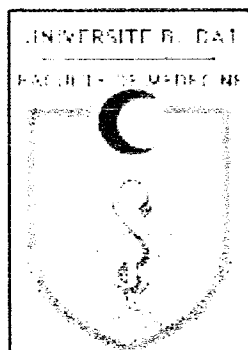


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB-BLIDA-1-



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie.

**CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE ET  
MICROBIOLOGIQUE DE L'OLANZAPINE  
SUBSTANCE ACTIVE**

Session Juin 2015

Présenté par :

- CHAKAL Yahia
- DEROUICHE Mohamed
- HADJADJ Amina

Devant le jury :

- **Président :** Pr. A. GHARBI
- **Promotrice :** Dr. B. GUERFI
- **Membres :** Dr. S. BENHAMIDA  
Dr. H. IMOUDACHE

## Dédicaces

*Je dédie ce travail :*

*A ma très chère et douce mère*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as pas cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon très cher père*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*A mes très chers frères et à ma chère sœur*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

*A toute ma famille, en particulier ma grand- mère, ma belle-sœur, mes tantes, mes neveux, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.*

*A tous mes amis et mes collègues d'étude.*

*A la mémoire de mes deux grands-pères.*

*A la mémoire de ma grand- mère paternelle.*

**Chakal Yahia**

## Dédicaces

*Merci Allah (Mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

*A celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma chère mère que j'adore.*

*A mon père, école de mon enfance, qui a été ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.*

*A mes très chers frères : Mohamed Amine, Ahmed et Mohamed Zaki qui ont toujours été là pour moi, que dieu les garde et les protège.*

*A ma meilleure amie Razika qui m'a toujours soutenue et encourager*

*A ma belle-sœur et mon neveu Yacine*

*A mes meilleurs amis.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*A tous ceux qui m'aiment.*

*A tous ceux que j'aime.*

*Hadjadj Amina*

## REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profond respect ainsi que notre gratitude à **Dr.GUERFI.B**, maître assistante en chimie thérapeutique, de nous avoir encadré durant la réalisation de ce travail. Ses conseils, sa patience, sa disponibilité et son aide nous ont été très précieux.

Nos remerciements s'adressent au président du jury **Pr.GHARBLA**, ainsi qu'aux membres du jury **Dr.S.BENHAMIDA** et **Dr.H.IMOUDACHE** de l'intérêt et du temps qu'ils nous ont accordés en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous éprouvons notre vive reconnaissance à tous le corps enseignant du département de Pharmacie qui a contribué à notre apprentissage durant les six années de formation que comprend le cursus d'études en Pharmacie.

Nos vifs remerciements et gratitude vont également à **Mr.SAIDANI.A**, chef du laboratoire de contrôle de qualité à Novapharm de nous avoir honoré en acceptant l'accès au laboratoire.

Sans oublier tout le personnel de Novapharm qui nous a apporté une aide considérable durant la réalisation de ce travail.

Enfin, nous tenons tout particulièrement à remercier nos parents de leur soutien durant tous nos études.

# TABLE DES MATIERES

**DEDICACES**

**REMERCIEMENTS**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**INTRODUCTION.....1**

**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

**I. GENERALITES.....3**

I.1. Les psychoses.....3

I.1.1. Définition et étymologie.....3

I.1.2. Types de psychoses.....3

I.2. Schizophrénie.....4

I.2.1. Définition.....4

I.2.2. Historique de la schizophrénie.....4

I.2.3. Epidémiologie de la schizophrénie.....5

I.2.4. Principaux symptômes de la schizophrénie.....7

I.2.5. Critères diagnostiques.....8

I.2.6. Étiopathogénie de la schizophrénie.....10

I.2.6.1. Origine neuro-développementale.....10

I.2.6.2. Hypothèse dopaminergique.....11

I.2.6.3. Implication d'autres systèmes de neurotransmission.....17

I.2.6.4. Origine génétique.....20

I.2.7. Traitement.....21

**II. ANTIPSYCHOTIQUES.....23**

II.1. Psychotropes.....23

II.1.1. Définition.....23

II.1.2. Classification des psychotropes.....23

II.2. Psycholeptiques ou sédatifs psychiques.....25

II.2.1. Hypnotiques.....25

II.2.2. Anxiolytiques.....26

II.2.3. Neuroleptiques.....26

II.2.3.1. Définition.....	26
II.2.3.2. Historique des neuroleptiques.....	27
II.2.3.3. Classification des neuroleptiques.....	28
II.2.3.3.1. Classification selon la structure chimique.....	28
▪ Neuroleptiques de première génération (ou neuroleptiques typiques).....	28
▪ Neuroleptiques de seconde génération (ou neuroleptiques atypiques).....	38
II.2.3.3.2. Classification selon les effets cliniques.....	43
II.2.3.4. Mécanisme d'action des neuroleptiques.....	44
▪ Mécanisme d'action des neuroleptiques typiques.....	44
▪ Le dilemme de blocage des récepteurs D <sub>2</sub> dans toutes les voies dopaminergiques.....	46
▪ Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques.....	47
<b>III. ETUDE DE L'OLANZAPINE.....</b>	<b>49</b>
III.1. Définition.....	49
III.2. Structure chimique.....	49
III.3. Nomenclatures et dénominations.....	50
III.4. Synthèse chimique.....	54
III.5. Propriétés physico-chimiques.....	55
III.6. Etude pharmacologique de l'olanzapine.....	56
III.6.1. Pharmacocinétique.....	56
III.6.2. Pharmacodynamie.....	58
III.6.3. Mode d'action.....	63
III.6.4. Indications et formes pharmaceutiques.....	65
III.6.5. Mode d'administration et posologie.....	67
III.6.6. Contre-indications et précautions d'emploi.....	69
III.6.7. Effets indésirables.....	70
III.6.8. Interactions médicamenteuses.....	71

## ETUDE EXPERIMENTALE

### I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'OLANZAPINE

<b>MATIERE PREMIERE.....</b>	<b>74</b>
I.1. CARACTERES.....	74
I.1.1. Caractères organoleptiques.....	74
I.1.2. Solubilité.....	74
I.2. IDENTIFICATION.....	78
I.2.1. Identification par des méthodes spectroscopiques.....	78
I.2.1.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	78
I.2.1.2. Identification de l'olanzapine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	81
I.2.2. Point de fusion.....	86
I.3. ESSAIS LIMITES DE LA MATIERE PREMIERE.....	88
I.3.1. Métaux lourds.....	88
I.3.2. Détermination de la teneur en eau.....	92
I.3.3. Cendres sulfuriques.....	96
I.4.DETERMINATION DU TITRE DE L'OLANZAPINE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE.....	98
I.4.1. Généralités.....	98
I.4.2. Chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC).....	101
I.4.3. Dosage pratique de l'olanzapine.....	111
<b>II. CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE.....</b>	<b>114</b>
II.1. QUALITE MICROBIOLOGIQUE DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES NON STERILES.....	114
II.2. CONTRÔLE DE LA PROPETE MICROBIOLOGIQUE DES MATIERES PREMIERES.....	114
II.3. CONTROLE MICROBIOLOGIQUE DE L'OLANZAPINE.....	114
II.3.1. Objectif.....	114
II.3.2. Dénombrement des microorganismes.....	115
II.3.3. Recherche d' <i>Escherichia Coli</i> .....	117
<b>III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRODUIT FINI.....</b>	<b>119</b>
III.1. CARATERES ORGANOLEPTIQUES.....	119
III.2. UNIFORMITE DE MASSE.....	119

III.3. IDENTIFICATION ET DETERMINATION DE LA TENEUR EN OLANZAPINE.....	120
III.4. CONTRÔLE PHARMACO-TECHNIQUE.....	123
III.4.1. Test de dissolution.....	123
III.4.2. Test de désagrégation.....	128
III.5. DOSAGE DES IMPURETES ORGANIQUES.....	131

## RESULTATS ET DISCUSSION

### I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'OLANZAPINE

#### MATIERE PREMIERE.....135

##### I.1. CARACTERES.....135

###### I.1.1. Caractères organoleptiques.....135

###### I.1.2. Solubilité.....135

##### I.2. IDENTIFICATION.....135

- Identification par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier  
    (FTIR).....135

- Détermination du point e fusion.....137

##### I.3. ESSAIS LIMITES DE LA MATIERE PREMIERE.....138

###### I.3.1. Métaux lourds.....138

###### I.3.2. Détermination de la teneur en eau.....138

###### I.3.3. Cendres sulfuriques.....138

##### I.4. DETERMINATION DU TITRE DE L'OLANZAPINE PAR

###### CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE.....139

### II. CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE.....142

#### II.1. Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totaux.....142

#### II.2. Recherche d'*Escherichia Coli*.....143

### III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRODUIT FINI.....144

#### III.1. CARATERES ORGANOLEPTIQUES.....144

#### III.2. UNIFORMITE DE MASSE.....144

#### III.3. IDENTIFICATION ET DETERMINATION DE LA TENEUR EN

##### OLANZAPINE.....146

#### III.4. CONTRÔLE PHARMACO-TECHNIQUE.....148



III.4.1. Test de dissolution.....	148
▪ Détermination de la masse des 6 comprimés.....	148
▪ Calcul du pourcentage de dissolution.....	148
III.4.2. Test de désagrégation.....	156
III.5. DOSAGE DES IMPURETES ORGANIQUES.....	157
▪ Détermination de la masse des comprimés.....	158
▪ Calcul de la teneur en impuretés.....	158

**CONCLUSION.....161**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**ANNEXES**

## LISTE DES ABREVIATIONS

- $C_M$  : Concentration du soluté dans la phase mobile  
 $C_S$  : Concentration du soluté dans la phase stationnaire  
 $V_f$  : Volume final  
 $V_i$  : Volume initial  
 $t'_R$  : Temps de rétention réduit  
 $t_M, t_0$  : Temps mort  
 $t_R$  : Temps de rétention  
 $\epsilon_\lambda$  : Coefficient d'absorption molaire  
® : Marque déposée  
°C : **Degré Celsius**  
 $\mu\text{g}$  : microgramme  
 $\mu\text{l}$  : Micro litre  
 $\mu\text{m}$  : Micro mètre  
 $\mu\text{M}$  : Micro molaire  
**5-HTP**: hydroxy-5-tryptophane  
**AAP**: Association Américaine de Psychiatrie  
**Al** : Aluminium  
**ALAT** : Alanine Amino Transférase  
**AMPA** : Alpha-Amino-3- Hydroxy-5-Méthylisozol-4-Propionate  
**As**: Arsenic  
**ASAT** : Aspartate Amino Transférase  
**ASCII** : American Standard Code for Information Interchange  
**Au**: Or  
**BHE** : Barrière Hémato Encéphalique  
**Bi**: Bibismuth  
**Br**: Brome  
**C**: Carbone  
**CAS** : Chemical Abstracts Service  
**CAT** : Catalepsie  
**Cd**: Cadmium  
**CFS** : Chromatographie en Fluide Supercritique  
**CGS** : Chromatographie Gaz Solide

