w/w are used for film-forming solutions to film-coat tablets. Lower-viscosity grades are used in aqueous film-coating solutions, while

higher-viscosity grades are used with organic solvents. Examples of film-coating materials that are commercially available include *AnyCoat C*, *Spectracel*, *Pharmacoat*, and the *Methocel E Premium LV* series.

Hypromellose is also used as a suspending and thickening agent in topical formulations. Compared with methylcellulose, hypromellose produces aqueous solutions of greater clarity, with fewer undissolved fibers present, and is therefore preferred in formulations for ophthalmic use. Hypromellose at concentrations between 0.45–1.0% w/w may be added as a thickening agent to vehicles for eye drops and artificial tear solutions. It is also used commercially in liquid nasal formulations at a concentration of 0.1%.⁽¹³⁾

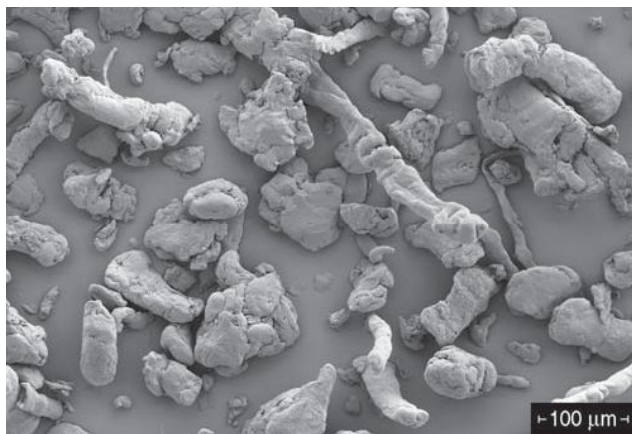
Hypromellose is used as an emulsifier, suspending agent, and stabilizing agent in topical gels and ointments. As a protective colloid, it can prevent droplets and particles from coalescing or agglomerating, thus inhibiting the formation of sediments.

In addition, hypromellose is used in the manufacture of capsules, as an adhesive in plastic bandages, and as a wetting agent for hard contact lenses. It is also widely used in cosmetics and food products.

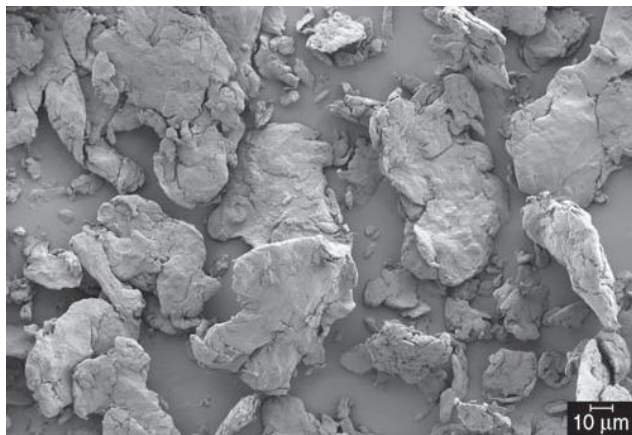
8 Description

Hypromellose is an odorless and tasteless, white or creamy-white fibrous or granular powder. *See also* Section 10.

SEM 1: Excipient: *Methocel E5*; manufacturer: Dow Wolff Cellulosics; magnification: 200 \times ; voltage: 3 kV.



SEM 2: Excipient: *Methocel K4M*; manufacturer: Dow Wolff Cellulosics; magnification: 500 \times ; voltage: 3 kV.



9 Pharmacopeial Specifications

See Table I.

Table I: Pharmacopeial specifications for hypromellose.

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Appearance of solution	—	+	—
pH (2% w/w solution)	5.0–8.0	5.0–8.0	5.0–8.0
Apparent viscosity	+	+ ^(a)	+
<600 mPa s	80–120%	80–120%	80–120%
≥600 mPa s	75–140%	75–140%	75–140%
Loss on drying	≤5.0%	≤5.0%	≤5.0%
Residue on ignition	≤1.5%	—	≤1.5%
Sulfated ash	—	≤1.5%	—
Heavy metals	≤20 ppm	≤20 ppm	≤20 ppm
Methoxy content	+	+ ^(a)	+
Type 1828	16.5–20.0%	16.5–20.0%	16.5–20.0%
Type 2208	19.0–24.0%	19.0–24.0%	19.0–24.0%
Type 2906	27.0–30.0%	27.0–30.0%	27.0–30.0%
Type 2910	28.0–30.0%	28.0–30.0%	28.0–30.0%
Hydroxypropoxy content	+	+ ^(a)	+
Type 1828	23.0–32.0%	23.0–32.0%	23.0–32.0%
Type 2208	4.0–12.0%	4.0–12.0%	4.0–12.0%
Type 2906	4.0–7.5%	4.0–7.5%	4.0–7.5%
Type 2910	7.0–12.0%	7.0–12.0%	7.0–12.0%

(a) May be a functionality related characteristic.

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5.0–8.0 for a 2% w/w aqueous solution.

Ash ≤1.5%

Autoignition temperature 360°C

Density (bulk) 0.341 g/cm³

Density (tapped) 0.557 g/cm³

Density (true) 1.326 g/cm³

Melting point Browns at 190–200°C; chars at 225–230°C. Glass transition temperature is 170–180°C.

Moisture content Hypromellose absorbs moisture from the atmosphere; the amount of water absorbed depends upon the initial moisture content and the temperature and relative humidity of the surrounding air. *See* Figure 1.

NIR spectra *see* Figure 2.

Solubility Soluble in cold water, forming a viscous colloidal solution; practically insoluble in hot water, chloroform, ethanol (95%), and ether, but soluble in mixtures of ethanol and dichloromethane, mixtures of methanol and dichloromethane, and mixtures of water and alcohol. Certain grades of hypromellose are soluble in aqueous acetone solutions, mixtures of dichloromethane and propan-2-ol, and other organic solvents. Some grades are swellable in ethanol.⁽¹⁴⁾ *See also* Section 11.

Specific gravity 1.26

Viscosity (dynamic)

A wide range of viscosity types are commercially available. Aqueous solutions are most commonly prepared, although hypromellose may also be dissolved in aqueous alcohols such as ethanol and propan-2-ol provided the alcohol content is less than 50% w/w. Dichloromethane and ethanol mixtures may also be used to prepare viscous hypromellose solutions. Solutions prepared using organic solvents tend to be more viscous; increasing concentration also produces more viscous solutions; *see* Table II.

To prepare an aqueous solution, it is recommended that hypromellose is dispersed and thoroughly hydrated in about 20–30% of the required amount of water. The water should be vigorously stirred and heated to 80–90°C, and then the hypromellose should be added. The heat source can be removed once the hypromellose has been thoroughly dispersed into the hot water. Sufficient cold water should then be added to produce the required volume while continuing to stir.

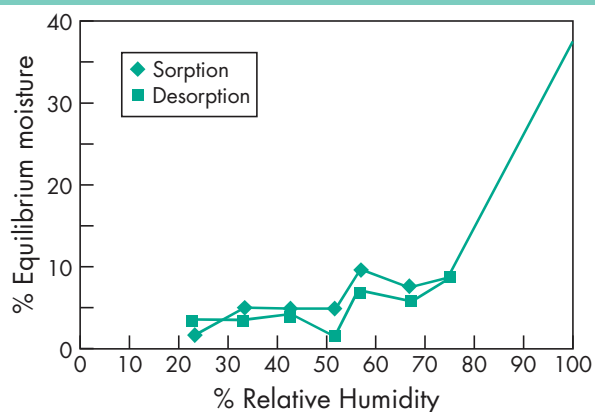


Figure 1: Absorption-desorption isotherm for hypromellose.

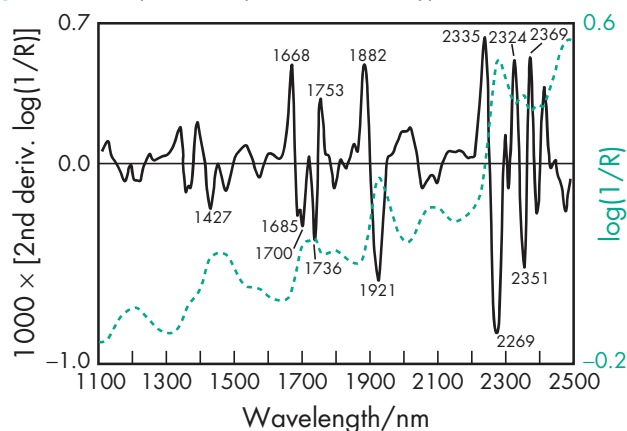


Figure 2: Near-infrared spectrum of hypromellose measured by reflectance.

When aqueous/organic cosolvent mixtures are used for solution preparation, hypromellose should first be dispersed into the organic solvent at a ratio of 5–8 parts of solvent to 1 part of hypromellose. Cold water is then added to produce the final volume. Examples of suitable water-miscible organic solvents include ethanol and glycols. A similar preparation procedure should be used when ethanol and dichloromethane constitute a completely organic cosolvent mixture.

11 Stability and Storage Conditions

Hypromellose powder is a stable material, although it is hygroscopic after drying.

Solutions are stable at pH 3–11. Hypromellose undergoes a reversible sol-gel transformation upon heating and cooling, respectively. The gelation temperature is 50–90°C, depending upon the grade and concentration of material. For temperatures below the gelation temperature, viscosity of the solution decreases as temperature is increased. Beyond the gelation temperature, viscosity increases as temperature is increased.

Aqueous solutions are comparatively enzyme-resistant, providing good viscosity stability during long-term storage.⁽¹⁵⁾ However, aqueous solutions are liable to microbial spoilage and should be preserved with an antimicrobial preservative: when hypromellose is used as a viscosity-increasing agent in ophthalmic solutions, benzalkonium chloride is commonly used as the preservative. Aqueous solutions may also be sterilized by autoclaving; the coagulated polymer must be redispersed on cooling by shaking.

Hypromellose powder should be stored in a well-closed container, in a cool, dry place.

Table II: Typical viscosity values for 2% (w/v) aqueous solutions of Methocel (Dow Wolff Cellulosics) and Metolose (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.). Viscosities measured at 20°C.

Methocel and Metolose products	JP/PhEur/USP designation	Nominal viscosity (mPa s)
Methocel K3 Premium LV	2208	3
Methocel K100 Premium LVEP	2208	100
Methocel K4M Premium	2208	4000
Methocel K15M Premium	2208	15 000
Methocel K100M Premium	2208	100 000
Methocel E3 Premium LV	2910	3
Methocel E5 Premium LV	2910	5
Methocel E6 Premium LV	2910	6
Methocel E15 Premium LV	2910	15
Methocel E50 Premium LV	2910	50
Methocel E4M Premium	2910	4000
Methocel E10M Premium CR	2910	10 000
Methocel F50 Premium	2906	50
Methocel F4M Premium	2906	4000
Metolose 60SH	2910	50, 4000, 10 000
Metolose 65SH	2906	50, 400, 1500, 4000
Metolose 90SH	2208	100, 400, 4000, 15 000

12 Incompatibilities

Hypromellose is incompatible with some oxidizing agents. Since it is nonionic, hypromellose will not complex with metallic salts or ionic organics to form insoluble precipitates.

13 Method of Manufacture

A purified form of cellulose, obtained from cotton linters or wood pulp, is reacted with sodium hydroxide solution to produce a swollen alkali cellulose that is chemically more reactive than untreated cellulose. The alkali cellulose is then treated with chloromethane and propylene oxide to produce methyl hydroxypropyl ethers of cellulose. The fibrous reaction product is then purified and ground to a fine, uniform powder or granules. Hypromellose can then be exposed to anhydrous hydrogen chloride to induce depolymerization, thus producing low viscosity grades.

14 Safety

Hypromellose is widely used as an excipient in oral, ophthalmic, nasal, and topical pharmaceutical formulations. It is also used extensively in cosmetics and food products.

Hypromellose is generally regarded as a nontoxic and non-irritating material, although excessive oral consumption may have a laxative effect.⁽¹⁶⁾ The WHO has not specified an acceptable daily intake for hypromellose since the levels consumed were not considered to represent a hazard to health.⁽¹⁷⁾ In fact, high dosages of hypromellose are being investigated for treating various metabolic syndromes.^(18,19)

LD₅₀ (mouse, IP): 5 g/kg⁽²⁰⁾

LD₅₀ (rat, IP): 5.2 g/kg

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Hypromellose dust may be irritating to the eyes, so eye protection is recommended. Excessive dust generation should be avoided to minimize the risks of explosion. Hypromellose is combustible.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted for use as a food additive in Europe. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (ophthalmic and nasal preparations; oral capsules, suspensions, syrups, and tablets;

topical and vaginal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients.

17 Related Substances

Ethylcellulose; hydroxyethyl cellulose; hydroxyethylmethyl cellulose; hydroxypropyl cellulose; hypromellose acetate succinate; hypromellose phthalate; methylcellulose.

18 Comments

Hypromellose has been used in pharmaceutical dosage forms produced using hot-melt extrusion.⁽²¹⁾ Premix coating formulations which contain hypromellose as a film-forming agent include *Opadry* (Colorcon) and *Advantia Prime Coating Systems* (ISP). *Methocel K4MP DC* and *Methocel K100MP DC* (Dow Wolff Cellulosics); they have been developed and commercialized to facilitate direct compression of tablets exhibiting modified-release performance.

Powdered or granular, surface-treated grades of hypromellose are also available that are dispersible in cold water. These are not recommended for oral use.

A specification for hypromellose is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).⁽²²⁾

The PubChem Compound ID (CID) for hypromellose is 24832095.

19 Specific References

- Chowhan ZT. Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on *in vitro* disintegration and dissolution. *J Pharm Sci* 1980; **69**: 1–4.
- Rowe RC. The adhesion of film coatings to tablet surfaces – the effect of some direct compression excipients and lubricants. *J Pharm Pharmacol* 1977; **29**: 723–726.
- Rowe RC. The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropyl methylcellulose used in the film coating of tablets. *J Pharm Pharmacol* 1980; **32**: 116–119.
- Banker G *et al.* Evaluation of hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose as aqueous based film coatings. *Drug Dev Ind Pharm* 1981; **7**: 693–716.
- Okhamafe AO, York P. Moisture permeation mechanism of some aqueous-based film coats. *J Pharm Pharmacol* 1982; **34**(Suppl.): 53P.
- Alderman DA, Schulz GJ. Method of making a granular, cold water dispersible coating composition for tablets. United States Patent No. 4,816,298; 1989.
- Patell MK. Taste masking pharmaceutical agents. United States Patent No. 4,916,161; 1990.
- Hardy JG *et al.* Release rates from sustained-release buccal tablets in man. *J Pharm Pharmacol* 1982; **34**(Suppl.): 91P.
- Hogan JE. Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; **15**: 975–999.
- Shah AC *et al.* Gel-matrix systems exhibiting bimodal controlled release for oral delivery. *J Control Release* 1989; **9**: 169–175.
- Wilson HC, Cuff GW. Sustained release of isomazole from matrix tablets administered to dogs. *J Pharm Sci* 1989; **78**: 582–584.
- Dahl TC *et al.* Influence of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. *J Control Release* 1990; **14**: 1–10.
- Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> (accessed 20 February 2009).
- Yamashita K *et al.* Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. *Int J Pharm* 2003; **267**: 79–91.
- Banker G *et al.* Microbiological considerations of polymer solutions used in aqueous film coating. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; **8**: 41–51.
- Anonymous. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol* 1986; **5**(3): 1–60.
- FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; No. 789.
- Lynch SK *et al.* Use of water-soluble cellulose derivatives for preventing or treating metabolic syndrome. International Patent WO 2008051794 A2; 2007.
- Maki KC *et al.* Hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose consumption reduce postprandial insulinemia in overweight and obese men and women. *J Nutr* 2008; **138**: 292–296.
- Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 2054.
- Coppens KA *et al.* Hypromellose, ethylcellulose, and polyethylene oxide use in hot melt extrusion. *Pharm Technol* 2005; **30**(1): 62–70.
- Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 470.

20 General References

- Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polym Sci* 1993; **107**: 199–265.
- Dow Chemical Company. *Methocel* Products. <http://www.dow.com/dow-excipients/products/methocel.htm> (accessed 20 February 2009).
- Li CL *et al.* The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2005; **57**: 533–546.
- Malamataris S *et al.* Effect of particle size and sorbed moisture on the compression behavior of some hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. *Int J Pharm* 1994; **103**: 205–215.
- Papadimitriou E *et al.* Probing the mechanisms of swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int J Pharm* 1993; **98**: 57–62.
- Parab PV *et al.* Influence of hydroxypropyl methylcellulose and of manufacturing technique on *in vitro* performance of selected antacids. *Drug Dev Ind Pharm* 1985; **11**: 169–185.
- Radebaugh GW *et al.* Methods for evaluating the puncture and shear properties of pharmaceutical polymeric films. *Int J Pharm* 1988; **45**: 39–46.
- Rowe RC. Materials used in the film coating of oral dosage forms. Florence AT, ed. *Critical Reports on Applied Chemistry*. Oxford: Blackwell Scientific, 1984; 1–36.
- Sako K *et al.* Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on *in vitro* and *in vivo* drug release. *J Control Release* 2002; **81**: 165–172.
- Sebert P *et al.* Effect of gamma irradiation on hydroxypropylmethylcellulose powders: consequences on physical, rheological and pharmacotechnical properties. *Int J Pharm* 1993; **99**: 37–42.
- Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Technical literature: *Metolose*, 2008.
- Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Technical literature: *Pharmacoat*, 2007.
- Wan LSC *et al.* The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system. *Int J Pharm* 1991; **73**: 111–116.

21 Author

TL Rogers.

22 Date of Revision

20 February 2009.

Annexe 13 : Monographie
Méthylcellulose (Handbook of
Pharmaceutical Excipients, 2009)

Methylcellulose

1 Nonproprietary Names

BP: Methylcellulose

JP: Methylcellulose

PhEur: Methylcellulose

USP: Methylcellulose

2 Synonyms

Benecel; Cellacol; Culminal MC; E461; Mapolose; Methocel; methylcellulosum; Metolose; Tylose; Viscol.

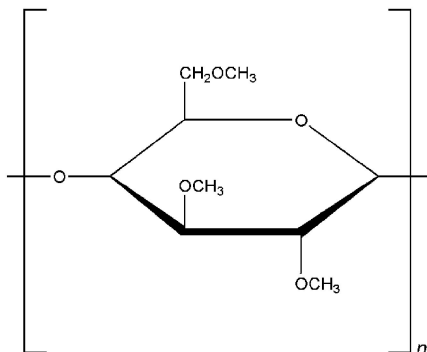
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Cellulose methyl ether [9004-67-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

Methylcellulose is a long-chain substituted cellulose in which approximately 27–32% of the hydroxyl groups are in the form of the methyl ether. The various grades of methylcellulose have degrees of polymerization in the range 50–1000, with molecular weights (number average) in the range 10 000–220 000 Da. The degree of substitution of methylcellulose is defined as the average number of methoxyl (CH₃O) groups attached to each of the anhydroglucose units along the chain. The degree of substitution also affects the physical properties of methylcellulose, such as its solubility.

5 Structural Formula



The structure shown is with complete substitution of the available hydroxyl units of methoxyl substitution. Note that methoxyl substitution can occur at any combination of the hydroxyl groups of the anhydroglucose ring of cellulose at positions 2, 3, and 6. See Section 4.

6 Functional Category

Coating agent; emulsifying agent; suspending agent; tablet and capsule disintegrant; tablet binder; viscosity-increasing agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Methylcellulose is widely used in oral and topical pharmaceutical formulations; see Table I.

In tablet formulations, low- or medium-viscosity grades of methylcellulose are used as binding agents, the methylcellulose being added either as a dry powder or in solution.^(1–3) High-viscosity grades of methylcellulose may also be incorporated in tablet formulations as a disintegrant.⁽⁴⁾ Methylcellulose may be

added to a tablet formulation to produce sustained-release preparations.⁽⁵⁾

Tablet cores may also be spray-coated with either aqueous or organic solutions of highly substituted low-viscosity grades of methylcellulose to mask an unpleasant taste or to modify the release of a drug by controlling the physical nature of the granules.⁽⁶⁾ Methylcellulose coats are also used for sealing tablet cores prior to sugar coating.

Low-viscosity grades of methylcellulose are used to emulsify olive, peanut, and mineral oils.⁽⁷⁾ They are also used as suspending or thickening agents for orally administered liquids, methylcellulose commonly being used in place of sugar-based syrups or other suspension bases.⁽⁸⁾ Methylcellulose delays the settling of suspensions and increases the contact time of drugs, such as antacids, in the stomach.

High-viscosity grades of methylcellulose are used to thicken topically applied products such as creams and gels.

In ophthalmic preparations, a 0.5–1.0% w/v solution of a highly substituted, high-viscosity grade of methylcellulose has been used as a vehicle for eye drops.⁽⁹⁾ However, hypromellose-based formulations are now preferred for ophthalmic preparations. Methylcellulose is also used in injectable formulations.

Therapeutically, methylcellulose is used as a bulk laxative; it has also been used to aid appetite control in the management of obesity, but there is little evidence supporting its efficacy.

Table I: Uses of methylcellulose.

Use	Concentration (%)
Bulk laxative	5.0–30.0
Creams, gels, and ointments	1.0–5.0
Emulsifying agent	1.0–5.0
Ophthalmic preparations	0.5–1.0
Suspensions	1.0–2.0
Sustained-release tablet matrix	5.0–75.0
Tablet binder	1.0–5.0
Tablet coating	0.5–5.0
Tablet disintegrant	2.0–10.0

8 Description

Methylcellulose occurs as a white, fibrous powder or granules. It is practically odorless and tasteless. It should be labeled to indicate its viscosity type (viscosity of a 1 in 50 solution).

9 Pharmacopeial Specifications

See Table II. See also Section 18.

10 Typical Properties

Acidity/alkalinity pH = 5.0–8.0 for a 1% w/v aqueous suspension.

Autoignition temperature >350°C for *Methocel A4M*.

Degree of substitution 1.64–1.92

Density (bulk) 0.276 g/cm³

Density (tapped) 0.464 g/cm³

Density (true) 1.341 g/cm³

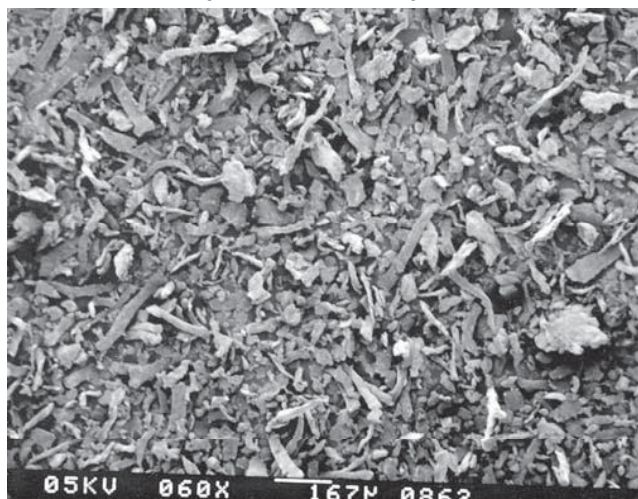
Glass transition temperature (T_g) 196°C for *Methocel A4M*.

Melting point Begins to brown at 190–200°C; begins to char at 225–230°C.

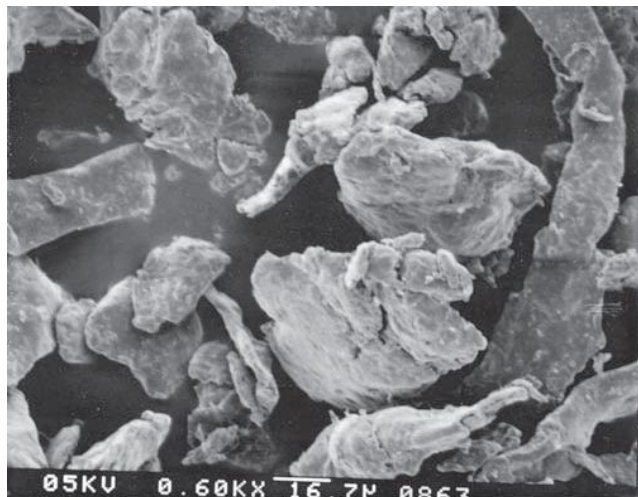
NIR spectra see Figure 1.

Refractive index of solution $n_D^{20} = 1.336$ (2% aqueous solution).

SEM 1: Excipient: methylcellulose; manufacturer: Dow Chemical Co.; lot no.: KC16012N21; magnification: 60 \times ; voltage: 5 kV.



SEM 2: Excipient: methylcellulose; manufacturer: Dow Chemical Co.; lot no.: KC16012N21; magnification: 600 \times ; voltage: 5 kV.



Solubility Practically insoluble in acetone, methanol, chloroform, ethanol (95%), ether, saturated salt solutions, toluene, and hot water. Soluble in glacial acetic acid and in a mixture of equal volumes of ethanol and chloroform. In cold water, methylcellulose swells and disperses slowly to form a clear to opalescent, viscous, colloidal dispersion.

Surface tension

53–59 mN/m (53–59 dynes/cm) for a 0.05% w/v solution at 25°C;

45–55 mN/m for 0.1% at 20°C.

Interfacial tension of solution versus paraffin oil is 19–23 mN/m for 0.1% w/v solution at 20°C.

Viscosity (dynamic) Various grades of methylcellulose are commercially available that vary in their degree of polymerization. Aqueous solutions at concentrations of 2% w/v will produce viscosities between 5 and 75 000 mPa s. Individual grades of methylcellulose have a stated, narrowly defined viscosity range measured for a 2% w/v solution. The viscosity of solutions may be increased by increasing the concentration of methylcellulose. Increased temperatures reduce the viscosity of solutions until gel formation occurs at 50–60°C. The process of thermogelation is

Table II: Pharmacopeial specifications for methylcellulose.

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Appearance of solution	—	+	—
pH	5.0–8.0	5.0–8.0	—
Apparent viscosity	+	—	+
Loss on drying	≤5.0%	≤5.0%	≤5.0%
Residue on ignition	≤1.5%	≤1.5%	≤1.5%
Heavy metals	≤20 ppm	≤20 ppm	≤0.001%
Assay (of methoxyl groups)	26.0–33.0%	26.0–33.0%	27.5–31.5%

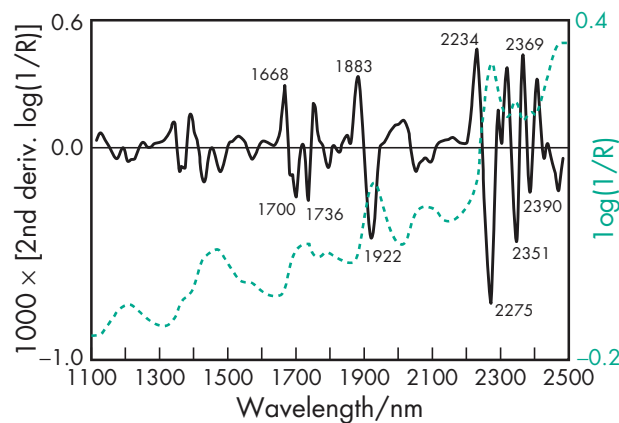


Figure 1: Near-infrared spectrum of methylcellulose measured by reflectance.

reversible, with a viscous solution being reformed on cooling. See also Table III.

Table III: Typical viscosity values for 2% w/v aqueous solutions of Methocel (Dow Chemical Co.) at 20°C.

Methocel grade	Viscosity (mPa s)
A4MP	4000
A15-IV	15
A15CP	1500
A4CP	400

11 Stability and Storage Conditions

Methylcellulose powder is stable, although slightly hygroscopic. The bulk material should be stored in an airtight container in a cool, dry place.

Solutions of methylcellulose are stable to alkalis and dilute acids at pH 3–11, at room temperature. At pH less than 3, acid-catalyzed hydrolysis of the glucose–glucose linkages occurs and the viscosity of methylcellulose solutions is reduced.⁽¹⁰⁾ On heating, solution viscosity is reduced until gel formation occurs at approximately 50°C; see Section 10.

Methylcellulose solutions are liable to microbial spoilage and antimicrobial preservatives should therefore be used. Solutions may also be sterilized by autoclaving, although this process can decrease the viscosity of a solution.^(11,12) The change in viscosity after autoclaving is related to solution pH. Solutions at pH less than 4

had viscosities reduced by more than 20% subsequent to autoclaving.⁽¹¹⁾

12 Incompatibilities

Methylcellulose is incompatible with aminacrine hydrochloride; chlorocresol; mercuric chloride; phenol; resorcinol; tannic acid; silver nitrate; cetylpyridinium chloride; *p*-hydroxybenzoic acid; *p*-aminobenzoic acid; methylparaben; propylparaben; and butylparaben.

Salts of mineral acids (particularly polybasic acids), phenols, and tannins will coagulate solutions of methylcellulose, although this can be prevented by the addition of ethanol (95%) or glycol diacetate. Complexation of methylcellulose occurs with highly surface-active compounds such as tetracaine and dibutoline sulfate.

High concentrations of electrolytes increase the viscosity of methylcellulose mucilages owing to the 'salting out' of methylcellulose. With very high concentrations of electrolytes, the methylcellulose may be completely precipitated in the form of a discrete or continuous gel. Methylcellulose is incompatible with strong oxidizing agents.

13 Method of Manufacture

Methylcellulose is prepared from wood pulp (cellulose) by treatment with alkali followed by methylation of the alkali cellulose with methyl chloride. The product is then purified and ground to powder form.

14 Safety

Methylcellulose is widely used in a variety of oral and topical pharmaceutical formulations. It is also extensively used in cosmetics and food products, and is generally regarded as a nontoxic, nonallergenic, and nonirritant material.⁽¹³⁾

Following oral consumption, methylcellulose is not digested or absorbed and is therefore a noncaloric material. Ingestion of excessive amounts of methylcellulose may temporarily increase flatulence and gastrointestinal distension.

In the normal individual, oral consumption of large amounts of methylcellulose has a laxative action and medium- or high-viscosity grades are therefore used as bulk laxatives.

Esophageal obstruction may occur if methylcellulose is swallowed with an insufficient quantity of liquid. Consumption of large quantities of methylcellulose may additionally interfere with the normal absorption of some minerals. However, this and the other adverse effects discussed above relate mainly to the use of methylcellulose as a bulk laxative and are not significant factors when methylcellulose is used as an excipient in oral preparations.

Methylcellulose is not commonly used in parenteral products, although it has been used in intra-articular and intramuscular injections. Studies in rats have suggested that parenterally administered methylcellulose may cause glomerulonephritis and hypertension.⁽¹³⁾ Methylcellulose is considered to be toxic by the intraperitoneal route of administration.

