

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences - Département de Chimie

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Présenté et soutenu par

REZGANE Yakout

Le 10 Novembre 2020

Thème

**“ Contrôle Qualité Physico-chimique d'un Médicament Générique
Sulpuren 50 mg Forme Gélule”**

Naima.GHEMMIT	Maître de conférences A -FS-UMBB	Président
Nadjib.BENOSMANE	Maître de conférences A-FS-UMBB	Promoteur
Karima.DEHAK	Maître de conférences A-FS-UMBB	Examineur

Année Universitaire 2019-2020

Remerciement

Au terme de ce travail, je remercie Allah, notre Dieu qui ma donné la santé le courage, la force et la patience pour accomplir ce travail.

Je tiens à exprimer mes profonds remerciements et ma reconnaissance à mon promoteur :

Mr. Nadjib BENOSMANE, pour avoir encadré et orienté ce travail avec une grande rigueur scientifique, je le remercie pour tous ses conseils, et son aide à progresser dans ma recherche grâce à son esprit critique et son soutien tout le long de la réalisation de ce modeste travail. Je veux vraiment vous remercier car j'ai eu beaucoup de chance de vous avoir comme promoteur.

J'exprime ma reconnaissance à Mme Naima.GHEMMIT qui a accepté de présider le jury. Je remercie également Mme Karima.DEHAK qui ma fait l'honneur d'examiner ce mémoire.

Un très grand merci, à Mr MARZOUKANE HAMIDE pour sa gentillesse, ses conseils et la confiance qu'il m'a accordée quotidiennement

Mes remerciements s'adressent aussi à l'ensemble du personnel du laboratoire de contrôle de qualité physico-chimique de l'unité BIOTIC ELHARRCHE spécialement Mme TOUAZI FATMA ZOHRA, BADIA pour son aide et ses conseils.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à l'ensemble des enseignants de l'Université M'HAMED BOUGUARA de la Faculté des sciences, spécialement les professeurs de la spécialité CHIMIE ORGANIQUE, pour leurs efforts durant le cycle d'étude.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de Loin à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Avec l'intensité de mes émotions. Je dédie le fruit de ce modeste travail à tout ce dans mon cœur :

Mes chers parents : ma chère mère, lumière de mes jours et Mon père l'homme de ma vie tous les mots que je pourrais utiliser seraient insuffisants pour vous témoigner l'amour que vous portez .

Ce travail n'est que le fruit de votre soutien, de votre encouragement répéter, de vos prières, de votre amour profond. Je souhaite que ce mémoire vous apporte la joie.

Vous étés et vous resterais le but de ma vie. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

Que dieu vous préserve.

A mes chères sœurs , FOUZIA, YASMINA et FATMAZOHRA merci, vous êtes toujours la pour me soutenir

A mes chères frères HAMZA ,RIDA, KAMAL ,SAID et SID Ali

A mes nièces et mes neveux

A mon oncle NOR ELDIN et A toute ma famille

Mes chères amie :Chahla, Nabila ,Asma, Nesrin ,Maya ,Soumia , Yousra ,Hasiba et Rabea

Mes enseignants et mes amies de l'étude.

A tout ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

PARTIE I : BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Présentation du groupe pharmaceutique SAIDAL

I. Présentation et organisation du groupe SAIDAL

I.1.Historique02

I.2.Organisation.....02

I.3.Les sites de production.....03

Chapitre II : Notions générales sur le médicament et le contrôle qualité

II. Notions essentielles sur le médicament et contrôle de qualité

II.1.Introduction sur les médicaments.....05

II.1.1.Définitions d'un Médicament05

II.1.2.Composition du médicament.....05

II.1.3.Origine des médicaments06

II.1.4.Les formes galéniques et voie d'administration07

II.1.5.Dénomination des médicaments08

II.1.6.Types de médicaments09

II.1.7.Différence entre médicament générique et princeps09

II.1.8.Types de génériques.....09

II .2. Contrôle qualité d'un médicament.....10

II .2. 1. Définition de la qualité10

II .2. 2. Définition de contrôle10

II .2. 3. Définition de contrôle de qualité10

II .2. 4. Objectif du contrôle de qualité.....11

II.2.5. Contrôle de qualité d'un médicament.....11

II .2. 6. Type de contrôle qualité.....11

II .2. 7. L'assurance de la qualité13

II .2. 8. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)13

II .2. 9. Pharmacopée Européenne (Ph. EUR).....13

II .2. 10. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....13

II .3.La forme galénique étudiée : la gélule.....14

II .3.1.Définition de la gélule.....	14
II .3.2. Composition des gélules	15
II .3.3.Fabrication des gélules dans l'industrie	15
II .3.4.Remplissage des capsules.....	16
II .3.5. Les avantages et les inconvénients	18

Chapitre III : Les Neuroleptiques

III .1. Introduction	19
III .2.Historique	19
III .3.Définition	20
III .4.Classification.....	20
III .4.1. Selon leur structure chimique.....	21
III .4.2. Selon la prédominance de certains effets.....	22
III .4.3. Selon leur durée d'action.....	22
III .5.Mécanismes d'action.....	22
III .6.Présentation du médicament SULPUREN® 50mg	23
III.6.1.Dénomination du médicament	24
III.6.2.Composition qualitative et quantitative.....	24
III.6.3.Descriptions de la molécule sulpiride	24
III.6.3.1. Les Benzamides.....	25
III.6.3.2.Méthodes de synthèse	27
III.6.4.Composition de SULPUREN®	30

PARTIE II : EXPERIMENTAL

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

IV.1. Matériels.....	32
IV. 2. Méthodes	32
IV.2.1.Contrôle physicochimique de la matière première.....	32
IV.2.1.1. Principe actif (SULPIRIDE)	32
A. Caractère organoleptique.....	32
B.Identification	32
C .Essai.....	34
IV .2 .2.Contrôle physicochimique de produite fini	35
A-Identification de sulpiride par SPECTRO PHOTOMETRIE UV.....	35
B-Dosage du PA par spectrophotométrie UV.....	35

C -Analyse des substances apparentée (HPLC).....	36
--	----

Chapitre V : Résultats et Discussions

V .Résultats du contrôle physico-chimique

V .1.Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première (SULPIRIDE).....	38
A. Caractères organoleptique	38
Aspect	38
Test de Solubilité.....	38
B. Identification.....	38
Identification du sulpiride par spectrophotométrie Infrarouge	39
Par CCM.....	40
C. Essai.....	40
V .2.Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini SULPUREN®50mg.....	41
A. Identification de la matière première (SULPIRIDE) par spectrophotométrie UV.....	41
B. Dosage du principe actif par spectrophotométrie UV	42
C. Analyse des Substances apparentées	43
Conclusion.....	46

Bibliographie

Annexes

Liste des abréviations

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CQ : Contrôle qualité

CCM :Chromatographie sur couche mince

DCI : Dénomination Commune Internationale

DOE : Densité optique de l'essai

DOT : Densité optique du témoin

Eau P : Eau purifiée

HPLC :Chromatographie en phase liquide à haute performance

ISO : Organisation Internationale de Standard

IR : Infra rouge

NL : Neuroleptique

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PA: Principe Actif

PF : Produit Fini

Ph. EUR : Pharmacopée Européenne

Pm : Masse moyenne nette de 20 gélules

Pet : Prise d'essai du témoin exprimé en mg

Pes : Prise d'essai de l'essai exprimé en mg

R_f: Facteur de rétention

SCR : Substance chimique de référence

UV : Ultra-violet

µm: Micro mètre

mL : Millilitre

MeOH :méthanol (alcool)

MUV :Milliaire d'unité de vente

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

Liste des figures

Figure I.1. Groupe Sidal unité d'El Harrach (Zemirli)	04
Figure II .1. Structure des gélules vides.....	14
Figure II.2 . Schéma de Remplissage des capsules.....	17
Figure III.1. Structure chimique de phénothiazine	21
Figure III.2. Structure chimique de butyrophénones	21
Figure III. 3. Structure chimique de Benzamide.....	21
Figure III .4. Mécanisme d'action d'un neuroleptique.....	23
Figure III.5. Boîte de gélule SULPUREN® 50 mg.....	23
Figure III.6. Structure chimique de SULPIRIDE.....	24
Figure III.7. Synthèse de sulpiride	27
Figure III.8. Principe de la synthèse des Benzamides antipsychotiques.....	28
Figure III.9. Structure chimique de l'impureté A.....	28
Figure III.10. Structure chimique de l'impureté B.....	29
Figure III.11. Structure chimique de l'impureté F.....	29
Figure III.12. Structure chimique de l'impureté G.....	29
Figure III.13 . Composition de SULPUREN®.....	30
Figure V.1 : Spectre IR de SULPIRIDE SCR (substance chimique de référence).....	39
Figure V.2 : Spectre IR de SULPIRIDE matière première.....	40
Figure V.3. Spectre UV obtenu de la matière première.	41
Figure V. 4 . Chromatogramme HPLC de la solution témoin(S3).....	44
Figure V. 5 . Chromatogramme HPLC de la solution examine (S1).....	44
Figure V. 6 . Chromatogramme HPLC de la solution témoin(S2)	45

Liste des tableaux

Tableau I.1. Filiales du groupe SAIDAL.....	03
Tableau II.1. Les Formes galéniques les plus courantes	07
Tableau II.2. Dénomination du paracétamol	08
Tableau II.3 . Les avantages et inconvénients de la forme gélule	18
Tableau III.1. Bezamides antipsychotiques.....	25
Tableau III.2. Caractères physico-chimique des Orthoparmides	25
Tableau III.3. Données pharmacocinétiquesdes orthopramides.....	26
Tableau IV.1. Caractère organoleptique.....	32
Tableau V.1. Résultats du test visuel de la matière première (SULPIRIDE).....	38
Tableau V.2. Résultats du test de solubilité de la matière première (SULPIRIDE).....	38
Tableau V.3. Résultats du test d'identification de la matière première (SULPIRIDE).....	39
Tableau V.4. Résultats du test d'identification de (SULPIRIDE) par CCM.....	40
Tableau V.5. Résultats du test de la perte à la dessiccation.....	41
Tableau V.6 . Résultats d'identification par spectrophotométrie UV.....	41
Tableau V.7. Résultats de dosage de produit fini par spectrophotométrie UV.....	42
Tableau V.8. Résultats des substances apparentées par HPLC.....	43
Tableau V.9. Résultats des substances apparentées par HPLC.....	43

Partie I
BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

L'industrie pharmaceutique est un élément clé dans le système de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises (privés ou publics) qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. Elle joue un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles .

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

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

Ce travail a été réalisé au sein de Groupe pharmaceutique SAIDAL (EL HARRACHE) sur le médicament SULPUREN ® 50mg forme gélule, dans le cadre du contrôle qualité physicochimiques, en passant par les matières premières et le produit fini.

Ce mémoire s'articule principalement sur deux parties, la première partie consiste en une étude bibliographique, elle comporte un couple de chapitres, le premier chapitre s'intéresse à quelques connaissances concernant une sur la firme SAIDAL, le deuxième chapitre est dédié aux notions essentielles sur le médicament et contrôle de qualité médicaments en particulier la forme gélules et le troisième chapitre est consacré aux classes thérapeutiques des neuroleptiques.

La partie pratique consiste en une étude expérimentale sur le médicament produit fini et le principe actif Sulpiride, cette partie se subdivise en deux chapitres. Le premier chapitre concerne le matériel et méthodes opté dans la chaîne pour le contrôle qualité physico-chimiques de SULPUREN, et le deuxième chapitre qui décrit les résultats d'analyse obtenus dans cette étude.

CHAPITRE I

Présentation du Groupe Pharmaceutique SAIDAL

I. Présentation et organisation du groupe SAIDAL

Le groupe industriel saidal est une société par action (SPA) au capital social de 2.500.000.000 dinars algériens dont la mission principale est de développer, produire et commercialiser les produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Le groupe Saidal est considéré actuellement comme le leader de l'industrie pharmaceutique en Algérie avec une grande part de marché.

I.1. Historique

Elle a été créée en avril 1982 suite à la restructuration de la pharmacie centrale algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion. En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital de TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption, à la fusion de ses filiales détenues à 100% : PHARMAL, ANTIBIOTICAL et BIOTIC.

I.2. Organisation

Le Groupe saidal a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation.

➤ La direction générale du groupe

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales;

- Direction de la Stratégie et de l'organisation ;
- Direction du Marketing et des ventes ;
- Direction du Centre de Recherche et Développement (C.D.R)
- Direction de l'assurance Qualité ;
- Direction des Affaires Pharmaceutiques ;Etc.

Chapitre I : Présentation du Groupe Pharmaceutique SAIDAL

➤ Les filiales du groupe

SAIDAL a plusieurs filiales sur le territoire national (tableau I.1) :

-filiale FARMAL, il à de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

- filiale ANTIBIOTICAL : Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

-filiale BIOTIC : Elle dispose de quatre (04) usines de production : **Usine Gué de Constantine ; Usine El Harrach ; Usine Cherchell ; Usine Batna**

-filiale SOMEDIAL : Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL , le Groupe Pharmaceutique Européen et FINALEP .

-filiale IBERAL : est l'une des filiales 100% Saidal. Située à El Harrach, cette filiale a pour mission principale la réalisation et l'exploitation d'un projet industriel [1].

Tableau I.1.filiales du groupe SAIDAL

Filiales du groupe : SAIDAL				
FARMAL : Usine Dar El Beida(formes sèches ,liquide et pommades Usine Constantine '(sirops.) ; Unité d'Insuline ; Usine Annaba(formes sèches.)	ANTIBIOTICAL L produits oraux et injectables.	BIOTIC : Usine Gué de Constantine (suppositoires, ampoules et comprimés); Usine El Harrach :sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades; Usine Cherchell :sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules); Usine Batna	SOMEDIAL Fabrication de médicaments génériques liquides (sirops et solutions buvables), formes sèches (gélules et comprimés	IBERAL Fabrication de médicament s génériques (injectables et formes sèches)

I.3.Les sites de production

Le groupe Saidal compte six sites (6) de production situés à Alger (Dar El Beida, El Harrach et Gué de Constantine), Médéa, Constantine et Annaba. Ces usines totalisent une production moyenne annuelle de 140 millions d'unités vente[1].