**CID:** Compound Identifier (Idiantifiant du Composé)  
**CIM :** Classification Internationale des Maladies  
**Cl :** Chlore  
**CLS :** Chromatographie Liquide Solide  
**cm :** Centimètre  
**Cp :** Comprimé  
**CPG :** Chromatographie Phase Gazeuse  
**Cr :** Chrome  
**CS :** Cendres Sulfuriques  
**Cu :** Cuivre  
**CYP :** Cytochrome P  
**D :** Dilution  
**D<sub>1</sub> :** Récepteurs dopaminergiques  
**D<sub>2</sub> :** Récepteurs dopaminergiques  
**D<sub>3</sub> :** Récepteurs dopaminergiques  
**D<sub>4</sub> :** Récepteurs dopaminergiques  
**D<sub>5</sub> :** Récepteurs dopaminergiques  
**DA :** Dopamine  
**DB :** Drug Bank  
**DCI :** Dénomination Commune Internationale  
**DDC :** L-DOPA décarboxylase  
**DE<sub>50</sub> :** Dose Efficace 50 ou Dose Effective 50  
**DI :** Diamètre Interne  
**DMS:** Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux  
**EC :** European Community  
**F:** Facteur, Facteur relatif de réponse  
**FDA :** Food and Drug Administration  
**FTIR :** Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier  
**g:** Gramme  
**GABA<sub>A</sub>:** Acide Gamma-Aminobutyrique A  
**GAT :** Germes Aérobie Totaux  
**h :** heure  
**H :** Hydrogène  
**H<sub>1</sub> :** Récepteurs histaminiques

**HEPT** : La hauteur équivalente à un plateau théorique

**Hg** : Mercure

**HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance

**HT** : Hydroxtryptamine

**I**: Iode

**IMAO** : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

**InChI**: IUPAC International Chemical Identifier

**Inj** : Injection

**IRSS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

**IT** : Index Thérapeutique

**IUPAC** : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

**K** : Potassium

**Kd** : Constante de Dissociation

**Kg** : kilogramme

**Ki** : Constante d'Inhibition

**L** : litre

**LMT** : Levures et Moisissures Totaux

**LSD** : Diéthylamide de l'Acide Lysergique

**M<sub>1</sub>** : Récepteurs muscariniques

**Mg** : Magnésium

**MGlur** : Récepteur Métabotrope au Glutamate

**min** : Minute

**ml**: Millilitre

**mm** : Millimètre

**Mn** : Manganèse

**Mo**: Molybdène

**mol** : Mole

**MP** : Méga pascal

**N** : Azote

**N** : Nombre de colonies

**N** : Nombre de plateaux théoriques

**N** : Normalité

**Na** : Sodium

**NCBI** : National Center for Biotechnology Information

**ng** : Nano gramme  
**Ni** : Nickel  
**NIH** : National Institutes of Health (Institut National de Santé)  
**NMDA** : N-Méthyl-D-Aspartate  
**O** : Oxygène  
**Pb** : Plomb  
**PCP** : Phéncyclidine  
**Pd**: Palladium  
**PEEK**: Poly Ether Ether Ketone  
**pH** : Potentiel Hydrogène  
**Pt**: Platine  
**R- HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance à polarité Inversée  
**REC**: Réponse d'Évitement Conditionnée  
**RSD** : Relative Standard Deviation ou Ecart Type Relatif  
**Ru**: Ruthénium  
**s** : seconde  
**S** : Soufre  
**Sb**: Antimoine  
**SDA** : Sabouraud Dextrose Agar  
**Si** : Silice  
**SMILES**: Simplified Molecular Input Line Entry Specification  
**Sn** : Etain  
**SN** : Substance Noire  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**T** : Teneur  
**Tc** : Température de consigne  
**TH** : tyrosine Hydroxylase  
**TSA** : Trypticase Soy Agar  
**TSB** : Tryptic Soy Broth ou Bouillon de soja triptyque  
**™** : Trade Mark  
**UFC** : Unité Formant Colonie  
**UNII** : Unique Ingredient Identifier  
**UV** : Ultra Violet  
**V** : volume

**V**: Vanadium

**vol** : Volume

**Zn** : Zinc

$\alpha_1$  : Récepteurs adrénérgiques

$\alpha_2$  : Récepteurs adrénérgiques

**AUC** : Surface sous la courbe ou Area Under Curve

**Ech** : Echantillon

**H** : Hauteur

**L** : Longueur

**P**: Prise d'essai

**STD** : Standard

**A** : Absorbance

**C** : Concentration molaire

**K** : Coefficient de partage

$\ell$  : Longueur du trajet optique

$\delta$  : Largeur du pic à mi-hauteur

$\lambda$  : Longueur d'onde

$\omega$  : Largeur du pic à la base

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Schéma illustratif des modèles mixtes de schizophrénie.....	11
<b>Figure 2</b> : Elévation de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique.....	12
<b>Figure 3</b> : Baisse de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale....	13
<b>Figure 4</b> : Représentation des principales voies dopaminergiques au niveau central.....	14
<b>Figure 5</b> : Formule développée de la dopamine .....	15
<b>Figure 6</b> : Optimisation tridimensionnelle de la dopamine.....	15
<b>Figure 7</b> : Biosynthèse des catécholamines.....	16
<b>Figure 8</b> : Structure chimique de la molécule de sérotonine.....	18
<b>Figure 9</b> : Optimisation tridimensionnelle de la sérotonine.....	18
<b>Figure 10</b> : Structure générale des phénothiazines neuroleptiques.....	29
<b>Figure 11</b> : Complémentarité structurale entre les phénothiazines et la dopamine....	29
<b>Figure 12</b> : Principaux représentants des phénothiazines à chaîne latérale aliphatique.....	31
<b>Figure 13</b> : Principaux représentants des phénothiazines à chaîne pipéridinée.....	31
<b>Figure 14</b> : Principaux représentants des phénothiazines à chaîne pipérazinée.....	32
<b>Figure 15</b> : Evolution de la structure de la péthidine vers les butyrophénones.....	33
<b>Figure 16</b> : Structure d'une butyrophénone.....	33
<b>Figure 17</b> : Principaux représentants des butyrophénones de la 1 <sup>ère</sup> génération.....	34
<b>Figure 18</b> : Principaux représentants des butyrophénones de la 2 <sup>ème</sup> génération.....	34
<b>Figure 19</b> : Principaux représentants des butyrophénones pipéraziniques.....	35
<b>Figure 20</b> : Structures tricycliques comparées des thioxanthènes et des phénothiazines.....	36
<b>Figure 21</b> : Structures chimiques des thioxanthènes pipérazinés.....	36
<b>Figure 22</b> : Structure générale type des benzamides.....	37
<b>Figure 23</b> : Structures chimiques des benzamides neuroleptiques.....	38
<b>Figure 24</b> : Structure chimique de la clozapine.....	39
<b>Figure 25</b> : Structure chimique de l'olanzapine.....	40
<b>Figure 26</b> : Structure chimique de la quétiapine.....	41
<b>Figure 27</b> : Structure chimique de la loxapine.....	41
<b>Figure 28</b> : Structure chimiques des principaux benzisoxazoles.....	42

<b>Figure 29</b> : Structure chimique de la sertindole.....	42
<b>Figure 30</b> : La voie mésolimbique et les antagonistes D <sub>2</sub> .....	45
<b>Figure 31</b> : Interactions de la sérotonine (HT) et la dopamine (DA) au niveau de la voie nigrostriée et les axones terminaux du striatum.....	48
<b>Figure 32</b> : Structure chimique développée de l'olanzapine.....	50
<b>Figure 33</b> : Optimisation tridimensionnelle de la molécule d'olanzapine.....	50
<b>Figure 34</b> : Structure chimique de l'olanzapine pamoate monohydrate.....	53
<b>Figure 35</b> : Structure chimique de la N-déméthyl-olanzapine.....	53
<b>Figure 36</b> : Synthèse chimique de l'olanzapine.....	55
<b>Figure 37</b> : Domaines du spectre électromagnétique.....	80
<b>Figure 38</b> : Principe d'un spectromètre FT-IR.....	82
<b>Figure 39</b> : Principe d'un spectromètre à transformée de Fourier, interféromètre de <b>Michelson</b> .....	84
<b>Figure 40</b> : Composition d'un appareillage Karl Fischer volumétrique.....	93
<b>Figure 41</b> : Schéma représentant une installation d'un appareillage HPLC.....	102
<b>Figure 42</b> : Composition d'un appareil HPLC.....	103
<b>Figure 43</b> : Schéma représentant un injecteur à boucle.....	105
<b>Figure 44</b> : Colonne standard et précolonne d'un appareil HPLC.....	106
<b>Figure 45</b> : Représentation d'un chromatogramme.....	108
<b>Figure 46</b> : Appareil à palette tournante et panier tournant.....	124
<b>Figure 47</b> : Schéma représentant la composition d'un appareil de désagrégation....	129
<b>Figure 48</b> : Spectre IR de référence.....	136
<b>Figure 49</b> : Spectre IR réalisé avec l'olanzapine matière première.....	136
<b>Figure 50</b> : Comparaison des spectres IR de référence et de la matière première....	137
<b>Figure 51</b> : chromatogramme de la solution standard à 0.1 mg/ml. (inj1).....	139
<b>Figure 52</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.1 mg/ml. (inj1).....	140
<b>Figure 53</b> : Chromatogramme de la solution standard à 0.1mg/ml. (inj1).....	146
<b>Figure 54</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.1 mg/ml. (inj1).....	147
<b>Figure 55</b> : Chromatogramme de la solution standard à 0.01119mg/ml. (Inj1).....	148
<b>Figure 56</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01103 mg/ml (Cp1/inj1).....	150
<b>Figure 57</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01114 mg/ml (Cp2/Inj1).....	151



<b>Figure 58</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01122 mg/ml (Cp3/Inj1).....	152
<b>Figure 59</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01099 mg/ml (Cp4/Inj1).....	153
<b>Figure 60</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01117 mg/ml (Cp5/Inj1).....	154
<b>Figure 61</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01115 mg/ml (Cp6/Inj1).....	155
<b>Figure 62</b> : Chromatogramme de l'essai à blanc.....	158
<b>Figure 63</b> : Chromatogramme de la solution standard à 1.5 µg/ml. (Inj1).....	158
<b>Figure 64</b> : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.3 mg/ml. (Inj1).....	159

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Grandes fonctions contrôlées par les transmissions dopaminergiques...	14
<b>Tableau 2</b> : Les récepteurs dopaminergiques.....	17
<b>Tableau 3</b> : Classification des psychotropes.....	25
<b>Tableau 4</b> : Principaux substituants en position 10 des phénothiazines neuroleptiques.....	30
<b>Tableau 5</b> : Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine.....	57
<b>Tableau 6</b> : Constantes de dissociation de l'olanzapine comparés à celles de la clozapine.....	59
<b>Tableau 7</b> : DE <sub>50</sub> des divers composés pour inhiber une réponse d'évitement conditionnée ou induire la catalepsie chez le rat.....	61
<b>Tableau 8</b> : Principales formes pharmaceutiques et spécialités de l'olanzapine.....	67
<b>Tableau 9</b> : Effets indésirables de l'olanzapine.....	70
<b>Tableau 10</b> : Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne 8 <sup>ème</sup> édition 2014.....	75
<b>Tableau 11</b> : Classification des méthodes chromatographiques.....	100

# INTRODUCTION ET OBJECTIFS

La schizophrénie est une psychose chronique présentant une grande hétérogénéité clinique voire étiologique, elle est caractérisée par trois symptômes :

Symptômes positifs « hallucinations et idées délirantes, réticence, activation, hostilité, méfiance et non coopération », symptômes négatifs « affect émoussé, apathie, apragmatisme, achérontie, anergie » et les symptômes de désorganisation « troubles formels de la pensée, affect inapproprié, comportement bizarre »

Les dysfonctionnements neurobiologiques observés mettent en jeu de nombreux systèmes de neurotransmetteurs : dopaminergique, glutaminergique, noradrénergique et sérotoninergique. Ils ne sont probablement pas les causes mais plutôt les conséquences des troubles qui se sont installés au cours de la maturation ontogénétique du système nerveux central SNC.