The WHO has not specified an acceptable daily intake of methylcellulose since the level of use in foods was not considered to be a hazard to health.⁽¹⁴⁾

LD₅₀ (mouse, IP): 275 g/kg⁽¹⁵⁾

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Dust may be irritant to the eyes and eye protection should be worn. Use in a well-ventilated area. Excessive dust generation should be avoided to minimize the risk of explosion. Methylcellulose is combustible. Spills of the dry powder or solution should be cleaned up immediately, as the slippery film that forms can be dangerous.

16 Regulatory Status

GRAS listed. Accepted as a food additive in the USA, Europe and Japan. Included in the FDA Inactive Ingredients Database (sublingual tablets; IM injections; intrasynovial injections; nasal preparations; ophthalmic preparations; oral capsules, oral suspensions, and oral tablets; topical and vaginal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK. Included in the Canadian List of Acceptable Non-medicinal Ingredients. Reported in the EPA TSCA inventory.

17 Related Substances

Ethylcellulose; hydroxyethyl cellulose; hydroxyethylmethyl cellulose; hypromellose.

18 Comments

Methylcellulose is one of the materials that have been selected for harmonization by the Pharmacopeial Discussion Group. For further information see the General Information Chapter <1196> in the USP32–NF27, the General Chapter 5.8 in PhEur 6.0, along with the 'State of Work' document on the PhEur EDQM website, and also the General Information Chapter 8 in the JP XV.

The thermal gelation temperature for methylcellulose decreases as a function of concentration. The presence of additives can increase or decrease the thermal gelation temperature. The presence of drugs can influence the properties of methylcellulose gels.⁽¹⁶⁾ In addition, the viscosity of methylcellulose solutions can be modified by the presence of drugs or other additives.⁽¹⁷⁾ Aqueous solutions of methylcellulose can be frozen and do not undergo phase separation upon freezing.

Methylcellulose is best dissolved in water by one of three methods, the most suitable being chosen for a particular application.

The most commonly used method is to add methylcellulose initially to hot water. The appropriate quantity of methylcellulose required to produce a solution of specified viscosity is mixed with water at 70°C; about half the desired final volume of water is used. Cold water or ice is then added to the hot methylcellulose slurry in order to reduce the temperature to below 20°C. A clear, aqueous methylcellulose solution is obtained.

Alternatively, either methylcellulose powder may be dry-blended with another powder prior to mixing with cold water, or methylcellulose powder may be moistened with an organic solvent such as ethanol (95%) prior to the addition of water.

In general, methylcellulose solutions exhibit pseudoplastic flow and there is no yield point. Nonthixotropic flow properties are observed below the gelation temperature.

Note that some cellulose ether products possess hydroxypropyl substitutions in addition to methyl substitutions but are designated with the same trade name in a product line, differing only by a unique identifier code. These products should not be confused with the products that contain only methyl substitutions. Methylcellulose has been investigated as a stabilizer for liposome dispersions.⁽¹⁸⁾

A specification for methylcellulose is contained in the Food Chemicals Codex (FCC).⁽¹⁹⁾

19 Specific References

- 1 Wan LSC, Prasad KPP. Uptake of water by excipients in tablets. *Int J Pharm* 1989; 50: 147–153.
- 2 Funck JAB *et al.* Binder effectiveness for beads with high drug levels. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17: 1143–1156.
- 3 Itiola OA, Pilpel N. Formulation effects on the mechanical properties of metronidazole tablets. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 145–147.
- 4 Esezobo S. Disintegrants: effects of interacting variables on the tensile strengths and dissolution times of sulfaguanidine tablets. *Int J Pharm* 1989; 56: 207–211.
- 5 Sanghavi NM *et al.* Sustained release tablets of theophylline. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 1843–1848.

- 6 Wan LSC, Lai WF. Factors affecting drug release from drug-coated granules prepared by fluidized-bed coating. *Int J Pharm* 1991; 72: 163–174.
- 7 Wojdak H *et al.* The influence of selected properties on the stability of pharmaceutical emulsions. *Pharmazie* 1991; 46: 120–125.
- 8 Dalal PS, Narurkar MM. *In vitro* and *in vivo* evaluation of sustained release suspensions of ibuprofen. *Int J Pharm* 1991; 73: 157–162.
- 9 El Gawad A *et al.* Formulation and stability of saluzide eye drops. *Pharm Ind* 1987; 49: 751–754.
- 10 Huikari A, Karlsson A. Viscosity stability of methylcellulose solutions at different pH and temperature. *Acta Pharm Fenn* 1989; 98(4): 231–238.
- 11 Huikari A. Effect of heat sterilization on the viscosity of methylcellulose solutions. *Acta Pharm Fenn* 1986; 95(1): 9–17.
- 12 Huikari A *et al.* Effect of heat sterilization on the molecular weight of methylcellulose determined using high pressure gel filtration chromatography and viscometry. *Acta Pharm Fenn* 1986; 95(3): 105–111.
- 13 Anonymous. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol* 1986; 5(3): 1–60.
- 14 FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990; No. 789.
- 15 Lewis RJ, ed. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*, 11th edn. New York: Wiley, 2004; 2408.
- 16 Mitchell K *et al.* Influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm* 1993; 100(1–3): 165–173.
- 17 Huikari A, Kristoffersson E. Rheological properties of methylcellulose solutions: general flow properties and effects of added substances. *Acta Pharm Fenn* 1985; 94(4): 143–154.
- 18 Csemesz F, Puskas I. Controlling the physical stability of liposomal colloids. Tadros TF, ed. *Colloid Stability and Application in Pharmacy*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2007; 79–89.
- 19 *Food Chemicals Codex*, 6th edn. Bethesda, MD: United States Pharmacopeia, 2008; 618.

20 General References

- Doelker E. Cellulose derivatives. *Adv Polym Sci* 1993; 107: 199–265.
- Dow Chemical Company. Material safety data sheet: *Methocel A4M*, 2004.
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM). European Pharmacopoeia – State Of Work Of International Harmonisation. *Pharmeuropa* 2009; 21(1): 142–143. <http://www.edqm.eu/site/-614.html> (accessed 3 February 2009).
- Hladon T *et al.* Physicochemical interactions of drugs with excipients in suspensions. *Acta Pol Pharm* 1986; 43(5): 471–480.
- Li J, Mei X. Applications of cellulose and cellulose derivatives in immediate release solid dosage. ACS Symposium Series, 934 *Polysaccharides for Drug Delivery and Pharmaceutical Applications*. 2006; 19–55.
- Mitchell K *et al.* Influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices. *Int J Pharm* 1993; 100(1–3): 143–154.
- Oxford University. Material safety data sheet: Methyl Cellulose, 2006. http://msds.chem.ox.ac.uk/ME.methyl_cellulose.html (accessed 3 February 2009).
- Rowe RC. The molecular weight of methyl cellulose used in pharmaceutical formulation. *Int J Pharm* 1982; 11: 175–179.
- Tapia Villanueva C, Sapag Hagar J. Methylcellulose: its pharmaceutical applications. *Acta Farm Bonaerense* 1995; 14(Jan–Mar): 41–47.
- Wan LS, Prasad KP. Influence of quantity of granulating liquid on water uptake and disintegration of tablets with methylcellulose. *Pharm Ind* 1989; 51(1): 105–109.
- Wan LS, Prasad KP. Studies on the swelling of composite disintegrant-methylcellulose films. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(2): 191–200.

21 Authors

LV Allen Jr, PE Luner.

22 Date of Revision

3 February 2009.

Methylparaben

1 Nonproprietary Names

BP: Methyl Hydroxybenzoate

JP: Methyl Parahydroxybenzoate

PhEur: Methyl Parahydroxybenzoate

USP-NF: Methylparaben

2 Synonyms

Aseptoform M; *CoSept M*; E218; 4-hydroxybenzoic acid methyl ester; metagin; *Methyl Chemosept*; methylis parahydroxybenzoas; methyl *p*-hydroxybenzoate; *Methyl Parasept*; *Nipagin M*; *Solbrol M*; *Tegosept M*; *Uniphen P-23*.

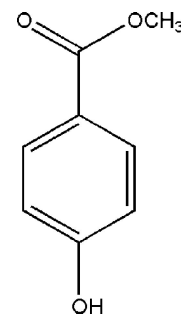
3 Chemical Name and CAS Registry Number

Methyl-4-hydroxybenzoate [99-76-3]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

C₈H₈O₃ 152.15

5 Structural Formula



6 Functional Category

Antimicrobial preservative.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Methylparaben is widely used as an antimicrobial preservative in cosmetics, food products, and pharmaceutical formulations; *see* Table I. It may be used either alone or in combination with other

Annexe 14 : Journal Officiel de l'UE
(12/11/2011)

E number of the added food additive	Name of the added food additive	Maximum level in enzyme preparation	Maximum level in final food except beverages	Maximum level in beverages	Can be used as a carrier?
E 422	Glycerol	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 440	Pectins	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 450	Diphosphates	50 000 mg/kg (singly or in combination expressed as P ₂ O ₅)	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	
E 451	Triphosphates				
E 452	Polyphosphates				
E 460	Cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 461	Methyl cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 462	Ethyl cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	
E 463	Hydroxypropyl cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 464	Hydroxypropyl methyl cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 465	Ethyl methyl cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	
E 466	Carboxy methyl cellulose Sodium carboxy methyl cellulose Cellulose gum	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 469	Enzymatically hydrolysed carboxy methyl cellulose	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	
E 470a	Sodium, potassium and calcium salts of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	
E 470b	Magnesium salts of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	
E 471	Mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 472a	Acetic acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 472b	Lactic acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 472c	Citric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 472d	Tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 472e	Mono- and diacetyl tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 472f	Mixed acetic and tartaric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acids	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	<i>quantum satis</i>	Yes
E 473	Sucrose esters of fatty acids	50 000 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/L	Yes, only as a carrier

Annexe 15 : Loi 93-120

- des Présidents des Commissions sectorielles permanentes du bureau du Conseil
- du secrétaire général du gouvernorat en qualité de rapporteur du bureau du conseil.

Le bureau du Conseil Régional est chargé d'assister le gouverneur dans :

- la coordination des travaux des commissions et le suivi de leurs activités,
- la fixation de l'ordre du jour des sessions du conseil régional,
- l'examen des rapports des commissions avant de les soumettre au Conseil Régional.

Le bureau du Conseil Régional se réunit au moins une fois au cours de la période séparant les deux sessions, sur invitation de son Président.

Le Secrétaire Général du gouvernorat assure les fonctions de Secrétariat du bureau du Conseil Régional. Les Procès-verbaux des délibérations dudit bureau sont consignés sur un registre coté et paraphé par le Président du Conseil Régional, et sur lequel est mentionné, chaque fois, les membres présents.

Les autres membres du conseil peuvent prendre connaissance de ces procès-verbaux.

La présente loi organique sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

Tunis, le 27 décembre 1993.

Zine El Abidine Ben Ali

Loi n° 93-120 du 27 décembre 1993, portant promulgation du code d'incitations aux investissements (1).

Au nom du peuple ;

La Chambre des Députés ayant adopté ;

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article premier - Sont promulgués les textes relatifs aux incitations aux investissements annexés à la présente loi et réunis sous le titre " Code d'Incitations aux Investissements".

Art. 2 - Les dispositions des paragraphes 6 et 7 de l'article 12 et les paragraphes 2 et 3 de l'article 22 du code d'incitations aux investissements visé à l'Art. premier de la présente loi, s'appliquent aux bénéfiques provenant des exportations et réalisés par les entreprises totalement ou partiellement exportatrices, créées avant la parution de la présente loi dans le cadre des législations d'encouragement à l'investissement.

L'application de cette disposition prendra effet à partir du 1er janvier 1994 comme si ces entreprises ont été créées à cette date.

Art. 3 - Les investissements touristiques ayant bénéficié avant la promulgation de la présente loi d'un accord préalable ou d'un accord définitif, conformément aux dispositions de la loi n° 90-21 du 19 mars 1990 portant promulgation du code des investissements touristiques, continuent à être régis par les dispositions de la loi n° 90-21 sus-citée.

Art. 4 - Les entreprises de services totalement exportatrices créées avant la promulgation du code d'incitations aux investissements dans le cadre de la loi n° 89-100 du 17 novembre 1989 portant code des investissements dans les activités de services, peuvent recruter des agents d'encadrement et de maîtrise étrangers pour une période transitoire de deux ans à compter de la date de promulgation de la présente loi et ce après information du Ministère chargé de la formation professionnelle et de l'emploi.

(1) Travaux préparatoires :

Discussion et adoption par la chambre des députés dans sa séance du 21 décembre 1993.

Art. 5 - Sont abrogées toutes dispositions antérieures contraires à la présente loi et notamment :

- Le décret du 19 septembre 1946 relatif à la lettre d'établissement.

- La loi n° 62-75 du 31 décembre 1962 portant aménagements fiscaux en faveur des réinvestissements des revenus ou bénéfiques.

- La loi n° 68-3 du 8 août 1968 portant encouragement de l'Etat aux investissements dans le Sud Tunisien.

- La loi n° 69-24 du 27 mars 1969 portant encouragement de l'Etat aux investissements dans les Iles de Kerkenah.

- La loi n°69-35 du 26 juin 1969 portant code des investissements.

- Les articles 54, 55, 56, 57, 58 et 59 de la loi n° 79-66 du 31 décembre 1979 portant loi de finances pour l'année 1980 et créant le fonds de la coopération et de la mutualité .

- L'article 84 de la loi n° 81-100 du 31 décembre 1981 portant loi de finances pour la gestion 1982.

- Les articles 6, 7 et 8 de la loi n°85-48 du 25 avril 1985 portant encouragement de la recherche, de la production et de la commercialisation des énergies renouvelables.

- Les articles 17, 18 et 53 de la loi n°85-109 du 31 décembre 1985 portant loi de finances pour la gestion 1986 et l'article 16 de la même loi tel que modifié par l'article 23 de la loi n° 87-83 du 31 décembre 1987 portant loi de finances pour la gestion 1988.

- La loi n° 87-51 du 2 août 1987 portant code des investissements industriels.

- Les articles 23 et 24 de la loi n°87-83 du 31 décembre 1987 portant loi de finances pour la gestion 1988 .

- La loi n° 88-18 du 2 avril 1988 portant promulgation du code des investissements agricoles et de la pêche à l'exception du paragraphe 1er de l'article. 2, des articles 10, 11, 12 à l'exception de son 2ème paragraphe, et l'article 48 du code des investissements agricoles et de la pêche.

- L'article 7 de la loi n° 88-91 du 2 août 1988 portant création de l'Agence Nationale de Protection de l'Environnement.

- Les articles 21, 22, et 63 de la loi n°88-145 du 31 décembre 1988 portant loi de finances pour la gestion 1989.

- La loi n°89-100 du 17 novembre 1987 portant encouragement des investissements dans les activités de service.

- La loi n°90-21 du 19 mars 1990 portant promulgation du code des investissements touristiques à l'exception de ses articles 3, 5, 6, 7 et 8.

- Les articles 12, 13, 14 et 15 de la loi n° 90-62 du 24 juillet 1990 relative à la maîtrise de l'énergie.

- Les articles 18, 22, 23 et le paragraphe 1 de l'article 23 bis de la loi n°90-17 du 26 février 1990 portant modification de la législation relative à la promotion immobilière.

La présente loi sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

Tunis, le 27 décembre 1993.

Zine El Abidine Ben Ali

CODE D'INCITATIONS AUX INVESTISSEMENTS

TITRE PREMIER

DISPOSITIONS GENERALES

Article premier. - Le présent code fixe le régime d'incitations aux investissements et à la création de projets réalisés en Tunisie par des promoteurs tunisiens ou étrangers, résidents ou non résidents, ou en partenariat conformément à la stratégie globale de

développement qui vise notamment l'accélération du rythme de la croissance économique et des créations d'emplois dans les activités relevant des secteurs suivants :

- l'agriculture et la pêche ;
- les industries manufacturières ;
- les travaux publics ;
- le tourisme ;
- l'artisanat ;
- le transport ;
- l'éducation et l'enseignement ;
- la formation professionnelle ;
- la production et les industries de culture ;
- l'animation pour les jeunes et l'encadrement de l'enfance ;
- la santé ;
- la protection de l'environnement ;
- la promotion immobilière ;
- Autres activités et services non financiers .

La liste des activités dans les secteurs sus indiqués est fixée par décret .

Art. 2 - Les investissements dans les activités prévues par l'article premier du présent code sont réalisés librement sous réserve de satisfaire aux conditions d'exercice de ces activités conformément à la réglementation en vigueur.

Les projets d'investissements font l'objet d'une déclaration déposée auprès des services concernés par l'activité. Ces services sont tenus de délivrer une attestation de dépôt de la déclaration. Les services compétents et le contenu de la déclaration seront précisés par le décret mentionné à l'article premier du présent code.

Les investissements réalisés dans certaines activités régies par des lois spécifiques ainsi que ceux réalisés dans les autres activités fixées par décret restent soumis à autorisation préalable des services concernés conformément à la législation en vigueur.

Art. 3 - L'investissement des étrangers résidents ou non résidents est libre dans les projets réalisés dans le cadre du présent code .

Toutefois la participation des étrangers dans les activités de services autres que totalement exportatrices dont la liste est fixée par décret reste soumise à l'approbation de la commission supérieure d'investissement prévue par l'article 52 du présent code dans le cas où cette participation dépasse 50% du capital de l'entreprise.

Les étrangers peuvent investir dans le secteur agricole dans le cadre de l'exploitation par voie de location des terres agricoles. Toutefois, ces investissements ne peuvent en aucun cas entraîner l'appropriation par les étrangers des terres agricoles .

Art. 4 - Les incitations prévues par le présent code sont accordées sous forme d'incitations communes et d'incitations spécifiques.

Art. 5 - Les investissements régis par le présent code couvrent les opérations de création, d'extension, de renouvellement, de réaménagement et de transformation.

Art. 6 - A l'exception des investissements réalisés dans les activités totalement exportatrices, le bénéfice des incitations prévues par le présent code nécessite la réalisation d'un schéma de financement de l'investissement comportant un minimum de fonds propres dont le taux est fixé par décret .

TITRE II

LES INCITATIONS COMMUNES

Art. 7 - 1 - Sous réserve des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation

du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, les personnes physiques ou morales qui souscrivent au capital initial ou à l'augmentation du capital des entreprises opérant dans les activités visées à l'article premier du présent code bénéficient du dégrèvement des revenus ou bénéfices réinvestis dans la limite de 35% des revenus ou bénéfices nets soumis à l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou à l'impôt sur les sociétés.

Le bénéfice de cet avantage est subordonné à :

- la tenue d'une comptabilité légale conformément aux dispositions des articles 8, 9 et 10 du Code de Commerce, et ce pour les sociétés ainsi que pour les personnes exerçant une activité commerciale ou non commerciale telle que définie par le code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés,

- l'émission de nouvelles parts sociales ou actions,

- la non réduction du capital, pendant une période de 5 ans à partir du 1er janvier de l'année qui suit celle de la libération du capital souscrit, sauf dans le cas de réduction pour résorption des pertes,

- la présentation lors du dépôt de la déclaration de l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou de l'impôt sur les sociétés par les bénéficiaires du dégrèvement d'une attestation de libération du capital souscrit ou tout autre document équivalent .

2 - Sous réserve des dispositions de l'article 12 de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, bénéficient du dégrèvement prévu au premier alinéa du présent article les sociétés qui investissent tout ou partie de leurs bénéfices au sein même de ces sociétés sous réserve de remplir les conditions suivantes :

- les bénéfices réinvestis doivent être inscrits dans un "compte spécial d'investissement" au passif du bilan et incorporés dans le capital de la société avant l'expiration du délai de dépôt de la déclaration définitive au titre des bénéfices relatifs à l'année durant laquelle le dégrèvement a eu lieu.

- la déclaration d'impôt doit être accompagnée du programme d'investissement à réaliser.

- les éléments d'actifs acquis dans le cadre de l'investissement ne doivent pas être cédés pendant une année au moins à partir de la date d'entrée effective en production .

- le capital ne doit pas être réduit durant les cinq années qui suivent la date de l'incorporation des bénéfices et revenus investis, sauf dans le cas de réduction pour résorption des pertes .

Art. 8 - Les entreprises peuvent opter pour le régime de l'amortissement dégressif au titre du matériel et des équipements de production dont la durée d'utilisation dépasse sept années selon le mode d'amortissement prévu par le code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés à l'exclusion du mobilier et du matériel de bureau.

Cette disposition s'applique pour les équipements acquis après la promulgation du présent code.

Art. 9 - Les équipements nécessaires à la réalisation de l'investissement, à l'exception des voitures de tourisme, bénéficient :

1/ de la réduction des droits et taxes de douane au taux de 10% et de la suspension des taxes d'effets équivalents, de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation dus à l'importation à condition que ces équipements n'aient pas de similaires fabriqués localement.

2/ de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation pour les équipements fabriqués localement.

Les équipements bénéficiant de ces encouragements sont fixés par décret.

TITRE III
LES INCITATIONS A L'EXPORTATION

CHAPITRE I

Régime totalement exportateur

Art. 10 - Sont considérées totalement exportatrices les entreprises dont la production est destinée totalement à l'étranger ou celles réalisant des prestations de services à l'étranger ou en Tunisie en vue de leur utilisation à l'étranger. Sont également considérées totalement exportatrices les entreprises travaillant exclusivement avec les entreprises mentionnées dans le premier paragraphe du présent article, les entreprises établies dans les zones franches économiques telles que prévues par la loi n°92-81 du 3 août 1992, et les organismes financiers et bancaires travaillant essentiellement avec les non résidents tels que prévus par la loi n° 85-108 du 6 décembre 1985 portant encouragement d'organismes financiers et bancaires travaillant essentiellement avec les non résidents.

Art. 11 - Les entreprises totalement exportatrices sont soumises au régime de la zone franche telle que définie par le code de douane.

Art. 12 - Les entreprises totalement exportatrices ne sont soumises au titre de leurs activités en Tunisie qu'au paiement des impôts, droits, taxes, prélèvements et contributions suivants :

- 1/ les droits et taxes relatifs aux véhicules de tourisme.
- 2/ la taxe unique de compensation sur le transport routier.
- 3/ les taxes d'entretien et d'assainissement.

4/ les droits et taxes perçus au titre des prestations directes de services conformément à la législation en vigueur.

5/ les contributions et cotisations au régime légal de sécurité sociale sous réserve des dispositions des articles 25, 43 et 45 du présent code. Toutefois le personnel de nationalité étrangère ayant la qualité de non-résident peut opter lors de son recrutement pour un régime de sécurité sociale autre que le régime tunisien. Dans ce cas, l'employé et l'employeur ne sont pas tenus au paiement des cotisations et contributions de sécurité sociale en Tunisie.

6/ l'impôt sur le revenu des personnes physiques après déduction de 50% des revenus provenant de l'exportation sous réserve des dispositions de l'article 17 du présent code. Toutefois, et sur présentation de demande, les revenus provenant de l'exportation sont déduits en totalité de l'assiette de cet impôt durant les dix premières années à partir de la première opération d'exportation lors du dépôt de la déclaration annuelle de l'impôt sur le revenu et ce nonobstant les dispositions de l'article 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés.

7/ l'impôt sur les sociétés après déduction de 50% des bénéfices provenant de l'exportation sous réserve des dispositions de l'article 17 du présent code. Toutefois, et sur présentation de demande, les bénéfices provenant de l'exportation sont déduits en totalité de l'assiette d'impôt durant les dix premières années à partir de la première opération d'exportation lors du dépôt de la déclaration annuelle de l'impôt sur les sociétés et ce nonobstant les dispositions de l'article 12 de la loi n° 89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés.

Art. 13 - 1/ Sous réserve des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n° 89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, la souscription au capital initial des entreprises totalement exportatrices ou à son augmentation donne lieu à la déduction des revenus ou bénéfices investis des revenus ou bénéfices nets soumis à l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou à l'impôt sur les sociétés.

2/ Sous réserve des dispositions de l'article 12 de la loi n° 89-114 du 30 décembre 1989 mentionné dans le présent article, les

investissements réalisés par les entreprises totalement exportatrices donnent lieu à la déduction des bénéfices investis au sein même de l'entreprise du bénéfice net soumis à l'impôt sur les sociétés.

Le bénéfice des avantages prévus par les paragraphes précédents 1 et 2 est subordonné au respect des conditions fixées par l'article 7 du présent code.

Art. 14 - Les entreprises totalement exportatrices sont considérées non résidentes lorsque leur capital est détenu par des non résidents tunisiens ou étrangers au moyen d'une importation de devises convertibles au moins égale à 66% du capital.

Art. 15 - Les entreprises totalement exportatrices peuvent importer librement les biens nécessaires à leur production sous réserve d'une déclaration en douane qui tient lieu d'acquis à caution.

Art. 16 - Sous réserve des dispositions de l'article 17 du présent code, les entreprises totalement exportatrices peuvent être autorisées à effectuer des ventes ou des prestations de services en Tunisie portant sur une partie de leur propre production dans la limite de proportions qui seront déterminées selon les activités et les produits par décret. Ces proportions ne doivent en aucun cas dépasser un maximum de 20% de leur chiffre d'affaires.

Les entreprises agricoles et de pêche sont considérées totalement exportatrices lorsqu'elles exportent au moins 70% de leur production avec la possibilité d'écouler le reliquat sur le marché local.

Art. 17 - Sont soumises aux procédures et à la réglementation du commerce extérieur et au paiement des droits de douanes et taxes à l'importation les ventes et les prestations de service effectuées sur le marché local par les entreprises visées à l'article 16 du présent code.

Ces opérations donnent lieu, lors du paiement des droits de douane sur les proportions commercialisées sur le marché local, au paiement d'une avance au titre de l'impôt dû sur les revenus ou sur les bénéfices provenant des ventes et prestations de services effectuées sur le marché local. Cette avance est fixée à 2,5% du chiffre d'affaires global provenant des ventes sur le marché local.

Toutefois, les dispositions du présent article ne s'appliquent pas aux produits agricoles et de pêche commercialisés sur le marché local, conformément aux dispositions de l'article 16 du présent code.

Art. 18 - Les entreprises totalement exportatrices peuvent recruter des agents de direction et d'encadrement de nationalité étrangère dans la limite de quatre personnes pour chaque entreprise après information du Ministère chargé de la formation professionnelle et de l'emploi. Au delà de cette limite, les entreprises doivent se conformer à un programme de recrutement et de tunisification préalablement approuvé par le Ministre chargé de la formation professionnelle et de l'emploi. Les modalités de ce régime sont définies par décret conformément à l'article 260 du code de travail.

Art. 19 - Le personnel étranger recruté conformément aux dispositions de l'article 18 du présent code, ainsi que les investisseurs ou leurs représentants étrangers chargés de la gestion de l'entreprise, bénéficient :

1/ du paiement d'une contribution forfaitaire sur le revenu fixée à 20% de la rémunération brute,

2/ de l'exonération des droits de douane et des taxes d'effets équivalents dus à l'importation des effets personnels et d'une voiture de tourisme pour chaque personne.

La cession du véhicule ou des effets importés à un résident est soumise aux formalités du commerce extérieur et au paiement des droits et taxes en vigueur à la date de cession calculés sur la base de la valeur du véhicule ou des effets à cette date.

Art. 20 - Les entreprises totalement exportatrices sont soumises à un contrôle des services administratifs compétents, destiné à vérifier la conformité de leur activité aux dispositions du présent code.

Elles sont soumises notamment à un contrôle douanier permanent et sont tenues de prendre en charge les frais de personnel et de bureau y afférents.

Les modalités du contrôle douanier et les conditions de prise en charge des frais y afférents sont arrêtés par décret.

CHAPITRE II

Régime partiellement exportateur

Art. 21 - Sont considérées opérations d'exportation :

- Les ventes de marchandises à l'étranger,
- Les prestations de services à l'étranger,
- Les services réalisés en Tunisie et dont l'utilisation est destinée à l'étranger,
- Les ventes de marchandises et les prestations de services aux entreprises totalement exportatrices visées par le présent code, aux entreprises établies dans les zones franches économiques régies par la loi n° 92-81 du 3 août 1992 ainsi qu'aux organismes financiers et bancaires travaillant essentiellement avec les non résidents tels que prévus par la loi n°85-108 du 6 décembre 1985 portant encouragement d'organismes financiers et bancaires travaillant essentiellement avec les non résidents.

Art. 22 - Les entreprises qui réalisent des opérations d'exportation bénéficiant, durant leur activité, à condition de tenir une comptabilité légale conformément aux dispositions du code de commerce, des avantages suivants -

1/ La suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation sur les biens, produits et services nécessaires à la réalisation d'opérations d'exportation.

2/ La déduction de tous les revenus provenant de l'exportation de l'assiette de l'impôt sur le revenu des personnes physiques pendant les dix premières années à partir de la première opération d'exportation nonobstant les dispositions de l'article 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés et la déduction de 50% de ces revenus au delà de cette période.

3/ La déduction de tous les bénéfices provenant de l'exportation de l'assiette de l'impôt sur les sociétés pendant les dix premières années à partir de la première opération d'exportation nonobstant les dispositions de l'article 12 de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés et la déduction de 50% de ces bénéfices au delà de cette période ;

4/ Le remboursement des droits de douane et des taxes d'effet équivalent acquittés sur les matières premières et produits semi-finis importés ou acquis sur le marché local par l'entreprise pour la fabrication des biens et produits destinés à l'exportation.

5/ Le remboursement des droits de douane et des taxes d'effet équivalent acquittés sur les biens d'équipement importés et non fabriqués localement au titre de la part des biens et produits exportés.

Les conditions et modalités du bénéfice de cet avantage sont fixées par décret.

6/ L'assouplissement des régimes de l'admission temporaire ou de l'entrepôt industriel prévus par le code des douanes au profit des biens et produits importés, destinés à être transformés en vue de leur réexportation. A cet effet, la garantie des droits et taxes à l'importation prévue par la législation douanière est remplacée par une caution forfaitaire dont le montant est fixé par décret.

TITRE IV

L'ENCOURAGEMENT

AU DEVELOPPEMENT REGIONAL

Art. 23 - Les investissements réalisés par les entreprises établies dans les zones d'encouragement au développement régional définies en fonction des activités par décret et ce dans les secteurs de l'industrie, du tourisme ainsi que dans certaines activités de services dont la liste est également fixée par décret, bénéficient des avantages suivants -

1/ Sous réserve des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, la souscription au capital initial de ces entreprises ou à son augmentation donne lieu à la déduction des revenus ou bénéfices investis des revenus ou bénéfices nets soumis à l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou à l'impôt sur les sociétés.

Les investissements réalisés par ces entreprises donnent également lieu à la déduction des bénéfices investis au sein même de l'entreprise des bénéfices nets soumis à l'impôt sur les sociétés.

Le bénéfice de ces avantages est subordonné au respect des conditions fixées par l'article 7 du présent code.