✓ Usine d'el harrach

Zemirli (El Harrach) : L'unité d'el Harrach (Zemirli) inaugurée le 28 octobre 2019, est spécialisée dans les formes sèches, comprimés et gélules, avec une capacité de production de 55 MUV / an.

Le site de production d'El Harrach est spécialisé dans la production des formes sèches dont la capacité de production est de 50 MU ventes en 1 x8 par an. L'usine Zemirli, spécialisée dans la production de formes sèches (comprimés et gélules), dispose d'une capacité de production annuelle de 70 millions d'unité de vente.

Le démarrage était caractérisé par une grande rigueur de la mise en application des procédures en vigueur et le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication. le premier équipement de production du nouveau site de Zemirli a été mis en marche pour essai en aout 2016. Il s'agit de la comprimeuse de marque Fette 2200i d'une capacité de production de 256 000 comprimés par heure. Les premiers tests d'acceptation sur site (SAT) et de qualification d'installation (QI), entamés le 25 juillet 2016, ont été réalisés avec succès, selon les responsables.

Après la finalisation des opérations relatives à la qualification des systèmes et de la mise à blanc du site, les premiers lots de validation au niveau du site de production El Harrach2 (ZEMIRLI) ont été lancés le dimanche 04 mars 2018 Le produit de lancement était le PARALGAN 1g avec une taille de lot de 11 475 UV [2].



Figure I.1. Groupe Saidal unité d'El Harrach (Zemirli)

CHAPITRE II

Notions générales sur le médicament et le contrôle qualité

II. Notions essentielles sur le médicament et contrôle de qualité

II.1.Introduction sur les médicaments

Jus qu'au vingtième siècle, les médicaments ont été découverts le plus souvent par le fruit du hasard. De nos jours, pour la majorité, ils sont le résultat d'un long processus de recherche et de développement utilisant les dernières connaissances scientifiques et médicales pour créer des milliers de molécules naturelles ou de synthèse [10].

Le médicament est un produit dont la qualité dans le développement, la fabrication, et le contrôle est régie de façon réglementaire et minutieusement examinée. Pour cela l'industrie pharmaceutique a pour objectif la mise en œuvre de méthodes performantes de fabrication et de contrôle en vue de promouvoir un meilleur accès à un traitement sûr et efficace [39].

II.1.1.Définitions d'un Médicament

a-Selon l'Organisation mondiale de la Santé « OMS »

«On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » [3].

b- En Algérie, selon l'article 208 du journal officiel de la République Algérienne. Loi n°18-11 du 02 juillet 2018

le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques(art.208) [4].

c- Art 309: Au sens de la présente loi, on entend par médicament toute substance, association de substances ou produit qui, administré à l'homme ou à l'animal, permet de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer les maladies humaines ou animales ou de restaurer, corriger, modifier ses fonctions organiques. **loi sanitaire version provisoire soumise à concertation – Février2003** [5].

II.1.2.Composition du médicament

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain qui est le principe actif, et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients [6].

a-Principe actif (Substances actives)

Toute substance active au niveau de l'organisme, établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de la capacité du patient, généralement en très faible quantité dans le médicament comparé aux excipients [6].

b-Excipients

sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique. Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. Les excipients permettent de formuler la ou les substances actives, c'est-à-dire de présenter la substance active sous une forme galénique déterminée. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, de moduler la vitesse de libération de la substance active dans l'organisme [7].

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

✓ **Classes d'excipients**

-**Les agrégeant** : ils permettent la cohésion d'un mélange de poudres.

-**Les diluants** : ils permettent la dilution et de compléter un volume.

-**Les intermédiaires** : ils peuvent stabiliser le médicament et permettre de le fabriquer.

-**Les colorants** : ils servent pour l'identification d'un médicament.

-**Les édulcorants** : ils donnent un goût acceptable voire agréable, on les appelle aussi les correctifs.

-**Les conservateurs** : ils empêchent la dégradation des médicaments, ils empêchent également la prolifération de micro-organismes.

c-Réceptacle

Le réceptacle est destiné au conditionnement, le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative [8].

II.1.3.Origine des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

a-Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public soucieux de traitements « naturels ».

b-Origine animale

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. On utilise actuellement en thérapeutique :

- des organes, tissus humains ou animaux
- des principes actifs obtenus par extraction : il s’agit essentiellement des hormones et des enzymes.

c- Médicament d’origine microbiologique

Les vaccins obtenus à partir des bactéries ou de virus atténués ou tués et conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes, sont classés dans cette catégorie.

Exemples :

- Vaccin BCG (contre la tuberculose), Vaccin antigrippal.
- Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent divers substances utilisées en thérapeutique. Il s’agit essentiellement des antibiotiques, découverte fondamentale dans le traitement des maladies infectieuses.

d-Origine minérale

De nombreux composés inorganiques tels que les complexes à base de métaux de transition sont employés en qualités de principes actifs ou d’excipients des médicaments.

Exemples : eau, talc, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium.....etc.

e-Médicament d’origine synthétique ou hémi-synthétique

La chimie organique (chimie des composés du carbone) représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse de molécules complexes nécessite souvent d’importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée [9].

II.1.4.Les formes galéniques et voie d’administration

Une forme galénique peut être définie comme une association d’un ou plusieurs principes actifs avec des excipients, le tout conditionné pour être délivré au public c’est la formulation. Les formes galéniques peuvent être classées selon leur voie d’administration et leur mode d’action [10].

La forme galénique désigne la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament (tableau II.1) [20].

Tableau II.1. Les Formes galéniques les plus courantes

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

II.1.5.Dénomination des médicaments

Tout médicament (ou spécialité pharmaceutique) fait l’objet de trois (03) dénomination (**tableau II.2**) :

a-Dénomination chimique (nom chimique ou scientifique)

cette dénomination chimique est élaborée à l’aide de règles de nomenclature très strictes édictées par l’UPAC, elle est la traduction littérale de la formule développée [11] .

Il s’agit de la nomenclature internationale du PA [13].

b-Dénomination commune internationale(DCI)

Elle est attribuée et officialisée par l’OMS, La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c’est-à-dire le nom de la substance active du médicament c’est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde [12].

c-Dénomination commerciale (nom commercial ou nom de spécialité ou marque)

Il Est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser [12].

- Elle est définie lors de la mise sur le marché du médicament,
- Elle diffère selon les pays et selon les laboratoires fabricants,
- Elle est écrite en grand et en gras sur l’emballage avec ® et TM, en exposant, symbole de marque déposée par le fabriquant. [13]

▪ **Exemple** paracétamol :C₈H₉NO₂

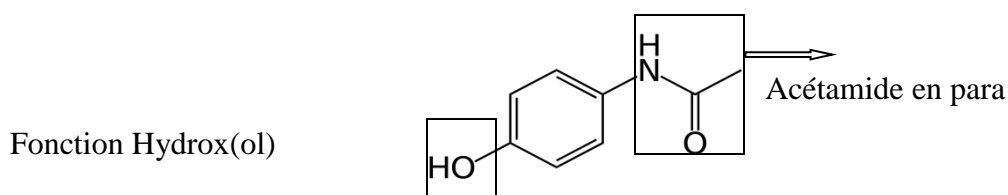


Tableau II.2.Dénomination du paracétamol [13]

Nom chimique	DCI	Noms commerciaux
Acétaminophéne N-(4–hydroxyphenyl) acétamide p-acétaminophenol	Paracétamol	DOLIPRANE®,DAFALGAN®, BIOGARAN® ,EFFERALGAN®, PANADOL®

II.1.6.Types de médicaments

On distingue deux types de médicaments, princeps (molécule de référence) et les génériques

a-Un médicament « princeps » ou médicament d'origine

est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit en quelques sortes du médicament « original », il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10 ans) qui assure au laboratoire qui l'a déposé l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation[13].

Lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à celui de la molécule mère, fabriqué avec la même molécule active, et qui prend ensuite la nomination autre que princeps« médicament génériques »[15].

b- Un médicament générique

Un médicament générique est un médicament qui présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps) est démontrée par des études de biodisponibilité appropriée [14].

II.1.7.Différence entre médicament générique et princeps

Un générique possède le même principe actif que le princeps donc leur action est censée être la même mais les excipients peuvent être différents, ce qui implique que la tolérance et l'efficacité peuvent légèrement différer. Par ailleurs les génériques sont souvent moins chers que les princeps le fabricant du médicament générique peut changer légèrement les excipients (substances associées au principe actif facilitant l'administration, la conservation et le transport du principe actif jusqu'à son site d'absorption).

Les appellations (noms)différente entre eux [15]:

Princeps :Nom choisit par le fabricant du médicament

Les appellations peuvent être différentes d'un pays à un autre

Générique : Nom choisit par l'OMS

Les appellations doivent être prononçable dans toute les langues.

La demande d'AMM du médicament générique différé de celui du médicament princeps[15].

II.1.8.Types de génériques

a-Copie-copie : C'est un type de médicament qui est conforme au médicament original, présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Généralement produit par le même laboratoire pharmaceutique.

b-Médicament essentiellement similaire : Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

c-Médicament assimilable : Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [16].

II .2. Contrôle qualité d'un médicament

En industrie pharmaceutique, un contrôle qualité (CQ) rigoureux est requis à toutes les étapes de développement et de fabrication d'un médicament dès l'approvisionnement de matières premières jusqu'à libération de produits finis.

Ces contrôles concernent toutes les classes thérapeutiques et toutes les formes pharmaceutiques (comprimés, gélules, préparations injectables, solutés buvables, crèmes...).

Des référentiels de qualité existent et sont régulièrement mis à jour par la Pharmacopée Européenne. Ces contrôles requièrent des équipements scientifiques d'analyse de très haut niveau de performance.

II .2. 1. Définition de la qualité

la définition donnée par l'ISO (International Standard Organisation): « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »[17].

II .2. 2. Définition de Contrôle

Le mot contrôle peut être employé dans le sens de vérification ou dans celui de maîtrise. Le contrôle a pour but d'évaluer une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et a comparer les résultats obtenus à des spécifications préétablies [18].

II .2. 3. Définition de contrôle de qualité

Le contrôle de qualité est l'ensemble d'opérations qui permettent de vérifier qu'un lot fabriqué répond aux critères auparavant selon des monographies appropriés et que les résultats trouvés sont conformes par rapport aux normes autorisées par la monographie. Le contrôle de la qualité regroupe les activités de contrôle physiques, Chimiques et microbiologiques. Ainsi que le contrôle du dossier de lot de médicament [19].

II .2. 4.Objectif du contrôle de qualité

Le contrôle de la qualité pharmaceutique vise à vérifier la conformité de la fabrication du médicament au dossier d'autorisation de mise sur le marché. Il permet aussi grâce à une vérification adéquate de la production et de la qualité d'éviter que des produits insatisfaisants ne soient mis sur le marché [20].

II.2.5. Contrôle de qualité d'un médicament

Le contrôle de la qualité des médicaments fait partie des BPF ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications , le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération des lots qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante [21].

II .2. 6.Type de contrôle qualité

a-Contrôle qualité physicochimiques

c'est la détermination des propriétés physicochimiques du principe actif, excipients, article de conditionnement et d'autres produits qui rentrent en contact avec le médicament [19].

Il est d'une grande importance de connaître les propriétés physico-chimiques des produits pharmaceutiques, qui permettront de déterminer la qualité des produits, dont les principaux caractères sont les suivants[22] :

- Caractères organoleptiques : le gout, l'odeur, ...etc
- Vérification visuelle de l'aspect du contenu : couleur, consistance...
- Connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau a différents pH
- Dosage du principe actif et des autres ingrédients ;
- Stabilité, qui est la connaissance du degré de la résistance du principe actif et d'autres constituants du médicament aux variations de la température et d'humidité, fonction du temps [22].

• **Caractère organoleptique** :Il repose sur le contrôle de l'aspect et de la solubilité. Ce contrôle s'effectue seulement à l'œil nu. L'évaluation des caractéristiques organoleptiques (couleur, texture, odeur, gout et apparence) joue un rôle important dans le développement des gélules. L'observation des caractéristiques organoleptiques de n'importe quelle forme pharmaceutique peut donner une bonne idée de son état [23].

• **Essais pharmaco techniques** : Les tests pharmaco techniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physique, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.[24]

D'après ce contrôle on trouve : Test de dureté ou de résistance à la rupture ; Friabilité ; Désintégrations des formes solides ; Test de dissolution ; Test de friabilité ; Essai d'uniformité de masse ; Essai d'uniformité de teneur, Masse moyenne et masse moyenne net.

Le contrôle physicochimique se fait sur les :

✓ **Matières premières** : terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives.

Le but d'analyse est l'identification, puis la caractérisation des matières premières avant leur intégration au processus de production [25].

✓ **Formes intermédiaires** : matière produite pendant les étapes de production d'une substance active qui subira des modifications moléculaires supplémentaires ou des purifications avant de devenir une substance active. Les intermédiaires peuvent ou non être isolés [25].

✓ **Produit fini** : ils contiennent des principes actifs pharmaceutiques conformes à la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique [25].

Les contrôles sur produit fini sont effectués après le conditionnement au niveau du laboratoire de contrôle qualité tels que : essai de dissolution, essai de substances apparentées, dosage des PA...etc .

b-Contrôle microbiologique

C'est des méthodes utilisées pour la détection ou le dénombrement des microorganismes.

Le contrôle microbiologique fait partie intégrante du contrôle qualité, dans la fabrication d'un produit pharmaceutique. Il est réalisé tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini . Une analyse microbiologique doit permettre d'isoler et d'identifier un microorganisme spécifique (méthode qualitative) ou de quantifier une flore particulière dans un échantillon (méthode quantitative) [26].

