

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة امجد بوقرة بومرداس
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA-BOUMERDES

Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de master académique

Filière : Biotechnologie
Spécialité : Biotechnologie et pathologie moléculaire

Thème :

Contrôle **physico-chimie** d'un produit pharmaceutique : Le médicament « **SULPUREN[®]** gélule à 50mg » fabriqué par SAIDAL.

Présenté par :

-GUENNOUN Rania
--HADDOUCHE Sara

Les membres de jury :

Présidente: Mme AROUNE Djamila	UMBB	MCB
Examinatrice : Mme NOUR EDDINE Fatma Zohra	UMBB	MAA
Promotrice : Mme MELLAL Ghania	UMBB	MAA
Co-promotrice : Mme TOUAZI Fatma Zohra	SAIDAL	

Année universitaire : 2020-2021

Remerciements :

Avant tout, nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir guidé et donné la force, la patience et le courage tout le long de travail.

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice Mme **MELLAL Ghania** qui a mis toutes ses compétences et ses efforts à notre disposition et pour ses conseils précieux pour l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nos remerciements à l'ensemble des travailleurs du laboratoire de contrôle de la qualité des médicaments à SAIDAL, particulièrement **Mme TOUAZI** cheffe département, **Mme Souad** et **Mme Fatiha**.*

Nous remercions également tous nos enseignants de la faculté des sciences qui nous ont enrichis de connaissances, particulièrement

Mr BEN ABDELKADER et Mr MESSAOUDENE.

Nous remercions nos familles, qui nous ont encouragée, pour que ce travail puisse voir le jour.

Nous tenons bien sûr à remercier également les membres de jurys, qui vont juger notre travail à sa juste valeur.



Dédicace



Avant tout, je tiens à remercier dieu, qui m'offre le courage et la volonté pour affronter les différentes de la vie.

Je dédie ce mémoire à tous ceux qui tiennent une place dans mon cœur :

A mes très chers parents, que nul mot puisse exprimer mes sincères sentiments, pour votre patience, vos encouragements, votre aide, en témoignage de reconnaissance, de votre profond amour et respect, pour vos grands sacrifices.

J'espère que vous serez toujours fiers de moi.

*A ceux qui m'ont donné la joie et le bonheur, à mes très chères sœurs : **Chahinaz, Meryem, Aicha**, et à mes frères **Mahdi et Mohamed** que dieux les gardent, tous les mots ne suffisent guère pour exprimer mon attachement et mon amour pour vous.*

*A mes amis : **Nadjat, Drifa, Djedjiga, Wissam, Siham, Fairouz, Rym, Meryem, Lamia** et pleins d'autres amis sans même les citer.*

A toute la promotion 2021. (Biotechnologie et pathologie moléculaire) Avec tous mes vœux de bonheur, de santé et réussite.

*A notre promotrice **Madame Mellal Ghania** qui nous a guidés durant ce travail.*

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, merci.

*En enfin spéciale dédicace à ma chère amie **GUENNOUN Rania** avec qui j'ai partagé des bon et mauvais moments durant cette épreuve.*

HADDOUCHE Sara





Dédicace



À Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

À Mon père, Puisse ce modeste travail constituer une légère récompense pour tous les nobles sacrifices que tu t'es imposé pour assurer mon

À mon frère Zinou pour son encouragement permanent, et son soutien moral.



À Mes amies intime Lilia et Fella, pour leur appui et leur encouragement. À toute ma famille, et tous ceux qui me sont chers.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

GUENNOUN Rania



Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Glossaire	
Listes des figure	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre I : Généralité sur les médicaments et SULPUREN[®]	
I- Notions essentielles sur les médicaments	2
I-2- Les produits pharmaceutiques	2
I-3- Définition du médicament	3
I-4- L'origine des médicaments	3
I-5- Mise en forme d'un médicament	4
I-5-1- Le principe actif (P.A)	4
I-5-2- Excipient ou adjuvant	5
I-5-3- Récipient	5
I-6- Classification des médicaments	5
I-6-1- Les classifications utilisées en médecine	6
I-6-2 Classification selon les modes d'achats	6
I-6-3- Classification selon le brevet	6
I-6-4- Classification selon la forme galénique et la voie d'administration	6
I-7- Dénomination des médicaments	7
II- Definition des psychotropes	8
II-1- Classification des psycholeptiques	8
II-2- Définition des neuroleptiques	8
II-2-1- classification des neuroleptiques	9
II-2-1-1- Selon l'activité thérapeutique	9
II-2-1-2- Selon les effets cliniques	10
II-2-1-3- Selon l'action pharmacologique des neuroleptiques (la structure chimique)	11
II-2-1-4- Selon le mode d'action	12
III- Pharmacologie générale du sulpiride	12
III- 1- Présentation du la molecule Sulpiride	
III-2- classification du sulpiride	12
III-3- Composition de SULPUREN [®]	12
III-4- Indication et contre-indications	13

Sommaire

III-5- Posologie	13
III-6- Précaution d'emploi	13
III-7- Pharmacologie	14
III-7-1- Pharmacocinétique	14
III-7-2- Pharmacodynamie	14
III-8- Les effets indésirables du SULPUREN [®]	15
IV- Processus de fabrication du SULPUREN [®] 50mg15	15
V- Contrôle qualité	17
V-1- Contrôle de qualité d'un médicament	17
V-2- Contrôle physico-chimique	17
Chapitre II: Matériel et méthode	
I- Matières	18
I-1 la structure chimique et la propriété de principe actif « Sulpiride »	18
II- Contrôle physico-chimie de la matière première «Sulpiride»	19
II-1- Matériel	19
II-2- Méthodeµ	19
II-2-2- Solubilité	19
II-2-3- Identification	20
II-2-4- Essai	20
II-2-5- Dosage	24
II-2-6- Impuretés	25
III- Les réactifs	25
III-1- Acide acétique dilué	25
III-2- Solution de nitrate d'argent	25
III-3- Solution à 5 ppm de chlorure	25
III-4- Acide chlorhydrique	25
III-5- Solution à 1 ppm de fer25	25
III-6- Acide perchlorique 0,1 M25	25
IV- Méthode d'analyse de produit semi-fini du SULPUREN [®] gélules à50mg	26
IV-2- Méthode	26
IV-2-1- Teste pharmaco- techniques	26
IV-2-1-1- Aspect	26
IV-2-1-2- La masse moyenne	26

Sommaire

IV-2-1-3- La masse moyenne nette	26
IV-2-1-4- Uniformité de masse	26
IV-2-1-5 Temps de désagrégation	27
IV-2-2- Test analytique	27
IV-2-1-1- Dosage	27
IV-2-3- Test de dissolution	28
IV-2-3-1- Conditions opératoire	28
IV-2-3-2- Préparation de la solution d'acide chlorhydrique (HCL) 0,1 N	28
IV-2-3-3- Préparation de la solution mère témoin à (0,556 mg/ml de sulpiride)	28
V- Méthode d'analyse de produit fini du SULPUREN [®] gélules à 50mg : produit fini	29
V-1- Prélèvement de produit fini	29
V-2- Matériels utilisé	29
V-3- Méthode : Contrôle physico-chimie de produit fini :	29
V-3-1 Tests de pharmaco-techniques	29
V-3-3- Test de dissolution (voire les étapes de contrôle physico-chimie de produit semi-fini)	32

Chapitre III: Resultants et discussion

I- Résultat du contrôle physico-chimique de la matièrepremière « Sulpiride»	35
I-1- Caractères organoleptique	35
I-2- Identification	35
I-3- Essai	37
I-4- Dosage	39
II- Résultat du contrôle physico-chimie de produit semi-fini (SULPUREN [®]) gélules à 50mg	39
II-1 Résultat de test pharmaco-technique	39
II-1-2- Masse moyenne	39
II-1-3- Masse moyenne nette	40
II-2- Résultat de test analytique	40
II-3- Test de dissolution	40
III- Résultat du contrôle physico-chimique de produit fini (SULPUREN [®])gélules à 50mg	42
III-1Test de pharmaco-technique	42
III-1-2- Masse moyenne	42
III-1-2- Masse moyenne nette	42

Sommaire

III-2- Test analytiques	43
III-2-1- Identification du PA (Sulpiride)	43
III-2-1-1- Les réactions chimiques au sulfate de cuivre	43
III-2-2- Dosage	43
III-3- Test de dissolution	44
III-4- Substance apparentes	44
	45
IV- Discussion générale	
Conclusion	46
Les annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

Les abréviations :

PA : Le principe actif.

DCI : Dénomination commune internationale.

OTC : Over the counter.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

® : Marque déposée.

APA : Antipsychotiques atypiques.

ATR : Réflexion totale atténuée.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

R : Concentrée.

HPLC : Haute Performance Liquid Chromatography.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

AMM : L'Autorisation de Mise sur le Marché.

UV : Ultraviolet.

MM : Masse moyenne.

LCQ : Laboratoire de contrôle de qualité.

AQ : Assurance qualité.

MA : Méthode d'analyse.

°C : degré Celsius.

IR : Infra rouge.

M : Molarité.

SCR : Substance chimique de référence.

µm : Micro mètre.

pH : Potentiel d'hydrogène.

Glossaire

Glossaire :

➤ **Biopharmaceutique :**

Relatif à la biopharmacie, à la partie de la pharmacie liée à la préparation de produits biologiques comme les sérums et vaccins.

➤ **Pharmacocinétique :**

S'intéressera principalement aux propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du médicament dans l'organisme.

➤ **Pharmacodynamie :**

Etudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme humain.

➤ **La pharmacopée européenne :**

C'est un ouvrage réglementaire, destinée à être utilisée par les professionnels de la santé et constitue un instrument unique dans le domaine de la qualité et du contrôle des médicaments en Europe.

➤ **Le solvant :**

Pendant la cristallisation, l'eau et les molécules de solvant peuvent se combiner aux produits actifs en formant des liaisons plus au moins stables, en donnant des solvates.

Liste des Figures

Les listes des figures :

Figure 1 : Le principe actif dans un médicament	4
Figure 2 : Mise en forme d'un médicament	5
Figure 3 : Mécanisme d'action d'un neuroleptique	9
Figure 4 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes	10
Figure 5 : Le médicament SULPUREN [®] à 50mg	15
Figure 6 : Procédé de fabrication de médicament SULPUREN [®] à 50mg	16
Figure 7 : La poudre de la matière première	19
Figure 8 : Les gélules du SULPUREN [®] 50mg	29
Figure 9 : Pesez les gélules du SULPUREN [®] 50 mg	30
Figure 10 : La masse moyenne nette du SULPUREN [®] 50 mg	30
Figure 11 : Test de dissolution	33
Figure 12 : Injecter la solution dans les tubes	33
Figure 13 : Les résultats de l'identification de la matière première « Sulpiride »	36
Figure 14 : L'identification des impuretés de la phase mobile	37
Figure 15 : Résultat de substance apparentes de SULPUREN [®] 50mg	44

Liste des Tableau

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Principales classes thérapeutiques et leurs effets	6
Tableau 2 : Structure et propriétés du sulpiride	18
Tableau 3 : Les excipients entrant dans la fabrication du SULPUREN [®] 50mg	18
Tableau 4 : Résultats du test visuel et du test de solubilité de la matière première « Sulpiride »	35
Tableau 5 : Les résultats de point de fusion de la matière première	35
Tableau 6 : les résultats de CCM de la matière première « Sulpiride »	36
Tableau 7 : Résultats de l'aspect de la solution de la matière première « Sulpiride »	37
Tableau 8 : Résultats de chlorure sur la matière premier « Sulpiride »	37
Tableau 9 : Résultats du test de fer sur la matière première « Sulpiride »	38
Tableau 10 : Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première « Sulpiride »	38
Tableau 11 : Résultats du test de cendres sulfurique de la matière première « Sulpiride »	38
Tableau 12 : Résultats du dosage de la matière première « Sulpiride »	39
Tableau 13 : Les résultats de l'aspect de produit semi-fini (SULPUREN [®])	39
Tableau 14 : Les résultats de la masse moyenne de produit semi-fini (SULPUREN [®])	39
Tableau 15 : Les résultats de la masse moyenne nette de produit semi-fini (SULPUREN [®])	39
Tableau 16 : Les résultats de dosage de premier prélèvement	40
Tableau 17 : Les résultats de dosage de deuxième prélèvement	40
Tableau 18 : Les résultats de dosage de troisième prélèvement	40
Tableau 19 : les résultats de taux dissolution de produit semi-fini (SULPUREN [®])	41
Tableau 20 : Les résultats de l'aspect de produit fini (SULPUREN [®])	42
Tableau 21 : Les résultats de la masse moyenne de produit semi-fini (SULPUREN [®])	42
Tableau 22 : Les résultats de la masse moyenne nette de produit fini (SULPUREN [®])	42
Tableau 23 : Les résultats de l'uniformité des préparations uni-doses	42
Tableau 24 : Les résultats de Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV de produit fini	43
Tableau 25 : Les réactions chimiques au sulfate de cuivre de produit fini	43
Tableau 26 : Les résultats de dosage de produit fini	43

Liste des Tableau

Tableau 27 : Les résultats de test de dissolution de produit fini	44
Tableau 28 : Les résultats de substance apparentés du SULPUREN [®] 50mg	44

Introduction Général

Introduction Général

Introduction :

La production des médicaments est soumise à de nombreuses exigences notamment sur la qualité. Ce qui impose à l'industrie pharmaceutique un système d'assurance de qualité performant, qui permet de garantir l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché (Le Hir, 2001).

Comme tous les antipsychotiques, les effets utiles en clinique concernent principalement les psychoses schizophréniques à manifestations positives (fortes doses) ou négatives (faibles doses). Les benzamides ont aussi été considérés comme efficaces dans les dysthymies (faibles doses) (ANSM, 2016).

Ces molécules ne subissent pas de métabolisation et sont éliminées majoritairement par la voie urinaire. Les effets indésirables qu'elles peuvent induire sont ceux de leur classe avec toutefois une moindre incidence des effets extrapyramidaux (ANSM, 2016).

SULPUREN[®] est un médicament générique, neuroleptique qui appartient à la famille chimique des benzamides, est indiqué dans le traitement de certaines formes d'anxiété chez l'adulte et dans le traitement de trouble graves du comportement chez l'enfant de plus de 6 ans (Vincent, 2018).

Ce travail a été fait au sein de l'industrie pharmaceutique SAIDAL El- Harrach sur le médicament SULPUREN[®] à 50mg, dans le cadre du contrôle de sa qualité physico-chimie.

Ce mémoire est divisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est une étude bibliographique (généralités), il est constitué de quatre parties : la première présente généralité sur le médicament, la deuxième généralité sur les neuroleptiques, la troisième présentation du SULPUREN[®] 50mg et enfin la quatrième partie concerne la pharmacologie du SULPUREN[®] 50mg.
- Le deuxième chapitre présente le matériel et les différentes méthodes pour tous les contrôles physico-chimie de la matière première, produit semi-fini et produit fini du SULPUREN[®] 50mg.
- Le troisième chapitre présente l'ensemble des résultats expérimentaux avec leur discussion. Enfin, nous terminons par une conclusion.

Chapitre I :

Généralité sur les médicaments et SULPUREN

I- Notions essentielles sur les médicaments :

I-1- L'industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique, dans le monde entier, est un élément très important des systèmes de santé (**Reynolds, 1989**). Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (**Gennaro, 1990**).

Les produits pharmaceutiques jouent un rôle important sur la santé humaine, ils préviennent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie (**Le Hir, 2001**). En plus, c'est l'une des industries les plus importantes économiquement, au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie (**John et al, 2007**).

L'industrie pharmaceutique Algérienne est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs, la fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes, et ce à moindre coût, tout en respectant les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance (**Le Hir, 2001**).

I-2- Les produits pharmaceutiques (Chadli, 2008) :

- Les médicaments.
- Les réactifs biologiques.
- Les produits galéniques.
- Les produits chimiques officinaux.
- Les objets de pansement.
- Le précurseur qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme.
- Le radionucléide qui est l'isotope radioactif.
- La trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final.
- Tous autres produits nécessaires à la médecine humaine.

I-3- Définition du médicament :

Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (Faure, 2014), 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 (Jorf, 2007).

L'élaboration d'un médicament est une tâche très prolongée, 10 à 15 ans séparent sa conception de sa commercialisation. On admet que pour 10000 molécules synthétisées et subissant des tests élémentaires in-vitro et in-vivo chez un animal, 10 feront l'objet de premiers essais chez l'homme (Phase 1), 5 seront testés dans des indications spécifiques (Phase 2) (Marcel et al, 2000 ; Chirac, 2007).

I-4- L'origine des médicaments (Gouraud, 2012) :

Solen leurs origines les médicaments sont regroupées aux six catégories.

I-4-1- Médicaments d'origine végétale :

Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes. Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue telle que la morphine.

I-4-2- Médicaments d'origine animale :

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine.

I-4-3- Médicaments d'origine biotechnologique :

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de génie génétique tel que l'insuline.

I-4-4- Médicaments d'origine synthétique :

Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.