2/ La déduction des revenus ou bénéfices provenant de ces investissements de l'assiette de l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou de l'impôt sur les sociétés pendant les dix premières années à partir de la date effective d'entrée en production nonobstant des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés et la déduction de 50% de ces revenus ou bénéfices durant les dix années suivantes .

3/ L'exonération de la contribution au fonds de promotion des logements pour les salariés pendant les cinq premières années d'activité effective.

Art. 24 - Les entreprises prévues par l'article 23 de ce code bénéficient :

1/ d'une prime d'investissement représentant une partie du coût du projet, y compris les frais d'études, déterminée selon les activités et selon les zones.

2/ d'une prime au titre de la participation de l'Etat aux dépenses d'infrastructure nécessaires à la réalisation des projets industriels.

Le montant de ces primes, ainsi que les modalités et les conditions de leur octroi sont fixés par décret .

Art. 25 - L'Etat prend en charge la contribution patronale au régime légal de sécurité sociale au titre des salaires versés aux employés tunisiens durant une période de cinq ans à partir de la date d'entrée en activité effective pour les investissements réalisés dans les secteurs de l'industrie, du tourisme et des services tels que définis par l'article 23 de ce code.

Art. 26 - Les entreprises de travaux publics et de promotion immobilière qui réalisent des projets d'infrastructure et d'équipements collectifs, dont la liste est fixée par décret selon les zones d'encouragement au développement régional, bénéficient d'une déduction de 50% des bénéfices provenant de ces projets de l'assiette de l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou de l'impôt sur les sociétés .

TITRE V

LE DEVELOPPEMENT AGRICOLE

Art. 27 - Bénéficient des encouragements prévus par ce code, au titre du développement agricole, les investissements qui se rapportent à :

- l'utilisation des ressources naturelles disponibles en vue d'augmenter la production agricole et de la pêche,

- la modernisation du secteur de l'agriculture et de la pêche et l'amélioration de sa productivité,

- la première transformation des productions agricoles, de la pêche et leur conditionnement,

- les activités de services liées à la production agricole et de la pêche.

Les activités de première transformation, de conditionnement de la production et des services mentionnées dans le présent article sont fixées par décret.

Art. 28 - Les investissements dans le secteur de l'agriculture et de la pêche sont classés comme suit :

- Catégorie "A" - investissement réalisé par les petits agriculteurs et pêcheurs,

- Catégorie "B" - investissement réalisé par les investisseurs moyens dans l'agriculture et la pêche,

- Catégorie "C" - investissement réalisé par les grands investisseurs dans l'agriculture et la pêche, dans les activités de première transformation de produits agricoles et de pêche et leur conditionnement, ainsi que dans les services liés à la production agricole et de la pêche.

Les critères de classification de ces investissements, réalisés sous forme d'opérations ponctuelles ou de projets intégrés, sont déterminés par décret sur la base notamment du revenu, de la superficie exploitée, du coût de l'investissement ; et de l'importance des équipements de pêche objet de l'investissement.

Art. 29 - Les investissements réalisés par les coopératives de services, les sociétés de services agricoles et de pêche et les associations d'exploitants et de propriétaires agricoles bénéficient des avantages accordés à la catégorie "B".

Les conditions et les modalités d'octroi de ces avantages sont fixées par décret.

Art. 30 - Les investissements prévus par l'article 27 de ce code ouvrent droit au bénéfice des incitations fiscales suivantes :

1/ Sous réserve des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur les revenus des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, la souscription au capital initial de l'entreprise ou à son augmentation ouvre droit à la déduction des revenus ou bénéfices investis des revenus ou bénéfices nets soumis à l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou à l'impôt sur les sociétés.

Les investissements réalisés par ces entreprises ouvrent également droit à la déduction des bénéfices investis au sein même de l'entreprise des bénéfices nets soumis à l'impôt sur les sociétés.

Le bénéfice de ces avantages est soumis au respect des conditions fixées à l'article 7 de ce code.

2/ La réduction des droits de douane au taux de 10%, la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation dûs à l'importation des biens d'équipements n'ayant pas de similaires fabriqués localement et la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée sur les équipements fabriqués localement.

La liste de ces équipements ainsi que les conditions de bénéfice de l'avantage sont fixées par décret.

3/ La déduction des revenus provenant de ces investissements de l'assiette de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés durant les dix premières années à partir de la date d'entrée en activité effective nonobstant les dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur les revenus des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés.

4/ Le remboursement du droit de mutation des terres agricoles destinées à l'investissement sur demande de l'acheteur. Cette demande devra être présentée au plus tard un an après la déclaration de l'investissement.

Art. 31 - Les investissements de la catégorie "A" donnent lieu au bénéfice de primes spécifiques dont les conditions et les modalités d'octroi sont fixées par décret.

Art. 32 - Les investissements des catégories "B" et "C" permettent de bénéficier :

1/ d'une prime d'investissement,

2/ d'une prime accordée au titre de la participation de l'Etat aux frais d'étude liés à l'investissement.

Les taux, conditions et modalités d'octroi de ces primes sont fixés par décret.

Art. 33 - Nonobstant les dispositions de l'article 62 du présent code, les composantes de l'investissement agricole ci-après indiquées peuvent bénéficier de primes spécifiques globales à l'exclusion de toute autre prime :

- l'acquisition de matériel agricole

- l'installation de moyens d'irrigation permettant l'économie d'eau d'irrigation,

- les opérations de reconnaissance et de prospection d'eau,

- l'irrigation d'appoint des céréales

- la réalisation de travaux de conservation des eaux et du sol,

- la multiplication et la production de semences,

- la création de parcours et de surfaces destinés aux pâturages et à la plantation des arbustes fourragers et forestiers,

Les taux et les conditions d'octroi de ces primes sont fixés par décret.

Art. 34 - Les investissements agricoles réalisés dans les régions à climat difficile ainsi que les investissements de pêche dans les zones aux ressources insuffisamment exploitées peuvent bénéficier d'une prime additionnelle.

Les régions à climat difficile et les zones aux ressources insuffisamment exploitées, ainsi que les taux, conditions et modalités d'octroi de cette prime prévue par le présent article sont fixés par décret.

Les promoteurs réalisant des investissements dans les activités de première transformation de la production agricole et de pêche éligibles aux incitations prévues au titre d'encouragement au développement agricole et au titre de l'encouragement au développement régional, peuvent opter pour l'un de ces deux régimes et bénéficier des incitations y afférentes.

Art. 35 - Les investissements réalisés pour l'aménagement des zones destinées à l'aquaculture ou aux cultures utilisant la géothermie, bénéficient d'une prime au titre de la participation de l'Etat à la prise en charge des dépenses d'infrastructure.

Le montant, les conditions et les modalités d'octroi de cette prime sont fixés par décret.

Art. 36 - Des crédits fonciers peuvent être accordés pour l'achat des terres agricoles par les techniciens agricoles et les jeunes agriculteurs ou pour l'acquisition des parts des cohéritiers indivisaires des promoteurs de projets agricoles dans une exploitation agricole constituant une unité économique.

Les conditions et les modalités d'attribution des crédits fonciers agricoles sont fixés par décret.

TITRE VI

LA LUTTE CONTRE LA POLLUTION ET LA PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

Art. 37 - Les investissements réalisés par les entreprises dans le but de lutter contre la pollution qui résulte de leurs activités ou par celles qui se spécialisent dans la collecte, la transformation et le traitement des déchets et ordures peuvent bénéficier des incitations suivantes :

1/ L'exonération des droits de douane et des taxes d'effet équivalent, la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit

de consommation au titre des équipements importés qui n'ont pas de similaires fabriqués localement et qui sont nécessaires à la réalisation de ces investissements, et la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée sur les équipements fabriqués localement.

Le bénéfice de ces avantages est subordonné à l'autorisation préalable par l'Agence Nationale de Protection de l'Environnement du programme d'investissement ainsi que de la liste des biens d'équipement et ce conformément à des conditions fixées par décret.

2/ Une prime spécifique dont le montant est fixé par décret et ce dans le cadre de l'organisation et du fonctionnement du fonds de dépollution créé par la loi n° 92-122 du 29 décembre 1992 portant loi de finances pour la gestion de 1993.

Art. 38 - Les investissements réalisés par les entreprises spécialisées dans la collecte, la transformation ou le traitement des déchets et des ordures ménagères ou celles engendrées par l'activité économique, bénéficient des incitations fiscales suivantes :

1/ Sous réserve des dispositions des Arts 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989, portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, la souscription au capital initial de l'entreprise ou à son augmentation donne lieu à la déduction des revenus ou bénéfices investis dans la limite de 50% des revenus ou bénéfices nets soumis à l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou à l'impôt sur les sociétés .

Les investissements réalisés par ces entreprises donnent également lieu à la déduction des bénéfices investis au sein même de l'entreprise dans la limite de 50% des bénéfices nets soumis à l'impôt sur les sociétés.

Le bénéfice de ces avantages est soumis au respect des conditions fixées par l'article 7 du présent code.

2/ La déduction des revenus ou bénéfices provenant de ces activités de l'assiette de l'impôt sur les revenus des personnes physiques ou de l'impôt sur les sociétés et ce sous réserve des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n° 89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur les revenus des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés.

Cet avantage est accordé aux entreprises existantes avant la promulgation du présent présent code et ce à partir du 1er janvier 1994.

TITRE VII

LA PROMOTION DE LA TECHNOLOGIE ET DE LA RECHERCHE-DEVELOPPEMENT

Art. 39 - Outre les avantages prévus par la loi n° 90-111 du 31 décembre 1990 portant loi de finances, pour la gestion de 1991 créant le fonds de promotion et de maîtrise de la technologie industrielle, les investissements réalisés par les entreprises industrielles et les entreprises agricoles et de pêche, et permettant la maîtrise et le développement de la technologie par le biais d'un effort d'intégration locale ou une amélioration de la productivité, peuvent bénéficier à ce titre de la prise en charge totale ou partielle par l'Etat des dépenses de formation du personnel.

Les conditions et modalités d'octroi de cet avantage sont fixés par décret.

Art. 40 - Les investissements réalisés par les entreprises dans le but d'assurer une économie d'énergie telle que stipulée par la loi n°90-62 du 24 juillet 1990 relative à la maîtrise de l'énergie, peuvent bénéficier d'une prime spécifique dont le montant et les modalités d'octroi sont fixés par décret.

Art. 41 - Les investissements visant à réaliser des économies d'énergie, et à développer la recherche, la production et la commercialisation des énergies renouvelables et de la géothermie, ouvrent droit au bénéfice de la réduction des droits de douane au

taux minimum de 10%, la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des biens d'équipements et matériels importés n'ayant pas de similaires fabriqués localement, et la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des biens d'équipements et matériels acquis localement.

Les conditions du bénéfice de cet avantage sont fixées par décret.

Art. 42 - Les investissements réalisés dans le domaine de la recherche-développement par les entreprises opérant dans les secteurs de l'industrie, de l'agriculture et de la pêche bénéficient :

1/ De l'exonération des droits de douane et des taxes d'effet équivalent, de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation au titre des biens d'équipements importés qui n'ont pas de similaires fabriqués localement et qui sont nécessaires à la réalisation de ces investissements, et de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée sur les biens d'équipement fabriqués localement.

Les conditions du bénéfice de cet avantage sont fixées par décret.

2/ D'une prime dont le montant et les modalités d'octroi sont fixés par décret .

Art. 43 - En vue d'améliorer l'encadrement des entreprises et d'assurer une meilleure utilisation de leurs capacités de production, l'Etat peut prendre en charge 50% de la contribution patronale au régime légal de sécurité sociale pour les salaires versés aux :

- équipes de travail nouvellement créées et qui viennent s'ajouter à la première équipe pour les entreprises industrielles ne fonctionnant pas à feu continu,

- agents de nationalité tunisienne titulaires d'un diplôme de l'enseignement supérieur délivré au terme d'une scolarité dont la durée est au moins égale à quatre années après le baccalauréat ou d'un diplôme équivalent, et recrutés par les entreprises opérant dans les secteurs de l'industrie, de l'agriculture et de la pêche ainsi que dans les services dont la liste est fixée par décret, et ce à compter de la date de recrutement de l'agent pour la première fois.

Les modalités d'octroi de ces avantages sont fixées par décret.

TITRE VIII

L'ENCOURAGEMENT DES NOUVEAUX PROMOTEURS, DES PETITES ENTREPRISES ET DES PETITS METIERS

Art. 44 - Sont considérées nouveaux promoteurs les personnes physiques de nationalité tunisienne regroupées ou non en sociétés et qui :

- ont l'expérience et les qualifications requises,
- assument personnellement et à plein temps la responsabilité de la gestion du projet,
- ne disposent pas suffisamment de biens propres mobiliers ou immobiliers,
- réalisent leur premier projet d'investissement.

Les activités, les types d'investissement et les régions qui permettent de bénéficier des incitations prévues sont fixées par décret.

Sont également considérés nouveaux promoteurs dans le domaine de l'agriculture et de la pêche -

- Les fils d'agriculteurs ou de pêcheurs ayant un âge ne dépasse pas 40 ans et exerçant leur activité principale dans les domaines de l'agriculture ou de la pêche,

- Les jeunes agriculteurs et pêcheurs dont l'âge ne dépasse pas 40 ans et exerçant, dans les activités de l'agriculture et de la pêche ou ayant acquis une expérience dans ces domaines,

- Les techniciens diplômés des établissements d'enseignement ou de formation agricole ou de pêche.

Art. 45 - Les nouveaux promoteurs peuvent bénéficier des incitations suivantes :

- 1/ Une prime d'investissement.
- 2/ Une prime au titre de la participation de l'Etat à la prise en charge des frais d'étude de leur projet.

Les taux et les modalités d'octroi de ces primes sont fixés par décret.

3/ La prise en charge par l'Etat de la contribution patronale au régime légal de sécurité sociale au titre des salaires versés aux agents de nationalité tunisienne durant les cinq premières années d'activité effective.

Art. 46 - Les nouveaux promoteurs qui réalisent des investissements dans les domaines de l'industrie, des services, de l'agriculture et de la pêche peuvent bénéficier de dotations remboursables.

Les montants, les conditions et les modalités d'octroi de ces dotations sont fixés par décret.

Art. 47 - Les promoteurs de petites entreprises et de petits métiers dans l'industrie, l'artisanat et les services peuvent bénéficier :

- 1/ de dotations remboursables
- 2/ d'une prime d'investissement

La définition des petites entreprises et de leur champ d'activité ; les taux, les conditions et les modalités d'octroi de ces incitations sont fixés par décret .

Art. 48 - Les investissements réalisés dans l'artisanat permettent de bénéficier de l'exonération des droits de douane, des taxes d'effet équivalent et de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des équipements et matériels importés et n'ayant pas de similaires fabriqués localement, et de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des équipements et matériels produits localement.

La liste des équipements et matériels ainsi que les conditions de bénéfice de cet avantage sont fixées par décret.

TITRE IX

L'ENCOURAGEMENT AUX INVESTISSEMENTS DE SOUTIEN

Art. 49 - Les investissements réalisés par les institutions d'encadrement de l'enfance, d'éducation, d'enseignement, de recherche scientifique, de formation professionnelle ainsi que par les établissements de production et d'industries culturelles, d'animation des jeunes, et par les établissements sanitaires et hospitaliers, bénéficient des incitations fiscales suivantes :

1/ L'exonération des droits de douane, des taxes d'effet équivalent et la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des biens d'équipements et matériels importés et n'ayant pas de similaires fabriqués localement, et la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des biens d'équipements et matériels fabriqués localement.

Les conditions de bénéfice de cet avantage sont fixées par décret.

2/ Sous réserve des dispositions de l'article 12 et 12 bis de la loi n°89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur les revenus des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, la souscription au capital initial de l'entreprise ou à son augmentation donne lieu à la déduction des revenus ou bénéfices investis dans la limite de 50% des revenus ou bénéfices nets soumis à l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou à l'impôt sur les sociétés.

Les investissements réalisés par ces entreprises donnent également lieu à la déduction des bénéfices investis au sein même de l'entreprise dans la limite de 50% des bénéfices nets soumis à l'impôt sur les sociétés.

Le bénéfice de ces avantages est soumis au respect des conditions fixées par l'article 7 de ce code.

3/ La déduction des revenus ou bénéfices provenant de ces activités de l'assiette de l'impôt sur le revenu des personnes physiques ou de l'impôt sur les sociétés et ce sous réserve des dispositions des articles 12 et 12 bis de la loi n° 89-114 du 30 décembre 1989 portant promulgation du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés. Cet avantage est accordé aux entreprises existantes avant la promulgation du présent code et ce à partir du 1er janvier 1994.

Art. 50 - Les investissements réalisés dans le secteur du transport international routier de marchandises, du transport maritime et du transport aérien permettent de bénéficier de l'exonération des droits de douane, des taxes d'effet équivalent et de la taxe sur la valeur ajoutée dus sur les biens d'équipements importés nécessaires à ces investissements et n'ayant pas de similaires fabriqués localement, et de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des biens d'équipements fabriqués localement.

Les investissements réalisés dans le secteur du transport routier de personnes ouvrent droit à la réduction des droits de douane au taux minimum de 10%, à la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation au titre des biens d'équipements importés n'ayant pas de similaires fabriqués localement nécessaires à la réalisation de ces investissements, et à la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée au titre des biens d'équipement fabriqués localement à l'exception des voitures de tourisme autres que celles destinées au tourisme saharien et au tourisme de chasse dans les régions montagneuses.

La liste de ces biens d'équipement et les conditions du bénéfice de cet avantage sont fixées par décret.

Art. 51 - Les projets réalisés par les promoteurs immobiliers relatifs à l'habitat social, à l'aménagement de zones pour les activités agricoles, de tourisme et d'industries, et à la construction de bâtiments destinés aux activités industrielles, ouvrent droit à la déduction de 50% des revenus ou bénéfices provenant de ces projets de l'assiette de l'impôt sur le revenu ou de l'impôt sur les sociétés .

TITRE X

DISPOSITIONS DIVERSES

Art. 52 - Nonobstant les dispositions des articles 1, 2 et 3 de ce code, les avantages supplémentaires suivants peuvent être accordés :

- l'exonération de l'impôt pendant une période ne dépassant pas 5 ans ;
- la participation de l'Etat aux dépenses d'infrastructure ;
- des primes d'investissement dans la limite de 5% du montant de l'investissement ;
- la suspension des droits et taxes au titre des équipements nécessaires à la réalisation des investissements.

Ces encouragements sont octroyés par décret après avis de la Commission Supérieure des Investissements lorsque les investissements revêtent une importance ou un intérêt particulier pour l'économie nationale ou pour les zones frontalières. L'organisation ainsi que les modalités de fonctionnement de cette commission sont fixées par décret.

Art. 53 - Les entreprises industrielles et de la pêche ayant été astreintes à cesser leurs activités et qui font l'objet d'une réactivation par des promoteurs autres que les anciens dirigeants et responsables de ces entreprises peuvent bénéficier des encouragements fiscaux ou financiers prévus par ce code. Ces encouragements sont accordés par décret après avis de la Commission Supérieure des Investissements.

Art. 54 - Les entreprises industrielles peuvent bénéficier au titre des matières premières, produits et articles destinés à la fabrication de biens d'équipement n'ayant pas de similaires fabriqués localement, du même régime fiscal appliqué aux biens d'équipement similaires importés à l'état fini et bénéficiant de l'exonération ou de la suspension ou de la réduction de droits et taxes douaniers ou de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation.

La liste des biens d'équipement éligibles au bénéfice du régime fiscal prévu à l'alinéa précédent est fixée par décret.

Art. 55 - Les incitations portant sur la suspension ou la réduction ou l'exonération de l'impôt et des droits de douane prévues aux articles 9, 30, 37, 41, 42, 48, 49, 50 du présent code sont appliquées aux biens d'équipements importés ou acquis localement et ce conformément aux listes et conditions fixées par les dispositions prévues par les dits articles et ce nonobstant les dispositions de l'article premier du présent code.

Art. 56 - Les investissements réalisés dans le secteur touristique ouvrent droit au bénéfice de la réduction des droits de douane au taux de 10%, de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée et du droit de consommation dus à l'importation des biens d'équipements n'ayant pas de similaires fabriqués localement et de la suspension de la taxe sur la valeur ajoutée sur les équipements fabriqués localement.

La liste de ces équipements ainsi que les conditions de bénéfice de l'avantage sont fixées par décret.

Art. 57 - Les incitations portant sur la suspension ou la réduction ou l'exonération de l'impôt et des droits de douane prévues aux articles 9, 30, 37, 41, 42, 48, 49, 50, 56 de ce présent code et appliquées aux biens d'équipement importés ou acquis localement peuvent être substituées par l'octroi de primes d'investissement pour certains secteurs et activités.

Les conditions de cette substitution, du bénéfice de ces primes ainsi que leur montant sont fixés par décret.

Art. 58 - Sont enregistrés au droit fixe les contrats relatifs à l'acquisition auprès de promoteurs immobiliers de bâtiments ou terrains aménagés pour l'exercice d'activités économiques ou de terrains destinés à la construction d'immeubles à usage d'habitation à condition qu'ils n'aient pas fait l'objet d'une exploitation ou d'une vente antérieure par ces promoteurs.

Art. 59 - Les effets et objets mobiliers destinés à l'équipement des résidences touristiques acquises par les non-résidents sont admis en franchise des droits et taxes d'entrée conformément aux dispositions de l'article 170 du code de douane.

Les conditions et les modalités d'octroi de cette franchise sont fixées par décret.

Art. 60 - Sont exonérés du droit d'enregistrement et du timbre fiscal les actes de mutation contre paiement entre non résidents portant sur des résidences réalisées dans le cadre d'un projet touristique et acquises en devises convertibles par des non résidents tels que définis par l'article 5 du code des changes et de commerce extérieur.

Art. 61 - Les sociétés de gestion qui exploitent un projet réalisé dans le cadre de ce code bénéficient, lors de la cession du projet à leur profit, des encouragements accordés au titre de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés ou au titre de la prise en charge par l'Etat de la

contribution patronale au régime légal de sécurité sociale et ce pour le reste de la période.

Art. 62 - Dans le cas où un investissement réalisé dans le cadre de ce code ouvre droit au bénéfice de plusieurs primes d'investissement, le cumul de ces primes ne peut dépasser 25% du coût du projet, et ce compte non tenu de la participation de l'Etat à la prise en charge des travaux d'infrastructure.

Art. 63 - Les entreprises sont autorisées à passer d'un régime d'encouragement à un autre à condition de déposer une déclaration en application des dispositions de l'article 2 de ce code, de procéder aux formalités nécessaires à cet effet, et de s'acquitter de la différence de la valeur totale des incitations octroyées dans le cadre de ces deux régimes.

En outre, les entreprises qui procèdent au passage d'un régime d'encouragement à un autre avant la fin de deux années complètes d'activité effective dans le régime initial sont tenues au paiement des pénalités de retard au titre des pertes subies par l'Etat du fait de ce passage d'un régime à un autre.

Ces pénalités sont calculées sur la base des impôts et taxes dus aux taux prévus par le paragraphe premier de l'article 73 du code de l'impôt sur le revenu des personnes physiques et de l'impôt sur les sociétés, et des primes d'investissement, et ce à compter de la date d'exonération ou d'obtention de ces primes.

Art. 64 - Les entreprises bénéficiaires des encouragements prévus par ce code font l'objet, durant la période de réalisation de leur programme d'investissement d'un suivi par les services administratifs concernés chargés de veiller au respect des conditions du bénéfice des avantages octroyés.

Art. 65 - Les bénéficiaires des avantages prévus par le présent code en sont déchus en cas de non respect de ses dispositions ou de non commencement d'exécution du projet d'investissement dans un délai d'un an à partir de la date de la déclaration d'investissement.

En outre, les promoteurs sont tenus, en cas de non réalisation du projet ou du détournement illégal de l'objet initial de l'investissement, de rembourser les primes et avantages octroyés majorés des pénalités de retard telles que prévues par l'article 63 du présent code.

Le retrait des avantages et le remboursement des primes sont effectués par arrêté motivé du Ministre des Finances après avis ou sur proposition des services concernés et ce après l'audition des bénéficiaires par ces services.

Art. 66 - Outre les sanctions prévues par d'autres lois, toute infraction aux dispositions des articles 2, 3 et 16 du présent code est passible d'une amende variant entre 1000 et 10 000 D dont la constatation et le recouvrement sont effectués conformément aux lois sus mentionnées et ce en plus de la déchéance du droit au bénéfice des avantages de ce code prononcée après audition du contrevenant.

Art. 67 - Les tribunaux tunisiens sont compétents pour tout différend entre l'investisseur étranger et l'Etat tunisien, sauf en cas d'accord mentionnant une clause compromissoire ou permettant aux parties de convenir d'un compromis par l'arbitrage ad-hoc ou en application des procédures de conciliation ou d'arbitrage prévues par l'une des conventions suivantes :

- les accords bilatéraux de protection des investissements conclus entre l'Etat tunisien et l'Etat dont l'investisseur est ressortissant,

- la convention internationale pour le règlement des différends relatifs aux investissements entre Etats et ressortissants d'autres Etats ratifiée par la loi n° 66- 33 du 3-mai 1966,

-- la convention relative à la création de l'organisme arabe pour la garantie des investissements approuvée par le décret loi n° 72-4 du 17 octobre 1972 et ratifiée par la loi N° 72-71 du novembre 1992,

- et toute autre convention conclue par le gouvernement de la République Tunisienne et légalement approuvée.

Loi n° 93-121 du 27 décembre 1993 portant création de l'office national de la protection civile (1).

Au nom du peuple ;

La Chambre des Députés ayant adopté ;

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article premier. - Il est créé un établissement public à caractère industriel et commercial, doté de la personnalité civile et de l'autonomie financière, dénommé "Office National de la Protection Civile", soumis à la tutelle du Ministère de l'Intérieur, et ayant son siège à Tunis.

Le siège de l'Office peut être transféré en tout autre lieu du territoire de la République, par arrêté du Ministre de l'Intérieur, après avis du Conseil d'Administration.

L'Office est réputé commerçant dans ses rapports avec les tiers et soumis aux dispositions de la législation commerciale, tant qu'elles ne sont pas contraires à celles de la présente Loi.

L'organisation administrative et financière et les modalités de fonctionnement de l'Office National de la Protection Civile seront fixées par décret.

Art. 2.- La mission de l'Office National de la Protection Civile consiste notamment en :

- la participation à la préparation, à la mise à jour et à l'application du plan national et des plans régionaux de prévention et de lutte contre les calamités et d'organisation des secours, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.

- toutes missions et interventions nécessitées par les différents sinistres, catastrophes et calamités qui préjudicient ou menacent la population dans les personnes et les biens, ou qui préjudicient ou menacent les biens nationaux, la nature et l'environnement, et ce, en coopération et en coordination avec les différentes autorités et institutions publiques.

- la participation à la mise en oeuvre de la politique de l'Etat en matière de protection civile, ainsi que le rassemblement et le suivi des divers aspects scientifiques, techniques et statistiques nécessaires à cela;

- la participation aux différents programmes et activités de sensibilisation des différentes catégories de la population à la prévention, à la sécurité civile et au secourisme;

- la participation à l'application de la politique de l'Etat en matière de coopération internationale dans le domaine de la sécurité civile; à cet effet, l'Office National de la Protection Civile peut, dans l'exercice de ses attributions, et après autorisation du Ministère de tutelle, apporter son assistance technique et fournir des prestations à l'étranger;

- assurer toute autre mission entrant dans le cadre de la sécurité civile à l'échelle nationale, régionale et locale, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur;

(1) Travaux préparatoires :

Discussion et adoption par la chambre des députés dans sa séance du 22 décembre 1993.

- fournir toutes prestations de prévention, de formation et d'expertise et réaliser toutes études techniques, et mener toutes recherches scientifiques relatives aux aspects préventifs de la sécurité civile, et ce, pour le compte des collectivités publiques locales et les établissements publics.

Art. 3.- Les interventions et prestations effectuées par l'Office National de la Protection Civile, dans le cadre de ses attributions fixées à l'article 2 de la présente loi, ainsi que les différentes prestations et interventions au profit de l'Etat, des Etablissements Publics à caractère Administratif, et des Collectivités Publiques locales, sont gratuites.

Toutefois, les prestations et les interventions particulières indiquées ci-après, et que l'office assure au profit des entreprises publiques et des personnes privées sont assujetties au paiement de redevances au profit de l'office :

- La formation et l'entraînement des groupements et équipes de première intervention dans les entreprises économiques, ainsi que l'installation de postes d'intervention immédiate dans les entreprises publiques et privées, en vertu de conventions conclues à cet effet;

- La surveillance préventive des manifestations à caractère culturel, sportif et autres;

- La surveillance et l'extinction des feux volontairement provoqués pour le brûlage des restes de cultures, pâturages herbages, plantations, et pour la destruction de substances et résidus, ou pour les besoins de tournage de films cinématographiques et de télévision;

- Le dégagement de véhicules appartenant à des particuliers ou à des entreprises, lorsqu'ils se trouvent embourbés ou enlisés ou dans des situations similaires;

- Le pompage d'eaux qui ne résultent pas d'inondations à caractère catastrophique au sens de l'article premier de la loi n° 91-39 du 8 juin 1991 et ce, des maisons, puits domestiques, citernes, puits perdus et assimilés;

- L'intervention des scaphandriers dans des missions autres que le sauvetage et la recherche de naufragés;

- L'approvisionnement des établissements, entreprises et locaux en eau lorsque les besoins ne résultent pas d'une catastrophe ayant entraîné l'application des plans de prévention des calamités et d'organisation des secours;

Les modalités de demande des interventions, opérations et prestations prévues par le présent article sont fixées par arrêté du Ministre de l'Intérieur, après avis du conseil d'administration..

Le tarif des redevances des interventions, opérations et prestations est fixé par arrêté conjoint des Ministres de l'Intérieur et des Finances, après avis du Conseil d'Administration.

Art. 4.- Les ressources de l'Office National de la Protection civile sont constituées par :

1) - Les recettes des prestations et interventions payantes énoncées à l'article 3 de la présente loi;

2) - Un pourcentage du fonds commun des collectivités publiques locales fixé annuellement par la loi de finances;

3) - La participation des compagnies d'assurances et de réassurances qui exercent en Tunisie suivant un pourcentage de leur chiffre d'affaires annuel, telle que fixée par la loi de finances;

4) - Les participations décidées par l'Etat au moyen de la loi de finances;

5) - Les participations qui pourraient être décidées par les entreprises publiques et privées;

6) - Les revenus des biens immeubles et meubles de l'Office;

7) - Les intérêts des prêts ;

8) - Les intérêts des fonds placés auprès des établissements financiers publics et privés;

Annexe 16 : Loi 96-41

Loi n° 96-41 du 10 juin 1996, relative aux déchets et au contrôle de leur gestion et de leur élimination (1).