➤ **But de contrôle microbiologique**

Il permet de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué. De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement [27].

c-Contrôle toxicologique

Les molécules destinées à la thérapeutique humaine doivent subir avant tout essai clinique des tests de toxicité aiguë et chronique sur les animaux.

Les études toxicologiques permettent d'éliminer de très nombreuses molécules dont les risques outrepassent les avantages [8].

II .2. 7. L'assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide.» [21].

II .2. 8. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Le seul objectif des BPF est donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM [25].

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

II .2. 9. Pharmacopée Européenne (Ph. EUR)

La Ph. EUR est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé.

Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité [25].

II .2. 10. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché est « demandée » par le fabricant à la direction de la pharmacie et du médicament au sein du ministère de la santé. Le dossier de demande d'AMM a pour objectif de définir :

- Le médicament.
- Les conditions de fabrication.

- Les contrôles effectués sur les matières premières en cours de production et sur le produit fini.

La demande est examinée par une commission technique indépendante formée d'experts qui donnent avis sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit.

L'avis de la commission est ensuite présenté au ministère responsable de la santé, C'est lui qui délivre L'AMM.

L'AMM est attribué à un produit pour permettre sa commercialisation sous forme de Spécialité pharmaceutique [12].

II .3.La forme galénique étudiée : la gélule

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides. Parmi les formes destinées à la voie orale représentent le plus fort pourcentage des formes Pharmaceutiques. Elles se répartissent entre les gélules et les comprimés ces formes solides, la forme gélule est une Très ancienne présentation médicamenteuse.

II .3.1.Définition de la gélule

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif[28]. Les capsules sont le plus souvent destinées à l'administration par voie orale [30].

les capsules à enveloppe dure = gélules , est une forme médicamenteuse (ou forme "galénique") utilisée quand le médicament qu'elle contient, a une odeur forte ou un goût désagréable que l'on souhaite masquer. On l'utilise aussi quand le médicament n'a pas une texture facile à mettre sous forme de comprimé [29].

- **Structure des gélules vides** : Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique, la tête et le corps, qui s'emboîtent l'une dans l'autre .

Une cupule inférieure cylindrique au fond hémisphérique (le corps) ; une cupule supérieure (la tête) un peu plus courte [30].

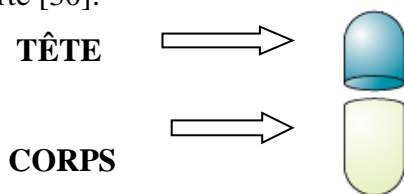


Figure II .1. Structure des gélules vides [30]

II .3.2. Composition des gélules

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

C'est le plus souvent de la gélatine pratiquement pure avec une faible teneur en eau (12 à 15 % environ) avec en plus éventuellement un opacifiant (oxyde de titane en général), des colorants et des conservateurs autorisés [21].

-Le contenu de la capsule peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse et être composé d'une ou plusieurs substances actives et d'excipients éventuels (solvants, diluants, lubrifiants, désagrégant, etc.) Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu [28].

II .3.3.Fabrication des gélules dans l'industrie

Les principales opérations de fabrication sont les suivantes:

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

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

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

d. Démoulage et découpage de la cupule : obtenu à la longueur requise. Les enveloppes des capsules sont détachées des moules grâce à la présence de dents métalliques douces situées autour de chacune des tiges des moules. Les excédents de gélatine sont enlevés par succion et sont recyclés. L'enlèvement des capsules des moules est facilité par l'application d'un lubrifiant sur ces derniers. Le lubrifiant a un double rôle :1) il prévient une adhésion trop importante de la gélatine sur les moules et 2) il facilite l'enlèvement du film de gélatine après séchage .

e. Assemblage et impression des deux cupules (coiffe et corps). Un grand nombre d'informations telles que nom du produit, nom du principe actif, nom de l'industrie pharmaceutique, logos ou symboles peuvent être imprimées sur les gélules. Les impressions d'encres des gardes.

Pharmaceutiques peuvent être réalisées, soit sur les cupules vides, soit après remplissage des gélules. Ces encre sont constituées de colorants insolubles (20-40%) dispersés dans un solvant volatil (éthanol, isopropanol, butan-2-ol, 2-éthoxéthanol), d'agent tensioactifs, huile de silicone et d'un polymère filmogène (gomme laque, dérivés hémisynthétique celluloses...). L'identification rapide du fabricant et des contenus des gélules est particulièrement en cas d'empoisonnement [23].

II .3.4.Remplissage des capsules

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

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

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

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

- **Répartition du mélange**

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

Alimentation de la machine en enveloppes vides (trémie).

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

Remplissage, on peut citer ici cinq procédés différents de répartition volumétrique des poudres(**figure II.2**) :

1. **Compresso-dosseur** : le principe est le même que celui qui est utilisé à l'officine pour le remplissage des cachets. C'est le procédé actuellement le plus utilisé,
2. **Arasage** : les demi-cupules inférieures réparties sur des plateaux à alvéoles passent sous un sabot distributeur,
3. **Arasage et tassement ou bourrage alternés** : c'est une amélioration du précédent, l'ajustement du dosage se fait par réglage de la marche des pistons,
4. **Vis sans fin** : chaque déplacement d'une vis sans fin, placée à la partie inférieure de la réserve de poudre, entraîne un volume déterminé de celle-ci. Le volume déversé dans la capsule est fonction de l'angle de rotation de la vis. L'addition de diluant n'est pas nécessaire dans ce cas, mais on peut avoir intérêt à ajouter un lubrifiant
5. **Dosage en alvéoles** : le dosage de la poudre peut se faire par arasage et bourrage dans les alvéoles d'un disque qui, en tournant, vient déverser leur contenu dans les demi-capsules. Une variante consiste à remplir les alvéoles par aspiration de la poudre. Le déversement dans les demi-capsules se fait ensuite avec de l'air comprimé, d) fermeture des capsules, e) éjection des capsules pleines hors des alvéoles à l'aide d'un poussoir ou d'air comprimé [21].

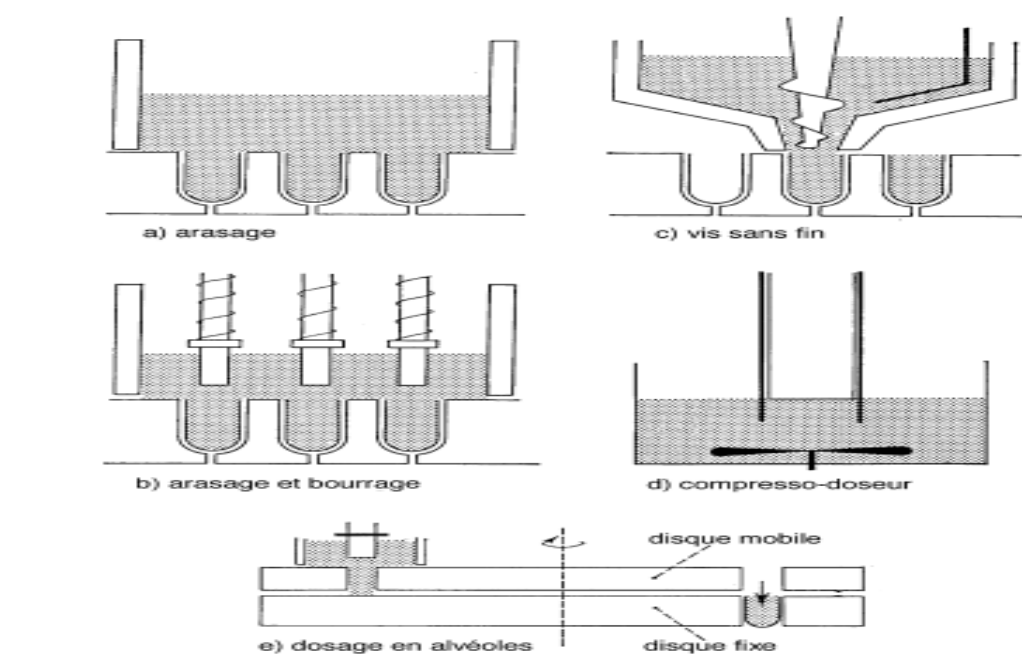


Figure II.2 . Schéma de Remplissage des capsules [21]

II .3.5. Les avantages et les inconvénients

L'administration de forme galénique (gélule) par voie orale a les avantages et les inconvénients suivants (**Tableau II.3**):

Tableau II.3. Les avantages et inconvénients de la forme gélule [30]

Avantage	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- administration d'un médicament à odeur ou à saveur désagréables.-protection des PAs contre la lumière et l'air. facile à transporter.-formulation beaucoup plus facile que les comprimés.-nombre d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles.-libération facile des PA dans le tube digestif.-possibilité de réaliser des formes gastro-résistantes et à libération modifiée	<ul style="list-style-type: none">-ne sont pas fractionnables.-cout de production plus cher que la forme comprimé.-conservation doit se faire à l'abri de la chaleur et de l'humidité.-risque de se coller à la paroi de l'œsophage (contre indiquée chez les enfants).



CHAPITRE III

Les Neuroleptiques

Le principe actif SULPURIDE appartient à la famille des neuroleptiques que nous allons élucider dans cette partie

III .1. Introduction

Les cellules nerveuses (neurones) synthétisent des substances appelées neuromédiateurs (ou neurotransmetteurs), principalement :la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement des neurones. On observe une perturbation de ces neuromédiateurs dans certains troubles, comme les troubles dépressifs, les troubles bipolaires, les troubles anxieux ou les troubles schizophréniques ,pour traiter les troubles psychiques on utilisés des médicaments appelle les médicaments psychotropes . Ils sont habituellement classés en cinq grands groupes : antidépresseurs, neuroleptiques(dits aussi antipsychotiques), anxiolytiques (tranquillisants),hypnotiques (sommifères), stabilisants de l'humeur (dits aussi régulateurs de l'humeur) [31].

Le terme de neuroleptiques désigne les médicaments actifs dans le traitement des psychoses et qui, jusqu'à présent, ont tous des propriétés antagonistes de la dopamine [35]. ils ont changé radicalement le traitement des troubles dits psychotiques (par exemple idées délirantes ou hallucinations), en soulageant notamment des angoisses profondes, des perturbations du fonctionnement psychique qui leur sont liées et des états d'agitation [31].

Les antipsychotiques, ou neuroleptiques regroupe des médicaments provenant de plusieurs familles chimiques [31]. Ils représentent une classe pharmacologique dont le plus petit dénominateur commun est d'être des antagonistes des récepteurs D2 .

III .2. Historique

L'histoire des neuroleptiques commence dans les années 50 avec la découverte des propriétés psychotropes d'une phénothiazine : la chlorpromazine1952.Au cours des années suivantes, de nombreux composés présentant les mêmes propriétés sont synthétisés et mis sur le marché [32] . L'halopéridol, premier neuroleptique du groupe des butyrophénones, a été découvert en Belgique en 1958, et la première benzamide, le sulpiride, découverte en France en 1965 [35].

Par la suite le terme de neuroleptique (« qui prend le nerf ») est proposé en 1955. La synthèse de la chlorpromazine, dans le début des années cinquante et son utilisation en psychiatrie ont révolutionné la prise en charge des malades psychotiques et fondé la psychopharmacologie [32].

III .3.Définition

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

Pour le dictionnaire Hachette, « c'est un médicament qui exerce une action sédatrice sur le système nerveux » [33].

Les neuroleptiques sont des substances améliorant les symptômes des psychoses essentiellement la schizophrénie et les épisodes maniaques, ils semblent interférer avec la dopamine en réduisant sa concentration (réserpine), et cela en bloquant les récepteurs dopaminergiques [34].

Comme tout médicament, en dehors de leur formule chimique, les neuroleptiques se définissent d'abord par leurs effets thérapeutiques, leurs effets indésirables, les indications et les contre-indications qu'ils présentent [33].

À quoi ça sert ?

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

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

la première génération de neuroleptiques était essentiellement utilisée pour combattre l'anxiété, les hallucinations et calmer l'agitation. les neuroleptiques atypiques offrent d'autres possibilités thérapeutiques, notamment en raison de leurs effets indésirables extrapyramidaux rapportés moins fréquemment. mais ces derniers peuvent entraîner une prise de poids et des troubles métaboliques. une surveillance régulière du poids et un bilan biologique (glycémie, bilan lipidique) régulier sont recommandés. ils traitent aussi bien les hallucinations et le délire que le ralentissement de la pensée et les troubles affectifs. moins sédatifs, ils fatiguent et assoupissent moins [33].

III .4.Classification

Les neuroleptiques peuvent être classés selon différents critères, leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques à prédominance sédatrice, désinhibiteur ou atypique, leur durée d'action, leur présentation.

III .4.1. Selon leur structure chimique

La classification chimique distingue trois groupes principaux : les phénothiazines pouvant eux-mêmes se subdiviser en fonction de la chaîne latérale, les butyrophénones et les benzamides [35].

- Phénothiazines : sont un groupe de composés aromatiques dérivés de la phénothiazine, un composé tricyclique constitué d'un cycle de thiazine (composé hétérocyclique contenant du soufre et l'azote fusionné avec deux cycles de benzène) (**figure III.1**).

{ Phénothiazines aliphatiques : Chlorpromazine Largactil Phénothiazines
pipérazines : Fluphénazine Moditen Phenothiazine
pipéridinées : Pipotiazine Piportil®

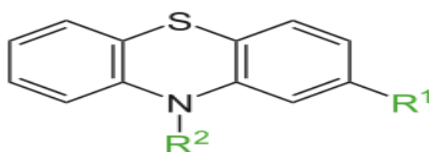


Figure III.1. Structure chimique de phénothiazine

- butyrophénones et dérivés : ce sont des dérivés de l' amino 4fluorobutyrophénomne (**figureIII.2**).