Le traitement de la schizophrénie repose sur la mise en place conjointe d'une pharmacothérapie, d'une psychothérapie de soutien, d'un traitement cognitif et d'une thérapie sociale.

Les neuroleptiques typiques agissent essentiellement en bloquant les récepteurs D<sub>2</sub>. Les neuroleptiques dits « atypiques » ou « de seconde génération » cherchent à diminuer l'activité dopaminergique dans la voie mésolimbique - pour traiter les symptômes positifs -, à augmenter conjointement l'activité dopaminergique au niveau mésocortical -pour traiter les symptômes négatifs-et à ne pas agir sur les voies nigrostriatale ni tubéro-infundibulaire -responsables des effets indésirables-

L'olanzapine est un antipsychotique de cette classe, il est indiqué dans le traitement de la schizophrénie et est particulièrement efficace à moyen terme chez les patients ayant initialement répondu au traitement.

Notre travail s'articule sur deux parties principales à s'avoir :

**Partie bibliographique** : qui traite trois chapitres, le premier comporte des généralités sur les psychoses et la schizophrénie, le deuxième est lié aux neuroleptiques et leurs mécanismes d'action et le troisième est consacré à l'étude de l'olanzapine ;

**Partie expérimentale** : dans laquelle nous proposons un contrôle de la qualité physico-chimique de l'olanzapine matière première et des comprimés orodispersibles nus contenant l'olanzapine à 10 mg, par rapport aux normes définies respectivement dans la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition.

A cet effet des méthodes physiques et chimiques ont été appliquées ainsi que des techniques d'analyses sont proposées, notamment la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier et la chromatographie liquide à haute performance HPLC.

Dans un autre coté la propreté microbiologique de l'olanzapine « matière première » a été contrôlée par le dénombrement des microorganismes, afin d'apprécier sa qualité microbiologique.

Cette expérimentation a eu lieu au sein du laboratoire de contrôle de qualité **Novapharm TRADING** sur une période d'un mois.

ETUDE  
BIBLIOGRAPHIQUE

### **I. GENERALITES :**

#### **I.1. LES PSYCHOSES:**

##### **I.1.1. Définition et étymologie :**

La psychose est une affection mentale grave, caractérisée par une atteinte générale de la personnalité avec altération de la perception de la réalité et désorganisation du comportement affectif et social. (61)

Elle se manifeste généralement au début de l'âge adulte et évolue par épisodes.

L'étymologie nous enseigne que le terme « psychose » vient du grec ψυχή, psyche, « esprit, âme », et -ωσις, -osis, « anomalie ».

Employée pour qualifier divers problèmes psychiatriques, la psychose n'est pas un diagnostic complet et spécifique en tant que tel. En effet, des problèmes très variés se retrouvent sous cette appellation (délire, hallucinations, violences, perceptions distordues...). (61)

##### **I.1.2. Types de psychoses :**

Lorsqu'une personne présente un épisode psychotique, un diagnostic désignant un type particulier de trouble psychotique est habituellement posé. Un diagnostic signifie l'identification d'une maladie par les symptômes que la personne présente et ce diagnostic dépend de la cause et de la durée de cette maladie. (61)

On distingue quatre types différents de troubles psychotiques :

- **Psychose paranoïde** : caractérisée par un comportement hostile, une agressivité, une irritabilité, des idées expansives et grandioses, et un sentiment de persécution. (61)
- **Psychose désorganisée et agitée** : désorganisation conceptuelle (réponses incohérentes, changement de sujets, répétitions), désorientation (perte de repères dans l'espace, dans le temps), agitation (discours sans retenue, précipité, dramatisation, impossibilité de se reposer). (61)
- **Psychose dépressive** : ralentissement, apathie (discours ralenti, indifférence face à l'avenir, mouvements lents, déficit de mémoire); reproches à soi-même (auto dépréciation, culpabilité, remords, craintes). (61)
- **La schizophrénie** : c'est le trouble psychotique le plus classique et le plus fréquent. (61)

## **I.2. SCHIZOPHRENIE :**

### **I.2.1. Définition :**

La schizophrénie est une pathologie mentale, caractérisée par une dissociation de la personnalité, affectant le rapport du malade avec la réalité. Elle se manifeste principalement par des hallucinations auditives, des délires paranoïaques, un discours déconstruit et des schémas de pensée désorganisés. Elle engendre des dysfonctionnements cognitifs, sociaux et comportementaux, allant parfois jusqu'au repli autistique. Il s'agit d'une psychose chronique, qui survient à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Contrairement à ce qui est fréquemment rapporté, la schizophrénie n'est pas un dédoublement de la personnalité. (40)

### **I.2.2. Historique de la schizophrénie:**

Depuis toujours, il existe des divergences dans la perception et donc la description de la schizophrénie en tant que pathologie. De ce fait, la compréhension de l'étiologie de cette dernière a évolué au cours du temps.

Ce fut en **1878** que le docteur **Emil Kraepelin** définit les symptômes de la maladie qui portait alors le nom de démence précoce (*dementia praecox*). Selon ce psychiatre allemand, cette démence était caractérisée cliniquement par des signes de paranoïa et de catatonie. (56)

En **1911**, Comme c'est souvent la tradition dans le monde médical, le psychiatre suisse **Eugen Bleuler** utilisa des racines grecques pour former le terme schizophrénie qui illustre mieux, selon lui, la séparation de certaines fonctions psychiques. D'un point de vue étymologique, « schizo » vient du grec « skhizein » qui signifie fendre, séparer et « phrénie » de « phrên » qui veut dire esprit. Le terme « schizophrénie » doit être compris au sens de fractionnement de l'esprit avec le réel et non pas comme une dissociation de l'esprit en plusieurs entités. Ainsi, la schizophrénie ne doit pas être confondue avec le phénomène de personnalités multiples qui concerne les troubles dissociatifs de l'identité. (56)



En 1994, la Société américaine de psychiatrie (AAP) (American association of psychiatry) et dans la 4<sup>ème</sup> édition de son principal ouvrage intitulé le DMS-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ), définit la schizophrénie comme étant une psychose chronique se traduisant pas des signes cliniques de dissociation mentale, de discordance affective et d'activité incohérente, entraînant généralement une rupture de contact avec le monde extérieur (la réalité) et parfois associée à un repli autistique.

En mai 2013. L'AAP publia la 5<sup>ème</sup> édition de son DSM qui apporta des modifications dans les critères diagnostiques des psychoses et en particulier la schizophrénie. (56)

### **I.2.3. Epidémiologie de la schizophrénie :**

La schizophrénie est une psychose chronique, qui survient à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec une prévalence globale d'environ 1% de la population adulte.(82) Elle survient de manière universelle et dans toutes les cultures, mais le cours de la maladie et ses symptômes peuvent varier d'une culture à l'autre. (29)

#### **▪ Prévalence et incidence de la schizophrénie:**

La prévalence instantanée est définie comme le nombre de cas de schizophrénie dans une population à un moment donné du temps. D'après les revues épidémiologiques les plus récentes, le taux de prévalence varie de 2,7 à 8,3 pour 1 000 habitants.(82)

L'incidence est définie comme le nombre de nouveaux cas de schizophrénie au cours d'une période de temps. Le taux annuel d'incidence varie de 0,1 à 0,7 pour 1 000 habitants par an, les estimations de ce dernier sont très variable selon les pays. (82)

L'âge au début de la maladie diffère selon le sexe, les premières manifestations sont observées plus précocement chez l'homme que chez la femme. Le pic d'incidence se situe entre 15 et 24 ans. Il est plus marqué chez les jeunes hommes, et on décrit un second pic plus tardif chez les femmes entre 55 et 64 ans. Une revue reprenant les données de 31 études estime un sexe ratio homme/femme de 1,4 /1. (82)

### ▪ **Mortalité :**

Selon l'organisation mondiale de la santé (**OMS**), la schizophrénie fait partie des 10 maladies les plus invalidantes, l'espérance de vie des personnes qui en sont atteintes étant réduite de 10 en moyenne par rapport à la population générale. La souffrance associée à cette maladie est telle que 10 à 15% des patients meurent par suicide. (9)

### ▪ **La schizophrénie en Algérie :**

En Algérie, plus de 300 000 personnes, soit 1% de la population totale algérienne souffrent de schizophrénie qui figure parmi les problèmes de santé publique.

Ce chiffre est universel, sous toutes les latitudes et dans tous les contextes.

**(Pr.Tedjiza) (79)**

Seulement, ce pourcentage, en Algérie, ne représente que les formes graves de la maladie. Lorsqu'on parle de schizophrénie, l'on juge qu'il y a un recul séculaire partout ailleurs dans le monde avec des formes bénignes, même dans les pays du tiers-monde. Mais en Algérie, cette assertion n'est pas vérifiée car nous ne disposons pas d'assez de recul **(Pr.Tedjiza) (79)**

Mais, il semble évident que ce taux de 1% est largement dépassé en Algérie tant le cumul des facteurs déclenchant est important et tant le traitement n'est pas systématique. « L'un des autres facteurs péjoratifs et qui induit un des pronostics les plus défavorables est précisément le délai de mise en action d'une prise en charge adéquate ». **(Pr.Tedjiza) (79)**

#### **I.2.4. Principaux symptômes de la schizophrénie :**

La schizophrénie se caractérise par une symptomatologie hétérogène, que l'on regroupe aujourd'hui en trois principaux types de symptômes : les symptômes positifs ; les symptômes négatifs et les symptômes cognitifs. (7)

- **Les symptômes positifs ou productifs :**

Les symptômes dits positifs de schizophrénie font référence aux délires et aux hallucinations, symptômes qui surviennent souvent associés dans la maladie. Par ailleurs, l'état associant hallucinations et délires, souvent appelé état psychotique, n'est pas pathognomonique de la schizophrénie et peut se rencontrer dans d'autres pathologies psychiatriques, comme les troubles bipolaires ou certaines dépressions mélancoliques. On trouve également des états psychotiques dans de nombreuses pathologies neurologiques, le plus souvent neuro-dégénératives, ou bien après l'intoxication avec des drogues dites hallucinogènes ou psychotomimetiques. (7 ; 17)

- **Les symptômes négatifs :**

Les symptômes dits négatifs de schizophrénie font référence aux dimensions de repli social, d'isolement et de froideur affective qui peuvent être présents au cours de la maladie. (7)

Bien que non systématiques, les symptômes négatifs sont très fréquents dans la schizophrénie puisqu'ils surviendraient dans 50 à 90% des premiers épisodes, et resteraient présents au long cours chez 20 à 40% des patients. (7)

La persistance des symptômes négatifs est associée à un pronostic plus péjoratif en termes d'autonomie personnelle et de qualité de vie.

