

Université de Bouira
Akli Mohand Oulhadj



جامعة البويرة
أكلي محمد أولحاج

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Akli Mohand Oulhadj (Bouira)

Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés

MEMOIRE DU PROJET DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention de Diplôme Mastèr en
« Génie des procédés »

Option :

« Génie pharmaceutique »

Présenté par :

DJEDDI RACHDA & BOUAOUD AMIRA

THEME

**Processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des
gélules de classe pharmacothérapeutique neuroleptiques :**

Cas de SULPUREN ® 50mg

Remis le 02/06/2017

Devant le jury composé de :

Mme L.ARBIA	Maitre assistant	A	UAMO, Bouira	Présidente
Mme E. SOLTANI	Maitre assistant	A	UAMO, Bouira	Promotrice
Mme R. GHERNOUS	Maitre assistant	A	UAMO, Bouira	Examinatrice

REMERCIEMENT

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre promotrice Mme : E.SOLTANI, pour son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

A l'issue de notre stage nous tenons à remercier tous les personnels de l'EPE PHRMAL, FILIALE DU GROUPE SAIDAL, pour leur orientation et accueil sympathique.

Nous tenons à remercier Monsieur TOBBAL MOHAMED GAHNI, Assistant Analyse et synthèse, de nous avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail et du temps qu'il nous accordé.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

*Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.
Merci à tous et à toutes.*

DEDICACES

*Je dédie ce travail à mes parents,
qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur
soutien tout au long de mes études,
sans eux ce travail n'aurait jamais vu le jour*

A Ma sœur ZOULIKHA

A mes frère SAID, MOUH

A mes amis : Marwan , Sabrina

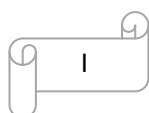
Amira bouaoude

Sommaire

Sommaire.....	I
Liste des abréviations.....	II
Liste des figures.....	III
Liste des tableaux.....	IV
Introduction	01

CHAPITRE I : Généralités sur les médicaments et les gélules

I. Notions essentielles sur le médicament et le Contrôle de qualité	02
I. 1. Définition du médicament.....	02
I.1.2 .Les éléments constitutifs du médicament	02
I.1.3 .Forme pharmaceutique et voie d'administration.....	02
I.1.4 .Classification des médicaments.....	03
I.2. Contrôle de qualité	04
I.2.1. Définition de contrôle de qualité.....	05
I.2.2. Définition de la qualité	05
I.2.3. Le but du contrôle de qualité	05
I.2.4. Contrôle de qualité d'un médicament.....	05
I.2.5. Contrôle microbiologique d'un médicament.....	06
I.2.6. Assurance de qualité.....	06
I.2.7. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)...	07
I.2.8. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	07
I.2.9. Autorisation de mise sur la marche	08
II. Généralités sur les gélules	09
II.1. Définition des gélules	09



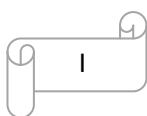
II.2. Définition de gélatine.....	10
II.3. Composition des gélules.....	10
II.4.Fabrication des gélules dans l'industrie.....	10
II.5. Remplissage des capsules.....	12
II.6.Mise en gélule.....	14

CHAPITRE II : Les neuroleptiques

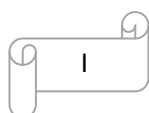
II.1.Introduction	15
II.2.Historique	15
II.3. Définition d'un neuroleptique	16
II.4.Classification des neuroleptiques	17
II.4.1. Classification selon les effets cliniques	17
II.4.2. Classification selon la structure chimique	19
II.4.2.1.Les neuroleptiques de première génération	19
II.4.2.2. Les neuroleptiques de seconde génération	20
II.5. Caractéristiques des Neuroleptiques atypiques.....	21
II.6. Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques	21
II.7. Risque lié à la consommation de neuroleptiques	22
II.8. Impact de la consommation de neuroleptiques, en situation réelle de prescription.....	22
II.9. Comment ça marche	24

CHAPITRE III : Matériel et méthodes.

Site de production de Dar El Beida.....	24
Présentation du médicament SULPUREN® 50mg	24



Descriptions de la molécule	25
Composition de SULPUREN®	25
Indication et Contre-indications	26
Posologie.....	26
Précautions d'emploi	26
Effets indésirables.....	26
III.1 Matériel	27
III.2.1. Procédé de fabrication des gélules de SULPUREN® 50mg.....	27
1. Les différents étapes de fabrication.....	27
2. Mise en Gélule	28
3. Conditionnements.....	28
III.2.2. Technique de prélèvement.....	29
III.2.2.1. Prélèvement des matières premières et produits finis.....	30
Prélèvement de l'eau purifiée	30
Prélèvement des matières solides	30
Prélèvement de produit fini	30
III.2.3. Contrôle physicochimique	31
III.2.3.1. Contrôle physicochimique de la matière première.....	31
III.2.3.1.1 Principe actif (SULPIRIDE).....	31
A. Caractère organoleptique	32
B. Identification	32
C. Essai.....	33
III.2.3.1. 2 Contrôle des excipients	36
Lactose monohydrate	36

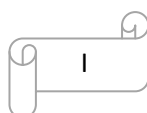


Stéarate de magnésium	39
III.2.3.3. Contrôle en cours de la mise en gélule	40
Contrôle de l'humidité.....	40
Contrôle de la Longueur.....	40
III.2.3.4. Contrôle physicochimique du produit fini	41
III.2.3.5. Contrôle microbiologique.....	46

CHAPITRE IV : Résultats et discussions

IV.1. Résultats du contrôle physico-chimique.....	50
IV.1.1. Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première	50
IV.1.2. Résultats de contrôle des excipients.....	55
IV.1.2.1. Lactose monohydrate.....	55
IV.1.2.2. Stéarate de magnésium.....	56
IV.1.3. Résultats en cour de la mise en gélule.....	57
IV.1.4. Résultats du contrôle physico-chimique en cour de fabrication.....	58
IV.1.4.1. Sur les grains.....	58
IV.1.4.2. Sur les gélules.....	59
IV.1.5. Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini SULPUREN® 50mg.	62
IV.2. Résultats du contrôle microbiologique.....	66
IV.2.1. Résultats du contrôle microbiologique de lactose monohydrate.....	66
IV.2.2. Résultats du contrôle microbiologique de produit fini.....	67
Conclusion.....	69
Bibliographie.....	70

Annexes



Liste des abréviations

°C : degré Celsius.

AA : Antipsychotique atypique.

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DGAT : Dénombrement des germes aérobie totaux.

DMLT : Dénombrement des moisissures, levures total.

Eau P : Eau purifiée

IR : Infra rouge.

ISO : International organisation for standardisation.

M : Molarité.

MCA : Macconkey gélose.

NL : Neuroleptique.

OMS : Organisation mondiale de la Santé.

PA: Principe Actif.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.

PF : Produit Fini.

Ph. EUR : Pharmacopée Européenne.

PPM : Partie par million.

R : Concentrée.

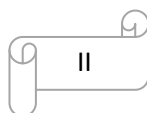
R1 : Dilué une seule fois.

R2 : Dilué deux fois.

RS : Référence Standard.

SA : Soja Agar.

SAB : Sabouraud.



Liste des abréviations

SCR : Substance chimique de référence.

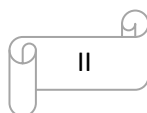
TAS : Gélose aux peptones de caséine et de soja.

TSB : liquide aux peptones de caséine et de soja.

UFC : Unité formant une colonie.

UV : Ultra-violet.

µm: Micro mètre.



Liste des figures

Figure I.2 : Schéma de Remplissage des capsules.....	14
Figure II.1 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes.....	19
Figure II. 2: Mécanisme d'action d'un neuroleptique.....	23
Figure III.1 : Boîte de gélule SULPUREN® 50 mg.....	24
Figure III.2 : Structure chimique de sulpiride.....	25
Figure III.3 : Composition de SULPUREN.....	25
Figure III.4: Photo représentant l'Appareil de délitement type ERWKA ZT 32à2 post.....	43
Figure III.5: Photo représentant un Dissolu test PHARMATEST (PTUS 300) avec pompe péristaltique.....	45
Figure III.6: SULPURENE gélule.....	49
Figure III.7: SULPURENE graine.....	49
Figure III.8 : SULPURENE dans la solution tampon peptone au chlorure de sodium.....	49
Figure IV.1 : Résultats de recherche d' <i>Escherichia coli</i>	67
Figure IV.2 : Résultats de dénombrement des germes aérobies viables totaux.....	68
Figure IV.3 : Résultats de dénombrement des moisissures et levures totaux.....	68

Liste des tableaux

Tableau I.1: Formes galéniques les plus courantes.....	02
Tableau III.1 : Résumé des contrôles physico-chimique effectué sur PA.	31
Tableau III.2 : Contrôle physicochimique effectué sur lactose monohydrate.....	36
Tableau III.3 : Contrôle physicochimique effectué sur Stéarate de magnésium.....	37
Tableau III.4: L'analyse pharmaco technique est effectuée en cours de la mise en gélule...	40
Tableau III.5 : Résumé des contrôles physico-chimique effectué sur le produit fini.....	41
Tableau III.6 : Résumé des contrôles microbiologique effectue sur le produit fini.....	47
Tableau IV.1 : Résultats du test visuel de la matière première (SULPIRIDE).....	50
Tableau IV.2 : Résultats du test de solubilité de la matière première (SULPIRIDE).....	50
Tableau IV.3 : Résultats du test d'identification de la matière première (SULPIRIDE).....	51
Tableau IV.4 : Résultats du test d'identification de (SULPIRIDE) par CCM.....	52
Tableau IV.5 : Résultats de l'aspect de la solution de la matière première (SULPIRIDE)....	52
Tableau IV.6 : Résultats de chlorure sur la matière premier (SULPIRIDE).....	52
Tableau IV.7 : Résultats du test de fer sur la matière première (SULPIRIDE).....	53
Tableau IV.8 : Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première (SULPIRIDE) 1 ^{er} essais.....	53
Tableau IV.9 : Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première (SULPIRIDE) 2 ^{ème} essais.....	53
Tableau IV. 10 : Résultats du dosage par potentiomètre de la matière première (SULPIRIDE) 1 ^{er} essais.....	54
Tableau IV.11 : Résultats du dosage par potentiomètre de la matière première (sulpiride) 2 ^{ème} essais.....	54
Tableau IV.12 : Résultats du contrôle physico-chimique de lactose monohydrate.....	55

Liste des tableaux

Tableau IV.13 : Résumé des résultats des tests physicochimique de stéarate de magnésium.....	56
Tableau IV.14 : Résultat de l'humidité en cour de mise en gélule.....	57
Tableau IV.15 : Résultat du temps de désagrégation en cour de mise en gélule.....	57
Tableau IV.16 : Résultat du l'aspect et de pois moyen, longueur en cour de mise en gélule.....	58
Tableau IV.17 : Résultats du test visuel des grains.....	59
Tableau IV.18 : Résultat de dosage de grain par spectrophotométrie.....	59
Tableau IV.19 : Résultats du test visuel des gélules.....	59
Tableau IV.20 : Résultats du poids moyen des gélules	60
Tableau IV.21 : Résultats d'uniformité de masse des gélules	60
Tableau IV.22 : Résultats du temps de désagrégation des gélules.....	61
Tableau IV.23 : Résultat spectrophotométrie UV sur les gélules.....	61
Tableau IV.24 : Résultat de dosage des gélules par spectrophotométrie.....	61
Tableau IV.25 : Résultats du test visuel du produit fini.....	62
Tableau IV.26 : Résultats d'identification (a).....	62
Tableau IV.27 : Résultats d'identification (b).....	62
Tableau IV.28 : Résultats de spectrophotométrie UV.....	63
Tableau IV.29 : Résultats de dosage de produit fini par spectrophotométrie.....	63
Tableau IV.30 : Résultats d'uniformité de masse du produit fini.....	63
Tableau IV.31 : Résultats du poids moyen du produit fini.....	64
Tableau IV.32 : Résultats du temps de désagrégation de produit fini.....	64
Tableau IV.33 : Résultats du test de dissolution du produit fini.....	65

Liste des tableaux

Tableau IV.34 : Résultats du contrôle microbiologique de lactose monohydrate.....66

Tableau IV.35 : Résultats du contrôle microbiologique de la gélule (SULPUREN[®] 50mg).....67

Introduction

L'industrie pharmaceutique a pour but de faire du profit en inventant, développant et commercialisant des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

La production des médicaments est mise à de nombreuses exigences notamment sur la qualité. Pour cela, l'industrie pharmaceutique doit avoir un système d'assurance de qualité performant qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché.

La qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients, elle se définit par la maîtrise de l'ensemble de paramètres et propriétés qui permettent d'assurer la sécurité des patients, et amener le médicament à un niveau des exigences satisfaisantes. La maîtrise du contrôle physicochimique, pharmaco technique, microbiologique dans l'industrie pharmaceutique reste une préoccupation constante et s'inscrit dans le contexte général de l'efficacité et de la sécurité des médicaments.

Cependant les missions assignées au contrôle ont évolué, elles sont présentes tout au long de la chaîne de production pour répondre aux exigences réglementaires.

Ce travail a été envisagé au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL sur SULPUREN[®] 50mg, dans le cadre du contrôle de son qualité physicochimique et microbiologique. Ce mémoire s'articule principalement sur deux parties, la première partie consiste à une étude bibliographique, elle comporte un couple de chapitres, le premier chapitre, on s'intéresse à donner quelques connaissances concernant les médicaments en général et les gélules et le deuxième chapitre est consacré sur les classes thérapeutiques des neuroleptiques.

La suivante partie consiste en une étude expérimentale subdivisée en deux sous-chapitres. Le premier sous-chapitre comporte les méthodes et matériel, utilisé pour les différentes étapes de la chaîne de préparation de gélules SULPUREN.

Enfin, le deuxième sous-chapitre discute les résultats obtenus dans cette étude.

CHAPITRE I :
Généralités

I. Notions essentielles sur le médicament et contrôle de qualité

I.1. Définition du médicament

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » par: «On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »[01].

I.1.2. Les éléments constitutifs du médicament

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

a. Principe actif (P.A)

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [02]. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs Terme équivalent : substance active [03].

b. Excipient ou adjuvant

Les excipients est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation [02].

I.1.3. Forme pharmaceutique et voie d'administration

La forme galénique désigne la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament (Tableau I.1).

Tableau.1: Formes galéniques les plus courantes [04].

Voie d'administration	Forme pharmaceutique
Orale	Comprimés, gélules, solution ou suspension aqueuse
Parentéral	Solution aqueuse
Rectal	Suppositoires
Vaginal	Comprimés, solutions aqueuses
Ophthalmique	Solutions aqueuses
Percutané	Pommades et solutions
O.R.L	Solutions aqueuses pulvérisé ou non

I.1.4. Classification des médicaments

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes. Il y a de nombreuses façons de classer les médicaments. Voici les plus importantes [05].

a. Les classifications utilisées en médecine

➤ Classement par DCI (dénomination commune internationale)

Un médicament est classé selon son (ou ses) principes actifs. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde et quel que soit le nom de marque qu'il porte. La DCI a servi de base pour de nombreux médicaments génériques.

➤ Classement par action thérapeutique

On appelle cela les "Familles pharmaco-thérapeutiques". Par exemple les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, etc. qui sont classés dans la spécialité "Psychiatrie".

b. Classification selon les modes d'achats

Il existe aussi d'autres façons de classement des médicaments :

➤ Les médicaments "éthiques"

Qui sont vendus en pharmacie uniquement sur présentation de l'ordonnance du médecin.

➤ **Les médicaments OTC (Over the counter)**

Vendus directement sans qu'une ordonnance du médecin soit nécessaire. Ces médicaments OTC sont également souvent appelés "médicaments d'automédication". Les médicaments en automédication comprennent d'une part les médicaments OTC, mais aussi les médicaments contenus dans la pharmacie familiale. Cette dernière étant souvent le réceptacle des médicaments prescrits non utilisés, elle peut être très dangereuse si elle est mal utilisée.

c. Classification selon le brevet

➤ **Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux »**

Princeps signifie « le premier » en latin ; le médicament princeps est le médicament original, le produit de référence [06].

➤ **Les médicaments génériques**

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées [07].

I.2. Contrôle de qualité

Lors du processus de fabrication, plusieurs méthodes de contrôle de qualité ont été exigées à toutes les étapes de la fabrication et cela des matières premières jusqu'à produit fini.

La réglementation pharmaceutique fait l'obligation aux industriels de mettre un système d'assurance de la qualité et d'appliquer les règles définies dans les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F). A fin d'assurer un produit de qualité, de sécurité et d'efficacité [08].

I.2.1. Définition de contrôle de qualité

Le contrôle de qualité est l'ensemble d'opérations qui permettent de vérifier qu'un lot fabriqué répond aux critères auparavant selon des monographies appropriés et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées par la monographie.

Le contrôle de la qualité regroupe les activités de contrôle physiques, Chimiques et microbiologiques. Ainsi que le contrôle du dossier de lot de médicament [08].

I.2.2. Définition de la qualité

Selon la norme ISO, la qualité est : « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites [09].

I.2.3. Le but du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité consiste à déceler les différents types d'erreurs, dépassant les limites jugées raisonnables, de manière à en corriger les causes ou les prévenir.

En général, dans tous les laboratoires d'analyse, le contrôle de qualité permet de vérifier le fonctionnement des appareils, la manipulation ainsi que la précision et l'exactitude d'une technique, afin d'éviter qu'un résultat faux ne soit rendu, ce qui porte atteinte à la santé des patients et la renommée du laboratoire [10].