{ Butyrophénones pipéridinées : Alopéridiol Haldol®
Dérivés pipérazinés : Fluanisone Sédalande®
Dérivés apparentés : Penfluridol Semap®

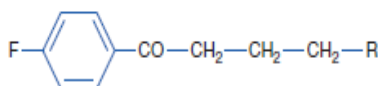


Figure III.2. Structure chimique de butyrophénones

- Benzamides substituées : ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale (**figureIII.3**) : Sulpiride Amisulpride Triapride [36].

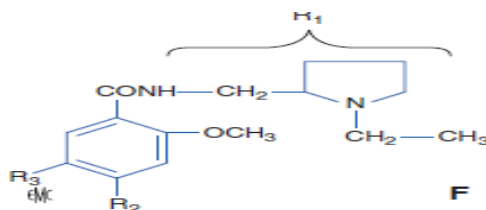


Figure III. 3. Structure chimique de Benzamide

III .4.2. Selon la prédominance de certains effets

on peut également classer les neuroleptiques selon l'importance relative de leurs effets sédatifs ou désinhibiteurs (ou incisifs) ou de leur efficacité dans des psychoses résistantes aux autres traitements.

- Neuroleptiques sédatifs : la lévomépromazine, le sultopride.
- Neuroleptiques incisifs : la thiopropérazine, le triflupéridol, l'amisulpride, indiqués dans les cas où prédominent le déficit, la passivité.
- Les neuroleptiques intermédiaires tels que la chlorpromazine sont parfois désignés sous le nom de neuroleptiques polyvalents.
- Neuroleptiques atypiques : on a donné le nom de neuroleptiques atypiques à quelques médicaments comme la clozapine, la loxapine, la carpipramine et la rispéridone, l'olanzapine ainsi qu'au sulpiride, et à l'amisulpride .

III .4.3. Selon leur durée d'action

Les états psychotiques nécessitent un traitement interrompu et de longue durée [35].

III .5.Mécanismes d'action

Tous les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2, c'est leur plus petit dénominateur commun.

Sait-on comment ça marche ?

La pensée se forme dans notre cerveau grâce à la présence de « circuits » complexes (les neurones). Les neurones communiquent entre eux grâce à des molécules, les neurotransmetteurs (fabriqués par le cerveau), qui font office de « messagers » entre les cellules. Chaque neurone possède des « récepteurs », qui permettent de recevoir des molécules, ainsi que des « émetteurs », qui envoient une autre molécule au neurone suivant.

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

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

Le neuroleptique, en bloquant la réception de la dopamine (et de la sérotonine pour les atypiques) cherche à régulariser les flux entre les neurones et aide donc à réorganiser une pensée perturbée.

Chapitre III : Les Neuroleptiques

L'effet bloquant sur les récepteurs dopaminergiques ou sérotoninergique explique à la fois leur efficacité et leurs effets indésirables. L'intensité des impulsions nerveuses est ainsi diminuée. Le schéma ci-dessous illustre ces mécanismes(**figure III.4**) [33].

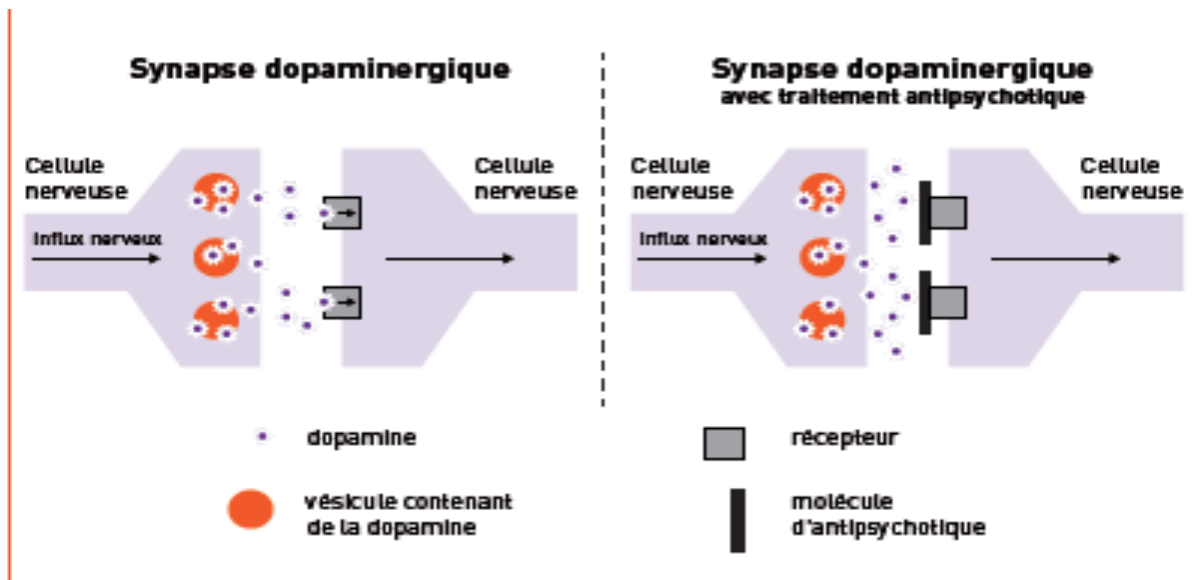


Figure III .4. Mécanisme d'action d'un neuroleptique

III .6.Présentation du médicament SULPUREN® 50mg

Ce médicament appartient au groupe des neuroleptiques (médicament contre la psychose. Il appartient à la famille des benzamides. Le nom commercial est SULPIRIDE fabriqué par SAIDAL avec une dose de 50mg .



Figure III.5. Boîte de gélule SULPUREN® 50 mg

III.6.1. Dénomination du médicament

SULPIRIDE saidal 50 mg, gélule

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.

Il est utilisé principalement dans le traitement de la psychose associée à la schizophrénie et le trouble dépressif majeur [34].

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.

Le sulpiride est commercialisé sous des formes galéniques destinées à l'administration orale (comprimé, solution buvable, gélule) ou à l'injection intramusculaire ou intraveineuse (tiapride)[37].

III.6.2. Composition qualitative et quantitative

Sulpiride 50 mg Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

forme pharmaceutique : Gélule

III.6.3. Description de la molécule sulpiride

La formule chimique de SULPIRIDE est $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ de masse moléculaire $M_r=341.4$ g/mol, son nom systématique selon UPAC est : (RS)N-[(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide. En effet cette molécule se présente comme un mélange d'énantiomères R et S. La structure chimique est présentée dans la figure suivante :

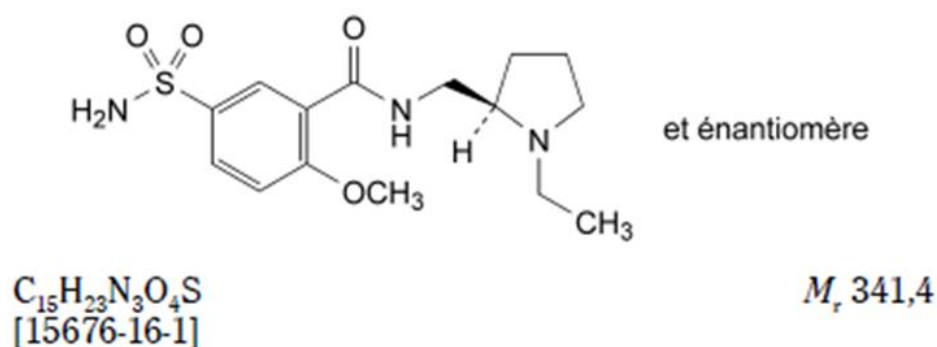


Figure III.6. Structure chimique de SULPIRIDE

Le sulpiride possède une fonction sulfonamide primaire et une fonction amide secondaire.

Chapitre III : Les Neuroleptiques

Caractère

Aspect : c'est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité: pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol) 96 % **et aussi le chloroforme. Le sulpiride se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.**

III.6.3.1. Les Benzamides

Ce sont tous des amides de l'acide o-méthoxybenzoïque ou o-anisamides ou orthoparmides .lorsque la chaîne comporte un carbone asymétrique(sulpiride).les principes actifs sont utilisés sous forme de racémique.les suffixe « piride »ou « pride »,caractéristique de la famille chimique, est appliqué également aucisapride et au véralipride(**tableau III.1**).

Tableau III.1. Benzamides antipsychotiques

DCI	ND	CAS RN	Formule brute	Mr
Amisulpride	solian	71675-85-9	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₆ S	369.5
Sulpiride	dogmatil	15675-16-1	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	341.4
Sultopride -base -chlorhydrate	Barnétyl	53583-78-2 23694-17-9	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ S C ₁₇ H ₂₇ CLN ₂ O ₄ S	335.4 364.9
Tiapride -base -chlorhydrate	Tiapridal	51012-32-9 51012-33-0	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄ S C ₁₅ H ₂₅ CLN ₂ O ₄ S	328.4 364.9

➤ Les Orthoparmides

Ce sont des produits cristallins, incolores, peu solubles dans l'eau sous forme de bas, utilisés parfois sous forme de chlorhydrate .

a- Caractères physico-chimique (tableau III.2)

Tableau III.2. Caractères physico-chimique des Orthoparmides

DCI	Solubilités	F°C(solvant)	Log p(pH)
Amisulpride ¹	Eau(pi) ;EtOH(as) ;CH ₂ Cl ₂ (fs)	126-127(acétone)	-0.50(7.4)
Suliride ¹	Eau(pi) ;MeOH(as) ;EtOH(ps) ;CH ₂ Cl ₂ (fs)	175-182(2forme allotropiques)	0.42(8.0)
Sultopride -bas -chlor		181-182(butan-2-one)	1.06(7.4)
Tiapride -bas -chlor ¹	Eau(ts) ;MeOH(s) ;EtOH(ps)	121	1.02(8.0)

Chapitre III : Les Neuroleptiques

¹ :substance inscrite à la ph.eur

Ts :très soluble ;fs :facilement soluble ;s :soluble ;as :assez soluble ;ps :peu soluble;pi :pratiquement insoluble.

b-Caractéristiques pharmacocinétiques

Ces molécules sont caractérisées par une faible liaison aux protéines, une quasi absence de métabolisation (ce qui restreint leur potentiel d'interactions cinétiques) et une élimination essentiellement urinaire [37].

Biodisponibilité : La biodisponibilité des formes orales est de 25 % à 35 %, avec une forte variabilité interindividuelle [34].

Liaison aux protéines :Le taux de fixation protéique est d'environ 40 %

Demi-vie 8-9 h

Elimination Urine + fèces

Métabolisme Négligeable : Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme[37].(**Tableau III.3**)

Tableau III.3. Données pharmacocinétiquesdes orthopramides

DCI	Tmax(liaisonPP)	T ^{1/2} élimination	Voie élimination ¹	Métabolites
Amisulpride	Deux pics :1h et3-4h(14%)	8h	U	2,inactifs
Sulpiride	VO :3-6h IM :0.5h(40%)	7h	U	Négligable
Sultopride(chlorhydrate)	2h	3à5h	90% U 10%	1,inactif(urine)
Tiapride (chlorhydrate)	VO :1h IM :0.5h(pas de liaison)	2.9à3.6h ²	U	Non

¹ : U = urinaire ; F = fécale ; ² : Il existe d'importantes variations interindividuelles, selon le sexe.

c-Caractéristiques 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 anti productive [34].

III.6.3.2.Méthodes de synthèse

➤ Synthèse de sulpiride

Le sulpiride, est synthétisé à partir de l'acide 5-aminosulfosalicylique. La méthylation avec le diméthylsulfate donne l'acide 2-méthoxy-5-aminosulfonylbenzoïque, qui est transformé en un amide en utilisant la 2-aminométhyl-1-éthylpyrrolidine comme composants amine et le carbonyl-1,1'-bis-imidazole comme agent de condensation (**Figure III.7**) [41].

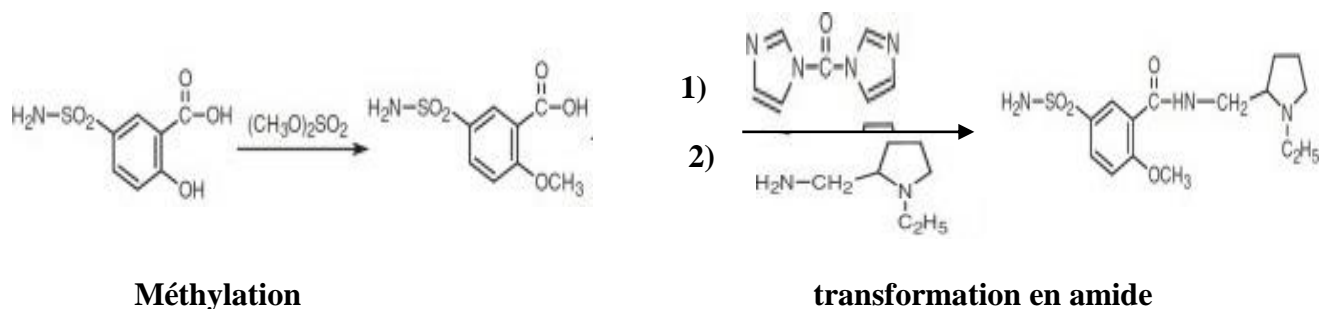


Figure III.7.Synthèse de sulpiride

➤ Synthèse des orthopramides

Pour ces composés, les voies de synthèse (**figure III.8**) devront prendre en compte quatre types de variation chimiques :

- présence ou non d'une fonction amine (aniline) en position 4(para) ;
- substitution du groupement sulfonyle :par une amine (sulfamoyle)ou un alkyle (sulfone) ;
- nature de la diamine engagée dans l'amidification de la fonction carbonylée :soit diéthylènediamine ,soit N-éthyle-2-méthylaminopyrrolidine.