I-4-5- Médicaments d'origine minérale :

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments. On compte l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique.

I-4-6- Médicaments d'origine microbiologique :

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques.

I-5- Mise en forme d'un médicament :

Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou de plusieurs principes actifs qui après formation doivent répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité (le Hir, 2001 ; Talbert et al, 2001).

I-5-1- Le principe actif (P.A) :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique et thérapeutique (Jorf, 2007), ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques (Aiche et al, 2008 ; Orphee, 2008).

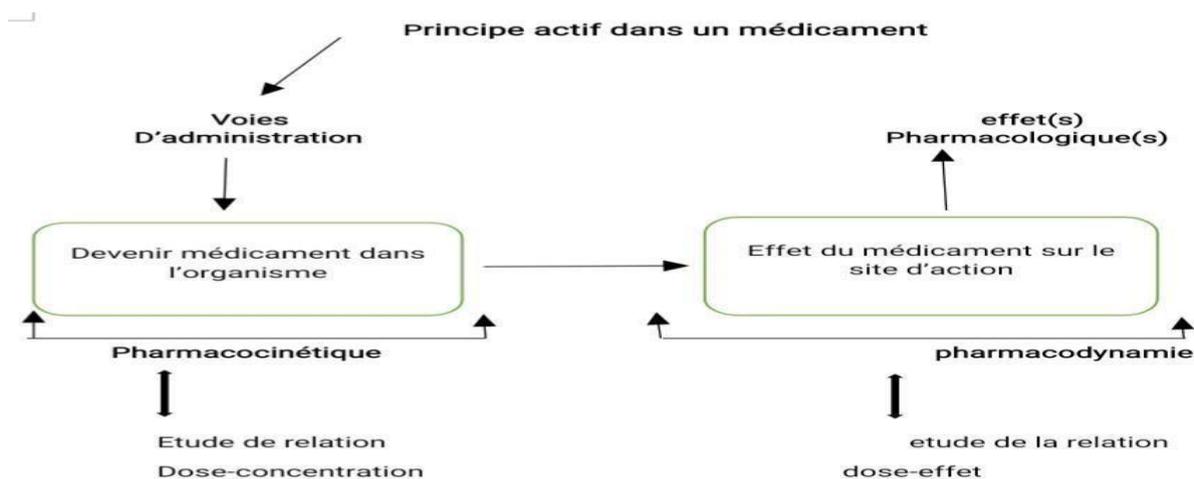


Figure 1 : Le principe actif dans un médicament (Stanke, 2012).

I-5-2- Excipient ou adjuvant :

C'est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (Jorf ,2007), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (Véhicule ou **bas**) au principe actif, ou d'entrer dans la sa composition, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, base (dans les préparations solides et semi-solides), le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilitée de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients (le Hir, 2009).

I-5-3- Récipient :

Le récipient à usage pharmaceutique est un article destiné à contenir un produit et peut être en contact direct avec celui-ci (Chauvel, 1996). L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative (Talbert et al, 2001).

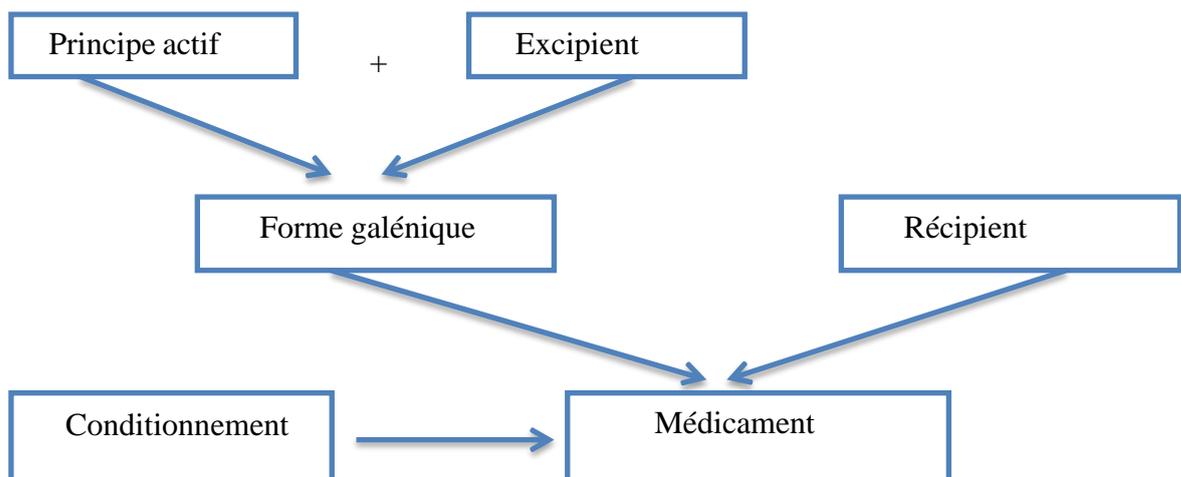


Figure 2 : Mise en forme d'un médicament (Talbert et al, 2001).

I-6- 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 **class** les médicaments (Berrached, 2010) :

I-6-1- Les classifications utilisées en médecine :

I-6-1-1- Classement par DCI (dénomination commune internationale) :

Un médicament est classé selon 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 (Cecile, 2013).

I-6-1-2- Classement par action thérapeutique :

Tableau 1 : Principales classes thérapeutiques et leurs effets (Henry, 2004).

La classe thérapeutique	L'effet
Les analgésiques (antalgiques).	Agissant contre la douleur.
Les antibiotique, antimicrobien.	Ayant une activité bactériostatique.
Les anti-inflammatoires.	Agissant contre l'inflammation.
Les psychotropes dont : neuroleptique, anxiolytique, antidépresseurs...etc.	Pour le traitement des maladies psychiatriques.

I-6-2- Classification selon les modes d'achats (Cecille, 2013) :

I-6-2-1- Les médicaments "éthiques" :

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

I-6-2-2- 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".

I-6-3- Classification selon le brevet :

I-6-3-1- Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux » :

Le médicament princeps est le médicament original, le produit de référence (Cecile, 2013).

I-6-3-2- Les médicaments génériques :

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives (Faiza, 2014).

I-6-4- Classification selon la forme galénique et la voie d'administration :

I-6-4-1- Les médicaments destinés pour la voie orale :

A) Sous la forme solide :

1- Les comprimés : Ce sont des préparations de consistance solide, des formes divers (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés nus, enrobés, effervescents ... (Lechat, 2007).

2- Les gélules : Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse (Henry, 2004).

3- Les pilules, les granules, les pastilles (Allo et al, 2015).

B) Sous la forme liquide:

1- Les suspensions buvables : Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon (Henry, 2004).

2- Les émulsions : Ce sont des préparations constituées au minimum de deux phases (la phase dispersante et la phase dispersée) (Allo et al, 2015).

3- Les sirops : Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne (Young, 2011).

I-6-4-2- Les médicaments destinés pour la voie cutanée :

Les lotions, les mousses, cataplasme, les pommades, les Crèmes, les Gels (Henry, 2004).

I-6-4-3- Par voie parentérale (injectable) :

Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire) (Henry, 2004).

I-7- Dénomination des médicaments (Gagnault, 1982):

I-7-1- Nom chimique :

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

I-7-2- Dénomination Commune Internationale (DCI) :

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

I-7-3- Nom commercial :

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

II- Définition des psychotropes :

Le terme « antipsychotique », d'origine anglo-saxonne (**Pollet et al, 2004**). Les psychotropes sont des médicaments qui ont la propriété de modifier l'activité mentale, soit par leurs propriétés stimulantes, soit par leurs propriétés sédatives, et on distingue : les neuroanaleptiques, psycholeptiques, les psychoanaleptiques, thymorégulateurs, psychodysleptiques, thymoanaleptiques (**Frangou et al, 1997**).

II-1- Classification des psycholeptiques :

Les psycholeptiques sont classés en trois sous-groupes: Les neuroleptiques, les anxiolytiques, Les hypnotiques (**Piettre, 2004**).

Dans notre cas, on s'intéressera à la classe thérapeutique des « neuroleptiques », vu que notre étude repose sur le médicament « SULPUREN[®] » qui fait partie de cette classe.

II-2- Définition des neuroleptiques :

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 (**Franck et al, 2015**).

Les neuroleptiques n'agissent pas sur la cause de la maladie 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 sont efficaces sur les hallucinations, les délires et certains troubles de la pensée. Ils ne transforment pas la personnalité mais permettent de la restructurer en luttant contre la désorganisation de votre pensée (**fraird, 2012**).

Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses, appelées « neurones ». Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs ou neuromédiateurs, dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline (**Mintzes, 2008**).

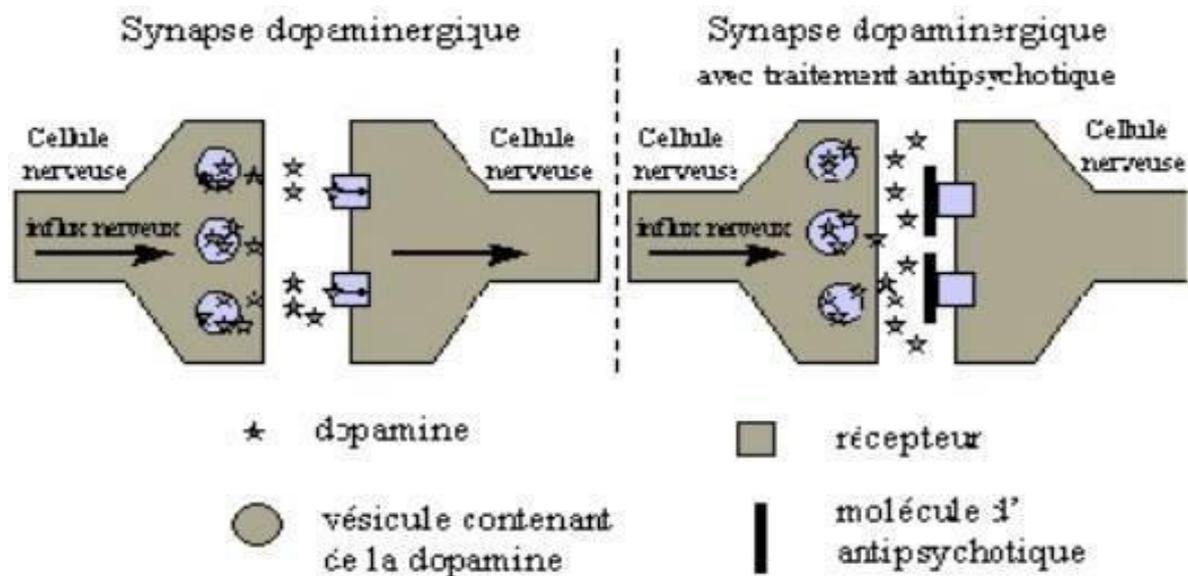


Figure 3: Mécanisme d'action d'un neuroleptique (Osol, 1980).

II-2-1- Classification des neuroleptiques :

Les neuroleptiques ne constituent pas un ensemble des 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 (Tassetti, 2015 ; Diarra, 2007).

II-2-1-1- Selon l'activité thérapeutique (Costatin, 1987) :

Ces classifications reposent sur la chronologie d'apparition des effets neuroleptiques :

A) Effet sédatif initial :

L'effet le plus généralement obtenu, est le plus souvent souhaitée face à la symptomatologie. Un effet stimulant initial, généralement indésirable, a été décrit lors de l'utilisation de certaines phénothiazines pipérazinées ou de butyrophénones à faibles posologies.

B) Effets antipsychotiques :

Une réduction de la symptomatologie délirante et hallucinatoire survient en quelques jours ou quelques semaines, s'accompagnant d'une façon complémentaire et non contradictoire de :

- Un effet sédatif secondaire.
- Un effet désinhibiteur, lui aussi vraisemblablement secondaire.

C) Effets anti déficitaires :

Il limite l'apragmatisme souvent rencontré dans les psychoses chroniques. L'effet antipsychotique des neuroleptiques se prête à la schématisation car il est toujours poly factoriel.

On peut citer parmi de nombreuses classifications :

- Des classifications d'ensemble.
- Des classifications spécifiques.

- Des classifications portant sur la bipolarité des neuroleptiques en fonction de la posologie.

II-2-1-2- Selon les effets cliniques :

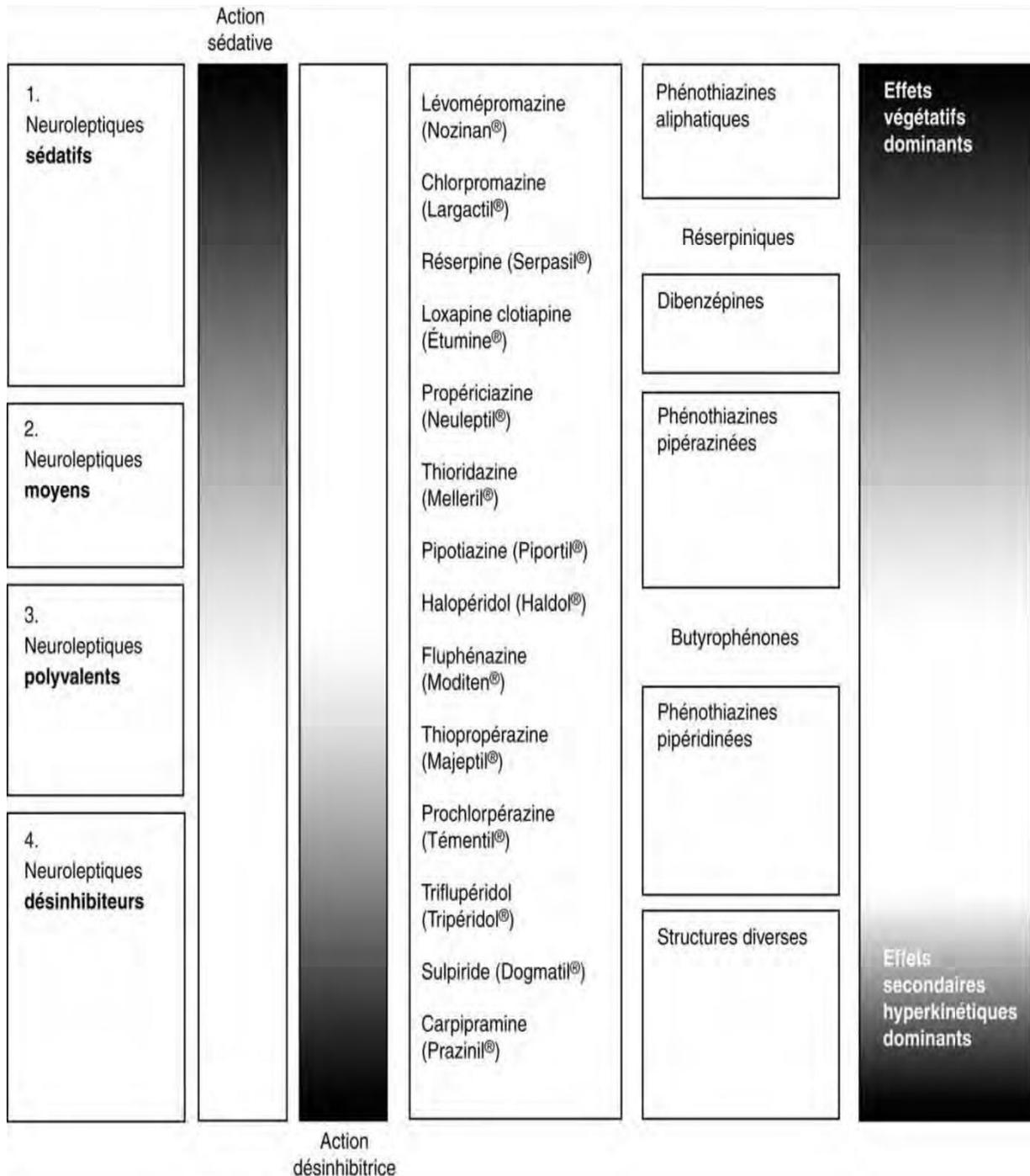


Figure 4 : Classification clinique des neuroleptiques selon un axe vertical en quatre groupes (Franck et al, 2005).

II-2-1-3- Selon l'action pharmacologique des neuroleptiques (la structure chimique) :

Il existe environ une dizaine de classes pharmacologiques principales de neuroleptiques, selon la structure biochimique de ces molécules (Franck et al, 2015).

A) Les neuroleptiques de première génération :

Il s'agit des premiers neuroleptiques qui ont été mis au point à partir des années 1950 (Tasseti, 2015). La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques (Franck et al, 2005 ; Granger et al, 2003) :

1- Les phénothiazines :

Cette classe est représentée par les molécules suivantes : la chlorpromazine (Largacti[®]), la Lévomépromazine (Nozinan[®]), la cyamémazine (Tercian[®]), la fluphénazine (Modécate[®]), la propériciazine (Neuleptil[®]) et la pipotiazine (Piportil[®]).