I.2.4. Contrôle de qualité d'un médicament

Le contrôle pharmaceutique concerne la gestion correcte de l'échantillon, de sa réception par le laboratoire jusqu'à l'émission du bulletin des résultats, car les résultats d'analyse sont maintenus et de plus en plus dans l'avenir des outils permettant des prises de décision [11].

Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et à comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies [08].

a. Contrôle physicochimique

Il s'agit essentiellement, de l'étude des propriétés physicochimique du principe actif, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament [08].

Il aura pour rôle de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier de la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage [12].

b. Contrôle microbiologique

Les principes généraux d'assurance de la qualité s'appliquent au laboratoire microbiologique, dont l'objectif de contrôle microbiologique et de garantir certaine sécurité hygiénique, ou il dépend des microorganismes [13].

Ces microorganismes et les produits à niveau de contamination maîtrisés imposant des conditions particulières d'environnement, de manipulation et de contrôle [08].

I.2.5. Contrôle microbiologique d'un médicament

➤ **Définition**

Le contrôle microbiologique des produits pharmaceutiques ou des matières premières est un élément primordial de leur aptitude à satisfaire le consommateur (en matière de sécurité).

Quelque soit le produit concerné, les conditions de sa production et celles de sa transformation ou de sa distribution ont un effet sur l'assurance de la qualité [14].

➤ **But**

Garantir une bonne qualité hygiénique et marchante du produit fabriqué, et minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication [15].

I.2.6. Assurance de qualité

Dans l'industrie pharmaceutique on appelle « assurance de la qualité » un ensemble des mesures prises dans la recherche et développement, le contrôle de la qualité, la production, l'entreposage, le distribution ainsi que l'information destinée aux médecins et aux malades pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [16].

Il est impératif de rappeler qu'en industrie pharmaceutique, l'assurance qualité n'a pas pour objectif d'augmenter la qualité. Le niveau de la qualité est établi une fois pour toutes, c'est celle du prototype qui est fixée dans la période de conception. Autrement dit, l'assurance de la qualité ne modifie en principe pas la moyenne mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype, en garantissant une plus grande régularité et, par conséquent, une plus grande fiabilité. Ainsi pour pouvoir garantir la conformité au dossier d'AMM de chaque unité fabriquée, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et efficacement contrôlé [17].

I.2.7. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F)

Il s'agit des éléments de l'assurance de la qualité. Les B.P.F garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché [02].

Le but des bonnes pratiques de fabrication est de régir la fabrication des produits pharmaceutiques, mais certains de leurs éléments peuvent être appliqués par les distributeurs.

Elles sont donc à la base des inspections effectuées par l'organe de réglementation pharmaceutique [18].

I.2.8. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Dans un laboratoire d'analyse médicale et/ou biologique, l'assurance de qualité englobe toutes les étapes pour assurer la réalisation des résultats.

Cette exigence concerne toutes les procédures scientifiques et techniques des investigations du laboratoire [19].

Les **BPL** exigent que :

- La réglementation sur les produits chimiques est instaurée par les autorités compétentes ou prévenir les risques pour la santé et l'environnement.
- Elle est basée sur les nécessité d'une évolution des produits chimiques qui s'appuie sur les données s'essais de sécurité en laboratoire.

Les **BPL** englobent :

- Le contrôle de qualité.
- Le personnel.
- La documentation.
- Les locaux et les équipements.
- Les prélèvements et échantillonnage.
- Les études de stabilités.
- Les méthodes d'analyses et validations.

I.2.9. Autorisation de mise sur la marche

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- pharmaceutique (galénique et analytique)
- toxicologique
- pharmacologique
- clinique

Il doit être présenté au format européen « CTD » (*Common technical development*).

Le premier, le dossier pharmaceutique, a pour objectif de définir le médicament, de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini.

Il comprend, par conséquent, les éléments suivants :

- Composition qualitative et quantitative
- Description du procédé de fabrication
- Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis
- Contrôles des produits finis
- Description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Du fait que chaque médicament est un cas particulier, des explications doivent être données pour justifier les choix qui ont conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications reposent essentiellement sur les données des recherches antérieures faites sur le produit, dont en particulier les études galéniques et analytiques approfondies dites de préformulation, réalisées au cours de la période de conception. Au cours de ces études, il est tenu compte des recherches faites pour l'établissement des autres parties du dossier d'AMM (pharmacocinétique, biodisponibilité et marge thérapeutique) ainsi que des contraintes réglementaires, technologiques et économiques.

Un point très important à retenir

Les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des *unités du lot prototype*, d'où l'importance de décrire ce dernier avec précision pour pouvoir le reproduire. En routine, c'est-à-dire sur chaque lot de fabrication, ce sont des essais de substitutions physicochimiques qui permettent de vérifier la qualité constante du médicament [20].

II. Généralités sur les gélules

Les gélules sont utilisées dans la pharmacie depuis les années 1840. Ces formes sont intéressantes pour masquer le goût ou l'odeur désagréable de certains principes actifs.

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle de forme ou de capacité variable, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. En poudre ou sous forme de granules ou plus rarement sous forme d'une solution [21].

Elles représentent l'avantage, si elles ne sont pas Gastro-résistantes, de pouvoir être ouvertes et mélangées à l'alimentation ou à un liquide pour en faciliter l'administration [22].

II.1. Définition des gélules

Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique.

La où les substances actives, généralement sous forme solide sont introduites dans l'une des deux parties puis la seconde est emboîtée sur la première.

La gélule est donc une forme d'utilisation facile aussi bien pour les professionnels de santé que pour les patients.

Elle peut éventuellement être ouverte après vérification de la composition de contenu et de l'enveloppe et donc uniquement après l'avis d'un professionnel de santé.

Elle est limitée par sa taille et elle n'est pas adaptée à un volume de poudre avec trop important [23].

II.2. Définition de gélatine

La gélatine est une substance protéique pure. Elle est obtenue généralement par hydrolyse acide partielle (type A) ou hydrolyse alcaline partielle (type B) des fibres du collagène 63, Comme elle peut être constituée par un mélange des deux types

La gélatine peut couvrir une gamme de produits possédant des propriétés différentes [24].

II.3. Composition des gélules

Le contenant de la gélule (l'enveloppe) et son contenu seront brièvement décrits :

- le contenant (l'enveloppe) : la présence des ingrédients de l'enveloppe doit être justifiée, ainsi que leur quantité et leur grade. La sélection de la taille et de la forme doit être déterminée en fonction de la formulation et de l'équipement utilisé. Le besoin d'identification de la gélule doit être discuté, en termes de couleur ou d'impression. La couleur a un rôle important dans l'observance du patient.

En l'occurrence, la couleur de la gélule devrait être définie en fonction de son activité thérapeutique

- le contenu : la compatibilité de l'enveloppe avec le contenu de la gélule doit être établie. La nature hygroscopique de la formule doit être déterminée : une formule hygroscopique peut attirer l'eau de l'enveloppe de la gélule, ce qui peut impacter le principe actif (dégradation, polymorphisme), la formule (diminution du taux de dissolution) et la gélule (fragilité augmentée) [25].

II.4. Fabrication des gélules dans l'industrie

Les principales opérations rencontrées lors de la fabrication industrielle de gélules constituées de deux parties sont les suivantes :

a. Préparation d'une solution de gélatine : (30 - 40% m/m) contenant l'ensemble des additifs (colorants, pigments, conservateurs...) réalisée en dissolvant cette dernière dans de l'eau déminéralisée chauffée à 60 – 70 C°. La viscosité de la solution ainsi préparée influencera l'épaisseur de la paroi de la capsule.

b. Trempage de moules : en acier inoxydable dans la solution de gélatine préparée précédemment. Les moules de la coiffe et du corps ont la même forme générale, le corps étant le plus long des deux. Le diamètre intérieur de la coiffe est légèrement supérieur à celui du corps de sorte qu'il permette un emboîtement aisé des deux parties l'une dans l'autre.

c. Séchage du film de gélatine : obtenu à la surface des moules suite au passage de grands volumes d'air (22 – 28 C°) à humidité contrôlée. Un séchage excessif du film de gélatine conduirait à des ruptures de celui-ci. C'est pourquoi, il est souhaitable que les films de gélatine renferment 15 à 18 % d'eau lors de leur séparation des moules et 13 à 16 % dans leur forme finale.

d. Démoulage et découpage de la cupule : obtenu à la longueur requise. Les enveloppes des capsules sont détachées des moules grâce à la présence de dents métalliques douces situées autour de chacune des tiges des moules. Les excédents de

gélatine sont enlevés par succion et sont recyclés. L'enlèvement des capsules des moules est facilité par l'application d'un lubrifiant sur ces derniers. Le lubrifiant a un double rôle : 1) il prévient une adhésion trop importante de la gélatine sur les moules et 2) il facilite l'enlèvement du film de gélatine après séchage.

e. Assemblage et impression des deux cupules (coiffe et corps). Un grand nombre d'informations telles que nom du produit, nom du principe actif, nom de l'industrie pharmaceutique, logos ou symboles peuvent être imprimées sur les gélules. Les impressions d'encres des gardes pharmaceutiques peuvent être réalisées, soit sur les cupules vides, soit après remplissage des gélules. Ces encres sont constituées de colorants insolubles (20-40%) dispersés dans un solvant volatil (éthanol, isopropanol, butan-2-ol, 2-éthoxéthanol), d'agent tensioactifs, huile de silicone et d'un polymère filmogène (gomme laque, dérivés hémisynthétique cellulosiques...). L'identification rapide du fabricant et des contenus des gélules est particulièrement en cas d'empoisonnement.

Au cours des différentes étapes de fabrication, les bonnes pratiques de fabrication doivent être observées, raisons pour les quelles de nombreux contrôles sont réalisés sur l'ensemble de la chaîne de production. Ceux-ci comprennent des mesures de viscosité, des recherches de la présence éventuelle de métaux lourds, d'arsenic de propreté microbiologique de la gélatine, de l'eau et des solutions de colorantes mises en œuvre. Depuis leur première description par lehuby, les gélules constituées de deux parties ont subi quelques modifications destinées à des applications particulières :

- Des gélules autobloquantes
- Des gélules destinées à contenir des liquides
- Des gélules de différentes tailles pour l'administration à des animaux (rongeurs, bétail...)
- Des gélules utilisées pour réaliser des essais cliniques.

Toutes ces gélules sont actuellement commercialisées par différentes sociétés [26].

II.5. Remplissage des capsules

➤ **Préparation du mélange** : il s'agit de mélanges de poudres ou de granulés enrobés ou non enrobés.

Il est très important que la poudre ou le granulé à répartir présente une bonne fluidité pour assurer un remplissage rapide et régulier. La granulométrie doit être adaptée à chaque appareil de remplissage et à chaque taille de capsule. La grosseur des particules doit être aussi régulière que possible. La fluidité peut être améliorée par addition d'un lubrifiant d'écoulement (talc, stéarate de magnésium ou silice par exemple) et par granulation, comme dans le cas des comprimés.

En général, l'ouverture de la capsule dans l'eau se fait rapidement mais on peut avoir intérêt à ajouter aux principes actifs des adjuvants qui facilitent leur dispersion dans le tube digestif, la poudre pouvant se prendre en masse devenant difficilement dispersible.

➤ Comme diluants utilisés, on peut citer des sucres et polyalcools (lactose, mannitol, etc.), des poudres de cellulose, des amidons modifiés, des sels minéraux (phosphates, carbonates, kaolin, etc.). En cas de remplissage par arasage, il faut ajuster la densité apparente de la poudre afin que le volume contenu dans une capsule corresponde exactement au poids de principe actif prévu. On peut y arriver en ajoutant un diluant inerte. Il existe des tables de remplissage qui, d'après le volume de poudre à répartir et le nombre de capsules à remplir, donnent le numéro des enveloppes à utiliser et le volume total que doit occuper la poudre après addition de diluant.

➤ **Répartition du mélange** :

Dans l'industrie, il est absolument nécessaire de se placer dans des conditions strictes d'humidité et de température, si on veut être assuré d'une grande régularité de fabrication : humidité relative : 45 à 50 % et température : 20 à 22 °C. Ceci à cause des enveloppes elles-mêmes et aussi de la fluidité de la poudre à répartir qui varie avec l'humidité. Il existe plusieurs types de machines industrielles pour le remplissage des capsules. D'une façon générale, elles réalisent successivement les opérations suivantes :

- Alimentation de la machine en enveloppes vides (trémie).
- Ouverture des enveloppes : les enveloppes arrivent convenablement orientées devant des orifices qui ne laissent passer que la cupule de plus faible diamètre. Celle-ci est séparée de l'autre par aspiration.

- Remplissage, on peut citer ici cinq procédés différents de répartition volumétrique des poudres (**Figure I.2**)

1. Compresso-dosseur : le principe est le même que celui qui est utilisé à l'officine pour le remplissage des cachets. C'est le procédé actuellement le plus utilisé,

2. Arasage : les demi-cupules inférieures réparties sur des plateaux à alvéoles passent sous un sabot distributeur,

3. Arasage et tassement ou bourrage alternés : c'est une amélioration du précédent, l'ajustement du dosage se fait par réglage de la marche des pistons,

4. Vis sans fin : chaque déplacement d'une vis sans fin, placée à la partie inférieure de la réserve de poudre, entraîne un volume déterminé de celle-ci. Le volume déversé dans la capsule est fonction de l'angle de rotation de la vis. L'addition de diluant n'est pas nécessaire dans ce cas, mais on peut avoir intérêt à ajouter un lubrifiant,

5. Dosage en alvéoles : le dosage de la poudre peut se faire par arasage et bourrage dans les alvéoles d'un disque qui, en tournant, vient déverser leur contenu dans les demi-capsules. Une variante consiste à remplir les alvéoles par aspiration de la poudre. Le déversement dans les demi-capsules se fait ensuite avec de l'air comprimé,

d) fermeture des capsules,

e) éjection des capsules pleines hors des alvéoles à l'aide d'un poussoir ou d'air comprimé [20].

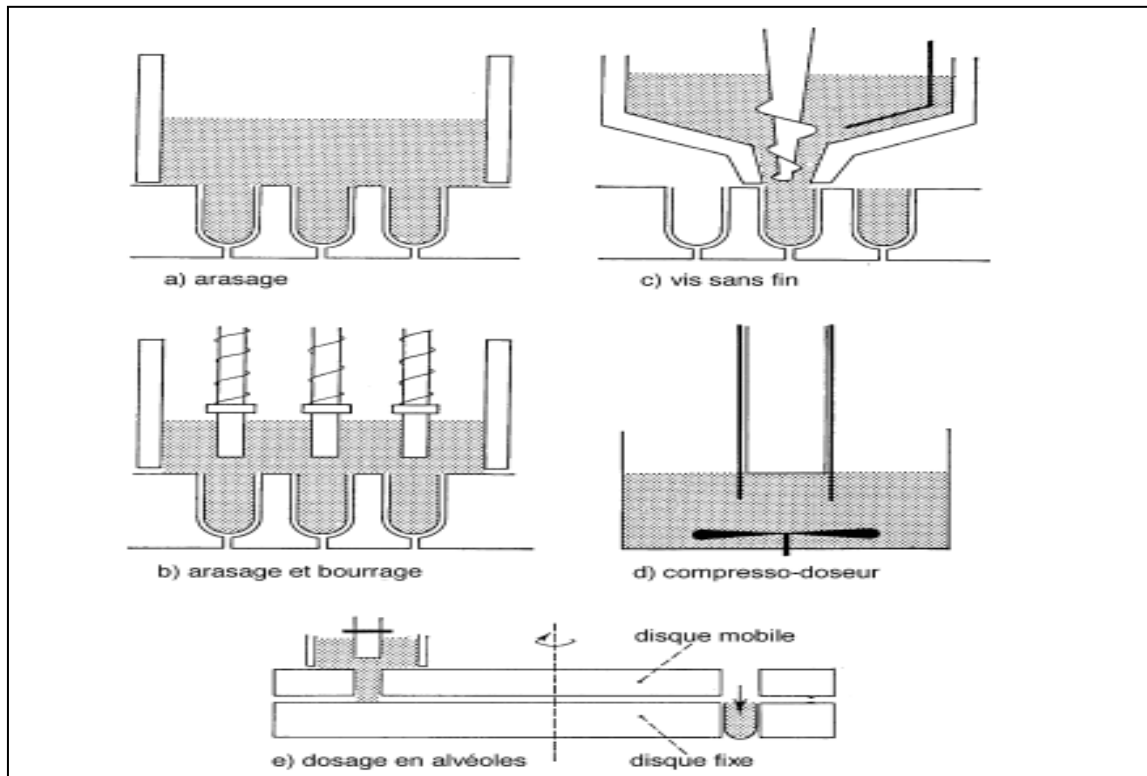


Figure I.2. Schéma de Remplissage des capsules [20].

II.6. Mise en gélule

La mise en gélule est une étape critique dans la production de gélules. Le mélange (dans le cas d'un mélange direct) ou les grains (dans le cas d'une granulation humide) devront posséder des propriétés d'écoulement et des masses volumiques satisfaisantes.

Elles doivent également être compressibles et adaptées pour la mise en gélule. Cependant elles doivent aussi être facilement désagglomérées pour ne pas affecter la dissolution. Les facteurs à considérer pendant la mise en gélule sont :

Type de mise en gélule : -technique à déterminer et à justifier.

Vitesse de mise en gélule : -les formules devraient être mises en gélule selon plusieurs cadences, pour déterminer l'intervalle opératoire adéquat et l'impact de la cadence sur des résultats IPC et analytiques, en déterminant la masse des capsules, l'adéquation de l'écoulement du mélange sera déterminée [25].