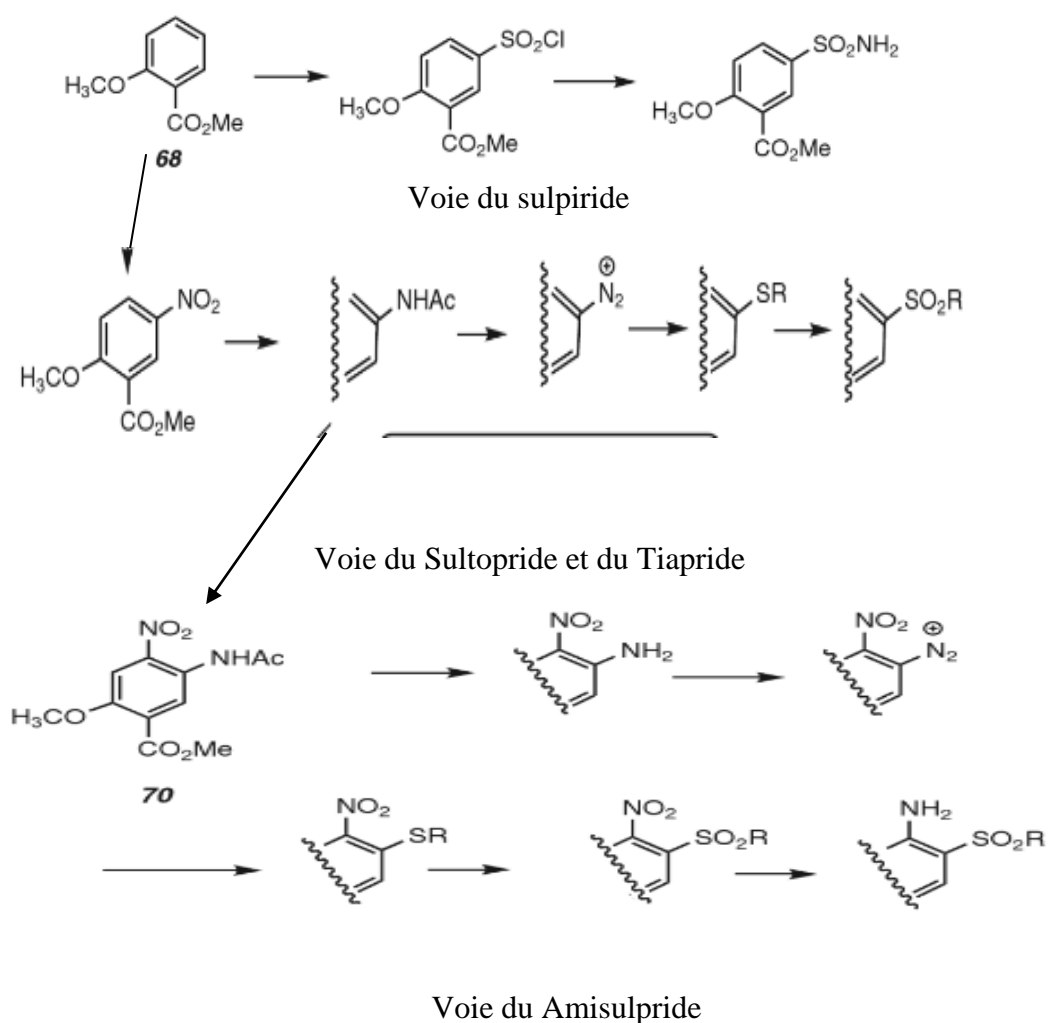


Figure III.8. Principe de la synthèse des benzamides antipsychotiques

à partir de la voie de synthèse en peut s'attendre à la présence de quelques impuretés, selon la pharmacopée européenne, ces impuretés sont nommés A, B, C, D, E, F et G sont susceptible d'être décelé lors de l'analyse de la matière première

Impureté A

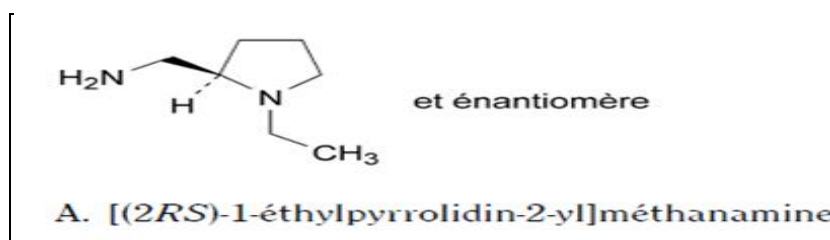


Figure III.9. Structure chimique de l'impureté A

Impureté B

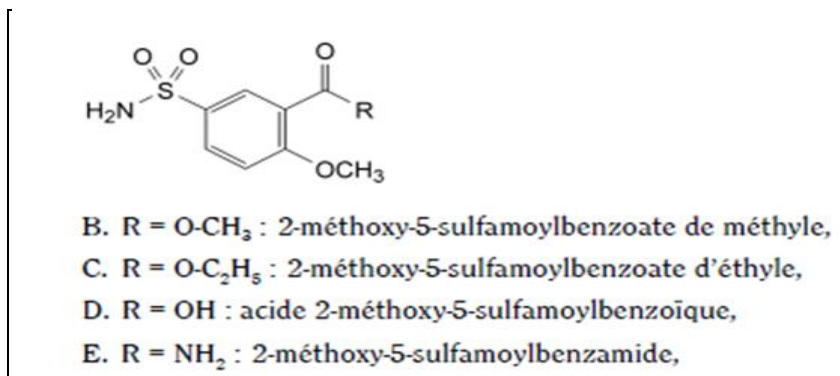


Figure III.10. Structure chimique de l'impureté B

Impureté F

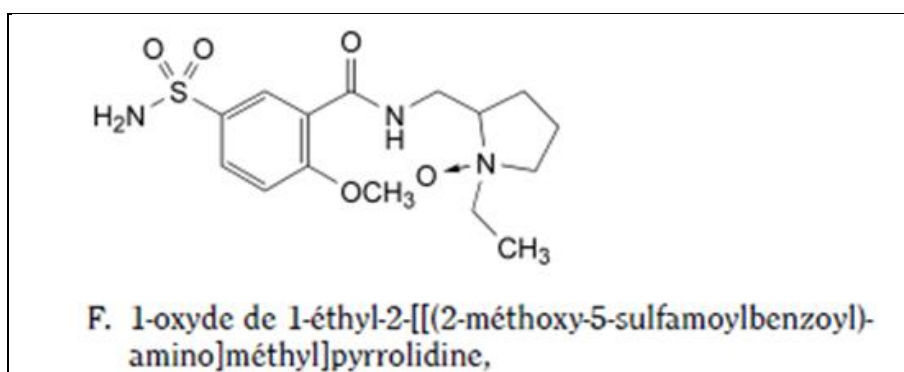


Figure III.11. Structure chimique de l'impureté F

Impureté G

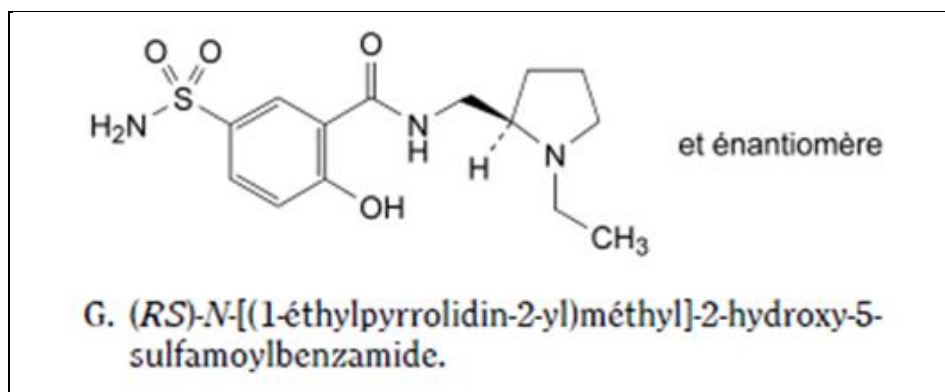


Figure III.12. Structure chimique de l'impureté G

III.6.4. Composition de Sulpuren®

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

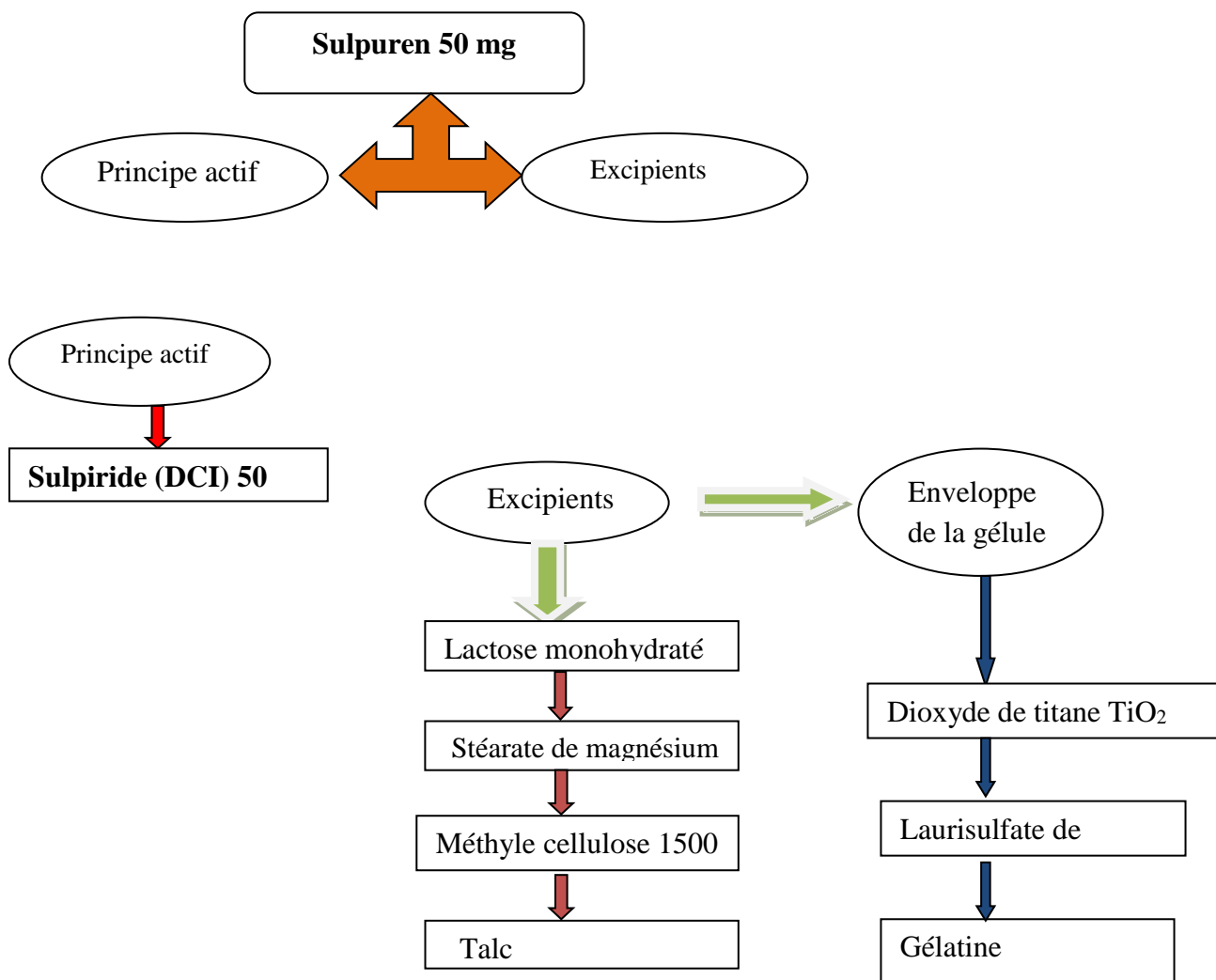


Figure III.13 . Composition de Sulpuren®

- **Lactose monohydrate** $C_{12}H_{24}O_{12}$: est une poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement mais lentement soluble dans l'Eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 (%). Elle est utilisée comme Diluant.
- **Stéarate de magnésium** $C_{36}H_{70}MgO_4$: est une poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 (%). Elle est utilisée comme Lubrifiant.
- **Méthylecellulose 1500** : est une poudre blanche hydrophile sous forme pure et se dissout dans l'eau froide (mais pas dans l'eau chaude) utilisée comme Liant.
- **Talc** : utilisé comme Lubrifiant.

Chapitre III : Les Neuroleptiques

a. Classe pharmaco-thérapeutique : ce médicament appartient au groupe des neuroleptiques (médicaments contre la psychose) ,il appartient à la famille des benzamides.

b. Indication et Contre-indications

➤ **Indication :** Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :

- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- Traitement certaines troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant (de plus de 6 ans), notamment dans le cadre des syndromes autistiques.

➤ **Contre-indications :** Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- allergie au Sulpiride ou à l'un des autres constituants de ce médicament .
- Tumeurs dépendantes de la prolactine.
- Phéochromocytome .
- maladie de sang caractérisée par une accumulation de pigments dans l'organisme.

c. Posologie

- Chez l'adulte : la posologie journalière est de 50 à 150mg, soit 1à3 gélule(s) pendant 4 semaines au maximum.
- Chez l'enfant de plus de 6 ans : la posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.

d. Précautions d'emploi : utilisez ce médicament avec précautions dans les cas suivants

- Maladie de parkinson.
- maladie des reins .
- Epilepsie.
- d'hypertension artérielle F.
- diabète .

e. Effets indésirables

- quantité excessive de prolactine dans la sang .
- constipation.
- troubles du sommeil, somnolence .
- éruption de boutons ou de taches rouges sur la peau.
- Prise de poids.
- Diminution du nombre globule blancs .

Partie II

Expérimentale



CHAPITRE IV

Matériels et Méthodes

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

Cette partie contient deux chapitres, le premier s'intéresse aux matériels et méthodes utilisés lors de cette étude, dans laquelle nous avons commencé par un contrôle qualité physico-chimiques des matières premières et le contrôle du produit fini. Le deuxième chapitre est consacré à la discussion des résultats obtenus.