2- Les butyrophénones :

Elles sont représentées par les médicaments suivants : l'halopéridol (Haldol[®]), le dropéridol (Droleptan[®]) et la pipampérone (Dipipéron[®]). Une dernière molécule, le pimozide (Orap[®]) est classée comme apparentée aux butyrophénones.

3- Les benzamides :

Nous retrouvons trois molécules : le Sulpuren (Dogmatil[®]), l'amisulpride (Solian[®]) et le tiapride (Tiapridal[®]). Cependant, l'amisulpride est considéré comme un médicament de deuxième génération. (Tiapridal[®]). Cependant, l'amisulpride est considéré comme un médicament de deuxième génération.

4- Les thioxanthènes :

Cette classe comporte deux molécules : le flupenthixol (Fluanxol[®]) et le zuclophenthixol (Clopixol[®]).

B) Les neuroleptiques de seconde génération :

La deuxième génération de traitement voit le jour En 1990 (Daléry et al, 2012). Communément appelés neuroleptiques ou antipsychotiques atypiques (APA), ces derniers afin de diminuer les effets secondaires des molécules de première génération. Ils auraient des effets secondaires bien moins importants (Olié, 2008). De plus, nous parlerons de neuroleptiques pour qualifier les médicaments de première génération et d'antipsychotiques pour ceux de la

deuxième. Ainsi, l'action antipsychotique est préférentiellement mise en avant au détriment des effets neurologiques (Franck et al, 2005).

II-2-1-4- Selon le mode d'action :

Les neuroleptiques bloquent les récepteurs centraux de la dopamine mais il faut demeurer attentif à leurs interactions avec d'autres neuromédiateurs (Senon, 2003).

III- Pharmacologie générale du sulpiride :

III-1- Présentation de la molécule « sulpiride » :

Sulpiride est un antipsychotique neuroleptique sous forme des gélules blanche ; le nom commercial : SULPUREN[®], fabriqué par SAIDAL d'une dose 50mg. C'est une substance benzamide, qui bloque spécifiquement la dopamine limbique D2 et D3 récepteurs et est dépourvu d'affinité pour d'autres récepteurs (Jenner et al, 1984).

III-2- Classification du sulpiride :

Le sulpiride appartient à la famille des neuroleptiques atypiques, il a été découvert en France en 1965, selon la classification chimique, il appartient aux Benzamides, et selon le mécanisme d'action, c'est un neuroleptique désinhibiteur car il améliore une certaine psychose résistante aux autres neuroleptiques (Clin, 1987).

➤ Sulpiride est commercialisé sous différents noms :

Sulpuren[®] (en Algérie), Meresa[®], Bosnyl[®], Dogmatil[®], Dolmatil[®], Eglonyl[®], Modal[®], Sydénil[®], Espiride[®] en Afrique du Sud (Ratomponirina, 1994).

III-3- Composition de SULPUREN[®] (Bharati, 2020) :

Il est composé de :

A) De quatre excipients : -

- Lactose monohydrate.
- Stéarate de magnésium.
- Méthyle cellulose 1500.
- Talc.

B) Principe actif : Sulpiride.

C) L'eau.

III-4- Indication et Contre-indications (Vidal, 2012):

III-4-1- Indication :

Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :

- Le traitement de courte durée de l'anxiété de l'adulte lorsque les traitements habituels sont insuffisants ou inefficaces.

- Trouble graves du comportement chez l'enfant (agitation, automutilation, stéréotypies) chez l'enfant (de plus de 6 ans pour la gélule), notamment dans le cadre des syndromes autistiques, de certains troubles psychiques (schizophrénie, certains types de psychoses).

III-4-2- 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.
- Tumeur stimulée par la sécrétion de prolactine (tumeur de l'hypophyse, cancer du sein..).
- En association avec le «Sultopride» ou les médicaments dopaminergiques.
- Phéochromocytome, connu ou suspecté.

III-5- Posologie (Vidal, 2012) :

III-5-1- Chez l'adulte :

La posologie journalière est de 50 à 150mg pendant 4 semaines au maximum.

III-6-2- Chez l'enfant de plus de 6 ans :

La posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.

III-6- Précaution d'emploi (Ounissi, 2014) :

-Maladie de parkinson.

-Insuffisance rénale.

-Epilepsie.

-Sujet âgé hypersensible à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux.

-Prise d'alcool et des médicaments contenant l'alcool.

III-7- Pharmacologie (Ratomponirina, 1994) :

III-7-1- Pharmacocinétique :

III-7-1-1- Absorption :

3 à 6 heures (gélule) ; il est de 0,25 mg/l après administration d'une gélule de 50 mg. La cinétique du sulpiride reste linéaire après administration à des doses variant de 50 à 300 mg.

III-7-1-2- Diffusion :

- Le sulpiride est très liposoluble, avec une forte liaison membranaire ou protéique et s'accumule dans le cerveau et poumon et d'autres tissus très vascularisés. Le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 0,94 l/kg.
- Le taux de fixation protéique est d'environ 40 %.
- Le sulpiride diffuse faiblement dans le lait maternel et passe la barrière placentaire.

III-7-1-3- Métabolisme :

- Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme.
- Le fœtus, le nouveau-né et les personnes âgées ont des capacités métaboliques d'élimination moindres ; les enfants ont tendance à métaboliser ces médicaments plus rapidement que les adultes.

III-7-1-4- Elimination :

- L'excrétion du sulpiride est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire.
- 92 % de la dose de sulpiride administrée par voie intramusculaire sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines.
- La clairance totale est de 126 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 heures.

III-7-2- Pharmacodynamie :

Etant donné qu'il est un antipsychotique neuroleptique, Benzamide. Le sulpiride interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles posologies (sauf pour le comprimé), une action activant simulant un effet dopaminomimétique. Aux doses plus élevées, le sulpiride a également une action antiproductive.



Figure 5 : Le médicament SULPUREN® à 50mg.

III-8- Les effets indésirables du SULPUREN® (la pharmacopée européenne, 2014):

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

V- Processus de fabrication du SULPUREN® 50mg :

Avant de commencer la préparation, il est important de contrôler la pesée des principes actifset des excipients par l'opérateur (Levacher, 2006).

Le processus de fabrication du SULPUREN 50mg est résumé dans la (Figure 6).

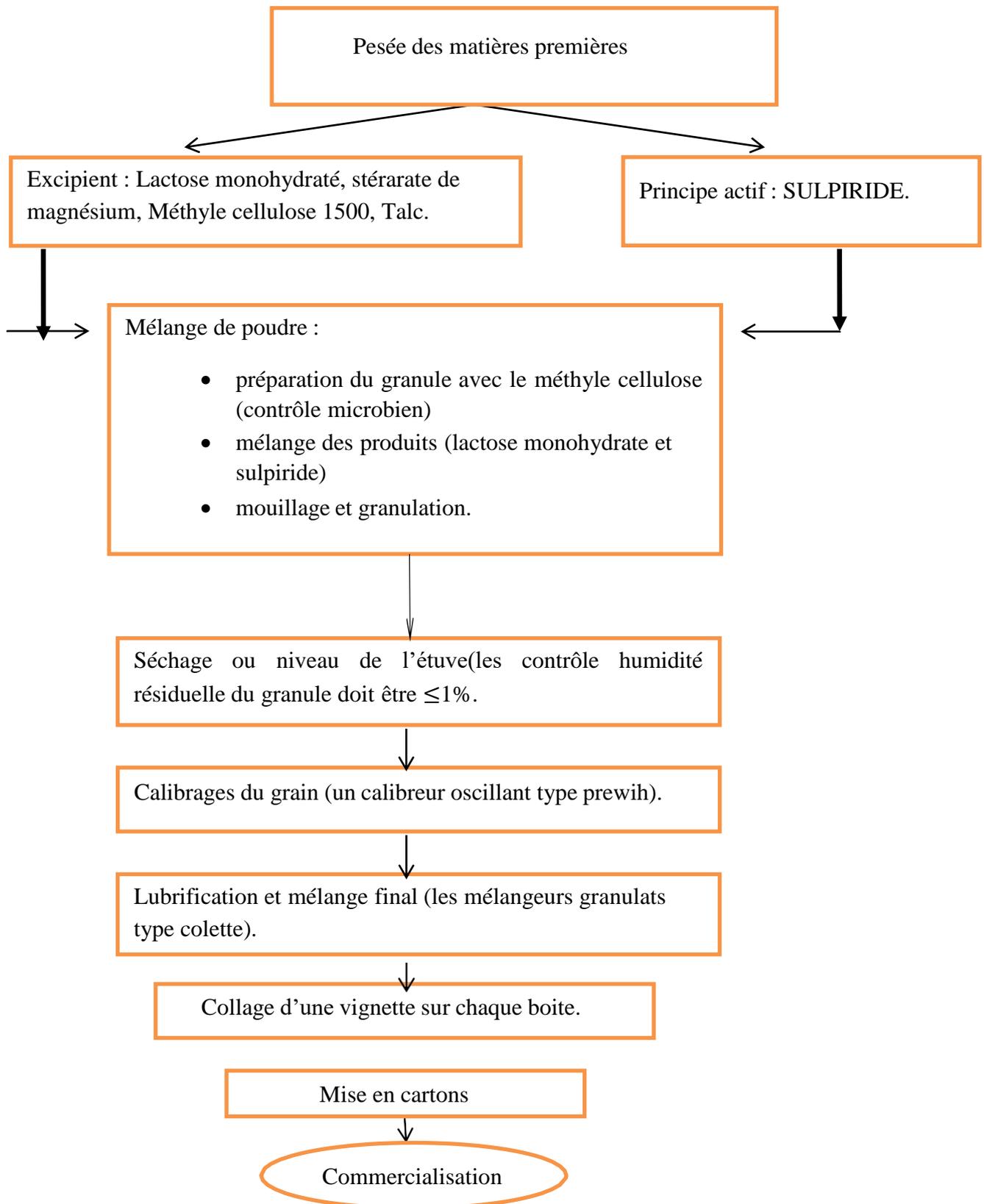


Figure 6 : Procédé de fabrication de médicament SULPUREN[®] à 50mg.

VI- Contrôle qualité :

Consiste à examiner le respect des bonnes pratiques de fabrication au laboratoire de Contrôle qualité. Il consiste aussi à découvrir les erreurs dépassants les limites tranchées suivant les recommandations de pharmacopées européennes, de manière à corriger les causes et de vérifier le fonctionnement des appareils (**Durandeu et al, 2007**).

VI-1- Contrôle de qualité d'un médicament :

C'est l'ensemble des contrôles réalisés tout le long de la chaîne de fabrication d'un médicament. Il est sous la responsabilité de pharmacien responsable du laboratoire fabricant (**Pebret, 2005**). Les objectifs du contrôle de la qualité (CQ) sont de garantir à ce que les propriétés des matières premières, produit semi-fini et des produits finaux répondent en tout temps à des normes préalablement **définie** (**Hulse, 2008 ; Gentilini et al, 2012**).

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées (**Alain, 2011**).

V-2- Contrôle **physico-chimie :**

L'objectif de ce contrôle est de vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques. Il a pour but ainsi de vérifier la substance annoncée (analyses qualitatives, réaction d'identification les plus sélectives possibles) et s'assurer de son bon usage (**Albert et al, 1974**).

Chapitre II :

Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau de laboratoire de contrôle qualité du groupe pharmaceutique SAIDAL d'El-Harrach.

Le but de cette étude est de définir les modalités de contrôle de la matière première, produit semi-fini et produit fini du SULPUREN[®] à 50mg conformément aux spécifications préétablies.

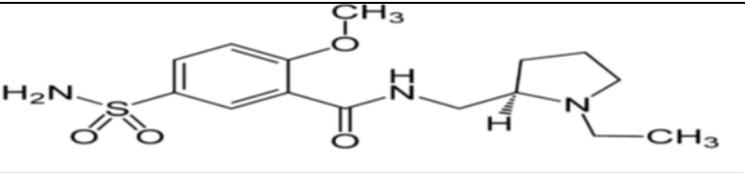
Des analyses physicochimiques ont été réalisées dans notre étude.

I- Matières:

Présentation du médicament SULPUREN[®] 50 mg :

I-1- La structure chimique et les propriétés du principe actif « Sulpiride » :

Tableau 2: La structure et les propriétés du sulpiride (Lemoine, 1996).

Structure chimique	
Identification	Nom IUPAC : (RS)-5-(aminosulfonyl)-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl) methyl]-2-methoxybenzamide
Formule brute	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ S [Isomères]
Masse molaire	341,426 ± 0,02 g/mol
T° fusion	178 °C
PKa	9,12

I-2- Les excipients du SULPUREN[®] 50mg :

Tableau 3 : Les excipients entrant dans la fabrication du SULPUREN[®] 50mg.

Excipient	Catégorie	Rôle
Lactose monohydrate	Diluant	Est utilisée pour diluer le PA si la dose unitaire est faible. Il est aussi employé pour le rôle absorbant à soustraire partiellement le PA à l'humidité atmosphérique.
Méthyle cellulose	Liant	Il permet de lier les particules entre elles et d'augmenter la densité apparence.
Eau purifiée	Solvant	Il permet de lier les particules entre elles.
Talc	Lubrifiant	Son rôle est d'améliorer la fluidité de la poudre, ainsi

Stéarate de magnésium		quele glissement des particules pour faciliter le remplissage des gélules.
-----------------------	--	--

✚ Remarque :

1- Pour tous les contrôles physico-chimie de notre étude sur le médicament SULPUREN[®] 50mg nous avons utilisé 3 lots.

2- Ces analyses ont été complies selon un protocole exigé par la pharmacopée européenne (2017).

II- Contrôle physico-chimique de la matière première «Sulpiride» :

II-1- Matériel :

Balance de précision, étuve, fusiomètre, spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, chromatographie sur couche mince, lampe de Wood, capsules en platine, four à moufle, chromatographie en phase liquide, potentiomètre.

II-2- Méthode :

II-2-1- Aspect :

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ; analyse effectuée par simple examen à l'œil nu de la substance.



Figure 7 : La poudre de la matière première.

II-2-2- Solubilité :

Insoluble dans l'eau, asses soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96% et dans le chlorure de méthylène.

II-2-3- Identification :**A) Point de fusion :**

- Dessécher la substance pulvérisée avec le gel de silice anhydre R pendant 24 h.
- Dans un tube capillaire, nous avons introduit une quantité suffisante pour former une colonne compacte d'une hauteur de 4 à 6 mm.
- Placer le tube capillaire dans l'appareil et en même temps l'observer, dès que la substance fond.
- Fixer la vitesse de chauffage à environ 1°C/min.
- Noter la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide.

B) Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

- Préparation de pastille avec le bromure de potassium ou par ATR.
- Préparer la substance à examiner et la substance de référence de la même façon.
- Enregistrer les spectres entre 4000-650cm (2.5 à 15.4) μm .

C) Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A :

- Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm.
- La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D) Examinée en lumière ultraviolette à 365 nm :

- Dans une capsule de porcelaine, introduire environ 1mg de sulpiride.
- Ajouter 0,5ml d'acide sulfurique et 0,05ml de solution de formaldéhyde.

II-2-4- Essai :

Vérifier l'absence ou la très faible limite d'impuretés de synthèse ou d'extraction dans les matières premières.

II-2-4-1- Aspect de la solution :**✓ Préparation de la solution à examiner :**

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

II-2-4-2- Impureté (A) par chromatographie sur couche mince (CCM) :

C'est une technique d'analyse qualitative. Elle a pour but de séparer les produits d'un mélange et permet d'identifier un composé (Bernard *et al*, 2012).

✓ Préparation de la solution à examiner (a) :

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

✓ Préparation de la solution à examiner (b) :

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

✓ Préparation de solution Témoin (a) :

Dissoudre 20 mg de sulpiride SCR dans du méthanol R et compléter à 10 ml avec le même solvant.

✓ Préparation de solution Témoin (b) :

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

II-2-4-2-1- Les conditions de la chromatographie sur couche mince (CCM) :

- **Plaque** : Plaque au gel de silice F254 pour CCM.
- **Phase mobile** : Ammoniaque concentrée R, dioxane R, méthanol R, chlorure de méthylène R.
- **Dépôt** : 10 µl.
- **Développement** : sur la ½ de la plaque.
- **Séchage** : à l'air.
- **Détection** : Examiner en lumière ultraviolette, à 254 nm pour l'identification (C), puis pulvériser de solution de ninhydrine R, chauffer à 100-105 °C pendant 15 min et examiner à la lumière du jour.

II-2-4-3- Substance apparentées par chromatographie en phase liquide :**✓ Préparation de la phase mobile :**

Mélanger 10 volumes d'acétonitrile, 10 volumes de méthanol R et 80 volumes d'une solution contenant 6,8g/L de phosphate mono-potassique et 1g/L d'octane sulfonates de sodium préalablement ajustée à pH 3,3 avec l'acide phosphorique.

✓ Préparation de solution à examiner :

Dissoudre 0,1 g du sulpiride dans la phase mobile et compléter à 100 ml avec la même phase.