Au nom du peuple,

La Chambre des Députés ayant adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

CHAPITRE PREMIER DISPOSITIONS GENERALES

Article Premier. - La présente loi a pour objet de fixer le cadre approprié dans le domaine des déchets et de leurs modes de gestion permettant de réaliser les objectifs de base ci-après :

- la prévention et la réduction de la production des déchets et de leur nocivité notamment en agissant au niveau de la fabrication et de la distribution des produits

- la valorisation des déchets par la réutilisation, le recyclage et toutes autres actions visant la récupération des matériaux réutilisables et leur utilisation comme source d'énergie,

- la réservation de décharges contrôlées pour le dépôt des déchets ultimes, soit après épuisement de toutes les possibilités de valorisation .

Art. 2. - Au sens de la présente loi, on entend par :

déchets : toutes substances et objets dont le détenteur se défait ou a l'intention de s'en défaire ou dont il a l'obligation de se défaire ou d'éliminer en vertu des dispositions de la présente loi,

déchets dangereux : les déchets dont la liste est fixée par décret selon leurs constituants et les caractéristiques des matières polluantes qu'ils contiennent,

producteur : toute personne dont l'activité produit des déchets et toute personne qui effectue des opérations de prétraitement, de mélange ou autres entraînant une modification dans la nature des déchets ou dans leur composition,

distributeur : L'importateur ou le distributeur de produits et de substances,

détenteur : toute personne qui tient en sa possession des déchets,

gestion : toutes les opérations relatives à la collecte, au transport, au traitement, à la valorisation et à l'élimination des déchets, y compris le contrôle de ces opérations et le contrôle des centres de stockage et d'élimination, des décharges et des unités de valorisation,

élimination : toutes les opérations visant l'élimination définitive des déchets, telles que les opérations d'incinération, d'enfouissement et de stockage dans des lieux réservés ou de dépôt dans des décharges, conformément à des conditions assurant la prévention des risques pour la santé de l'homme et sans faire usage de méthodes et de moyens pouvant causer un dommage à l'environnement,

valorisation : toutes les opérations tendant à récupérer des matériaux et de l'énergie à partir des déchets et toutes les opérations de renouvellement et de transformation, telles que l'extraction de métaux ou d'autres matières non organiques et leur réutilisation ou la constitution de compost pour l'agriculture ou leur utilisation comme source d'énergie,

personne : toute personne physique ou morale,

(1) Travaux préparatoires :

Discussion et adoption par la chambre des députés dans sa séance du 21 mai 1996.

autorités compétentes : Le ministre chargé de l'environnement en général et toute autre autorité dans les limites de la compétence qui lui est réservée conformément aux lois en vigueur.

Art. 3. - Les dispositions de la présente loi s'appliquent sans préjudice des dispositions particulières relatives aux établissements dangereux, insalubres et incommodes, aux épaves maritimes, aux opérations de rejet en mer et aux opérations de rejet des déchets provenant des navires.

Art. 4. - Toute personne dont l'activité produit des déchets ou qui détient des déchets dans des conditions susceptibles d'avoir des effets négatifs sur le sol, la flore ou la faune, de causer la dégradation des sites et des paysages ou de polluer l'air ou l'eau ou d'engendrer des nuisances sonores ou des odeurs et d'une manière générale, de porter atteinte à la santé publique ou à l'environnement est tenue de les éliminer conformément aux dispositions de la présente loi et dans des conditions permettant d'éviter les effets sus-indiqués.

Art. 5. - En cas de mise au rebut de déchets, de leur dépôt ou de leur rejet dans le milieu naturel sans respecter les normes en vigueur et en cas de traitement des déchets d'une manière contraire aux conditions fixées par la présente loi et les textes pris pour son application, l'autorité compétente procède à la mise en demeure du contrevenant pour entreprendre dans le délai qu'elle lui fixe, les travaux nécessaires pour l'élimination de ces déchets .

Si le contrevenant ne procède pas à l'élimination des déchets qu'il a rejeté dans les délais qui lui ont été fixés, l'autorité compétente se charge d'office de l'élimination des matières polluantes aux frais du contrevenant.

Dans le cas où la pollution présente un danger nécessitant l'intervention urgente ainsi que dans les cas où le contrevenant est inconnu, les autorités compétentes se chargent de l'élimination des déchets polluants sans mise en demeure et sans délai.

Art. 6. - Les dispositions de la présente loi n'exonèrent pas de la responsabilité qui incombe à toute personne du fait du dommage causé à autrui par des rejets de déchets qui étaient en sa possession ou qui proviennent des activités qu'elle entreprend ou des produits qu'elle fabrique.

Art. 7. - L'incinération des déchets en plein air et leur utilisation comme combustible sont interdites, à l'exception des déchets de végétaux.

Les opérations d'élimination par incinération ne doivent avoir lieu que dans des établissements autorisés conformément aux dispositions de la présente loi.

Art. 8. - Les dépenses occasionnées par les analyses et expertises techniques nécessaires pour l'application de la présente loi sont, selon les cas, mises à la charge du détenteur des déchets, de leur producteur, de leur transporteur, de leur exportateur, de leur importateur ou de celui qui est chargé de leur élimination.

Art. 9. - Est mise à la charge du producteur, du distributeur ou du transporteur l'obligation de récupérer les déchets engendrés par les matières ou par les produits qu'ils produisent ou écoulent. Les autorités compétentes peuvent les obliger à éliminer ces déchets et le cas échéant, à participer à des systèmes de récupération et d'élimination des déchets provenant d'autres produits identiques ou similaires.

CHAPITRE II DES DECHETS D'EMBALLAGE

Art. 10. - Les emballages sont fabriqués dans la mesure du possible à partir de matières les rendant aptes à la réutilisation ou à

la transformation compatibles avec les exigences de la protection de la santé publique et de l'environnement.

La prolifération des déchets d'emballage doit être évitée par :

- la limitation du volume des emballages et de leur poids au volume minimum nécessaire pour la protection du contenu et la commercialisation du produit et en utilisant le minimum de matières et de produits colorants et de colle,

- lorsque cela est possible techniquement, la conception d'emballages pouvant être réutilisés d'une manière compatible avec les normes relatives au contenu,

- la reprise des emballages et leur réutilisation ou recyclage .

Art. 11. - Des dispositions particulières organisant la fabrication de catégories déterminées de produits, leur conditionnement, leur détention et leur commercialisation peuvent être prises, en vue de faciliter les opérations d'élimination des déchets qu'elles engendrent. En cas de nécessité, des mesures particulières peuvent être prises en vue d'interdire ou de prescrire l'utilisation de certaines matières pour la fabrication d'emballages en fonction de la nature du produit et de ses caractéristiques ou de prescrire l'utilisation de matières déterminées dans la fabrication, le conditionnement ou l'emballage de certains produits. Ces mesures sont fixées par décrets pris sur proposition du ministre chargé de l'environnement, après avis des ministres chargés de l'industrie et du commerce.

Art. 12. - Les professionnels mettent en place, de leur propre gré ou sur initiative des autorités compétentes, des systèmes de reprise des déchets d'emballage, de leur valorisation ou de leur réutilisation. Les producteurs et les importateurs sont tenus d'adhérer à tout système créé de collecte, de transformation ou de valorisation de catégories déterminées de déchets d'emballage. Les autorités compétentes peuvent prescrire la livraison de ces déchets ou de tous autres déchets aux établissements ou aux services qu'elles désignent et selon les conditions qu'elles fixent .

Ces systèmes peuvent être conçus sur la base de la consigne obligatoire des emballages, et tout système à créer doit être approuvé par décret ainsi que les conditions de reprise ou de consignation et les signaux devant être apposés sur les emballages soumis à l'un de ces systèmes.

Art. 13. - L'utilisation de produits recyclés dans la fabrication d'emballages destinés à contenir directement des produits alimentaires est strictement interdite, sauf autorisation préalable du Ministre chargé de la Santé Publique après avis du Ministre chargé de l'Environnement.

Art. 14. - La réutilisation d'emballages de produits chimiques pour contenir des produits alimentaires est interdite et sont obligatoirement apposés sur les emballages de produits chimiques des signaux apparants avertissant des risques qui menacent la santé de l'homme du fait de la réutilisation de ces emballages pour le stockage de produits alimentaires.

Un arrêté conjoint des ministres chargés de l'environnement, de l'industrie et de la santé publique fixera les conditions d'application de cet article ainsi que les produits chimiques emballés soumis à cette obligation.

Art. 15. - Les autorités compétentes peuvent par arrêté adopter des règlements portant création de systèmes d'attribution de labels écologiques aux produits et marchandises qui justifient des plus hauts niveaux de qualification du point de vue de la protection de l'environnement, qui développent un effort remarquable dans l'utilisation des techniques propres et qui présentent, le cas échéant, les plus larges opportunités de durée dans leur cycle de vie.

Ces règlements fixent les conditions et les procédures d'attribution des labels écologiques et les critères spécifiques à chacune des catégories de produit.

CHAPITRE III

DU DEPOT DES DECHETS DANS DES DECHARGES

Art. 16. - Les déchets sont classés selon leur origine en déchets ménagers et déchets industriels et selon leurs caractéristiques en déchets dangereux, déchets non dangereux et déchets inertes .

Sont considérés des déchets inertes, les déchets composés de terres et de roches naturelles extraites des carrières ou provenant des travaux de démolition, de construction ou de rénovation, qui ont principalement une nature minière et qui ne sont pas contaminés par des substances dangereuses ou autres éléments générateurs potentiels de nuisances.

Les décharges sont classées selon les types de déchets en trois catégories :

- les décharges des déchets dangereux,

- les décharges des déchets ménagers et des déchets non dangereux,

- les décharges des déchets inertes.

Art. 17. - Une seule décharge peut recevoir plusieurs catégories de déchets à condition que les opérations d'élimination spécifiques à chacune de ces catégories soient exécutées dans des compartiments du site séparés les uns des autres et que chaque compartiment réponde aux règles et exigences spécifiques à la catégorie de décharges concernée.

Une décharge peut aussi être réservée à un seul type de déchets qui se ressemblent de par leur origine, leur composition et les caractéristiques de leur lixiviat.

Art. 17. - L'ouverture de décharges et de centres de collecte, de tri et de recyclage est soumise à l'autorisation du ministre chargé de l'environnement, après accomplissement des procédures d'approbation de l'étude d'impact conformément aux règlements en vigueur et après avis de la collectivité locale concernée et des services compétents du ministère de la santé.

L'autorisation indique les types de déchets qui pourront être acceptés et ceux qui devront être refusés, les règles spécifiques aux opérations de conditionnement et d'élimination, les procédures de contrôle, ainsi que les opérations d'évacuation du site et de son réaménagement.

Les conditions d'autorisation pour l'ouverture de décharges, les règles générales devant être respectées dans l'aménagement des catégories de décharges et les conditions de leur gestion et de leur contrôle seront fixées par décret pris sur proposition du ministre chargé de l'environnement .

Art. 19. - Le ministre chargé de l'environnement élabore en coordination avec les ministères et les collectivités locales concernés des plans fixant les conditions dans lesquelles seront effectuées les opérations de collecte et d'élimination des ordures ménagères. Lors de l'examen des demandes d'agrément des installations de traitement et d'élimination des déchets, il sera tenu compte des dispositions du plan spécifique à chaque zone, ainsi que des objectifs qu'il fixe afin de garantir le niveau de rentabilité maximum aux entreprises publiques et privées d'élimination des déchets.

Art. 20. - Les collectivités locales et les groupements de communes qui se constituent entre elles sont chargés de la gestion des déchets ménagers. Elles peuvent confier les opérations ou les installations de collecte, d'élimination et de traitement des déchets ménagers à des entreprises publiques ou privées sous forme de sous-traitance ou de concession.

Art. 21. - Les collectivités locales peuvent se charger de l'élimination d'autres déchets qui, eu égard à leurs caractéristiques ou volume, peuvent être collectés et traités sans contraintes techniques particulières et ce, moyennant une redevance supplémentaire dont la valeur est fixée comme en matière de redevance pour services publics payants.

Art 22. - Les présidents des collectivités locales dans leurs circonscriptions territoriales et le ministre chargé de l'environnement dans tout le territoire de la République, peuvent organiser les modalités de présentation de catégories déterminées de déchets et les conditions de leur livraison selon leurs caractéristiques. Parmi ces conditions, ne peuvent recevoir des catégories de déchets que le service municipal ou les personnes autorisées à gérer des entreprises d'élimination et de recyclage de ces catégories de déchets.

Art. 23. - Lors de la fermeture des décharges de déchets et des centres de collecte, de tri et de stockage, leurs exploitants sont tenus de réaménager le site et de le remettre dans son état initial de façon à éviter toute pollution ou nuisance à la santé publique et à l'environnement.

Les conditions de fermeture des décharges et de réaménagement des sites réservés à ces décharges sont fixées par décret, sur proposition du Ministre chargé de l'Environnement.

CHAPITRE IV

DE LA GESTION DE DECHETS ET DE LEUR ELIMINATION

Art. 24. - La gestion des déchets doit s'effectuer sans causer un danger quelconque pour la santé de l'Homme, sans utiliser des modes ou des procédés pouvant nuire à l'environnement et notamment l'eau, l'air, le sol et les espèces de faune et de flore, sans provoquer des inconvénients par le bruit ou les odeurs ou autres et sans porter atteinte aux paysages naturels et urbains.

Des décrets fixeront les conditions et les modalités de gestion de certains déchets particuliers tels que les déchets des hôpitaux et les boues des stations d'épuration des eaux usées, les déchets des abattoirs, les déchets organiques et autres.

Art. 25. - Toute personne détenant des déchets est tenue de les livrer, conformément aux modalités déterminées par les autorités compétentes, à un organisme public ou privé chargé de la collecte ou à un établissement effectuant des opérations d'élimination et de valorisation ou d'entreprendre par elle-même ces opérations conformément aux conditions fixées par la présente loi.

Art. 26. - Est soumis à autorisation préalable du Ministre chargé de l'Environnement tout établissement ou entreprise assurant une ou plusieurs activités de collecte, de tri, de transport, de stockage, de traitement, de valorisation et d'élimination des déchets.

L'autorisation doit indiquer :

- les types et les quantités de déchets,
- les prescriptions techniques et les modes de traitement, de valorisation et d'élimination,
- les précautions devant être prises pour garantir les conditions de sécurité,
- le site de collecte, de tri, de stockage et d'élimination.

Cette autorisation n'est attribuée qu'après accomplissement des procédures d'approbation de l'étude d'impact, conformément aux règlements en vigueur et à l'article 19 de la présente loi et après avis de la collectivité locale concernée.

L'autorisation peut être attribuée pour une durée déterminée, elle peut être renouvelable et assortie de conditions et d'obligations.

Art. 27. - Les établissements et les entreprises qui procèdent à titre professionnel à la collecte et au transport des déchets ou à des opérations d'élimination et de valorisation pour leur compte ou pour celui d'autrui sont soumis au contrôle périodique des autorités compétentes en matière de protection de la santé publique et de l'environnement et aux lois et règlements en vigueur en matière de contrôle des établissements dangereux, insalubres et incommodes.

Ces établissements doivent autoriser les autorités compétentes à procéder à tous les constats et les investigations et à prendre les

échantillons et les informations nécessaires dans le cadre de l'exercice des missions qui leur sont confiées.

Art. 28. - Les établissements et entreprises visées dans l'article précédent tiennent obligatoirement un registre dans lequel sont consignés successivement les quantités de déchets, leur nature et leur origine et, le cas échéant, leur destination, la périodicité des opérations de leur collecte, leur moyen de transport et leur mode de traitement, d'élimination ou de valorisation. Ce registre doit être conforme à un modèle numéroté et paraphé par les services du ministère chargé de l'environnement et présenté pour consultation à toute réquisition des autorités compétentes en matière de protection de l'environnement.

Art. 29. - L'opération d'élimination des déchets doit avoir lieu selon les conditions susceptibles de faciliter la récupération, la transformation et la valorisation de la plus grande proportion de déchets dont notamment, les éléments non dégradables et les matières pouvant être valorisées. Des règlements peuvent être pris pour arrêter les modes de fabrication et déterminer les catégories de matières et d'éléments qui s'ajoutent dans certaines fabrications pour faciliter les opérations de récupération et de valorisation. Ces règlements peuvent interdire certains traitements et certaines formes de mélange et de jonctions avec d'autres matières. Ces règlements sont fixés par des décrets pris sur proposition du ministre chargé de l'environnement, après avis des ministres chargés de l'Industrie et du Commerce.

Art. 30. - Dans un but de protection de l'environnement, les règlements visés à l'article 29 de la présente loi peuvent prévoir des incitations et des encouragements à certaines catégories de professionnels en vue de l'utilisation dans la fabrication d'un produit déterminé ou d'une catégorie de produits, de proportions minimales de matières et d'éléments qui ont été valorisés, recyclés ou récupérés, à condition que ces matières soient conformes aux normes de qualité.

CHAPITRE V

DISPOSITIONS SPECIFIQUES AUX DECHETS DANGEREUX

Art. 31. - Les modes de gestion des catégories de déchets dangereux, dont la liste est fixée par décret, sont soumis à l'approbation du ministre chargé de l'environnement. Ces catégories de déchets ne peuvent être traitées en vue de leur élimination ou valorisation que dans les installations qui ont été autorisées par les autorités compétentes conformément aux dispositions de l'article 26 de la présente loi. Les conditions et les modes de gestion de catégories particulières de ces déchets peuvent être fixés par des décrets pris sur proposition des ministres chargés de l'environnement et de la santé publique.

Art. 32. - Il est interdit aux établissements et aux entreprises qui procèdent à l'élimination, à la valorisation, à la collecte et au transport des catégories de déchets visées à l'article 31 de la présente loi de mélanger différents types de déchets dangereux et de mélanger des déchets dangereux avec des déchets non dangereux. A titre exceptionnel et après avis des autorités compétentes le mélange de types de déchets dangereux entre eux ou avec des déchets non dangereux peut être autorisé dans le cadre des procédures d'approbation visées dans l'article 31 de la présente loi, mais seulement lorsqu'il est satisfait aux conditions indiquées dans l'article 24 de la présente loi dans le but d'améliorer les conditions de sécurité des opérations de traitement des déchets, de leur valorisation et de leur élimination. De même que peut être réduite la validité de l'approbation après son attribution.

Il est interdit d'enfouir les déchets dangereux et de les déposer dans des lieux autres que les décharges qui leur sont réservées et les centres de stockage autorisés conformément aux dispositions de la présente loi et de ses textes d'application.

Art. 33. - Les dispositions des articles 27 et 28 de la présente loi s'appliquent aux établissements et entreprises qui produisent, transportent ou gèrent des déchets dangereux. Un registre spécifique aux déchets dangereux est tenu et conservé pendant une période de dix ans. Cette période peut être prolongée par les règlements fixant les modalités de gestion de certaines catégories de déchets dangereux.

Les documents certifiant l'exécution des opérations de gestion sont aussi conservés pendant la même période et sont présentés à toute réquisition des autorités compétentes.

Art. 34. - Les établissements et entreprises qui produisent, transportent ou gèrent les catégories de déchets visées à l'article 31 de la présente loi sont tenus de communiquer chaque année au ministère chargé de l'environnement toutes les informations sur les déchets qu'ils produisent, exportent ou gèrent, sur leurs origines, leurs quantités, leurs caractéristiques, leurs destinations et le mode de leur gestion, ainsi que sur les accidents qu'ils ont causé et les mesures pratiques prises pour limiter autant que possible la production de ces déchets.

Ces établissements et entreprises concluent obligatoirement des contrats d'assurance couvrant en totalité leur responsabilité contre les risques résultant de la production de ces déchets, de leur transport et de leur gestion.

Les limites de la couverture de ces risques sont fixées par décret.

Art. 35. - Toute personne qui dépose ou donne l'ordre de déposer des catégories de déchets visées à l'article 31 de la présente loi auprès d'une personne ou d'un établissement ne comptant pas parmi les exploitants d'installations agréées d'élimination des déchets dangereux est considérée comme solidairement responsable avec lui de tout dommage causé par ces déchets.

Art. 36. - Au cours des opérations de collecte, de transport et de stockage, les déchets dangereux doivent être emballés et étiquetés conformément aux normes en vigueur. Les autorités compétentes en matière de protection de l'environnement peuvent effectuer des opérations d'inspection régulières ou inopinées des lieux de stockage, des entreprises et des cargaisons, comme elles peuvent saisir les cargaisons contrevenant aux règles fixées par la présente loi et ses textes d'application.

Art. 37. - Le ministère chargé de l'environnement élabore en collaboration avec les parties concernées un plan ou des plans de gestion des déchets non ménagers et des plans de gestion des déchets dangereux. Ces plans déterminent les types, les quantités et l'origine des déchets destinés à l'élimination ou à la valorisation, les exigences techniques générales et spécifiques, les sites et les installations appropriés pour l'élimination. Ces plans peuvent indiquer les parties habilitées à gérer les déchets, les estimations du coût des opérations de valorisation et les procédures visant à encourager la rationalisation des opérations de collecte, de tri et de traitement des déchets.

Art. 38. - Le ministre chargé de l'environnement peut, après avis du ministre chargé de l'industrie, proposer tous règlements nécessaires pour réduire au minimum la production de déchets dangereux et autres à l'intérieur du pays, ainsi que les règlements obligeant les producteurs à mettre au point et à exécuter des plans pour maîtriser et limiter autant que possible la production de déchets dangereux.

CHAPITRE VI

DE L'EXPORTATION, L'IMPORTATION ET LE TRANSIT DES DECHETS

Art. 39. - L'importation des déchets dangereux visés à l'article 31 de la présente loi est strictement interdite. Un décret fixera les autres catégories de déchets qui sont soumises à des régimes de contrôle spécifique lors de l'importation.

Art. 40. - L'exportation et le transit des déchets dangereux sont prohibés vers les Etats qui interdisent l'importation de ces déchets et vers les Etats qui n'ont pas interdit cette importation, en l'absence de leur accord spécifique et écrit.

Dans tous les cas, les opérations mentionnées au paragraphe précédent sont soumises à l'autorisation du ministre chargé de l'environnement. Cette autorisation n'est attribuée que si les conditions suivantes sont remplies :

- le respect des règles et des normes de conditionnement et d'étiquetage internationalement convenues,

- la présentation d'un contrat écrit entre l'exportateur et le centre d'élimination,

- la présentation d'un contrat d'assurances présentant les garanties financières suffisantes,

- la présentation d'un document de mouvement signé par la personne chargée de l'opération de transport transfrontière.

L'autorisation de transit est assortie de l'apposition de scellés sur les conteneurs à l'entrée du territoire national.

Art. 41. - Des règlements spéciaux interdisant ou organisant l'importation, l'exportation et le transit d'autres catégories de déchets peuvent être pris, par décret pris sur proposition des ministres chargés de l'environnement et de la santé publique.

Art. 42. - Si des déchets ont été importés ou exportés d'une manière contraire aux dispositions de la présente loi ou aux règlements spéciaux visés dans l'article précédent, les autorités compétentes enjoignent à leur détenteur, leur transportateur ou leur producteur de les renvoyer au pays d'origine dans un délai qu'elle lui imparti. Si le contrevenant ne s'exécute pas, les autorités compétentes peuvent prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer le renvoi de ces déchets aux frais des participants à l'opération.

Art. 43. - En cas de trafic illicite de déchets dangereux, une responsabilité illimitée, collective et solidaire incombe aux producteurs de ces déchets, à leurs distributeurs et s'ils sont inconnus, à leurs détenteurs pour tout dommage causé par ces déchets.

Est considéré comme trafic illicite tout mouvement transfrontière de déchets dangereux effectué sans qu'une notification ait été donnée aux Etats concernés, ou sans obtention de leur consentement, ou avec des documents falsifiés ou fondés sur de fausses informations ou qui aboutit au rejet délibéré de ces déchets d'une manière contraire aux règles et aux normes qui ont été approuvées ou fixées par les lois et règlements en vigueur.

Art. 44. - Toute personne est tenue d'informer les autorités compétentes en matière de protection de l'environnement en cas d'accident ou d'un risque d'accident ou en cas de danger imminent pour la santé de l'homme et l'environnement pouvant être causé par une opération de rejet, de stockage, de transport ou de traitement de déchets dangereux.

CHAPITRE VII DES POURSUITES ET PENALITES

Art. 45. - En plus des officiers de police judiciaire et des agents de l'administration habilités par des lois spéciales, des agents et experts-contrôleurs assermentés relevant du ministère chargé de l'environnement sont chargés du contrôle des opérations de gestion des déchets et de leur conformité aux dispositions de la présente loi et de ses textes d'application.

Les agents et experts-contrôleurs sont habilités à exercer les fonctions de police judiciaire et à entreprendre les enquêtes et à constater les infractions aux lois et règlements relatifs à la gestion des déchets. A cette fin, ils sont habilités à entrer dans les locaux professionnels au cours des heures normales de travail et à prélever les échantillons pour effectuer les analyses nécessaires.

Les procès verbaux sont rédigés et transmis par la voie de l'autorité de tutelle au Procureur de la République aux fins de poursuites.

Les agents et experts-contrôleurs sus-mentionnés peuvent se faire assister en cas de besoin par des agents de la police, de la garde nationale et de la douane.

Art. 46. - Les infractions aux dispositions des articles 5, 7, 11, 12, 15, 27, 28, 29 et 33 de la présente loi et des textes pris pour leur application sont punis d'une amende d'un montant de 100 à 50.000 dinars, selon la gravité de l'infraction.

Art. 47. - Est puni d'un emprisonnement de deux mois à deux ans et d'une amende d'un montant de 100 à 50.000 dinars ou de l'une de ces deux peines seulement :

d'établissements et d'entreprises agréées pour gérer cette catégorie de déchets,

- toute personne ayant délibérément éliminé des déchets dans des installations n'ayant pas obtenu l'autorisation visée à l'article 26 de la présente loi,

- toute personne ayant délibérément contrevenu aux dispositions des articles 13 et 14,

- toute personne n'ayant pas fait parvenir les informations exigées dans l'article 34 de la présente loi à l'administration ou ayant fourni des informations erronées,

- toute personne ayant délibérément contrevenu aux conditions citées dans l'article 36 de la présente loi, relatives au conditionnement, au transport et à l'étiquetage de déchets dangereux,

- toute personne ayant délibérément contrevenu aux règlements mentionnés dans l'article 38 de la présente loi, relatifs à la limitation de la production de déchets dangereux,

- toute personne ayant délibérément contrevenu aux règlements mentionnés dans l'article 41 de la présente loi.

Art. 48. - Les infractions aux dispositions des articles 31, 32, 35, 39, 40, et 42 relatifs aux déchets dangereux sont punies d'une peine d'emprisonnement d'un mois à cinq ans et d'une amende d'un montant de 10.000 à 500.000 dinars.

Art. 49. - Lorsque l'auteur de l'infraction est une personne morale, elle sera condamnée aux peines pécuniaires prévues par la présente loi

Le Tribunal peut prononcer les peines prévues par la présente loi contre les personnes physiques chargées à un titre quelconque de la direction, de l'administration ou de la gestion des personnes morales lorsqu'il est prouvé qu'ils ont sciemment méconnu ou laissé méconnaître par les personnes soumises à leur autorité ou à leur contrôle les dispositions de la présente loi.

Art. 50. - En cas de poursuites ou de condamnation pour l'une des infractions visées à l'article 48 de la présente loi, le tribunal compétent peut prononcer la suspension de l'activité ayant causé les dommages jusqu'à la mise en place des équipements ou des réparations nécessaires pour mettre fin à la pollution.

Le tribunal peut en cas de condamnation pour l'une des infractions visées à l'article 48 de la présente loi, ordonner la publication dans deux quotidiens de tout le texte ou d'extraits des jugements de condamnation, aux frais du contrevenant.

Art. 51. - Le Ministre chargé de l'environnement peut conclure des transactions avec les auteurs des infractions visées aux articles 46 et 47 de la présente loi. La transaction conclue met fin aux poursuites avant le prononcé d'un jugement en dernier ressort. La transaction ne dispense pas les auteurs des infractions de l'exécution des obligations mises à leur charge par la loi, de même pour ce qui est de leur responsabilité civile pour les dommages causés à autrui du fait de leurs actes.

Les montants produits des transactions sont versées au Fonds de dépollution créée par la loi n° 92-122 du 29 décembre 1992.

La présente loi sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

Tunis, le 10 juin 1996.

Zine El Abidine Ben Ali

Loi n° 96-42 du 10 juin 1996, portant ratification des amendements de la convention portant création de l'organisation internationale de télécommunications maritimes par satellites (INMARSAT) et de l'accord d'exploitation relatif à cette organisation (1).

Au nom du peuple,

La Chambre des Députés ayant adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article unique. - Sont ratifiés les amendements annexés à la présente loi et relatifs aux paragraphes trois et sept du préambule et aux articles 1, 3, 7, 12, 15, 21 et 32 de la convention portant création de l'organisation internationale de télécommunications maritimes par satellites (INMARSAT) et aux articles 5 et 14 de l'accord d'exploitation de ladite organisation.

La présente loi sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

Tunis, le 10 juin 1996.

Zine El Abidine Ben Ali

(1) Travaux préparatoires :

Discussion et adoption par la chambre des députés dans sa séance du 4 juin 1996.

Loi n° 96-43 du 10 juin 1996, portant ratification d'un protocole relatif au financement de projets de développement économique conclu le 29 décembre 1995 entre le gouvernement de la République Tunisienne et le gouvernement de la République Française (1).

Au nom du peuple,

La Chambre des Députés ayant adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article unique. - Est ratifié le protocole annexé à la présente loi conclu à Tunis le 29 décembre 1995, entre le gouvernement de la République tunisienne et le gouvernement de la République française, et relatif au financement des projets de développement économique.

La présente loi sera publiée au Journal Officiel de la République Tunisienne et exécutée comme loi de l'Etat.

Tunis, le 10 juin 1996.

Zine El Abidine Ben Ali

(1) Travaux préparatoires :

Discussion et adoption par la chambre des députés dans sa séance du 4 juin 1996.

Loi n° 96-44 du 10 juin 1996, portant ratification d'un protocole relatif au partenariat conclu le 29 décembre 1995 entre le gouvernement de la République Tunisienne et le gouvernement de la République Française (1).

Au nom du peuple,

La Chambre des Députés ayant adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

(1) Travaux préparatoires :

Discussion et adoption par la chambre des députés dans sa séance du 4 juin 1996.