IV.1. Matériels

Notre étude a nécessité l'utilisation des Réactifs de laboratoire (L'eau purifiée, Ethanol à 96% ,méthanol...ect), Matières premières (sulpiride et les excipients) et quelque Equipements de contrôle (Balance, Spectrophotomètre IR, Spectrophotomètre UV-Vis, Chromatographe HPLC, tubes à essai, des fioles....ect).

IV. 2. Méthodes

IV.2.1. Contrôle physicochimique de la matière première

IV.2.1.1. Principe actif (SULPIRIDE) :(pharmacopée Européenne, 9ème édition 2017)

Ce contrôle comporte les analyses suivantes :

A. Caractère organoleptique

Il repose sur le contrôle de l'aspect et de la solubilité (**tableau IV1**). Ce contrôle s'effectue seulement à l'œil nu.

Tableau IV.1.Caractère organoleptique

Caractères	Norme
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Solubilité Eau Méthanol éthanol à 96% et dans le chlorure de méthylène solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins	Pratiquement insoluble assez soluble peu soluble soluble

B. Identification

B.1. par Spectrophotométrie infrarouge

La spectrométrie infrarouge (IR) est employée lors de l'analyse qualitative et quantitative comme méthode de dosage non destructive. Elle est basée sur l'absorption d'une radiation située dans la région du IR s'étend de 400 à 4000 cm^{-1} . La majorité des applications se situent entre 2,5 et 15 μm (moyen IR) du fait de sa richesse en informations structurales sur les composés examinés.

Il permet de garder une sorte d'empreinte digitale pour les composés organiques analysés et de mettre en évidence la présence de groupements fonctionnels.

➤ Principe

L'absorption de la lumière par la matière a pour origine l'interaction entre les radiations de la source lumineuse et les liaisons chimiques. Sachant que les atomes situés aux extrémités d'une liaison vibrent l'un par rapport à l'autre et que s'ils sont différents, ils forment un moment dipolaire oscillant à la même fréquence que cette liaison. Autrement dit la condition qui doit être vérifiée pour qu'il y ait absorption est l'accord entre la fréquence de vibration de cette liaison et la fréquence de la radiation IR [38].

➤ Mode opératoire

L'identification du principe actif a été effectuée par spectrophotomètre Infrarouge (irafinity-1S, shimadzu) lié à un ordinateur, et ce, dans le but d'assurer que la matière première testée correspond au principe actif spécifié par le fabricant..

Comparaison : sulpiride SCR

La préparation à été fait par l'ATR (réflexion totale atténuée) méthode plus performante(la poudre est mise directement sur l'appareille IR).

Enregistrer les spectres entre 4000à 650 cm⁻¹ (2,5 à 15,4µm)

B.2. Par Chromatographie sur couche mince

➤ Principe de chromatographie

Le principe repose sur l'équilibre de concentrations des composés présents entre deux phases en contact : la phase stationnaire et la phase mobile (gaz ou liquide) qui se déplace. La séparation est basée sur l'entraînement différentiel des constituants du mélange. Ces derniers parcourent la phase stationnaire avec des temps proportionnels à leurs propriétés intrinsèques (taille, structure, ...) ou à leur affinité avec la phase stationnaire (polarité, ...) [39].

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique d'analyse qualitative et quantitative . Elle a pour but de **séparer** les produits d'un mélange et permet d'**identifier** un composé [23].

Mode opératoire :examine le chromatographie obtenu dans l'essai de l'impureté.

Détection : par lumière ultraviolette à 254nm

C .Essai

C.1.Impureté A par : chromatographie sur la couche mince (CCM)

➤ Mode opératoire

Solution à examiner (a)

Dissoudre 0,20g de Sulpiride dans du méthanol compléter à 10ml de MeOH, traiter aux ultrasons jusqu'à dissolution complète.

Solution à examiner (b)

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

Solution témoin (a)

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

Solution témoin (b)

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

Plaque : plaque au gel de silice F254 pour CCM

Phase mobile : ammoniacque concentré(2ml),dioxane(10ml),méthanol(14ml),chlorure de méthylène(40ml).

Dépôt : 10 μ l.

Développement : sur la 1/2 de la plaque

Séchage : à l'air.

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

Limité A : solution à examiner (a).

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

C.2. Perte à la dessiccation

➤ Principe

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

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

L'eau n'est pas toujours le seul élément éliminé à 100°C. En effet certaines impuretés peuvent également être volatiles et seront des lors éliminés au cours du chauffage. D'autre part, il est indispensable que la substance dans laquelle on veut déterminer l'eau soit elle-même stable et non volatile à la température à laquelle on opérera. Dans le cas le plus générale, la détermination sera réalisée entre 100 à 105°C [23].

➤ Mode opératoire

- Mettre à l'étuve à 105° C sur 1g de sulpiride
- Place 1g (Pe) de sulpiride dans un flacon à tare (Ti) dessèche lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner
- La dessiccation au de la substance se fait dans l'étuve à 105°C ± 2°C jusqu'à masse constante (Tf)

➤ Formule de calcul

La perte de dessiccation est calculée par la formule suivante

$$PD = \frac{(Ti+Pe)-Tf}{Pe} \times 100$$

Ti : la masse de flacon à tare

Pe: la prise d'essai de sulpiride

Tf : la masse après la dessiccation

IV .2 .2. Contrôle physicochimique de produite fini

A-Identification de sulpiride par SPECTRO PHOTOMETRIE UV

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

B-Dosage du PA

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de gélule d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

➤ Méthode de dosage par spectrophotométrie UV

Préparation de témoin

on dissout 125mg de sulpiride SCR dans 100ml de la solution d'acide acétique à 10%, puis en prélève 1ml de cette solution dans une fiole de 10 ml puis la diluer avec le même solvant jusqu'au trait de jauge. La lecture se fait à la même longueur d'onde.

Préparation de l'essai

on prends une quantité d'un mélange de poudre de 20gélules équivalente à 125mg de sulpiride dans une fiole de 100ml, diluer avec 100ml de solution d'acide acétique à 10%, bien agiter pendant 15min, on filtre la solution puis on prélève 1ml de cette solution dans une fiole de 10 ml et diluer avec le même solvant jusqu'au trait de jauge. La lecture se fait à $\lambda=291\text{nm}$.

$$\text{Formule de calcul : Dosage} = \frac{\text{DOE}}{\text{DOT}} \times \frac{\text{Pet}}{\text{Pes}} \times \text{PM} \times \text{T} \times 0.9959$$

Avec :

DOE : densité optique de l'essai.

DOT : densité optique du témoin.

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

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

Pm : masse moyenne nette de 20 gélules.

T : titre de principe actif exprime en pourcentage (T=100.7 %)

0.9959 :facteur de correction

c-Analyse des Substances apparentées

Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide à haute performance est l'une des techniques de séparation analytiques récentes les plus employées dans les laboratoires d'analyse chimiques. Elle permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange.

➤ Principe

Son principe repose sur la séparation de plusieurs composés dans un échantillon grâce à une colonne contenant du gel de silice, appelée phase stationnaire, par pompage d'un solvant, appelée phase mobile, à travers la colonne selon l'affinité unique de chaque composant existant entre la phase mobile et stationnaire. Les composés migrent le long de la colonne à différentes vitesses et ressortent à différents temps, établissant ainsi une séparation du mélange. Les composés qui ont une grande affinité envers la phase mobile migrent plus rapidement vers le bas de la colonne, tandis que ceux qui ont une grande affinité envers la phase stationnaire migrent lentement [40].

➤ Mode opératoire

Afin d'effectuer l'analyse par HPLC on prépare trois solutions 1,2 et 3

Solution(1) solution à examiner

on ajoute 20ml de méthanol à une quantité de la poudre de gélule équivalente à 0,200 g de sulpiride et on agite pendant 5 min, puis on filtre, le filtrat récupéré est évaporé à sec puis dissout dans la phase mobile jusqu'à un volume final de 200ml.

Solution(2) témoin

on prélève 3 ml de la solution (1) et on la complète à 100ml avec la phase mobile, par la suite on prélève une autre fois 1 ml de cette dernière solution et on la complète à 10 ml avec la phase mobile.

Solution(3) témoin

on dissout 10 mg du Sulpiride SCR et 10 mg de l'impureté B dans la phase mobile puis on complète la solution jusqu'à un volume final de 100 ml toujours avec la phase mobile.

➤ **Les conditions chromatographiques**

Phase mobile : a 10 volume d'acétonitrile grade HPLC, 10 volumes de méthanol grade HPLC et 80 volume d'une solution contenant 6,8% (m/v) de dihydrogène-orthophosphate de potassium et 0,1%(m/v) d'octanesulfonate de potassium, le pH est ajusté à 3,3 en utilisant de l'acide orthophosphorique.

on filtre la phase mobile sur un filtre de porosité de 0,45µm .

Colonne :

-en acier inoxydable ,

-dimension : l=2,5cm , φ=4,6mm,

phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie (5µm)

Température : ambiante

Débit : 1,5ml/min

Détection : spectrophotomètre UV à 240 nm

Volume injection : 20µl

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 pic 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 principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2) (0,3%).

$$\% = \frac{A_e}{A_t} \times \frac{c_e}{c'é} \times 100$$

Ae : surface de pic de l'essai obtenue par HPLC.

At : surface de pic de l'échantillon obtenue par HPLC.

Ce : concentration de l'échantillon

Cé : concentration de l'essai

CHAPITRE V

Résultats et Discussions

Chapitre V : Résultats et Discussions

Les résultats des différents contrôles effectués sur la matière première et le produit fini SULPUREN® 50 mg sont présentés dans cette section.

V .Résultats du contrôle physico-chimique

V .1.Résultats du contrôle physico-chimique de la matière première (SULPIRIDE)

A. Caractères organoleptique

➤ Aspect

Les résultats de l'analyse visuelle portant sur les critères de forme et de couleur du lot 1 de Sulpiride (**tableau V.1**), sont conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2017).

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

N° Lot	Résultats d'observation	Normes
001	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Conforme

➤ Test de Solubilité

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

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

N° Lot	Résultat	Norme
001	Dans l'eau : pratiquement insoluble. Dans le méthanol : assez soluble. Dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène : peu soluble.	Conforme

B. Identification

➤ Identification du sulpiride par spectrophotométrie Infrarouge

Dans le but de contrôler la matière première sulpiride, nous avons employé l'IR comme technique d'identification dans le domaine allant de 500 cm^{-1} - 1800 cm^{-1} , pour cela nous avons analysé la matière première c'est-à-dire le principe actif sulpiride par comparaison de spectre avec celui de sulpiride de référence le Standard de Contrôle et de Référence (SCR).

Chapitre V : Résultats et Discussions

Les principales bandes d'absorption des groupements caractéristiques de Sulpiride matière première et le Sulpiride SCR observées sont groupées dans le(**tableau V.3**):

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

Nombre d'onde observé (cm ⁻¹) Cas de sulpiride matière première	Nombre d'onde observé (cm ⁻¹) Cas de sulpiride SCR	Groupement fonctionnel correspondant
1640	1639	Elongation de C=O dans l fonction amide secondaire (associé)
1479	1479	CH ₃ méthyl
1332	1331	Elongation du S=O dans la fonction sulfonamide primaire
1247	1246	C-O-C alkyl aryl éther
1089	1089	C-O l'éther
827	826	(C=C) _{Ar} benzène trisubstitué

Les bandes caractéristique du sulpiride ont été observé ce qui confirme la structure de la molécule. En plus la comparaison des bandes d'absorption caractéristiques de la matière première(spectre enregistré entre 2000-600 cm⁻¹) et la matière de référence(spectre enregistré entre 4000-500 cm⁻¹) confirme l'identité de principe actif étudié.

Les résultats obtenus permettent de conclure que la matière contrôlée est conforme.