✓ Préparation de solution témoin (a) :

Prélever 1ml de solution à examiner et compléter à 100ml avec la phase mobile. Prélever 1ml de cette solution et compléter à 10ml avec la phase mobile.

✓ Préparation de solution témoin (b) :

Dissolvez 5 mg de sulpiride et 5mg d'impureté (b) de sulpiride SCR dans la phase mobile, Puis complétez à 50 ml avec la phase mobile.

II-2-4-3-1- Les conditions de la chromatographie en phase liquide :

- **Dimensions** : $I = 0,25$ m, $\Phi = 4,6$ mm.

- **Débit** : 1,5 ml/ min.

- **Détection** : Spectrophotomètre à 240 nm.

- **Injection** : 10 UL.

- **Enregistrement** : Deux fois le temps de rétention du sulpiride.

- **Identification des impuretés** : Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin(b) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

II-2-4-4- Chlorure :**✓ Première étape :**

- Agite 1g de sulpiride avec 20ml d'eau.

- 10 ml du filtrat, ajoutez 5ml d'eau.

✓ Deuxième étape :

- 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 et de 5ml d'eau.

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

II-2-4-5- Fer :✓ **Première étape :**

Dans un creuset de silice, calciner 1g de sulpiride. Reprendre le résidu avec 1ml d'acide chlorhydrique 1M, 3ml d'eau et 0,1ml d'acide nitrique. Chauffer au bain-marie pendant 5min et compléter à 10ml avec de l'eau.

✓ **Deuxième étape :**

- Dissoudre la quantité prescrite de la substance à examiner dans l'eau et compléter à 10ml avec le même solvant. Ajouter 2ml d'une solution d'acide citrique à 200g/l et 0,1ml d'acide thioglycolique.
- Préparer le témoin dans les mêmes conditions en utilisant 10ml de solution à 1 ppm de fer (Fe). Après 5min, la coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

II-2-4-6- Perte à la dessiccation :

- Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1g de sulpiride.
- La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage.
- Placer 1g de sulpiride dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner.
- La dessiccation de la substance se fait dans l'étuve à 150 °C ± 2 °C jusqu'à masse constante.

$$\text{Perte à la dessiccation (Q\%)} = \frac{(T_i + P_e) - T_f}{P_e} \times 100$$

Q %: quantité de matière qui reste après perte à la dessiccation (%).

T_i : poids du bécher vide (g).

P_e : poids du bécher avec la matière (g).

T_f : poids de bécher et la matière après perte à la dessiccation (g).

II-2-4-7- Cendres sulfuriques :

- Chauffer un creuset approprié de platine ou de porcelaine à 600 ± 50 °C dans le four à moufle pendant 30 min.
- Laisser refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice puis peser.
- Dans le creuset, introduire la prise d'essai 1g de sulpiride.
- Humecter 1g de la substance à examiner (sulpiride) avec un peu d'acide sulfurique (généralement 1ml) et chauffer doucement, à une température aussi faible que possible, jusqu'à

carbonisation complète de l'échantillon.

- Après refroidissement, humecter le résidu avec un peu d'acide sulfurique (généralement 1ml).
- Chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calciner à 600-50 °C jusqu'à incinération complète du résidu.
- Laisser refroidir le creuset dans un dessiccateur sur du gel de silice, puis peser à nouveau et calculer le pourcentage de résidu :

$$\text{Cendre sulfurique (S\%)} = \frac{P_2 - P_1}{P_e} \times 100$$

S% : quantité des cendres sulfuriques (%).

P2 : poids de creuset et cendre après incinération (g).

P1 : poids de creuset vide (g).

Pe : prise d'essai (g).

II-2-5- Dosage :

Dissoudre 0,250g de sulpiride dans 80ml d'acide acétique anhydre. Titrer par l'acide perchlorique 0,1 M en déterminant le point de fin de titrage par potentiomètre. 1ml d'acide perchlorique 0,1M correspond à 34,14 mg de C₁₅H₂₃N₃O₄S.

$$\text{Dosage (mg/gélule)} = \frac{N \times 34,14}{P_e} \times 100$$

N : le chaut d'acide perchlorique.

Pe : prise d'essai (g).

II-2-6- Les impuretés :

II-2-6-1- Impuretés spécifiée A : (2RS)-1-éthylpyrrolidin-2-yl méthamine.

II-2-6-2- Impuretés non spécifiée :

- **Impureté B :** 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoate de méthyle.

- **Impureté C :** 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoate d'éthyle.

- **Impureté D :** acide 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoïque.

- **Impureté E :** 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide.

- **Impureté F :** N-(2RS-1-éthyl-1-oxypyrolidin-2-yl) méthyl)-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide.

- **Impureté G :** N-(2RS)-1-éthylpyrrolidin-2-yl) méthyl)-2-hydroxy-5-sulfamoylbenzamide.

III- Les réactifs :**III-1- Acide acétique dilué :**

Diluer 12 g d'acide glaciale dans 100 ml d'eau.

III-2- Solution de nitrate d'argent :

- **Solution :** à 17 g/L.
- **Conservation :** à l'abri de la lumière.

III-3- Solution à 5 ppm de chlorure :

Dissoudre dans de l'eau une quantité de chlorure de sodium correspondant à 0,824g de NaCl et compléter à 1000ml avec le même solvant ; diluer au 1/100 avec de l'eau immédiatement avant l'emploi.

III-4- Acide chlorhydrique :

Prélever 103 g d'acide chlorhydrique et compléter à 1000ml avec de l'eau.

III-5- Solution à 1 ppm de fer :

Diluer la solution à 20 ppm de fer R au 1/20 avec de l'eau immédiatement avant l'emploi.

III-6- Acide perchlorique 0,1 M :

- Dans un matras jaugé contenant environ 900 ml d'acide acétique glaciale, introduire 8,5ml d'acide perchlorique et mélanger.
- Ajouter 30 ml d'anhydride acétique et compléter à 1000ml avec de l'acide acétiquelaciale.

- Mélanger et laisser reposer pendant 24h.
- Déterminer la teneur en eau sans addition de méthanol et, si nécessaire, ajuster la teneur en eau à 0,1-0,2 % en ajoutant de l'anhydride acétique ou de l'eau. Laisser reposer de nouveau pendant 24h.

IV- Méthode d'analyse de produit semi-fini du SULPUREN[®] gélules à 50mg :**IV-1- Matériel :**

Balance, agitateur magnétique, spectrophotomètre UV visible, dissolu-test, appareil de désagrégation.

IV-2- Méthode :**IV-2-1- Tests pharmaco-techniques :****IV-2-1-1- Aspect :**

Gélule de taille 03, de couleur blanche opaque portant l'inscription SULPUREN[®] de couleur noire sur le corps et deux logos SAIDAL de couleur verte sur la tête. Remplies d'une poudre blanche légèrement granulée.

IV-2-1-2- La masse moyenne :

Peser individuellement 20 gélules remplies.

IV-2-1-3- La masse moyenne nette :

- Peser individuellement 20 gélules en veillant à préserver l'identité de chaque gélule.
- Vider chaque gélule de son contenu par un moyen approprié.
- Peser individuellement les gélules vides de façon exacte et calculer la masse nette du contenu de chaque gélule en soustrayant la masse de la gélule vide de la masse brute de la gélule.

IV-2-1-4- Uniformité de masse (chapitre 2, 9, 5 de la pharmacopée européenne) :

- Peser une gélule pleine.
- Ouvrir la gélule et la vider aussi complètement que possible.
- Peser l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence.
- Répéter l'opération sur 19 autres gélules pour déterminer la masse moyenne nette.

IV-2-1-5- Temps de désagrégation (chapitre 2, 9, 1 de la pharmacopée européenne) :

- Placer une gélule dans chacun des 6 tubes du râtelier. Si les gélules flottent à la surface du liquide, un disque peut être ajouté.
- Placer l'assemblage dans le vase cylindrique contenant de l'eau purifiée à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Mettre fonctionner l'appareil pendant 30 min.
- Retirer l'assemblage et examiner l'état des gélules.

IV-2-2- Test analytique :**IV-2-2-1- Dosage :**

Opérer par spectrophométrie d'absorption dans l'UV.

✓ **Préparation de la solution témoin :**

- Dissoudre une quantité de 125mg de sulpiride SCR ou working standar, dans une fiole de 100ml et compléter au volume avec une solution aqueuse d'acide acétique à 10%, agiter 5 min.
- Prélever 5ml de la solution précédente dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec le même solvant.

✓ **Préparation de l'échantillon :**

- Prendre la masse moyenne nette de 20 gélules.
- Peser et dissoudre une quantité de 300mg d'un mélange de poudre de 20 gélules, équivalente à 125mg de sulpiride, dans une fiole jaugée de 100ml avec une solution aqueuse d'acide acétique à 10%, compléter au volume avec le même solvant et agiter pendant 15 min.
- filtrer.

✓ **Lecture :**

Mesurer les densités optiques de chaque solution préparée à l'aide du spectrophotomètre réglé sur 291 nm, en utilisant une solution d'acide acétique à 10%, comme blanc de lecture.

Calculer le pourcentage du sulpiride selon la formule ci-dessous :

$$\text{Dosage (mg/gélule)} = \frac{DO_e}{DO_t} \times \frac{Pe_t}{Pe} \times Mm_{\text{nette}} \times \frac{\text{pureté}}{100}$$

Mm nette : Masse moyenne de 20 gélules (mg).

Pe_t : Prise d'essai du sulpiride dans la solution témoin (mg).

Pe : Prise d'essai de l'échantillon (mg).

DOe : Densité optique de la solution à examiner (mg).

DOt : Densité optique de la solution témoin.

Pureté : Titre du principe actif working standard exprimé en %.

IV-2-3- Test de dissolution :

IV-2-3-1- Conditions opératoire :

- **Système :** Panier.
- **Milieu de dissolution :** Acide chlorhydrique (HCL) 0,1 N.
- **Vitesse d'agitation :** 100 trs/min.
- **Volume du milieu :** 900 ml.
- **Temps de dissolution :** 60 min.
- **Température :** $37 \pm 0,5$ C.
- **Longueur d'onde :** 292 nm.

IV-2-3-2- Préparation de la solution d'acide chlorhydrique (HCL) 0,1 N :

Dissoudre 8,3ml d'acide chlorhydrique dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

IV-2-3-3- Préparation de la solution mère témoin à (0,556 mg/ml de sulpiride) :

Peser et dissoudre 55,6mg de sulpiride SCR dans une fiole de 100 ml avec une solution d'HCL 0,1 N et compléter au volume avec le même solvant.

IV-2-3-4- Préparation de la solution témoin à (0,0556 mg/ml de sulpiride) :

Prélever 1ml de la solution mère témoin puis compléter à 10ml avec le même milieu.

IV-2-3-5- Préparation de la solution essai :

- Introduire une gélule dans chaque vase rempli avec 900ml de milieu de dissolution. Après l'achèvement du temps de dissolution.
- Passer une partie de la solution essai à travers un filtre seringue de 0,45 μ m, jeter les premiers filtrats.
- Mesurer l'absorbance des solutions, essai et témoin, à 292nm en utilisant le milieu de dissolution comme blanc.
- Calculer le pourcentage de dissolution selon la formule ci-dessous :

$$Q (\%) = \frac{DOe}{DOt} \times \frac{Pet \times 9}{500} \times \text{Pureté}$$

DOe : Densité optique de la solution essai.

DOt : Densité optique de la solution témoin.

Pet : Prise d'essai de la solution témoin (mg).

Pureté : Titre du principe actif working standard exprimé en %.

V- Méthode d'analyse de produit fini du Sulpuren[®] gélules à 50mg :

V-1- Prélèvement de produit fini :

Des prélèvements des échantillons destinés aux analyses physico-chimiques 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.

V-2- Matériels utilisé :

La balance, l'agitateur magnétique, le spectrophomètre UV visible, dissolu-test, appareil de désagrégation.

V-3- Méthode :

V-3-1 Tests de pharmaco-techniques :

VI-3-1-1- Aspect (Voire les étapes de contrôle physico-chimie de produit semi-fini) :



Figure 8 : les gélules du Sulpuren[®] 50 mg.

V-3-1-2- La masse moyenne (Voire les étapes de contrôle physico-chimie de produit semi-fini) :



Figure 9 : Pesez les gélules du SULPUREN[®] 50 mg.

V-3-1-3- La masse moyenne nette (Voire les étapes de contrôle physico-chimie de produit semi-fini).

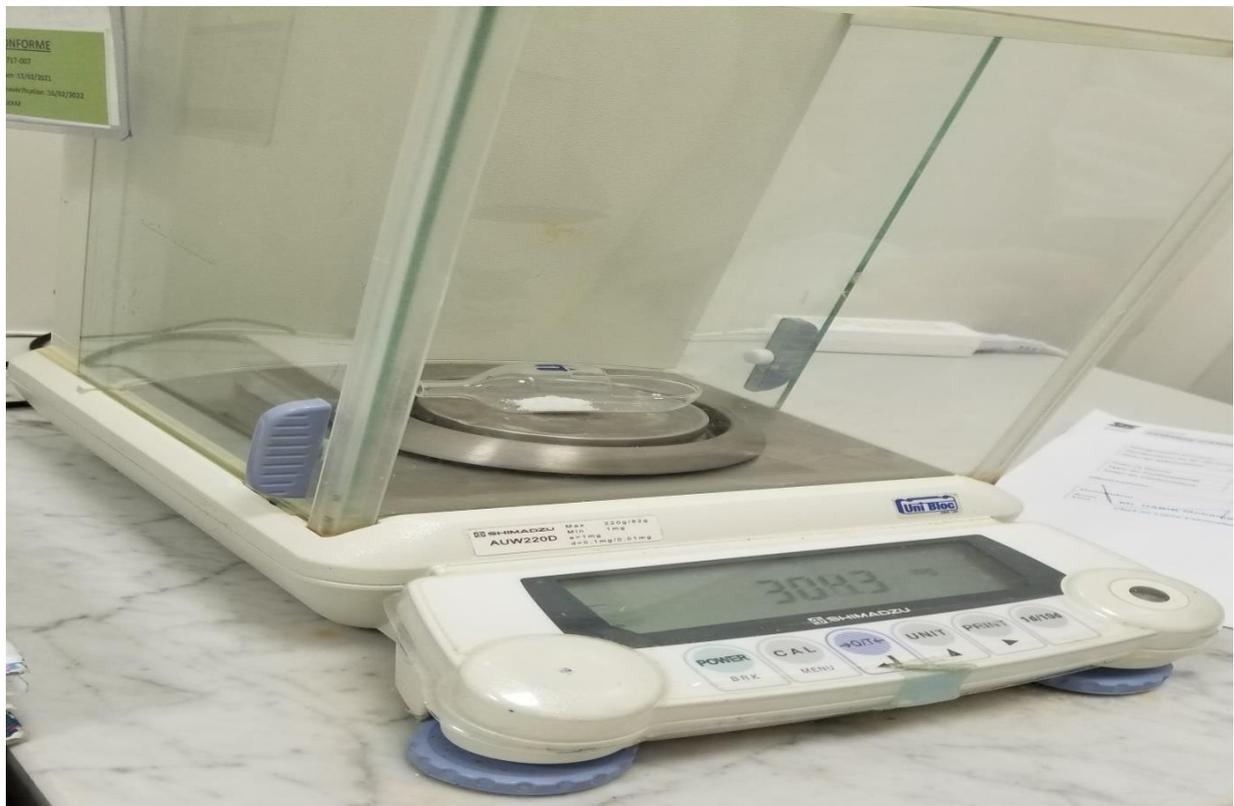


Figure 10 : La masse moyenne nette du SULPUREN[®] 50 mg.

V-3-1-4- Uniformité des préparations uni-doses (Pharmacopée européenne 9^{ème} édition):✓ **Variation de masse :**

- Prélever 30 gélules.
- Peser individuellement 10 gélules.
- Vider chaque gélule de son contenu par un moyen approprié.
- Peser individuellement les gélules vides de façon exacte et calculer la masse nette du contenu de chaque gélule en soustrayant la masse de la gélule vide de la masse brute de la gélule.
- Calculer la teneur en substance active du contenu de chaque gélule à partir de la masse individuelle du contenu des gélules et du résultat du dosage.
- Calculer la valeur d'acceptation VA à l'aide de la formule :

$$VA = |M - X| + KS$$

X : La moyenne des teneurs individuelle estimée.

M : Valeur de référence.

K : Constante d'acceptabilité.

S : Ecart type de l'échantillon.

V-3-2- Tests analytiques :**V-3-2-1- Identification du PA :**✓ **Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (UV) :**

La solution servant au dosage doit présenter un maximum d'absorption à $291 \text{ nm} \pm 2$ et un minimum d'absorption à $266 \text{ nm} \pm 3$.

V-3-2-2- Dosage du PA :

Opérer par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV

- ✓ **Préparation de la solution témoin** (voire le contrôle physico-chimie de produit semi-fini).
- ✓ **Préparation de l'échantillon** (voire le contrôle physico-chimie de produit semi-fini).