CHAPITRE II :
Les neuroleptiques

II.1. Introduction

Les neuroleptiques sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Ces domaines sont perturbés dans la psychose qui est la première indication de l'utilisation des neuroleptiques.

Le système dopaminergique joue également un rôle dans le contrôle de la motricité et dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine, à l'origine des effets secondaires de certains neuroleptiques. Les neuroleptiques peuvent exercer des effets non seulement sur les hallucinations, le délire et l'agitation (effets antipsychotiques ou incisifs et effets sédatifs), mais aussi, et de façon plus modeste, sur les symptômes négatifs ou déficitaires de la schizophrénie (effets désinhibiteurs et/ou antidéficitaires).

Il existe environ une dizaine de classes pharmacologiques principales de neuroleptiques, selon la structure biochimique de ces molécules. Si l'on considère les effets cliniques de ces substances, on distingue des neuroleptiques de première génération, associés à des effets indésirables neurologiques, et des neuroleptiques de seconde génération, beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique [27].

II.2. Historique

La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la Chlorpromazine en 1952. Ce n'est que trois ans plus tard, en 1955, que le terme de neuroleptique, se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé. A cette époque, Jean Delay et Pierre Deniker proposent comme indication de la Chlorpromazine le traitement des épisodes aigus des psychoses. En effet, il a été observé une réduction des phénomènes aigus et de l'agitation et d'autre part, une Clémentine Nordon amélioration du contact des malades. Suite à ces observations, ces deux psychiatres français définissent en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme)
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs

- Action sous corticale prédominante

Par la suite, ils différencient deux types de schizophrénies : les formes délirantes et agitées qui sont prises en charge en première intention par la Chlorpromazine et les formes avec adynamie et indifférence qui, elles, ont pour traitement des molécules ayant une propriété désinhibitrice comme la Réserpine, découverte en 1954 [28].

Une troisième molécule est découverte en 1958 : l'Halopéridol, faisant partie de la classe des butyrophénones. Ces thérapeutiques ont révolutionné le traitement de la schizophrénie, qui n'était jusqu'alors prise en charge que par la sédation ou la contention physique. En parallèle, les effets secondaires et/ou indésirables ont été décrits. Ils seront détaillés par la suite. Les effets neurologiques, décrits dans la définition du neuroleptique, apparaissent à ce moment inévitable. Ce n'est qu'avec la découverte, dans les années 1990, de la nouvelle génération de neuroleptiques, que la tolérance neurologique des traitements s'est vue améliorée [28].

II.3. Définition d'un neuroleptique

Pour le Petit Dictionnaire Larousse, « c'est un médicament psychotrope utilisé dans le traitement des psychoses ».

Pour le dictionnaire Hachette, « c'est un médicament qui exerce une action sédative sur le système nerveux ».

Comme tout médicament, en dehors de leur formule chimique, les neuroleptiques se définissent d'abord par leurs effets thérapeutiques, leurs effets indésirables, les indications et les contre-indications qu'ils présentent.

Dans une maladie telle que la schizophrénie, le neuroleptique est indispensable mais insuffisant lorsqu'il est utilisé seul : indispensable car il possède des propriétés thérapeutiques remarquables ; insuffisant car cette prescription ne peut s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge globale (soutien psychothérapeutique, réinsertion sociale, hospitalisation [29]).

À quoi ça sert ?

Les neuroleptiques n'agissent pas sur la cause de la maladie (qui reste inconnue malgré de très nombreuses hypothèses) mais sur ses symptômes (via les neurones).

- Ils permettent d'atténuer les manifestations les plus difficiles à supporter et d'en prévenir le retour.
- Ils évitent donc les rechutes.
- Ils sont efficaces sur les hallucinations, les délires et certains troubles de la pensée.
- Ils ne transforment pas votre personnalité mais permettent de la restructurer en luttant contre la désorganisation de votre pensée [29].

II.4. Classification des neuroleptiques

Les neuroleptiques ne constituent pas un ensemble de molécules homogènes, de ce fait la classification de ces médicaments est une tâche sibylline. De plus, une même molécule peut avoir plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose. Cependant on peut les classer selon plusieurs critères : soit selon leurs effets cliniques soit selon leur structure chimique. Néanmoins on considère que le second critère est le plus pertinent dans la mesure où les effets cliniques des neuroleptiques découlent de leur structure chimique et de leur profil d'action sur les différents récepteurs même si la structure chimique ne permet pas de prédire avec exactitude les effets thérapeutiques d'un médicament [30].

II.4.1. Classification selon les effets cliniques

- Les sédatifs (type Lévomépromazine ou Chlorpromazine), ayant des effets végétatifs importants ;
- Les moyens (type Thioridazine, Propériciazine), ayant des effets thérapeutiques et indésirables modérés ;
- Les polyvalents (type Halopéridol, Pipotiazine, Fluphénazine) qui exercent à la fois une action sédatrice, une action réductrice sur les hallucinations et le délire, ou une action désinhibitrice « stimulante » dans les syndromes déficitaires
- Les désinhibiteurs (type Sulpiride, Prochlorpérazine ou Témentil®), qui associent, pour certains, des effets neurologiques très puissants à leurs effets thérapeutiques (Fig. 1). La classification de Petit et Colonna, fondée sur les travaux précliniques de Puech concernant les interactions entre l'apomorphine et les neuroleptiques, introduit le

paramètre posologique et a ainsi distingué des neuroleptiques monopolaires, qui se caractérisent par des effets sédatifs et neurovégétatifs quelle que soit la posologie utilisée (exemple Cyamémazine), et des neuroleptiques bipolaires, qui sont stimulants ou désinhibiteurs à faibles doses, alors qu'ils sont réducteurs et sédatifs à fortes doses (exemples Halopéridol, Fluphénazine, Pipotiazine). Une chronologie dans l'apparition des effets cliniques au cours du temps a été décrite avec les neuroleptiques classiques. Le premier effet clinique observé, souvent recherché, est la sédation. Avec les neuroleptiques bipolaires à petite doses, une stimulation motrice indésirable peut être observée en début de traitement (crises stéméliennes observées avec le Témentil® associant à une stimulation psychomotrice, des dystonies aiguës gênantes, qui peuvent céder lors de l'augmentation des doses du neuroleptique). Secondairement, apparaissent les effets antipsychotiques (après quelques jours ou semaines de traitement).

L'effet anti-autistique est plus difficile et plus long à obtenir. Les effets secondaires varient également en fonction des étapes chronologiques du traitement

- A l'effet sédatif initial s'associe parfois l'akinésie
- A l'effet antipsychotique s'associent les effets extrapyramidaux
- Désinhibiteurs actifs sur perte d'initiative, de contact, de passivité, ralentissement = schizophrénies hébéphréniques ou désorganisées. Effets indésirables endocriniens : galactorhée, gynécomastie [27].

neurotransmetteur le plus visé par les premiers neuroleptiques mis au point est la dopamine entraînant une diminution de l'intensité des émotions permettant ainsi de réduire les symptômes psychotiques en luttant contre la désorganisation des pensées. En effet, il s'est avéré que les neuroleptiques classiques entraînent un blocage de la dopamine et notamment les récepteurs D2. Si le blocage des récepteurs D2 de la dopamine permet de supprimer les symptômes hallucinatoires, il est également à l'origine de troubles moteurs généraux invalidants que l'on regroupe sous le terme de « syndrome extrapyramidal » caractérisé par des tremblements et des mouvements désordonnés involontaires touchant aussi bien les membres supérieurs et inférieurs que la tête, le cou et la mâchoire. Ce syndrome dit également « parkinsonien » est provoqué en outre par l'action antagoniste dopaminergique des neuroleptiques. Ces mouvements intempestifs, notamment de la mandibule, provoquent des pathologies or-faciales telles que le bruxisme et des dysphagies altérant significativement la qualité de vie du patient [30].

II.4.2.2. Les neuroleptiques de seconde génération

Communément appelés neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques, ces derniers afin de diminuer les effets secondaires des molécules de première génération. Ils auraient des effets secondaires bien moins importants même si la littérature scientifique semble ne pas poser de consensus. Cette nouvelle génération de médicaments est réputée être plus spécifique et plus efficace notamment sur les schizophrénies résistantes. Les neuroleptiques de seconde génération agissent tout comme les neuroleptiques de première génération sur le système dopaminergique mais également sur le système sérotoninergique. Contrairement à leurs prédécesseurs dont l'action antagoniste dopaminergique s'effectue sur l'ensemble des récepteurs de la dopamine du cerveau, ces molécules vont agir à différents niveaux et cibler des groupes de neurones permettant ainsi de contrôler de manière plus spécifique les effets. Leur profil de liaison privilégie d'autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT de la sérotonine, les récepteurs H1 de l'histamine, les récepteurs noradrénergiques et les récepteurs à l'acétylcholine. Même si nous connaissons à l'heure actuelle les différentes cibles de ces molécules, le mécanisme d'action neurobiologique exact reste obscur car le blocage de ces récepteurs engendre des mécanismes de régulation et des cascades de réactions complexes [30].

II.5. Caractéristiques des Neuroleptiques atypiques

- Réduction des symptômes négatifs (effet primaire mais aussi secondaire à la diminution des EPS)
- Améliorent les symptômes affectifs
- Diminuent le taux de suicide
- Améliorent les symptômes cognitifs
- Meilleur fonctionnement psychosocial
- Efficacité similaire pour les symptômes positifs comparée aux NL classiques
- Moins de drop-out, meilleure compliance
- Efficacité plus élevée pour la schizophrénie résistante comparée aux NL classiques
- Efficacité pratique « effectiveness » plus grande que celle théorique
- Sélectivité pour la voie dopaminergique mésolimbique, antagonisme D2-/5HT2, antagonisme des récepteurs D2 présynaptiques, agonisme dopaminergique partiel [32].

II.6. Caractéristiques des Neuroleptiques Classiques

Les neuroleptiques classiques bloquent les récepteurs de la dopamine D2, ce qui entraîne une diminution des effets de la dopamine au niveau central (Stahl 2002). Dans le système nerveux central, il y a quatre voies dopaminergiques :

- Mésolimbique
- Mésocorticale
- Nigro-striée
- Hypothalamo-hypophysaire

Lors de la prise d'un neuroleptique, on constate donc une diminution de la dopamine :

- dans la voie mésolimbique, ce qui diminuerait les symptômes positifs,
- dans la voie nigro-striée, ce qui augmente l'acétylcholine d'où l'augmentation du risque de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésie,
- dans la voie hypothalamo-hypophysaire, ce qui entraîne une augmentation de la prolactine,

- dans la voie mésocorticale, ce qui entraînerait une augmentation des symptômes négatifs et cognitifs [32].

II.7. Risque lié à la consommation de neuroleptiques

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les neuroleptiques provoquent des effets indésirables inhérents à leur mécanisme d'action qui est peu spécifique. Le syndrome extrapyramidal lié aux effets dopaminergiques et les effets anticholinergiques (constipation ou sécheresse buccale) sont systématiquement liés à la prescription de neuroleptiques classiques et dans une moindre mesure, à celle d'AA.

D'autres effets indésirables de mécanisme plus complexe ont fait l'objet d'études récentes chez les sujets consommant des AA et mettant en évidence un risque accru de syndrome métabolique (diabète de type 2, prise de poids, dyslipidémie), de maladies thromboemboliques, d'accident vasculaire cérébral, de complications cardiaque sévères (trouble du rythme, voire arrêt cardiaque), de ou de mort subite inexplicée. Par ailleurs, les populations les plus exposées aux neuroleptiques sont aussi des populations fragiles. Les sujets âgés présentent souvent plusieurs pathologies chroniques et sont plus vulnérables face aux effets indésirables des médicaments. De même, la santé des sujets souffrant de schizophrénie est moins bonne, avec un taux de mortalité supérieur à celui des sujets non schizophrènes du fait notamment d'une mauvaise hygiène de vie (sédentarité, tabagisme, alimentation déséquilibrée), ou de conduites à risque [33].

II.8. Impact de la consommation de neuroleptiques, en situation réelle de prescription

Du fait que les neuroleptiques sont à la fois des médicaments potentiellement dangereux et également prescrits de préférence à des personnes ayant une santé fragile, il est fondamental d'évaluer l'impact de ce type de traitement en terme de bénéfice/risque, dans ces deux populations. De plus, une telle évaluation aura un intérêt et un impact, en termes de recommandations de bonnes pratiques, d'autant plus grands qu'elle est menée en situation réelle de prescription, afin de prendre en compte le comportement des prescripteurs et des patients. Une telle évaluation relève du champ de la pharmaco-épidémiologie [33].

II.9. Comment ça marche

La pensée se forme dans notre cerveau grâce à la présence de « circuits » complexes (les neurones). Les neurones communiquent entre eux grâce à des molécules, les

neurotransmetteurs (fabriqués par le cerveau), qui font office de « messagers » entre les cellules. Chaque neurone possède des « récepteurs », qui permettent de recevoir des molécules, ainsi que des « émetteurs », qui envoient une autre molécule au neurone suivant.

Dans les psychoses, on retrouve une hypersensibilité à l'un de ces neurotransmetteurs, la dopamine qui contrôle le déclenchement des mouvements volontaires et des ajustements de la posture du corps. Elle intervient aussi dans la genèse des comportements plus complexes à composante émotionnelle.

Les neuroleptiques agissent en bloquant partiellement la réception des récepteurs de la dopamine (les neuroleptiques dits « atypiques » agissent aussi sur les récepteurs d'une autre molécule, la sérotonine). Les molécules du médicament viennent se placer sur une partie des récepteurs, les empêchant de recevoir les molécules de dopamine ou de sérotonine.

Le neuroleptique, en bloquant la réception de la dopamine (et de la sérotonine pour les atypiques) cherche à régulariser les flux entre les neurones et aide donc à réorganiser une pensée perturbée. L'effet bloquant sur les récepteurs dopaminergiques ou sérotoninergiques explique à la fois leur efficacité et leurs effets indésirables. L'intensité des impulsions nerveuses est ainsi diminuée. Le schéma ci-dessous illustre ces mécanismes [29].

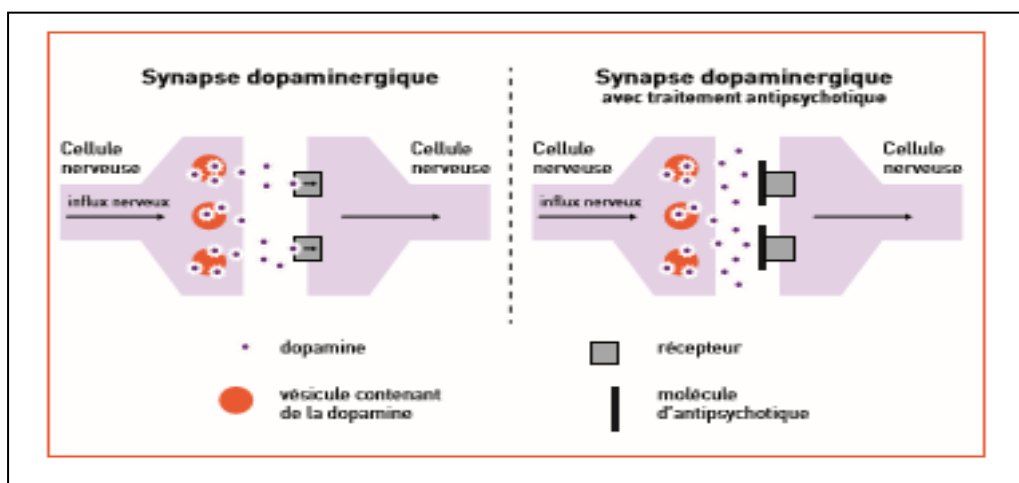


Figure II. 2: mécanisme d'action d'un neuroleptique [29].

CHAPITRE III :
Matériel et Méthodes

❖ Site de production de Dar El Beida

L'unité de Dar El Beida existe depuis 1958, elle appartenait au laboratoire français LABAZ avant sa nationalisation en 1970, elle a été rattachée à 51%, et en 1976 à 100% par l'ex PCA ce qui a donné lieu aux transformations suivantes :

- Agrandissement de l'unité de 3600m² à 6600 m².
- La mise au point des produits pharmaceutiques algériens.
- Extension du magasin de stockage.
- Modernisation des chaînes et des ateliers.

L'activité de cette unité était limitée à la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques: Comprimés, Gélules, Sirops (solutés buvables), Forme pâteuses (pommades, gel, crème), suspension buvable, sels, et solution dermique.

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique et microbiologique et d'une surface de stockage [34].

❖ Présentation du médicament SULPUREN® 50mg

SULPUREN® est un antipsychotique neuroleptique sous forme des gélules blanche et le nom commercial SULPIRIDE fabriqué par SAIDAL d'une dose 50mg (Figure III.1).



Figure III.1 : boîte de gélule SULPUREN® 50 mg.

a. Descriptions de la molécule

La formule moléculaire de SULPIRIDE est $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ de masse moléculaire $M_r=341.4$

N-[[[(2RS)-1-Ethylpyrrolidin-2-yl] méthylr]-2-méthoxy-5sulfamoyl]benzamide.

La structure chimique est présentée dans la (figure III.2).