Contrairement aux symptômes positifs, les symptômes négatifs sont beaucoup plus stables dans le temps, ce qui laisse penser qu'il s'agit de deux types de troubles au moins partiellement différents sur le plan neurobiologique. (7)

### ▪ **Les symptômes cognitifs :**

Sur un plan neuropsychologique, les anomalies classées au sein des troubles cognitifs de schizophrénie concernent surtout l'atteinte des fonctions exécutives, dans la mesure où les dysfonctions observées chez les patients se situent au niveau de la mémoire de travail, de la fluence verbale, de la planification des tâches, de l'organisation du discours, de la pensée et du comportement. (7)

### **I.2.5. Critères diagnostiques :**

Le diagnostic de la schizophrénie est établi à partir des critères cliniques qui ont été déterminés précisément par des groupes d'experts internationaux. A partir de ces critères, deux définitions globalement similaires se sont imposées internationalement :

- Celle de la **CIM 10** ou **ICD** (10<sup>ème</sup> classification internationale des maladies) élaborée par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) ;
- Et celle du **DSM-IV**, élaborée par l'association américaine de psychiatrie et utilisée dans la plupart des travaux actuels de recherche scientifique.

Les critères diagnostiques de la schizophrénie établis par l'AAP sont :

**Critère A** : symptômes caractéristiques : au moins deux des manifestations suivantes sont présentes. Chacune pendant un temps assez long au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de réponse favorable au traitement) (41) :

1. Délires ;
2. Hallucinations ;
3. Discours incohérent (exemple : coq à l'âne fréquents) ;
4. Comportement très désorganisé ou catatonie (état de passivité et d'inertie motrice et psychique) ;
5. Symptômes négatifs (exemples : émoussement affectif, alogie, volition).

**NB** : Un seul symptôme du critère A suffit si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent à entendre une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles. (41)

**Critère B :** dysfonctionnement social et des activités : pendant un laps de temps appréciable après l'apparition du trouble mental, un ou plusieurs éléments essentiels du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins du corps subissent une régression. (41)

**Critère C :** durée : des signes permanents de trouble mental sont présents pendant au moins six mois. Cette période de six mois doit comprendre au moins des symptômes qui répondent au critère A et peut comprendre des périodes de symptômes négatifs présents sous une forme atténuée (exemple : croyances bizarres, perceptions inhabituelles). (41)

**Critère D :** exclusion d'un trouble schizo-actif et d'un trouble de l'humeur.

**Critère E :** Exclusion d'une affection médicale générale ou d'un trouble du à une substance.

**Critère F :** relations avec un trouble envahissant du développement. (41)

### **I.2.6. Ethiopatogénie de la schizophrénie:**

Le processus schizophrénique serait la résultante de plusieurs facteurs : biologiques, psychosociaux et psychologiques. Les théories étiologiques sont diverses, encore discutées et non élucidées. (16)

Certaines drogues ou médicaments pourraient également causer l'apparition ou l'aggravation de certains symptômes. (16)

#### **I.2.6.1. Origine neuro-développementale :**

L'hypothèse neuro-développementale de l'étiologie de la schizophrénie s'appuie sur la mise en évidence fréquente d'anomalies neuro-anatomiques, fonctionnelles ou cognitives chez les patients.

En effet, les études anatomiques cérébrales ont montré de subtiles diminutions du volume de la substance grise, un élargissement des ventricules ou des altérations locales de la substance blanche. (17)

Certaines anomalies structurelles cérébrales ont été observées également dans le cortex cérébral, plus particulièrement dans le cortex frontal, dont le rôle est essentiellement associatif. (16)

Selon des études épidémiologiques rétrospectives, ces anomalies seraient des séquelles de perturbations précoces du développement cérébral intervenues lors de la vie fœtale ou périnatale et seraient à l'origine d'une désorganisation importante des connexions synaptiques. Ces anomalies se traduiraient, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, par l'émergence d'un trouble schizophrénique. L'utilisation de l'imagerie cérébrale est fondamentale dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la schizophrénie. (16) (Figure 1)

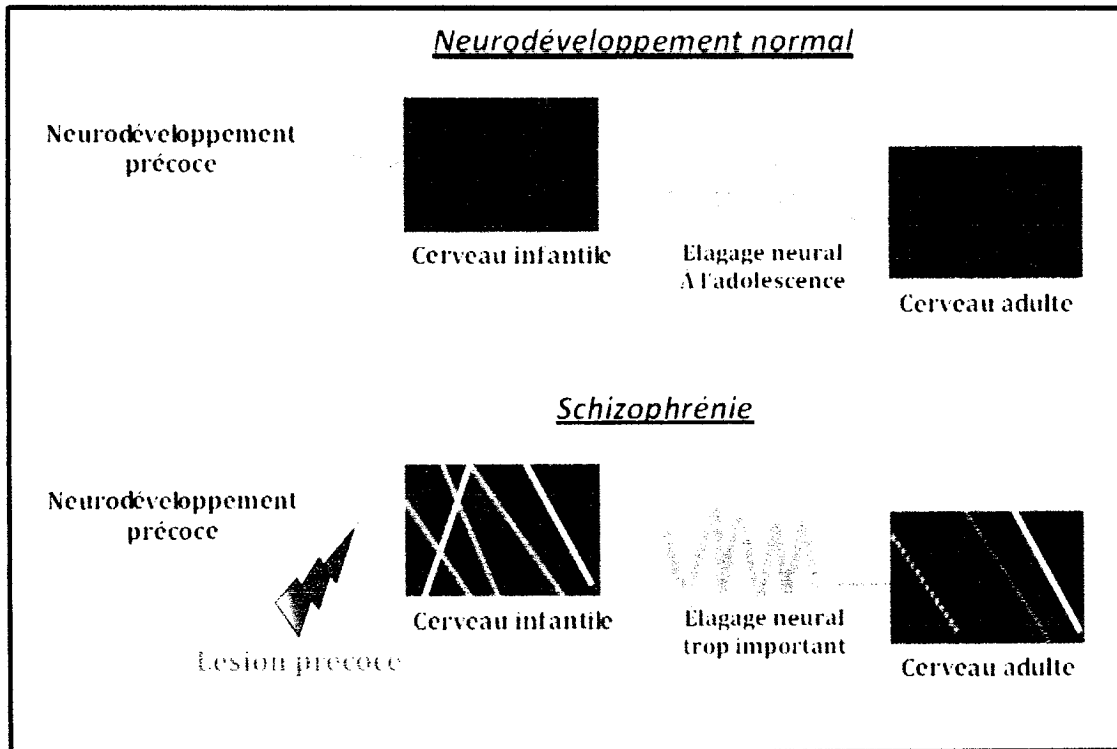


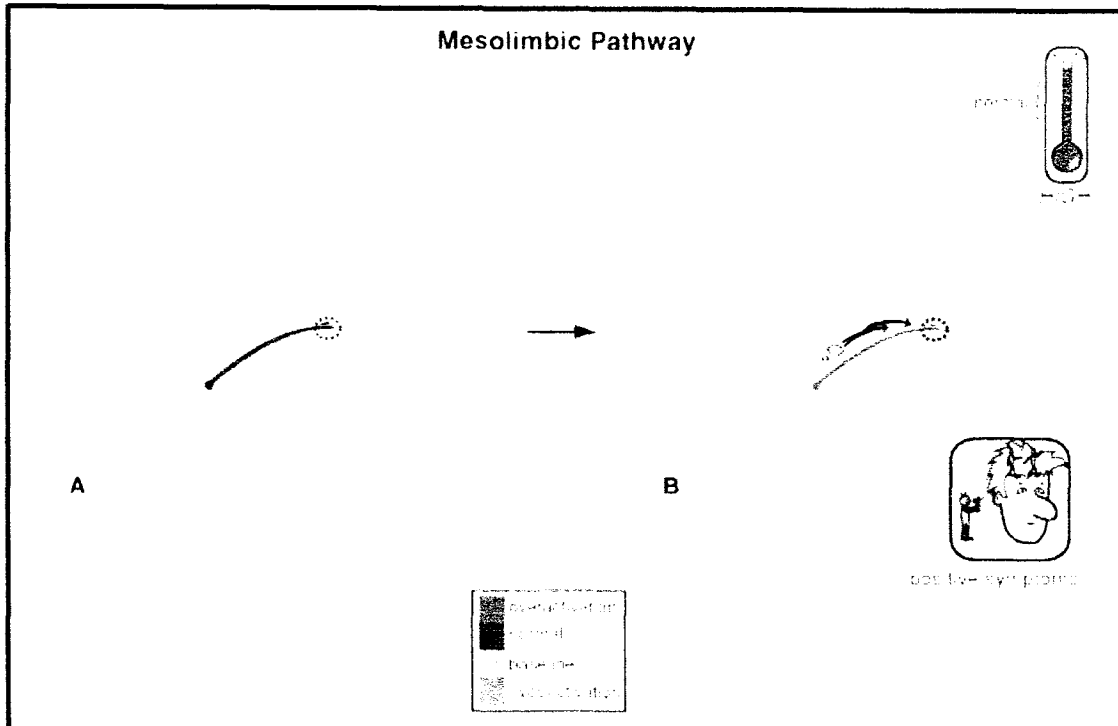
Figure 1: Schéma illustratif des modèles mixtes de schizophrénie. (7)

### I.2.6.2. Hypothèse dopaminergique :

Les résultats des études d'imageries menées lors des phases aiguës de la maladie, utilisant des radiotraceurs tels que la  $^{18}\text{F}$ -DOPA (dopamine marqué au fluor18) ou la  $^{11}\text{C}$ -raclopride (antagoniste des récepteurs dopaminergique de type 2 marqué au carbone 11) sont cohérentes entre elles et montrent des augmentations du taux de synthèse dopaminergique ; du taux de sa libération et de ses fortes concentrations synaptiques. (17)

Ces résultats valident l'hypothèse dopaminergique de **Carlsson** qui value à son auteur le prix **Nobel** de médecine en 2000. (92)

Selon la « théorie dopaminergique », les symptômes psychotiques positifs seraient causés par une hyperactivité dopaminergique dans les régions striatales et mésolimbiques. (Figure 2)



