

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE EPOPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ KASDI MERBAH OUARGLA



Faculté des sciences appliquées

Département de Génie des procédés

Mémoire

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Science et technique

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Environnement

Présenté Par :

GUIDOUM HEDDA

Thème:

Analyse et contrôle physico-chimique de la matière première sulpiride.

Soutenu publiquement le : 20/06/2021

Devant le jury composé de :

Mr. SIBOUKEUR Hicham.	MCA (UKM Ouargla)	Président
Mme. ZOUBEIDI Nawel.	MCB (UKM Ouargla)	Examineur
Mr. ATTIA Abbas.	MAA (UKM Ouargla)	Encadreur

Année Universitaire : 2020/2021

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Mon père et ma mère

Mon beau-père et ma belle-mère

Mon Marie Samir

Mes filles Meriem, Taouba et Meissa

Sans oublier mes sœurs et mes frères

Remerciements

Avant tout, je dois remercier Dieu le tout puissant qui m'a donné l'envie et la force pour mener à terme ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance mon encadreur Mr. ATTIA Abbas qui m'a permis de réaliser ce travail sous sa direction et pour le soutien et les conseils précieux tout long du travail.

J'adresse tous mes remerciements aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail, en particulier :

- Mr. CHETOUH Samir enseignant à l'université Mentouri Constantine 1 et Doctorant à l'Université Kasdi Merbah Ouargla.
- L'équipe de laboratoire de recherche et développement au sein de la société BioGalenic.
- Madame KHENAOUI Wafia, directrice technique au sein de la société KPMA.

ملخص:

إن مراقبة الجودة تمثل خطوة أساسية في عملية استلام المواد الخام بسبب تدهور المواد الخام تحت تأثير الظواهر الخارجية أو وجود عنصر غير معروف يدفع الشركات الصناعية إلى الرغبة في تأكيد إعادة تحليل هذه المادة الخام. تسمح لنا الضوابط والاختبارات الفيزيائية والكيميائية التي يتم إجراؤها على مادة "سولبيريد" الخام للاستخدام الصيدلاني بتوصيل مادة خام آمنة ومتوافقة إلى ورش الإنتاج. وبالنظر إلى الحجم الكبير لمخلفات التحليل فقد تم تقديم لمحة عامة عن الإجراءات الهادفة إلى تحديد الاستراتيجية المعتمدة للتخلص من النفايات الناتجة.

Summary:

Quality control represents an essential step in the process of receiving raw materials because of the degradation of raw materials under the action of external phenomena or the presence of an unknown component which pushes industrial companies to want to confirm the reproducibility of this raw material. The controls and physicochemical tests carried out on the raw material "sulpiride" for pharmaceutical use; allow us to deliver to the production workshops a safe and compliant raw material. And in view of the large volume of analytical rejections, an overview was presented of the procedure aimed at defining the strategy adopted for the disposal of the waste generated.

Résumé:

Le contrôle-qualité représente une étape indispensable dans le processus de réception des matières premières à cause de la dégradation des matières premières sous l'action de phénomène extérieurs ou présence d'un composant inconnu qui pousse les entreprises industrielles à vouloir confirmer la reproductibilité de cette matière première. Les contrôles et les tests physico-chimiques effectués sur la matière première "sulpiride" à usage pharmaceutique, nous permettent de délivrer aux ateliers de production une matière première sûre et conforme. Et vue le volume important des rejets d'analyse, on a été présenté une aperçue de la procédure a pour objet de définir la stratégie adoptée pour l'élimination des déchets générée.

Liste des tableaux :

Tableau I: Les valeurs de potentiel et de volume de l'acide perchlorique.

Tableau II : Valeurs des absorbances de la matière première sulpiride dans des solvants organiques.

Tableau III: Valeurs des absorbances de la matière première sulpiride dans des solvants aqueux.

Tableau IV: Valeurs des absorbance de solution de la matière première sulpiride dans l'HCL au cours du temps.

Tableau V : Les valeurs des absorbances de solution de la matière première sulpiride dans KOH au cours de temps.

Tableau VI: Valeurs des absorbances de solution de la matière première sulpiride dans HCL sous l'augmentation

Tableau XII: Valeurs des absorbances de solution de la matière première sulpiride dans KOH sous l'augmentation de la température

Tableau VIII: Activités et responsabilités.

Tableau IX: Méthode de ségrégation des déchets.

Tableau X: Durée maximale de stockage des déchets selon la quantité produite.

Liste des figures :

Fig.1: Formule brute du sulpiride.

Fig.2: Schéma représentatif du principe de fonctionnement d'une HPLC.

Fig.3: Plaque CCM pour les substances apparentées.

Fig.4: Chromatogramme : Solution témoin (a).

Fig.5: Chromatogramme : Solution témoin (b).

Fig.6: Chromatogramme : solution à examiner.

Fig.7: Courbe de dosage de la matière première sulpiride.

Fig.8: (a, b, c, d, e et f) Spectres UV pour la stabilité chimique du PA.

Liste des abréviations :

PA : Principe Actif.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire.

SCR : Substance chimique de référence.

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance.

CCM: Chromatographie sur Couche Mince.

UV : Ultraviolet.

Sommaire :

<i>Dédicace</i>	2
<i>Remerciements</i>	3
<i>Résumé</i>	4
<i>Liste des tableaux</i>	5
<i>Liste des figures</i>	6
Liste des abréviations.....	7
<i>Sommaire</i>	8
Introduction.....	11
I. CHAPITRE 1 : Généralité sur les médicaments et matières premières.	12
I.1 Les médicaments.....	12
I.1.1 Historique :	12
I.1.2 Définition :	12
I.1.3 L'origine d'un médicament :	12
I.1.3.1 L'origine animale :	12
I.1.3.2 L'origine végétale :	12
I.1.3.3 L'origine synthétique :	13
I.2 Les matières premières :	13
I.2.1 Définition :	13
I.2.2 Classification :	13
I.2.2.1 Le principe actif :	13
I.2.2.2 L'excipient:.....	13
II. CHAPITRE 2 : Monographie de la matière première sulphuride	16
II.1 Formule:	16
II.2 Caractères:.....	16
II.3 Identification :	16
II.4 Essai :	17
II.4.1 Aspect de la solution :	17
II.4.2 Substances apparentées :	17
II.4.2.1 Opérez par chromatographie sur couche mince :	17
II.4.2.2 Opérez par chromatographie liquide :	18
II.5 Dosage :	19
III. CHAPITRE 3 : Les méthodes d'analyse	21

III.1	Chromatographie:	21
III.1.1	Définition :	21
III.1.2	Les différentes techniques chromatographiques :	21
III.1.2.1	Chromatographie planaire (CCM) :	22
III.1.2.1.1	Définition :	22
III.1.2.1.2	Principe de la CCM:	22
III.1.2.1.3	Description de l'appareillage :	22
III.2	Chromatographie à haute performance (HPLC) :	23
III.2.1	Définition:	23
III.2.2	Description de l'appareillage :	23
III.2.3	Principe de fonctionnement d'HPLC :	25
III.3	La spectrophotométrie :	27
III.3.1	Définition :	27
III.3.2	La spectrophotométrie dans l'UV/ Visible :	27
III.3.2.1	Les éléments constituant un spectrophotomètre UV/Visible :	27
III.3.2.1.1	Application qualitative et quantitative :	27
IV.	CHAPITRE 4 : Analyse de la matière première sulpiride	29
IV.1	Analyse de la matière première:	29
IV.2	Caractères de la matière première Sulpiride:	29
IV.3	Solubilité de la matière première Sulpiride:	29
IV.4	Identification:	29
IV.4.1	Par point de fusion :	29
IV.4.2	Par Chromatographie sur couche mince « CCM » :	30
IV.4.3	Examination en lumière ultraviolette :	30
IV.5	Essai:	31
IV.5.1	Aspect de la solution :	31
IV.5.2	Substances apparentées:	31
IV.6	Dosage potentiométrique de la matière première " sulpiride " :	41
V.	CHAPITRE 5 : Optimisation des milieux de solubilité de la matière première sulpiride	44
V.1	Effet de solvant :	44
V.1.1	Solvants organiques:	44
V.1.2	Solvants aqueux:	44
V.2	Effet du temps :	45
V.2.1	Avec un acide minéral :	45
V.2.2	Avec un hydroxyde alcalin :	45

V.3	Effet de la température:.....	46
V.3.1	Avec un acide minéral :	46
V.3.2	Avec un hydroxyde alcalin :	47
VI.	CHAPITRE 6 : Gestion des déchets	49
VI.1	Objet :	49
VI.2	Domaine d’application :	49
VI.3	Document en vigueur :	49
VI.4	Définitions/Abréviations:	50
VI.4.1	Déchet :	50
VI.4.2	Environnement :	50
VI.4.3	Déchets organiques :	50
VI.4.4	Biodégradable :	50
VI.4.5	Déchets inertes :	50
VI.4.6	Incinération :	50
VI.4.7	Décharge public :	50
VI.4.8	Déchet à risque infectieux :	50
VI.5	Activités et responsabilités :	51
VI.6	Organigramme :	52
VI.7	Méthode à suivre :	53
VI.7.1	Les déchets industriels banals :	53
VI.7.2	Les déchets industriels spéciaux :	53
VI.8	Consigne à éviter :	54
	<i>Conclusion</i>	56
	<i>Références bibliographiques</i>	57

Introduction

La production des médicaments n'est pas toujours comme une industrie banale dans la plus part des gouvernements occidentaux. Estimant néanmoins aujourd'hui que pour concevoir, fabriquer et distribuer des médicaments sûrs et efficaces, l'industrie pharmaceutique doit rester aux mains des sociétés privées.

Toute entreprise industrielle doit en termes de qualité répondre aux exigences réglementaires et aux demandes des clients.

Pour ce qui est de la qualité du médicament un suivi sévère est maintenu par les entreprises conservées, donc celui-ci n'apparaît qu'après un contrôle rigoureux, et l'industrie pharmaceutique ne peut échapper à cette règle, elle doit répondre aux exigences au cours de toute les étapes de développement d'un nouveau produit. La mise en route de tels types d'examens exige, comme pour la détermination des paramètres biologiques et biochimiques,

Le travail qui nous a été proposé dans le laboratoire de contrôle de qualité de la société BioGalenic s'intitule le contrôle physicochimique de la matière première sulpiride et la gestion des déchets de cette matière après l'analyse.

Cette thèse est composée de six chapitres : chapitre I Généralité sur les médicaments et matières premières, chapitre II Monographie de la matière première sulpiride. Chapitre III traite Les méthodes d'analyse, chapitre IV traite l'analyse de la matière première sulpiride, chapitre V une optimisation sur les meilleurs milieux de solubilité de la matière première sulpiride et Le chapitre VI traite la gestion des rejets après l'analyse de la matière première.