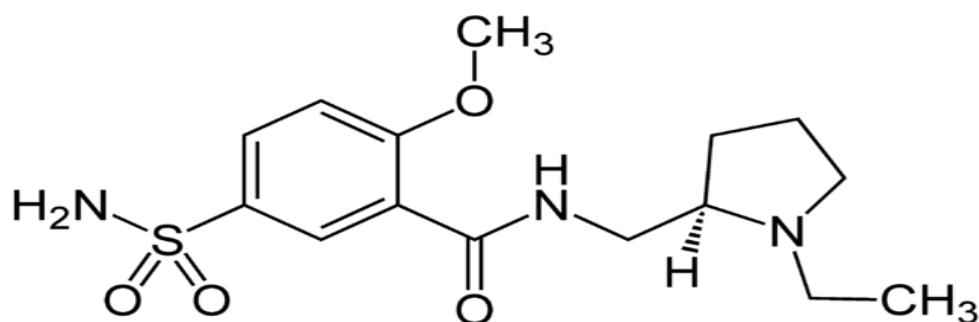


Figure III.2 : Structure chimique de SULPIRIDE.

b. Composition de Sulpuren®

Il est composé de quatre excipients, un principe actif plus l'eau purifiée qui sont présentés dans la figure suivante :

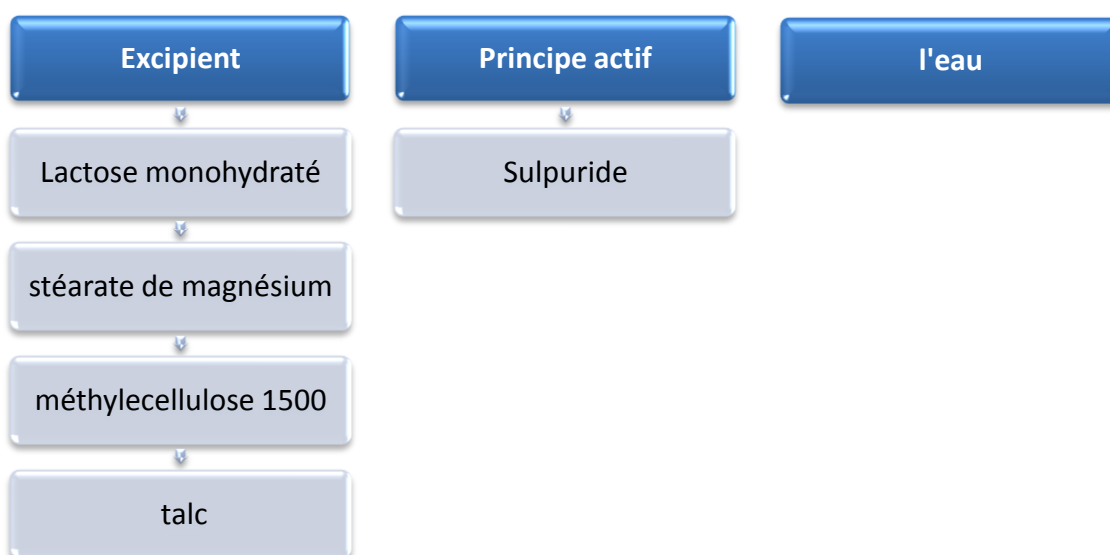


Figure III.3 : Composition de Sulpuren®.

c. Indication et Contre-indications

- ✓ **Indication** : Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :
 - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
 - Trouble graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypies) chez l'enfant (de plus de 6 ans pour la gélule), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
- ✓ **Contre-indications** : Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
 - Hyper sensibilité au Sulpiride ou à l'un des autres constituants du produit.
 - Tumeurs prolactinodépendantes.
 - Phénochromocytome, connu ou suspecté.
 - Sultopride.
 - Agonistes dopaminergiques

d. Posologie

- Chez l'adulte : la posologie journalière est de 50 à 150mg pendant 4 semaines au maximum.
- Chez l'enfant de plus de 6 ans : la posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.

e. Précautions d'emploi

- Maladie de parkinson.
- Insuffisance rénale.
- Epilepsie.
- Sujet âge hypersensible à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux.
- Prise d'alcool et des médicaments contenant l'alcool.

f. Effets indésirables

- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodique, crises oculogyres, trismus)
- Syndrome extrapyramidal.
- Sédation ou somnolence.
- Hyper prolactinémie transitoire et réversible à l'arrêt du traitement pouvant entraîner aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance ou frigidity.
- Prise de poids.

- Troubles cardiaques.
- Hypotension orthostatique.

Dans le but de s'assurer la qualité d'un produit pharmaceutique SULPUREN® gélule, des analyse physicochimique et microbiologique ont été réalisé au niveau de l'unité PHARMAL du groupe SAIDAL DAR EL BEIDA ALGER pendant une durée de trois mois allant de **mars à mai 2017**.

Ces analyses ont été complies selon un protocole exigé par *la pharmacopée européenne (2014)*

III.1. Matériel

Notre étude a nécessité l'utilisation de petit matériel (creuset, tubes à essai, des fioles ...etc.) et divers réactifs, des produits chimiques et de différents milieux de cultures réalisés par différents appareillages qui sont illustrés en (**Annexe I**).

III.2. Méthodes

III.2.1. Procédé de fabrication des gélules de SULPUREN®50mg

Avant de commencer la préparation, il est important de contrôler la pesée des principes actifs et des excipients par l'opérateur.

- ✓ Sulpiride
- ✓ Lactose monohydrate
- ✓ Méthyle cellulose
- ✓ Talc
- ✓ Stéarate de magnésium

1) Les différentes étapes de fabrication sont

➤ Etape1: mélange de poudre

a. Préparation du granule

Dans un fût en inox de 100l dissoudre le méthyle cellulose (contrôle microbien) dans 24l d'eau purifiée. Agiter jusqu'à dissolution parfaite à l'aide d'un agitateur électrique(Manuel) pendant 15 minutes et laisser reposer durant toute une nuit.

b. Mélange des produits : (lactose monohydrate et sulpiride)

Dans des récipients séparés est adaptées en acier inoxydable ou dans des sacs en polyéthylène. Introduire dans le mélangeur granulateur Colette SULPIRIDE et lactose monohydrate. Mélanger pendant 5 minutes à la vitesse 99 à 105 trs/ min.

c. Mouillage et granulation

Pour suivre le mouillage avec une quantité de 5 litres d'eau purifiée. Mélanger pendant 5 minutes à une vitesse de 70 à 80 trs/min. Puis enclencher le moteur pendant encore 5 minutes à la vitesse de 102 trs /min.

➤ **Etape2: Séchage au niveau de l'étuve**

Répartir le grain sur des plateaux recouverts de papier blanc. Laisser sécher à l'étuve à une température comprise entre 65 et 66 C° durant environ 18h (le contrôle humidité résiduelle du granulé doit être $\leq 1\%$).

➤ **Etape3: Calibrages du grain**

Le granulé séché est calibré sur un calibre oscillant type frewitt à travers une grille de 0,8 mm d'ouverture de maille. La durée de calibrage est 45 minutes.

➤ **Etape4: Lubrification et mélange final**

Transférer la totalité du granulé calibrée dans les mélangeurs granulats type Colette. Puis, ajouter 1,800 kg de stéarate de magnésium et 1.950 kg de Talc de magnésium. Enfin, Mélanger pendant 3 minutes à une vitesse comprise entre 99 à 105 trs / min.

2) Mise en Gélule

La mise en gélule est effectuée sur machine alternative (type : IMAZANASI40E équipée de 12 doseurs) dans des gélules blanche opaque de taille N°3 (avec impression du nom du produit et le logo SAIDAL sur la gélule).

L'agglomération a été réglé sous pression de manière à obtenir des gélules de masse moyenne de 120mg $\pm 10\%$ (contenu de la gélule).

L'analyse pharmaco technique est effectuée en cours de la fabrication de la gélule, vérification par des prélèvements réguliers qui sont relevés sur la carte de contrôle.

3) Conditionnements

Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire est effectué sous plaquettes thermoformer constitué de

- Film de thermoformage PVC transparent laize en 6 mm
- Film d'opercule en aluminium imprimée de laize 86 mm

Vérifier :

- L'aspect de conditionnement
- Le marquage du numéro de lot sur le blister
- La date d'expiration sur le blister
- Le test d'étanchéité joindre la fiche de contrôle d'étanchéité des blisters au dossier de l'eau

Conditionnement secondaire

Conditionnement réalisé pour la présentation des 30 gélules en étuis cartonnée contenant

- ✓ 01 prospectus
- ✓ 03 plaquettes thermoformées de 10 gélules chacune
- ✓ 01 vignette avec bande verte

Vérifier :

- ✓ l'aspect du conditionnement
- ✓ La conformité des inscriptions sur la vignette
 - numéro de lot
 - date de fabrication
 - date d'expiration et le numéro de la décision 13/ 96/16DO66/
- ✓ La conformité des inscriptions sera sur l'étui
 - numéro de lot
 - date inscription et le numéro de la décision
- ✓ Colisage 108 boîte dans la caisse carton
- ✓ Prélever 4 boîtes au début, 2 boîtes au milieu et 4 boîtes à la fin du conditionnement primaire; pour analyse microbiologique
- ✓ Prélevé 24 boites du produit fini pour le laboratoire contrôle de la qualité.

III.2.2. Technique de prélèvement

Les prélèvements ont été effectués par un préleveur qualifié selon des procédures qui diffèrent selon le type et les particularités des produits :

- Qualité à prélever.

- Instrument et récipients à utiliser.
- Le mode d'étiquetage.

Puis ces prélèvements ont été transmis dans les bonnes conditions au laboratoire d'analyse.

III.2.2.1. Prélèvement des matières premières et produits finis

➤ **Prélèvement de l'eau purifiée**

Le prélèvement de l'eau purifiée a été effectué dans des conditions d'asepsie rigoureuse, dans un flacon muni d'un bouchon. Il a été réalisé de la manière suivante :

- Rincer les mains à l'alcool.
- Remplir le flacon destiné au prélèvement puis le fermer par un bouchon.
- Sur le flacon, mentionner tous les renseignements concernant l'eau prélevée (la date de prélèvement et la quantité prélevée).
- Le délai qui sépare le prélèvement et l'analyse ne dépasse pas 8 heures.

➤ **Prélèvement des matières solides**

Dans des conditions expérimentales, les échantillons à analyser ont été prélevés de la manière suivante :

- Travailler dans des hottes à flux laminaire.
- Préparer le matériel (balance..etc.), étiquettes, ainsi que les protections nécessaires.
- Laver plusieurs fois le matériel de prélèvement avec de l'eau, rincer avec de l'alcool puis le faire sécher.
- Vérifier les étiquettes et l'état des emballages des produits destinés au prélèvement.
- Ouvrir l'emballage puis introduire la sonde horizontalement vers le bas du sac ou du fût, mettre le contenu dans son flacon.
- Le prélèvement se fait à différents endroits du sac ou du fût à la surface, au milieu et au fond.
- Fermer et étiqueter les flacons.

➤ **Prélèvement de produit fini**

Des prélèvements des échantillons destinés aux analyses physicochimiques et microbiologiques ont été réalisés. On a pris trois boîtes et prélevé les gélules au hasard, ces derniers se font dans des conditions stériles pour assurer une protection contre toute contamination et de ne pas modifier la flore initiale.

III.2.3. Contrôle physicochimique

Ce contrôle est basé sur la matière première et le produit fini, des analyses physicochimiques ont été réalisées sur le principe actif, et les excipients :

III.2.3.1. Contrôle physicochimique de la matière première**III.2.3.1.1. Principe actif (SULPIRIDE) : (*pharmacopée Européenne, 2008*)**

Ce contrôle comporte les analyses qui sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.1 : Résumé des contrôles physico-chimique effectué sur PA.

Paramètres à contrôler	Normes selon le ph.EUR 2008
Caractères : ➤ Aspect :	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
Solubilité :	
➤ Eau	Pratiquement insoluble
➤ Méthanol	assez soluble
➤ éthanol à 96% chlorure de méthylène	peu soluble
➤ solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.	Se dissout
Identification :	
A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR :	Identique au spectre de référence sulpiride SCR
B. Chromatographie sur couche mince	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner(b) est semblable quant à sa position et sa dimension à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
essai :	
➤ Aspect de la solution :	La solution est limpide est n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

➤ Impureté A : par chromatographie sur couche mince (CCM).	s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin(b).
➤ Chlorure (ppm) :	≤100
Fer (ppm) :	≤10
Perte à la dessiccation (%) :	≤ 0,5
dosage : par potentiomètre ➤ Teneur en $C_{15}H_{23}O_4S$ calculée par rapport à la substance desséchée.	[98,5 à 101,0]

A. Caractère organoleptique

Il repose sur le contrôle de l'aspect et de la solubilité. Ce contrôle s'effectue seulement à l'œil nu.

L'évaluation des caractéristiques organoleptiques (couleur, texture, odeur, gout et apparence) joue un rôle important dans le développement des gélules [35].

L'observation des caractéristiques organoleptiques de n'importe quelle forme pharmaceutique peut donner une bonne idée de son état [36].

B. Identification

B.1.Spectrophotométrie d'absorption dans l'IR

✓ Principe

La spectroscopie IR est un outil important et populaire pour l'étude de:

- * La structure et l'identification du composé.
- * Déterminer les groupements chimiques fonctionnels dans l'échantillon par l'apparition des bandes de vibration caractéristiques.

B.2. Chromatographie sur couche mince

✓ Principe

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique d'analyse qualitative. Elle a pour but de **séparer** les produits d'un mélange et permet d'**identifier** un composé [37].

✓ **Détection** : par lumière ultraviolette à 254nm.

C. Essai

C.1.Aspect de la solution

✓ **Mode opératoire** : (*pharmacopée européenne, 2014*)

Dissoudre 1g de Sulpiride dans de l'acide acétique dilué et compléter à 10ml avec le même acide.

C.2. Impureté A : chromatographie sur la couche mince (CCM)

✓ **Mode opératoire** : (*pharmacopée européenne, 2014*)

• **Solution à examiner (a)**

Dissoudre 0,20g de Sulpiride dans du méthanol, traiter aux ultrasons jusqu'à dissolution complète et compléter à 10ml avec le même solvant.

• **Solution a examiné (b)**

Prélever 1ml de solution à examiner (a) et compléter à 10ml avec du méthanol.

• **Solution témoin (a)**

Dissoudre 200mg de sulpiride SCR dans du méthanol et compléter à 10ml avec le même solvant.

• **Solution témoin (b)**

Dissoudre 5mg d'impureté A de sulpiride SCR dans du méthanol et compléter 25ml avec le même solvant, prélever 1ml de la solution et compléter à 10ml avec du méthanol.

Plaque : plaque au gel de silice F₂₅₄ pour CCM.

Phase mobile : ammoniacque concentré, dioxane, méthanol, chlorure de méthylène.

Dépôt : 10µl.

Développement : sur la 1/2 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examiner en lumière ultraviolette à 254nm pour l'identification C, puis pulvériser de la solution de minhydrin, chauffer à 100–105C° pendant 15min et examiner à la lumière de jour.

Limité A : solution à examiner (a).

Impureté A : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin(b).

C.3.Chlorures : ou maximum 100ppm

Agiter 1g de sulphure avec 20ml d'eau, filtrer sur un filtre de verre(40). A 10ml du filtrat, ajouter 5ml d'eau.

A 15ml de la solution prescrite, ajouter 1ml d'acide nitrique dilué et verser ce mélange en une seule fois dans un tube à essai contenant 1ml de solution de nitrate d'argent. Préparer le témoin dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10ml de solution à 5ppm de chlorure (Cl) et de 5ml d'eau . Examiner latéralement les tubes à essai sur fond noir.

Après 5min à l'abri de la lumière, si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

C.4.Fer : ou maximum 10 ppm

Dans un creuset de silice, calciner 1g de sulphure, reprendre le résidu avec 1ml d'acide chlorhydrique 1M, 3ml d'eau et 0.1ml d'acide nitrique. chauffer au bain-marie pendant environ 5min, transvaser dans un tube à essai, rincer le creuset avec 4ml d'eau, Réunir les liquides et compléter à 10ml avec de l'eau.

C.5. Perte à la dessiccation

✓ Principe

La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimée en pourcentage c'est-à-dire la perte d'eau libre contenue dans un produit après évaporation [14].

L'eau n'est pas toujours le seul élément éliminé à 100°C. En effet certaines impuretés peuvent également être volatiles et seront des lors éliminés au cours du chauffage. D'autre part, il est indispensable que la substance dans laquelle on veut déterminer l'eau soit elle-

même stable et non volatile à la température à laquelle on opérera. Dans le cas le plus générale, la détermination sera réalisée entre 100 à 105°C [38].

✓ **Mode opératoire : (pharmacopée européenne, 2014)**

Mettre dans le dessiccateur une capsule vide en verre puis peser. Remplir la même capsule par 1g de sulpiride puis sécher dans l'étuve à 105C⁰±2C⁰ pendant 4heures.Mettre la capsule dans le dessiccateur pendant 15 à 20min. Faire une pesée finale.

✓ **Formule de calcul**

La perte de dessiccation est calculée par la formule suivante :

$$PD = \frac{(P_0 + P_1) - P_2}{P_1} \times 100$$

P₀ : la masse de la capsule vide

P₁:la prise d'essai de sulpiride

P₂ : la masse de la capsule après la dessiccation

C.6. Dosage

✓ **Principe**

Les méthodes volumétriques reposent sur l'utilisation des solutions titrantes, qui réagiront avec la substance à doser et permettront d'en déterminer la concentration, en fonction du volume utilisé. Le titre de ces solutions est le plus souvent exprimé en normalité, quelque fois en molarité. Pour mettre en évidence la fin du titrage, on utilise un indicateur de fin de réaction produira une réaction appréciable à l'œil [38].

✓ **Mode opératoire :(pharmacopée Européenne, 2014)**

Dissoudre 0,250g de sulpiride dans 80ml d'acide acétique anhydre R, titrez par l'acide perchlorique 0,1M en déterminant le point de fin de titrage par potentiomètre.