**Figure 2** : Elévation de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique. (92)

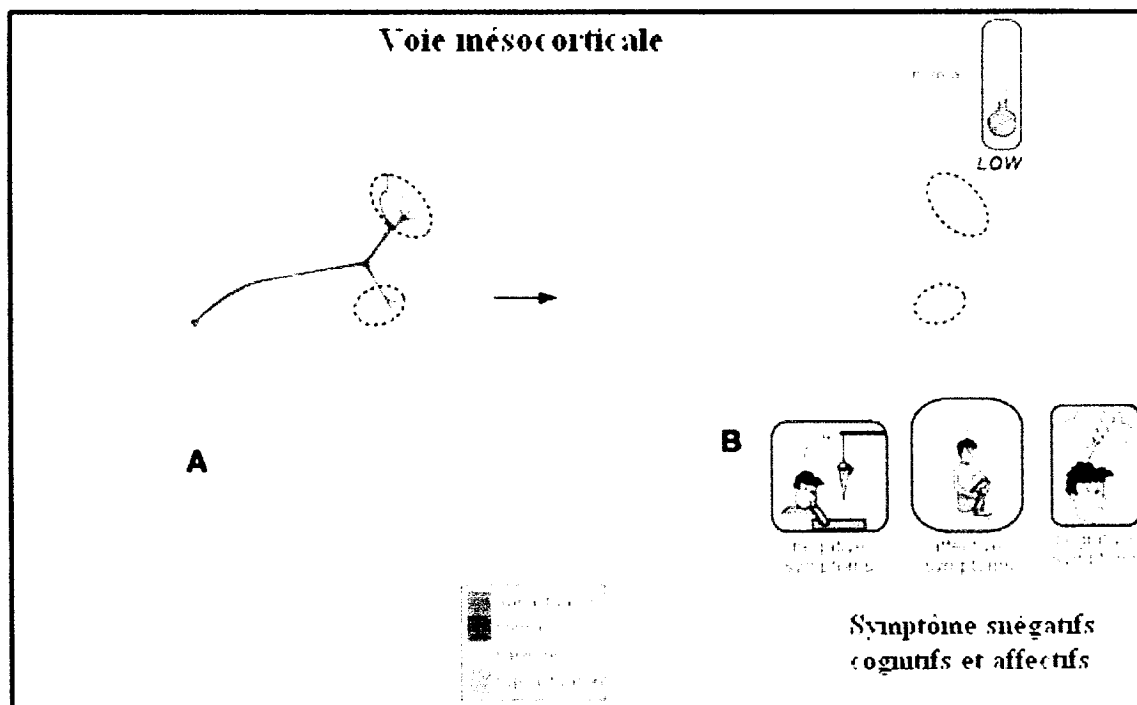
Les symptômes négatifs ; cognitifs et affectifs de la schizophrénie seraient causés par une hypoactivité dopaminergique au niveau mésocortical. (Figure 3) (92)

Cette manifestation serait soutenue par deux évidences majeures :

Premièrement, les agents pharmacologiques qui réduisent l'activité de la dopamine diminuent les symptômes psychotiques ; (76)

Deuxièmement, les molécules telles que les amphétamines (agonistes dopaminergiques), la cocaïne, les IMAO non sélectifs (Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase qui préviennent la dégradation de la dopamine au niveau neuronal) et la L-dopa (précurseur immédiat de la synthèse de dopamine), qui accroissent l'activité dopaminergique déclenchent des épisodes de psychose. (77)





**Figure 3 :** Baisse de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésocorticale.

Ces résultats trouvent un lien logique avec le fait que les traitements pharmacologiques de la schizophrénie modulent les voies dopaminergiques.

Une fois le diagnostic de schizophrénie posé, la prescription d'**antipsychotiques** reste le principal traitement. (18)

▪ **Système dopaminergique :**

Les neurones dopaminergiques sont principalement situés au sein du mésencéphale dans la partie compacte de la substance noire (SN) et dans l'aire tegmentale ventrale (ATV). (72)

Les systèmes dopaminergiques sont organisés de telle sorte que quelques neurones dopaminergiques se projettent sur de nombreuses structures. Ils jouent ainsi un rôle majeur dans la régulation sensori-motrice. De plus, ils contrôlent la vigilance, l'humeur, l'attention, la motivation et la mémorisation. (Tableau 1). (17)

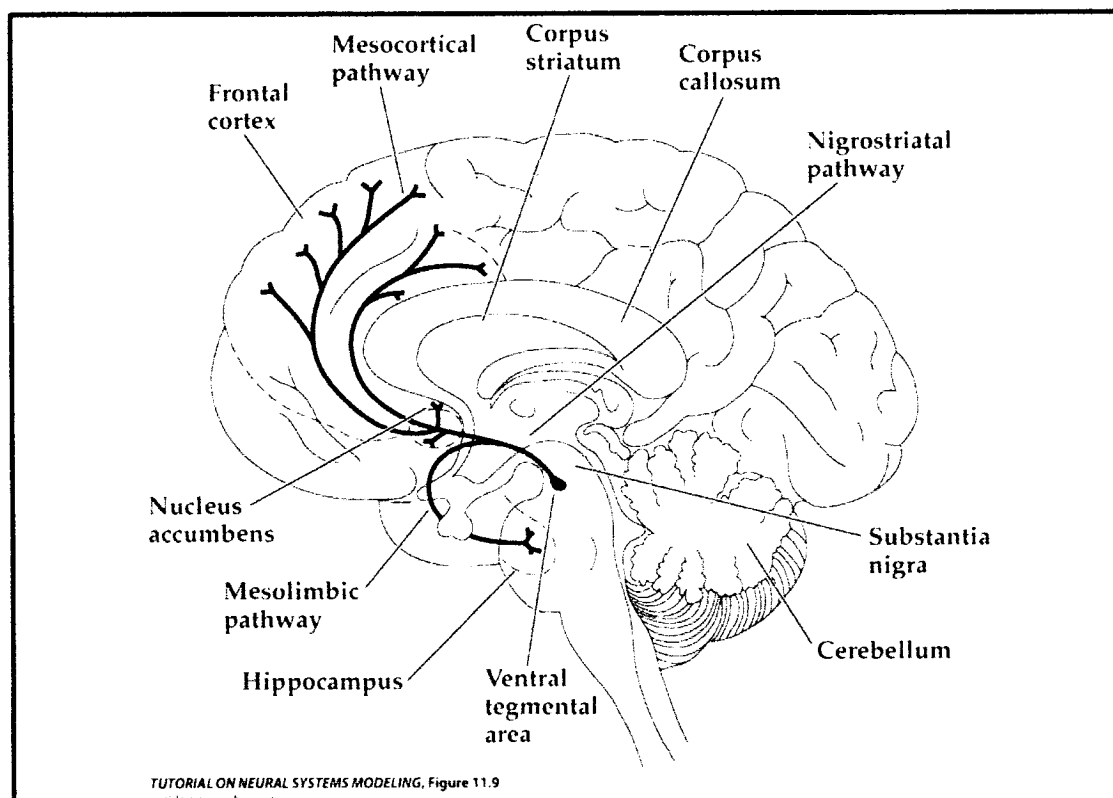
**Tableau 1:** Grandes fonctions contrôlées par les transmissions dopaminergiques. (72)

Fonction centrale	Système dopaminergique impliqué
Initiative, émotion, motivation, récompense.	Mésolimbique.
éveil, attention, cognition, mémoire.	Mésocorticale.
Régulation de la motricité.	Nigrostriatale.
Sécrétion de prolactine.	Tubéro-infundibulaire.

Les circuits de la dopamine s'organisent en trois principaux systèmes ou voies :

(Figure 4)

- Voie mésolimbique ;
- Voie mésocorticale ;
- Voie nigrostriée ;
- Voie tubéro-infundibulaire.



**Figure 4 :** Représentation des principales voies dopaminergiques au niveau central.(94)

▪ **Dopamine (DA) :**

La dopamine est un neurotransmetteur qui fait partie des catécholamines endogènes, un sous-groupe des monoamines qui comprend également:

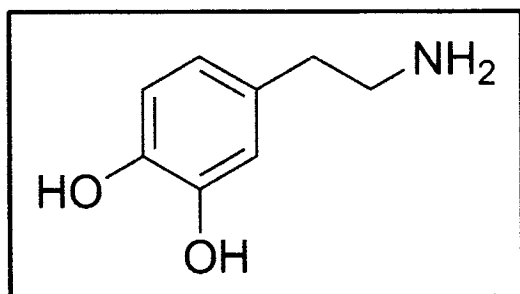
- La noradrénaline (latin) ou norépinephrine (grec) ;
- Et l'adrénaline (latin) ou épinephrine (grec).

Ce sont des neurotransmetteurs ou des neuro-hormones du système nerveux autonome sympathique. Chimiquement, les catécholamines sont des monoamines branchées sur un noyau benzène avec deux groupements hydroxyles, en position ortho, spécifiques du noyau catéchol (Figures 5 et 6).

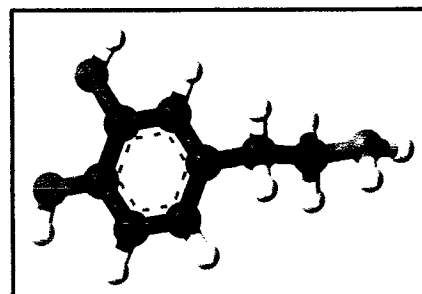
Ces 3 molécules occupent un rôle important dans la physiologie de processus neurologiques, psychiatriques, métaboliques et cardiovasculaires.

La dopamine est de formule chimique :  $C_8H_{11}NO_2$ , elle possède un poids moléculaire de 153, 2  $g.mol^{-1}$ , sa dénomination chimique est :

4-(2-aminoéthyl) benzène-1,2-diol. (IUPAC). (39)



**Figure 5 :** Formule développée de la dopamine.



**Figure 6 :** Optimisation tridimensionnelle de la dopamine.

- Atome de carbone    ● Atome d'oxygène
- Atome d'hydrogène    ● Atome d'azote

▪ **Biosynthèse, métabolisme et transport de la dopamine :**

La biosynthèse des catécholamines se fait dans le système nerveux central ou dans les neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique (dopamine, noradrénaline) et la médullosurrénale (adrénaline). Les voies métaboliques conduisant à la synthèse des catécholamines partent de deux acides aminés essentiels qui sont la phénylalanine et la tyrosine. (38 ; 77)

La tyrosine est présente dans le sang, passe la barrière hémato encéphalique (BHE) et elle est captée par les neurones catécholaminergiques par un transport actif. (38)

La dopamine (DA) est synthétisée in vivo à partir de l'acide aminé tyrosine -qui provient soit de l'alimentation soit de la transformation de la phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase par une séquence de deux réactions chimiques :

- La transformation de l'acide aminé l-tyrosine, en 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) par la tyrosine hydroxylase (TH) ; (38)
  - Puis, la décarboxylation de la L-DOPA par L-DOPA décarboxylase (DDC).
- (Figure 7).