Une partie expérimentale qui traite principalement trois points important : l'analyse physico chimique de la matière première sulpiride selon la pharmacopée européenne 7^{ème} édition et une optimisation sur le choix de milieu de solubilité de la matière première sulpiride, enfin un aperçu sur la gestion de déchets vue le volume important des rejets d'analyse (rejet HPLC, solutions préparées inutilisable après l'analyse ...).

I. CHAPITRE 1 : Généralité sur les médicaments et matières premières.

I.1 Les médicaments

I.1.1 Historique :

Dans un passé lointain, les médicaments étaient préparés à l'aide des substances végétales à partir d'alcaloïdes, animal ou minéral, actuellement, c'est l'industrie pharmaceutique qui prend en charge la fabrication médicaments modernes, d'où une utilisation plus sécurisée.

De plus en plus la science de la préparation des médicaments tente et réussit le plus souvent à copier la nature et précisèrent les molécules [5].

I.1.2 Définition :

Les articles du code de la santé publique présentent le médicament comme : "toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout prouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonction organiques " [5].

I.1.3 L'origine d'un médicament :

I.1.3.1 L'origine animale :

-Extraits de sang humain : fibrinogène, PPSB (prothrombine, procuratorienne, facteurs Stuart et anti-hémophilique B.

-Hormones polypeptidiques extractives : insuline, gonadotrophines.

-Enzymes : trypsine, chymotrypsine.

-Substances diverses obtenues par techniques de "génie génétique" : interféron interleukines, insulines, hormones de croissance, etc.

-Excipients pharmaceutiques : lanoline, axonge [5].

I.1.3.2 L'origine végétale :

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité (on recherche toujours des "principes actifs" dans les recettes de "médecine traditionnelle" ou de façon systématique, dans des extraits végétaux).

Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : comme les alcalins, ex : morphine, papa vérine, etc...
- Les gommes : comme les gommes pour suspension (arabique, adragante).
- Les glycosides : (ils contiennent des sucres dans leur structure chimique) ex : digitoxine, dioxine [5].

1.1.3.3 L'origine synthétique :

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par: synthèse totale ou semi synthèse (antibiotique), les médicaments de synthèse dans les laboratoires de chimie sont de plus nombreux: vitamines, s5rnthèse aspirine, ...etc. [5].

I.2 Les matières premières :

I.2.1 Définition :

On entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments, c'est-à-dire :

- La ou les substances actives ;
- Le ou les excipients ;
- Les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés ». [10]

Une autre définition des matières premières selon les BPF :

« On entend par matière première toute substance utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique à l'exclusion des articles de conditionnement » [16].

I.2.2 Classification :

Les matières premières pharmaceutiques peuvent être classées selon leur fonction comme suite :

1.2.2.1 Le principe actif:

C'est la substance qui donne au médicament ses propriétés thérapeutiques, le principe actif peut être extrait ou issue des travaux complexes menés au laboratoire. Le choix se fera en fonction du mode d'administration et par conséquent de la forme galénique, et des considérations de stabilité (propriétés physico-chimiques) [5].

1.2.2.2 L'excipient:

Les substances auxiliaires sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs elles sont destinées

à la mise en forme de ces préparations ou à y être incorporées. Les substances auxiliaires correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe, d'origine synthétique ou naturelle. Les produits naturels sont utilisés directement ou après avoir subi des transformations chimiques "[2].

Au lieu de l'expression "substances auxiliaires", les termes "excipient ", "véhicule", et "adjuvant" sont aussi utilisés. L'étymologie de ces synonymes permet de préciser la définition ci-dessus :

Véhicule : L'un des buts de l'excipient est transporté le médicament jusqu'au lieu d'adsorption par l'organisme [2].

Adjuvant (aider, seconder, assister) : l'excipient aide le principe actif à jouer son rôle [2].

Excipient (recevoir) : L'excipient reçoit le principe actif [2].

L'excipient est le plus employé car il est d'un usage très courant dans la profession. Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux, ce qui s'explique, d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être les auxiliaires et d'autre part par la variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Ceux -ci sont de trois sortes. Il leur est demandé :

1. De faciliter l'administration des principes actifs:

C'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, etc. mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorant qui fait mieux accepter le médicament par le malade [2].

2. D'améliorer l'efficacité des principes actifs:

C'est le cas d'un excipient pour pommage qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité [2].

3. D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée :

C'est le cas des conservateurs: antiseptiques, antifongiques, et aussi des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH [2].

Ces différents rôles seront précisés pour chaque catégorie d'excipients et propos des formes pharmaceutiques.

De nos jours, ces médicaments couvrent un large éventail de maladie aigues ou chroniques, grave ou bénigne [4].

II. CHAPITRE 2 : Monographie de la matière première sulpiride

II.1 Formule:

De formule brute : $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ et de masse moléculaire: **Mr 347,4**.

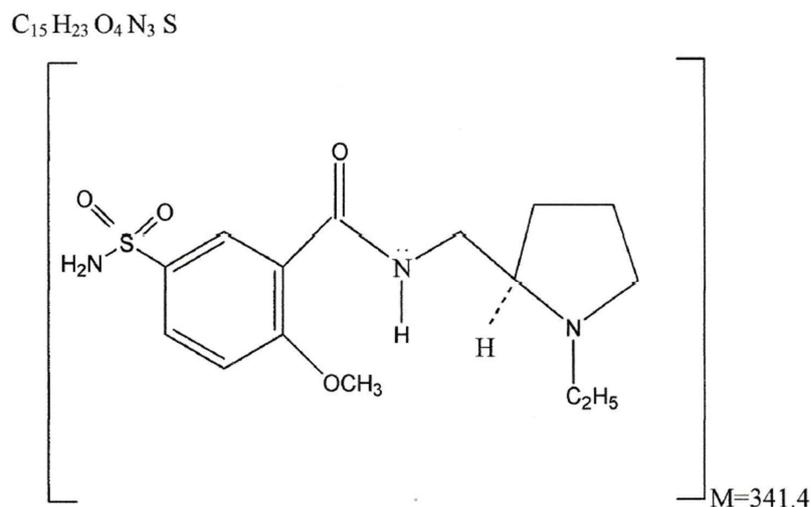


Fig.1: Formule brute du sulpiride [1].

Le sulpiride contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 % de :

(RS)-N-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl) méthyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamide [1].

calculé par rapport à la substance desséchée.

II.2 Caractères:

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. Le sulpiride se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins [1].

II.3 Identification :

Première identification : A, B.

Seconde identification: A, C, D.

A. Le point de fusion du sulpiride est de 177°C à 181 °C.

B. Examinez le sulpiride par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge en comparant avec le spectre obtenu avec le sulpiride SCR. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A des substances apparentées (voir essai) en lumière ultraviolette à 254 nm. La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans une capsule de porcelaine, introduisez 1 mg environ de sulpiride. Ajoutez 0,5 ml d'acide sulfurique R et 0,05 ml de solution de formaldéhyde R.

Examinée en lumière ultraviolette à 365 nm, la solution présente une fluorescence bleue [1].

II.4 Essai :

II.4.1 Aspect de la solution :

Dissolvez 1,0 g de sulpiride dans de l'acide acétique dilué R et complétez à 10 ml avec le même acide. La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 [1].

II.4.2 Substances apparentées :

II.4.2.1 Opérez par chromatographie sur couche mince :

En utilisant une plaque recouverte de gel de silice $HF_{254}R$.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de sulpiride dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 ml de solution à examiner (a) et complétez à 10 ml avec du méthanol R.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de sulpiride SCR dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5mg d'impureté A de sulpiride SCR dans du méthanol R et complétez à 25 ml avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1.0 ml de solution témoin (b) et complétez à 10 ml avec du méthanol R.

Déposez sur la plaque 10 μ l de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée R, de 10 volumes de dioxane R, de 14 volumes de méthanol R et de 90 volumes de chlorure de méthylène R.

Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm pour l'identification C, puis pulvérisez de la solution de ninhydrin R. Chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Examinez à la lumière du jour. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) une tache correspondant à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), elle n'est pas plus intense que la tâche du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 %) [1].

II.4.2.2 Opérez par chromatographie liquide :

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de sulpiride dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 3,0 ml de solution à examiner et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de sulpiride SCR et 10 mg d'impureté B de sulpiride SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- Une colonne d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octylsilylé pour chromatographie R en microparticules sphériques (5 µm).
- Comme phase mobile, à un débit de 1,5 ml/min, un mélange de 10 volumes d'acétonitrile R, de 10 volumes de méthanol R et de 80 volumes d'une solution contenant 6,8 g/l de phosphate monopotassique R et 1 g/l d'octanesulfonate de sodium R, ajustée à pH 3,3 à l'aide d'acide phosphorique R.
- Comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 240 nm.
- un injecteur à boucle.
- Ajustez la sensibilité du système de façon que la hauteur du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) représente au moins 5 % au minimum de l'échelle totale de l'enregistreur. Injectez 10 µl de solution témoin (b).
- L'essai n'est valable que si, dans le chromatogramme obtenu, la résolution entre les 2 pics principaux n'est pas inférieure à 2,5.

Injectez séparément 10 µl de solution à examiner et 10 µl de solution témoin(a).

Continuez la chromatographie pendant 2,5 fois le temps de rétention du sulpiride. S'il apparaît d'autres pics que le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la somme de leur surface n'est pas supérieure à la surface du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 %) [1].

■ Chlorure :

Agitez 1,0 g de sulpiride avec 20 ml d'eau R. Filtré sur verre fritté A 10 ml dur filtrat, ajoutez 5 ml d'eau R.

La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (100 ppm) [1].

■ Fer:

Dans un creuset de silice, calcinez 1,0 g de sulpiride. Reprenez le résidu avec 1 ml d'acide chlorhydrique I M, 3ml d'eau R et 0,1 ml d'acide nitrique R. Chauffez au bain-marie pendant quelques minutes. Transvasez dans un tube à essai. Rincez le creuset avec 4ml d'eau R. Réunissez les liquides et complétez à 10 ml avec de l'eau R. La solution satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm) [1].

■ Métaux lourds :

1,0 g de sulpiride satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 1 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R [1].

■ Perte à la dessiccation :

Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de sulpiride, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 % [1].

■ Cendres sulfuriques :

Déterminé sur 1,0 g de sulpiride, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 % [1].

II.5 Dosage :

Dissolvez 0,250 g de sulpiride dans 80 ml d'acide acétique anhydre R. Titrez par l'acide perchlorique 0,1 M en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie 1 ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 34,14 mg de C₁₅H₂₃N₃O₄S [1].

- Impuretés :

- A. [(2RS)-1-éthylpyrrolidin-2-yl] méthanimine.
- B. R= O-CH₃ : 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoate de méthyle.
- C. R= O- CH₅ : 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoate d'éthyle.
- D. R: OH : acide 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoïque.