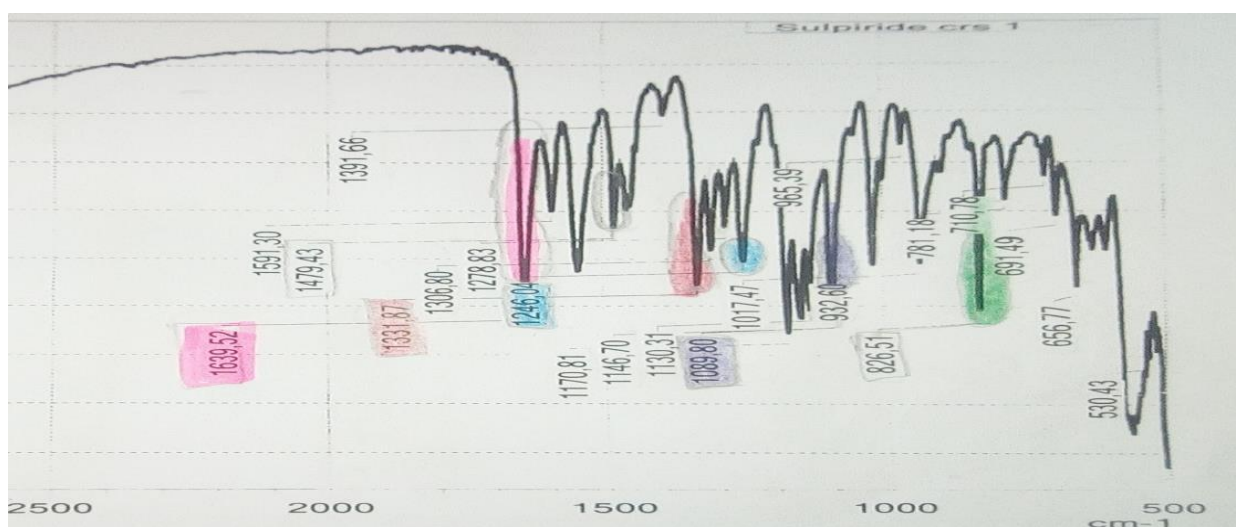


Figure V.1 . Spectre IR de SULPIRIDE SCR (substance chimique de référence)

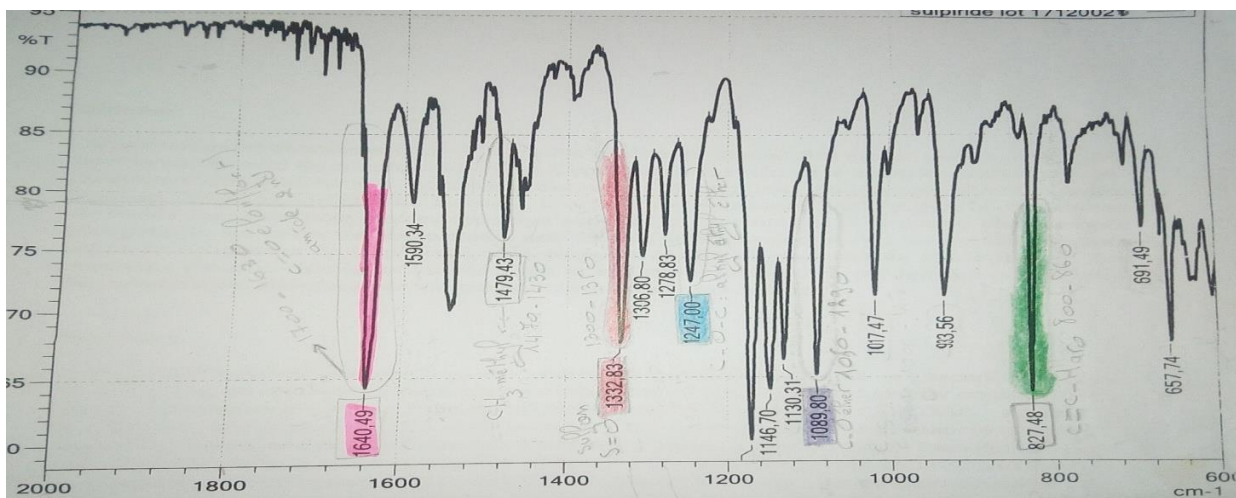


Figure V.2 . Spectre IR de SULPIRIDE

➤ Par CCM

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

Tableau V.4. Résultats du test d’identification de (SULPIRIDE) par CCM

N° de lot	Résultats	Norme
1712002	La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner(b) est semblable quant à sa position et sa dimension à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	Conforme

Le chromatogramme obtenu à partir de l’analyse par CCM montre deux tâches nettement séparés dont l’une est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale de la solution témoin, elle possède le même R_f . Ces résultats de l’analyse par CCM répondent aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne(2017). En effet la CCM confirme la présence du sulpiride en tant que principe actif dans la gélule étudiée.

C . Essai

➤ Perte à la dessiccation

Résultats du test de la perte à la dessiccation de la matière première présente dans le(**tableau V.5**).

Tableau V.5. Résultats du test de la perte à la dessiccation

N° de lot	Pd	Norme
1712002	0 .088	≤ 0.5 Conforme

V .2.Résultats du contrôle physico-chimique de produit fini SULPUREN®50mg

A. Identification de la matière première (SULPIRIDE) par spectrophotométrie UV

La spectrophotométrie UV permet d'identifier le principe actif à travers les bandes d'absorption caractéristiques de la molécule existante déjà dans la base de donnée et les monographie. **La figure V.3** Montre le spectre UV obtenu de la matière première.

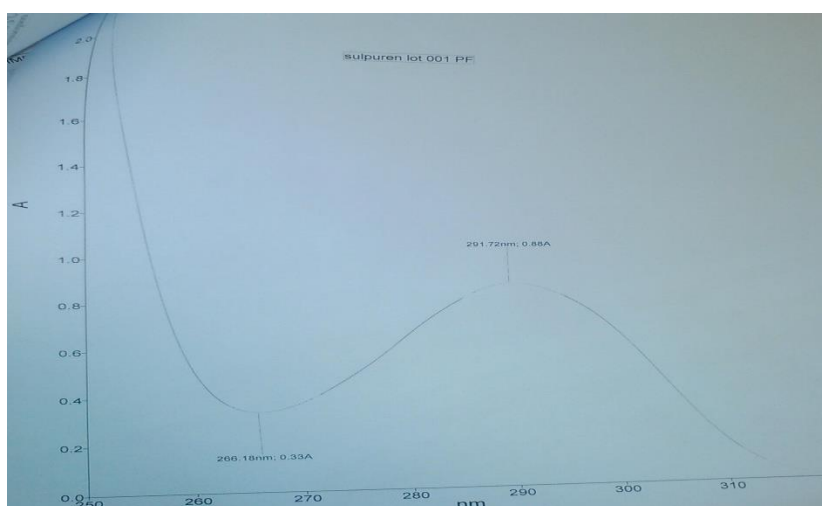


Figure V.3.Spectre UV obtenu de la matière première

D'après le spectre, on observe : Un maximum d'absorption(0.88A) à $\lambda_{\max} = 291.72$ nm et un minimum d'absorption(0.33A) à $\lambda_{\min} = 266.18$ nm, ces résultat sont conformes aux normes. Le **tableau V.6** résume le résultat de l'étude .

Tableau V.6 . Résultats d'identification par spectrophotométrie UV

N° du lot	Résultats	Norme
001	Maximum d'absorption : 291,72 nm. Minimum d'absorption : 266.18nm	Maximum d'absorption à 291 nm ± 2 nm et minimum d'absorption à 266± 3 nm

B. Dosage du principe actif par spectrophotométrie UV

Nous avons dosé le principe actif Sulpiride dans le médicament Sulpuren 50 mg au moyen de l'UV. En effet la lecture de la densité optique (absorbance :A) à été réalisée à $\lambda = 291 \text{ nm}$ (**Tableau V.7**).

Tableau V.7. Résultats de dosage de produit fini par spectrophotométrie UV

N° lot	DOE	DOT	Pet(mg)	Pes(mg)	Pm (mg)	Résultats	Norme
001	0,8737	0,9357	125	300	123,45	48,16	Conforme
002	0,9274	0,9100	125	300	120,44	51,26	Conforme
003	0,8810	0,8850	125	300	110,33	49,22	Conforme

où :

DOE : densité optique de l'essai.

DOT : densité optique du témoin.

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

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

Pm : masse moyenne nette de 20 gélules.

Les résultats du dosage du Principe Actif dans le produit fini pour les trois lots sont conformes aux normes.

➤ **Exemple du calcul de la dose à partir des résultats collectés**

- **Formule de calcul : Dosage** $= \frac{DOE}{DOT} \times \frac{Pet}{Pes} \times PM \times T \times 0.9959$

Avec :

DOE : densité optique de l'essai.

DOT : densité optique du témoin.

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

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

Pm : masse moyenne nette de 20 gélules.

T=100.7 %

$$\text{dose} = \frac{0,873}{0,935} \times \frac{125}{300} \times \frac{123,45}{100} \times 100,7 \times 0.9959 = 48.16$$

Norme exigée en matière de dose en mg (47,5-53,5), on voit bien que la valeur trouvée est acceptable.

C. Analyse des Substances apparentées

➤ **Par Chromatographie en phase liquide(%)**

Nous avons procédé à l'analyse et le contrôle de sulpiride dans me médicament Sulpuren 50 mg par chromatographie en phase liquide HPLC.

L'ensemble des résultats des substances apparentées sont donné dans les Tableaux et les figures suivantes :

Norme $\leq 0,3\%$.

Tableau V.8. Résultats des substances apparentées par HPLC

N° du lot	Norme	Résultats
001	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 principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution (2) (0,3%).	0,075

Tableau V.9 . résultats des substances apparentées par HPLC

		Temps de rétention	Air du pic	Tailing facteur
S3	sulpiride	8.238	3125991	1.250
	Sulpiride imp. B	10.860	3485544	1.232
S2		8 .327	70289	1.202
S1	Imp A	5.209	4115	/
	Imp B	5.466	17707	/
	Imp C	5.808	2079	/
	Imp E	7.051	1167	/
	Sulpiride	8.500	22751073	/
	Imp F	10.800	1432	/

S1 : solution (1), S2 : solution (2) et S3 : solution (3)

Les résultats des pics obtenu a partir du chromatogramme montrent que:

Chapitre V : Résultats et Discussions

- les deux pics apparent dans la solution(3) (Sulpiride et l'impureté B) possèdent une bonne résolution puisqu'ils sont été bien séparés (le système de conformité est conforme).
- la somme des surfaces de tous les pics secondaires (5 pics d'impureté plus un pic de sulpiride) apparent dans la solution(1) est inférieur à la surface du pic principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution(2).

Le résultat de total des impuretés obtenu (0.075 %) est inférieur au norme exigée 0.3%.

ces résultat sont conformes aux normes.

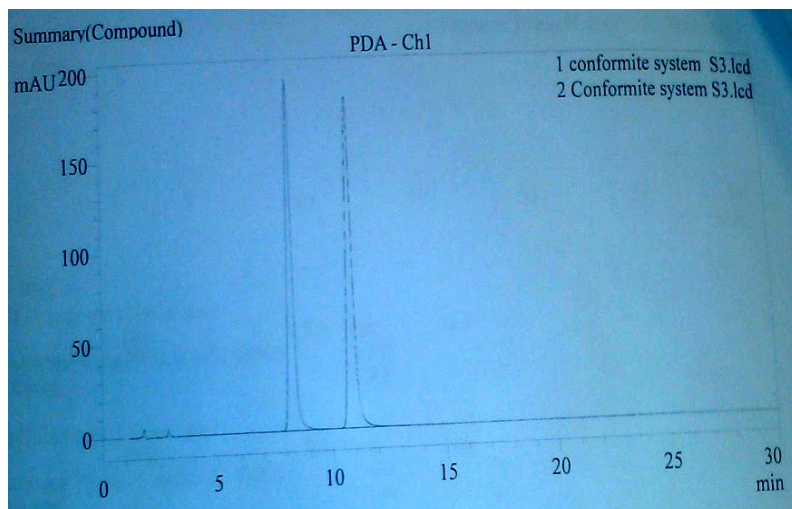


Figure V. 4. Chromatogramme HPLC de la solution témoin(S3 conformité du système)

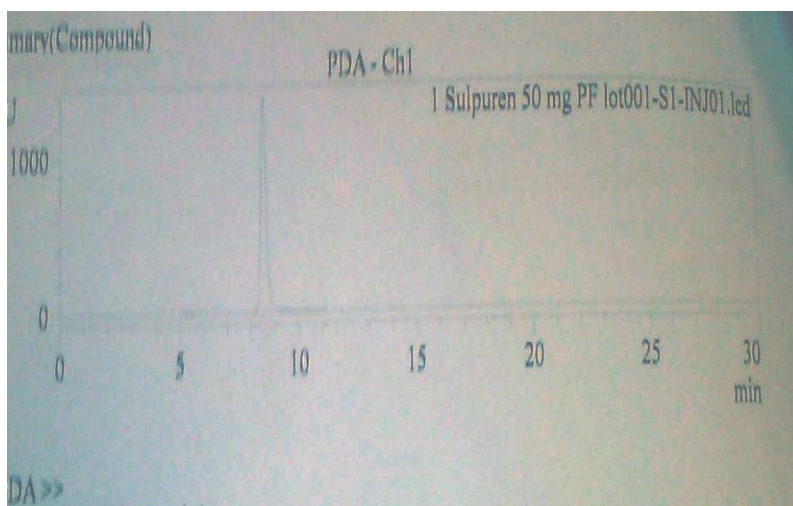


Figure V. 5. chromatogramme HPLC de la solution examinée (S1)

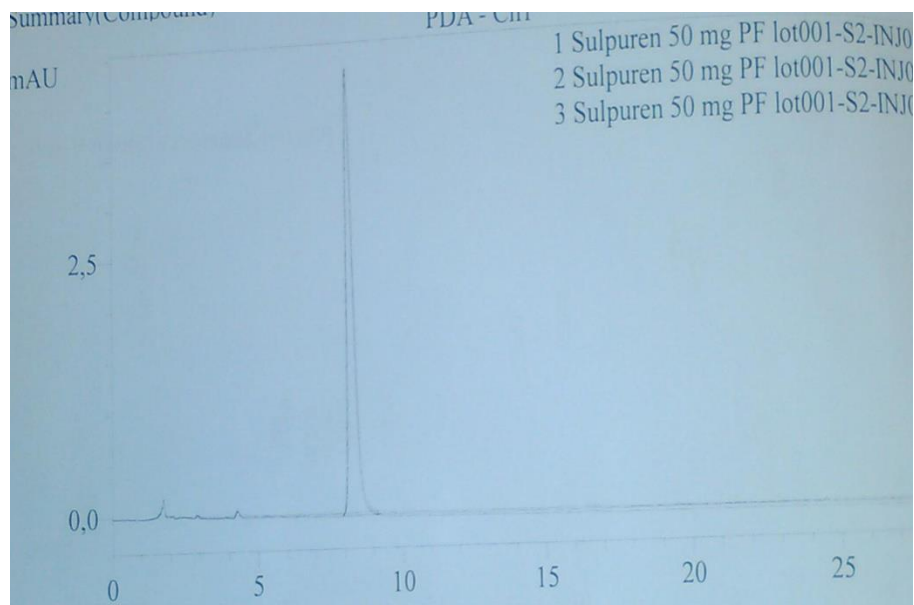


Figure V . 6 .chromatogramme HPLC de la solution témoin(S2)

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le stage de fin d'études effectué au niveau de l'unité **BIOTIC EL HARRACH** ma permis de découvrir et d'apprendre des bonnes pratique dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Dans le but d'évaluer la qualité physico-chimiques de SULPUREN 50 mg en terme d'identification et dosage, on fait appelle à toutes les méthodes exigées par la Pharmacopée Européenne. Elle regroupe une série des méthodes physico-chimiques qui permettent d'identifier et de déterminer le degré de pureté des préparât analysés afin d'assurer leur bonne qualité. Les résultats de contrôle physico-chimique ont confirmé que la matière première (le principe actif) et le produit fini étaient conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne. L'ensemble des analyses et contrôles effectués par UV, IR et HPLC révèlent la conformité de SULPUREN 50 mg, un médicament générique forme de gélule qui répond à tous les critères de qualité d'efficacité et sécurité. D'une manière générale l'ensemble des résultats tirés après contrôles et analyses du médicament générique SULPUREN produit au sein de l'entreprise pharmaceutique SAIDAL répondant aux normes exigées par la Pharmacopée Européenne.