Annexe 17 : Brevet US 3,045,007

July 17, 1962

R. L. MITCHELL ET AL

3,045,007

PROCESS AND APPARATUS FOR PRODUCING HYDROXYETHYLCELLULOSE

Filed April 7, 1959

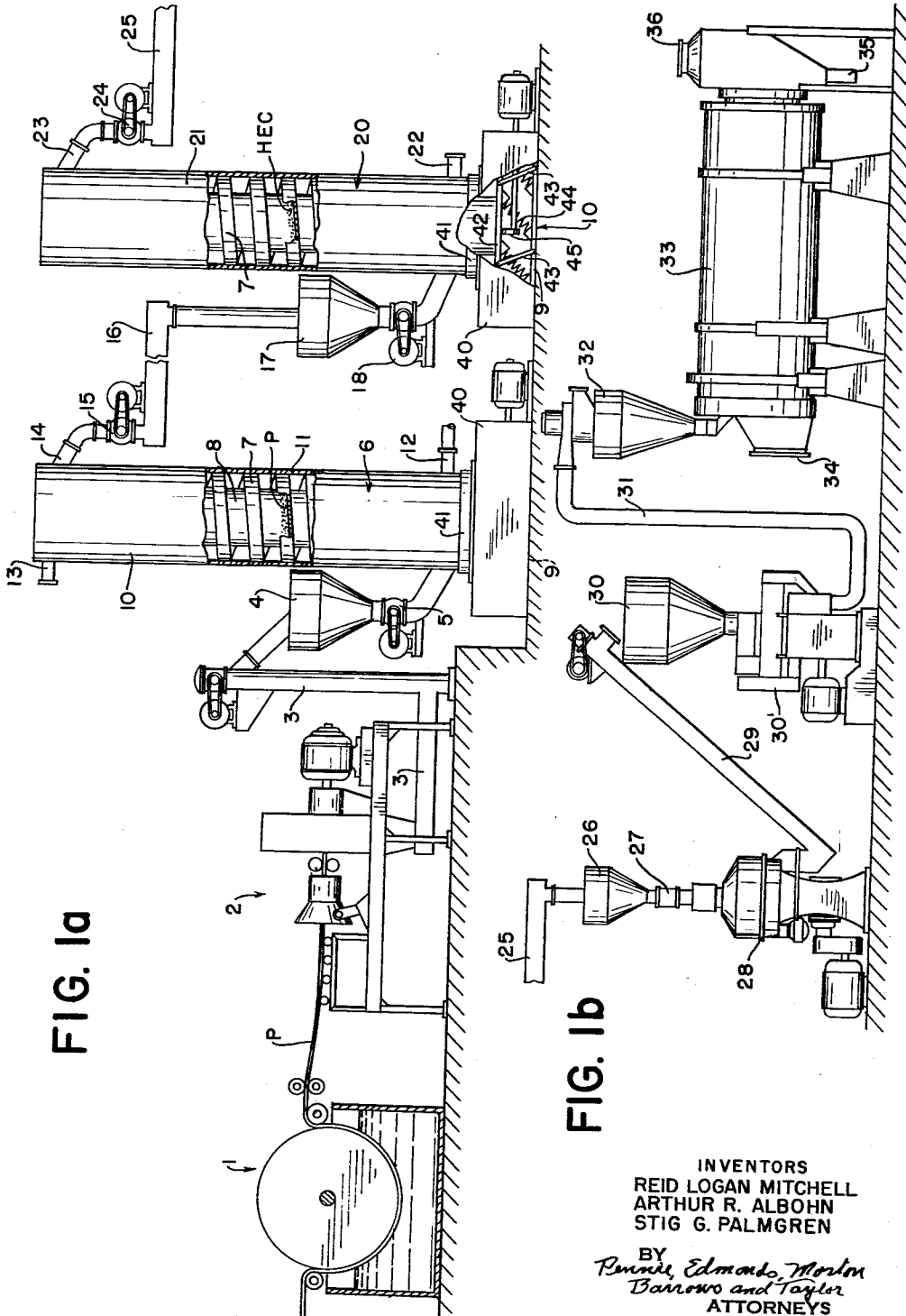


FIG. 1a

FIG. 1b

INVENTORS
REID LOGAN MITCHELL
ARTHUR R. ALBOHN
STIG G. PALMGREN

BY
Remond, Edmonds, Morton
Barrows and Taylor
ATTORNEYS

1

3,045,007

**PROCESS AND APPARATUS FOR PRODUCING
HYDROXYETHYLCELLULOSE**

Reid Logan Mitchell, Morristown, and Arthur R. Albohn,
Whippany, N.J., and Stig G. Palmgren, Greenwich,
Conn., assignors to Rayonier Incorporated, Shelton,
Wash., a corporation of Delaware

Filed Apr. 7, 1959, Ser. No. 804,789

4 Claims. (Cl. 260—231)

This invention relates to the production of hydroxyethylcellulose (HEC), and has for its object the provision of an improved process for the reaction of ethylene oxide gas with alkali cellulose in producing HEC. The invention provides an effective continuous process for treating a bed of fibrous alkali cellulose particles with ethylene oxide gas for producing an improved form of HEC which is amenable to efficient washing, drying and pelletizing.

One of the difficulties in producing a commercially satisfactory HEC product is to achieve uniformity of substitution of ethylene oxide on the cellulose. Although this has been possible in the treatment of webs or sheets of cellulose, first with sodium hydroxide to form alkali cellulose and then with ethylene oxide, there has been no satisfactory method employed for the production of HEC from a bed or loose bulky mass of fibrous particles of cellulose in a continuous operation. This invention is based on the discovery that a bed or loose bulky mass of alkali cellulose fibers advanced over a vibrating conveyor while in contact with the gaseous ethylene oxide effects complete penetration of the mass, controlled retention time, and results in a uniform and effective reaction.

The process of the invention makes it possible to move continuously a bulky thick mass of particulate cellulose, previously reacted with sodium hydroxide solution, into reacting contact with ethylene oxide to form the HEC, and then to move it at a sufficiently delayed rate to effect aging and etherification while in contact with the ethylene oxide gas. The vibratory conveyor system used in the process progressively moves the cellulose through the gas chamber in a multiplicity of strokes which lift the cellulose and let it fall alternately increasing and decreasing the space between the material and the conveyor. This sets up a sort of pumping or breathing action which forces the ethylene oxide gas back and forth through the moving mass of alkali cellulose.

The invention also provides a reactor apparatus comprising means for vibrating a solid, loose or bulky material and confining the vibrating means and material within a gas-tight chamber, together with means for the admission of gas to the chamber for reaction with the material.

The apparatus of the invention comprises a spiral vibratory conveyor of well known type and construction mounted and operated within a gas-tight chamber such as a tower, said conveyor being arranged to move the bed of material to be reacted with gas progressively upward or downward within the gas-tight chamber. The tower is provided with means for the supply and removal of gas, the control of pressure and temperature, and the rate of vibration to control the through-put of the reacted material and the breathing of a given bed depth. In one of its embodiments the apparatus comprises two conveyors connected together in series, one in which the material is fed upwardly to its top and then delivered through an enclosed duct to the bottom of the other reactor for a repetition of the upward movement. Suitable feed and delivery valves are provided to permit different types of processing to be carried out in the two. For example, in the process of the invention, one conveyor can be used as a reactor and the other for aging or depolymerizing. This apparatus has various other uses, for example, it may be used in connection with the viscose process to treat

2

alkali cellulose with carbon bisulfide for xanthation in one reactor and aging in the other.

The accompanying drawing illustrates more or less diagrammatically an arrangement of apparatus for carrying out a complete process of the invention, and also a reactor embodying the invention. In the apparatus shown, FIGS. 1a and 1b are shown in the two parts because of the length; actually the apparatus is continuous.

The apparatus illustrated comprises a unit 1 for the conversion of sheets of cellulose pulp to alkali cellulose. A preferred apparatus and operation are described more fully in Patent Number 2,614,102 of Schlosser and Mitchell. In the process of this patent the sodium hydroxide steeping solution is forced through the sheet of cellulose pulp P in an operation known as the pull-through treatment which effects a uniform conversion of the cellulose to the desired degree of alkalization.

The sheet of alkali cellulose pulp P from which the excess of caustic has been removed by suction and pressure is passed into a continuous disc shredder 2 to disintegrate the sheet into a fibrous mass which is deposited into the conveyor duct 3 from which it is passed by mechanical feed means such as a screw into the hopper 4. It is to be understood that the alkali cellulose may also be formed from bulky cellulose in a slurry steeping operation which form of fibrous alkali cellulose may be passed into the shredder or deposited directly into the hopper 4 for the continuation of the process. It will be noted that the duct 3 and hopper 4 are completely enclosed for the exclusion of the atmosphere. The alkali cellulose in hopper 4 is fed through a rotary gas-tight feed valve 5 into the lower portion of the reactor 6. Any suitable valve of the type for feeding a solid into a duct or chamber containing a confined gas may be used for this purpose.

The reactor comprises a spiral vibratory conveyor 7 supported around a central shaft 8 and mounted for vibration on the base 9. The vibration imparting device 10 is mounted on the base and is arranged to impart vibrations in the conveyor at the desired natural frequency and amplitude. The conveyor is generally cylindrical on the exterior and is entirely enclosed within a housing, for example a tower structure 11, which provides a gas-tight chamber within. A suitable form of vibratory spiral conveyor is manufactured by the Carrier Conveyor Corporation of Louisville, Kentucky. Each of these conveyors has an electrically driven vibrator on the base 9 as illustrated in reactor 20. The conveyor illustrated is a spiral trough rectangular in cross-section, open at the top and the fibrous cellulose P travels up the conveyor due to the vibration.

Reactor 6 has an inlet 12 for ethylene oxide gas and an outlet 13 for this gas which permits it to be recirculated through the system with suitable pumping means not shown. The entire area surrounding the conveyor is maintained at an atmosphere of gaseous ethylene oxide at the required temperature and pressure. The heating may be effected by heating the circulating ethylene oxide or by steam coils or electric elements or other conventional means within the housing.

The HEC formed in the reactor 6 is discharged into the duct 14 from which it is fed through the gas-tight power-driven valve 15 into the feed duct 16 which is provided with a screw to deposit the HEC in the hopper 17. The valve 15 prevents the free passage of ethylene oxide gas into the duct 16.

The HEC is passed from the hopper 17 through gas-tight feed valve 18 into the lower portion of the reactor 20. This reactor may be similar to reactor 6 and is operated in the process of the invention to effect an aging of the HEC. This aging is carried out by subjecting the HEC to controlled oxidation with air or oxygen maintained at proper temperature within the housing or tower 21 by the supply of these gases through inlet 22. The

3

suitably aged HEC is discharged into the duct 23 from which it is fed through the motor-driven gas-tight valve 24 into the worm feed duct 25. The valve 24 prevents the passage of any appreciable quantity of gas from the tower 21 into duct 25. The aged HEC is discharged into the hopper 26. From this hopper the HEC is charged at the desired rate through feed valve 27 into a washing apparatus 28 preferably a continuous centrifugal washer. This operation is carried out with water to remove residual caustic and water-soluble by-products. The weak caustic solution from this operation may be sent to the caustic make-up section for recovery and re-use in the steeping operation.

The resulting washed HEC in the form of particulate crumb is passed through the conveyor 29 and dumped into the hopper 30. From the hopper 30 the crumb passes through a pellet mill 30' to compress the material into relatively dense and fairly uniform pellets varying in size, say, from 1/8 to 3/8 inch in diameter. These pellets may be formed by the extrusion of the HEC through dies to form rods which break up into short sections during extrusion. The pellets are passed through the conveyor 31 and dumped into hopper 32 from which they are fed through a rotary drier wherein they are dried with a flow of hot air blown into the drier 33 through the opening 34. The operation may be carried out at atmospheric pressure or at other pressures provided by the circulating pump (not shown). The dried pellets are discharged through the opposite end 35 and the moisture-laden hot air is discharged to the atmosphere at 36. The pellets may be bagged for shipment or transferred to other processing operations.

One of the important features in the process of the invention is the reaction of the alkali cellulose fibers with the ethylene oxide in the reactor 6. In this operation a relatively deep bed of the loose and bulky cellulose fibers P is progressively and continuously moved through the reactor while in contact with ethylene oxide gas at the desired temperature and pressure. The vibration of the conveyor 7 effects the well known upward movement of the material. This movement, properly balanced as to frequency and amplitude, causes the material to rise and fall many times per second causing a sort of pumping action resulting in a deep penetration of the mat of fibers by the reactant gas due to negative pressure. In other words, the gas is sucked in and out through the mat many times per second resulting in a complete and uniform contact of all the fibers with the gas.

It is one of the objects of the invention to produce pellets of HEC as a product for shipment to the industry for use in economical minimum-size operations for spinning filaments, forming sheets or other related products. The operation may be controlled both as to the steeping with sodium hydroxide and the etherification with ethylene oxide to form a product having the desired solubility characteristics as described more fully in the Mitchell et al. Patent 2,847,411. As a specific objective, the operation may be carried out to effect uniform alkalization on high alpha cellulose pulp of the type having relatively uniform chain lengths and the treatment of the alkalized cellulose

4

with ethylene oxide so as to substitute on the cellulose from about 2% to about 8% of ethylene oxide and form HEC which is substantially all soluble in a 5% aqueous sodium hydroxide solution at about 0° C. but which is substantially insoluble in water. A product of this character has the important feature of being washable with water to remove excess caustic and by-products without appreciably dissolving and wasting HEC. The resulting dried and pelletized product may be easily solubilized in the dilute caustic solution for subsequent treatment and use.

The reactor, 6 or 20, of the invention, as previously described, consists of a vibratory conveyor 7 enclosed within the gas-tight housing 20. This housing makes a gas-tight connection with the base closure 40 at 41. The platform 42 on which the conveyor 7 is attached is connected to the base 9 by angular links 43 and springs 44. The motor-driven eccentric cam 45 moves the conveyor up and down while the springs and links impart a lateral motion. As used for the purpose of the invention, the amplitude of motion may vary from about 1/4 to 1 inch at a frequency of from 500 to 700 cycles per minute. The amplitude and frequency can be adjusted to effect both the amount of breathing and the retention time for the particular equipment to insure completeness of the reaction.

We claim:

1. The process for producing hydroxyethylcellulose which comprises substantially continuously passing a bed of fibrous particles of alkali cellulose fibers through a chamber containing ethylene oxide gas, subjecting the bed of fibrous particles to a progressive forward movement, and simultaneously with said progressive forward movement repeatedly causing portions of the bed to rise and fall in rapid succession with resulting entrapment of the ethylene oxide gas in the bed as said portions rise, and expulsion of the entrapped ethylene oxide gas as said portions fall, thereby causing a pumping action with respect to the ethylene oxide gas which causes said gas to deeply penetrate the bed and react uniformly with the fibrous particles thereof.

2. In the process of claim 1, vibrating the bed from 500 to 700 cycles per second at an amplitude of from 1/4 to 1 inch.

3. An apparatus for reacting a solid with a gas which comprises a spiral vibratory conveyor having its axis in an upright position, means for vibrating the conveyor to cause solid material thereon to move progressively over the conveyor, a housing providing a gas-tight chamber around the conveyor, means for supplying solid material to and removing it from the conveyor, and means for maintaining a reacting gas in the chamber.

4. Apparatus according to claim 3 which comprises means for maintaining a predetermined temperature and pressure in the chamber.

References Cited in the file of this patent

UNITED STATES PATENTS

1,863,208	Shorger	June 12, 1932
2,689,784	Kulp et al.	Sept. 21, 1954
2,812,063	Pratt	Nov. 5, 1957

Annexe 18 : Monographies
Pharmacopée Européenne

Aspect du gel. Le gel obtenu dans l'identification B est incolore (2.2.2, Procédé II).

pH (2.2.3) : 5,5 à 7,5 pour le gel obtenu dans l'identification B.

Glycolate de sodium : au maximum 2,0 pour cent. Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter, introduisez 0,20 g de substance à examiner. Ajoutez 5 mL d'acide acétique R et 5 mL d'eau R. Agitez jusqu'à dissolution complète (environ 10 min). Ajoutez 50 mL d'acétone R et 1 g de chlorure de sodium R. Filtrez sur un filtre à filtration rapide imprégné d'acétone R. Lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'acétone R. Réunissez le filtrat et les produits de lavage et complétez à 100,0 mL avec de l'acétone R. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide.

Solution témoin. Dissolvez dans de l'eau R 0,310 g d'acide glycolique R préalablement séché sous vide sur du pentoxyde de diphosphore R et complétez à 500,0 mL avec de l'eau R. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'acide acétique R et laissez reposer pendant environ 30 min. Ajoutez 50 mL d'acétone R et 1 g de chlorure de sodium R, puis complétez à 100,0 mL avec de l'acétone R.

Chauffez 2,0 mL de solution à examiner au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez à température ambiante et ajoutez 20,0 mL de solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R. Agitez. Chauffez au bain-marie pendant 20 min, puis refroidissez sous l'eau courante et transvasez quantitativement dans une fiole jaugée. Complétez à 25,0 mL avec de l'acide sulfurique R en maintenant la fiole sous l'eau courante. Dans les 10 min, mesurez l'absorbance (2.2.25) à 540 nm, en utilisant de l'eau R comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution préparée avec la solution à examiner n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et de la même manière avec 2,0 mL de solution témoin.

Chlorure de sodium : au maximum 1 pour cent.

Agitez 1,00 g de substance à examiner avec 20 mL d'éthanol à 80 pour cent V/V R pendant 10 min, puis filtrez. Répétez 4 fois cette opération. Séchez le résidu à masse constante à 100 °C et conservez-le pour le dosage. Combinez les filtrats. Evaporez à siccité, reprenez le résidu avec de l'eau R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. A 10,0 mL de solution, ajoutez 30 mL d'eau R et 5 mL d'acide nitrique dilué R. Titrez par le nitrate d'argent 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20), en utilisant une électrode d'argent et comme électrode de référence une électrode à double jonction contenant une solution de nitrate de potassium R à 100 g/L comme électrolyte externe et une solution de remplissage standard comme électrolyte interne.

1 mL de nitrate d'argent 0,1 M correspond à 5,844 mg de NaCl.

Fer (2.4.9) : au maximum 20 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne. La substance à examiner satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* et des salmonelles (2.6.13).

DOSAGE

A 0,500 g du résidu obtenu dans l'essai du chlorure de sodium, séché et broyé, ajoutez 80 mL d'acide acétique anhydre R et chauffez à reflux pendant 2 h. Refroidissez la solution à température ambiante. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 M, en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 2,299 mg de Na.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0472
corrigé 8.3

CARMELLOSE SODIQUE

Carmellosum natricum

[9004-32-4]

DÉFINITION

La carmellose sodique (carboxyméthylcellulose sodique) est le sel sodique d'une cellulose partiellement O-carboxyméthylée. Elle contient au minimum 6,5 pour cent et au maximum 10,8 pour cent de sodium (Na), calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre granuleuse blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique après dessiccation, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol et dans le toluène. La carmellose sodique est facilement dispersée dans l'eau en donnant des solutions colloïdales.

IDENTIFICATION

- A 10 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de solution de sulfate de cuivre R. Il se forme un précipité bleu d'aspect cotonneux.
- Chauffez 5 mL de solution S à ébullition pendant quelques minutes. Il ne se forme pas de précipité.
- La solution obtenue à partir des cendres sulfuriques dans l'essai des métaux lourds donne les réactions du sodium (2.3.1).

ESSAI

Solution S. A 90 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R chauffée à 40-50 °C, ajoutez en saupoudrant et sous vive agitation une quantité de carmellose sodique correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Continuez à agiter jusqu'à obtention d'une solution colloïdale. Refroidissez, puis complétez à 100 mL avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₆ (2.2.2, Procédé II).

pH (2.2.3). Le pH de la solution S est de 6,0 à 8,0.

Viscosité apparente. Dans 50 mL d'eau R chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité de carmellose sodique correspondant à 2,00 g de substance desséchée. Dans le cas d'un produit à basse viscosité, utilisez, si nécessaire, une quantité de carmellose sodique qui permet d'obtenir la concentration indiquée sur l'étiquette. Laissez refroidir, puis complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète. A l'aide d'un viscosimètre rotatif, déterminez la viscosité (2.2.10) à 20 °C à une vitesse de cisaillement de 10 s⁻¹. S'il est impossible d'obtenir exactement une vitesse de cisaillement de 10 s⁻¹, utilisez une vitesse immédiatement supérieure et une vitesse immédiatement inférieure, puis interpolez. La viscosité apparente n'est pas inférieure à 75 pour cent ni supérieure à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Glycolate de sodium. Dans un vase à précipiter, introduisez une prise d'essai de carmellose sodique correspondant à 0,500 g de substance desséchée. Ajoutez 5 mL d'acide acétique R, puis 5 mL d'eau R. Agitez jusqu'à dissolution complète (30 min environ). Ajoutez 80 mL d'acétone R et 2 g de chlorure de sodium R. Sur un filtre à filtration rapide humecté d'acétone R, filtrez dans une fiole jaugée. Lavez le

vase à précipité et le filtre à l'acétone R et complétez le filtrat à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le liquide limpide surnageant pour préparer la solution à examiner.

Dans une fiole jaugée, introduisez 0,310 g d'acide glycolique R desséché au préalable sous vide sur du pentoxyde de diphosphore R. Dissolvez la substance dans de l'eau R et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Transvasez 5,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée, ajoutez 5 mL d'acide acétique R, puis laissez reposer pendant 30 min environ. Ajoutez 80 mL d'acétone R et 2 g de chlorure de sodium R, puis complétez à 100,0 mL avec de l'acétone R. Utilisez cette solution pour préparer la solution témoin.

Dans 2 fioles jaugées de 25 mL, introduisez respectivement 2,0 mL de chaque solution. Chauffez au bain-marie pour éliminer l'acétone. Refroidissez à température ambiante et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de solution de 2,7-dihydroxynaphthalène R. Agitez, puis ajoutez encore 15,0 mL de solution de 2,7-dihydroxynaphthalène R. Obturez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez sous l'eau courante et complétez à 25,0 mL avec de l'acide sulfurique R. Dans les 10 min qui suivent, transvasez respectivement 10,0 mL de chaque solution dans un tube à essai à fond plat. Examinez dans l'axe des tubes. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin (0,4 pour cent).

Chlorures (2.4.4). Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'eau R. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (0,25 pour cent).

Métaux lourds (2.4.8). Au résidu des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'acide chlorhydrique R, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'eau R. 12 mL de solution satisfont à l'essai A des métaux lourds (20 ppm). Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carmellose sodique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (2.4.14). Déterminé sur 1,0 g de carmellose sodique avec un mélange à volumes égaux d'acide sulfurique R et d'eau R et calculé par rapport à la substance desséchée, le taux des cendres sulfuriques est de 20,0 pour cent à 33,3 pour cent. Ces limites correspondent à une teneur en sodium (Na) de 6,5 pour cent à 10,8 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité apparente en millipascals-secondes, pour une solution de carmellose sodique à 20 g/L. Dans le cas d'un produit à basse viscosité, l'étiquette indique la concentration de la solution à examiner et la viscosité apparente en millipascals-secondes.

04/2014:0314
corrigé 8.3

CELLULOSE (ACÉTATE PHTALATE DE)⁽⁴⁾

Cellulosi acetas phthalas

[9004-38-0]

DÉFINITION

Cellulose partiellement O-acétylée et O-phtaloylée.

Teneur :

- groupes phtaloyle (C₈H₅O₃ ; M_r 149,1) : 30,0 pour cent à 36,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide),
- groupes acétyle (C₂H₃O ; M_r 43,04) : 21,5 pour cent à 26,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide).

◆ CARACTÈRES

Aspect : poudre fluide, blanche ou sensiblement blanche, ou paillettes incolores, hygroscopiques.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le diéthylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. L'acétate phtalate de cellulose se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. ◆

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : acétate phtalate de cellulose SCR.

ESSAI

Viscosité (2.2.9) : 45 mPa·s à 90 mPa·s, déterminé à 25 ± 0,2 °C.

Dissolvez 15 g d'acétate phtalate de cellulose, calculés par rapport à la substance anhydre, dans 85 g d'un mélange de 1 partie en masse d'eau R et de 249 parties en masse d'acétone R.

Acide libre : au maximum 3,0 pour cent, calculé en acide phtalique (substance anhydre).

Agitez 3,0 g d'acétate phtalate de cellulose pendant 2 h avec 100 mL d'une solution de méthanol R à 50 pour cent V/V, puis filtrez. Lavez le ballon et le filtre avec 2 fois 10 mL d'une solution de méthanol R à 50 pour cent V/V. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, ajoutez 0,1 mL de solution de phénolphtaléine R1 et titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M jusqu'à obtention d'une faible coloration rose. Effectuez un essai à blanc avec 120 mL d'une solution de méthanol R à 50 pour cent V/V.

1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 8,3 mg d'acide libre, calculé en acide phtalique.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acétate phtalate de cellulose satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Eau (2.5.12) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'acétate phtalate de cellulose.

Effectuez l'essai en utilisant un mélange de 2 volumes de chlorure de méthylène R et de 3 volumes d'éthanol anhydre R.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétate phtalate de cellulose.

(4) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. Harmonisation des pharmacopées.

à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le liquide limpide surnageant pour préparer la solution à examiner.

Dans une fiole jaugée, introduisez 0,310 g d'*acide glycolique R* desséché au préalable sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R*. Dissolvez la substance dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Transvasez 5,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée, ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis laissez reposer pendant 30 min environ. Ajoutez 80 mL d'*acétone R* et 2 g de *chlorure de sodium R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Utilisez cette solution pour préparer la solution témoin.

Dans 2 fioles jaugées de 25 mL, introduisez respectivement 2,0 mL de chaque solution. Chauffez au bain-marie pour éliminer l'acétone. Refroidissez à température ambiante et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Agitez, puis ajoutez encore 15,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Obtenez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez sous l'eau courante et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R*. Dans les 10 min qui suivent, transvasez respectivement 10,0 mL de chaque solution dans un tube à essai à fond plat. Examinez dans l'axe des tubes. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin (0,4 pour cent).

Chlorures (2.4.4). Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (0,25 pour cent).

Métaux lourds (2.4.8). Au résidu des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A des métaux lourds (20 ppm). Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (2.2.32). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carmellose sodique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (2.4.14). Déterminé sur 1,0 g de carmellose sodique avec un mélange à volumes égaux d'*acide sulfurique R* et d'*eau R* et calculé par rapport à la substance desséchée, le taux des cendres sulfuriques est de 20,0 pour cent à 33,3 pour cent. Ces limites correspondent à une teneur en sodium (Na) de 6,5 pour cent à 10,8 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité apparente en millipascals-secondes, pour une solution de carmellose sodique à 20 g/L. Dans le cas d'un produit à basse viscosité, l'étiquette indique la concentration de la solution à examiner et la viscosité apparente en millipascals-secondes.

01/2008:1186
corrigé 7.0

CARMELLOSE SODIQUE FAIBLEMENT SUBSTITUÉE

Carmellosum natricum substitutum humile

[9050-32-4]

DÉFINITION

Carboxyméthylcellulose sodique faiblement substituée. Sel sodique d'une cellulose partiellement O-carboxyméthylée.
Teneur : 2,0 pour cent à 4,5 pour cent de sodium (Na) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou fibres courtes.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. La carboxyméthylcellulose sodique faiblement substituée gonfle dans l'eau en formant un gel.

IDENTIFICATION

- Agitez 1 g de substance à examiner avec 100 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L. Il se forme une suspension.
- Agitez 1 g de substance à examiner avec 50 mL d'*eau R*. Transvasez 1 mL du mélange dans un tube à essai, ajoutez 1 mL d'*eau R* et 0,05 mL d'une solution récemment préparée d'*α-naphtol R* à 40 g/L dans du *méthanol R*. Inclinez le tube à essai et ajoutez avec précaution 2 mL d'*acide sulfurique R* en le faisant couler le long de la paroi pour qu'il forme une couche inférieure. Il se développe une coloration pourpre-rouge à l'interface des 2 couches.
- Cendres sulfuriques (2.4.14) (voir Essai).
- La solution préparée pour l'essai des métaux lourds donne la réaction (a) du sodium (2.3.1).

ESSAI

pH (2.2.3) : 6,0 à 8,5.

Agitez 1 g de substance à examiner avec 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min. Centrifugez.

Chlorure de sodium et glycolate de sodium : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée) pour la somme des teneurs pour cent.

Chlorure de sodium. Introduisez 5,00 g de substance à examiner dans une fiole conique de 250 mL, ajoutez 50 mL d'*eau R* et 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez au bain-marie pendant 20 min, en agitant de temps à autre pour assurer une complète hydratation. Refroidissez, ajoutez 100 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,05 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20), en utilisant comme électrode indicatrice une électrode à l'argent et comme électrode de référence une électrode à double jonction contenant une solution de *nitrate de potassium R* à 100 g/L comme électrolyte externe et une solution de remplissage standard comme électrolyte interne. 1 mL de *nitrate d'argent 0,05 M* correspond à 2,922 mg de NaCl.

Glycolate de sodium. Dans un vase à précipiter, introduisez une prise d'essai de substance à examiner correspondant à 0,500 g de substance desséchée. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R*, puis 5 mL d'*eau R* et agitez pour assurer une complète hydratation (environ 30 min). Ajoutez 80 mL d'*acétone R* et 2 g de *chlorure de sodium R*. Agitez pendant quelques minutes pour assurer une complète précipitation de la carboxyméthylcellulose. Sur un filtre à filtration rapide humecté d'*acétone R*, filtrez dans une fiole jaugée. Lavez le vase à précipiter et le filtre à l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le liquide limpide surnageant comme solution à examiner.

Préparez les solutions de référence comme suit : dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,100 g d'*acide glycolique R*, desséché au préalable sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R*. Dissolvez la substance dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez respectivement 0,5 mL, 1,0 mL, 1,5 mL et 2,0 mL de la solution et transvasez dans des fioles jaugées séparément, complétez chacune d'elles à 5,0 mL avec de l'*eau R*, puis ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R*, complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R* et mélangez.

Transvasez séparément 2,0 mL de solution à examiner et 2,0 mL de chaque solution de référence dans des fioles jaugées de 25 mL. Chauffez les fioles ouvertes dans un bain-marie pour éliminer l'acétone. Laissez refroidir et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*,

mélangez et ajoutez encore 15,0 mL de solution de 2,7-dihydroxynaphthalène R et mélangez à nouveau. Obtenez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez dans un bain-marie pendant 20 min. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'acide sulfurique R.

Mesurez l'absorbance (2.2.25) de chaque solution à 540 nm en utilisant comme liquide de compensation 2,0 mL d'une solution contenant 5 pour cent V/V d'acide acétique glacial R et 5 pour cent V/V d'eau R dans de l'acétone R. Préparez une courbe d'étalonnage en utilisant les absorbances obtenues à partir des solutions de référence. A partir de la courbe d'étalonnage et de l'absorbance de la solution à examiner, déterminez la masse *a* en milligrammes, de l'acide glycolique dans la substance à examiner et calculez la teneur en glycolate de sodium à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10 \times 1,29 \times a}{(100 - b) m}$$

- 1,29 = facteur de conversion de l'acide glycolique en glycolate de sodium,
b = perte à la dessiccation exprimée en pour cent,
m = masse de la substance à examiner, en grammes.