E. R : NH₂: 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzami

F. 1-oxyde de 1-éthyl-2-[[(2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoyl) amino] méthyl] pyrrolidine.

G. (RS)-N-[(1 -éthylpynolidin-2-yl) rnéthyl]-2-hydroxy-5-sulfarnoylbenzamide [1].

III. CHAPITRE 3 : Les méthodes d'analyse

III.1 Chromatographie:

III.1.1 Définition :

La chromatographie est un procédé physico-chimique de séparation, au même titre que la distillation, la cristallisation ou l'extraction fractionnée, des constituants d'un mélange homogène liquide ou gazeux. Il s'agit d'un procédé dont l'application est très vaste d'autant plus que beaucoup de mélanges hétérogènes ou sous forme solide peuvent être transformés en phase liquide par emploi d'un solvant (celui-ci apparaît comme un composé supplémentaire du mélange analysé).

Sa mise œuvre peut être décrite comme suit :

1. On place immobilise dans une colonne un solide finement divisé phase stationnaire.
2. On place au sommet de cette colonne un petit volume d'échantillon à séparer.
3. On force l'échantillon au moyen du mobile à traverser la colonne de haut en bas afin d'entraîner son divers constituant. Si les composés du mélange migrent à des vitesses différentes, ils pourront être recueillis séparément.

De toutes les méthodes analytiques instrumentales, la chromatographie est celle qui a le plus grand domaine d'applicabilité e! Par- là elle occupe une position dominante.

Aucun laboratoire d'analyse ne saurait l'ignorer [6].

III.1.2 Les différentes techniques chromatographiques :

La chromatographie se séparant en deux grandes familles : dans l'une le mélange à analyser est traité en phase liquide véhiculé par un liquide ; dans l'autre, il est traité par une phase gazeuse véhiculé par un gaz.

Dans la première famille, on distingue :

- La Chromatographie Liquide-Solide (CLS).
- La Chromatographie Liquide-Liquide (CLL).
- La Chromatographie sur couche mince (CCM).
- La Chromatographie en phase Liquide Haut Performance (CLHP).
- La Chromatographie sur Papier (CP).
- La Chromatographie classique sur colonne (par gravité).
- Dans la deuxième famille, on distingue.

- La Chromatographie Gaz-Liquide (CGL).
- La Chromatographie Gaz -solide (CGS) [7].

III.1.2.1 Chromatographie planaire (CCM) :

III.1.2.1.1 Définition :

La séparation par Chromatographie planaire des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (100-200pm) de la phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium, de quelques centimètre de côté, l'accrochage de la phase stationnaire sur le support est assuré par un liant organique ou minéral introduit en cours de fabrication [6].

III.1.2.1.2 Principe de la CCM:

Lorsque la plaque sur laquelle l'échantillon est placé dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire, chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front de solvant, cette vitesse dépend d'une part, des forces électriques retenant le composant sur la phase stationnaire et d'autre part de sa solubilité dans la phase mobile, les composants se déplacent donc alternativement de la phase stationnaire qui est principalement contrôlée par des phénomènes d'absorption, généralement, en CCM, les substances de faible polarité migrent rapidement que les composants polaires [6].

III.1.2.1.3 Description de l'appareillage :

a- Cuve de CCM :

C'est une chambre de développement à cuve verticale et plaque de CCM, de dimension variée en fonction de la taille des plaques (de 5x5 à 20x20cm).

b- La phase stationnaire :

La couche d'environ 0.25 mm de gel de silice ou d'un autre adsorbant (gel de silice, alumine et cellulose) est fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille d'aluminium.

c- L'échantillon :

On dépose un petit volume (compris entre quelques litres et plusieurs microlitres) de l'échantillon en solution diluée, à environ 1 cm du bord inférieur de la plaque en en trainant les composants de l'échantillon.

d- L'éluant :

Un solvant pur ou un mélange de solvant, il migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants d'échantillon [8].

■ Application de la CCM :

La CCM peut être utilisée pour l'analyse quantitative que qualitative, mais le développement de la chromatographie en phase gazeuse et de la chromatographie liquide à haute pression qui sont des techniques beaucoup plus précises et plus rapides ont rendu leur utilisation plus fréquente [6].

■ Calcul du rapport frontal R_f :

L'interprétation qualitative est effectuée par comparaison entre la distance de migration de l'échantillon (d_{ech}) et celle solvant (d_{solv}), le rapport est donné par l'expression suivante :

$$R_f = d_{ech}/d_{solv}$$

La valeur R_f est toujours inférieure à 1.

Pour calculer le R_f on mesure d'abord la distance d_{solv} . On détermine ensuite les distances d_{ech} . Parcourues par chaque substance durant le développement. Si la tâche est petite, on effectue la mesure à partir de son centre géométrique, si elle est trop grosse, il vaut mieux refaire le chromatogramme en utilisant moins de produit [18].

III.2 Chromatographie à haute performance (HPLC) :

III.2.1 Définition:

L'abréviation HPLC signifie indifféremment chromatographie liquide à haute performance ou à haute pression. L'HPLC a pour objet plus qu'une analyse quantitative que qualitative car il paraît difficilement envisageable de balayer tout l'intervalle de longueurs d'onde accessibles pour détecter n'importe quel produit contenu dans la solution étudiée [3].

III.2.2 Description de l'appareillage :

a- Un réservoir de solvant (éluant) :

Il contient la phase mobile en quantité suffisante, plusieurs flacons d'éluant (solvants de différente polarité) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluant (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables), à l'aide de la pompe doseuse.

b- La pompe :

Elle est munie d'un système de gradient d'effectuer une programmation de la nature du solvant, elle de travailler :

- En mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant.
- En mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant.

Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques ml à plusieurs ml/mn.

c- Injecteurs :

Le type d'injecteur le plus courant consiste en une vanne à bande d'échantillonnage. On introduit d'abord l'échantillon dans une boucle de volume connue, après rotation de la vanne, la phase mobile entraîne l'échantillon en tête de colonne.

d- La colonne:

La colonne est un tube construit dans un matériau le plus possible inerte aux produits chimiques, souvent en inox ou en verre, sa direction est constante, de diamètre compris entre 4 et 20 mm pour des longueurs généralement de 15 à 30 cm. Au-delà, les importantes pertes de charges exigeraient des pressions de liquide beaucoup trop élevées.

e- La phase stationnaire:

- La phase normale :

Est constituée de gel de silice, ce matériau est très polaire, il faut donc utiliser un éluant apolaire, ainsi lors de l'injection d'une solution, les produit polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête.

- La phase inverse :

Est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes de 8 à 18 atomes

(C8 et C18). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire (ACN, MeOH,

H₂O). Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier.

Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la quantité de la séparation est donc maintenue constante.

f. La phase mobile :

L'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétentions des solutés, la polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux principales situations de :

- Si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite phase normale.
- Si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de retentions K des composés.

Les silices greffées conduisent en général à une perte importante de polarité, avec une phase greffée, l'ordre d'élution est opposé à celui auquel on est habitué avec les phases normales. Ainsi avec un éluant polaire, un composé polaire migre plus vite qu'un composé apolaire. Dans ces conditions les hydrocarbures sont fortement retenus, on réalise des gradients d'élution au cours de la séparation la polarité de l'éluant (ex : mélange eau/acétonitrile dont la concentration en acétonitrile va en croissant au cours de l'éluant).

On peut, en mélangeant plusieurs solvants, ajuster le pouvoir d'élution de la phase mobile.

g- Détecteur UV/ Visible :

Il mesure l'adsorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne, l'énergie opérée à longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixée par l'opérateur. La lampe deutérium est utilisée pour des longueurs d'onde variant de 190 - 350 nm et la lampe à vapeur de mercure est utilisée à la longueur d'onde non variable de 254 nm. Pour que ce type de détecteur soit utilisable, il faut que :

- Le produit à détecter absorbe la lumière à longueur d'onde accessible et que son coefficient d'absorption soit suffisamment grand.
- La phase mobile n'absorbe pas la lumière à la longueur d'onde choisie par l'opérateur [6].

III.2.3 Principe de fonctionnement d'HPLC :

Un liquide appelé phase mobile parcourt un tube appelé colonne. Cette colonne peut contenir un support solide poreux ou non appelé stationnaire. Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange, appelées généralement les solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne. De ce phénomène appelé rétention il résulte que les constituants du

mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement différentes.

Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. Dans des conditions chromatographiques données, le « temps de rétention » (temps au bout duquel un composé est élué que la colonne et détecté) caractérise qualitativement une substance. L'amplitude de chaque pic, ou encore l'aire limitée par le pic et la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté [9].

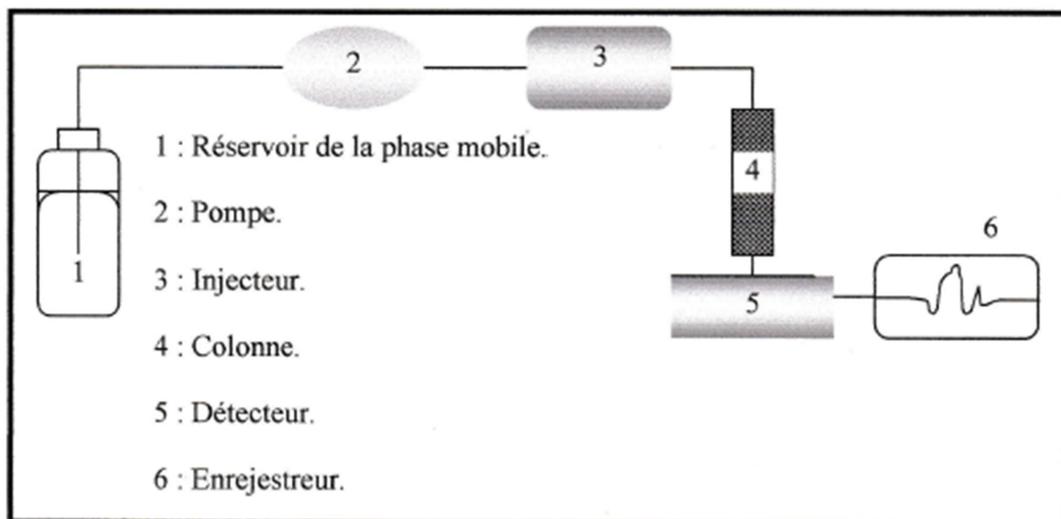


Fig.2: Schéma représentatif du principe de fonctionnement d'une HPLC [9].

Une bonne séparation se traduira par la séparation distincte des pics correspondant à chacun des produits.



Un chromatogramme doit être parfaitement reproductible.