- [1] WWW.SIADALGROUP.DZ
- [2] REDACTION AE. ,Groupe Saidal : Lancement des premiers lots de validation au site el Harrach, Algérie- eco.com,2018.
- [3] M.L.CASTELLI, L.BRAVERMAN., les 1000 médicaments les plus utilisés ,3^{ème} édition, Paris, 1988.
- [4] «Article 208 du journal officiel de la république algérienne», Loi n°18-11 du 02 juillet 2018 .
- [5] République Algérienne démocratique et populaire ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière ,« Avant projet de loi sanitaire version provisoire soumise à concertation - février 2003- de la pharmacie ».
- [6] S. BENDOUCHE ,A. AMMOUR., Développement et formulation d'un comprimé non enrobé cas d'un générique de « diclofénac sodique » :Contrôle pharmaco technique et équivalence in vitro (test de dissolution), Mémoire de docteur en pharmacie ,Université Mouloud Mammaeri, Tiziouzo, 2017.
- [7] O .OUALI, R.IZEBBOUDJENE., Contrôle physicochimique et toxicologique du générique « gentix ®20 mg » et étude de la bioéquivalence in vitro de « gentix ®20 mg »et de sa spécialité « cialis® 20 mg », Mémoire d'ingénieur d'état en biologie, Faculté des Sciences Agro -vétérinaires et Biologiques ,Université Saad Dahleb ,Blida,2010.
- [8] S.MERSELLAB , H.ANGOUD. , Contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique d'une solution injectable « clofenal 75mg/3ml », Mémoire de master, Université de Djilali Bounama, 2015.
- [9] M. TALBERT, WILLOQUET G., Labayle D -Lamarre, Vélizy guide pharmaco.
- [10] F.KOULOUGHLI , A.LEKADIR; Etude comparative entre deux procédés de granulation par voie humide : Granulation dans le mélangeur-granulateur et granulation dans le lit d'air fluidisé et leurs influences sur la dissolution, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou ,2013.
- [11] M.MOULIN, A.COQUEREL, Pharmacologie, 2002,p13.
- [12] F.AMRAOUI , M.HAFIS, Contrôle qualité d'un médicament générique anti inflammatoire non stéroïdien « clogel®1% »,Mémoire de master, université M'hamed Bougara , Boumerdes, 2017.
- [13] F.BENOUDJIT ,Coure chimie pharmaceutique du 1^{er} année Master chimie organique ,2019.

- [14] MARTINEZ , CAROLINE., Perception du médicament générique par les patients de midi-pyrénées ,Thèse en vue de l'obtention doctorat en pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier, France, 2014.
- [15] L.OSMANI , C.OULDHAMOUDA. , La politique du médicament en algérie :les leviers mis en place ,Mémoire de master, université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou ,2017.
- [16] H .SARA., Etude comparative des profils de dissolution du paracétamol ; princeps et génériques, Mémoire de master ,Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2015.
- [17] S. WILLYA., « Le manager, la qualité et les normes iso », Edition Masson, Paris, 1996 , pp.148.
- [18] Le Hir., Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 7ème édition Masson, Paris , 2001,p . 120-269.
- [19] Le Hir., « pharmacie galénique bonnes pratique de fabrication des médicaments », 8ème édition, 2001 ,p.22.
- [20] H .GHERRARBA , Z. IMOUDANE., Etude comparative de deux médicaments, « motilium » et « nausedium » : étude qualitative et statistique, Mémoire master, Université Djilali Bounaama – Khemis Miliana ,2015.
- [21] Le Hir, J.C.CHAUMEIL, D. BROSSARD., « Pharmacie galénique bonne pratique de fabrication », 9ème édition , 2009.
- [22] LEKHAL, A , ASSAD, F.,Contrôle et sécurité d'un médicament générique « renipril®2,5mg » et de son princeps « triatec® 2,5mg »,Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en biologie ,Faculté des sciences agronomiques –vétérinaires et biologiques ,Université Saad Dahlab. Blida, 2012.
- [23] R. DJEDDI, A.BOUAOUD. , Processus de production et d'analyse de contrôle de la qualité des gélules de classe pharmaco thérapeutique neuroleptiques : cas de sulpuren ® 50mg, Mémoire de master , Université Akli mohand Oulhadj ,Bouira,2017.
- [24] Les contrôle pharmaco techniques, PBL -2003pdf : Incpp/ cecomed 2010.
- [25] V.DELAHAYE-GUILLOCHEAU., Bonnes pratiques de fabrication, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016,p13-113-114.

Références bibliographiques

- [26] H. RAGUED, A. GUERCH ., Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés valsartan/hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication, Thèse de docteur en pharmacie, Université de Saad Dahlab -Blida, 2018-2019.
- [27] T.DAIKH, F. DAFRI., Contrôle qualité physico-chimique et microbiologique de la fluvastatine ldm 80 mg ,Mémoire de master, Université Frère Mentouri ,Constantine ,2016-2017.
- [28] CHARLES-VIANNEY MOUTON., Validation d'un process Pharmaceutique appliquée a une forme orale solide ,Thèse de docteur en pharmacie , 2018.
- [29] Toute savoir sur les gélule vide , ligr.fr
- [30] Dr CHIKA. , Forme pharmaceutique capsule, pharm3an-galenique19-capsule.
- [31] A. CARIA., Les médicaments psychotropes , Psycom.
- [32] B.QUENET., Neuroleptiques et antipsychotiques atypiques: quelles différences entre les deux générations de traitements. Thèse de docteur en pharmacie, Université de Limoges, 2013.
- [33] DOMINIQUE, D. LUDOVIC LAVOINE., « je prends un neuroleptique »,Institut Lily, file:///c:/users/client/desktop/neuroleptique/je-prends-un neuroleptique% 20(1)PDF.
- [34] T.BOUKHAOUA , A.AGOUNI., Etude de la dégradation d'un conservateur antimicrobien« acide sorbique » dans une solution buvable « sulphuren® 0.5% et moyen de lutte »,Mémoire de master ? Université A. Mira-Bejaïa , 2013 .
- [35] P. ALLAIN., « Antagonistes des récepteurs de la dopamine », Pharmacorama, 2020.
- [36] J. L. SENON., Cours de csct « les neuroleptiques »,Université de Poitiers faculté de Médecine ,2002- 2003.
- [37] PHARMACOMEDICALE.ORG, ANTIPSYCHOTIQUE :les points essentiels , Copyright © 2019 CNPM Réalisation internet bordeaux .
- [38] K .DEHAK ,Méthodes spectroscopique (chimie.12), 3ième année licence chimie analytique (ukmo) .
- [39] PR. FRANCK DENAT icmub umr 5260 9, AV. Alain savary bp 47870 21078 Dijon. Chromatographie, 2010.
- [40] S ,ABBOU., Etude de stabilité et contrôle qualité sur « augmentin ppsb 60 ml » ,Mémoire de master, Université Abderrahmane Mira de Bejaia,2016.
- [41] R.S. Vardanyan, V.J. Hruby., In Synthesis of Essential Drugs, Science Direct, 2006.



Spectrophotométrie UV-VI



Appareil d'HPLC



Spectrophotomètre infrarouge



Chromatographie sur couche mince

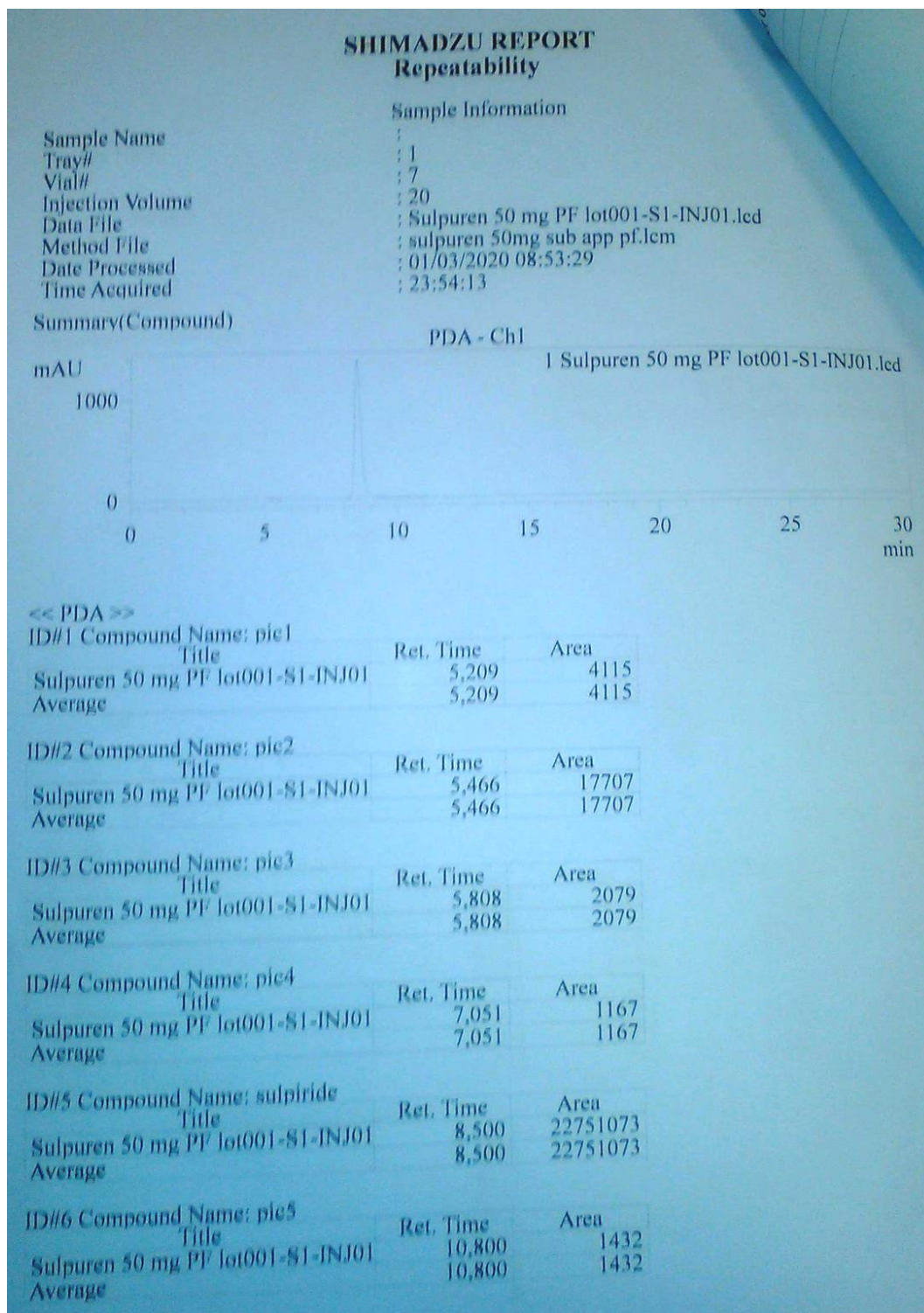


Balance



Poudre de SULPIRIDE

Annexe



Chromatogramme HPLC substance apparent S1

ملخص

في مجال الصناعات الصيدلانية تكون مراقبة جودة المنتج النهائي بمثابة ضمان الأمن لموافقة التسويق . وقد اشتملت هذه الدراسة على فحص الجودة الفيزيو كيميائية للدواء الجنييس سولبيران 50 ملغ المصنع من طرف المجمع الصيدلاني الجزائري صيدال فرع الحراش والهدف من هذه الدراسة هو التأكد من أن جميع المواد المختبرة (المبدأ النشط والمنتج النهائي) مطابقة للمعيار الصيدلاني الأوروبي. و في هذه الدراسة أجريت سلسلة من الاختبارات الفيزيائية -الكيميائية وفقا لمتطلبات الصيدلة الأوروبية لمراقبة هذا العقار. وقد أسفرت عمليات المراقبة الفيزيائية - الكيميائية على المادة الأولية والمنتج النهائي عن نتائج مرضية من حيث الامتثال للمعايير .

Résumé

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle qualité du produit fini est un garent de sécurité pour la conformité de commercialisation. Cette étude consistée en le contrôle qualité physico-chimiques de médicament générique **Sulpuren 50 mg** issu du groupe pharmaceutique algérien SAIDAL- filiale EL Harrach. L'objectif de cette étude est d'établir la conformité de toutes les substances testées (principe actif et produit fini) avec la norme pharmacopée européenne. Au cours de cette étude, une série de tests physico-chimiques ont été effectués selon les exigences de la pharmacopée européenne afin de contrôler ce médicament. Les contrôles physico-chimiques effectués sur la matière première et le produit fini ont abouti à des conclusions satisfaisantes en termes de conformité aux normes.

Summary

In the pharmaceutical industry , quality control of the finished product is a security guarantee for marketing compliance. This study consists of the physico-chemical quality control of the generic drug Sulpuren 50 mg from the Algérien pharmaceutical group SAIDAL - subsidiary EL Harrach. The purpose of this study is to establish compliance of all substances tested (active ingredient and finished product) with the European Pharmacopeia Standard. In the course of this study, a series of physico-chemical tests were carried out according to the requirements of the European Pharmacopeia to control this drug. The physico-chemical checks carried out on the raw material and the finished product have led to satisfactory conclusions in terms of compliance with the standards.