Dosage (mg/gélule)=

$$\frac{Ae}{At} \times \frac{Pt}{Pe} \times Mn\ nette \times \frac{Pureté}{100}$$

Mn nette : Masse moyenne nette de 20 gélules (mg).

Pt : Prise d'essai du sulpiride dans la solution témoin (mg).

Pe : Prise d'essai de l'échantillon (mg).

Ae : Absorbance de la solution à examiner.

At : Absorbance de la solution témoin.

Pureté : Titre du principe actif (%).

V-3-3- Test de dissolution (voire les étapes de contrôle physico-chimie de produit semi-fini) :

V-3-3-1- Conditions opératoires.

V-3-3-2- Préparation de la solution d'acide chlorhydrique (HCL) 0.1 N.

V-3-3-3- Préparation de la solution mère témoin à (0.556 mg/ ml du sulpiride). V-3-3-4- Préparation de la solution témoin à (0,0556 mg/ml de sulpiride).

V-3-3-5- Préparation de la solution essai.

Calculer le pourcentage de dissolution selon la formule ci-dessous :

$$Q(\%) = \frac{DOe}{DOt} \times \frac{Pet \times 9}{500} \times Pureté$$

DOe : Densité optique de la solution essai.

DOt : Densité optique da la solution témoin.

Pet : Prise d'essai de la solution témoin (mg).

Pureté : Titre du principe actif.



Figure 11 : Test de dissolution.



Figure 12 : Injecter la solution dans les tubes.

V-3-4- Les substances apparentes :

V-3-4-1- Chromatographie en phase liquide :

✓ Préparation de la solution (1) :

- Ajouter 20 ml de méthanol à une quantité de la poudre de gélule équivalente à 0,2 g de sulpiride.
- Agiter pendant 5 min.
- Filtrer.
- Evaporer le filtrat à sec et dissoudre le résidu dans suffisamment de phase mobile pour produire 200ml.

✓ Préparation de la solution (2) :

- Diluer 3 volumes de solution (1) à 100 volumes avec la phase mobile.
- Diluer 1 volume de cette solution à 10 volumes de phase mobile.

✓ Préparation de la solution (3) :

Solution à 0,01 % (m/v) en sulpiride SCR et 0,01 % (m/v) en sulpiride impurifié B SCR dans la phase mobile.

VI-3-4-2- Conditionnement chromatographique :✓ **Préparation de la phase mobile :**

- A 10 volumes d'acétonitrile grade HPLC, 10 volumes de méthanol grade HPLC et 80 volume d'une solution contenant 6,8% (m/v) de dihydrogéo-orthophosphate de potassium et 0,1N (m/v) d'octanesulfonate de sodium.
- Ajusté à pH 3,3 en utilisant de l'acide orthophosphorique.
- Filtrer la phase mobile sur un filtre membrane de 0,45 µm.

✓ **Colonne :**

- En acier inoxydable.
- **Dimension :** l = 25 cm, Ø = 4,6mm
- **Phase stationnaire :** gel de silice octylsilyl pour chromatographie (5 µm), celle utilisée est une colonne Hypersil MOS-2 Thermo Scientific.
- **Température :** ambiante.
- **Débit :** 1 à 1,5 ml/min.
- **Détection :** spectrophotomètre à 240nm.
- **Volume injection :** 20µl

Pour les solutions (1) et (2), laisser la chromatographie se dérouler pendant 2,5 fois le temps de rétention de sulpiride.

✓ **Conformité du système :**

Le test n'est valable que si, dans le chromatogramme obtenu avec la solution (3), le facteur de résolution entre les deux pics principaux est d'au moins 2,5.

✓ **Limite :**

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution (1) la somme des surfaces de tous les pics secondaires n'est pas supérieure à la surface du pic principal dans les chromatogrammes obtenus avec la solution (2) (0,3%).

Chapitre III :

Résultat et discussion

I- Résultat du contrôle physico-chimie de la matière première « Sulpiride » :

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

I-1- Caractères organoleptique :

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du Sulpiride, sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2017). Présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats du test visuel et du test de solubilité de la matière première « Sulpiride ».

Test	Résultat	Normes	Interprétation
Aspect.	Poudre blanche Cristalline.	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme.
Solubilité.	- Dans l'eau : pratiquement insoluble. - Dans le méthanol : assez soluble. - Dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène : peu soluble.	- Dans l'eau : pratiquement insoluble. - Dans le méthanol : assez soluble. - Dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène : peu soluble.	Conforme.

I-2- Identification :**I-2-1- Point de fusion :**

Les résultats de point de fusion de la matière première sont présentés dans le (tableau 5).

Tableau 5 : Les résultats de point de fusion de la matière première.

Test	Résultat	Norme	Interprétation
Point de fusion	179 C°	[177 -181] C°	Conforme.

I-2-2- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

Le spectre IR de Sulpiride présente les pics des fonctions groupées dans la (Figure 13).

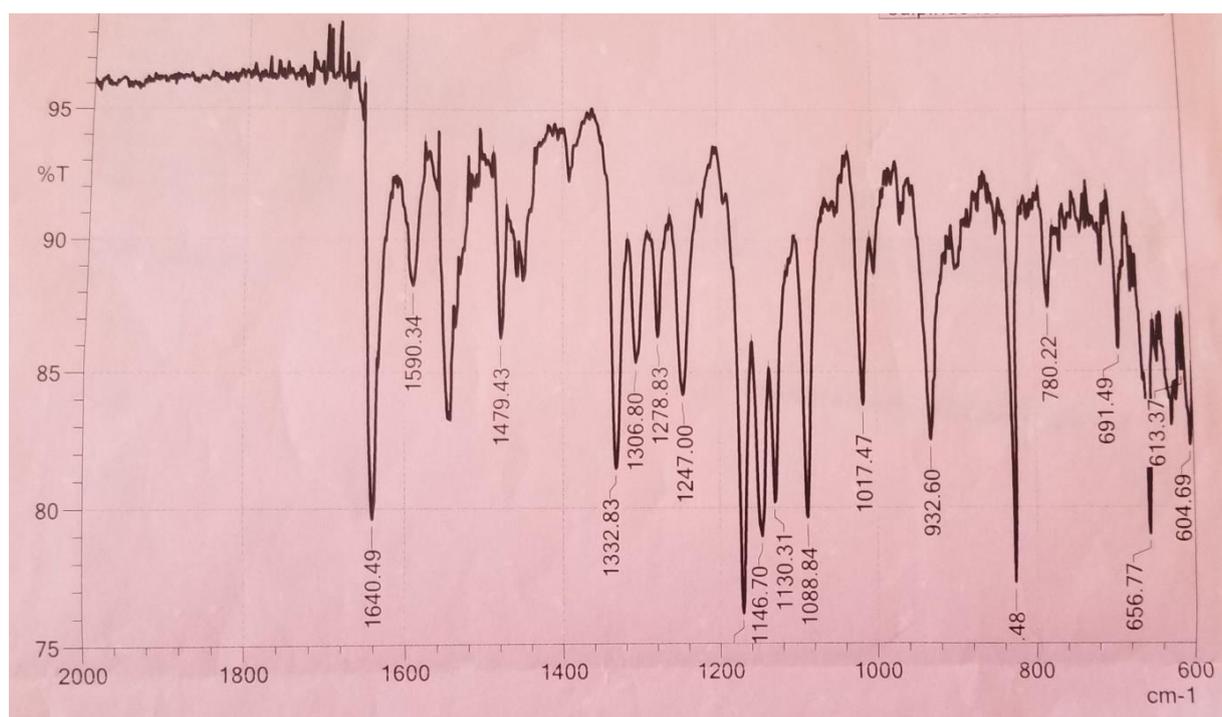


Figure 13 : Les résultats de l'identification de la matière première « Sulpiride ».

I-2-3- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

Les résultats du test d'identification de la matière première par CCM sont présentés dans le (Tableau 6).

Tableau 6 : Les résultats de CCM de la matière première « Sulpiride ».

Test	Résultats	Interprétation
CCM.	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.

I-3- Essai :

Tous les résultats sont présentés dans les tableaux et les figures suivante (Tableau 7).

Tableau 7 : Résultats de l'aspect de la solution de la matière première « Sulpiride ».

Test	Résultats	Interprétation
Aspect de la solution.	Solution limpide, n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.	Conforme.

I-3-1- La phase mobile :

Les impuretés non détecté, pour la phase mobile, conforme (Figure14).

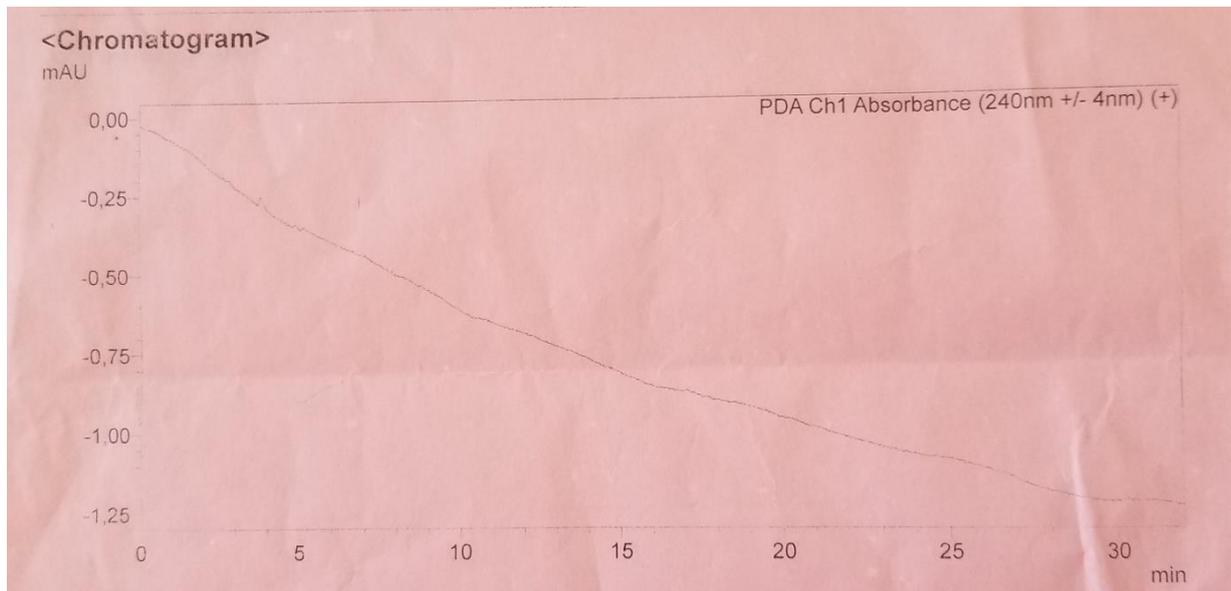


Figure 14 : L'identification des impuretés de la phase mobile.

I-3-2- Chlorure :

Les résultats présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats de chlorure sur la matière premier « Sulpiride ».

N° de lot	Résultats	Interprétation
17120023	Une opalescence, n'est pas plus prononcée que celle du témoin.	Conforme.

I-3-3: Fer

Tableau 9 : Résultats du test de fer sur la matière première « Sulpiride ».

N° de lot	Résultats	Interprétation
17120023	La coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.	Conforme.

I-3-4- Perte à la dessiccation :

Tableau 10 : Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première « Sulpiride ».

Ti (g)	Pe (g)	Tf (g)	Taux de perte (%)	Norme
98,3850	1,0326	99,4150	0,25 %	≤ 0.5 Conforme

$$\frac{(98,3850+1,0326)-99,4150}{1,0320} \times 100 = 25\%$$

I-3-4- Cendres sulfurique :

Tableau 11 : Résultats du test de cendres sulfurique de la matière première « Sulpiride ».

Pf (g)	T (g)	Pe (g)	Résultats (%)	Norme
1,0818	43,5640	43,5632	0,073 %	≤ 0,1 % Conforme

$$\frac{43,5640 - 43,5632}{1,0818} \times 100 = 0,073\%$$

I-4- Dosage :

Tableau 12 : Résultats du dosage de la matière première « Sulpiride ».

N (ml)	Pe (mg)	Résultats (%)	Norme
7,3	250,1	99,64%	[98,5-101] %

$$\frac{7,3 \times 34,14}{250,1} \times 100 = 99,64\%$$

II- Résultat du contrôle physico-chimique de produit semi-fini (SULPUREN[®]) gélules à 50mg :

II-1- Résultat de test pharmaco-technique :

II-1-1- Aspect :

Tableau 13 : Les résultats de l'aspect de produit semi-fini (SULPUREN[®]).

Test	Résultat	Norme	Interprétation
Aspect	- Gélules en gélatine dure, de taille 3, de couleur blanche.	- Gélules en gélatine dure, de taille 3, de couleur blanche. - Remplies de poudre légèrement granulée.	Conforme.

II-1-2- Masse moyenne :

Tableau 14 : Les résultats de la masse moyenne de produit semi-fini (SULPUREN[®]).

La masse moyenne	Résultat	Norme	Interprétation
Début	50,16 mg	[49,2- 51] mg	Conforme.
Milieu	49,98 mg		Conforme.
Fin	50,03 mg		Conforme.

II-1-3- Masse moyenne nette :

Tableau 15 : Les résultats de la masse moyenne nette de produit semi-fini (SULPUREN®).

La masse moyenne nette	Résultat	Norme	Interprétation
Début	124,225 mg	[108-132] mg	Conforme.
Milieu	122,76 mg		Conforme.
Fin	122,63 mg		Conforme.

II-2- Résultat de test analytique :

II-2-1- Dosage :

Norme : 50 mg/gélule ± 5% (47,5 à 52,5) mg/gélule.

A) Les résultats de premier prélèvement :

Tableau 16 : Les résultats de dosage de premier prélèvement.

DOe	DOt	Pet (mg)	Pe (mg)	Mm nette	Pureté	Résultat
0,899	0,907	125	300,1	124,23	100,25	51,40 Conforme.

$$\text{Dosage} = \frac{0,899}{0,907} \times \frac{125}{300,1} \times \text{Mm nette} \times \frac{\text{Pureté}}{100} = 51,40 \text{ mg/gélule}$$

B) Les résultats de deuxième prélèvement :

Tableau 17 : Les résultats de dosage de deuxième prélèvement.

DOe	DOt	Pet (mg)	Pe (mg)	Mm nette	Pureté	Résultat
0,907	0,898	125,1	300,4	122,76	100,25	51,76 Conforme

$$\text{Dosage} = \frac{0,907}{0,898} \times \frac{125,76}{300,4} \times \text{Mm nette} \times \frac{100,25}{100} = 51,76 \text{ mg/gélule}$$

C) Les résultats de troisième prélèvement :

Tableau 18 : Les résultats de dosage de troisième prélèvement.

DOe	DOt	Pet (mg)	Pe (mg)	Mm nette	Pureté	Résultat
0,902	0,910	125,1	300,6	122,63	100,25	50,71 Conforme

$$\text{Dosage} = \frac{0,902}{0,910} \times \frac{125,1}{300,6} \times \text{Mm nette} \times \frac{100,25}{100} = 50,71 \text{ mg/gélule}$$

II-3- Test de dissolution:

*Norme : - le taux de dissolution $\geq 80\%$ (Q) en 60 minutes.

- [98,97- 101,91].

Tableau 19 : Les résultats de test de dissolution de produit semi-fini.

DOe	DOt	Pet (mg)	Pureté	Résultat
0,4098	0,4097	55,7	100,25	100,54 Conforme

$$Q (\%) = \frac{0,4098}{0,4097} \times \frac{55,7}{500} \times 100,25 = 100,54\%$$

III- Résultat du contrôle physico-chimique de produit fini (SULPUREN[®]) gélules à 50mg :

III-1- Test de pharmaco-technique :

III-1-1- Aspect :

Tableau 20 : Les résultats de l'aspect de produit fini (SULPUREN[®]).

Test	Résultat	Norme	Interprétation
Aspect	- Gélules en gélatine dure, de taille 3, de couleur blanche.	- Gélules en gélatine dure, de taille 3, de couleur blanche. - Remplies de poudre légèrement granulée.	Conforme.

III-1-2- Masse moyenne :

Tableau 21 : Les résultats de la masse moyenne de produit fini (SULPUREN[®]).

Test	Résultat	Norme	Interprétation
La masse moyenne	50,08	[49,2- 51] mg	Conforme.

III-1-2- Masse moyenne nette :

Tableau 22 : Les résultats de la masse moyenne nette de produit fini (SULPUREN[®]).

Test	Résultat	Norme	Interprétation
La masse moyenne nette	123,63 mg	[119,6-129,9] mg	Conforme.

III-1-3- Uniformité des préparations uni-doses :

Tableau 23: Les résultats de l'uniformité des préparations uni-doses.

M	X	K	S	Résultat	Interprétation
101,5	102,1	2,4	2,66	6,98%	Conforme.

III-2- Test analytiques :

III-2-1- Identification du PA « Sulpiride » :

III-2-1-1- Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV :

Tableau 24 : Les résultats de Spectrophotométrie d'absorption dans l'UV de produit fini.