La composition de la phase mobile est un paramètre particulier à l'HPL,

Il faut donc préciser pour chaque analyse :

- Le type de colonne : marque, nature, diamètre, longueur, support...
- La nature de l'éluant : solvant, si c'est un mélange, préciser sa composition, débit, mode de détection.

La qualité injectée, le début de f injection sur le chromatogramme, la sensibilité du détecteur etc... [6].

III.3 La spectrophotométrie :

III.3.1 Définition :

L'analyse spectrophotométrique est fondée sur l'étude du changement d'absorption de la lumière par un milieu, en fonction de la variation de la concentration d'un constituant, on détermine la concentration d'une substance en mesurant l'absorption relative de la lumière par rapport à celle d'une substance de concentration connue.

En analyse spectrophotométrique, on utilise une lumière sensiblement mono chromatique, ces méthodes d'analyses sont intéressantes, car permettent de travailler sur des quantités de substances et sont non destructives vis-à-vis de l'échantillon.

Elle s'applique à un très grand nombre de dosage [10].

III.3.2 La spectrophotométrie dans l'UV/ Visible :

Le domaine du spectre ultraviolet utilisable en analyse s'étend environ de 190 nm à 400 nm. Le domaine du spectre visible s'étend environ de 400nm à 800nm [10].

III.3.2.1 Les éléments constituant un spectrophotomètre UV/Visible :

Les spectrophotomètres UV/Visible comportent basiquement une source de rayonnement et un dispositif de réception associé à un dispositif de restitution de la lumière [10].

III.3.2.1.1 Application qualitative et quantitative :

a- Application qualitative :

Les spectres UV fournissent généralement moins de renseignements sur la structure moléculaire des composés comparés aux spectres d'infrarouge, néanmoins, on les utilise soit pour une confirmation grâce à la comparaison avec les spectres des références [11].

b- Application quantitative :

L'UV- Visible est utilisé principalement sur des applications quantitatives, utilisant la « LOI DE BEER- LAMBERT » [11].

IV. CHAPITRE 4 : Analyse de la matière première sulpiride

IV.1 Analyse de la matière première:

Le sulpiride contient au minimum 98.5% et au maximum l'équivalent de 101% de :

(RS)- N- (1-éthylpyrrodin-2-yl) méthyl)-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

Les appareils utilisés sont :

- BALANCE (A8204-s.METTERTOLDO).
- AGITATEUR MAGNETIQUE -PLAQUE CHAUFFANTE.
- FUSIOMETRE (ELECTROTHERMAL I A9300).
- FOUR A CALCINATION (FURACE 1300).
- PH/CONDUCTIVIMETRE (CYBER SCAN PC 510).
- HPLC-MERCK HITACH

IV.2 Caractères de la matière première Sulpiride:

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

IV.3 Solubilité de la matière première Sulpiride:

Pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol 96% et dans le chlorure de méthylène.

Le sulpiride se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IV.4 Identification:

IV.4.1 Par point de fusion :

Le point de fusion de sulpiride est de 177°C à 181°C.

Analyse:

Après l'introduction d'une quantité suffisante de sulpiride (matière première) dans un tube capillaire et formé une colonne compacte de 6mm, on chauffe le fusiomètre et on introduit le tube.

La température à laquelle la dernière goutte passe à l'état liquide sera ensuite notée.

Cette opération doit être répétée deux fois au minimum et le calcul de résultat se fait en prenant en compte la moyenne des deux lectures.

On note la température initiale de fusion et finale (quand la poudre est complètement transformée en liquide).

- **Présentation des résultats :**

Lecture 1: $T_f=179.7^{\circ}\text{C}$

Lecture 2: $T_f=179.6^{\circ}\text{C}$

- **Interprétation des résultats :**

Soit T_f la température de fusion du sulpiride.

$$T_f(\text{moy}) = (179.7 + 179.6)/2 = 179.6^{\circ}\text{C}.$$

Le résultat du lot étudié est dans l'intervalle prescrit, donc la substance est conforme à la norme.

IV.4.2 Par Chromatographie sur couche mince « CCM » :

On examine les chromatogrammes obtenus dans l'essai -A- des substances apparentes (voire essai) en lumière ultraviolette à 254 nm.

- **Présentation des résultats:**

La tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner -b- (solution de sulpiride diluée dans le méthanol R) est semblable quant à sa position et ses dimensions obtenues avec la solution témoin (a) (solution de Sulpiride SCR (REF : S2190000 [1]) diluée dans le méthanol).

- **Interprétation des résultats :**

Les spots trouvés satisfont les descriptions de la monographie de sulpiride.

IV.4.3 Examen en lumière ultraviolette :

- **Présentation des résultats:**

On introduit 1mg de sulpiride on ajoute 0.5ml acide sulfurique et 0,05ml de solution formaldéhyde R et on examine en lumière ultraviolette à 365nm.

- **Interprétation des résultats :**

Après l'examen à 365 nm, la solution présente une fluorescence bleue.

Le résultat obtenu satisfait à la description de la monographie.

IV.5 Essai:

IV.5.1 Aspect de la solution :

On dissolvé 1.00 g de sulpiride dans l'acide acétique dilué R et on complète à 10ml avec le même acide.

On prépare la solution témoin J_6 , à partir de la solution J (jaune) composée de 2.4ml de solution jaune, de 0.6ml de solution rouge à 100g/l de d'acide chlorhydrique.

On prélève 1.25ml de J (jaune), et on ajoute 23.75ml d'acide chlorhydrique à 100g/l de HCL.

Donc la solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 .

IV.5.2 Substances apparentées:

A/ On opère par chromatographie sur couche mince :

En utilisant une plaque recouverte de gel de silice $HF_{254}R$.

■ Préparations des solutions

➤ Solution à examiner (a):

On dissolvé 0.2 g de sulpiride dans le méthanol et on complète à 10 ml avec le même solvant.

➤ Solution à examiner (b) :

On prélève 1ml de solution à examiner (a) et on complète à 10 ml avec du méthanol R.

➤ Solution témoin (a) :

On dissolvé 20 mg de sulpiride SCR (REF : S2190000 [1]) dans du méthanol R et on complète à 25 ml avec le même solvant.

➤ Solution témoin (b) :

On dissolvé 5 mg d'impureté A de sulpiride SCR dans du méthanol R et on complète à 25 ml avec le même solvant.

➤ Solution témoin (c) :

On prélève 1.0 ml de solution témoin (b) et on complète à 10 ml avec du méthanol R.

■ **Préparation de la phase mobile (l'éluant) :**

Dans une ampoule à décanter on mélange 2 volumes (2 ml) d'ammoniaque, 10 volumes (10 ml) de dioxane R, 14 volumes (14 ml) de méthanol et 9 volumes (90 ml) de dichlorométhane. Une fois que la solution est bien agitée elle est transférée à la cuve chromatographique et immédiatement recouverte, afin que l'atmosphère dans la cuve reste saturée en vapeurs d'éluant pendant un certain temps.

On dépose par la suite séparément sur la plaque 10 µl de chaque solution à l'aide d'une micro seringue.

On laisse sécher la plaque à l'air et on l'examine en lumière UV à 254 nm pour l'identification (B) (solution de sulpiride diluée dans le méthanol R).

Puis on pulvérise la solution de ninhydrine R sur la plaque et on la chauffe à 100-105°C pendant 15 minutes, et finalement la plaque est examinée à la lumière du jour.

- **Présentation des résultats:**

Il apparaît dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) une tache correspondant à la tâche principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

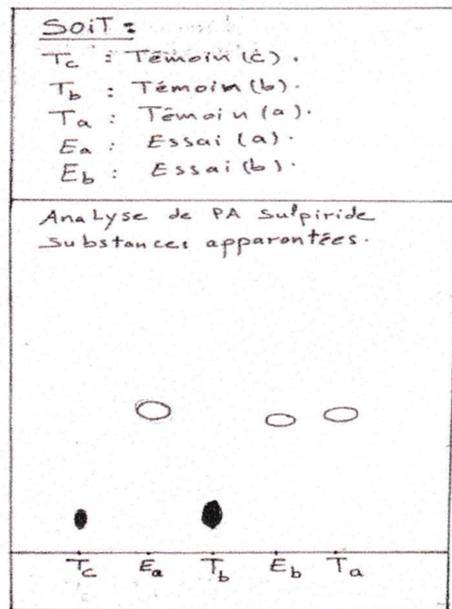


Fig.3: Plaque CCM pour les substances apparentées

- **Interprétation des résultats :**

Les spots satisfont les descriptions dans la monographie de sulpiride.

B/ On opère par chromatographie liquide HPLC :

■ **Préparation de la phase mobile :**

La phase mobile est préparée on effectuant le mélange suivant :

- ➔ 10 volumes d'acétonurile.
- ➔ 10 volumes de méthanol R.
- ➔ 80 volumes d'une solution contenant :
 - 6.8 g/l de phosphate mono-potassique R ;
 - 1 g/l d'octanesulfonate de sodium R.

Ajustée à pH: 3.3 à l'aide d'acide phosphorique. Le volume total utilisé est de 1 litre.

■ **Préparation des solutions:**

➤ **Solution à examiner :**

On dissolvé 0.1 g de sulpiride dans peu de la phase mobile et puis on complète à 100 ml avec la même phase mobile.

➤ **Solution témoin (a) :**

On prélève 3ml de solution à examiner et on complète le volume à 100 ml par la phase mobile, on prélève 1 ml de la solution ainsi formée et on complète à 10 ml avec la même phase mobile.

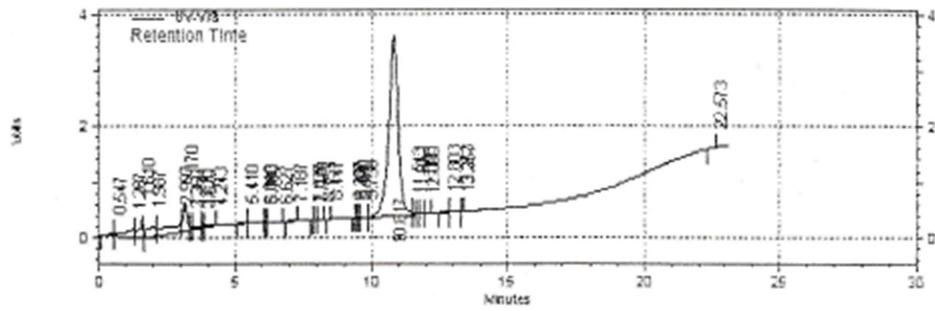
➤ **Solution témoin (b) :**

On dissout 10mg de sulpiride SCR (standard) et 10mg d'impureté B de sulpiride SCR dans la phase mobile et on complète à 100 ml avec la même phase mobile.