1ml d'acide perchlorique 0,1M correspond à 34,14mg de C₁₅N₂₃O₄S.

Teneur en C₁₅H₂₃O₄S calculée par rapport à la substance desséchée.

✓ **Formule de calcul**

$$D = \frac{\alpha \times 34,14 \times 100}{P_e \times (100 - \text{perte})} \times 100$$

α = Volume d'essai trouvé (ml).

P_e : Prise d'essai de sulpiride (g).

III.2.3.1.2. Contrôle des excipients❖ **Lactose monohydrate**

Les contrôles effectués sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.2 : Contrôle physicochimique effectué sur lactose monohydrate.

SPECIFICATION	NORMES
Caractères : ➤ Aspect :	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
SOULUBILITE :	
Eau	facilement mais lentement soluble
éthanol à 96 (%)	pratiquement insoluble
identification :	
réaction chimique	il se développe une coloration rouge.
essai :	
Aspect de la solution.	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.
Acidité ou alcalinité	<0.4ml

A. Identification✓ **réaction chimique**

Dissoudre 0,25g de lactose monohydrate dans 5ml d'eau. Ajouter 5ml d'ammoniaque. Chauffer dans un bain-marie à 80C° pendant 10min.

B. Essai

B.1. Aspect de la solution

✓ **Mode opératoire :** (*pharmacopée européenne, 2014*)

Dissoudre 1g de lactose monohydrate dans de l'eau bouillante et compléter à 10ml avec le même solvant.

B.2. Acidité ou alcalinité

✓ **Mode opératoire :** (*pharmacopée européenne, 2014*)

Dissoudre en chauffant 6g de lactose monohydrate dans 25ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Refroidir et ajouter 0,3ml de solution de phénolphaléine R1. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,4ml d'hydroxyde de sodium 0,1M.

❖ **Stéarate de magnésium**

Les contrôles effectués sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III.3 : Contrôle physicochimique effectué sur Stéarate de magnésium.

SPECIFICATION	NORMES
Caractères :	poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.
➤ Aspect :	
SOULUBILITE :	
Eau	pratiquement insoluble
éthanol à 96 (%)	pratiquement insoluble
identification :	
réaction chimique	Il se forme un précipité cristallin blanc.
essai :	
Pert à la dessiccation	≤6%
Dosage	[4 - 5]%
Acidité ou alcalinité	<0,05ml
Chlorures	≥0.1%

A. Caractère organoleptique

Il repose sur le contrôle de l'aspect et de la solubilité. Ce contrôle s'effectue seulement à l'œil nu.

B. Identification**✓ Réaction chimique**

1ml de solution S, ajouter 1ml d'ammoniaque diluée. Il se forme un précipité blanc qui se dissout après addition de 1ml de la solution de chlorure d'ammonium.

Ajoutez 1ml d'une solution de phosphate disodique dodécahydraté à 120g/l.

C. Essai**C.1. Pert à la dessiccation****✓ Mode opératoire : (pharmacopée européenne, 2014)**

Mettre dans le dessiccateur une capsule vide en verre puis peser. Remplir la même capsule par 1g de stéarate de Mg^{+} puis sécher dans l'étuve à $105C^0 \pm 2C^0$ pendant 4heures. Mettre la capsule dans le dessiccateur pendant 15 à 20min. Faire une pesée finale.

C.2. Dosage**✓ Mode opératoire : (pharmacopée européenne, 2014)**

Dans une fiole conique de 250ml, introduire 0.500g de stéarate de Mg^{+} , ajouter 50ml d'un mélange aux volumes égaux d'éthanol anhydre et de butanol, 5ml d'ammoniaque concentré, 3ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH10.0, 30ml d'édétate de sodium 0.1M et 15mg de mélange composé au mordant noir.

Chauffer à $45-50C^0$ jusqu'à dissolution complète et titrer par le sulfate de zinc ($ZnSO_4$) 0.1M jusqu'à virage du bleu au violet.

Effectuez un titrage à blanc.

1ml d'édétate de sodium 0.1M correspond à 2.431mg de Mg.

C.3. Solution « S »**✓ Mode opératoire : (pharmacopée européenne, 2014)**

A 5g de stéarate de Mg^{+} , ajouter 50ml d'éther, 20ml d'acide nitrique dilué (HNO_3) et 20ml d'eau. Chauffer à reflux jusqu'à dissolution complète, puis laisser refroidir. Dans une

ampoule à décanter, séparer la phase aqueuse et agiter la phase étherée 2 fois avec 4ml d'eau. Réunir les phases aqueuses, laver avec 15ml d'éther et compléter à 50ml avec de l'eau.

C.4. Acidité ou alcalinité

✓ **Mode opératoire :** (*pharmacopée européenne, 2014*)

A 1g de stéarate de Mg^+ , ajouter 20ml d'eau exempte de dioxyde de carbone, puis chauffer à ébullition pendant 1min en agitant constamment. Refroidir et filtrer. A 10ml de filtrat ajouter 0.05ml de bleu de solution de bleu de bromothymol. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05ml d'acide chlorhydrique 0,1M ou d'hydroxyde de sodium 0,1M.

- bleu de bromothymol R :

A 1mg de bleu de bromothymol, ajoute mélange [éthanol 96+H₂O] 100ml.

C.5. Chlorure

✓ **Mode opératoire :** (*pharmacopée européenne, 2014*)

Prélever 10 ml de solution S et compléter à 40ml avec l'eau (H₂O). Neutraliser avec de l'acide nitrique (HNO₃) en utilisant du tournesol comme indicateur. Ajouter 1ml d'acide nitrique (HNO₃), puis ajouter 1ml de nitrate d'argent (AgNO₃) 0.1M et compléter à 50ml avec de l'eau H₂O. Mélanger et laisser reposer pendant 5min à l'abri de lumière.

Si la solution présente une opalescence. Celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution contenant 1.4ml d'acide chlorhydrique 0.02M.

III.2.3.3. Contrôle en cours de la mise en gélule

Tableau III.4: L'analyse pharmaco technique est effectuée en cours de la mise en gélule.

Nome de produit	SULPUREN 50mg
Diamètre (mm)	T3 (poids de Gélule Vide)=50mg
Longueur (mm)	[15,5-16.5]
Poids Théorique (mg)	120(contenu de la gélule)
Poids Moyen (mg)	164.475-175.525
Tolérance In PROCESS	±10%
Poids Individuel (mg)	108-132
Temps de désagrégation (min)	≤15
Taux de l'humidité (%)	≤1
Aspect de gélule	Gélule blanche opaque

a. Contrôle de l'humidité

Au démarrage de la mise en gélule, l'analyste in process doit effectuer un prélèvement du grain à partir des fûts à l'aide d'une spatule dans un sachet étiqueté mentionnant le nom du produit, le numéro de lot et de la date de prélèvement. Fermer ce sachet à l'aide d'un lien twist. Contrôler le taux d'humidité résiduelle du grain en utilisant le dessiccateur SARTORIUS (MU.PVD.S/DLCQ.032).

NB : Pour les poudres blanches peser 5g à 100C° pendant 4min.

b. Longueur

Mesurer les longueurs de 10gélules une à une en utilisant le pied à coulisse, puis prendre la longueur la plus élevée.

Fréquence de contrôle : chaque 30min.

III.2.3.4. Contrôle physicochimique du produit fini

Tableau III.5 : Résumé des contrôles physico-chimique effectué sur le produit fini.

SPECIFICATION	NORMES
Caractère organoleptique ➤ Aspect :	Gélules opaque blanche de taille N°3 contenant une poudre fine granulés
essai : ➤ Poids moyen (mg) : ➤ Temps de désagrégation (min) :	108 à 132 ≤15
Nom d'analyste : ➤ Taux de dissolution par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet(%) en 60min	≥80
Nom d'analyste : Identification : ➤ Identification de sulpiride par : • Spectrophotométrie UV • Réaction chimique au sulfate de cuivre	La solution doit présenter un maximum d'absorption à 291nm ±2 et un minimum d'absorption à 266 ± 3nm. Il se former un précipité vert caractéristique.
dosage : ➤ Tenure en sulpiride par Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (mg/gélule)	[47,5 à 52,5]

A. Identification

✓ **Identification de sulpiride par réaction au sulfate de cuivre**

Traiter dans un mortier la poudre contenue dans 5gélules avec 10 ml de méthanol et filtrer. Au filtrat ajouter 2ml de solution de cuivre à 1% dans le méthanol. Il doit se former un précipité **vert caractéristique**.

✓ **Identification de sulpiride par SPECTROPHOTOMETRIE UV**

La solution servant au dosage (voir dosage) doit présenter un maximum d'absorption à 291nm±2 et un minimum d'absorption à 266±3nm.

B. Test pharmaco technique**B.1.Poids moyen**✓ **Principe**

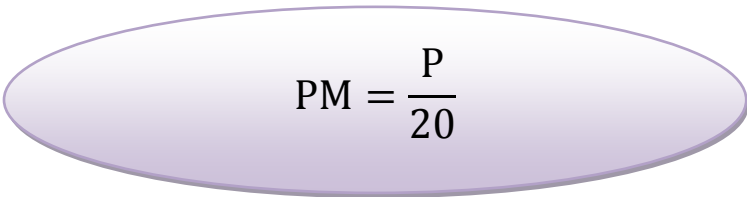
L'essai de poids est décrit dans les pharmacopées comme le contrôle de qualité à effectuer sur la plupart des formes pharmaceutiques [39].

En général, le calcul de la masse moyenne permet de vérifier l'accord entre la valeur de la masse réelle des gélules et sa valeur théorique. L'essai qui sert à vérifier l'uniformité de masse à peser individuellement 20 gélules prélevées au hasard.

✓ **Mode opératoire : (pharmacopée Européenne, 2014)**

- Peser le contenu de 20 gélules.
- Le poids moyen du contenu des 20 gélules est [0,108-0,132] g.

✓ **Formule de calcul**


$$PM = \frac{P}{20}$$

PM : Poids moyen.

P : le Poids de 20 gélules.

B.2 Temps de désagrégation✓ **Principe**

Ce test est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des gélules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit.

Certaines gélules se délitent facilement au contact d'un liquide en petits agrégats ou granulés.

Pour déterminer le temps de délitement, on procède par un test de désagrégation qui consiste à étudier la première phase de libération du principe actif.

✓ **Mode opératoire :** (*pharmacopée Européenne, 2014*)

Immerger successivement 6 gélules dans le panier de délitement, dans un godé contenant 100ml de l'eau, maintenu à une température $37\pm 2C^{\circ}$, déterminer le temps moyen de désagrégation des gélules. Il devra toujours être inférieur ou égal à 15min.



Figure III.4: Photo représentant l'appareil de délitement type ERWEKA ZT 32 à 2 post.

B.3. Test de dissolution

✓ **Principe**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des gélules.

Les essais de dissolution *in vitro* sont importants pour :

Assurer le contrôle du procédé, déterminer la stabilité des caractéristiques de libération du produit et faciliter l'identification des modifications nécessaires à la formulation ou au procédé de fabrication [40].

Les essais de dissolution *in vitro* servent d'outil important pour caractériser la qualité biopharmaceutique d'un produit (le principe actif doit être solubilisé dans le tractus gastro-intestinal pour être absorbé) [39,41].

✓ **Mode opératoire : (pharmacopée européenne, 2014)****a. Réactifs**

-Milieu de dissolution : HCl 0,1N.

-Vitesse d'agitation : 100trs/min.

-Longueur d'onde : 292nm.

-Volume du milieu : 900ml.

-Temps de dissolution : 60min.

-Température : $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

b. Préparation des solutions de travail• **Solution témoin**

Peser 55,6mg de sulpiride dans une fiole de 100ml et compléter avec de l'HCl 0,1N (solution mère de 0,556mg/ml).

• **Solution essai**

-Peser individuellement 06gélules et établir leur poids moyen.

-Dans chaque vase est remplie avec 900ml de milieu de dissolution chauffé préalablement à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Introduire une gélule de 50mg du produit SULPUREN® dans chaque vase. Prélever chaque 05minute d'agitation, 5 ml et le filtrer à travers des filtres de $0,45\mu\text{m}$ pendant 60min.

✓ **Formule de calcul**

$$\% \text{ de dissolution} = \frac{\text{DOE}}{\text{DOT}} \times \frac{\text{Pet}}{1000} \times \frac{900}{\text{Pe}} \times \text{Titre}$$

DOE : Densité opaque de l'essai.

DOT : Densité opaque de témoin.

PT : Prise d'essai de témoin exprimé en mg.

PE : prise d'essai de l'essai exprimé en mg.

T : Titre de principe actif SULPIRIDE.



Figure III.5: Photo représentant un dissolu test PHARMATEST (PTUS 300) avec pompe péristaltique.

B.4. Dosage du PA

✓ **Principe : dosage par spectrophotométrie UV**

L'absorption de rayonnement UV est visible par des molécules qui se traduisent généralement par diverses bandes d'absorption électronique qui sont toutes constituées de nombreuses raies discrètes mais accolées. Chaque raie résulte de la transition d'un électron de l'état fondamental à l'un des nombreux états énergétiques roto vibrationnel associés à chaque état électronique excité, puisqu'il y a absorbance d'états roto vibrationnels et que leurs énergies ne diffèrent que très légèrement, le nombre de raies continues dans une bande est très grande et leur espacement infime [42].

✓ **Mode opératoire : (pharmacopée Européenne, 2014)**

- **Préparation de l'essai**

Prendre une quantité (Pe) d'un mélange de poudre de 10gélules équivalente à 125mg de sulpiride dans une fiole de 100ml, diluer avec 100ml de solution d'acide acétique à 10%.

Agiter pendant 15min, filtrer la solution prélever 5ml de cette solution dans une fiole de 50ml et diluer avec le même solvant jusqu'au trait de jauge. Faire la lecture à $\lambda=291\text{nm}$.

- **Préparation de témoin**

Dissoudre 125mg de SCR dans 100ml de la solution d'acide acétique à 10%, prélever 5ml de cette solution dans une fiole de 50ml diluer avec le même solvant jusqu'au trait de jauge. La lecture se fait à la même longueur d'onde.

- ✓ **Formule de calcul**

$$T = \frac{\text{DOE}}{\text{DOT}} \times \frac{\text{Pet}}{\text{Pes}} \times \text{PM}$$

Avec :

DOE : densité optique de l'essai.

DOT : densité optique du témoin.

Pet : prise d'essai du témoin exprimé en mg.

Pes : prise d'essai de l'essai exprimé en mg.

PM : poids moyen théorique 120mg/ gélule.

III.2.3.5. Contrôle microbiologique

E.1 : Contrôle microbiologique de produit fini

A. Dénombrement des germes aérobies viables totaux

- ✓ **Principe**

Le milieu utilisé pour le dénombrement est la gélose aux peptones de caséine et de soja (ANNEXE I) elle permet le développement de toutes les bactéries qui peuvent se multiplier à 30°C.

B. Dénombrement des levures et moisissures

- ✓ **Principe**

Les moisissures et les levures peuvent être utiles, nuisibles ou pathogènes font donc l'objet d'une recherche et d'un dénombrement dans les produits destinés à l'gomme [43].

Le dénombrement des levures et moisissures est réalisé à partir de la dilution 10^{-1} du produit fini sur la gélose sabouraud (ANNEXE I) qui est recommandé essentiellement pour l'isolement des moisissures dans les prélèvements peu chargés en bactéries et les contrôles de stérilité des produits pharmaceutiques [19].

Tableau III.6 : Résumé des contrôles microbiologiques effectués sur le produit fini.

PARAMETRE	NORMES
<ul style="list-style-type: none"> • Dénombrement des germes aérobies viables totaux UFC/g • Dénombrement des levures et moisissures UFC/g 	$<10^3$ $<10^2$
<i>Escherichia. Coli</i>	Absence

C. Dénombrement des germes aérobie viable totaux et les levures et moisissures

✓ **Mode opératoire :** (*pharmacopée Européenne, 2014*)

✓ **Préparation de l'échantillon**

- Faire fondre au bain marie à 100°C le milieu gélosé TAS et le milieu sabouraud dextrose-gélosé en desserrant légèrement les fermetures et les maintenir dans le bain marie en surfusion à $40-45^{\circ}\text{C}$.

- Préparer une solution de 10g de Sulpuren dans 90ml (10^{-1}) de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH=7 ou dans la solution tampon phosphaté pH=7.2 (solution A).

- Agiter jusqu'à homogénéisation complète.

Effectuer deux autres dilutions (10^{-2} , 10^{-3}) dans la même solution tampon.

✓ **Méthode par ensemencement en profondeur**

- Prélever 4 fois 1ml de la solution A et déposer chaque prélèvement dans une boîte de pétri de 90mm de diamètre.

- Couler dans 2 des 4 boîtes de pétri destinées au DGAT 15 à 20ml du milieu gélosé TSA, et dans les 2 boîtes restantes destinées au DMLT 15 à 20ml de milieu sabouraud dextrose-gélosé.

- Agiter doucement les boîtes par un mouvement circulaire pour assurer un mélange homogène de l'échantillon et la gélose, sans faire de bouilles et sans mouiller les couvercles des boîtes.
- Incuber les boîtes TSA de 30 à 35°C pendant 3-5 jours et les boîtes de sabouraud dextrose-gélosé à 20 à 25°C pendant 5-7 jours.