Substances hydrosolubles : au maximum 70,0 pour cent.

Dispersez 5,00 g de substance à examiner dans 400,0 mL d'eau R et agitez 1 min toutes les 10 min pendant les 30 min qui suivent. Laissez reposer pendant 1 h et centrifugez si nécessaire. Versez 100,0 mL du surnageant sur papier pour filtration rapide et recueillez le filtrat dans un entonnoir pour filtration sous vide, faites le vide et recueillez 75,0 mL de filtrat. Evaporez à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 4 h.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

Au résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'acide chlorhydrique R, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'eau R (cette solution est utilisée pour l'identification D). 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : 6,5 pour cent à 13,5 pour cent (substance desséchée), correspondant à une teneur en sodium (Na) de 2,0 pour cent à 4,5 pour cent.

Utilisez 1,0 g de substance à examiner avec un mélange à volumes égaux d'acide sulfurique R et d'eau R.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la carmellose sodique faiblement substituée utilisée comme désagrégant.

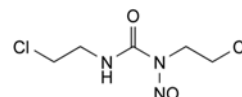
Volume de sédimentation : 15,0 mL à 35,0 mL.

Dans une éprouvette graduée de 100 mL, ajoutez à 20 mL de 2-propanol R 5,0 g de substance à examiner en agitant vigoureusement. Complétez à 30 mL avec du 2-propanol R, ensuite à 50 mL avec de l'eau R et agitez vigoureusement. Pendant 15 min répétez l'agitation 3 fois et laissez reposer pendant 4 h. Déterminez le volume de la masse en sédimentation.

01/2008:1187

CARMUSTINE

Carmustinum



C₅H₉Cl₂N₃O₂
 [154-93-8]

M_r 214,1

DÉFINITION

La carmustine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 1,3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosourée, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre granulée, jaunâtre, très peu soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol.

La carmustine fond en se décomposant vers 31 °C.

IDENTIFICATION

Examinez la carmustine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24), en comparant avec le spectre de référence de la carmustine de la Ph. Eur. Examinez la substance fondue sous forme de pellicule mince.

ESSAI

1,3-bis(2-chloroéthyl)urée (impureté A). Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de carmustine dans du chlorure de méthylène R et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'impureté A de carmustine SCR dans du chlorure de méthylène R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du chlorure de méthylène R. A 5 mL de solution, ajoutez 5 mL de solution témoin (a).

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes de méthanol R et de 90 volumes de chlorure de méthylène R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvériser de la diéthylamine R. Chauffez la plaque à 125 °C pendant 10 min. Laissez refroidir et pulvériser de la solution de nitrate d'argent R2. Exposez la plaque à la lumière ultraviolette à 365 nm jusqu'à apparition de taches brunes à noires. S'il apparaît une tache correspondant à l'impureté A de la carmustine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Eau (2.5.12). Déterminée par semi-microdosage sur 0,50 g de carmustine, la teneur en eau n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Évaporez le liquide étheré et desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. Le taux des substances solubles dans l'éther n'est pas supérieur à 0,50 pour cent.

Colorants extractibles. Dans un percolateur étroit, épuisez lentement par l'alcool R 10,0 g de coton hydrophile jusqu'à obtention de 50 mL de liquide. Ce dernier n'est pas plus fortement coloré (2.2.2, *Procédé II*) que la solution témoin J₅, J_V₆ ou une solution témoin préparée comme suit : à 3,0 mL de solution primaire bleue, ajoutez 7,0 mL d'acide chlorhydrique (10 g/L de HCl). Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'acide chlorhydrique (10 g/L de HCl).

Substances tensio-actives. Introduisez les 10 mL de solution S, prélevés avant la filtration, dans une éprouvette graduée de 25 mL à bouchon rodé, dont le diamètre extérieur est de 20 mm et dont l'épaisseur de la paroi n'est pas supérieure à 1,5 mm, rincée au préalable 3 fois à l'acide sulfurique R, puis à l'eau R. Agitez énergiquement 30 fois en 10 s, laissez reposer pendant 1 min, puis répétez l'opération. Après 5 min, s'il apparaît de la mousse, elle ne doit pas recouvrir entièrement la surface du liquide.

Substances solubles dans l'eau. Chauffez à ébullition 5,000 g de coton hydrophile dans 500 mL d'eau R pendant 30 min, en remuant fréquemment. Remplacez l'eau évaporée, puis décantez le liquide et exprimez soigneusement avec une baguette de verre. Mélangez le liquide recueilli. Filtrez à chaud et évaporez 400 mL du filtrat (correspondant aux 4/5 de la masse de l'échantillon prélevé) ; desséchez le résidu à 100-105 °C jusqu'à masse constante. Le taux des substances solubles dans l'eau n'est pas supérieur à 0,50 pour cent.

Perte à la dessiccation (2.2.32). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 5,000 g de coton hydrophile, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 8,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (2.4.14). Dans un creuset préalablement chauffé, refroidi et taré, introduisez 5,00 g de coton hydrophile. Chauffez prudemment à feu nu, puis avec précaution jusqu'au rouge sombre à 600 °C. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'acide sulfurique dilué R, puis chauffez et incinérez jusqu'à ce que les particules noires aient disparu ; laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de solution de carbonate d'ammonium R, puis évaporez et incinérez prudemment. Laissez refroidir et pesez. Recommencez l'incinération par périodes de 5 min jusqu'à masse constante. Le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,40 pour cent.

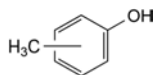
CONSERVATION

En emballage protecteur, dans un endroit sec.

01/2008:1628

CRÉSOL BRUT

Cresolum crudum



C₇H₈O

M_r 108,1

DÉFINITION

Mélange de 2-, 3- et 4-méthylphénol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore ou brun pâle.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, miscible à l'alcool et au chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. A 0,5 mL de crésol brut, ajoutez 300 mL d'eau R, puis mélangez et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 1 mL de solution de chlorure ferrique R1. Il apparaît une coloration bleue.

B. A 10 mL du filtrat obtenu dans l'identification A, ajoutez 1 mL d'eau de brome R. Il se forme un précipité jaune pâle floconneux.

C. Densité (voir Essai).

ESSAI

Solution S. A 2,5 g de crésol brut, ajoutez 50 mL d'eau R. Agitez pendant 1 min, puis filtrez sur un filtre humidifié.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de solution de rouge de méthyle R et 0,2 mL d'hydroxyde de sodium 0,01 M. La solution est jaune. Ajoutez 0,3 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M. La solution est rouge.

Densité (2.2.5) : 1,029 à 1,044.

Intervalle de distillation (2.2.11) : au maximum 2,0 pour cent V/V de crésol brut distillent au-dessous de 188 °C et au minimum 80 pour cent V/V distillent entre 195 °C et 205 °C.

Composés soufrés. Introduisez 20 mL de crésol brut dans une petite fiole conique. Placez sur l'orifice de la fiole un morceau de papier filtre imbibé de solution d'acétate de plomb R. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Le papier filtre ne présente au plus qu'une faible coloration jaune.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,1 pour cent.

Évaporez à siccité au bain-marie 2,0 g de crésol et desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2009:0985
corrigé 6.5

CROSCARMELLOSE SODIQUE

Carmellosum natricum conexum

DÉFINITION

Carboxyméthylcellulose sodique réticulée.

Sel sodique d'une cellulose réticulée partiellement O-carboxyméthylée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-gris.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 1 g de croscarmellose sodique avec 100 mL d'une solution contenant 4 ppm de bleu de méthylène R, agitez le mélange et laissez reposer. La croscarmellose sodique absorbe le bleu de méthylène et se dépose en une masse fibreuse bleue.

B. Mélangez 1 g de croscarmellose sodique avec 50 mL d'eau R. Transvasez 1 mL du mélange dans un petit tube à essai, ajoutez 1 mL d'eau R et 0,05 mL d'une solution récemment préparée d'α-naphтол R à 40 g/L dans du méthanol R. Inclinez le tube à essai et ajoutez avec précaution 2 mL d'acide sulfurique R en le faisant couler le long de la paroi pour qu'il forme une couche inférieure. Il se développe une coloration violet-rouge à l'interface des 2 couches.

C. La solution obtenue à partir des cendres sulfuriques dans l'essai des métaux lourds (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (2.3.1).

ESSAI

pH (2.2.3) : 5,0 à 7,0 pour la suspension.

Agitez 1 g de croscarmellose sodique avec 100 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R pendant 5 min.

Chlorure de sodium et glycolate de sodium : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée) pour la somme des teneurs pour cent en chlorure de sodium et en glycolate de sodium.

Chlorure de sodium. Introduisez 5,00 g de croscarmellose sodique dans une fiole conique de 250 mL, ajoutez 50 mL d'eau R et 5 mL de solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R et chauffez au bain-marie pendant 20 min, en agitant de temps à autre pour assurer une complète hydratation. Refroidissez, ajoutez 100 mL d'eau R et 10 mL d'acide nitrique R. Titrez par le nitrate d'argent 0,05 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20), en utilisant comme électrode indicatrice une électrode à l'argent et comme électrode de référence une électrode à double jonction contenant une solution de nitrate de potassium R à 100 g/L comme électrolyte externe et une solution de remplissage standard comme électrolyte interne. Maintenez sous agitation constante.

1 mL de nitrate d'argent 0,05 M correspond à 2,922 mg de NaCl.

Glycolate de sodium. Dans un vase à précipiter de 100 mL, introduisez une prise d'essai de croscarmellose sodique correspondant à 0,500 g de substance desséchée. Ajoutez 5 mL d'acide acétique glacial R, puis 5 mL d'eau R et agitez pour assurer une complète hydratation (environ 15 min). Ajoutez 50 mL d'acétone R et 1 g de chlorure de sodium R. Agitez pendant quelques minutes pour assurer une précipitation complète de la carboxyméthylcellulose. Sur un filtre à filtration rapide humecté d'acétone R, filtrez dans une fiole jaugée. Lavez le vase à précipiter et le filtre avec 30 mL d'acétone R et complétez le filtrat à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide pour préparer la solution à examiner.

Préparez les solutions de référence comme suit : dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,100 g d'acide glycolique R, desséché au préalable sous vide sur du pentoxyde de diphosphore R à température ambiante pendant une nuit. Dissolvez la substance dans de l'eau R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Utilisez cette solution dans les 30 jours qui suivent. Prélevez respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL et 4,0 mL de la solution et transvasez dans des fioles jaugées individuelles, ajoutez de l'eau R dans chacune d'elles pour obtenir 5,0 mL, puis ajoutez 5 mL d'acide acétique glacial R, complétez à 100,0 mL avec de l'acétone R et mélangez.

Transvasez 2,0 mL de solution à examiner et 2,0 mL de chaque solution de référence dans des fioles jaugées individuelles de 25 mL. Chauffez les fioles ouvertes au bain-marie pendant 20 min pour éliminer l'acétone. Laissez refroidir et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R, mélangez et ajoutez encore 15,0 mL de solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R et mélangez à nouveau. Obtenez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'acide sulfurique R.

Mesurez l'absorbance (2.2.25) de chaque solution à 540 nm en utilisant comme liquide de compensation 2,0 mL d'une solution contenant 5 pour cent V/V d'acide acétique glacial R et 5 pour cent V/V d'eau R dans de l'acétone R. Préparez une courbe d'étalonnage en utilisant les absorbances obtenues à partir des solutions de référence. A partir de la courbe d'étalonnage et de l'absorbance de la solution à examiner, déterminez la masse *a* en milligrammes de l'acide glycolique dans la substance à examiner et calculez la teneur en glycolate de sodium à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10 \times 1,29 \times a}{(100 - b) m}$$

1,29 = facteur de conversion de l'acide glycolique en glycolate de sodium,

b = perte à la dessiccation exprimée en pour cent,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

Substances hydrosolubles : au maximum 10,0 pour cent.

Dispersez 10,00 g de croscarmellose sodique dans 800,0 mL d'eau R et agitez 1 min toutes les 10 min pendant les 30 min qui suivent. Laissez reposer pendant 1 h et centrifugez si nécessaire. Versez 200,0 mL du surnageant sur papier pour filtration rapide et recueillez le filtrat dans un entonnoir pour filtration sous vide, faites le vide et recueillez 150,0 mL de filtrat. Evaporez à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 4 h.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

Au résidu des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'acide chlorhydrique R, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'eau R. 12 mL de solution satisfait à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 6 h sur 1,000 g de croscarmellose sodique.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 14,0 pour cent à 28,0 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 1,0 g de croscarmellose sodique avec un mélange à volumes égaux d'acide sulfurique R et d'eau R.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10³ UFC/g (2.6.12).

DMLT : critère d'acceptation 10² UFC/g (2.6.12).

Absence d'*Escherichia coli* (2.6.13).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la croscarmellose sodique utilisée comme désagrégant.

Volume de sédimentation. Dans une éprouvette graduée de 100 mL, ajoutez à 75 mL d'eau R 1,5 g de croscarmellose sodique par portions de 0,5 g, en agitant vigoureusement après chaque addition. Complétez à 100,0 mL avec de l'eau R, agitez à nouveau jusqu'à répartition homogène de la substance et laissez reposer pendant 4 h. Le volume de sédimentation est de 10,0 mL à 30,0 mL.

Degré de substitution : 0,60 à 0,85 (substance desséchée).

Déposez 1,000 g de croscarmellose sodique dans une fiole conique de 500 mL, ajoutez 300 mL d'une solution de chlorure de sodium R à 100 g/L et 25,0 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M, puis obtenez la fiole et laissez reposer pendant 5 min en agitant de temps à autre. Ajoutez 0,05 mL de solution de pourpre de *m*-crésol R et environ 15 mL d'acide chlorhydrique 0,1 M à l'aide d'une burette. Obtenez la fiole et agitez. Si la solution est violette, ajoutez de l'acide chlorhydrique 0,1 M par doses de 1 mL en agitant après chaque ajout, jusqu'à ce que la solution vire au jaune. Titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M jusqu'à ce que la solution vire au violet.

Calculez le nombre de milliéquivalents M de base requis pour neutraliser une quantité correspondant à 1 g de substance desséchée.

Calculez le degré de substitution A par le groupe carboxyméthyle acide à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1150M}{(7102 - 412M - 80C)}$$

C = taux des cendres sulfuriques exprimé en pour cent.

Calculez le degré de substitution S par le groupe carboxyméthyle sodique à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(162 + 58A)C}{(7102 - 80C)}$$

Le degré de substitution correspond à la somme de A et S .

Distribution de la taille des particules (2.9.31 ou 2.9.38).

Indice de Hausner (2.9.36).

résidu d'échantillon à 105 °C pendant 5 h dans une armoire de séchage, sans circulation d'air. Refroidissez dans un dessiccateur pendant 30 min et pesez.

Calculez le résidu de tamisage (fraction des particules d'échantillon de diamètre supérieur à 63 µm), en pour cent, à partir de l'expression suivante :

$$\frac{m_1 - m_3}{m_2} \times 100$$

m_1 = masse du tamis et du résidu d'échantillon après 5 h de séchage, en grammes,

m_2 = masse initiale de l'échantillon, en grammes,

m_3 = masse du tamis, en grammes.

Si le résidu de tamisage est supérieur à 15 pour cent, la crosprovidone est de type A ; si le résidu de tamisage est inférieur ou égal à 15 pour cent, la crosprovidone est de type B.

ESSAI

Peroxydes. Type A : au maximum 400 ppm exprimés en H_2O_2 ; type B : au maximum 1000 ppm exprimés en H_2O_2 . Mettez en suspension 2,0 g de crosprovidone dans 50 mL d'eau R. A 25 mL de cette suspension, ajoutez 2 mL de réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique R. Laissez reposer pendant 30 min, puis filtrez. Mesurez l'absorbance (2.2.25) du filtrat à 405 nm en utilisant un mélange de 25 mL d'une suspension de crosprovidone à 40 g/L préalablement filtrée et de 2 mL d'une solution d'acide sulfurique R à 13 pour cent V/V comme liquide de compensation. L'absorbance est au maximum de 0,35.

Pour la crosprovidone de type B, utilisez 10 mL de suspension et complétez à 25 mL avec de l'eau R pour l'essai.

Substances hydrosolubles : au maximum 1,5 pour cent.

Placez 25,0 g de crosprovidone dans un vase à précipiter de 400 mL, ajoutez 200 mL d'eau R et agitez pendant 1 h à l'aide d'un agitateur magnétique. Introduisez la suspension dans une fiole jaugée de 250,0 mL, en rinçant le vase à précipiter avec de l'eau R et complétez au volume avec le même solvant. Laissez la partie insoluble décanter et filtrez environ 100 mL du surnageant presque limpide sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) surmontée d'une autre membrane filtrante (diamètre nominal des pores 3 µm). Agitez le liquide au-dessus de la membrane filtrante pendant toute la durée de la filtration, manuellement ou à l'aide d'un agitateur mécanique, en prenant soin de ne pas endommager la membrane filtrante. Transférez 50,0 mL du filtrat limpide dans une capsule de 100 mL tarée, évaporez à siccité et desséchez le résidu à 105-110 °C pendant 3 h. La masse du résidu est au maximum de 75 mg.

Impureté A. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Mettez en suspension 1,250 g de crosprovidone dans 50,0 mL de méthanol R et maintenez sous agitation pendant 60 min. Laissez décanter et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,2 µm).

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R (impureté A) dans du méthanol R et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du méthanol R. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de 1-vinylpyrrolidin-2-one R (impureté A) et 0,50 g d'acétate de vinyle R dans du méthanol R, puis complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Précolonne :

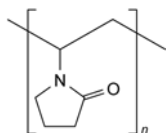
– dimensions : $l = 0,025$ m, $\varnothing = 4$ mm,

– phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5 µm).

04/2012:0892

CROSPROVIDONE

Crosprovidonum



$(C_6H_9NO)_n$
[9003-39-8]

M_r (111,1)_n

DÉFINITION

Homopolymère réticulé de la 1-éthénylpyrrolidin-2-one.

Teneur : 11,0 pour cent à 12,8 pour cent de N (A_r 14,01) (substance desséchée).

2 types de crosprovidone sont disponibles selon la taille des particules : le type A et le type B.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : crosprovidone SCR.

B. Mettez en suspension 1 g de crosprovidone dans 10 mL d'eau R, ajoutez 0,1 mL d'iode 0,05 M et agitez pendant 30 s. Ajoutez 1 mL de solution d'amidon R et agitez. Il ne se développe pas de coloration bleue dans les 30 s qui suivent.

C. A 10 mL d'eau R, ajoutez 0,1 g de crosprovidone, puis agitez. Il se forme une suspension et il ne peut être obtenu de solution limpide en 15 min.

D. Les tamis analytiques doivent être propres et secs. A cet effet, lavez les tamis à l'eau chaude et laissez sécher jusqu'au lendemain dans une armoire de séchage à 105 °C.

Placez 20 g de crosprovidone (substance desséchée) dans une fiole conique de 1000 mL, ajoutez 500 mL d'eau R et agitez la suspension pendant 30 min. Versez la suspension à travers un tamis analytique de 63 µm d'ouverture, préalablement taré, et rincez le tamis avec de l'eau R jusqu'à ce que le filtrat soit limpide. Séchez le tamis et le

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 20 mg d'alcool myristique R dans de l'éthanol anhydre R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'éthosuximide dans de l'éthanol anhydre R, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec de l'éthanol anhydre R.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'impureté A d'éthosuximide SCR dans de l'éthanol anhydre R et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,5 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec de l'éthanol anhydre R.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,500 g d'éthosuximide dans de l'éthanol anhydre R et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'éthanol anhydre R. Prélevez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec de l'éthanol anhydre R.

Colonne :

- matériau : silice fondue,
- dimensions : $l = 30$ m, $\varnothing = 0,25$ mm,
- phase stationnaire : poly(cyanopropyl)(phénylméthyl)siloxane R (épaisseur du film 0,25 μ m).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:67.

Température :

- colonne : 175 °C,
- chambre à injection et détecteur : 240 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μ L.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'éthosuximide.

Rétention relative par rapport à l'étalon interne (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,7 ; éthosuximide = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- résolution : au minimum 5 entre les pics dus à l'étalon interne et à l'éthosuximide.

Limites :

- impureté A : calculez le rapport (R) entre la surface du pic dû à l'impureté A et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; s'il apparaît un pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ce pic et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (0,1 pour cent) ;
- toute autre impureté : calculez le rapport (R) entre la moitié de la surface du pic dû à l'éthosuximide et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et les pics dus à l'impureté A et à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (0,1 pour cent) ;
- total : calculez le rapport (R) entre la surface du pic dû à l'éthosuximide et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (0,2 pour cent) ;

- limite d'exclusion : calculez le rapport (R) entre 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté A et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ne tenez pas compte des pics dont le rapport est inférieur à R (0,025 pour cent).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Eau (2.5.12) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'éthosuximide.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éthosuximide.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g d'éthosuximide dans 20 mL de diméthylformamide R et titrez par l'hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20). Protégez la solution du dioxyde de carbone de l'air tout au long du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

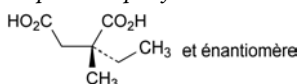
1 mL d'hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M correspond à 14,12 mg de $C_7H_{11}NO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.



A. acide (2RS)-2-éthyl-2-méthylbutanedioïque.

01/2014:0822

ÉTHYLCELLULOSE⁽¹⁾

Ethylcellulosum

DÉFINITION

Cellulose partiellement O-éthylée.

Teneur : 44,0 pour cent à 51,0 pour cent de groupements éthoxy ($-OC_2H_5$) (substance desséchée).

♦ **CARACTÈRES**

Aspect : poudre ou poudre granuleuse, blanche ou blanc-jaune, inodore ou presque inodore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène et dans un mélange de 20 g d'éthanol à 96 pour cent et de 80 g de toluène, peu soluble dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le glycérol à 85 pour cent et dans le propylène glycol. Les solutions peuvent présenter une faible opalescence. ♦

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : éthylcellulose SCR.

♦ B. L'éthylcellulose satisfait aux limites du dosage. ♦

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 0,5 g d'éthylcellulose, ajoutez 25 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R et agitez pendant 15 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (40) (2.1.2). A 10 mL

(1) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. Harmonisation des pharmacopées.

de solution, ajoutez 0,1 mL de solution de phénolphthaléine R et 0,5 mL d'hydroxyde de sodium 0,01 M ; la solution est rose. A 10 mL de solution, ajoutez 0,1 mL de solution de rouge de méthyle R et 0,5 mL d'acide chlorhydrique 0,01 M ; la solution est rouge.

Viscosité (2.2.9) : 80,0 pour cent à 120,0 pour cent de la valeur nominale indiquée sur l'étiquette si celle-ci est supérieure à 6 mPa·s ; 75,0 pour cent à 140,0 pour cent de la valeur nominale indiquée sur l'étiquette si celle-ci n'est pas supérieure à 6 mPa·s.

Agitez avec 95 g d'un mélange de 20 g d'éthanol à 96 pour cent R et de 80 g de toluène R jusqu'à dissolution, une quantité d'éthylcellulose correspondant à 5,00 g de substance desséchée. Déterminez la viscosité en mPa·s à 25 °C avec un viscosimètre à capillaire.

Acétaldéhyde : au maximum 100 ppm.

Dans une fiole conique de 250 mL à bouchon rodé, introduisez 3,0 g d'éthylcellulose, ajoutez 10 mL d'eau R et agitez mécaniquement pendant 1 h. Laissez reposer pendant 24 h, filtrez et complétez le filtrat à 100,0 mL avec de l'eau R.

Dans un ballon jaugé de 25 mL, introduisez 5,0 mL du filtrat, ajoutez 5 mL d'une solution de chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrasone R à 0,5 g/L et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 5 min. Ajoutez 2 mL de réactif au chlorure ferrique-acide sulfamique R et chauffez à nouveau dans un bain-marie à 60 °C pendant 5 min. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'eau R. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en remplaçant les 5,0 mL du filtrat par 5,0 mL d'une solution témoin préparée en diluant 3,0 mL de la solution à 100 ppm d'acétaldéhyde (C₂H₄O) R1 dans de l'eau R et en complétant à 100,0 mL avec le même solvant.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 0,1 pour cent.

Dispersez 0,250 g d'éthylcellulose dans 50 mL d'eau R, chauffez à ébullition et laissez refroidir en agitant de temps en temps. Filtrez et rejetez les 10 premiers mL du filtrat. Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'eau R.

♦ **Métaux lourds (2.4.8) :** au maximum 20 ppm.

1,0 g d'éthylcellulose satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.♦

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'éthylcellulose.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éthylcellulose.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

AVERTISSEMENT : l'acide iodhydrique et ses sous-produits de réaction sont hautement toxiques. Toutes les opérations entrant dans la préparation de la solution à examiner et de la solution témoin doivent être effectuées sous hotte.

Solution d'étalon interne. Prélevez 120 µL de toluène R et complétez à 10 mL avec de l'o-xylène R.

Solution à examiner. Dans un flacon à paroi épaisse approprié de 5 mL, muni d'une fermeture de type « membrane » sertie par pression, introduisez 50,0 mg d'éthylcellulose, 50,0 mg d'acide adipique R et 2,0 mL de solution d'étalon interne. Ajoutez avec précaution 2,0 mL d'acide iodhydrique R, obturez immédiatement le flacon et pesez avec précision le flacon avec son contenu. Agitez le flacon pendant 30 s, chauffez à 125 °C pendant 10 min, laissez refroidir pendant 2 min, agitez une nouvelle fois pendant 30 s et chauffez à 125 °C pendant 10 min. Laissez refroidir pendant 2 min, puis agitez et chauffez une 3^e fois dans les mêmes conditions. Laissez refroidir le flacon pendant 45 min et pesez-le à nouveau. Si la perte est supérieure à 10 mg, éliminez le mélange et préparez-en un nouveau. Utilisez la couche surnageante.

Solution témoin. Dans un flacon à paroi épaisse approprié de 10 mL, muni d'une fermeture de type « membrane » sertie par pression, introduisez 100,0 mg d'acide adipique R, 4,0 mL de solution d'étalon interne et 4,0 mL d'acide iodhydrique R. Obturez fermement le flacon, puis pesez avec précision le flacon et son contenu. Injectez ensuite à l'aide d'une seringue 50 µL d'iodoéthane R à travers la membrane, pesez à nouveau le flacon et déterminez par différence la masse de l'iodoéthane ajouté. Agitez fortement et laissez décanter. Utilisez la couche surnageante.

Colonne :

- matériau : acier inoxydable,
- dimensions : l = 5,0 m, Ø = 2 mm,
- phase stationnaire : terre d'infusoirs pour chromatographie en phase gazeuse R (150-180 µm), imprégnée de 3 pour cent m/m de poly(diméthyl)siloxane R.

Gaz vecteur : azote pour chromatographie R.

Débit : 15 mL/min.

Température :

- colonne : 80 °C,
- chambre à injection et détecteur : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au toluène : iodoéthane = environ 0,6 ; o-xylène = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'iodoéthane et au toluène.

Calculez la teneur pour cent en groupements éthoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q_1 \times m_2 \times 45,1 \times 100 \times 100}{2 \times Q_2 \times m_1 \times 156,0 \times (100 - d)}$$

Q_1 = rapport entre la surface du pic de l'iodoéthane et celle du pic du toluène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

Q_2 = rapport entre la surface du pic de l'iodoéthane et celle du pic du toluène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

m_1 = masse d'éthylcellulose dans la solution à examiner, en milligrammes,

m_2 = masse d'iodoéthane dans la solution témoin, en milligrammes,

d = perte à la dessiccation, en pour cent.

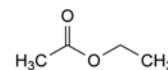
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité nominale en millipascals-secondes pour une solution d'éthylcellulose à 5 pour cent m/m.

01/2008:0899

ÉTHYLE (ACÉTATE D')

Ethylis acetas



C₄H₈O₂
[141-78-6]

M_r 88,1

DÉFINITION

Éthanoate d'éthyle.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil.

- *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Chlorures (2.4.4) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'hydroxycarbamide dans de l'eau R et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'hydroxycarbamide dans de l'eau R et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Eau (2.5.12) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'hydroxycarbamide.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxycarbamide.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

A. H₂N-OH : hydroxylamine.

01/2008:0336
corrigé 6.0

HYDROXYÉTHYLCELLULOSE

Hydroxyethylcellulosum

[9004-62-0]

DÉFINITION

Cellulose partiellement O-(2-hydroxyéthylée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés, blancs, blanc-jaune ou blanc-gris.

Solubilité : soluble dans l'eau chaude et dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le toluène.

IDENTIFICATION

- A. Chauffez à ébullition 10 mL de solution S (voir Essai). La solution reste limpide.
- B. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,3 mL d'acide acétique dilué R et 2,5 mL d'une solution d'acide tannique R à 100 g/L. Il se forme un précipité floconneux blanc-jaune, soluble dans l'ammoniaque diluée R1.
- C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 160 mm, mélangez soigneusement 1 g d'hydroxyéthylcellulose avec 2 g de sulfate de manganèse R finement pulvérisé. Dans la partie supérieure du tube, introduisez, sur 2 cm, une bandelette de papier filtre imprégné d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'une solution de diéthanolamine R à 200 g/L et de 11 volumes d'une solution de nitroprussiate de sodium R à 50 g/L et dont le pH est ajusté à environ 9,8 par addition d'acide chlorhydrique 1 M. Plongez le tube, sur 8 cm, dans un bain d'huile de silicone et chauffez à 190-200 °C. Le papier filtre se colore en bleu au cours de 10 min qui suivent. Effectuez un essai à blanc.
- D. Dissolvez complètement, sans chauffer, 0,2 g d'hydroxyéthylcellulose dans 15 mL de solution d'acide sulfurique R à 700 g/L. Versez la solution en agitant dans 100 mL d'eau R glacée et complétez à 250 mL avec de l'eau R glacée. Dans un tube à essai, mélangez soigneusement, en

refroidissant dans l'eau glacée, 1 mL de la solution avec 8 mL d'acide sulfurique R ajoutés goutte à goutte. Chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min et refroidissez immédiatement dans de l'eau glacée. Toujours à froid, ajoutez prudemment 0,6 mL de solution de ninhydrine R2 et mélangez soigneusement. Laissez reposer à 25 °C. Il apparaît immédiatement une coloration rose qui ne vire pas au violet dans les 100 min qui suivent.

ESSAI

Solution S. Dispersez dans 50 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R une quantité d'hydroxyéthylcellulose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Après 10 min, complétez à 100 mL avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète.

pH (2.2.3) : 5,5 à 8,5 pour la solution S.