Quand on ajuste la sensibilité du système on injecte 10 µl de la solution témoin (b) puis on injecte séparément 10 µl de solution à examiner et 10 µl de la solution témoin (a), on continue la chromatographie pendant 2.5 fois le temps de rétention du sulpiride.

- **Présentation des résultats:**

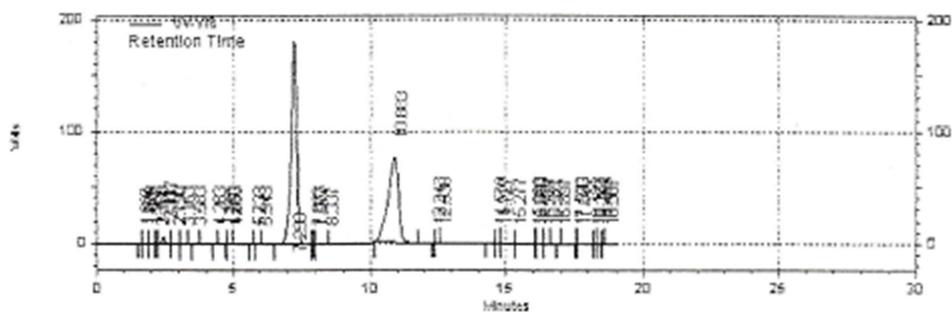
D'après les chromatogrammes obtenus (figures 2, 3 et 4) la résolution entre les deux pics obtenus avec la solution témoin (a) et témoin (b) est inférieure à 2.5 (selon la monographie).



UV-VIS Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
0.547	3434	0.80	208	1.00
1.287	16546	3.85	629	3.03
1.610	13704	3.19	1668	8.04
1.987	16764	3.90	704	3.39
2.997	26844	6.25	695	3.35
3.170	18064	4.21	2026	9.76
3.360	1620	0.38	296	1.43
3.710	3958	0.92	186	0.90
3.820	576	0.13	146	0.70
4.243	1519	0.35	51	0.25
5.410	787	0.18	55	0.27
6.043	1033	0.24	58	0.28
6.100	113	0.03	36	0.17
6.627	660	0.15	43	0.21
7.187	618	0.14	55	0.27
7.827	217	0.05	64	0.31
7.910	121	0.03	34	0.16
8.153	222	0.05	33	0.16
8.447	173	0.04	46	0.22
9.327	67	0.02	28	0.13
9.420	110	0.03	36	0.17
9.500	113	0.03	35	0.17
9.750	400	0.09	43	0.21
10.817	316333	73.68	12935	62.34
11.543	1038	0.24	165	0.80
11.673	824	0.21	119	0.57
11.890	769	0.18	100	0.48
12.060	832	0.19	72	0.35
12.803	483	0.11	37	0.18
13.273	740	0.17	50	0.24
13.357	83	0.02	41	0.20
22.573	526	0.12	56	0.27

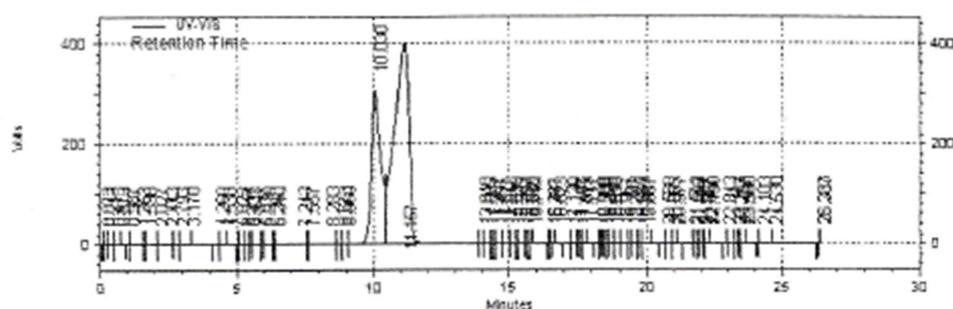
Fig.4: Chromatogramme : Solution témoin (a)



UV-VIS Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1.607	2350	0.01	676	0.06
1.770	4557	0.02	372	0.04
1.957	4444	0.02	415	0.04
2.160	799	0.00	174	0.02
2.447	161046	0.84	25411	2.40
2.790	5113	0.03	599	0.06
3.163	1999	0.01	268	0.03
3.583	1249	0.01	194	0.02
4.283	187	0.00	33	0.00
4.760	65	0.00	29	0.00
4.853	209	0.00	44	0.00
5.733	164	0.00	41	0.00
5.943	222	0.00	53	0.01
7.233	10574502	55.17	726986	68.55
7.883	368	0.00	101	0.01
7.977	139	0.00	46	0.00
8.337	1228	0.01	88	0.01
10.883	8400085	43.82	304043	28.88
12.343	63	0.00	24	0.00
12.530	122	0.00	23	0.00
14.570	735	0.00	67	0.01
14.727	634	0.00	89	0.01
15.277	2398	0.01	80	0.01
15.983	2174	0.01	55	0.01
16.050	242	0.00	69	0.01
16.327	822	0.00	79	0.01
16.527	439	0.00	45	0.00
16.897	92	0.00	22	0.00
17.520	64	0.00	31	0.00
17.593	50	0.00	24	0.00
18.123	842	0.00	42	0.00
18.287	227	0.00	43	0.00

Fig.5: Chromatogramme : Solution témoin (b)



UV-VIS Results

Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
0.073	157	0.00	40	0.00
0.243	181	0.00	38	0.00
0.473	326	0.00	39	0.00
0.673	291	0.00	36	0.00
0.987	1955	0.00	128	0.00
1.353	24080	0.03	1027	0.04
1.590	5440	0.01	1408	0.05
2.027	36522	0.04	1380	0.05
2.443	36885	0.04	1901	0.07
2.793	10648	0.01	829	0.03
3.170	15459	0.02	1379	0.05
4.260	207	0.00	37	0.00
4.530	503	0.00	55	0.00
5.023	69	0.00	28	0.00
5.217	401	0.00	57	0.00
5.337	305	0.00	49	0.00
5.433	184	0.00	29	0.00
5.837	537	0.00	53	0.00
5.910	126	0.00	46	0.00
6.260	742	0.00	66	0.00
6.340	223	0.00	58	0.00
7.243	34117	0.04	2111	0.07
7.557	212	0.00	56	0.00
8.283	21419	0.02	1052	0.04
8.673	937	0.00	115	0.00
8.850	427	0.00	51	0.00
10.030	29122407	31.88	1228511	43.00
11.157	61980411	67.85	1610514	56.37
13.910	7861	0.01	746	0.03
14.093	8066	0.01	648	0.02
14.307	3682	0.00	529	0.02
14.457	2912	0.00	456	0.02

14.677	5244	0.01	437	0.02
14.843	6591	0.01	406	0.01
15.020	3529	0.00	365	0.01
15.223	1623	0.00	279	0.01
15.397	1832	0.00	188	0.01
15.570	372	0.00	86	0.00
15.650	241	0.00	62	0.00
15.743	172	0.00	43	0.00
16.387	59	0.00	32	0.00
16.447	66	0.00	14	0.00
16.623	120	0.00	29	0.00
17.130	650	0.00	63	0.00
17.407	599	0.00	58	0.00
17.477	193	0.00	42	0.00
17.613	167	0.00	51	0.00
17.747	151	0.00	30	0.00
18.200	199	0.00	39	0.00
18.323	238	0.00	58	0.00
18.393	168	0.00	38	0.00
18.550	98	0.00	35	0.00
18.610	185	0.00	32	0.00
18.967	465	0.00	67	0.00
19.207	981	0.00	81	0.00
19.343	402	0.00	74	0.00
19.563	459	0.00	65	0.00
19.643	102	0.00	41	0.00
19.747	224	0.00	46	0.00
19.867	585	0.00	49	0.00
20.580	398	0.00	49	0.00
20.803	321	0.00	38	0.00
20.977	372	0.00	54	0.00
21.573	895	0.00	63	0.00
21.693	230	0.00	46	0.00
21.887	202	0.00	50	0.00
21.977	279	0.00	59	0.00
22.087	158	0.00	58	0.00
22.190	364	0.00	66	0.00
22.843	131	0.00	38	0.00
23.143	342	0.00	52	0.00
23.267	291	0.00	45	0.00
23.407	80	0.00	32	0.00
23.560	177	0.00	32	0.00
24.103	164	0.00	41	0.00
24.530	594	0.00	35	0.00
26.283	75	0.00	36	0.00
26.337	38	0.00	19	0.00

Totals	91348318	100.00	2857105	100.00
--------	----------	--------	---------	--------

Fig.6: Chromatogramme : solution à examiner.

- **Interprétation des résultats :**

Le chromatogramme de la solution témoin (b) montre un seul pic de hauteur égal à 304043 et le chromatogramme de la solution témoin (a) montre un seul pic de hauteur égal 12935, la résolution entre les deux pics égal 2.35. Cette valeur est effectivement inférieure à 2.5.

La somme des surfaces des pics qui apparaissent avec la solution à examiner est égal à 95776. Cette valeur est effectivement inférieure à la surface de pic de la solution témoin (a) de surface égale à 316333.

Les résultats obtenus satisfont donc les descriptions dans la monographie de sulpiride.

• **Chlorure :**

On pèse 1g de sulpiride, on ajoute 20ml d'eau R après l'agitation magnétique, on filtre le mélange sur verre fritté.

➤ **Préparation de l'essai :**

- Le filtrat10ml.
- L'eau5ml.

La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (100 PPM):

- Solution prescrite 15ml.
- L'acide nitrique dilué R1ml.

On verse le mélange dans un tube contenant 1ml de la solution de nitrate d'argent R2.

On examine la couleur des solutions dans les tubes à essai et témoin sur fond noir pour bien remarquer la différence.

➤ **Préparation de témoin :**

On prépare le témoin dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 10ml de solution à 100ppm de chlorures R et de 5 ml d'eau R.

- **Présentation des résultats:**

Après 5 minutes à l'abri de la lumière, on observe que l'essai présente une opalescence qui n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

- **Interprétation des résultats :**

La matière première sulpiride contient une quantité de chlore acceptable, donc la quantité des chlorures est conforme à la norme.

• **Fer :**

Dans un creuset de silice, on calcine 1g de sulpiride sur une plaque chauffante de 105°C, et puis dans un four de 700°C.

➤ **Préparation de l'essai :**

On reprend le résidu avec un mélange :

- L'acide chlorhydrique IM.....1ml.
- L'eau R 3ml.
- L'acide nitrique.....0.1ml.

On chauffe la solution ainsi formée au bain marie pendant quelques minutes, on transverse dans un tube à essai, puis on rince le creuset avec 4ml d'eau R.

Les fractions sont réunies et complétées à 10ml avec de l'eau R.

La solution satisfait à l'essai limite "2" de Fer.