✓ **Lecture**

Le nombre des germes aérobie totaux(DGAT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenues avec le milieu TSA, si des colonies de moisissures ou levures sont détectées sur ce milieu elles sont comptabilisées dans le DGAT. Le nombre total de moisissures et levures (DMLT) est considéré comme égale au nombre d'UFC obtenus avec le milieu sabouraud, si des colonies de bactéries sont détectées sur ce milieu, elles sont comptabilisées dans le DMLT. Si l'on prévoit que le GMLT risque de dépasser le critère d'acceptation du fait de la croissance bactérienne, sur milieu sabouraud contenant des antibiotiques peut être utilisé.

Compter le nombre de colonies apparues dans chaque type de boîtes, faire la moyenne et déduire le nombre d'unité formant colonie par gramme de SULPUREN.

D. Recherche d'*Escherichia. coli*

✓ **Mode opératoire : (pharmacopée Européenne, 2014)**

- Ensemencer 100ml de **milieu TSB** avec 10ml de la solution (A) préparée comme décrit dans la DGAT et le DMLT, ou la quantité correspondant à 1g de produit.

-Homogénéiser et incuber à 30 – 35°C pendant 18h à 24h.

- Agiter le récipient puis transférer 1ml de son contenu dans 100ml de milieu liquide **Mac Conkey**, et incuber de 43 – 45°C pendant 18 à 24h.

- Effectuer des subcultures sur **gélose de Mac Conkey** et incuber à 30 – 35°C pendant 18 à 72h.

✓ **Lecture**

La croissance de colonies indique la présence possible d'*E. Coli*, confirmé par des essais d'identification.

Le produit est satisfait à l'essai : si l'on observe la présence d'aucune colonne ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

Limites d'acceptation :

*DGAT (UFC/g) ou maximum 2.10^3 (UFC/g).

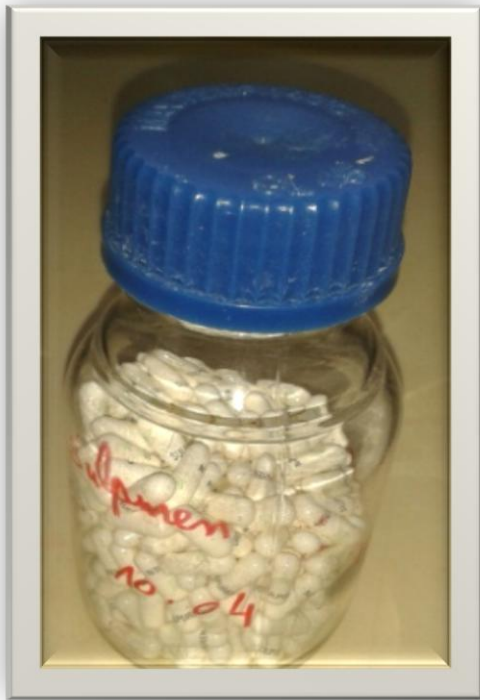


Figure III.6 : SULPURENE gélule.

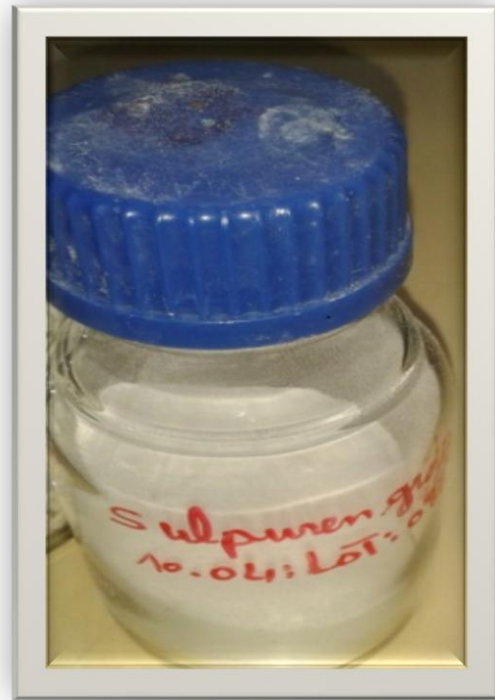


Figure III.7: SULPURENE grain.



Figure III.8: SULPURENE dans la solution tamponnée au chlorure de sodium.

CHAPITRE VI :
Résultats et discussions

VI. RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats des différents contrôles effectués sur Sulpuren[®] 50 mg sont présentés dans les tableaux suivants.

IV.1. RESULTATS DU CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE

IV.1.1. Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première (SULPIRIDE)

A. Caractères organoleptique

➤ Aspect

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot 0863) de Sulpiride (**tableau IV.1**), sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2014).

Tableau IV.1 : Résultats du test visuel de la matière première (SULPIRIDE).

N° de lot	Résultats	Norme
0863	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Conforme

➤ Solubilité

Les résultats du test de solubilité de la matière première sont présentés dans le (**tableau IV.2**).

Tableau IV.2 : Résultats du test de solubilité de la matière première (SULPIRIDE).

N° de lot	Résultats	Norme
0863	Dans l'eau : pratiquement insoluble. Dans le méthanol : assez soluble. Dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène : peu soluble.	Conforme

A. Identification➤ **Par infrarouge**

Le spectre IR de SULPURIDE présente les pics des fonctions groupées dans le (tableauIV.3)

Tableau IV.3 : Résultats du test d'identification de la matière première (SULPIRIDE).

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Les bonds de vibrations	Les groupements fonctionnels correspondants
3380-3420	Vibration de valence de N-H (3383.17 ; 90.98%T)	Aide primaire libre.
2820-2900	Vibration de valence de C-H (2820.34 ; 90.98%T)	Aldéhyde
1510-1550	Vibration de valence de N-H (1546.65 ; 76.20%T)	Amides secondaires Solution diluée.
1250-1340	Vibration de valence de C-N (1332.19 ; 79.77%T)	Amina aromatiques primaire.
600-700	Vibration de valence de C	Alcynes
530-770	Vibration de valence de (560.80 ; 52.09%T)	Amides secondaires.

D'après le spectre IR de SULPIRIDE, on constate qu'il est identique à celui de la substance chimique de référence SCR (voir Annexe III). Les résultats signifient qu'il s'agit bien de la matière recherchée.

➤ **Par CCM**

Les résultats du test d'identification de la matière première par CCM sont présentés dans le (tableauIV. 4).

Tableau IV. 4 : Résultats du test d'identification de (SULPIRIDE) par CCM.

N° de lot	Résultats	Norme
0863	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner(b) est semblable quant à sa position et sa dimension a la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	Conforme

Par CCM on a obtenu quatre tâches nettement séparés dont l'une d'elles est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale de la solution témoin ces résultats du chromatogramme répondant aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne(2014).

B. Essai

➤ Aspect de la solution

TableauIV. 5 : Résultats de l'aspect de la solution de la matière première (SULPIRIDE).

N° de lot	Résultats	Norme
0863	Solution limpide, n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin	Conforme

➤ Chlorure

TableauIV. 6: Résultats de chlorure sur la matière premier (SULPIRIDE).

N° de lot	Résultats	Norme
0863	Une opalescence, n'est pas plus prononcée que celle du témoin	Conforme

➤ Fer

Les résultats obtenu par le test de fer, qui est réalisé sur la matière première (SULPIRIDE) du lot (0863) sont présentés dans le (**tableau IV.7**) et sont conforme aux normes prescrites par la pharmacopée européenne (2014).

Tableau IV. 7 : Résultats du test de fer sur la matière première (SULPIRIDE)

N° de lot	Résultats	Norme
0863	La coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin	conforme

➤ **Perte à la dessiccation**

1^{er} essais

Tableau IV. 8: Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première (SULPIRIDE) 1^{er} essais.

N° de lot	P ₀ (g)	P ₁ (g)	P ₂ (g)	Taux de perte (%)	Norme
0863	66.9853	1.0005	67.9827	0.30	≤ 0.5 Conforme

Application :

$$T = \frac{(66.9853 + 1.0005) - 67.9827}{1.0005} \times 100 = 0.30\%$$

2^{ème} essais

Tableau IV .9: Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première (SULPIRIDE) 2^{ème} essais.

N° de lot	P ₁ (g)	P ₂ (g)	P ₃ (g)	Taux de perte (%)	Norme
0863	67.1280	1.0170	68.144	0.09	≤ 0.5 Conforme

Application

$$T = \frac{(67.1280 + 1.0170) - 68.144}{1.0170} \times 100 = 0.09\%$$

D'après les tableaux ci-dessus, le pourcentage de la perte à la dessiccation sont de 0.30 % et 0.1% pour les deux essais.

Ces résultats coïncident avec les normes exigées par la pharmacopée européenne (2011).

➤ **Dosage**

✓ **Par potentiomètre**

Les résultats de la teneur en $C_{15}H_{23}O_4S$ calculée par rapport à la substance desséchée.

1^{er} essais

TableauIV. 10 : Résultats du dosage par potentiomètre de la matière première(SULPIRIDE) 1^{er} essais.

N° de lot	Pe	Perte	A	Résultats	Norme
0863	250.4	0.30	7.320	100.10%	Conforme

Application

$$D = \frac{7.320 \times 34.14 \times 100}{250.4 \times (100 - 0.30)} \times 100 = 100.10\%$$

2^{ème} essais :

TableauIV. 11 : Résultats du dosage par potentiomètre de la matière première (sulpiride) 2^{ème} essais.

N° de lot	Pe	Perte	A	Résultats	Norme
0863	251.2	0.09	7.40	100.66	Conforme

Application

$$D = \frac{7.40 \times 34.14 \times 100}{251.2 \times (100 - 0.09)} \times 100 = 100.66\%$$

IV.1.2. Résultats de contrôle des excipients**IV.1.2.1. Lactose monohydrate**

Les résultats du contrôle des caractères physicochimiques de lactose monohydrate sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau IV.12: Résultats du contrôle physico-chimique de lactose monohydrate.

Test		Résultats	Normes
Aspect et couleur		Petits cristaux de couleur blanche.	Conforme
Solubilité	Avec l'eau froide	Se dissout complètement.	Conforme
	Avec l'éthanol	Ne se dissout pas.	Conforme
Aspect de la solution		Limpide est moins intense que la solution témoin.	Conforme
Acidité ou alcalinité		Virage au rose de l'indicateur a nécessité 0.15ml d'hydroxyde de sodium 0.1M.	Conforme

Les résultats des caractères organoleptiques sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne(2014). Le lactose dissout plus facilement dans l'eau que l'éthanol pour l'eau est plus forte que l'éthanol pour dissoudre les oses.

Après le titrage par l'hydroxyde de sodium, la solution obtenue est incolore, le virage au rose de l'indicateur à nécessite 0.15 ml de NaOH. Cette quantité reste inférieure à la norme limite recommandée par la pharmacopée (2014).

IV.1.2.2. Stéarate de magnésium

Tableau IV .13: Résumé des résultats des tests physicochimiques de stéarate de magnésium.

Analyse effectué	Normes	Lecture	Résultat
Caractères : Aspect/couleur	Poudre blanche, très fine légère, onctueuse au toucher.	Poudre blanche, très fine légère	Conforme
Solubilité	Insoluble dans l'eau et dans l'éthanol l anhydre.	Des solutions troubles	Conforme
Identification : Réaction chimique	Il se forme un précipité cristallin blanc.	précipité cristallin blanc.	Conforme
Essai : Perte à la dessiccation	$\leq 6\%$	$T = ((2.1825 + 1.0193) - 3.1666) / 1.0193 = 3.45\%$	Conforme
Acidité ou alcalinité	Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05 ml HCl.	0.04 ml	Conforme
Chlorures		La solution présente une opalescence, n'est pas plus prononcée que celle du témoin	Conforme
Dosage : Teneur en mg (rapport la substance de séchée(%))	[4.0 – 5]	4.11	Conforme

IV.1.3. Résultats en cour de la mise en gélule

Assurer le contrôle des produits en cour de mise en gélule par rapport aux spécifications techniques en vigueur.

➤ **Résultats de contrôle d'humidité**

TableauIV. 14: Résultat de l'humidité en cour de mise en gélule.

N° de lot	Résultats	Norme
0863	0.47 %	conforme

➤ **Résultats de contrôle du temps de désagrégation**

TableauIV .15: Résultat du temps désagrégation en cour de la mise en gélule.

N° de lot	Fréquence du contrôle	Résultats	Norme
0863	Début	12 :11	Conforme
	Milieu	12 :13	
	Fin	12 :12	

➤ **Résultats de contrôle du l'aspect et de poids moyen, longueur**

Tableau IV 16 : Résultats de l'aspect et de poids moyen pour 20 gélules, longueur pour 10 gélules en cour de la mise en gélule.

Heurs	Aspect	Poids moyen mg	Longueur pour 10 gélules	Heurs	Aspect	Poids moyen mg	Longueur
08 :00	Conforme	170,4	15,76	12 :00	Conforme	170,8	15,75
08 :30	Conforme	170,9		12 :30	Conforme	172,7	15,76
09 :00	Conforme	171,5	15,77	13 :00	Conforme	172,1	
09 :30	Conforme	170,8		13 :30	Conforme	170,5	15,77
10 :00	Conforme	171,9	15,76	14 :00	Conforme	172,1	
10 :30	Conforme	172,3		14 :30	Conforme	170,9	15,76
11 :00	Conforme	170,4	15,77	15 :00	Conforme	171,8	
11 :30	Conforme	171,5		15 :30	Conforme	172,6	15,75

IV.1.4. Résultats du contrôle physico-chimique en cour de fabrication

IV.1.4.1. Sur les grains

A. Caractères organoleptique➤ **Aspect**

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot (0863) du grain (**tableau IV.17**), sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2014).

Tableau IV.17 : Résultats du test visuel des grains.

N° de lot	Résultats	Norme
0863	Grain blanche sans particules étrangères	Conforme

➤ **Dosage par spectrophotométrie UV**

Les résultats de spectrophotométrie UV son représenter dans un tableau (**voir Annexe IV**)

Tableau IV.18: Résultat de dosage de grain par spectrophotométrie.

N° lot	DOE	DOT	Pet (mg)	Pe (mg)	Résultats	Norme
0863	0.7792	0.7383	125	309	51.23	Conforme

Application

$$D = \frac{0.7792}{0.7383} \times \frac{125}{309} \times 120 = 51.23$$

IV.1.2. Sur les gélules**A. Caractères organoleptique**➤ **aspect****Tableau IV.19** : Résultats du test visuel des gélules.

N° du lot	Résultats	Norme
0863	Gélule opaque blanche de taille N°3 contenant une poudre fine granulés	Conforme

B. Essais

➤ Poids moyen

Les résultats du poids moyen des 20 gélules pour le lot (0863) sont représentés dans le Tableau suivant.

Tableau IV.20 : Résultats du poids moyen des gélules.

N° du lot	Résultats	Norme
0863	0.118	[0.108 à 0.132] g

$$P = \sum_1^{20} \text{poids} = 2.368 \text{ Mg}$$

Application

$$PM = \frac{2.368}{20} = 0.118$$

➤ Uniformité de masse

Tableau IV.21 : Résultats d'uniformité de masse des gélules.

N°	Poids (mg)		N°	Poids (mg)		N°	Poids (mg)		N°	Poids (mg)	
1	168	119	11	166	116	21	168	120	31	166	119
2	49		12	50		22	48		123	32	
3	173	123	13	167	118	23	171	123		33	171
4	50		14	49		24	48		34	49	
5	162	111	15	169	121	25	172	124	35	168	119
6	51		16	48		26	48		36	49	
7	165	118	17	158	108	27	167	117	37	170	123
8	47		18	50		28	50		38	47	
9	162	113	19	168	120	29	162	113	39	169	121
10	49		20	48		30	49		40	48	

Les résultats d'uniformité de masse de 20 gélules sont conformes aux normes prescrites par la Pharmacopée Européenne 2014

En effet, pas plus de gélule à $\pm 10\%$ et aucune gélule à $\pm 20\%$

➤ **Temps de désagrégation**

Tableau IV.22: Résultats du temps de désagrégation des gélules.

N° de lot	Résultat	Norme
0863	12 :30	$\leq 15\text{min}$

➤ **Dosage :**

Tableau IV.23 : Résultats de spectrophotométrie UV.

Essai	Lecture à 291.0	Essai	Lecture à 291.0
T1	0.8737	E1	0.4292
T2	0.8748	E2	0.4299

Tableau IV.24: Résultat de dosage des gélules par spectrophotométrie.

N° lot	DOE	DOT	Pet (mg)	Pe (mg)	Résultats	Norme
0863	0.4295	0.8742	250.6	300.1	50.74	Conforme

PM=123.69 mg

Application

$$D = \frac{0.4295}{0.8742} \times \frac{250.6}{300.1} \times 123.69 = 50.74$$

IV.1.5. Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini SULPUREN®50mg

A. Caractères organoleptique :

➤ Aspect

Tableau IV.25 : Résultats du test visuel du produit fini.

N° du lot	Résultats	Norme
0863	Gélule opaque blanche de taille N°3 contenant une poudre fine granulés	conforme

B. Identification :

➤ Identification de la matière première (SULPIRIDE) par réaction au sulfate de cuivre (a):

Tableau IV.26 : Résultats d'identification (a).

N° du lot	Résultats	Norme
0863	Précipité vert caractéristique	conforme

➤ Identification de la matière première (SULPIRIDE) par spectrophotométrie UV (b)

Tableau IV.27: Résultats d'identification (b). (Voir l'annexe V)

N° du lot	Résultats	Norme
0863	Maximum d'absorption : 292.60 nm. Minimum d'absorption : 266.41 nm	Maximum d'absorption à 291 nm ± 2 nm et minimum d'absorption à 266 nm ± 3 nm

➤ Dosage du principe actif :

Tableau IV.28 : Résultats de spectrophotométrie UV.