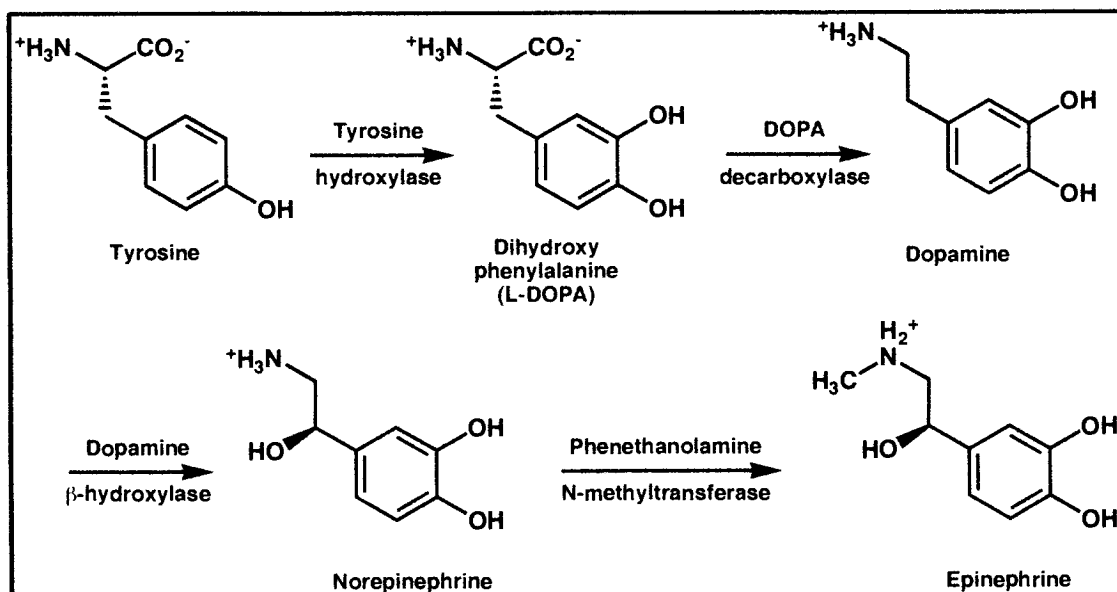


Figure 7 : Biosynthèse des catécholamines. (77)

#### ▪ Les récepteurs dopaminergiques:

Il existe jusqu'à maintenant, 5 types de récepteurs dopaminergiques (de  $D_1$  à  $D_5$ ). Ils sont situés sur les dendrites, le corps cellulaire et les terminaisons des neurones. Selon le type de récepteur, la dopamine peut être stimulante ou inhibitrice. (Tableau 2)

Les récepteurs dopaminergiques font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Leur activation entraîne une cascade de signalisation intracellulaire par opposition aux récepteurs-canaux qui permettent l'entrée rapide de courants ioniques. (81 ; 90 ; 91 ; 93)

**Tableau 2 : Les récepteurs dopaminergiques. (73)**

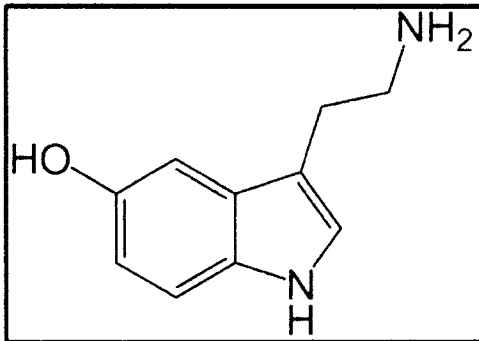
<b>Familles de récepteurs</b>	<b>Types de récepteurs</b>	<b>Localisation</b>	<b>Couplage</b>	<b>Mécanisme</b>
<b>D<sub>1</sub></b>	<b>D<sub>1</sub></b>	Striatum, Cortex,	Couplage aux protéines G avec AMPc comme second messenger.	Activateurs postsynaptiques de l'AMPc.
	<b>D<sub>5</sub></b>	Hippocampe et Hypothalamus.		
<b>D<sub>2</sub></b>	<b>D<sub>2</sub></b>	Striatum,		Inhibiteurs postsynaptiques de l'AMPc.
	<b>D<sub>3</sub></b>	Substance noire (pars compacta), Hypothalamus,		
	<b>D<sub>4</sub></b>	Cortex frontal et Cortex limbique.		

### **I.2.6.3. Implication d'autres systèmes de transmission :**

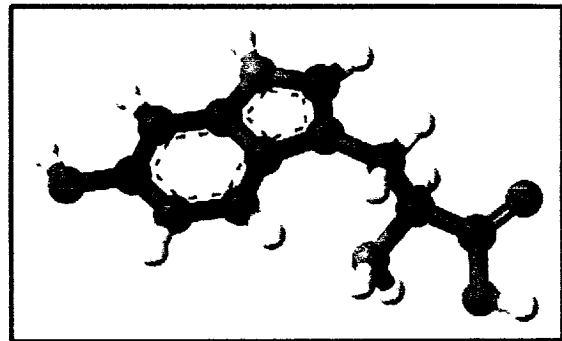
Même si elle paraît prépondérante, l'hypothèse dopaminergique ne semble pas expliquer à elle seule les troubles schizophréniques. D'autres systèmes de neurotransmetteurs interviendraient également dans la genèse de cette pathologie. (72)

#### **I.2.6.3.1. Système sérotoninergique :**

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5HT), est une monoamine retrouvée dans plusieurs noyaux centraux. Elle est synthétisée à partir de l'acide aminé tryptophane. (Figures 8 et 9)



**Figure 8 :** Structure chimique de la molécule de sérotonine.



**Figure 9 :** Optimisation tridimensionnelle de la sérotonine.

● Atome de carbone ● Atome d'oxygène  
○ Atome d'hydrogène ● Atome d'azote

### ▪ Récepteurs sérotoninergiques :

Les récepteurs de la sérotonine (5-HT<sub>R</sub>) comprennent au moins sept sous-types de 5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub>. Seul le récepteur 5-HT<sub>3</sub> est couplé à un canal cationique. Tous les autres types de récepteurs sont heptacolloïdaux couplés à une protéine G. La sérotonine est impliquée dans le déclenchement de l'endormissement en agissant sur les centres anti-éveil de l'hypothalamus antérieur. Elle semble également impliquée dans les phénomènes de psychose, d'anxiété et de dépression. (48 ; 64)

### ▪ Hypothèse sérotoninergique:

Bien avant la découverte du rôle de la dopamine dans la neurotransmission cérébrale, la sérotonine avait déjà été proposée comme piste physiopathologique de la schizophrénie, justement en raison des rapprochements cliniques établis avec les troubles survenant sous le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique), qui perturbait la transmission sérotoninergique. En se basant sur les liens entre LSD et sérotonine, deux chercheurs américains, **Woolley et Shaw**, proposèrent une hypothèse de la schizophrénie. (48) La maladie, selon eux, était liée à un déficit de synthèse en sérotonine, aboutissant à une accumulation de précurseurs de formule chimique proche mais d'action opposée. Ces « anti-métabolites », apparentés au LSD, étaient donc responsables des hallucinations présentées par les patients. La recherche de telles substances s'avéra toutefois infructueuse, et l'on s'aperçut également que le LSD avait des liens plus complexes avec la sérotonine qu'un simple rôle antagoniste. (48)

Ces théories finirent donc par perdre du terrain, surtout lors de l'apparition de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie dans les années 1970. (48)

### **I.2.6.3.2. Système glutamatergique :**

Dans le cerveau, la majorité des synapses excitatrices sont de type glutamatergique, avec le glutamate comme neurotransmetteur principal, qui se fixe sur des récepteurs situés essentiellement sur l'élément postsynaptique de ces synapses. On distingue plusieurs catégories de récepteurs au glutamate comme les récepteurs canaux ionotropiques de type AMPA (Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Méthylisozol-4-Propionate), NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et Kainate, ainsi que les récepteurs métabotropiques de la famille des mGluR (Métabotropique Glutamate Receptor). (87)

- **Hypothèse glutamatergique :**

Depuis quelques années, le système glutamatergique a été identifié comme un élément majeur dans le développement de la schizophrénie. L'hypothèse de l'hypofonctionnement du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) semble être celle qui ressort parmi les études. L'origine du questionnement remonte aux observations cliniques avec la phéncyclidine (PCP) et la kétamine, antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA, précipitant les sujets sains en psychose et exacerbant les symptômes psychotiques chez les patients schizophrènes. (31)

La PCP est devenue un des meilleurs modèles pharmacologiques de la schizophrénie. Contrairement aux agents dopaminergiques, comme l'amphétamine, qui recréent seulement des symptômes psychotiques dits positifs, les antagonistes NMDA entraînent aussi des symptômes négatifs, tels que l'abaissement de la motivation et la diminution d'interactions sociales et des symptômes cognitifs, tels que des troubles de mémoire. (89)

De plus, les habiletés analgésiques puissantes de la kétamine laissent présager une explication au seuil de douleur augmenté chez les schizophrènes. Ces données suggèrent un rôle des récepteurs NMDA pour expliquer plusieurs facettes de la schizophrénie. (92)

### **I.2.6.4. Origine génétique :**

Certaines études scientifiques plaident en faveur de facteurs génétiques.

Les études familiales montrent l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie dans laquelle la génétique intervient entre 50% et 80%, le risque global d'occurrence de cette maladie dans la fratrie étant de 10% (contre 1% dans la population générale). La survenue d'une schizophrénie chez les deux jumeaux homozygotes est nettement plus fréquente que s'il s'agit de jumeaux hétérozygotes. Toutefois les facteurs génétiques ne sont pas suffisants pour expliquer la schizophrénie, et le mode de transmission demeure inconnu. Ainsi, chez des jumeaux homozygotes (même patrimoine génétique), l'absence de la maladie chez l'un alors que l'autre est atteint est observée dans 50% des cas. (16)

En pratique les résultats des études scientifiques ne permettent pas de proposer un conseil génétique et les antécédents familiaux ne sont pas un argument très fiable pour accréditer un diagnostic. (16)

Il est donc peu probable qu'un gène majeur explique la majorité des cas de schizophrénie. L'hypothèse que la maladie soit la conséquence de l'effet interactif de gènes mineurs et de facteurs environnementaux est à présent exploitée. Les modèles de vulnérabilité tentent de faire la synthèse en proposant que des facteurs génétiques et organiques créent des conditions de vulnérabilité aux stress psychologiques et environnementaux avec le développement de symptômes schizophréniques.