- La solution prescrite.....10ml.
- L'acide citrique R à 200g/l.....2ml.
- L'acide Thio glycolique R..... 0.1ml.

On mélange le tous et on calcine avec de l'ammoniaque R, puis on complète à 20ml avec l'eau R.

➤ **Préparation de témoin :**

On prépare le témoin dans les mêmes conditions, sn utilisant un mélange de 10ml de solution à 10 PPM de Fer R.

- **Présentation des résultats:**

Après 5 minutes, on observe une coloration rose de la solution à examiner qui n'est pas plus intense que celle de témoin.

- **Interprétation des résultats :**

La matière première sulpiride contient une quantité de métaux lourds acceptable, donc la quantité de fer est conforme à la norme.

• **Perte à la dessiccation :**

Après avoir pesé une quantité de 1g de sulpiride, on place le contenu dans l'étuve à 100-105°C, et on poursuit la calcination dans un four à 700°C pendant 3 heures.

- **Présentation des résultats:**

-Le poids de creuset avec le sulpiride avant la dessiccation est égal à 18.0267g (P avant).

-Le poids de creuset avec le sulpiride après la dessiccation est égal à 18.0250g (P après).

On calcule le taux perte à la dessiccation :

➔ Pour 1g de sulpiride : $P \text{ avant} - P \text{ après} = 0.0017\text{g}$

➔ Pour 100g de sulpiride : $(100\text{g} \times 0.0017\text{g}) / 1\text{g} = 0.17\text{g}$

Le taux de perte à la dessiccation est de 0.17%.

- **Interprétation des résultats :**

Le taux d'humidité est inférieur à 5%, il est conforme à la norme.

• **Cendres sulfuriques :**

Le taux des cendres sulfuriques est inférieur à 0.1%, il est acceptable puisque sa valeur est conforme à la norme.

IV.6 Dosage potentiométrique de la matière première " sulpiride " :

Dans cette étude on détermine le titre de la matière première sulpiride. On dissout 0.259 de sulpiride dans 80ml d'acide acétique anhydre R, on titre par l'acide perchlorhydrique 0.1N.

- **Résultats :**

Tableau I: Les valeurs de potentiel et de volume de l'acide perchlorique.

Volume	0	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75	2
mv	344,5	345	345,8	346,3	347	347	347,3	348	349

2,25	2,5	3	3,25	3,5	3,75	4	4,25	4,5	5
350,3	351,3	353,4	354	355	356,3	357	358	359	360,3

5,25	5,5	5,75	6	6,25	6,5	6,75	7	7,2	7,25
365	367	369	372	375	379	381	384	390	403

7,3	7,5	7,75	8	8,25	8,5	8,75	9
412	416	417	418	419	419,2	419,5	419,8

Le volume de l'acide perchlorique nécessaire au changement brusque de potentiel est:

$$V_{\text{acide perchlorique}} = 7.25 \text{ ml (Fig.7)}$$

Soit T le titre du sulpiride :

$$T = \frac{V_{\text{acide perchlorique}} * 34.14}{\text{Prise d'essai}} * 100$$

$$T=99,006\text{g}/100\text{ml}$$

Le titre trouvé est dans l' intervalle de la norme qui est de 98,5% à 101%.

- **Interprétation :**

Le titre trouvé est dans l' intervalle de la norme qui est de 98,5 % à 101.0% (Fig.7).

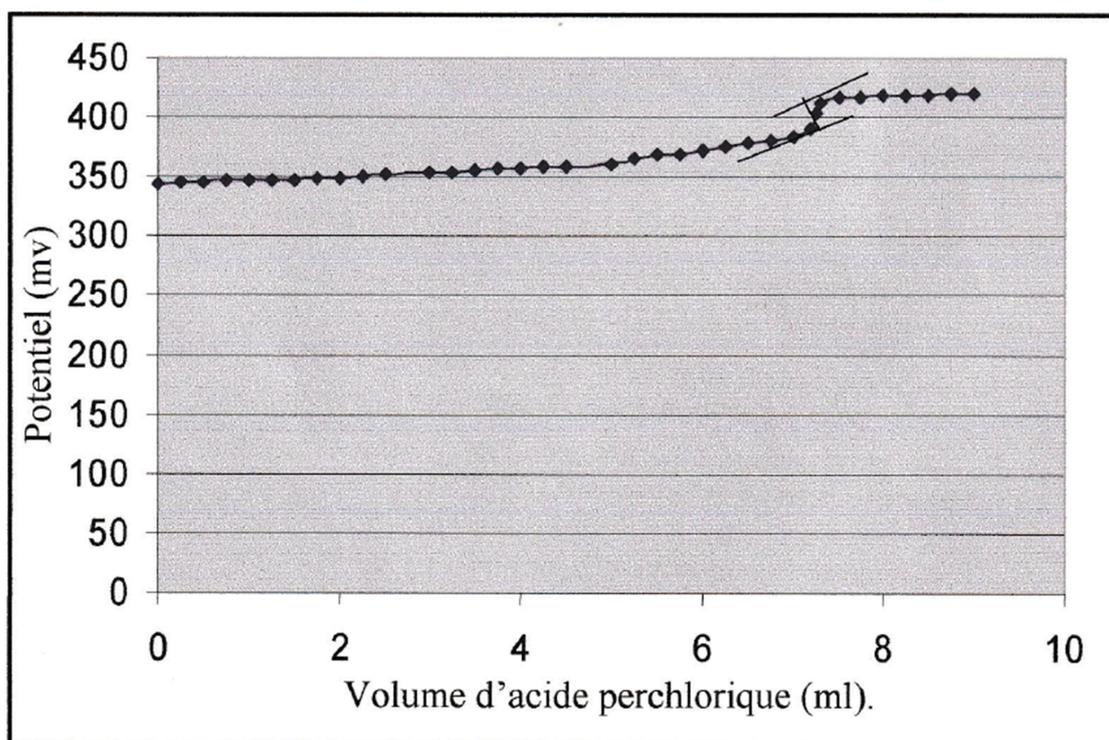


Fig.7: Courbe de dosage de la matière première sulpiride.

➤ **Conclusion:**

Les résultats de l'analyse de la matière première sulpiride sont conformes puisque les valeurs trouvées des paramètres effectués lors des analyses sont dans l'intervalle de la norme selon la monographie.

V. CHAPITRE 5 : Optimisation des milieux de solubilité de la matière première sulpiride

V.1 Effet de solvant :

Dans une fiole de 100ml, on pèse 0.5 g sulpiride et on complète le volume par les solvants suivants :

■ Solvants organiques :

- Méthanol.
- Dichlorométhane.
- Acétonitrile.
- Acétate d'éthyle.

■ Solvants aqueux :

- Hydroxyde de sodium (0.1N).
- Hydroxyde de potassium (0.1N).
- Carbonates de sodium (0.1N).
- Acide chlorhydrique (0.1N).
- Acide phosphorique (0.1N).

➤ Résultats :

Après la lecture par l'UV / Visible (figure 8 : a, b) :

V.1.1 Solvants organiques:

Tableau II : Valeurs des absorbances de la matière première sulpiride dans des solvants organiques.

Solvant	Dichlorométhane	Méthanol	Acétonitrile	Acétate d'éthyle
Absorbance	0,376	0,688	0,497	0,235

V.1.2 Solvants aqueux:

Tableau III: Valeurs des absorbances de la matière première sulpiride dans des solvants aqueux.

Solvant	Hydroxyde de sodium	Hydroxyde de potassium	Carbonates de sodium	Acide chlorhydrique	Acide phosphorique
Absorbance	0,665	0,646	0,294	0,725	0,700

- **Interprétation :**

Les milieux aqueux acides ou basiques sont des bons solvants pour la matière première sulpiride car celui-ci peut jouer double rôle par sa fonction acide et basique.

V.2 Effet du temps :

V.2.1 Avec un acide minéral :

Dans une fiole de 100ml, on pèse 0.2g sulpiride et on complète le volume avec de l'HCl (0.05N).

On prélève 12.5ml de solution, et on effectue une dilution avec de l'eau à 250ml.

On effectue des lectures par l'UV-Visible pendant une durée de temps.

- **Résultats :**

Après la lecture par UV/Visible (figure 8.c), les résultats sont rassemblés dans le tableau 18:

Tableau IV: Valeurs des absorbance de solution de la matière première sulpiride dans l'HCL au cours du temps.

Temps	0 mn	30 mn	1 h	2 h	3 h	3ème jour	4ème jour	5ème jour	6ème jour	7ème jour	10ème jour
Absorbance	0,72	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,72	0,72	0,72	0,72	0,71

V.2.2 Avec un hydroxyde alcalin :

Dans une fiole de 100ml, on pèse 0.2g sulpiride et on complète le volume avec de KOH (0.05N).

On prélève 12.5ml de solution, et on effectue une dilution avec de l'eau à 250ml.

On effectue des lectures par l'UV /Visible pendant une durée de temps.

- **Résultats :**

Après la lecture par UV/Visible (figure28.d), les résultats sont rassemblés dans le tableau 19.

Tableau V: Les valeurs des absorbances de solution de la matière première sulpiride dans KOH au cours de temps.

Temps	0 mn	30 mn	1 ^{ier} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	7 ^{ème} jour
Absorbance	0,63	0,62	0,64	0,64	0,65	0,65	0,69

- Interprétation :

La matière première sulpiride ne se dégrade pas au cours du temps en présence de HCl par contre cette dégradation apparaît légèrement dans le cas de KOH à partir du 7^{ème} jour.

C'est pour cette raison qu'on évite la dissolution de cette matière première dans le KOH.

V.3 Effet de la température:

V.3.1 Avec un acide minéral :

Dans une fiole de 100ml, on pèse 0.2g sulpiride et on complète à 100ml avec de l'HCL (0.05N).

On prélève 5ml de solution, et on effectue une dilution avec de l'eau à 100ml.

On prélève sept échantillons de cette solution, on applique sur ces échantillons une variation de la température.

- Résultats :

Après la lecture par UV/Visible (figure 8.e), les résultats sont rassemblés dans le tableau 20 :

Tableau VI: Valeurs des absorbances de solution de la matière première sulpiride dans HCL sous l'augmentation de la température.

Température (°C)	25	30	35	37	40	45	50	55	60	65	70
Absorbance	0,719	0,714	0,709	0,703	0,702	0,7	0,678	0,719	0,699	0,693	0,699

V.3.2 Avec un hydroxyde alcalin :

Dans une fiole de 100ml, on pèse 0.2g sulpiride et on complète à 100ml de KOH (0.05N).

On prélève 5ml de solution, et on effectue une dilution avec de l'eau à 100ml.

On prélève sept échantillons de cette solution, on applique sur ces échantillons une variation de la température.