Essai	Lecture à 291.0	Essai	Lecture à 291.0
T1	0.7760	E1	0.7602
T2	0.7758	E2	0.7600

Tableau IV.29: Résultats de dosage de produit fini par spectrophotométrie.

N° lot	DOE	DOT	Pet (mg)	Pe (mg)	Résultats	Norme
0863	0.7759	0.7601	125	300	51.03	Conforme

Application

$$D = \frac{0.7759}{0.7601} \times \frac{125}{300} \times 120 = 51.03$$

C. Essai :

➤ Uniformité de masse :

Tableau IV.30 : Résultats d'uniformité de masse du produit fini.

N°	Poids (mg)		N°	Poids (mg)		N°	Poids (mg)		N°	Poids (mg)	
1	176	125	11	165	115	21	150	101	31	170	119
2	51		12	50		22	49		32	51	
3	168	120	13	176	126	23	169	119	33	171	122
4	48		14	50		24	50		34	49	
5	176	126	15	170	119	25	179	129	35	174	126
6	50		16	51		26	50		36	48	
7	106	58	17	175	127	27	164	114	37	176	127
8	48		18	48		28	50		38	49	
9	178	130	19	178	129	29	170	121	39	178	127
10	48		20	49		30	49		40	51	

Les résultats d'uniformité de masse de 20 gélules sont conformes aux normes prescrites par la Pharmacopée Européenne 2014

En effet, pas plus de deux gélules à $\pm 10\%$ et aucunes gélules à $\pm 20\%$

➤ **Poids moyen :**

Le résultat du poids moyen des 20 gélules pour le lot (0863) du produit fini est représenté dans le Tableau.

Tableau IV.31 : Résultats du poids moyen du produit fini.

N° du lot	Résultats	Norme
0863	0.119	[0.108 à 0.132] g

$$P = \sum_1^{20} \text{poids} = 2.380 \text{ Mg}$$

Application

$$PM = \frac{2.380}{20} = 0.119$$

➤ **Temps de désagrégation**

Tableau IV.32: Résultats du temps de désagrégation de produit fini.

N° de lot	Résultat	Norme
0863	12 :56	$\leq 15\text{min}$

D'après le tableau, le temps de désagrégation est de 12 :56, c'est un temps bref et conforme aux prescrites par la pharmacopée Européenne(2014).

➤ **Taux de dissolution**

Tableau IV.33: Résultats du test de dissolution du produit fini.

Essai	N° de lot	$\lambda = 292.0 \text{ nm}$	Taux de dissolution (%)	Norme
T1		0.4383		Conforme
T2		0.4398		Conforme
T3		0.4382		Conforme
G1	0863	0.4295	97.65	Conforme
G2		0.4195	95.67	Conforme
G3		0.4336	98.88	Conforme
G4		0.4238	96.65	Conforme
G5		0.4132	94.23	Conforme
G6		0.4043	92.20	Conforme

$$T_M = 0.4387$$

$$Moy = \sum_1^6 \% \text{ diss} = 95.88$$

$$\text{Titre} = 99.77$$

$$Pe_t = 55.6$$

Application

$$\% \text{ diss } 1 = \frac{0.4295}{0.4387} \times \frac{55.6}{1000} \times \frac{900}{50} \times 99.97 = 97.65$$

$$\% \text{ diss } 2 = \frac{0.4195}{0.4387} \times \frac{55.6}{1000} \times \frac{900}{50} \times 99.97 = 95.88$$

$$\% \text{ diss } 3 = \frac{0.4336}{0.4387} \times \frac{55.6}{1000} \times \frac{900}{50} \times 99.97 = 98.88$$

$$\% \text{ diss } 4 = \frac{0.4238}{0.4387} \times \frac{55.6}{1000} \times \frac{900}{50} \times 99.97 = 96.65$$

$$\% \text{ diss } 5 = \frac{0.4132}{0.4387} \times \frac{55.6}{1000} \times \frac{900}{50} \times 99.97 = 94.23$$

$$\% \text{ diss } 6 = \frac{0.4043}{0.4387} * \frac{55.6}{1000} * \frac{900}{50} * 99.97 = 92.20$$

D'après le tableau, la moyenne des valeurs du test de dissolution égale à 95.88% est conforme aux normes exigées par la pharmacopée Européenne (2014).

IV.2. RESULTATS DU CONTROLE MICROBIOLOGIQUE

IV.2.1. Résultats du contrôle microbiologique de lactose monohydrate

Les résultats du contrôle microbiologique de lactose monohydrate sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau IV.34:Résultats du contrôle microbiologique de lactose monohydrate.

Test	Résultats	Norme
Dénombrement des germes aérobie viables totaux (UFC/g)	00	$\leq 10^3$
Dénombrement des germes fongique (UFC/g)	00	$\leq 10^2$
Recherche d'<i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

Le contrôle microbiologique de l'excipient (lactose monohydrate) par le dénombrement des germes aérobie viable totaux et des germes pathogène (*Escherichia coli*) a montré une absence totale des germes, ces valeurs sont incluent dans les normes de la pharmacopée européenne (2005) et montre la bonne qualité microbiologique de lactose monohydrate.

IV.2.2. Résultats du contrôle microbiologique de produit fini

Tableau IV.35: Résultats du contrôle microbiologique de la gélule (SULPUREN® 50mg).

Test	Résulta	Norme
Dénombrement des germes aérobies viables totaux (UFC/g)	00	$\leq 10^3$
Dénombrement des moisissures et levures totaux (UFC/g)	00	$\leq 10^2$
Recherche d' <i>Escherichia coli</i>	Absence	Absence

D'après le tableau, les résultats du contrôle de pureté microbienne réalisé sur le produit fini répondant à une limite de germes viables totaux, ce qui nous permet de s'assurer de la bonne qualité microbiologique du produit fini SULPUREN, selon la pharmacopée Européenne (2014, 8^{ème} édition).

Figure IV.1 : Photo de résultats de recherche d'*Escherichia coli*.

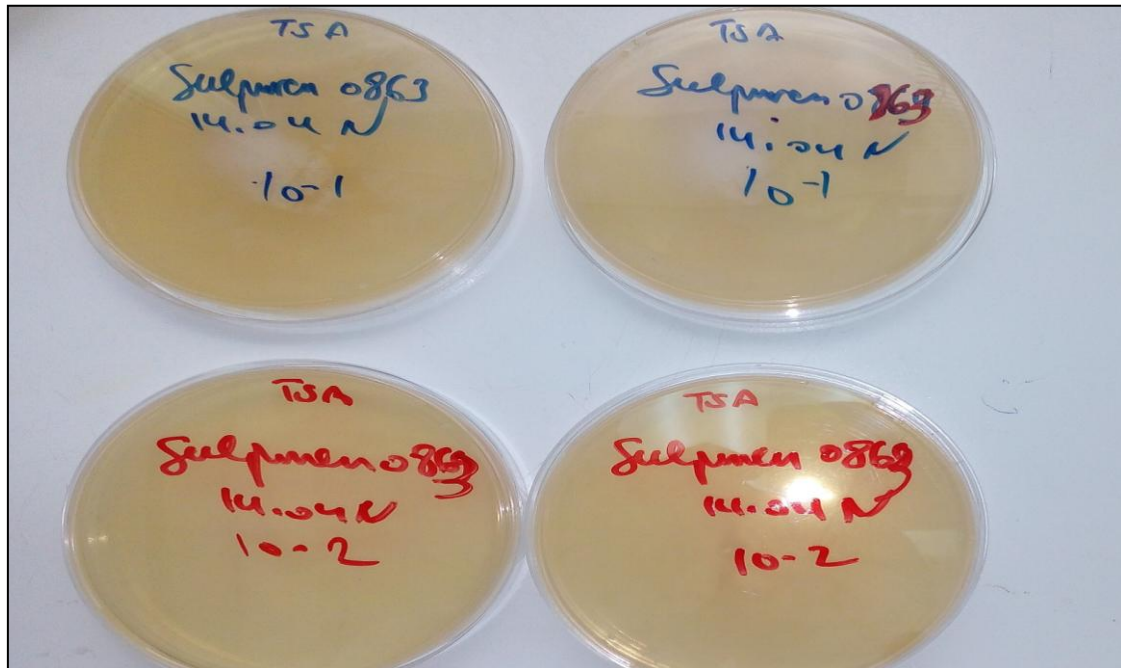


Figure IV.2 : Photo de résultats de dénombrement des germes aérobies viables totaux.

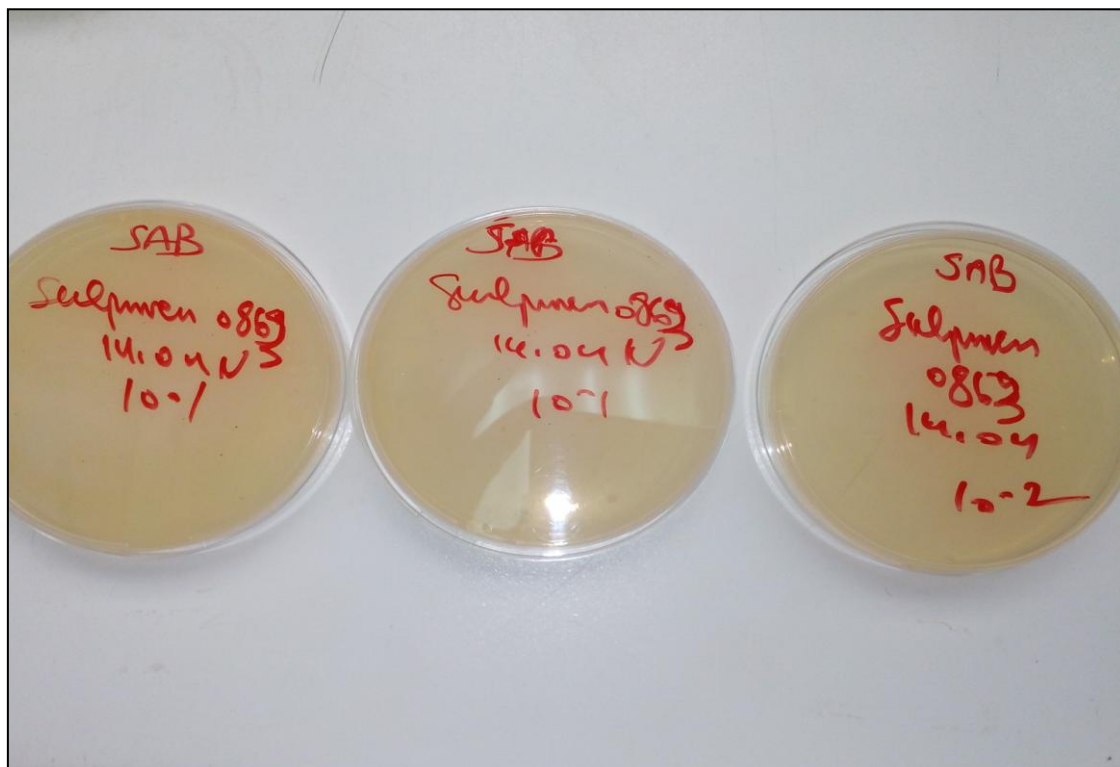


Figure IV.3 : Photo de résultats de dénombrement des moisissures et levures totaux.

Conclusion

La maîtrise des risques de la qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises quel que soit leur secteur d'activité. Lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique cela revêt une plus grande importance dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament ce qui est par conséquent toujours un élément essentiel dans le domaine de la santé publique.

Le stage de fin d'études que nous avons effectué au niveau de l'unité pharmal Dar El Beïda nous a permis de découvrir et de prendre des bonnes connaissances dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Pour évaluer la qualité de SULPUREN 50 mg, on se réfère à toutes les méthodes préconisées par la Pharmacopée Européenne. Celle-ci englobant toute une série de procédés physiques et chimiques qui permettent d'identifier et de déterminer le degré de pureté des préparats analysés afin d'assurer leur bonne qualité.

Les paramètres de contrôle physique ou chimique et microbiologique ont montré que les matières premières (les excipients et le principe actif) et le produit fini étaient conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne.

L'ensemble des analyses et divers contrôles effectués révèlent la conformité de SULPUREN 50 mg, un médicament générique sous forme de gélule qui répond à tous les critères de qualité d'efficacité et sécurité.

D'une manière générale l'ensemble des résultats obtenus après les différents contrôles et analyses du médicament générique SULPUREN produit au sein de l'entreprise pharmaceutique SAIDAL répondant aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne.

Références bibliographiques

- [1] : S.FAURE., (2014), « Bases fondamentales en pharmacologie (science de médicament) », 1^{ère} édition : PP.153.
- [2] : Z. ORPHEE., (2008), « Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry », Thèse de doctorat de pharmacie, Université de Ghinia.
- [3] : J.M.AICHE., (2008) « Initiation à la connaissance du médicament », 5^{ème} édition : PP.12.
- [4] : R.DENINE., (2008), « Cours de pharmacie galénique », édition OPU, Alger.
- [5] : A.BERRACHED., (2010), « Le rôle des visiteurs médicaux dans la promotion des produits pharmaceutiques en Algérie », Mémoire de Magister, Université d'Abou Bakr Belkaid-Tlemcen.
- [6] : M. CECILE., (2013), « Opinion vis à vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines ; mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant ». Thèse du doctorat en médecine, Faculté mixte de médecine et de pharmacie de rouen.
- [7] : M.FAÏZA., (2014), « Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie aspects technico-réglementaires du contrôle de qualité », Mémoire de Master. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.
- [8] : Le Hir., (2001), « Pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments », 8^{ème} édition : PP.22.
- [9] : S. WILLYA., (1996), « Le manager, la qualité et les normes ISO », Edition Masson, Paris, PP.148.
- [10] : VANDEVILLE., (1985), « Gestion et contrôle de la qualité ». Edition Fnor, PP.410-435.
- [11] : DOUST et BLAZY., (1995), « Bonne pratique de fabrication » 5^{ème} édition. Agence du médicament : PP.151.
- [12] : L. Albert. A. COEUR. C. LESPAGNOL. Et D. Lesieur., (1974), « Chimie des médicaments », Tome 1, Edition Maloine, Paris.

Références bibliographiques

- [13] : J. BOURGEOIS., (1977), « Précis de pharmacologie gastrique » : PP.300.
- [14] : H.M. AICHE, S. Aiche. Et R. RENOUX., (2001), « Initiation a la connaissance du médicament », Masson, 4^{ème} édition, paris.
- [15] : SCRIBAN., (1999), « Biotechnologie Tec&Doc », 5^{ème} édition, Paris : PP.927.
- [16] : M. HAMMOUNI., (2002), « Bonne pratique de fabrication », Thèse de docteur en pharmacie, Université cheikh anta diop de dakar.
- [17] : M. ATTI., (2013), « Les bonnes pratiques de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique marocaine : le Dossier de lot et la procédure de libération de lot ». Thèse de doctorat en pharmacie, Université mohammed v – souissi.
- [18] : H. GHERRARBA, Z. IMOUDANE., (2015), « Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nauseidum » : Etude qualitative et statistique, Mémoire du Master Université Djilali Bounaâma - Khemis MilianaRapport.
- [19] : ANONYME., (2004), « Pharmacopéenne », 4^{ème} édition.
- [20] : Le Hir, J.C.CHAUMEIL, D. BROSSARD., (2009), « Pharmacie galénique Bonne pratique de fabrication », 9^{ème} édition.
- [21] : M. DEFRANCESCHI., (2011), « Chimie et médicaments », Ellipse Edition paris.
- [22] : M. FLAMENT., (2012) « Développement et évaluation de médicaments a usage pédiatrique », thèse de doctorat, Université lille 2 – droit et sante.
- [23] : JEAN-MARIE GAZENGEL, ANNE-MARIE ORECHIONI., (2013), « Le préparateur en pharmacie », 2^{ème} édition, Lavoisier, paris : PP.1461.
- [24] :H. EL KOLLI .,(2009),« Etude de la réticulation par le glutaraldéhyde de deux gélatines de nature et de Blooms différents et son effet sur certaines propriétés » ,Mémoire de magister, Université ferhat abbas-setif .
- [25] : M.YACINE UAKASS., (2016), « Les approches de validation de procédés de fabrication et leurs applications sur les formes sèches orales », Thèse de doctorat en pharmacie, Université mohammed v-rabat.
- [26] : P.WEHRLE., (2007), « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique », Paris : PP.79-81.

Références bibliographiques

[27] : N. FRANCK., F.THIBAUT (2015), « Pharmacologique et mode d'action des antipsychotiques », Psychiatrie.

[28] : A. BOST., (2016) « Pharmacologie des antipsychotiques, vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie », Thèse de docteur en pharmacie, Université toulouse iii paul sabatier.

[29] : F. DOMINIQUE, D. LUDOVIC LAVOOINE, « Je prends un neuroleptique », Institut Lily, file:///C:/Users/Client/Desktop/neuroleptique/je-prends-un-neuroleptique%20(1).pdf.

[30] : P. TASSETTI., (2015), « Complications orales des médicaments neuroleptiques », Thèse de docteur en chirurgie dentaire, Université de lorraine.

[31] : P. DENIKER, D. GINESTET., (1975), « Les effets psychiques des neuroleptiques ». Confront Psychiatrie.

[32] : AQAL NAWAZ KHAN., (2005), « Prévalence et caractéristiques De l'association de neuroleptiques Chez une cohorte de patients psychotiques », Thèse du doctorat, Université de geneve.

[33] : C. NORDON., (2013), « Etudes pharmaco -épidémiologiques des neuroleptiques chez les sujets âgés et les patients saurant de schizophrénie », Thèse de doctorat de sante publique, Université paris descartes.