N° du lot	Résultat	Norme
012	- Maximum d'absorption : 291.60 nm. - Minimum d'absorption : 266.45 nm.	- Maximum d'absorption à 291 nm ± 2 nm. - Minimum d'absorption à 266 nm ± 3 nm. *Conforme.

III-2-1-1- Les réactions chimiques au sulfate de cuivre :

Tableau 25 : Les réactions chimiques au sulfate de cuivre de produit fini.

N° du lot	Résultat	Interprétation
012	Un Précipité vert Caractéristique.	Conforme.

III-2-2- Dosage :

Opérer par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV.

*Norme : [47,5 – 52,5] mg/gélule.

Tableau 26 : Les résultats de dosage de produit fini.

Ae	At	Pt	Pe	Mm nette	Pureté	Résultat	Interprétation
0,899 mg	0,909 mg	125 mg	300 mg	123,63 mg	100,25	51,05	Conforme.

$$\text{Dosage} = \frac{0,899}{0,909} \times \frac{125}{300} \times 123,63 \times \frac{100}{100} = 51,05 \text{ mg/gélule}$$

III-3- Test de dissolution :

Tableau 27 : Les résultats de test de dissolution de produit fini.

DOe	DOt	Pet	Pureté	Résultat	Interprétation
0,4067 mg	0,4042 mg	55,7 mg	100,25	101,14%	Conforme.

$$Q = \frac{0,4067}{0,4042} \times \frac{55,7 \times 9}{500} \times 100,25 = 101,14\%$$

III-4- Substance apparentes :

Les impuretés non détecter, conforme.

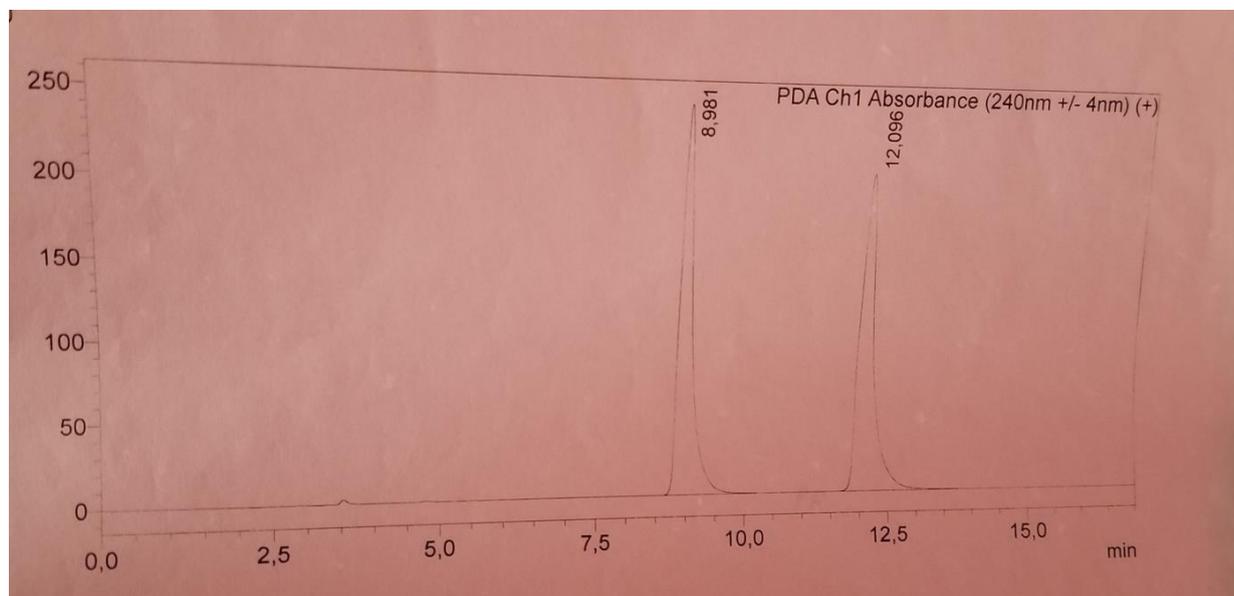


Figure 15 : Résultat de substance apparentes du SULPUREN[®] 50mg.

Tableau 28 : Les résultats de substance apparentés du SULPUREN[®] 50mg.

Sulpiride	Imp B	Résultat	Norme
8,981	12,096	3,115	≤ 2,5 Conforme.

*Calcul : 12,096 – 8,981 = 3,115.

II- Discussion générale :

On a réalisé toute une série d'essais sur le principe actif (Sulpiride), le produit semi-fini et produit fini (SULPUREN®) à 50mg ; qui nous a donné **résultats** conformes aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne (2017).

Les essais de dissolution permettent de donner une idée sur la qualité globale du médicament et sur les performances de mise à disposition du principe actif par la forme galénique. Elles montrent clairement l'influence du chaque procédé de fabrication des particules sur la vitesse de dissolution.

La stabilité des médicaments est une exigence réglementaire engageant la responsabilité concomitante du fabricant et de l'autorité compétente qui le contrôle. Elle comprend la constance de la qualité d'un médicament, sa sécurité et son activité thérapeutique dans le temps c'est à dire au cours de sa conservation. Cependant, un médicament est une entité qui ne peut se conserver durant une période indéfinie, il est le siège d'altérations et de modifications à différentes échelles qui sont plus ou moins rapides et/ou plus ou moins profondes.

Conclusión General

Conclusion Général

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 SAIDAL EL- Harrach nous a permis de découvrir et de prendre des bonnes connaissances dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Ainsi nous permet de développer une vision nécessaire sur la vie professionnelle et d'acquérir une expérience pour l'entrer dans le monde des industries.

Pour évaluer la qualité de SULPUREN[®] 50 mg, on se réfère à toutes les méthodes préconisées par la Pharmacopée Européenne (2017). Celle-ci englobant toute une série de procédés physico-chimiques qui permettent de montrer que ce générique SULPUREN[®] est de qualité satisfaisante (Les bonnes pratiques de fabrications).

Tous les résultats permettent d'approuver que notre médicament SULPUREN[®] est conforme aux spécifications décrites dans le dossier technique et répond aux exigences pharmaceutiques internationales et aussi confirment que le produit est sans aucun risque pour la santé des patients.

Références Bibliographie

Références **Bibliographie**

Les références **bibliographie** :

- **Aiache J.M., Aiache S., Renoux R.** (2001). Les comprimés. In : Initiation à la connaissance du médicament. 4^{ème} édition. Masson. 155-67p.
- **Aiche, J-M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux, R.** (2008). « Initiation à la connaissance du médicament », 5^{ème} édition MASSON. 12p.
- **Alain, A.** (2011). Claude Laporte : Assurance Qualité Logicielle 1 -concepts de base. 5- Hermes-Lavoisier. (ISBN 9782746231474). 324p.
- **Albert, L., Cœur, A., Lespagnol, C., Lesieur, D.** (1974). Chimie des médicaments. Tome I. Paris : Edition Maloine. 234-324-403p.
- **ANNE, S., BERNARD, SYLVAIN, C., MATTHIU, E., SOYER, H.** (2012). « Techniques expérimental en chimie ».Paris. 269p.
- **Annie, H.** (2004). Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique. 15p.
- **ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments)**, (2016) – le code de la santé publique. France. Article 1.5121-15.
- **BANDJEDID, C.** (1985). Art. 3 modifiant et complétant l'Art 169 de la loi 85-05 du 16 février. 122p.
- **Berrached, A.** (2010). « Le rôle des visiteurs médicaux dans la promotion des produits Pharmaceutiques en Algérie ». Mémoire de Magister. Université d'Abou Bakr Belkaid-Tlemcen. 5p.
- **BOST, A.** (2016) « Pharmacologie des antipsychotiques, vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie ». Thèse de docteur en pharmacie. Université Toulouse : Paul Sabatier. 45p.
- **Cecile, M.** (2013). « Opinion vis à vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies sein marines ; mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant ». Thèse du doctorat en médecine. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen. 121p.

Références Bibliographiques

- **Chauvel, A-M.** (1996). Méthode et outils pour améliorer la qualité de votre organisation Edition Dunod. Paris : France. 30p.
- **Chirac, J.** (2007). LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1).
- **Claire, P.** (2014). Médicaments psychotropes Psychiatrie et Santé mentale. Pharmacien des hôpitaux et présidente de l'association Réseau PIC (EPSM Lille-Métropole). 4ème édition. 34p.
- **Clin, Br- J.** (1987). Pharmaco 24. 133-137p.
- **Costatin, J., Petit, M., Dollfus, S.** (1987). Les neuroleptiques de la neurologie des transmissions dopaminergiques à la thérapeutique. Paris : Ellipses édition, 307p.
- **Daléry, J., D'Amato, T., Saoud, M.** (2012). Pathologies schizophréniques. France : Paris. Médecine sciences publications. 362p.
- **Delarue, F.** (2000). propos des dossiers de lot: application au service de conditionnement. Th. D : Pharmacie. Caen. 80p.
- **Diarra, Y.D.** (2007). Recherche sur l'Utilisation Pharmacologique des Neuroleptiques au Service de Psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G. 30p.
- **Dominique, F.** (2012). Infirmier de secteur psychiatrique, Dr Pierre-Ludovic Lavoine, psychiatre. Rédaction coordonnée par Isabelle Lolivier, rédactrice en chef revue Santé mentale,P : 10.
- **Dominique, P.** (2004). Les neuroleptiques. Centre hospitalier Léon Binet, 77488 PROVINS, 1p.
- **Durandea C.et Pourcelot-Roubeau Y.** (2007). Assurance qualité et bonnes pratiques de fabrication. In :WherléP.,Pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine. 18e édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company). 351p.
- **Franck, N., Fromager, F., Thibaut, F.** (2005). Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. EMC - Psychiatrie. 300-39p.

Références Bibliographiques

- **Franck, N., Thibaut, F.,** (2015). « Pharmacologique et mode d'action des antipsychotiques », 207p.
- **Frangou, S., Murray, R.M.** (1997). Drug treatment strategies. Schizophrenia. 47 – 57p.
- **Granger, B.** (2003). Psychiatrie d'aujourd'hui (La) : Du diagnostic au traitement. 556p.
- **Gagnault, (G.-A.).** (1982). Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris. 75p.
- **Gennaro, A.** (1990). Remington's pharmaceutical sciences, 18ème édition (Easton, Pennsylvanie, Mack publishing company). 240p.
- **Gentilini, M., Caumes, E., Danis, M., Richard-Lenoble, D., Bégué, P., Touze, J.E et Kerouédan, D.** (2012). Médecine Tropicale. 6ème Edition Lavoisier. Paris. 1279p.
- **Gouraud A.** (2012). Généralité sur la pharmacologie et les médicaments. 67p.
- **Hellali, A.** (2002). Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine. ENAG. Alger. 190-238p.
- **Hulse, J.H.** (2008). Développement durable, un avenir incertain. Les presses de l'Université Laval. 379p.
- **Jenner, P., Marsden, C-D.** (1984). Multiple dopamine receptors in brain and the pharmacological action of substituted benzamide drugs. Acta Psychiatr Scand Suppl. 69p.
- **John, L., Horst, H., Gerd, B., Ingrid, K.** (2007). "Pharmaceuticals, General Survey" Ullmann's Encyclopedia of Chemical Technology". Wiley-VCH, Weinheim. DOI: 10.1002/14356007.a19_273.pub2.
- **JORF (Journal officiel de la République française),** (2007). Code de la Santé Publique, en France. Article L.5111-1. 2p.
- **J., L.** (2002). Cours de CSCT « Les neuroleptiques, Université de Poitiers faculté de médecine année universitaire ». 48p.
- **Lacase, JR.** (2008). «Tous bientôt sous 'calmants', dès le berceau», Pilule d'Or Prescrire. 560p.

Références Bibliographie

- **Lechat, P.** (2007). Pharmacologie, Edition CHU-PS. Paris. 65-75-76p.
- **Lemoine, P.** (1996). Sulpiride in the management of vertigo, Rev contemp pharmacother. 319 – 324p.
- **Levacher E.** (2006). Mise en forme galénique des formes solides. In: Phamacotechnie industrielle, 2ème édition. IMT Editions.345-417p.
- **Le Hir, A.** (2001). Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments. 7 ème Edition. Paris : Masson. 120p.
- **Le Hir A.** (2004). Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Collection Abrégés de Pharmacie. Masson, 8ème édition. Paris. 402p.
- **Le Hir, J.C., Chaumeil, D., Brossard, A.** (2009). « Pharmacie galénique ». Via d'un médicament de la conception aux bonne pratiques de fabrication, in : les bons pratiques de Fabrication. 9ème édition, France : Elsevier MASSON. Collection « Abrégés de pharmacie ». 46-47p.
- **Limosin F.** (2006). Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'Encéphale. 71p.
- **Marcel, G-A., Garnier, M.** (1987). Le médicament de l'an 2000, Edition : Masson. Paris 5-33p.
- **Melcion J.** (2000). La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. INRA Production Animale. 81-97p.
- **Nasfi, A., Martin, D., Caria, A.** (2012). Bien vivre avec un traitement antipsychotique. 342p.
- **NORDON, C.** (2013). « Etudes pharmaco -épidémiologiques des neuroleptiques chez les sujets âges et les patients saurant de schizophrénie », Thèse de doctorat de sante publique, Université paris : Descartes. 254p.
- **Olié, JP.** (2008). Neuroleptiques et antipsychotiques. PU-PH, Centre hospitalier Sainte- Anne, Université René Descartes, Paris : L'Encéphale (2008). 187p.

Références Bibliographiques

- **Olivier, A., Pascale, B., Marie-Ange, D-BP.** (2005). « Pharmacie Galénique ». ISBN : 7ème éditions, Paris. Groupe Liaisons SA. 96p.

- **Orphee, Z.** (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. 426p.

- **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. 20p.

- **Ounissi, A.** (2014). « Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL ». Mémoire du Master. Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen. 17p.

- **Pebret, F.** (2005). Dictionnaire de pharmacologie générale suivi de Dictionnaire de statistique médicale. Heures de France. 83p.

- **Pharmacopée Européenne V ème édition** (2005). Conseil de l'Europe, Strasbourg.

- **Pharmacopée européenne 9ème édition**, (2017).

- **Ratomponirina, M-C., Gobaille, S., Hodé, Y., Hechler, V.** (1994). "Déplacement de gammahydroxybutyrate contraignant par les neuroleptiques benzamide et prochlorpérazine mais pas par d'autres antipsychotiques". Eur J Pharmacol. 256 –258p.

- **Reynolds, J.** (1989). Martindale's : The Extra Pharmacopoeias. 29ème édition : Londres. Pharmaceutical Press. 186p.

- **RIBUOT, C.** (2012). Initiation à la connaissance du médicament (ICM). Université Joseph-Fourier, Grenoble. 49p.

- **Rossetto, Y.** (1998). Pharmacotechnie industrielle, Phi 41 IMT Editions Tours. 524p.

- **Stanke, F.** (2012). Aspects pharmacocinétique. Université Joseph Fourier de Grenoble. UE6 pharmacologie. 2P.

Références Bibliographie

- **Shoumitro, D., Bharati, L.** (2020). Imperial College London, UK and DrGemma Unwin, University of Birmingham, UK with help from Cornwall Learning Disability Advisory Group. 20p.
- **Tassetti, P.** (2015). « Complications orales des médicaments neuroleptiques », Thèse de docteur en chirurgie dentaire, Université de lorraine. 389p.
- **Talbert, M., Willoquet, G., Labayle, D.** (2001). Guide pharmaco, Edition Lamare, France. 25-44p.
- **Vidal,** (2012). 88ème édition, produits parapharmaceutiques, p 341.
- **Young, P.** (2011). Pharmacie galénique 9ème édition, p : 36-117.

Annexes

Annexes 01

I- Généralités sur le groupe SAIDAL :

I-1- Présentation du site de travail SAIDAL :

SAIDAL est une société par action, à la capitale de 2,5 milliards dinars algériens, dont l'objectif primordial est d'accroître, de créer et de distribuer des pharmaceutiques à usage humaine.

Sa vision demeure dans son habilité de voie le futur et garantir la position d'un laboratoire leader aux niveaux national et régional tout en perçant le marché international. M. BERROUAG, H. GANDI, contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'acide folique.

Implante en Algérie, BIOTIC est une des trois filiales du leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie, le groupe SAIDAL. Avec un capital de 590.000.000DA. BIOTIC a pour principale mission la production et la commercialisation de médicament génériques. A. GUENDOUZI, processus de fabrication des solutés massifs poches et validation de la durée d'utilisation des filtres.

I-2- historique du groupe SAIDAL :

1969 : Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par un décret présidentiel, et ayant pour mission de garantir l'exclusivité de l'état sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain

1971 : Réalisation de l'unité de production DEL Harrach et rachetée en deux périodes (1971 puis 1975) les unités Bio tic et pharma par PCA.

1982 : Réalisation de la PCA et création de l'entreprise nationale de production pharmaceutique.