Viscosité apparente (2.2.10) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Dispersez dans 50 g d'eau R, en agitant, une quantité d'hydroxyéthylcellulose correspondant à 2,00 g de substance desséchée. Complétez à 100,0 g avec de l'eau R, puis agitez jusqu'à dissolution complète. Déterminez la viscosité avec un viscosimètre rotatif à 25 °C, avec une vitesse de cisaillement de 100 s⁻¹ pour les substances dont la viscosité attendue est inférieure ou égale à 100 mPa·s, de 10 s⁻¹ pour les substances dont la viscosité attendue est comprise entre 100 mPa·s et 20 000 mPa·s et de 1 s⁻¹ pour les substances dont la viscosité attendue est supérieure à 20 000 mPa·s. S'il est impossible d'obtenir exactement une vitesse de cisaillement de 1 s⁻¹, 10 s⁻¹ ou 100 s⁻¹ respectivement, utilisez une vitesse légèrement supérieure et une vitesse légèrement inférieure, puis interpolez.

Chlorures (2.4.4) : au maximum 1,0 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'eau R.

Nitrates : au maximum 3,0 pour cent (substance desséchée) si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente inférieure ou égale à 1000 mPa·s et au maximum 0,2 pour cent (substance desséchée) si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente supérieure à 1000 mPa·s.

Déterminez par potentiométrie (2.2.36, *Procédé I*) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective de l'ion nitrate et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent contenant une solution de sulfate d'ammonium R à 13,2 g/L.

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution tampon. A un mélange de 50 mL d'acide sulfurique 1 M et de 800 mL d'eau R, ajoutez 135 g de phosphate monopotassique R et complétez à 1000 mL avec de l'eau R.

Eau tamponnée. Prélevez 80 mL de solution tampon et complétez à 2000 mL avec de l'eau R.

Solution à 500 ppm de nitrate (NO₃). Dissolvez 0,8154 g de nitrate de potassium R dans 500 mL d'eau tamponnée et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'hydroxyéthylcellulose dans de l'eau tamponnée et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente inférieure ou égale à 1000 mPa·s, prélevez 10,0 mL, 20,0 mL et 40,0 mL de solution à 500 ppm de nitrate (NO₃), complétez à 100,0 mL avec de l'eau tamponnée et mélangez.

Si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente supérieure à 1000 mPa·s, prélevez 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de solution à 500 ppm de nitrate (NO₃), complétez à 100,0 mL avec de l'eau tamponnée et mélangez.

Effectuez les mesures sur chaque solution. Calculez la concentration en nitrates à l'aide de la droite d'étalonnage.

Glyoxal : au maximum 20 ppm.

Dans un tube à essai muni d'un bouchon rodé, introduisez 1,0 g d'hydroxyéthylcellulose et ajoutez 10,0 mL d'éthanol anhydre R. Bouchez le tube et agitez mécaniquement pendant 30 min. Centrifugez. A 2,0 mL de surnageant, ajoutez 5,0 mL de solution de chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R à 4 g/L dans une solution à 80 pour cent V/V d'acide acétique glacial R dans de l'eau R. Agitez pour homogénéiser. Après 2 h, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions, en remplaçant les 2,0 mL de surnageant par 2,0 mL de solution à 2 ppm de glyoxal (C₂H₂O₂) R.

Oxyde d'éthylène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (2.4.25).

Préparation à examiner. Dans un flacon de 5 mL (d'autres flacons peuvent être utilisés conformément aux conditions opératoires correspondantes), introduisez 1,00 g d'hydroxyéthylcellulose et 1 mL d'eau R. La substance gonfle dans l'eau mais ne s'y dissout pas.

Préparation témoin (a). Dans un flacon identique de 5 mL, introduisez 1,00 g d'hydroxyéthylcellulose, ajoutez 0,1 mL de solution d'oxyde d'éthylène R2 refroidie et 0,9 mL d'eau R. La substance gonfle dans l'eau mais ne s'y dissout pas.

Préparation témoin (b). Dans un flacon de 5 mL, ajoutez 0,1 mL d'une solution récemment préparée d'acétaldéhyde R à 10 mg/L, à 0,1 mL de solution d'oxyde d'éthylène R2.

Les flacons sont immédiatement obturés par une membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche d'aluminium ou de téflon et sertie avec une capsule d'aluminium.

Limite :

– oxyde d'éthylène : au maximum 1 ppm.

2-Chloroéthanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (2.2.28).

Préparation à examiner. Dans un flacon de 10 mL (d'autres flacons peuvent être utilisés conformément aux conditions opératoires correspondantes), introduisez 50 mg d'hydroxyéthylcellulose, ajoutez 2 µL de 2-propanol R, fermez le flacon et mélangez.

Préparation témoin (a). Dissolvez 0,125 g de 2-chloroéthanol R et complétez à 50,0 mL avec du 2-propanol R. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du 2-propanol R.

Préparation témoin (b). Dans un flacon identique de 10 mL, introduisez 50 mg d'hydroxyéthylcellulose, ajoutez 2 µL de solution témoin (a), fermez le flacon et mélangez.

Les flacons sont immédiatement obturés par une membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche d'aluminium ou de téflon et sertie avec une capsule d'aluminium.

Colonne :

- dimensions : l = 50 m, Ø = 0,32 mm,
- phase stationnaire : poly(diméthyl)siloxane R (1,2 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 25-35 cm/s.

Rapport de division : 1:10.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

- température d'équilibrage : 110 °C,
- temps d'équilibrage : 20 min,
- température du système d'injection : 115 °C.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	60
	6 - 16	60 → 110
	16 - 31	110 → 230
	31 - 36	230
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 mL.

Temps de rétention : 2-chloroéthanol = environ 7,8 min.

Limite :

- 2-chloroéthanol : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû au 2-chloroéthanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 ppm).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'hydroxyéthylcellulose satisfait à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'hydroxyéthylcellulose.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxyéthylcellulose.

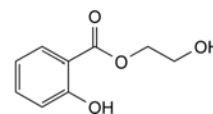
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité apparente, en millipascals-secondes, pour une solution d'hydroxyéthylcellulose à 2 pour cent m/m.

01/2008:1225

HYDROXYÉTHYLE (SALICYLATE D')

Hydroxyethylis salicylas



C₉H₁₀O₄
[87-28-5]

M_r 182.2

DÉFINITION

2-Hydroxybenzoate de 2-hydroxyéthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore ou sensiblement incolore, ou cristaux incolores.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 21 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Préparation : pellicules minces.

Comparaison : salicylate d'hydroxyéthyle SCR.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Limites :

- *somme du sulfate de dermatan et du sulfate de chondroïtine* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : aucun autre pic que celui dû au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine n'est détecté.

Azote (2.5.9) : 1,5 pour cent à 2,5 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 0,100 g d'héparine sodique.

Sodium : 10,5 pour cent à 13,5 pour cent (substance desséchée).

Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23, *Procédé 1*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'héparine sodique dans une solution de *chlorure de césium R* à 1,27 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence (25 ppm, 50 ppm et 75 ppm) à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec une solution de *chlorure de césium R* à 1,27 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 330,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme de composition appropriée (par exemple 11 L d'air pour 2 L d'acétylène par minute).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 30 ppm.

1,0 g d'héparine sodique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 3,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g d'héparine sodique.

Endotoxines bactériennes (2.6.14) : moins de 0,01 UI par Unité Internationale d'héparine, si l'héparine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage de l'activité anti-facteur IIa de l'héparine (2.7.5). L'activité mesurée n'est pas inférieure à 90 pour cent, ni supérieure à 111 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance ($P = 0,95$) de l'activité mesurée ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales d'héparine par milligramme.

01/2015:0337

HYDROXYPROPYLCELLULOSE⁽¹⁾

Hydroxypropylcellulosum

[9004-64-2]

DÉFINITION

Cellulose partiellement O-(2-hydroxypropylée).

Teneur : 53,4 pour cent à 80,5 pour cent de groupes hydroxypropoxy (substance desséchée).

L'hydroxypropylcellulose peut contenir des agents appropriés pour empêcher l'aggrégation des particules, tels que la silice.

◆ **CARACTÈRES**

Aspect : poudre ou granulés blancs ou blanc-jaune, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau froide, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le propylène glycol en donnant des solutions colloïdales, pratiquement insoluble dans l'eau chaude. ◆

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g d'hydroxypropylcellulose dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Déposez 1 mL de solution sur une lame de verre et laissez l'eau s'évaporer. Il se forme une mince pellicule.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).
Comparaison : *hydroxypropylcellulose SCR*.

Ne tenez pas compte de pics éventuels à 1719 cm⁻¹.

◇C. Dans 100 mL d'*eau R* bouillante, introduisez uniformément 1,0 g d'hydroxypropylcellulose. Agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique à barreau de 25 mm de longueur. Dans un vase à précipiter, ajoutez 50 mL de cette solution à 50 mL d'*eau R* et introduisez un thermomètre. Agitez au moyen d'un agitateur magnétique sur une plaque chauffante et augmentez la température à un rythme de 2-5 °C/min. La solution devient trouble ou il se forme un précipité floconneux quand la température est supérieure à 40 °C. La solution redevient limpide après refroidissement. ◇

ESSAI

pH (2.2.3) : 5,0 à 8,0.

Introduisez uniformément 1,0 g d'hydroxypropylcellulose dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* bouillante et agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique.

◆ **Viscosité** (2.2.10) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Introduisez tout en mélangeant une quantité d'hydroxypropylcellulose correspondant à 6,00 g de substance desséchée, dans 150 g d'*eau R* chauffée à 90 °C. Mélangez avec un agitateur à hélice pendant 10 min, placez le flacon dans un bain d'eau glacée et continuez à mélanger dans le bain d'eau glacée pendant 40 min jusqu'à dissolution complète. Ajustez la masse de la solution à 300 g et centrifugez-la pour éliminer les éventuelles bulles d'air. Ajustez la température de la solution à 20 ± 0,1 °C. Déterminez la viscosité à 20 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif et à une vitesse de cisaillement de 10 s⁻¹.

Dans le cas d'un produit de basse viscosité, utilisez une quantité suffisante de substance à examiner pour préparer une solution à la concentration indiquée sur l'étiquette. ◆

Silice : au maximum 0,6 pour cent.

Si l'ajout de silice est mentionné sur l'étiquette et si plus de 0,2 pour cent sont obtenus dans l'essai des cendres sulfuriques, humectez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques avec de l'*eau R* et ajoutez 5 mL d'*acide fluorhydrique R* en petites portions. Évaporez à siccité à 95-105 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Refroidissez et lavez les parois du creuset de platine avec 5 mL d'*acide fluorhydrique R*. Ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R* et évaporez à siccité. Elevez progressivement la température jusqu'à ce que tous les acides soient volatilisés et calcinez à 1000 ± 25 °C. Laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. La différence entre la masse du résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques et la masse du résidu final correspond à la masse de silice dans la substance à examiner.

(1) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

◆ **Métaux lourds** (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'hydroxypropylcellulose satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R. ◆

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'hydroxypropylcellulose.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,8 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxypropylcellulose dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Solution d'étalon interne. A 10 mL d'*o*-xylène R, ajoutez 1,0 mL de méthylcyclohexane R et complétez à 50,0 mL avec de l'*o*-xylène R.

Solution à examiner. A 30,0 mg d'hydroxypropylcellulose (substance desséchée), ajoutez 60 mg d'acide adipique R dans un flacon à réaction de 5,0 mL. Ajoutez 2,00 mL de solution d'étalon interne et 1,0 mL d'acide iodhydrique R. Fermez à l'aide d'un bouchon muni d'un septum. Pesez exactement le flacon à réaction (masse totale avant chauffage). Placez le flacon dans un four ou dans un système de chauffage approprié capable de maintenir la température intérieure à 115 ± 2 °C pendant 70 min, tout en agitant. Laissez refroidir le flacon et pesez exactement (masse totale après chauffage). Si la différence entre la masse totale avant chauffage et après chauffage est supérieure à 10 mg, préparez une nouvelle solution. Après séparation des phases, percez le septum avec une seringue réfrigérée et retirez un volume suffisant de la phase supérieure (solution à examiner).

Solution témoin. Placez 60 mg d'acide adipique R et 2,00 mL de solution d'étalon interne dans un flacon à réaction de 5,0 mL. Ajoutez 1,0 mL d'acide iodhydrique R. Fermez à l'aide d'un bouchon muni d'un septum et pesez exactement. Injectez 25 µL d'iodure d'isopropyle R à travers le septum et pesez à nouveau exactement. Mélangez bien. Après séparation des phases, percez le septum avec une seringue réfrigérée et retirez un volume suffisant de la phase supérieure (solution témoin).

Colonne :

- matériau : silice fondue,
- dimensions : $l = 30$ m, $\varnothing = 0,53$ mm,
- phase stationnaire : poly(diméthyl)siloxane R (3 µm).

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 7 mL/min.

Rapport de division : 1:50.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3	40
	3 - 9	40 → 100
	9 - 12	100 → 250
	12 - 15	250
Chambre à injection		180
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Rétention relative par rapport au méthylcyclohexane (temps de rétention = environ 8 min) : iodure d'isopropyle = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'iodure d'isopropyle et au méthylcyclohexane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

- **répétabilité :** écart type relatif du facteur de réponse pour le pic principal du chromatogramme obtenu au maximum de 2,0 pour cent déterminé sur 6 injections.

Calculez le facteur de réponse *R* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times W_1 \times C}{A_2 \times 100}$$

- A_1 = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- A_2 = surface du pic dû à l'iodure d'isopropyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- W_1 = masse d'iodure d'isopropyle R dans la solution témoin, en milligrammes,
- C = teneur pour cent de l'iodure d'isopropyle R.

Calculez la teneur pour cent *m/m* en groupes hydroxypropoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1,15 \times A_4 \times R \times M_1 \times 100}{A_3 \times W_2 \times M_2}$$

- A_3 = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_4 = surface du pic dû à l'iodure d'isopropyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- R = facteur de réponse,
- M_1 = masse molaire du groupe hydroxypropoxy (75,1),
- M_2 = masse molaire de l'iodure d'isopropyle (170,0),
- W_2 = masse d'échantillon (substance desséchée) dans la solution à examiner, en milligrammes,
- 1,15 = facteur de conversion.

◆ **ÉTIQUETAGE**

L'étiquette indique :

- la viscosité en millipascals-secondes, pour une solution d'hydroxypropylcellulose à 2 pour cent *m/m*,
- dans le cas d'un produit à basse viscosité, la concentration de la solution à utiliser et la viscosité en millipascals-secondes,
- dans les cas appropriés, que la substance contient de la silice. ◆

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligatoire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires. Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hydroxypropylcellulose utilisée comme agent liant, agent viscosifiant ou agent filmogène.

Viscosité (voir Essai).

Degré de substitution (voir Dosage).

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hydroxypropylcellulose utilisée comme agent matriciel dans les comprimés à libération prolongée.

Viscosité (voir Essai).

Degré de substitution (voir Dosage).

Détermination de la taille des particules (2.9.31 ou 2.9.38).

Aptitude à l'écoulement des poudres (2.9.36).

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'acétate d'hydrocortisone.

Limites :

- *impureté C* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
- *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *impuretés B, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *impureté G* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'acétate d'hydrocortisone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'acétate d'hydrocortisone.

Temps de rétention : acétate d'hydrocortisone = environ 10 min.

Calculez la teneur pour cent en $C_{23}H_{32}O_6$ à l'aide de la teneur assignée de l'acétate d'hydrocortisone SCR.

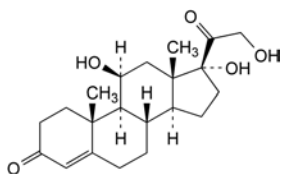
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

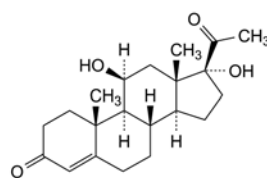
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, G.

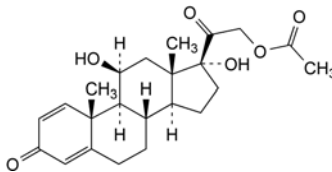
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions 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*) : F.



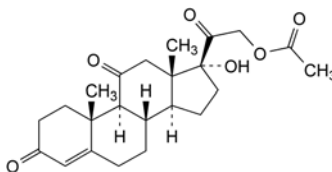
A. 11β,17,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (hydrocortisone),



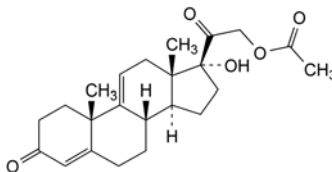
B. 11β,17-dihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (oxénol),



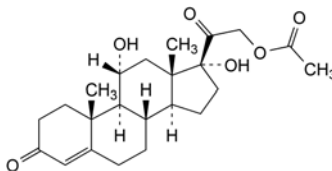
C. acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-diényl (acétate de prednisolone),



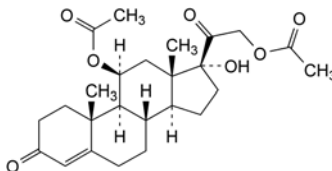
D. acétate de 17-hydroxy-3,11,20-trioxoprégn-4-én-21-yle (acétate de cortisone),



E. acétate de 17-hydroxy-3,20-dioxoprégna-4,9(11)-diényl-21-yle,



F. acétate de 11α,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle (acétate d'épi-hydrocortisone),



G. diacétate de 17-hydroxy-3,20-dioxoprégn-4-ène-11β,21-diyle.

04/2016:2083

HYDROXYPROPYLCELLULOSE FAIBLEMENT SUBSTITUÉE⁽¹⁾

Hydroxypropylcellulosum substitutum humile

[9004-64-2]

DÉFINITION

O-(2-Hydroxypropyl)cellulose faiblement substituée.

(1) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

Teneur : 5,0 pour cent à 16,0 pour cent de groupes hydroxypropoxy (substance desséchée).

◆ CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou blanc-jaune, hygroscopiques.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance se dissout dans une solution diluée d'hydroxyde de sodium en donnant une solution visqueuse. La substance gonfle dans l'eau, dans une solution de carbonate de sodium à 106 g/L et dans une solution d'acide chlorhydrique R à 206 g/L. ◆

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : hydroxypropylcellulose faiblement substituée SCR.

B. Agitez soigneusement 0,1 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée avec 10 mL d'eau R. Elle ne se dissout pas.

C. A la suspension obtenue sous Identification B, ajoutez 1 g d'hydroxyde de sodium R et agitez jusqu'à homogénéisation. Transférez 5 mL de solution dans un récipient approprié, puis ajoutez 10 mL d'un mélange de 1 volume de méthanol R et de 4 volumes d'acétone R et agitez ; un précipité blanc floconneux se forme.

ESSAI

pH (2.2.3) : 5,0 à 7,5.

Répartissez uniformément 1,0 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée sur la surface de 100 mL d'eau exempte de dioxyde de carbone R et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,8 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Appareillage :

- *flacon à réaction* : flacon de 5 mL résistant à la pression, d'une hauteur de 50 mm, d'un diamètre externe de 20 mm et d'un diamètre interne de 13 mm au niveau de l'ouverture, muni d'une fermeture hermétique à la pression de type membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche de polytétrafluoroéthylène et sertie avec une capsule d'aluminium ou un autre dispositif assurant une étanchéité suffisante ;
- *module de chauffage* : module constitué d'un bloc chauffant carré en aluminium percé de trous de 20 mm de diamètre et 32 mm de profondeur afin de pouvoir accueillir les flacons ; le mélange du contenu des flacons est assuré par un agitateur magnétique intégré au module de chauffage ou par un agitateur à mouvement alternatif fonctionnant à environ 100 cycles/min.

Solution d'étalon interne. Solution d'octane R à 30 g/L dans de l'o-xylène R.

Solution à examiner. Pesez 65,0 mg d'hydroxypropylcellulose faiblement substituée et introduisez-les dans un flacon à réaction, puis ajoutez 0,06-0,10 g d'acide adipique R, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'acide iodhydrique R. Obtenez et scellez immédiatement le flacon, puis pesez exactement. Placez sous agitation continue pendant 60 min dans le bloc chauffant réglé de façon à maintenir le contenu du flacon à une température de 130 ± 2 °C ; à défaut de pouvoir utiliser un agitateur magnétique ou un agitateur à

mouvement alternatif, agitez soigneusement le flacon à la main à intervalles de 5 min pendant les 30 premières minutes de chauffage. Laissez refroidir le flacon, puis pesez exactement de nouveau. Si la perte de masse est inférieure à 0,50 pour cent de la masse du contenu du flacon et si aucun signe de fuite n'est détecté, utilisez la phase supérieure du mélange comme solution à examiner.

Solution témoin. Dans un autre flacon à réaction, introduisez 0,06-0,10 g d'acide adipique R, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'acide iodhydrique R. Obtenez et scellez le flacon, puis pesez exactement. Ajoutez 15-22 µL d'iodure d'isopropyle R à travers la membrane, au moyen d'une seringue, puis pesez exactement. Agitez soigneusement le flacon et utilisez la phase supérieure comme solution témoin.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : $l = 30$ m, $\varnothing = 0,53$ mm,
- *phase stationnaire* : poly(diméthyl)siloxane R (3 µm).

Utilisez une précolonne si nécessaire.

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R.

Débit : 4,3 mL/min.

Rapport de division : 1:40.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3	50
	3 - 8	50 → 100
	8 - 12	100 → 250
	12 - 20	250
Chambre à injection		250
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme ou conductivité thermique.

Injection : 1-2 µL de solution à examiner et de solution témoin.

Rétention relative par rapport à l'octane (temps de rétention = environ 8 min) : iodure d'isopropyle = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'iodure d'isopropyle et à l'octane,
- *répétabilité* : au maximum de 2,0 pour cent pour l'écart type relatif pour le rapport de la surface du pic dû à l'iodure d'isopropyle à celle du pic dû à l'octane, déterminé sur 6 injections.

Calculez le rapport Q entre la surface du pic dû à l'iodure d'isopropyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, et le rapport Q_1 entre la surface du pic dû à l'iodure d'isopropyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Calculez la teneur pour cent en groupes hydroxypropoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q \times m_1}{Q_1 \times m} \times \frac{M_1}{M_2} \times 100$$

m_1 = masse d'iodure d'isopropyle dans la solution témoin, en milligrammes,

m = masse de la prise d'essai (substance desséchée), en milligrammes,

M_1 = masse molaire du groupe hydroxypropoxy (75,1),

M_2 = masse molaire de l'iodure d'isopropyle (170,0).

CONSERVATION

En récipient étanche.

potassium R. Agitez pour dissoudre la substance et ajoutez 15 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Obtenez la fiole, agitez, puis maintenez à l'obscurité pendant 15 min en agitant constamment. Ajoutez 5 mL de *chlorure de méthylène R* et une solution de 1 g d'*iodure de potassium R* dans 10 mL d'*eau R* et maintenez à l'obscurité pendant 15 min en agitant constamment. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M*, en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* et mélangez soigneusement. Effectuez un titrage à blanc dans les mêmes conditions.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 4,857 mg de C₁₂H₁₈O₂.

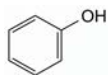
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

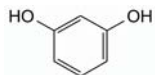
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C, D.

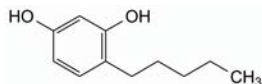
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions 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*) : A, B.



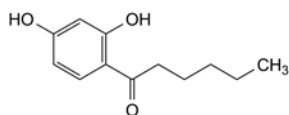
A. phénol,



B. benzène-1,3-diol (résorcinol),



C. 4-pentylbenzène-1,3-diol,



D. 1-(2,4-dihydroxyphényl)hexan-1-one.

01/2016:0348

HYPROMELLOSE⁽¹⁾

Hypromellosum

[9004-65-3]

DÉFINITION

Hydroxypropylméthylcellulose. Ether 2-hydroxypropyl-méthylque de cellulose.

Cellulose partiellement O-méthylée et O-(2-hydroxypropylée).

Teneur : groupes méthoxy (-OCH₃ ; M_r 31,03) et hydroxypropoxy (-OC₃H₆OH ; M_r 75,09) (substance desséchée) correspondant au type d'hypromellose considéré, comme indiqué dans le tableau ci-après.

Type de substitution	Groupes méthoxy (pour cent)	Groupes hydroxypropoxy (pour cent)
1828	16,5 à 20,0	23,0 à 32,0
2208	19,0 à 24,0	4,0 à 12,0
2906	27,0 à 30,0	4,0 à 7,5
2910	28,0 à 30,0	7,0 à 12,0

♦ CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. L'hypromellose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale. ♦

IDENTIFICATION

- A. Dans un vase à précipiter, introduisez 100 mL d'*eau R* et répartissez uniformément à la surface 1,0 g d'hypromellose, en tapotant légèrement le haut du vase si nécessaire pour former une couche régulière. Laissez reposer pendant 1-2 min. La poudre s'agrége à la surface du liquide.
- B. Dans 100 mL d'*eau R* bouillante, introduisez uniformément 1,0 g d'hypromellose. Agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique à barreau de 25 mm de longueur. Il se forme une pâte dont les particules ne se dissolvent pas. Refroidissez cette pâte à 10 °C et agitez avec un agitateur magnétique. Il se forme une solution limpide ou légèrement trouble de consistance variable selon le degré de viscosité.
- C. A 0,1 mL de la solution obtenue dans l'identification B, ajoutez 9 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 90 pour cent V/V. Agitez et chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min, puis refroidissez immédiatement dans un bain de glace. Ajoutez avec précaution 0,6 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 20 g/L, agitez et laissez reposer à 25 °C. Il se développe une coloration rouge, qui vire au pourpre dans les 100 min.
- D. Déposez 2-3 mL de la solution obtenue dans l'identification B sur une lame de verre, sous la forme d'une fine pellicule, et laissez l'eau s'évaporer. Il se forme sur la lame une pellicule cohérente translucide.
- E. Dans un vase à précipiter, introduisez 50,0 mL d'*eau R* et ajoutez 50,0 mL de la solution obtenue dans l'identification B. Plongez un thermomètre dans la solution. Agitez au moyen d'un agitateur magnétique couplé à une plaque chauffante et commencez à chauffer en appliquant un gradient de montée en température de 2-5 °C par minute. Relevez la température à laquelle se manifeste un début d'accroissement de turbidité, qui est appelée température de floculation. La température de floculation est supérieure à 50 °C.

ESSAI

♦ *Aspect de la solution*. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₆ (2.2.2, *Procédé II*).

Dans 50 g d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité d'hypromellose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Laissez refroidir, puis ajustez la masse de la solution à 100 g avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète. ◊

(1) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

pH (2.2.3) : 5,0 à 8,0 pour la solution préparée comme décrit sous Viscosité.

Lisez la valeur du pH 5 ± 0,5 min après immersion de la sonde.

Viscosité : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s (Procédé 1) ; 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s (Procédé 2).

Procédé 1, applicable aux échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s. Pesez une quantité d'hypromellose correspondant à 4,000 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse totale d'échantillon et d'eau à 200,0 g avec de l'eau R chaude. Obturez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 10 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 200,0 g avec de l'eau R froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez la mousse éventuellement formée à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité cinématique ν de la solution par la méthode au tube capillaire (2.2.9). Déterminez séparément la masse volumique ρ (2.2.5) de la solution et calculez la viscosité dynamique η d'après la relation $\eta = \rho\nu$.

Procédé 2, applicable aux échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s. Pesez une quantité d'hypromellose correspondant à 10,00 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse totale de l'échantillon et de l'eau à 500,0 g avec de l'eau R chaude. Obturez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 10 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 500,0 g avec de l'eau R froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez la mousse éventuellement formée à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité (2.2.10) de la solution à 20 ± 0,1 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif.

Appareil : viscosimètre rotatif de type un cylindre et un rotor. Numéro de rotor, vitesse de rotation et facteur multiplicateur : appliquer les conditions spécifiées dans le tableau 0348.-1.

Mettez le mobile en rotation pendant 2 min avant de procéder à la lecture. Laissez s'écouler au moins 2 min entre les mesures. Répétez 2 fois chaque mesure et déterminez la moyenne des 3 valeurs obtenues.

Tableau 0348.-1.

Viscosité nominale* (mPa·s)	Numéro de rotor	Vitesse de rotation (tr/min)	Facteur multiplicateur
600 à moins de 1400	3	60	20
1400 à moins de 3500	3	12	100
3500 à moins de 9500	4	60	100
9500 à moins de 99 500	4	6	1000
99 500 ou plus	4	3	2000

* la viscosité nominale est fondée sur les spécifications du fabricant.

◆ **Métaux lourds** (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'hypromellose satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R. ◆

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g d'hypromellose.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hypromellose.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Appareillage :

- *flacon à réaction* : flacon de 5 mL résistant à la pression, d'une hauteur de 50 mm, d'un diamètre externe de 20 mm et d'un diamètre interne de 13 mm au niveau de l'ouverture, muni d'une fermeture hermétique à la pression de type membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche de polytétrafluoroéthylène et sertie avec une capsule d'aluminium ou un autre dispositif assurant une étanchéité suffisante,
- *module de chauffage* : module constitué d'un bloc chauffant carré en aluminium percé de trous de 20 mm de diamètre et 32 mm de profondeur afin de pouvoir accueillir les flacons ; le mélange du contenu des flacons est assuré par un agitateur magnétique intégré au module de chauffage ou par un agitateur à mouvement alternatif fonctionnant à environ 100 cycles/min.

Solution d'étalon interne : solution d'octane R à 30 g/L dans de l'o-xylène R.

Solution à examiner. Pesez 65,0 mg d'hypromellose et introduisez-les dans un flacon à réaction, puis ajoutez 0,06-0,10 g d'acide adipique R, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'acide iodhydrique R. Obturez et scellez immédiatement le flacon, puis pesez exactement. Placez sous agitation continue pendant 60 min dans le bloc chauffant réglé de façon à maintenir le contenu du flacon à une température de 130 ± 2 °C ; à défaut de pouvoir utiliser un agitateur magnétique ou un agitateur à mouvement alternatif, agitez soigneusement le flacon à la main à intervalles de 5 min pendant les 30 premières minutes de chauffage. Laissez refroidir le flacon, puis pesez exactement à nouveau. Si la perte de masse est inférieure à 0,50 pour cent de la masse du contenu du flacon et si aucun signe de fuite n'est détecté, utilisez la phase supérieure du mélange comme solution à examiner.

Solution témoin. Dans un autre flacon à réaction, introduisez 0,06-0,10 g d'acide adipique R, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'acide iodhydrique R. Obturez et scellez le flacon, puis pesez exactement. Ajoutez 15-22 µL d'iodure d'isopropyle R à travers la membrane, au moyen d'une seringue. Pesez exactement, puis ajoutez de la même manière 45 µL d'iodure de méthyle R et pesez à nouveau exactement. Agitez soigneusement le flacon et utilisez la phase supérieure comme solution témoin.

Colonne :

- *dimensions* : $l = 1,8-3$ m, $\varnothing = 3-4$ mm,
- *phase stationnaire* : terre d'infusaires pour chromatographie en phase gazeuse R (125-150 µm) imprégnée de 10-20 pour cent de poly(diméthyl)siloxane R,
- *température* : 100 °C.