- Résultats :

Après la lecture par [UV/Visible (figure 8.f), les résultats sont rassemblés dans le tableau 21 :

Tableau VII: Valeurs des absorbances de solution de la matière première sulpiride dans KOH sous l'augmentation de la température.

Température (°C)	25	30	35	37	40	45	50	55	60	65	70
Absorbance	0,652	0,659	0,651	0,645	0,643	0,645	0,645	0,623	0,625	0,622	0,619

- Interprétation :

La matière première sulpiride ne dégrade pas avec l'augmentation de la température quel que soit le milieu de dissolution un acide minéral ou un hydroxyde alcalin.

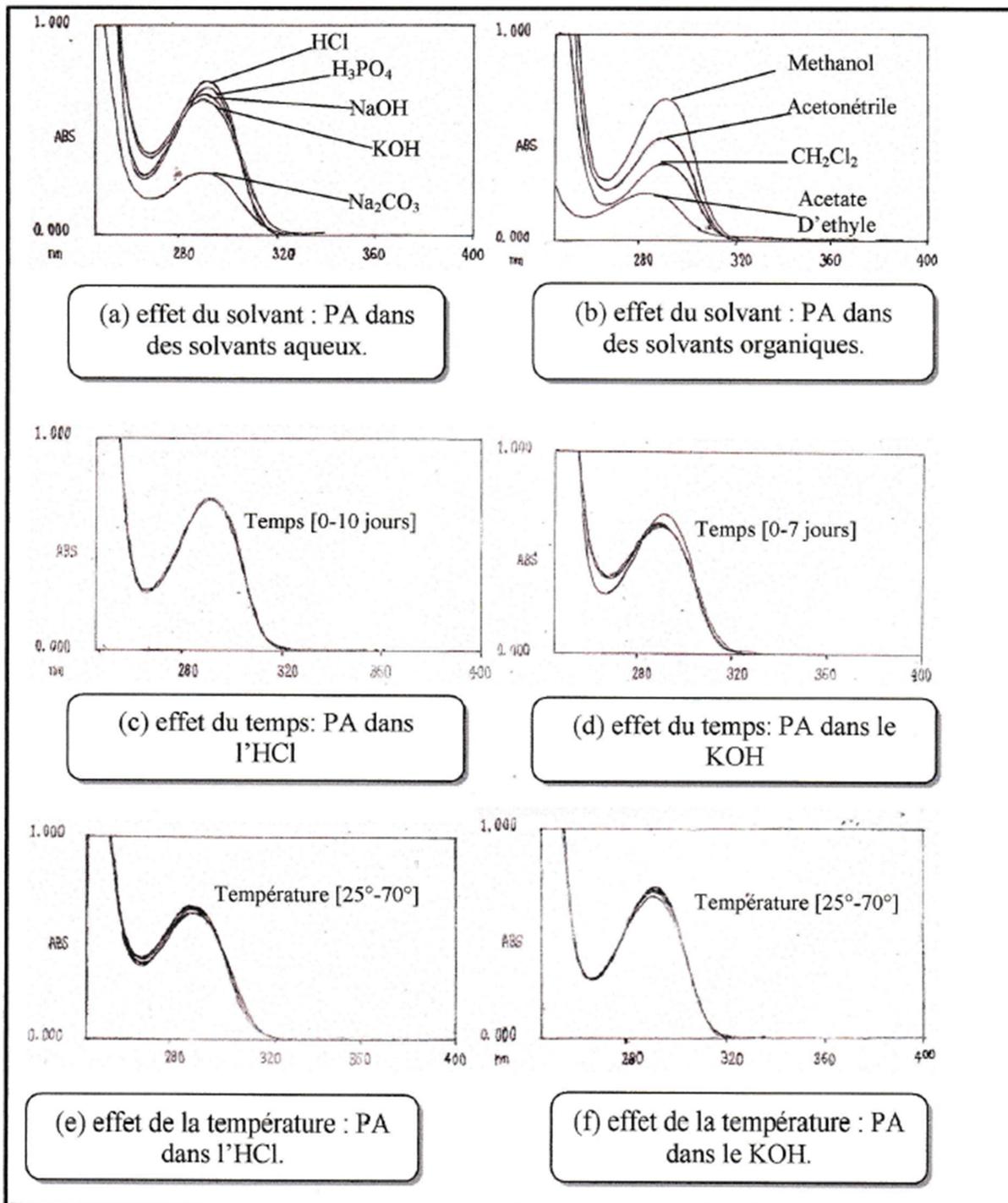


Figure 8: (a, b, c, d, e et f) Spectres UV pour la stabilité chimique du PA.

VI. CHAPITRE 6 : Gestion des déchets

la question qui s'impose quelle est le sort de ces ses rejets est ce que on les mettre dans les leviers et dans ce cas est ce que cet effet n'a pas d'influence sur l'environnement et sur la santé humaine, la réponse de nos question résume dans la procédure interne de la société BioGalenic .

VI.1 Objet :

Cette procédure a pour objet de définir la stratégie adoptée par Biogalinic quant à l'élimination des déchets générés par les différents services : production, laboratoire de contrôle qualité, magasin de stockage. Dans un but de promouvoir l'optimisation de la gestion des déchets dangereux et effluents toxiques et sa mise en adéquation avec les normes internationales [8] [13], et les meilleurs pratiques tout en respectant la législation en vigueur pour préserver l'environnement.

VI.2 Domaine d'application :

Cette procédure est applicable :

- Aux déchets générés par la production,
- Aux produits périmés,
- Aux articles de conditionnements non conformes, sans possibilité de les retourner aux fournisseurs.
- Aux matières premières avariées (si l'accord avec le fournisseur prévoit des traitements pareils).
- Aux déchets issus du LCQ.
- Aux déchets issus du magasin de stockage.

VI.3 Document en vigueur :

- Demande de destruction.
- Registre de déchets (spécifique pour chaque service).
- Bordereau d'enlèvement IMP86102.
- Convention d'élimination des déchets [16].

VI.4 Définitions/Abréviations:

VI.4.1 Déchet :

Un déchet est défini comme tout résidu d'un processus de production, de transformation ou d'utilisation, toute substance, matériau ou produit abandonné que son détenteur destine à l'abandon.

VI.4.2 Environnement :

C'est le milieu dans lequel un organisme fonctionne, incluant l'air, l'eau, la terre, les ressources naturelles, la flore, la faune, les êtres humains et leur interrelation.

VI.4.3 Déchets organiques :

La fraction des déchets qui est constituée de matières organiques biodégradables d'origine native ou dérivée.

VI.4.4 Biodégradable :

Il s'agit de tout déchet pouvant subir une décomposition en anaérobie ou en aérobie.

VI.4.5 Déchets inertes :

Sont les déchets qui ne subissent aucune modification physique, chimique ou biologique importante. Les déchets inertes ne se décomposent pas, ne brûlent pas et ne produisent aucune autre réaction physique ou chimique, ne sont pas biodégradables.

VI.4.6 Incinération :

Méthode de traitement thermique des déchets (technique de transformation par l'action du feu) qui consiste en une combustion (technologie et température variant selon la nature du déchet).

VI.4.7 Décharge public :

Lieu public dans lequel on regroupe traditionnellement les déchets et ordures ménagères.

VI.4.8 Déchet à risque infectieux :

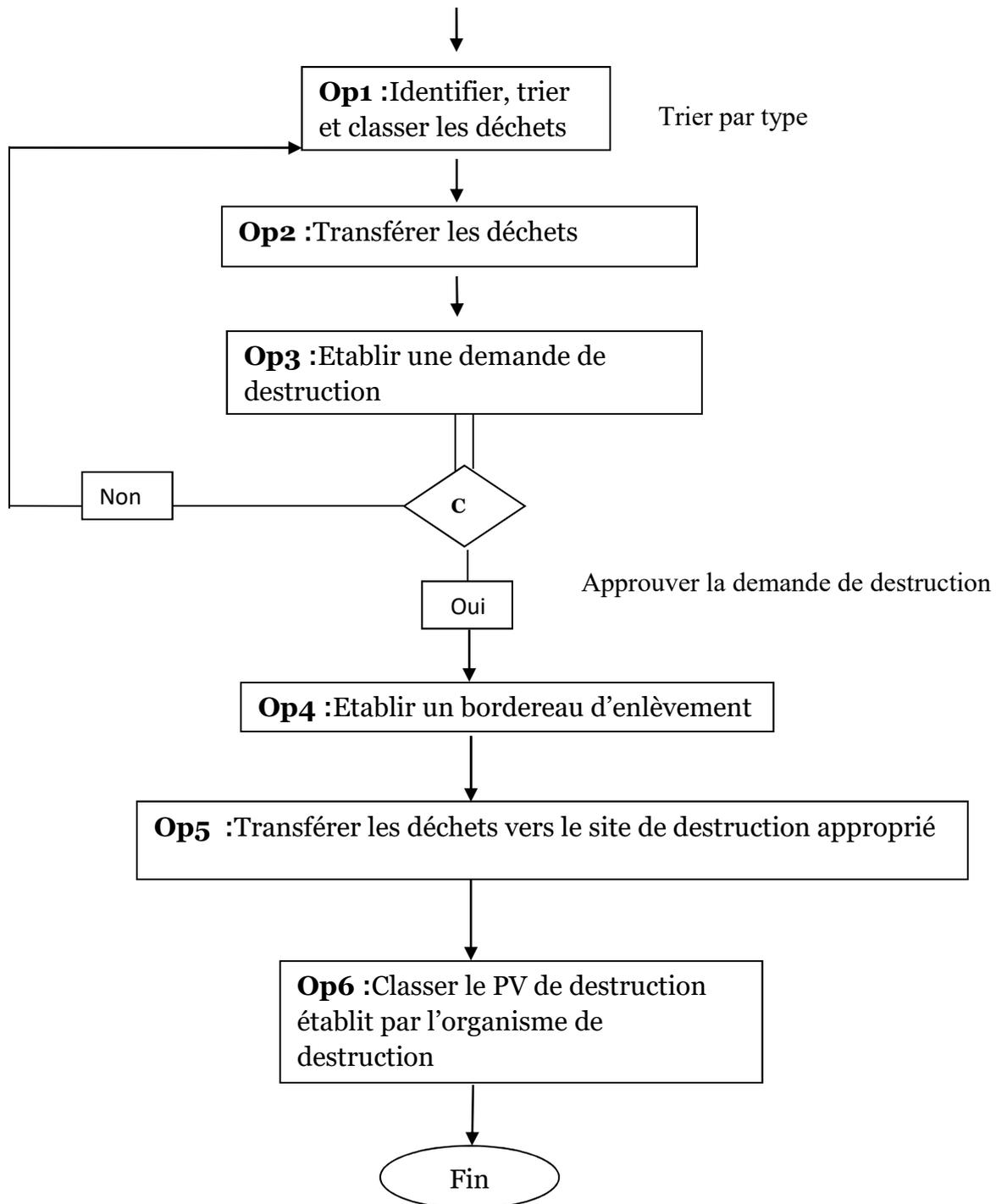
Tout matériau entrant en contact direct avec des microorganismes dangereux.