1985 : Le nom de l'entreprise national de production pharmaceutique change pour devint SAIDAL.

1988 : Intégration du complexe antibiotique de Médéa qui appartenait alors la SNIC.

2014 : SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion par voie d'absorption des filiales Antibiotique, Pharmal, Biotic détenues à 100%.

1997 : La transformation de SAIDAL en groupe industriel le 02/02/1998 aux quelle sont conciliées trois filiales Pharma, Biotic, Antibiotical.

Annexes

I-3- Site de production El Harrach :

L'usine El Harrach dispose de quatre ateliers de production : comprimés et gélules.

Il se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité.

Ce site dispose de quatre ateliers de production :

- ✓ Atelier des suppositoires.
- ✓ Atelier des solutés massifs flacons.
- ✓ Atelier des ampoules buvable.
- ✓ Atelier des gélules et comprimés.

II- Le devenir de médicament (En générale) (RIBUOT, 2011) :

Le sigle ADMET, qui est souvent utilisé pour désigner la pharmacocinétique, renvoie aux quatre grands processus qui la composent : absorption, distribution, métabolisme, élimination.

II-1- Absorption :

La substance active doit traverser les membranes biologiques du site d'absorption vers le sang pour pénétrer dans la circulation systémique.

II-2- Distribution :

La substance active parvenue à la circulation systémique, On peut notamment calculer le volume de distribution de la substance pour caractériser la distribution dans le corps humain.

II-3- Métabolisme :

C'est la transformation du médicament par le système enzymatique de l'organisme, en particulier au niveau du foie (organe contenant beaucoup d'enzymes).

II-4- L'élimination des médicaments :

Elle est assurée par plusieurs organes : rénale, hépatique et pulmonaire.

III- Historique des neuroleptiques :

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 (**Limosin et al, 2006**). 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

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 (**Bost, 2016**).

Annexes 02

I- Contrôle physico-chimie de la matière première « Sulpiride »:



Figure 1 : La dilution d'acide acétique.

Figure 2: L'agitation du Sulpiride et acide acétique

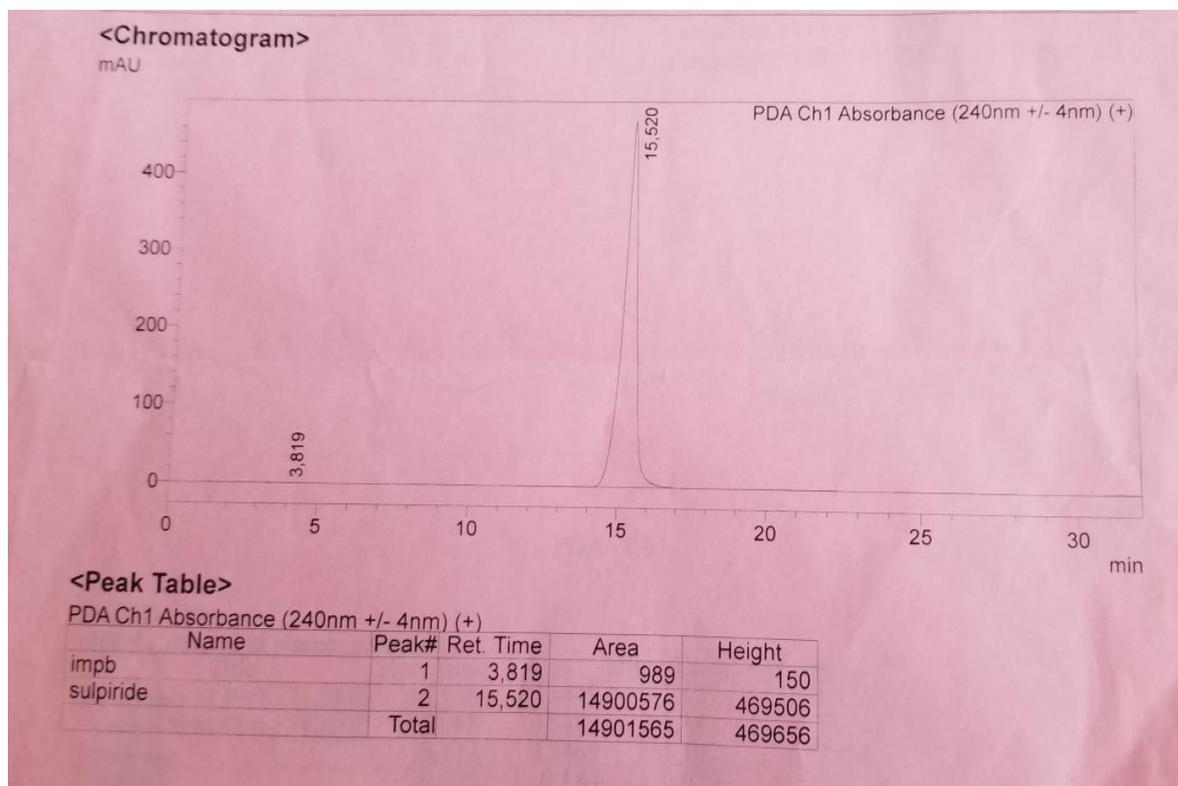


Figure 3 : Conformité du système de la solution S1 du « Sulpiride » par HPLC.

Annexes

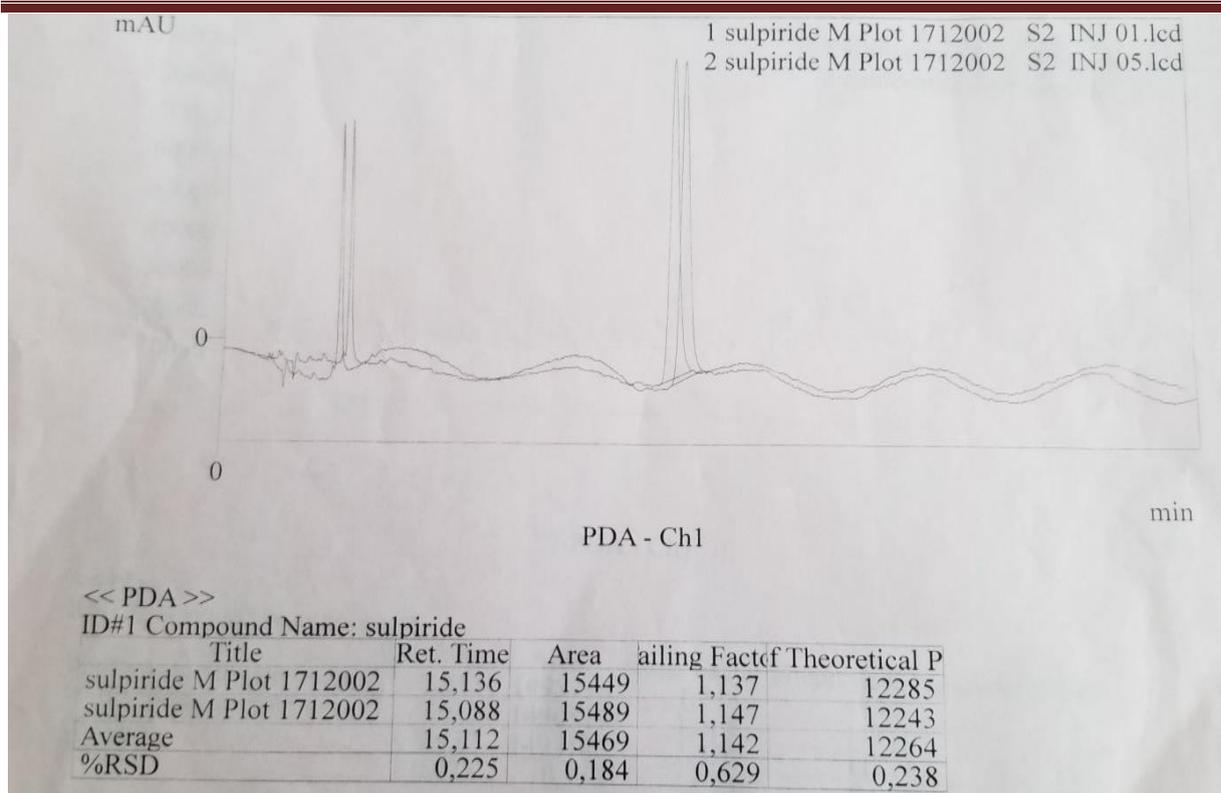


Figure 4 : Conformité du système de la solution S2 du « SULPIRIDE » par HPLC.

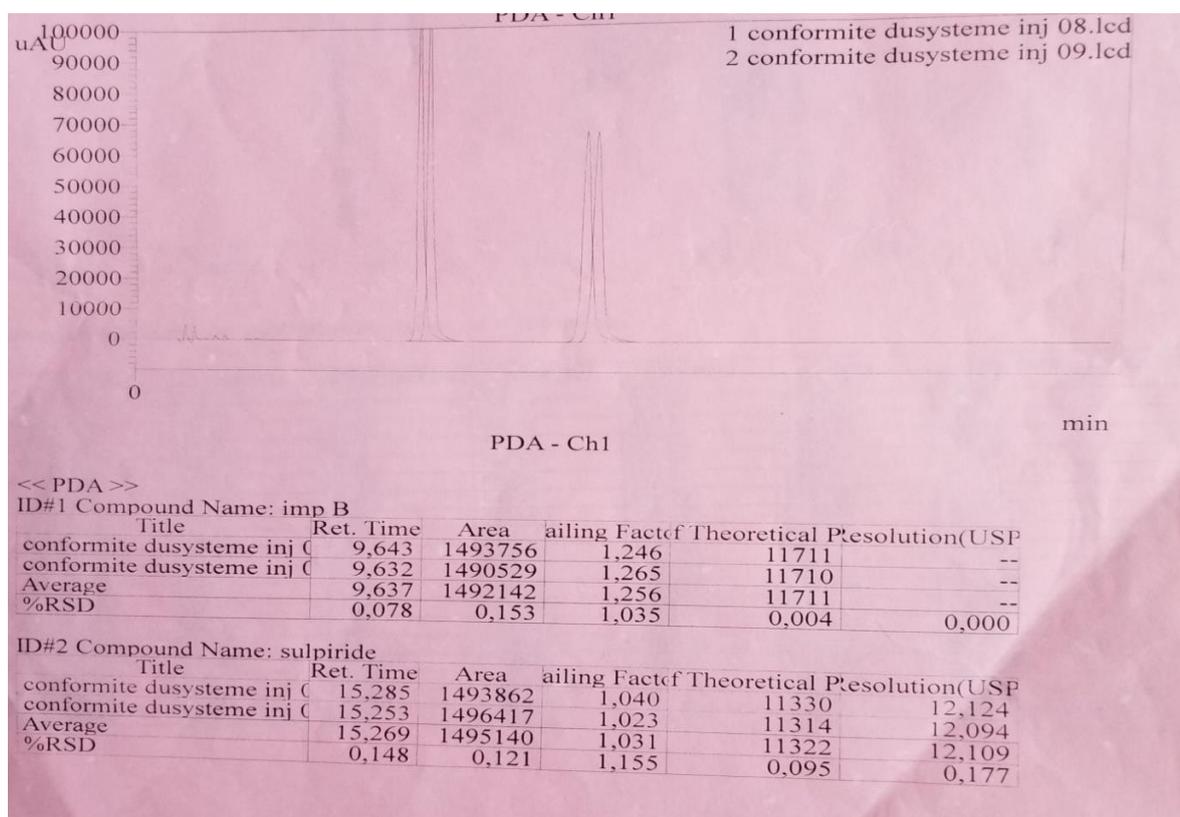


Figure 5 : Conformité du système de la solution S3 du « Sulpiride » par HPLC.

Annexes

II- Contrôle physico-chimique de produit semi-fini (SULPUREN[®]) 50mg :

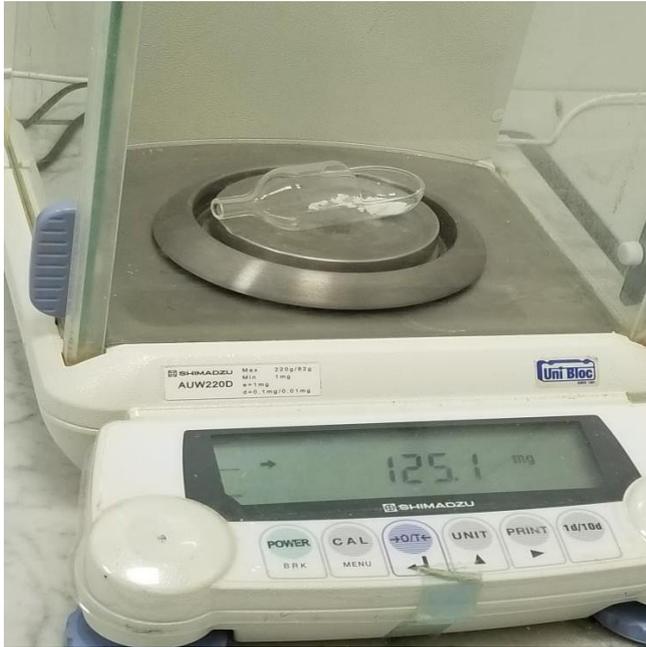


Figure 6 : La pesé de Pe témoin.



Figure 7 : La pesé de Pe essai.



Figure 8 : Préparation des trois prélèvements.

Annexes

Uniformité de masse								
Début		Milieu		Fin				
CP 1	50	126,2	CP 1	50,5	121,4	CP 1	49,6	122,8
CP 2	49,4	125,7	CP 2	50,3	123,6	CP 2	49	122,5
CP 3	50,3	125,3	CP 3	51,3	121	CP 3	52,2	122,6
CP 4	51	123,1	CP 4	48,9	123,5	CP 4	50,2	123,1
CP 5	50,2	122,9	CP 5	50,5	122	CP 5	52,4	119
CP 6	49,9	124,8	CP 6	51,4	121,8	CP 6	49,1	123,9
CP 7	49,4	123,9	CP 7	50,2	122,1	CP 7	52,5	121,9
CP 8	49,7	125,5	CP 8	50,8	121,8	CP 8	50,3	122,7
CP 9	50,3	124,3	CP 9	50,3	122,7	CP 9	50,5	123,1
CP 10	50,5	124,2	CP 10	49,4	123,8	CP 10	49	121
CP 11	49,2	124,3	CP 11	51,2	125,7	CP 11	49,2	123,3
CP 12	49,5	123,6	CP 12	49,7	120,8	CP 12	49,4	123,2
CP 13	49,2	125	CP 13	49	123	CP 13	47,3	124
CP 14	50	124,7	CP 14	48,2	124,4	CP 14	51,9	121,2
CP 15	50,1	122,2	CP 15	49,3	125,9	CP 15	51,3	121,4
CP 16	52,2	121,4	CP 16	49,5	123,3	CP 16	50	123,6
CP 17	49,6	126,2	CP 17	49,6	120,9	CP 17	50,3	121,2
CP 18	51,4	122,1	CP 18	49	123,8	CP 18	52,1	124,8
CP 19	50,7	124,9	CP 19	50,2	123	CP 19	50,1	124
CP 20	50,6	124,2	CP 20	50,3	120,7	CP 20	49,6	123,3
Moyenne	124,225		Moyenne	122,76		Moyenne	122,63	

136,648	0	135,036	0	134,893	0
111,803	0	110,484	0	110,367	0
Somme	Conforme	Somme	Conforme	Somme	Conforme
149,070	0	147,312	0	147,156	0
99,38	0	98,208	0	98,104	0
Somme	Conforme	Somme	Conforme	Somme	Conforme

Conforme	Conforme	Conforme
----------	----------	----------

Moyenne des moyennes	123,205
----------------------	---------

Figure 9 : Uniformité de masse du SULPUREN[®] 50mg.

Dosage par Ultraviolet				
sulpuren 50mg lot:013-1pr(pso)				
Masse moyenne nette	124,23			
Pe témoin	125			
Pe essai	300,1			
Absorbance Témoin	0,9043	0,909	0,9087	0,907
Absorbance essai	0,8993	0,899	0,8989	0,899
Pureté	titre		%Eau	100,25
	100,25		0	
Dosage	51,40			

Figure 10 : Dosage du SULPUREN[®] pour le premier prélèvement par l'UV.

Annexes

sulpuren 50mg lot:009 013-2pvt milieu

Masse moyenne nette	122,76			
Pe témoin	125,1			
Pe essai	300,4			
Absorbance Témoin	0,8981	0,8978	0,8978	0,898
Absorbance essai	0,9072	0,9068	0,9067	0,907
Pureté	titre		% Eau	100,25
	100,25		0	
Dosage	51,76			

Figure 11 : Dosage du SULPUREN[®] pour le deuxième prélèvement par l'UV.

sulpuren 5 0mg lot: 0 13-3pr(pso)

Masse moyenne nette	122,63			
Pe témoin	125,1			
Pe essai	300,6			
Absorbance Témoin	0,9121	0,9086	0,9107	0,910
Absorbance essai	0,8994	0,9031	0,9042	0,902
Pureté	titre		%eau	100,25
	100,25		0	
Dosage	50,71			

Figure 12 : Dosage du SULPUREN[®] pour le troisième prélèvement par l'UV.