L'identification de ces facteurs, en améliorant la compréhension des anomalies du fonctionnement cérébral qui sous-tendent la schizophrénie et en identifiant la manière dont les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques est une nouvelle voie de recherche. Aujourd'hui, le temps du « tout génétique » ou du « tout environnemental » est révolu, celui de la complexité psychiatrique s'ouvre maintenant. (16)



### **I.2.7. Traitement:**

La schizophrénie est couramment traitée par la prise d'antipsychotiques, comme traitement médicamenteux, qui réduit ou supprime l'activité des récepteurs à la dopamine et parfois à la sérotonine. La psychothérapie et la réinsertion sociale ou professionnelle prennent également une part importante dans la prise en charge des patients. Dans les cas les plus sévères, lorsque l'individu présente un risque pour lui-même ou pour les autres, une hospitalisation forcée peut être nécessaire. (62)

#### **▪ Traitements médicamenteux :**

Les traitements médicamenteux symptomatiques de la schizophrénie s'appuient sur un arsenal pharmacologique constitué en premier lieu par les neuroleptiques, mais également par d'autres psychotropes comme les antidépresseurs, les thymorégulateurs et les tranquillisants. En atténuant ou supprimant les symptômes les plus pénalisants pour les patients sur le plan relationnel, ces traitements permettent de mettre en place, de façon individualisée, un ensemble de mesures associant psychothérapies individuelles ou de groupe et réhabilitation institutionnelle ou socioprofessionnelle.

Les neuroleptiques restent encore aujourd'hui les médicaments de référence pour le traitement symptomatologique de la schizophrénie. Ainsi, les tranquillisants amendent les formes très anxieuses en cas d'insomnies persistantes, les thymorégulateurs permettent de réguler le tonus de l'humeur et les désinhibiteurs sont actifs pour pallier les déficits causés par la schizophrénie. (7)

#### **▪ Psychothérapies :**

Les traitements médicamenteux doivent toujours être associés à des psychothérapies de soutien, pratiquées par des thérapeutes spécialement formés, visant à aider les patients à s'adapter à la réalité et à trouver des modes relationnels satisfaisants. (61)

Ainsi il existe plusieurs formes de psychothérapie :

- Les thérapies comportementales visent à maintenir l'adaptation sociale du malade. Elles ont une approche pédagogique et elles visent l'apprentissage d'habilités sociales (parler, communiquer, éviter les comportements inadaptés, gérer le traitement...) ; (16)

- Les thérapies familiales d'orientation cognitivo-comportementales qui visent à aider l'entourage du patient, à identifier et à mieux réagir aux situations difficiles, sont également réalisables ;
- Les soins en groupe (thérapie de groupe) sont assez fréquents dans les structures hospitalières (hospitalisation temps plein, hôpitaux de jour). Les objectifs sont simples et pragmatiques : favoriser la communication ; l'intégration ; la cohésion ; tenir compte de la réalité et réduire l'isolement ;
- Les psychothérapies individuelles classiques d'orientation analytique (psychanalyse), sont parfois réalisables. Elles ne sont cependant pas classiques dans cette indication. Elles sont réservées à des psychothérapeutes expérimentés, habitués aux patients schizophrènes. (16)

### ▪ **Prises en charge psychosociales :**

Les risques de désinsertion sociale, professionnelle et affective associés à la schizophrénie rendent la prise en charge socio-thérapeutique également indispensable pour ces patients très vulnérables, particulièrement exposés aux aléas du contexte économique. C'est pourquoi la construction d'un projet socioprofessionnel ou occupationnel au travers d'un suivi en hôpitaux de jour ou de nuit, en foyers thérapeutiques, en centres d'accueil thérapeutique à temps partiel, en centres d'aide par le travail, en ateliers protégés ou sur la base d'emplois protégés est de la plus grande importance. Dans cette perspective, l'accompagnement personnalisé de chaque patient est essentiel, afin de lui offrir des perspectives d'évolution parfaitement adaptées à ses capacités et à ses besoins, évitant à la fois le renoncement et les ambitions démesurées. Dans cet accompagnement coordonné au long cours, le médecin généraliste est un interlocuteur privilégié du malade et de ses proches, notamment pour fournir soutiens, informations et conseil, ainsi qu'un médiateur institutionnel. (16)

## **II. LES ANTIPSYCHOTIQUES :**

### **II.1. PSYCHOTROPES :**

#### **II.1.1. Définition :**

Un médicament psychotrope, est un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau, afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique. (18)

Étymologiquement, Le terme psychotrope (du grec psukhê = âme, esprit, et, tropos = direction), signifie littéralement « qui agit, qui donne une direction » (trope), « à l'esprit ou au comportement » (psycho ». (18 ; 21)

Pour le dictionnaire de la psychologie les psychotropes sont des substances naturelles ou synthétiques dont l'action sur le système nerveux central est capable de modifier l'activité mentale et le comportement d'un individu. (47)

En 1957, **Delay** a défini les psychotropes comme : « des substances chimiques naturelles, ou synthétiques, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger de la nature de cette modification ». La classification anglo-américaine retient « les substances qui modifient les sensations, l'humeur, la conscience et d'autres dimensions psychologiques et comportementales ». (8)

#### **II.1.2. Classification des psychotropes :**

En 1957, **Delay** et **Deniker** ont proposé une classification dont les grandes lignes demeurent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens. Cette classification est fondée sur la notion de « tonus mental », établie par **Janet**, où interviennent, comme éléments constituants, la vigilance (fonction noétique) et l'humeur (fonction thymique) (8).

Elle permet de distinguer : (Tableau 3)

1. Des substances sédatives dites « psycholeptiques » ou dépresseurs du SNC, qui baissent le tonus mental, parmi lesquelles se rangent :
  - Les nooleptiques : les hypnotiques (qu'ils soient barbituriques ou non) ;
  - Les thymoleptiques qui se divisent en :
    - **Tranquillisants majeurs : les neuroleptiques ;**
    - Tranquillisants mineurs : anxiolytiques.
2. Des composés qui élèvent le tonus mental ou « psychoanaleptiques », où on distingue :
  - Les thymoanaleptiques (stimulants de l'humeur) : essentiellement représentés par les antidépresseurs qui englobent : tricycliques et apparentés, IMAO, IRSS,... ; (8)
  - Et les nooanaleptiques (stimulants de la vigilance), exemple : amphétamines. (8)
3. Des perturbateurs de l'activité mentale ou « psychodysleptiques », entraînant une distorsion (ou déviation) du tonus mental, exemples : hallucinogènes, stupéfiants, substance enivrantes,... ; (8)
4. Les stabilisateurs de l'humeur ou « psychoisoleptiques », représentés essentiellement par les sels de lithium. (8)

**Tableau 3 : Classification des psychotropes. (Delay et Deniker 1957 ; Janet)**

		Classes de psychotropes	
		1. Psycholeptique (Psychosédatifs)	2. Psychoanaleptiques (Psychostimulants)
<b>Activités mentales</b>	<b>Vigilance</b> (Fonction noétique)	<b>Nooleptiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypnotiques :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Barbituriques</li> <li>- Non barbituriques</li> </ul> </li> </ul>	<b>Nooanaleptiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amphétamines</li> <li>▪ Autres</li> </ul>
	<b>Humeur</b> (Fonction thymique)	<b>Thymoleptiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tranquillisants mineurs : anxiolytiques</li> <li>▪ <b>Tranquillisants majeurs : neuroleptiques</b></li> </ul>	<b>Thymoanaleptiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antidépresseurs :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tricycliques</li> <li>- IMAO</li> <li>- IRSS</li> <li>- Autres</li> </ul> </li> </ul>
		<b>3. Psychodysleptiques</b> (Perturbateurs psychiques) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hallucinogènes</li> <li>▪ Stupéfiants</li> <li>▪ Substances enivrantes</li> </ul>	<b>4. Psychoisoleptiques</b> (Stabilisants psychiques) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sels de lithium</li> </ul>

## **II.2. Psycholeptiques ou sédatifs psychiques :**

Ils sont distingués selon leur activité pharmaco-clinique :

### **II.2.1. Hypnotiques :**

Ils agissent préférentiellement sur la vigilance et produisent, selon les composés ou les doses utilisées, un sommeil plus ou moins physiologique ou au contraire incoercible. Les barbituriques ont cédé la place dans les années 1970 aux benzodiazépines. Depuis, sont apparus des composés non chimiquement benzodiazépiniques mais pharmacologiquement ou structurellement proches, les imidazopyridines et les cyclopyrrolones. (8)

### **II.2.2. Anxiolytiques :**

Leurs cibles privilégiées concernent l'anxiété et la tension émotionnelle. Les plus utilisés appartiennent actuellement à la famille des benzodiazépines et possèdent en commun cinq propriétés : sédative, anxiolytiques, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante à des degrés divers. Ces médicaments sont très largement prescrits en pratique courante de médecine générale ou de psychiatrie ambulatoire, en raison de leur efficacité sur l'anxiété et les désordres émotionnels, sans toutefois traiter le trouble sur le fond mais uniquement sur sa présentation symptomatique initiale. (8)

### **II.2.3. Neuroleptiques (antipsychotiques) :**

#### **II.2.3.1. Définition :**

Les neuroleptiques, également appelés antipsychotiques, sont par définition, des médicaments, psychotropes, thymoleptiques, susceptibles de traiter l'ensemble des symptômes de la schizophrénie. (63)

Ils sont des médicaments ayant essentiellement des effets sur le système dopaminergique. Ce dernier joue un rôle dans la régulation de la vie émotionnelle et le contrôle de la motivation, dans la modulation de la perception, ainsi que dans l'organisation des comportements adaptatifs. Ces domaines sont perturbés dans la psychose, qui est la première indication de l'utilisation des neuroleptiques. Le système dopaminergique joue également un rôle dans le contrôle de la motricité et dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine, à l'origine des effets secondaires de certains neuroleptiques. Ces derniers peuvent exercer des effets non seulement sur les hallucinations, le délire et l'agitation (effets antipsychotiques ou incisifs et effets sédatifs), mais aussi, et de façon plus modeste, sur les symptômes négatifs ou déficitaires de la schizophrénie (effets désinhibiteurs et/ou antidéficitaires). (85)

Ces médicaments se caractérisent par une puissante activité thérapeutique dans les psychoses et par leur aptitude à produire une symptomatologie neurologique : extrapyramidale et neuroendocrinienne. (8)

L'observation que ces médicaments étaient associés à la survenue de syndromes extrapyramidaux, en particulier une rigidité parkinsonienne, a, cependant, conduit à désigner cette classe pharmacologique par le terme de « neuroleptique » qui signifie littéralement « qui prend le nerf ». La classe des antipsychotiques a donc été plus communément désignée par le terme correspondant aux effets indésirables qu'ils induisent plutôt que par le terme générique faisant référence à leur propriété thérapeutique. (63)

### II.2.3.2. Historique des neuroleptiques :

Jusqu'au milieu du XXe siècle, l'agitation des malades mentaux était prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral, barbituriques). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques eux-mêmes. Certaines méthodes de chocs (coma insulinaire, électrochocs) ont également été utilisées, mais de manière non spécifique.