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R ou azote pour chromatographie R (ionisation de flamme) ; hélium pour chromatographie R (conductivité thermique).

Débit : ajusté de façon à obtenir un temps de rétention d'environ 10 min pour l'étalon interne.

Détection : ionisation de flamme ou conductivité thermique.

Injection : 1-2 µL.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : satisfaisante entre les pics dus à l'iodure de méthyle (1^{er} pic), à l'iodure d'isopropyle (2^e pic) et à l'étalon interne (3^e pic).

Calculez les rapports Q_1 et Q_2 entre la surface des pics dus respectivement à l'iodure de méthyle et à l'iodure d'isopropyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, et les rapports Q_3 et Q_4 entre la surface des pics dus respectivement à l'iodure de méthyle et à l'iodure d'isopropyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Calculez la teneur pour cent en groupes méthoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q_1}{Q_3} \times \frac{m_1}{m} \times 21,864$$

Calculez la teneur pour cent en groupes hydroxypropoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q_2}{Q_4} \times \frac{m_2}{m} \times 44,17$$

- m_1 = masse d'iodure de méthyle dans la solution témoin, en milligrammes,
- m_2 = masse d'iodure d'isopropyle dans la solution témoin, en milligrammes,
- m = masse de la prise d'essai (substance desséchée), en milligrammes.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la viscosité nominale en millipascals-secondes (mPa·s),
- le type de substitution.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligatoire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires. Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hypromellose utilisée comme liant, viscosifiant ou agent filmogène.

Viscosité : voir Essai.

Degré de substitution : voir Dosage.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hypromellose utilisée comme agent matriciel dans les comprimés à libération prolongée.

Viscosité : voir Essai.

Degré de substitution : voir Dosage.

Distribution de la masse moléculaire (2.2.30).

Distribution de la taille des particules (2.9.31 ou 2.9.38).

Aptitude à l'écoulement (2.9.36).

Fer (2.4.9) : au maximum 10 ppm.

Dans une ampoule à décanter, dissolvez 1,0 g de méthionine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1*, pendant 3 min à chaque fois. Réunissez les phases supérieures et agitez avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. Utilisez la phase inférieure.

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de méthionine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

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 méthionine.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthionine.

DOSAGE

Dissolvez 0,125 g de méthionine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

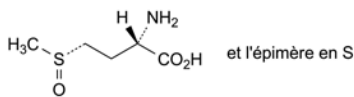
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,92 mg de C₅H₁₁NO₂S.

CONSERVATION

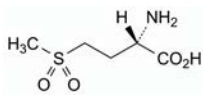
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

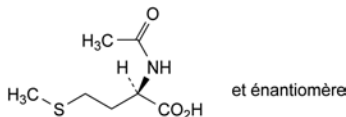
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à un teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de 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*) : A, B, C, D, E.



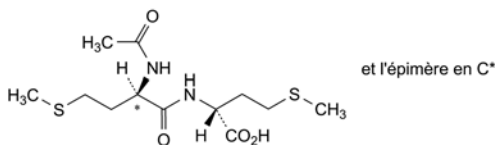
A. acide (2S)-2-amino-4-[(RS)-méthylsulfinyl]butanoïque (sulfoxyde de L-méthionine),



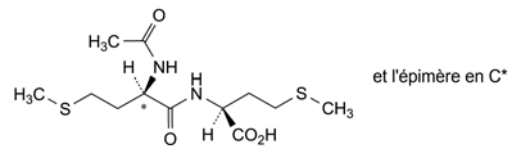
B. acide (2S)-2-amino-4-(méthylsulfonyl)butanoïque,



C. acide (2RS)-2-(acétylamino)-4-(méthylsulfanyl)butanoïque,



D. acide (2R)-2-[[[(2RS)-2-(acétylamino)-4-(méthylsulfanyl)butanoyl]amino]-4-(méthylsulfanyl)butanoïque,



E. acide (2S)-2-[[[(2RS)-2-(acétylamino)-4-(méthylsulfanyl)butanoyl]amino]-4-(méthylsulfanyl)butanoïque.

01/2016:0345

MÉTHYLCELLULOSE⁽¹⁾

Methylcellulosum

[9004-67-5]

DÉFINITION

Cellulose partiellement O-méthylée. Ether méthylique de cellulose.

Teneur : 26,0 pour cent à 33,0 pour cent de groupes méthoxy (-OCH₃; M_r 31,03) (substance desséchée).

♦ CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. La méthylcellulose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale. ♦

IDENTIFICATION

- Dans un vase à précipiter, introduisez 100 mL d'*eau R* et répartissez uniformément à la surface 1,0 g de méthylcellulose, en tapotant légèrement le haut du vase si nécessaire pour former une couche régulière. Laissez reposer pendant 1-2 min. La poudre s'agrége à la surface du liquide.
- Dans 100 mL d'*eau R* bouillante, introduisez uniformément 1,0 g de méthylcellulose. Agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique à barreau de 25 mm de longueur. Il se forme une suspension dont les particules ne se dissolvent pas. Refroidissez cette suspension à 5 °C et agitez avec un agitateur magnétique. Il se forme une solution limpide ou légèrement trouble de consistance variable selon le degré de viscosité.
- A 0,1 mL de la solution obtenue dans l'identification B, ajoutez 9 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 90 pour cent V/V. Agitez et chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min, puis refroidissez immédiatement dans un bain de glace. Ajoutez avec précaution 0,6 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 20 g/L, agitez et laissez reposer à 25 °C. Il se développe une coloration rouge, qui ne vire pas au pourpre dans les 100 min.
- Déposez 2-3 mL de la solution obtenue dans l'identification B sur une lame de verre, sous la forme d'une fine pellicule, et laissez l'eau s'évaporer. Il se forme sur la lame une pellicule cohérente translucide.
- Dans un vase à précipiter, introduisez 50,0 mL d'*eau R* et ajoutez 50,0 mL de la solution obtenue dans l'identification B. Plongez un thermomètre dans la solution. Agitez au moyen d'un agitateur magnétique couplé à une plaque chauffante et commencez à chauffer en appliquant un gradient de montée en température de 2-5 °C par minute. Relevez la température à laquelle se manifeste un début d'accroissement de turbidité, qui est appelée température de floculation. La température de floculation est supérieure à 50 °C.

(1) Cette monographie a fait l'objet du processus d'harmonisation des pharmacopées. Voir Chapitre 5.8. *Harmonisation des pharmacopées*.

ESSAI

◊ **Aspect de la solution.** La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₆ (2.2.2, Procédé II).

Dans 50 g d'eau exempte de dioxyde de carbone R chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité de méthylcellulose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Laissez refroidir, puis ajustez la masse de la solution à 100 g avec de l'eau exempte de dioxyde de carbone R. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète. Conservez la solution à 2-8 °C pendant 1 h avant d'effectuer l'essai.◊

pH (2.2.3) : 5,0 à 8,0 pour la solution préparée comme décrit sous Viscosité.

Lisez le pH après immersion de l'électrode pendant 5 ± 0,5 min.

Viscosité : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s (Procédé 1) ; 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s (Procédé 2).

Procédé 1, applicable aux échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s. Pesez une quantité de méthylcellulose correspondant à 4,000 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse totale d'échantillon et d'eau à 200,0 g avec de l'eau R chaude. Obtenez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 5 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 200,0 g avec de l'eau R froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez la mousse éventuellement formée à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité cinématique ν de la solution par la méthode au tube capillaire (2.2.9). Déterminez séparément la masse volumique ρ (2.2.5) de la solution et calculez la viscosité dynamique η d'après la relation $\eta = \rho\nu$.

Procédé 2, applicable aux échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s. Pesez une quantité de méthylcellulose correspondant à 10,00 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse totale de l'échantillon et de l'eau à 500,0 g avec de l'eau R chaude. Obtenez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 5 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 500,0 g avec de l'eau R froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez la mousse éventuellement formée à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité (2.2.10) de la solution à 20 ± 0,1 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif.

Appareil : viscosimètre rotatif, de type un cylindre et un rotor.

Numéro de rotor, vitesse de rotation et facteur multiplicateur : appliquer les conditions spécifiées dans le tableau 0345.-1.

Tableau 0345.-1.

Viscosité nominale* (mPa·s)	Numéro de rotor	Vitesse de rotation (tr/min)	Facteur multiplicateur
600 à moins de 1400	3	60	20
1400 à moins de 3500	3	12	100

3500 à moins de 9500	4	60	100
9500 à moins de 99 500	4	6	1000
99 500 ou plus	4	3	2000

*la viscosité nominale est fondée sur les spécifications du fabricant.

Mettez le mobile en rotation pendant 2 min avant de procéder à la lecture. Laissez s'écouler au moins 2 min entre les mesures. Répétez 2 fois chaque mesure et déterminez la moyenne des 3 valeurs obtenues.

♦ **Métaux lourds** (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de méthylcellulose satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R. ♦

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g de méthylcellulose.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthylcellulose.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28).

Appareillage :

- *flacon à réaction* : flacon de 5 mL résistant à la pression, d'une hauteur de 50 mm, d'un diamètre externe de 20 mm et d'un diamètre interne de 13 mm au niveau de l'ouverture, muni d'une fermeture hermétique à la pression de type membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche de polytétrafluoroéthylène et sertie avec une capsule d'aluminium ou un autre dispositif assurant une étanchéité suffisante,
- *module de chauffage* : module constitué d'un bloc chauffant carré en aluminium percé de trous de 20 mm de diamètre et 32 mm de profondeur afin de pouvoir accueillir les flacons ; le mélange du contenu des flacons est assuré par un agitateur magnétique intégré au module de chauffage ou par un agitateur à mouvement alternatif fonctionnant à environ 100 cycles/min.

Solution d'étalon interne : solution d'octane R à 30 g/L dans de l'o-xylène R.

Solution à examiner. Pesez 65,0 mg de méthylcellulose et introduisez-les dans un flacon à réaction, puis ajoutez 0,06-0,10 g d'acide adipique R, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'acide iodhydrique R. Obtenez et scellez immédiatement le flacon, puis pesez exactement. Placez sous agitation continue pendant 60 min dans le bloc chauffant réglé de façon à maintenir le contenu du flacon à une température de 130 ± 2 °C ; à défaut de pouvoir utiliser un agitateur magnétique ou un agitateur à mouvement alternatif, agitez soigneusement le flacon à la main à intervalles de 5 min pendant les 30 premières minutes de chauffage. Laissez refroidir le flacon, puis pesez exactement à nouveau. Si la perte de masse est inférieure à 0,50 pour cent de la masse du contenu du flacon et si aucun signe de fuite n'est détecté, utilisez la phase supérieure du mélange comme solution à examiner.

Solution témoin. Dans un autre flacon à réaction, introduisez 0,06-0,10 g d'acide adipique R, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'acide iodhydrique R. Obtenez et scellez le flacon, puis pesez exactement. Ajoutez 45 µL d'iodure de méthyle R à travers la membrane, au moyen d'une seringue, puis pesez exactement. Agitez soigneusement le flacon et utilisez la phase supérieure comme solution témoin.

Colonne :

- *dimensions* : l = 1,8-3 m, Ø = 3-4 mm,
- *phase stationnaire* : terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R (125-150 µm) imprégnée de 10-20 pour cent de poly(diméthyl)siloxane R,
- *température* : 100 °C.

01/2016:0933

Gaz vecteur : hélium pour chromatographie R ou azote pour chromatographie R (ionisation de flamme) ; hélium pour chromatographie R (conductivité thermique).

Débit : ajusté de façon à obtenir un temps de rétention d'environ 10 min pour l'étalon interne.

Détection : ionisation de flamme ou conductivité thermique.

Injection : 1-2 µL.

Conformité du système : solution témoin :

- résolution : satisfaisante entre les pics dus à l'iodure de méthyle (1^{er} pic) et à l'étalon interne (2^e pic).

Calculez le rapport Q entre la surface du pic dû à l'iodure de méthyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, et le rapport Q_1 entre la surface du pic dû à l'iodure de méthyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Calculez la teneur pour cent en groupes méthoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q \times m_1}{Q_1 \times m} \times 21,864$$

m_1 = masse d'iodure de méthyle dans la solution témoin, en milligrammes,

m = masse de la prise d'essai (substance desséchée), en milligrammes.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité nominale en millipascals-secondes.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Certaines des caractéristiques décrites dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité peuvent également figurer dans la partie obligatoire de la monographie dans la mesure où elles constituent également des critères de qualité obligatoires. Dans ce cas, une référence aux essais décrits dans la partie obligatoire est incluse dans la section Caractéristiques liées à la fonctionnalité. Le contrôle des caractéristiques peut contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

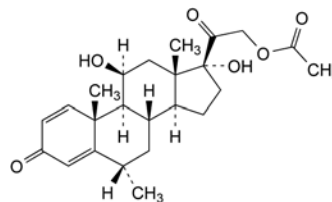
Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la méthylcellulose utilisée comme liant, viscosifiant ou agent filmogène.

Viscosité : voir Essai.

Degré de substitution : voir Dosage.

MÉTHYLPREDNISOLONE (ACÉTATE DE)

Methylprednisoloni acetas



$C_{24}H_{32}O_6$
[53-36-1]

M_r 416,5

DÉFINITION

Acétate de 11 β ,17-dihydroxy-6 α -méthyl-3,20-dioxoprégnane-1,4-diène-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'acétate de méthylprednisolone présente le phénomène du polymorphisme (5.9).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : acétate de méthylprednisolone SCR.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'acétone R, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : + 107 à + 113 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de méthylprednisolone dans de l'éthanol à 96 pour cent R et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution tampon. Mélangez 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique R à 103 g/L, 50 mL d'une solution d'acétate de sodium R à 68 g/L et 150 mL d'une solution de chlorure de potassium R à 37,3 g/L, puis complétez à 1,0 L avec de l'eau R. Mélange de solvants : acétonitrile R, solution tampon (50:50 V/V).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg d'acétate de méthylprednisolone dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Annexe 19 : Cout Excipact

Comparison of IPEA, EXCiPACT™, Rx360 Audit and Certification Programs

IPEA, (International Pharmaceutical Excipients Auditing) was incorporated in 2001 as an independent subsidiary of the International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas (IPEC-Americas) to provide cost effective, high quality audits of the facilities and systems used for the manufacture and distribution of pharmaceutical excipients.

IPEA has been providing independent third party audits of excipient manufacturers, following US Pharmacopeia (USP), General Information Chapter <1078>, and the Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients. The program provides cost benefits for both excipient makers and pharmaceutical users.

In 2008 during a meeting with the FDA's CDER Office of Compliance, FDA asked IPEA to become an ANSI Accredited body operating a product conformity system. IPEA was accredited by ANSI in April 2010 for conformance to ISO/IEC Guide 65. ANSI accreditation enables FDA to recognize the IPEA certification program as a provider of third party assessment. In a meeting with FDA in 2011, CDER Office of Compliance expressed interest in knowing whether IPEA would have sufficient resources to certify excipient manufacturers should the need arise as a result of possible future actions by the Agency. IPEA informed FDA that additional suitable resources have been identified. Implementation of FDASIA by FDA may result in significant demand for third party audit services. IPEA remains the only ANSI accredited program that provides certification to excipient GMP.

IPEA issues certification for substantial conformance to current Excipient GMPs. As part of the certification process, IPEA convenes an ad hoc Certification Board of 4 pharmaceutical industry executives with extensive experience in quality operations at either pharmaceutical or excipient manufacturers. The Board reviews the audit report, CAPA plan, and interviews the audit team and then reaches a decision on Certification.

In addition to the certification program, IPEA has a separate program for the training and qualification of excipient GMP auditors. As such, it has provided auditor training to potential EXCiPACT™ auditors and also conducts public workshops. EXCiPACT™ is a certification scheme for excipient suppliers created by a group of industry representatives from the European Fine Chemical Group (EFCG), International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) Europe, IPEC Americas, European Association of Chemical Distributors (FECC), and Pharmaceutical Quality Group (PQG) that uses an ISO 9001 GMP Annex.

Benefits of IPEA Certification program to industry

The excipient and pharmaceutical industry can benefit from the IPEA certification program through assurance of the conformance of excipient suppliers to GMP requirements without the need for a site audit. The benefit to the excipient supplier is a reduction in their resources to host frequent customer audits and assurance that the excipient GMP audit is conducted against

appropriate GMP conformance expectations. The supplier also has an opportunity to review the certification audit report to assure the accuracy of observations and can provide a corrective action plan if warranted.

The pharmaceutical customer benefits from assuring excipient-supplier GMP conformance without the expense of a site audit. More importantly, the assessment by the IPEA certification auditors, which is more extensive than excipient manufacturers typically allow for a pharmaceutical audit, results in additional confidence in the appropriateness of the excipient GMP quality system. IPEA's annual surveillance audit and biannual recertification assure the excipient site maintains their conformance to GMP. The pharmaceutical user also has an opportunity to review the Certification Audit Report at nominal cost for confirmation of substantial conformance to excipient GMP with approximately 80% of the proceeds used to defray the certification maintenance costs.

The European Commission draft "Guidelines on the Formalized Risk Assessment for Ascertaining the Appropriate GMP for Excipients" describes the assessment of excipient suppliers to be conducted, which then leads to a determination of the Excipient Manufacturer's Risk Profile. The draft guideline further states "Quality system certification or accreditation held by the excipient manufacturer and the standards against which this has been granted should be considered as this may meet the required Good Manufacturing Practices." IPEA is the only accredited organization that issues certification while EXCiPACT ensures that authorized providers of their program meet similar accreditation requirements. Rx360 provides an audit report that apparently would not meet EU accreditation or certification requirements.

Certification to the Upcoming Excipient GMP American National Standard

IPEA is represented on the committee that is currently developing an ANSI standard for excipient GMP. NSF, an ANSI standards development body that includes FDA representation, has organized a committee of experts for this purpose in accordance with ANSI procedures. IPEA will certify conformance to the ANSI excipient GMP standard upon its adoption, possibly late 2013. See IPEA web site for more: <http://ipeainc.com/NSF-IPEC-363-standard>

The table below summarizes the key features of the major audit and certification programs:

	IPEA Certification	EXCiPACT Certification	Rx360 Audit	IPEA Audit Program
GMP Standard	IPEC-PQG	ISO 9001 + GMP Annex based on IPEC-PQG	Excipact (ISO 9001 + GMP Annex based on IPEC-PQG)	IPEC-PQG
Auditor Training/Qualification	IPEA/Yes	IPEA/Yes	Sub-contractor/No	IPEA
Accreditation	ANSI	N/A	None	Not applicable
Certification	Yes – to IPEC standards	Yes – to IPEC standards	No	No
Provider	IPEA	Accredited 3 rd Party Parties	Sub-contractor	IPEA

Audit Report and Findings Reviewed	Yes – by independent IPEA panel; Certified	Yes – certification board review; Certified	No; Qualification left to end user	Yes – IPEA; Qualification left to end user
Audit Duration (one monographed excipient)	4-Days for Certification; 2-days each year	3-Days for Certification	3-Days; report good for 2 years	1-Day; report good for 2 years
Audit Report Provided to Users	Full report plus CAPA	Full report	Full report plus CAPA	Full report plus CAPA
Price of Report	\$750		\$3,500	\$1,500
Cost (one monographed excipient)	~\$24K for certification; \$12K per year thereafter	~\$37K/3 yrs	Cost paid by sponsor companies	~ \$6K Cost paid by sponsor

Application and more information

- Excipient manufacturers can find certification application information on the IPEA web site [application page](#). Applications can be emailed to IPEA ipeainc@aol.com.
- Public disclosure of relevant Policies, Procedures, and Forms can be found on our [Documents page](#).
- [Click for Certification Pricing and Discount Policy](#)

To contact IPEA with questions please call 571-814-3450 or email us at ipeainc@aol.com



Annexe 20 : Questionnaire étude de marché

Etude du marché des éthers de cellulose (pharmaceutique)

Il s'agit d'une étude du marché rentrant dans le cadre d'un PFE à l'Université Virtuelle de Tunis

***Obligatoire**

Nom et prénom: *

Votre réponse

Téléphone:

Votre réponse

Email: *

Votre réponse

Fonction: *

Votre réponse

Nom de l'entreprise *

Votre réponse

Adresse de l'entreprise *

Votre réponse

Appartient à une filiale? *

Sélectionner ▼

Chiffre d'affaires en 2015 en DT: *

Votre réponse

Effectif en 2015: *

Votre réponse

A. Avez-vous des produits qui contiennent des éthers de cellulose ? (Exemples: Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose...) *

- Oui
- Non

Formulaire rempli à 25 %

SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms



Etude du marché des éthers de cellulose (pharmaceutique)

*Obligatoire

Réponse Oui

B.1. Quels sont les 3 principaux éthers de cellulose utilisés ?

*

- Hydroxyethylcellulose (HEC)
- Hydroxypropylcellulose (HPC)
- Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)
- Methylcellulose (MC)
- Ethylcellulose
- Autre :

B.2. a. Les quantités d'hydroxypropylmethylcellulose HPMC envisagées pour les années 2016/2017/2018 en kg? *

Votre réponse

B.2. b. Les quantités d'hydroxypropylcellulose HPC envisagées pour les années 2016/2017/2018 en kg? *

Votre réponse

B.2. c. Les quantités d'Hydroxyéthylcellulose HEC envisagées pour les années 2016/2017/2018 en kg? *

Votre réponse

B.2. d. Les quantités de Methylcellulose MC envisagées pour les années 2016/2017/2018 en kg? *

Votre réponse

B.2. e. Les quantités d'autres dérivés cellulosiques envisagées pour les années 2016/2017/2018 en kg? (si possible, en nommer un)

Votre réponse



B.3. Quel pourcentage de CA est réalisé/prévu avec les produits contenant, entre autres, des éthers de cellulose pour les années 2016, 2017 et 2018 ? *

Votre réponse

B.4. Quels sont les marchés actuels/futurs ciblés avec les produits composés d'éthers de cellulose ? *

Votre réponse

B.5. Quels sont vos fournisseurs d'éthers de cellulose ? *

- Colorcon
- Seppic
- Ashland
- Shin etsu

- VWR
- JRS
- Autre :

B.6. Quel est le prix moyen du kg des éthers cellulosesiques ? (en DT) *

Indiquer le prix de l'éther de cellulose majoritairement acheté

Votre réponse

B.7. Quel est le délai moyen de livraison des commandes ? *

Sélectionner ▼

Formulaire rempli à 50 %

RETOUR

SUIVANT

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

Etude du marché des éthers de cellulose (pharmaceutique)

*Obligatoire

Réponse Non

C.1. Quels sont les autres excipients utilisés pour jouer le rôle de liant/viscosifiant/système matriciel LP ? *

Votre réponse

C.2. Quels sont les fournisseurs principaux de ces matières ? *

Votre réponse

C.3. Quel est le prix moyen du kg de ces matières ? *

Indiquer le prix de l'excipient (équivalent) majoritairement acheté

Votre réponse

C.4. Quel est le délai moyen de livraison des commandes ? *

Sélectionner ▼

C.5. Etes-vous prêt à intégrer nos produits dans vos développements ? *

Oui

- Non
- Autre :

Formulaire rempli à 75 %

RETOUR

SUIVANT



N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms

Etude du marché des éthers de cellulose (pharmaceutique)

Section sans titre

D. Autres recommandations ? pour améliorer l'approvisionnement en éthers de cellulose ?

Votre réponse

100 % : vous avez réussi.

RETOUR

ENVOYER

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation - Clauses additionnelles

Google Forms



Annexe 21 : Évaluation des consommations intermédiaires

	N-1	N	N+1	N+2	N+3
Nombre de personnel	1	11	11	12	13
Qtés produites (kg)	0	0	8088	12828	17592
CA (DT)	0	0	647000	1026200	1407360
CA/Nbre personnel (DT)	0	0	58818	85517	108258

Le rapport CA/Nombre du personnel est en augmentation continue

Rubrique	N-1	N	N+1	N+2	N+3
Fournisseurs/Achats de matières	0	10500	69600	93120	111744
Frais de publicité	0	17500	20500	23415	26397
Loyers : matériel de transport	0	20000	10000	11000	12100
Annuité de crédit bail (cas de leasing camionnette)	0	0	0	0	20000
Frais téléphoniques	1000	6000	6300	6615	7277
Electricité, eau et gaz	0	5000	16000	17600	19360
Assurances	0	1500	15000	15000	15000
Carburant et déplacements	500	2000	4000	4400	4840
Imprimés et fournitures de bureau	100	500	1200	1320	1452
Honoraires : études, expertises (assistance certification)	0	23000	7700	67700	0
Taxes et impôts	0	0	0	0	0
Salaires+charges sociales et patronales	25983	36246	48976	162136	181638
Frais d'entretien : nettoyage, dératization	0	1000	11000	12100	13310
Pièces de rechange	0	0	16500	18150	23595
Frais divers de gestion : uniformes, EPI	0	17000	17850	18743	20617
Remboursement emprunt bancaire	0	0	99612	99612	99612
Total	27583,36	140246	344238	550910	556941

Evolution du cout/kg PF

Rubrique	N-1	N	N+1	N+2	N+3
Fournisseurs/Achats de matières					
Frais de publicité			2,535	1,825	1,501
Loyers : matériel de transport			1,236	0,858	0,688
Annuité de crédit bail (cas de leasing camionnette)			0,000	0,000	1,137
Frais téléphoniques			0,779	0,516	0,414
Electricité, eau et gaz			1,978	1,372	1,101
Assurances			1,855	1,169	0,853
Carburant et déplacements			0,495	0,343	0,275
Imprimés et fournitures de bureau			0,148	0,103	0,083
Honoraires : études, expertises (assistance certification)			0,952	5,278	0,000
Taxes et impôts			0,000	0,000	0,000
Salaires+charges sociales et patronales			6,056	12,640	10,325
Frais d'entretien : nettoyage, dératisation			1,360	0,943	0,757
Pièces de rechange			2,040	1,415	1,341
Frais divers de gestion : uniformes, EPI			2,207	1,461	1,172
Remboursement emprunt bancaire			12,317	7,766	5,662
Total			42,564	42,948	31,659

Les coûts totaux prévus par kg produit augmentent légèrement durant l'année N+2 avant de chuter durant l'année N+3.

Evolution du cout/personne

Rubrique	N-1	N	N+1	N+2	N+3
Fournisseurs/Achats de matières					
Frais de publicité		1591	1864	1951	2031
Loyers : matériel de transport		1818	909	917	931
Annuité de crédit bail (cas de leasing camionnette)		0	0	0	1538
Frais téléphoniques		545	573	551	560
Electricité, eau et gaz		455	1455	1467	1489
Assurances		136	1364	1250	1154
Carburant et déplacements		182	364	367	372
Imprimés et fournitures de bureau		45	109	110	112
Honoraires : études, expertises (assistance certification)		2091	700	5642	0
Taxes et impôts		0	0	0	0
Salaires+charges sociales et patronales		3295	4452	13511	13972
Frais d'entretien : nettoyage, dératisation		91	1000	1008	1024
Pièces de rechange		0	1500	1513	1815
Frais divers de gestion : uniformes, EPI		1545	1623	1562	1586
Remboursement emprunt bancaire		0	9056	8301	7662
Total		12750	31294	45909	42842

Les coûts totaux par personne sont en augmentation entre N et N+2 et baissent légèrement durant l'année N+3.

Annexe 22 : FOPRODI



Les demandes pour le bénéfice des avantages accordés aux nouveaux promoteurs et à la PME doivent être transmis à l'Agence de Promotion de l'Industrie par l'intermédiaire d'une banque (pour la dotation) ou d'une SICAR (pour la participation) conventionnée pour la gestion du FOPRODI.

Les dossiers doivent comporter :

- Une lettre d'accompagnement de la banque ou de la SICAR précisant les avantages sollicités
- 03 Fiches individuelles du promoteur dûment remplies et 03 engagements pour la gestion à plein temps du projet signés par le promoteur (signature légalisées) pour le cas des nouveaux promoteurs
- Les accords de financement bancaires en cours de validité conformément au schéma de financement retenu par la SICAR ou la banque intermédiaire
- Le curriculum vitae du promoteur pour les nouveaux promoteurs
- Copies des diplômes et des attestations de stage et de travail pour les nouveaux promoteurs
- Une copie de l'Attestation de Dépôt de Déclaration délivrée par l'API (ADD)
- Une étude technico-économique comprenant notamment les schémas d'investissement et de financement, l'aperçu sur le marché, le procédé de fabrication, l'étude de rentabilité financière et le calendrier de réalisation et toutes les pièces justificatives relatives aux différents postes d'investissement ci après :

1-Terrain : Fournir l'une des pièces ci-après :

- Copie du titre de propriété
- Contrat d'achat enregistré par l'administration fiscale
- Lettre d'affectation du terrain par l'AFI Promesse de vente
- Autres pièces justifiant la propriété du terrain

2-Génie civil : Joindre au dossier :

- Plan du génie civil et devis établis par un architecte
- Expertise des bâtiments existants avec les plans et photos des locaux, s'il y a lieu
- Autorisation de bâtir, s'il y a lieu
- Le plan d'implantation des équipements (Lay out), s'il y a lieu

3-Aménagement :

- Devis estimatifs, qualitatifs et quantitatifs concernant les dépenses à engager
- Des explications doivent être fournies sur certaines dépenses spécifiques (ex: revêtements spéciaux des murs et du sol, plate forme, silos de stockage.....).



4-Equipements :

Pour les équipements neufs:

- Factures proforma auprès de fournisseurs d'équipements précisant les caractéristiques Techniques.

Pour les équipements usagés :

- Factures ou contrat d'achat enregistré.
- Expertise effectuée par l'un des centres techniques sectoriels sur l'état et la valeur des Équipements (**fournir l'original**)

Seuls les équipements en bon ou assez bon état seront retenus

5 - Matériel de transport :

- Factures proforma

Le matériel de transport doit être acquis à l'état neuf, seuls les véhicules utilitaires (2 portes) sont retenus dans l'évaluation de l'investissement.

6- Frais d'approche et divers (FAD) : Fournir

- Devis estimatifs ou factures des différentes rubriques des frais d'approche et divers.

Les FAD comprennent à titre indicatif :

- Frais d'études
- Assistance technique*
- Droits et taxes à l'importation
- Intérêts intercalaires
- Frais de transit et d'assurance
- Mobilier de bureau
- Formation
- Risque de change

7- Assistance Technique*

- Un devis pour chaque action d'assistance technique
- Une fiche de description de l'action mentionnant l'intitulé, le contenu, le coût et le nombre d'hommes/jours.

8- Investissements immatériels (I.I)

- Un devis pour chaque investissement immatériel
- Une fiche de description de l'action pour chaque I.I mentionnant l'intitulé de l'action, le coût et le nombre d'hommes/jours, la description de l'action ainsi que les résultats attendus de l'action

9- Investissements technologiques prioritaires (I.T.P)