DISSOLUTION S1

DO1	GEL1	GEL2	GEL3	GEL4	GEL5	GEL6
DO éch	0,4154	0,4057	0,4034	0,4154	0,4068	0,4122
	Q% (1)	Q% (2)	Q% (3)	Q% (4)	Q% (5)	Q% (6)
Q%	101,91	99,53	98,97	101,91	99,80	101,12

Facteur	245,3274347
----------------	-------------

DO tém	Pe Tém	Pureté
0,4097	55,7	100,25

Moyenne Q%	100,54
Minimum	98,97
Maximum	101,91

Figure 13 : Test de dissolution de produit semi-fini SULPUREN[®] 50mg.

Annexes

III- Contrôle physico-chimique de produit fini (SULPUREN[®]) 50mg :

Masse moyenne NETTE		
Début		
Mgél vide	MI	M nette
50,2	172,5	122,3
50,5	173	122,5
51,2	174,2	123
49,8	172,4	122,6
48,8	169,7	120,9
50,6	177,4	126,8
50,4	170,9	120,5
50,4	173,7	123,3
50,1	176,3	126,2
50,6	174,9	124,3
50	173,2	123,2
50,5	174,5	124
49,5	172,4	122,9
50,5	175,1	124,6
49,3	179,2	129,9
49,7	176,9	127,2
50,5	174,1	123,6
47,8	170,4	122,6
49,5	172,1	122,6
51,7	171,3	119,6
Masse moyenne Nette		123,63

Figure 14 : La masse moyenne nette du SULPUREN[®].

	Début			Teneur
	MI	M gél vide	M nette	
Gél 1	180,3	52,1	128,2	104,81
Gél 2	172,8	49,1	123,7	101,13
Gél 3	172,2	49,3	122,9	100,47
Gél 4	175	49,8	125,2	102,35
Gél 5	172,8	50,4	122,4	100,06
Gél 6	173,2	48,6	124,6	101,86
Gél 7	170	49,8	120,2	98,27
Gél 8	172,2	49,7	122,5	100,15
Gél 9	178,5	49,4	129,1	105,54
Gél 10	180,6	50,5	130,1	106,36
Moyenne			124,89	102,10

Dosage	102,1
ecartype (S)	2,66
K	2,4
KS	6,38

M = x	6,38
M ≥ 101,5	6,98
M ≤ 98,5	9,98

VA1	6,98
-----	------

Figure 15 : variation de la masse de produits fini SULPUREN[®].

Annexes

Masse moyenne nette	123,63			
Pe témoin	125			
Pe essai	300			
Absorbance Témoin	0,9087	0,909	0,9091	0,909
Absorbance essai	0,8986	0,8984	0,8985	0,899
Pureté	Titre		%Eau	100,25
	100,25		0	
Dosage	51,05			

Figure 16 : Dosage de SULPUREN[®].

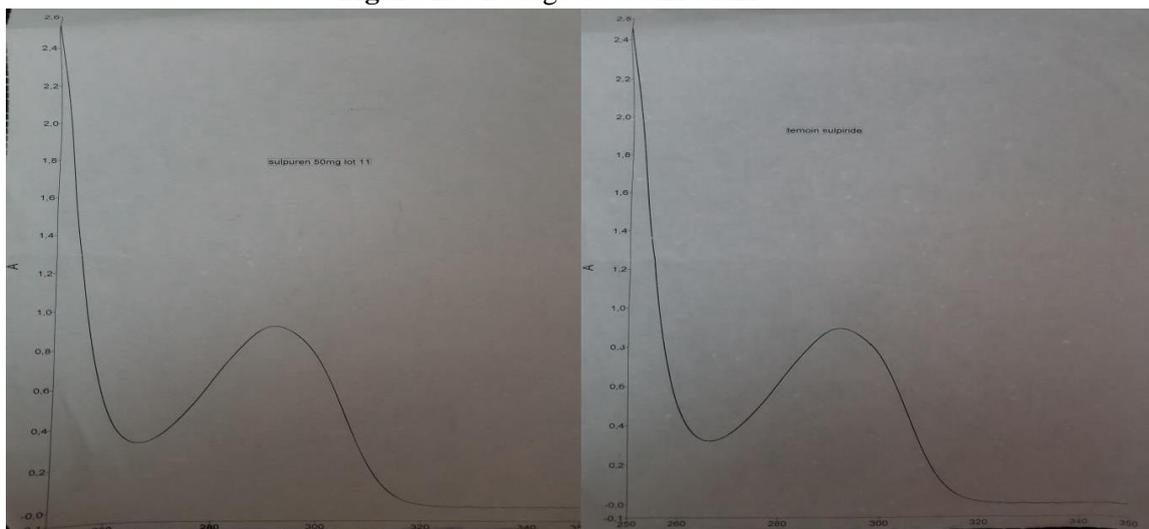


Figure 17 : Identification du SULPUREN.

	GEL1	GEL2	GEL3	GEL4	GEL5	GEL6
DO1	0,4039	0,411	0,4087	0,4071	0,4039	0,4058
DO2						
DO3						
DO éch	0,4039	0,411	0,4087	0,4071	0,4039	0,4058
	Q% (1)	Q% (2)	Q% (3)	Q% (4)	Q% (5)	Q% (6)
Q%	100,44	102,20	101,63	101,23	100,44	100,91
Facteur		248,6656358				
	DO tém	Pe Tém	Pureté			
	0,4042	55,7	100,25			
	Moyenne Q%	101,14				
	Minimum	100,44				
	Maximum	102,20				

Figure 18 : Test dissolution du SULPUREN.

Annexes



Figure 19 : Préparation des solutions du SULPUREN[®].

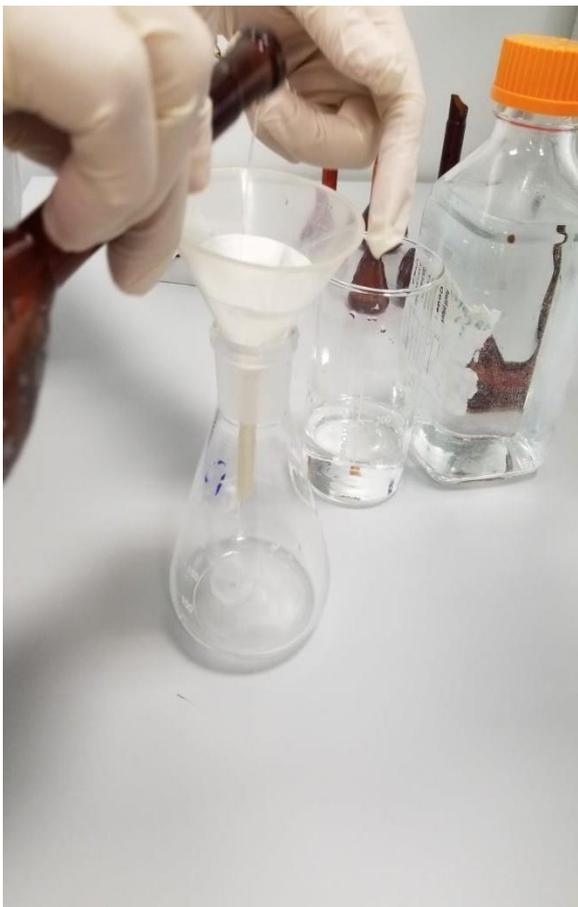


Figure 20 : Filtrer la matière première.

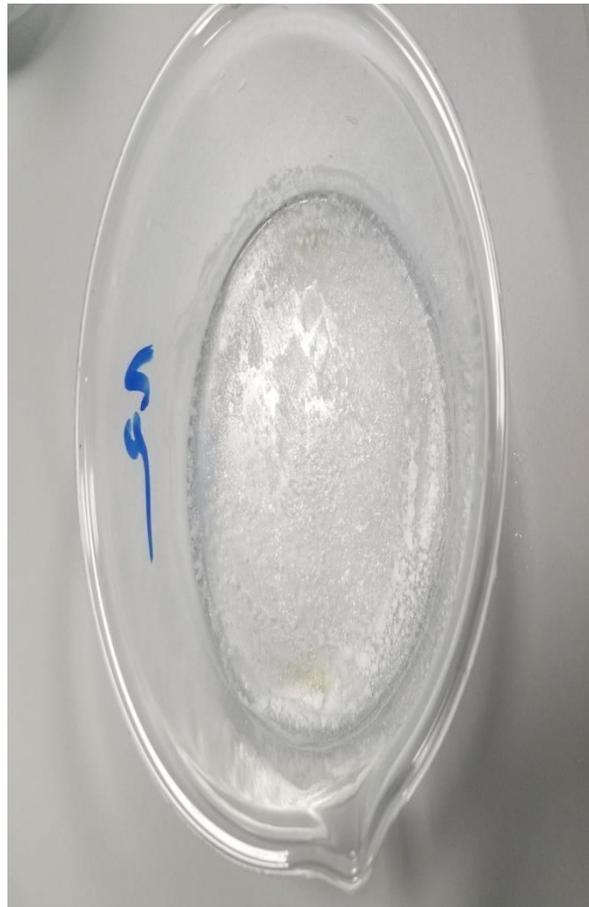


Figure 21 : Evaporé l'acide acétique.

Annexe 03

I- Les appareille utilisé :



Figure 22 : La balance.

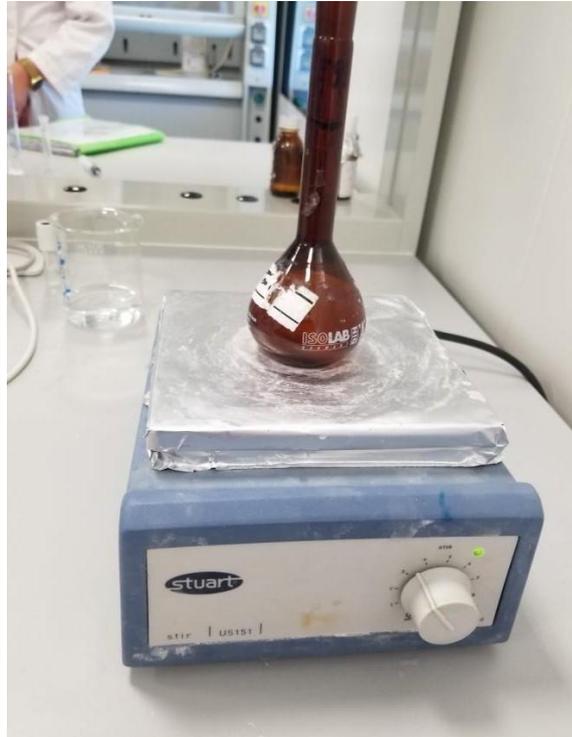


Figure 23 : Agitateur.



Figure 24 : UV Spectromètre.

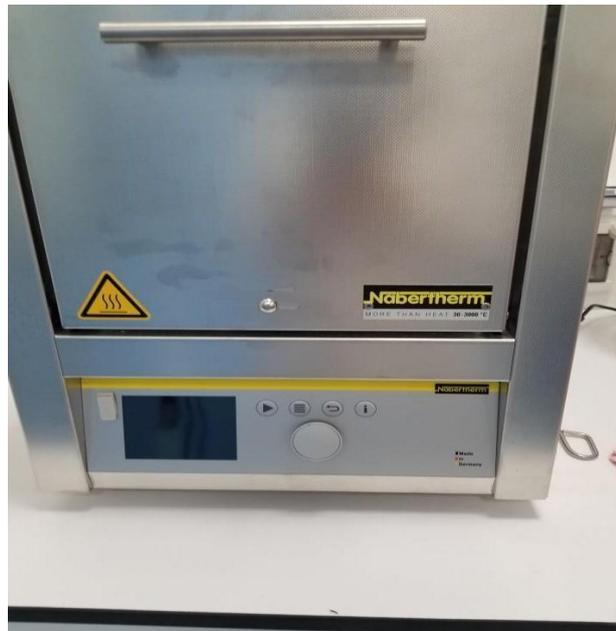


Figure 25 : Four à moufle.

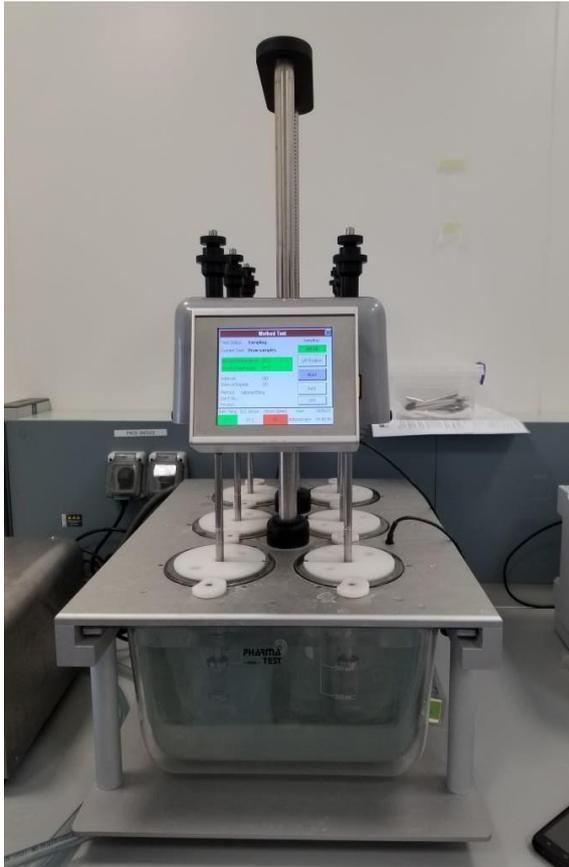


Figure 26 : Dissolution.



Figure 27 : HPLC.



Figure 28 : La hotte.

Annexes 04

I- Identification des dangers pharmaceutique :

Tableau : L'identification des dangers pharmaceutiques.

Symboles SGH	Signification	Caractéristiques
	Explosif instable	Peut exploser au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'électricité statique, sous l'effet de la chaleur ou d'un choc...
	Inflammable	Peut s'enflammer au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'électricité statique, sous l'effet de la chaleur, au contact de l'air, au contact de l'eau, s'il dégage des gaz inflammables
	Comburant	Peut provoquer ou aggraver un incendie ou même une explosion s'il est au contact de produits inflammables
 (nouveau)	Gaz sous pression	Gaz comprimé ou dissous : peut exploser sous l'effet de la chaleur Gaz liquéfié : peut causer des brûlures ou blessures dues au froid
	Corrosif	Attaque ou détruit les métaux Ronge la peau et/ou les yeux en cas de contact ou de projection
	Toxique	Empoisonne même à faible dose Provoque des effets variés sur l'organisme : nausées, vomissements, pertes de connaissance, voire décès Toxique par inhalation, contact cutané ou ingestion
 (nouveau)	Toxique aigu	Empoisonne à forte dose Irritant pour les yeux, la gorge, le nez, la peau... Allergie cutanée, vertiges ou somnolence...
 (nouveau)	Dangereux pour l'homme Sensibilisant CMR (cancérogène, mutagène ou reprotoxique)	Produit cancérogène, mutagène, reprotoxique Peut entraîner des modifications de l'ADN
	Dangereux pour le milieu aquatique	Provoque des effets néfastes sur les organismes du milieu aquatique

Résumé

Résumé :

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui gère l'élaboration, la production et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques bien surveillés, bien contrôlés et conformes aux normes nationales et internationales.

L'objectif de ce stage professionnel est de vérifier la conformité d'un neuroleptique (SULPUREN[®] à 50mg) par un contrôle physico-chimie (Test pharmaco-technique, test analytique, test de dissolution) conformément aux règles établies par la pharmacopée européenne 2017.

Les résultats de cette étude sont conformes aux normes internationales décrites par la pharmacopée européenne, ces derniers ont montrés que les produits sont synthétisés dans des conditions maîtrisées par un personnel informé respectant les règles d'hygiènes pour le matériel de l'environnement.

Mots clés :

Produit pharmaceutiques, contrôle de qualité, contrôle physico-chimie, test pharmaco-technique, test analytique, test de dissolution, impureté, SULPUREN[®] à 50mg, Sulpiride, conforme.

Summary :

The pharmaceutical industry is a strategic economic sector that manages the development, production and marketing of pharmaceutical products that are well supervised, well controlled and conform to national and international standards. The objective of this professional internship is to verify the compliance of a neuroleptic (SULPUREN[®] at 50mg) by a physico-chemical control (pharmaco-technical test, analytical test, dissolution test) in accordance with the rules established by the European Pharmacopoeia 2017.

The results of this study comply with the international standards described by the European Pharmacopoeia, they have shown that the products are synthesized under conditions controlled by informed personnel respecting the hygienic rules for environmental equipment.

Keywords :

Pharmaceuticals, quality control, physico-chemical control, pharmaco-technical test, analytical test, dissolution test, impurity, SULPUREN[®] at 50mg, Sulpiride, compliant.