VI.5 Activités et responsabilités :

Tableau VIII: Activités et responsabilités [16].

Activités	Par qui
Op1 Identifier, trier, classer les déchets Renseigner le registre des déchets.	Un agent désigné par le responsable du service concerné.
Op2 Transférer les déchets vers les zones de stockage temporaire dédiées à ce fait.	Un agent désigné par le responsable du service concerné.
Op3 Etablir une demande de destruction	Responsable du service concerné
CT1 Approuver la demande	Directeur Général
OP4 Etablir un bordereau d'enlèvement	Responsable du service concerné.
OP5 Transférer les déchets vers le site de destruction approprié	Chauffeur désigné
Op6 Classer le PV de destruction établi par l'organisme concerné.	Assistante de la direction et service assurance qualité.

VI.6 Organigramme :



VI.7 Méthode à suivre :

Le processus d'élimination des déchets à BioGalinic doit s'inscrire dans une politique environnementale qui tend à réduire l'impact de ses déchets sur l'environnement [16].

Op1- Identification/triage et classement des déchets :

- Le tri des déchets se fait au niveau des différents services de BioGalinic, par un agent désigné par le responsable du service concerné.
- Les déchets issus de chaque service doivent être quantifiés, étiquetés et enregistrés.
- Le registre de déchet doit comprendre : déchet, type, quantité (poids), date, visa de l'agent désigné.

Quel que soit le service, les déchets doivent être triés en :

VI.7.1 Les déchets industriels banals :

Il s'agit de déchets inertes sans impact sur la santé et sur l'environnement et qui, par leur nature et leur composition, s'apparentent aux déchets ménagers. Ces déchets ne sont pas dangereux en tant que tels, mais peuvent provoquer des nuisances quand ils sont abandonnés sans précaution particulière et n'importe où. Sont considérés comme déchets industriels banals :

- Cartons et déchets de papèterie, ou les emballages.
- Cartouches, toners, ...
- Articles à base de PVC, les plastiques.
- Articles à base de nylon.
- Articles à base d'aluminium.

Ces déchets sont triés dans des sacs propres.

VI.7.2 Les déchets industriels spéciaux :

Ils contiennent des éléments toxiques et représentent un réel danger pour la santé et pour l'environnement. Ce sont en particulier :

- Les déchets dangereux solides : médicaments périmés, dégradés, déclarés non conformes sans possibilité de mise en conformité, et les matières premières qui ne peuvent être intégrées dans le processus de production pour une raison ou pour une autre, les standards périmés, les

échantillons des médicaments, les milieux de culture déshydratés, les réactifs chimique solides.....

- Les déchets dangereux liquides : les réactifs chimiques liquides périmés, les effluents du laboratoire (déchets liquides issus des automates « chromatographie,.. » ou des manipulations réalisées au laboratoire...)

Ces déchets doivent être triés séparément selon leurs natures : acides, bases, solvants organiques, colorants, solution contenant des métaux lourds.....

- les déchets biologiques à risque infectieux « DRI » : Ces déchets sont représentés essentiellement par tout matériau utilisé en microbiologie entrant en contact direct avec des microorganismes dangereux: boites pétri, gants souillés, flacons de culture, anse d'ensemencement jetable, galerie biochimique, souches microbiennes

Les déchets suscités sont triés comme suit :

Tableau IX: Méthode de ségrégation des déchets [16].

Déchets	Le tri
Déchets dangereux solides :	Sacs jaunes 50l bien identifiés
Réactifs et solutions préparées	Flacons ambrés ou fûts ou Jerricans bien identifiés, spécifiques pour les différents types : acide, base, réactifs organique,...
Déchets à risque infectieux : Déchets solides non perforants ex : boites de pétri, souches microbiennes...	Carton jaune DRI
Déchets mous : seringues (sans aiguille), gants souillés, compresses, filtres...	Sacs jaunes 30l
Déchets piquants coupants, tranchants exp ; aiguilles, ampoules, tube, lames, seringue avec aiguilles,	Collecteurs

VI.8 Consigne à éviter :

- Eviter les mélanges de déchets incompatibles.
- Eviter le rejet des produits chimiques/solutions préparées à l'évier.
- Eviter le rejet des articles et consommables souillés par des produits chimiques avec les ordures ménagères (gants, compresse, flacons vides de réactifs ou d'un produit chimique, verreries

cassées, chiffons..... ces matériaux souillés doivent à leur tours rejetés dans des futs bien étiquetés.

- Les déchets à risque infectieux doivent être triés et placés dès leur production, dans des emballages spécifiques répondant à des normes spécifiques (emballage résistant, à usage unique, adapté à la nature du déchet et homologué, identifié comme conteneurs à DRI, fermé provisoirement en cours d'utilisation et définitivement à l'enlèvement...)

- Tous les locaux et les fûts ou emballages de stockage des déchets doivent être dotés d'une signalétique adaptés : ils doivent porter deux types d'étiquetage l'une pour l'identification l'identification/classement contenant le type de déchet, les initiales de l'agent désigné, la quantité (poids), et la date d'élimination, et la deuxième pour la sécurité (pictogramme).

Op2- Transfert des déchets vers la zone de stockage temporaire :

- Nous portons une attention particulière à ne pas laisser s'accumuler les déchets au niveau de BioGalinic.

- Dans l'attente de leur transfert vers les sites de traitement appropriés, ces déchets sont acheminés quotidiennement vers des zones de stockage temporaires bien définies dédiées à ce fait dont l'accès est réservé aux personnels autorisés.

- Les déchets à risque infectieux ont une durée maximale de stockage selon la quantité produite :

Tableau X: Durée maximale de stockage des déchets selon la quantité produite.

Quantité produite du DRI	Délais
>100 Kg /semaine	72 heures
Entre 5 Kg/mois et 100 Kg/semaine	7 Jours

Op3- Etablir une demande de destruction:

Selon le type de déchet et les capacités des emballages et des zones de stockage temporaires ainsi que les durées maximales de stockage tolérées, le responsable du service établit une demande de destruction adressée à la direction générale sur laquelle doit préciser : le type de déchet, la quantité et les initiales et visa du responsable du service concerné.

CT1- Approbation de la demande :

Le directeur général approuve la demande et le transfère à l'assistante de la direction qui à son tour doit communiquer l'organisme de destruction approprié, et désigne le chauffeur pour assurer le transfert des déchets en toute sécurité.

OP4- Etablir un bordereau d'enlèvement :

Le responsable du service concerné doit établir un bordereau d'enlèvement sur lequel doit préciser : le type de déchet, la quantité, visa du responsable du service concerné, visa du responsable de l'assurance qualité et l'accusé de l'organisme d'incinération approprié. (la même demande de destruction peut être utilisée comme bordereau d'enlèvement.)

Op5- Transfert des déchets vers le site de destruction approprié :

- Le chauffeur désigné par la direction doit avoir une formation adéquate pour assurer le transfert des déchets vers les sites de destruction.

- Selon le type de déchet, BioGalenic a choisi deux organismes de destruction comme suit :

a- Déchets industriels banals : sont transférés vers l'établissement public de gestion du centre d'enfouissement technique et traitement des déchets de la wilaya de Constantine « C.E.T ».

b- Déchets industriels spéciaux : sont transférés vers l'entreprise « SETIF-MEDIC ».

Op6- Etablissement et Classement du PV de destruction :

Une fois la destruction ou le traitement est réalisé, l'organisme concerné établit un certificat ou un PV justifiant l'historique de l'opération et le transmet à BioGalenic.

Conclusion

Les résultats de l'analyse de la matière première sulpiride sont conformes puisque les valeurs trouvées des paramètres effectués lors des analyses sont dans l'intervalle de la norme selon la monographie.

Pour l'optimisation des milieux de solubilité de la matière première sulpiride on distingue que :

- L'augmentation de température n'influe pas sur la matière première dans l'intervalle de température (25°C - 70 °C). L'absorbance est presque la même, et surtout avec un solvant acide minéral (HCL) parce que la dégradation de la matière première apparaît légèrement avec Hydroxyde alcalin (KOH).
- Il n'y a pas une dégradation de la matière première sulpiride au cours du temps. Donc la matière première est stable. Soit dans un acide minéral (HCL) ou dans un Hydroxyde alcalin (KOH).
- la matière première sulpiride est plus soluble dans les milieux aqueux que les milieux organiques.

A la lumière des résultats d'analyse effectuée au niveau du laboratoire de recherche et développement BioGalenic sur cette matière première sulpiride, le laboratoire de contrôle qualité donne l'accord pour l'utilisation de cette matière.

Et vu le volume important des rejets d'analyse (rejet HPLC, les solutions préparées inutilisables après l'analyse), on a été présenté la procédure à pour objet de définir la stratégie adoptée par Biogalenic quant à l'élimination des déchets générés.

Références bibliographiques:

- [1]. Conseil de l'Europe. Pharmacopée Européenne, 7ème édition ; 2011.
- [2]. Le Hir A. Comprimés. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson ; 2001.
- [3]. Yvian Touitou. 10ème édition, Pharmacologie. Masson; 2003.
- [4]. www.wikipedia.org.
- [5]. B. Kenza, Suivi d'un procédé de fabrication sirop Nortussine Enfant. Mémoire fin d'étude chimie industrielle Constantine.
- [6]. Francis Rouessac. 5ème édition, Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes, Dunod ; 2002.
- [7]. M. Soudani, B.Mohcen et A.Aftouni : Méthodes physico-chimiques de contrôle de qualité des Médicaments Vétérinaires [Mémoire DEUA université Constantine, département de chimie Industrielle] ; 2003.
- [8]. S. Berghis, N. Gherbi : contrôle de qualité des produits pharmaceutiques [mémoire DEUA université de Constantine, département de chimie industrielle] ; 1996.
- [9]. Pr. Yacine Ragiah. Cours de chromatographie en phase liquide à haute performance; 2005.
- [10]. www.laborantin.com.
- [11]. www.educanet.pro.
- [12]. Normes ISO 15189, Laboratoires de biologie médicale, exigences concernant la qualité et la compétence disponible ; 2012.
- [13]. Norme NF X 30-500. Emballage pour déchets de médicament – Specification est tests, Association Française de Normalisation ; 2013.
- [14]. OCDE. Les Principes de l'OCDE des Bonnes pratiques de laboratoire (BPL), 1998.
- [15]. Agence nationale de sécurité des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel ; 2014/1 bis Chapitre 1, Paragraphe 1.1.
- [16]. Procédure interne BioGalenic.