[34] : A.OUNISSI., (2014), « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL », Mémoire du Master, Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen.

[35] : LIEBERMAN, HA, L.LACHMAN., (1980), « Pharmaceutical dosage forms : Tablets volume I.USA Marcel dekker.

[36]: CHAMARRO-AGUILER, M.R., M.A. SALVADOS, JM. SUNE NEGER., (1991), « Estudio farmacotécnico de diferentes marcas de comprimidos de famotidina teoricamente equivalentes ».Ciencia pharm.

[37] : ANNE-SOPHIE BERNARD, SYLVAIN CYLEDE, MATTHIU EMOUD, HELENE MOUIN-SOYER., (2012), « Techniques expérimental en chimie », Paris.

Références bibliographiques

[38] : Les Pagnol., (1974), « chimie des médicaments ». Tome I, Edition Tec et Doc, perfectionnement industriel des cadres, Genève.

[39] : OSOL,A,CHASE,G.D,GENNARO,A,R,GIBSON,M.R,GRANBERG,C.B., HARREY,S.C.,KING,R.E,MARTIN,A.N.,SWINYARD,E.A.,ZINK,G.L.,(1980), « Remington's pharmaceutical science», USA : Mack publishing company.

[40]: J, P, L. SKELLY, G.AMIDON, (1991), « In vitro and in vivo testing and correlation for oral controlled/modified-release dosage forms». pharm. Res.

[41]: V.P.SHAH, J.J.KONECNY., (1989), «In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants ». Pharm.

[42] : SKOOG, HOLLER et WEST., (2002), « Chimie analytique », Édition De Boeck : PP.870.

[43] : C. DELARRAS., (2007), « Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire », Lavoisier, édition Tec et Doc : PP.197.

ANNEXE I

Matériel analytique :

I. Matériel de fabrication :

- Balance de portée 60kg, 300kg et 323grs type SARTORIUS.
- Mélangeur granulateur COLLETTE type Gral 600litres.
- Calibreur oscillant FREWITT.
- Fûts en inox de 100litres
- Sacs en polyéthylène.
- Etuve à plateaux OLSA.
- Chariot muni de plateaux grains de papier blanc.
- Thermo formeuse type IMAC 60 plus avec encartonneuse intégrée.
- Machine alternative type IMAZANASI 40E.

II. Matériel de contrôle en cours de fabrication :

- Balance de portée 60kg, 300kg type SARTORIUS.
- Dessiccateur infrarouge type METTLER PM 480.
- Sonde de prélèvement à logette multiple.
- Pied à coulisse FACOM 1300.
- Pied à coulisse MITUTOYO.
- Appareil de délitement type ERWEKA ZT 32à 2 postes.
- Analyseur d'humidité SARTOURUS MA 45.

III-Matériel utilisé pour le contrôle physico chimique :

III-1Equipement :

- Balance analytique de précision SARTORIUS.
- Verrerie (tubes a essai, bécher, filtres, creuset de silice, capsule de porcelaine, filtre de verre fritté).
- Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge
- Dissolu test PHARMATEST (PTUS 300) avec pompe péristaltique.
- Spectrophotomètre UV/VIS.
- Micro-ordinateur.
- Etuve
- Four à moufle

ANNEXE I

- Dessiccateur
- CCM
- Plaque pour CCM au gel de silice F₂₅₄

III-2 Solutions, réactifs et indicateur colorés :

- Acide acétique dilué R.
- Acide anhydre R.
- d'acide nitrique R.
- Acide perchlorique.
- Acide sulfurique R.
- Chlorure de méthylène R.
- Dioxane R.
- Eau R.
- d'éthanol anhydre.
- Méthanol R.
- solution de phénolphtaléine R1.
- Solution de formaldéhyde R.
- Solution de minhydrin R.
- solution de nitrate d'argent.
- sulfate de zinc.
- stéarate de Magnésium.
- Sulpiride.

IV-matériel utilisé pour le contrôle microbiologique :

IV-1 Equipements :

- Bain marie réglé à 100C°, 45C°.
- Balance.
- Bec benzène.
- Etuve réglée à 20-25C°, 30-35C°, 42-44C°.
- Hotte à flux laminaire.
- Membranes filtrantes stériles diamètres des pores au maximum 0,45µm.
- Rampe de filtration.

ANNEXE I

IV-2 milieux de cultures :

- Milieu gélosé TAS (milieu gélose aux peptones de caséine et de soja).
- Milieu sabouraud Dextrosé-gélosé.
- Milieu TSB (milieu liquide aux peptones de caséine et soja).
- Milieu liquide Mac Conkey.
- Milieu gélosé Mac Conkey.

IV-3 verreries et matériel consommable :

- Anse de platine.
- Boîtes de pétri stériles 90mm de diamètre.
- Boîtes de pétri stériles 55mm de diamètre.
- Pipettes graduée de 10ml et 1ml stériles.

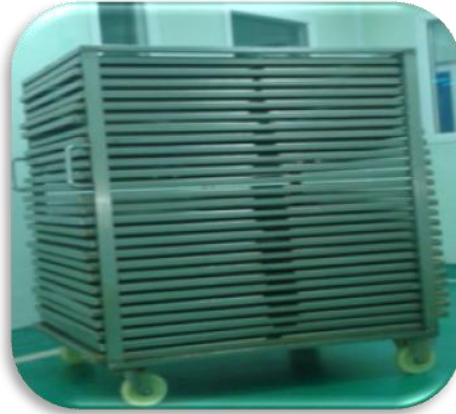
ANNEXE II



Appareil de délitement type ERWEKA Dissolu test PHARMATEST (PTUS 300)



Calibreur oscillant FREWITT



Etuve à plateaux OLSA.



COLLETTE type Gral 600litres.



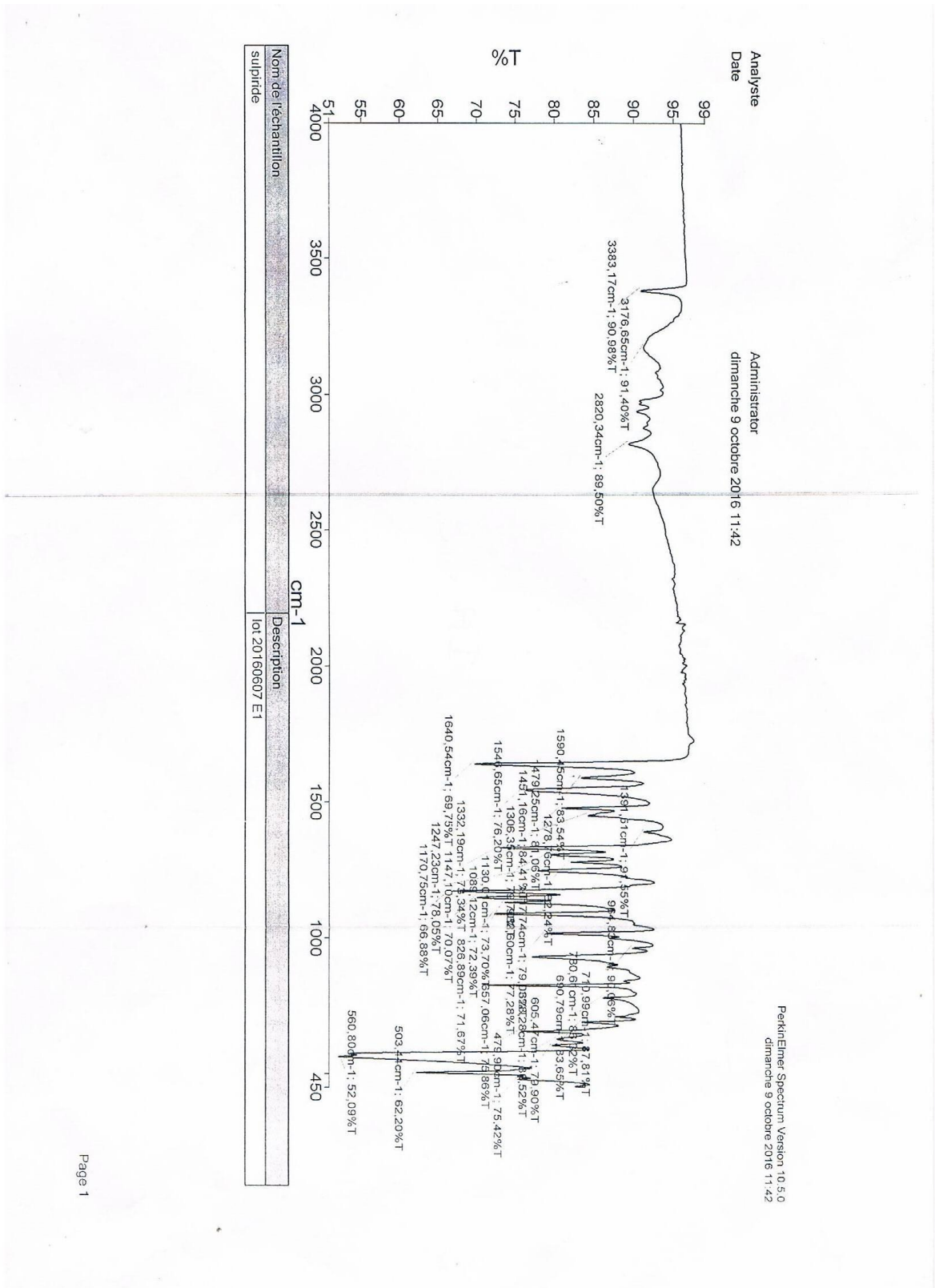
Machine alternative type IMAZANASI 40I

ANNEXE II



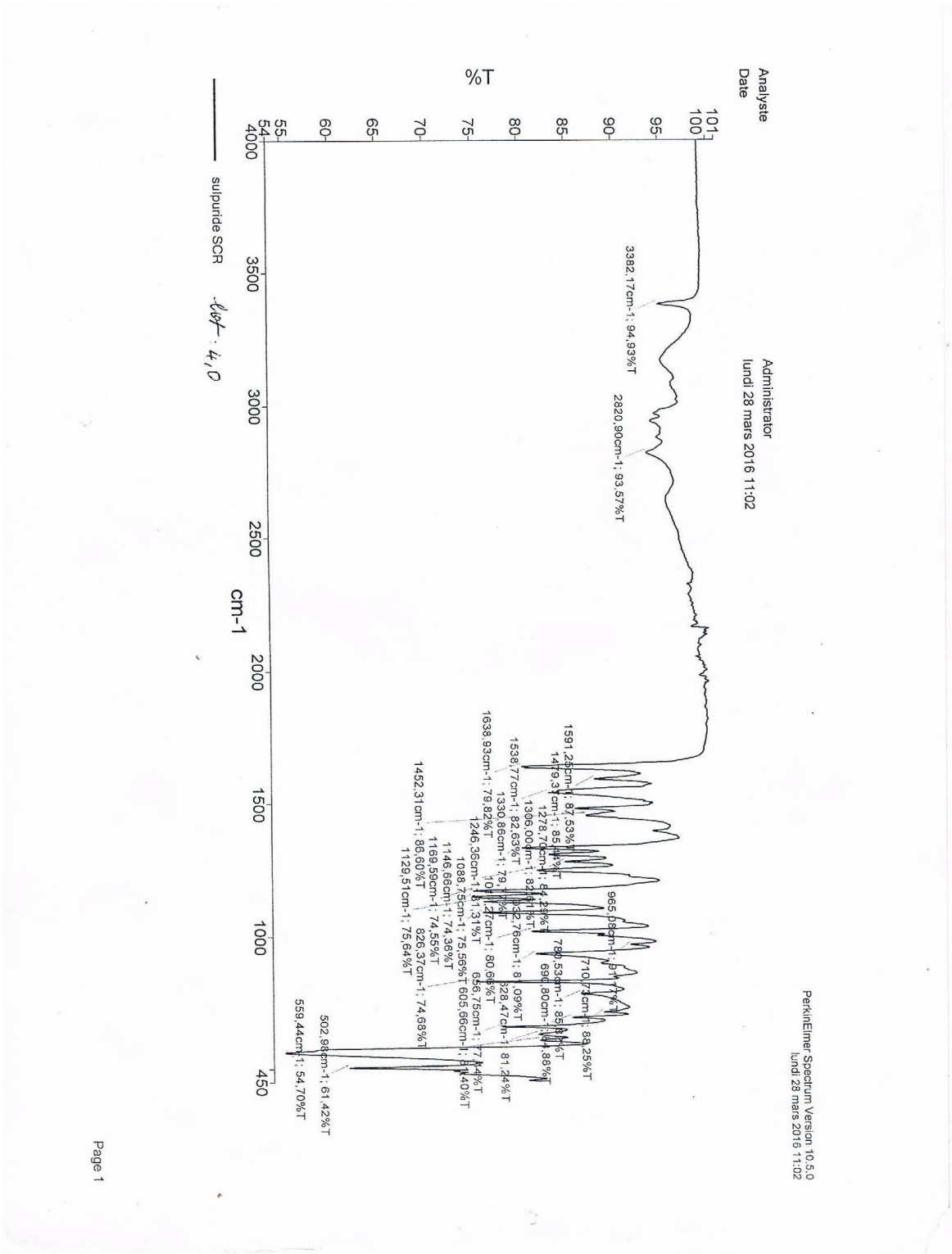
Pied à coulisse FACOM 1300.

ANNEXE III



Le spectre IR de SULPIRIDE.

ANNEXE III



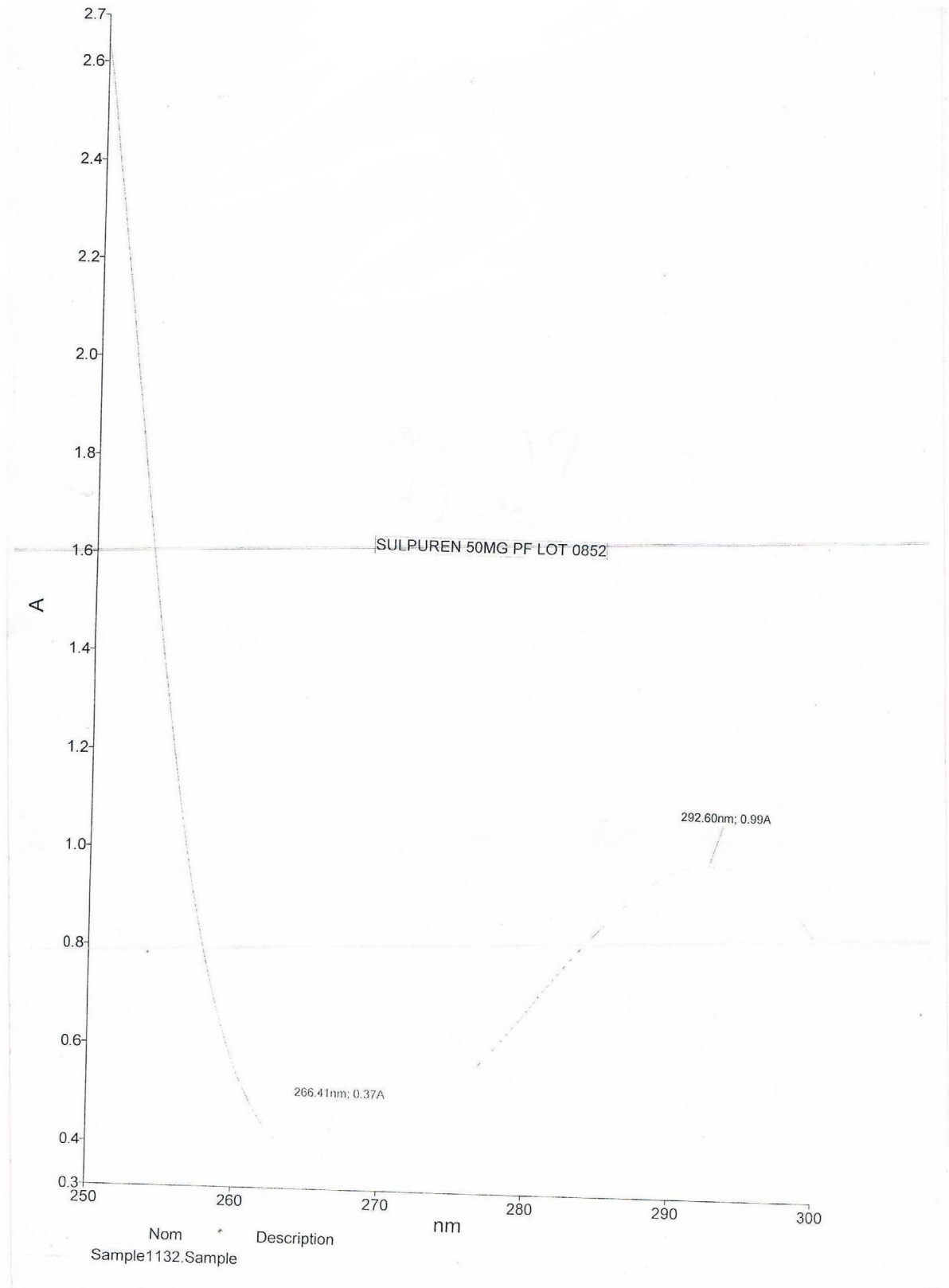
Le spectre IR de SULPIRIDE SCR (substance chimique de référence)

ANNEXE IV

Sample ID	Description	
T1		0.7410
T2	Sulpuren 50mg grains lot 0863	0.7407
T3		0.7331
E1		0.7771
E2		0.7813

Les résultats de dosage par spectrophotométrie UV

ANNEXE IV



Résultats d'identification (b) de la matière première (SULPIRIDE) par spectrophotométrie UV.