Les antihistaminiques phénothiaziniques furent essayés précocement, mais sans réel succès thérapeutique. (85)

Dans les années **1950**, une réelle révolution fut produite dans le domaine de la psychiatrie à Paris, entre le **Val de Grâce** et l'hôpital **Sainte-Anne**. La chlorpromazine (une phénothiazine sans propriétés antihistaminiques) substance synthétisée deux années plutôt par **Paul Charpentier** et **Madame Courvoisier** dans les laboratoires **Rhône-Poulenc**, constitua le premier neuroleptique. Les premiers échantillons de « Largactil<sup>®</sup> », nom commercial de la chlorpromazine, sont remis à **Henri Laborit** (1914-1995), chirurgien de la marine. (18)

**Laborit et al** ont utilisé la chlorpromazine en anesthésie et dans l'hibernation artificielle, sous la forme de cocktails (associant chlorpromazine, prométhazine et péthidine). Ils avaient remarqué que ce médicament (utilisé seul ou en association) produisait un effet psychique de désintéressement et ils en avaient conclu qu'il pourrait être appelé à des applications psychiatriques. (85)

En 1963, **Carlsson** a découvert les propriétés antidopaminergiques qui ont ensuite permis de définir les neuroleptiques. Les neuroleptiques sont alors devenus un instrument d'investigation privilégié pour tester les hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie. (85)

Le débat sur la nécessaire survenue des effets secondaires neurologiques comme corollaire inévitable de l'activité antipsychotique a persisté jusqu'à la découverte d'une nouvelle génération de neuroleptiques dits atypiques dans les années 1990.

Ces médicaments allient une efficacité notable sur les symptômes psychotiques à une meilleure tolérance, en particulier neurologique. (85)

### **II.2.3.3. Classification des neuroleptiques :**

Les neuroleptiques sont classés en fonction de deux critères :

- La structure chimique ;
- Et les effets cliniques.

#### **II.2.3.3.1. Classification selon la structure chimique :**

La structure chimique des molécules permet de distinguer plusieurs classes de neuroleptiques. Ces médicaments ont tous une structure complexe, associant plusieurs cycles à des chaînes de différentes natures. (85)

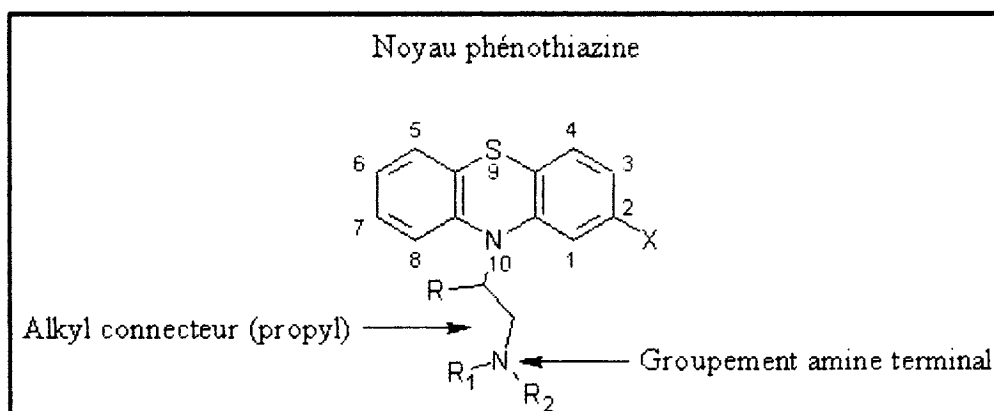
- **Neuroleptiques de première génération (ou neuroleptiques typiques) :**

Il existe quatre principales classes chimiques de neuroleptiques de première génération : (85)

- **Les phénothiazines neuroleptiques:**

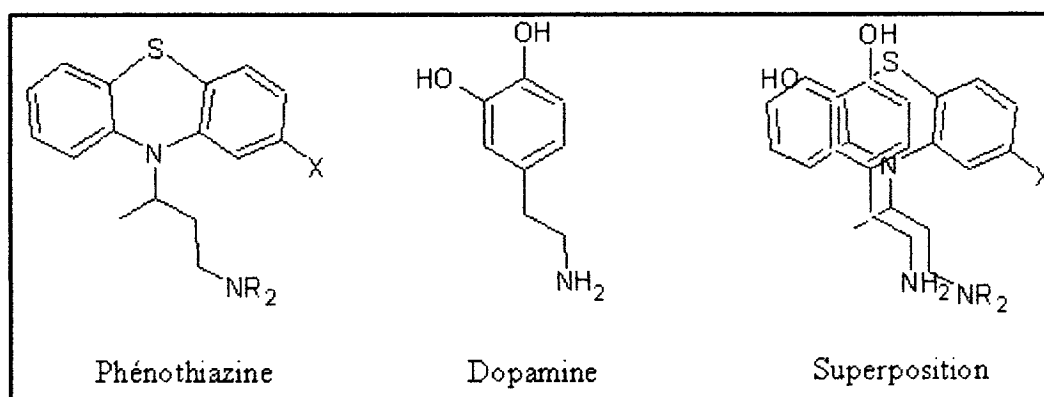
Une phénothiazine (ou 10H-phénothiazine), consiste en une structure tricyclique, qui résulte de la fusion d'un cycle 1,4-thiazine avec deux cycles benzéniques. Les phénothiazines utilisées en thérapeutique sont substituées en position 2 par un groupe attracteur dont le rôle serait important dans l'activité antipsychotique et dans la pénétration du médicament dans le cerveau et sur l'atome d'azote en position 10 par une chaîne alkylamine. (Figure 10) (71)





**Figure 10 :** Structure générale des phénothiazines neuroleptiques. (71)

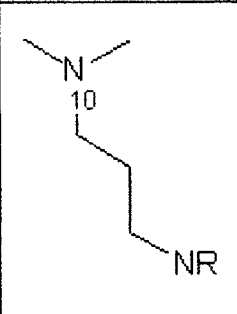
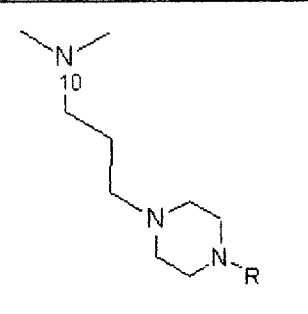
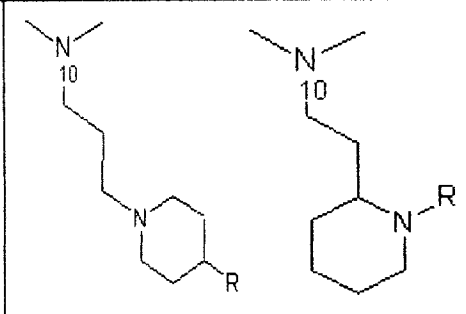
Les phénothiazines neuroleptiques inhibent à des niveaux d'affinité différents les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ; sérotoninergiques ; histaminiques ; muscariniques et gabaergiques. Mais leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques reste la plus élevée. Cette affinité pour les récepteurs dopaminergiques peut être expliquée par le fait que la configuration tridimensionnelle des phénothiazines ressemble (dans certaines mesures) à celle de la dopamine, comme c'est présenté dans la figure 11. (71)



**Figure 11 :** Complémentarité structurale entre les phénothiazines et la dopamine. (71)

Les phénothiazines neuroleptiques, traversent la barrière hémato-encéphalique, car ils présentent une forte affinité pour la bicouche lipidique des cellules membranaires des neurones et également pour d'autres tissus riches en lipides, grâce à la grande lipophilie que leur confère le cycle phénothiazine. Afin d'obtenir une action neuroleptique, les atomes d'hydrogène attachés au carbone en position 2 (C<sub>2</sub>) et à l'atome d'azote en position 10 (N<sub>10</sub>), sont substitués par différents groupements chimiques (Tableau 4). (71)

**Tableau 4** : Principaux substituants en position 10 des phénothiazines neuroleptiques. (71)

Phénothiazines neuroleptiques			
	Phénothiazines aliphatiques	Phénothiazines pipérazinées	Phénothiazines pipéridinées
Substituants en position			

De ce fait, les structures des phénothiazines données dans la littérature, sont substituées en position 10 par :

- **Chaîne latérale aliphatique** : d'où les phénothiazines aliphatiques, composées d'une chaîne diméthyle-amino-propyl, les principaux représentants sont :

(Figure 12)

- ✓ La chlorpromazine : LARGACTIL<sup>®</sup>
- ✓ La lévomépromazine : NOZINAN<sup>®</sup>
- ✓ La cyamémazine : TERCIAN<sup>®</sup>

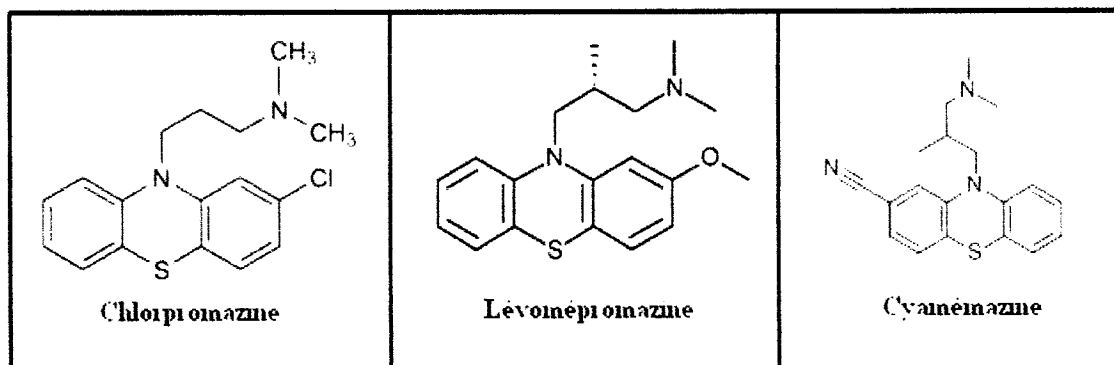


Figure 12 : Principaux représentants des phénothiazines à chaîne latérale aliphatique.

(6)

➤ **Chaîne pipéridinée** : d'où les phénothiazines pipéridinées, composées d'une chaîne pipéridine-propyl, les molécules représentantes sont : (Figure 13)

- ✓ La propériciazine : NEULEPTIL<sup>®</sup>
- ✓ La thioridazine : MELLERIL<sup>®</sup>
- ✓ La pipotiazine : PIPORTIL<sup>®</sup>

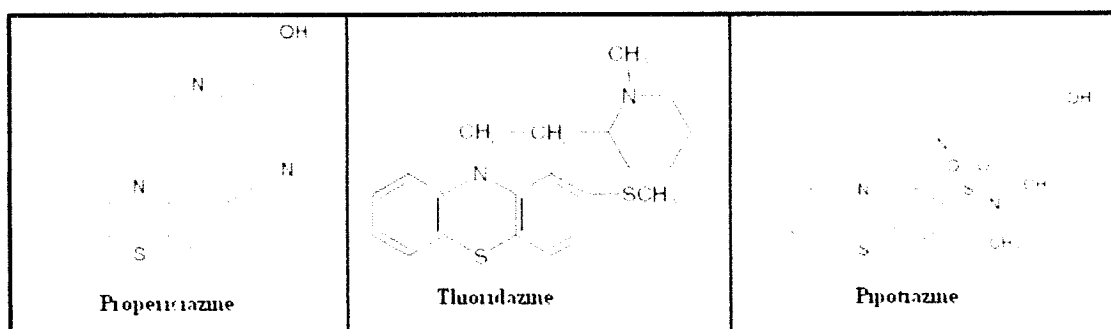
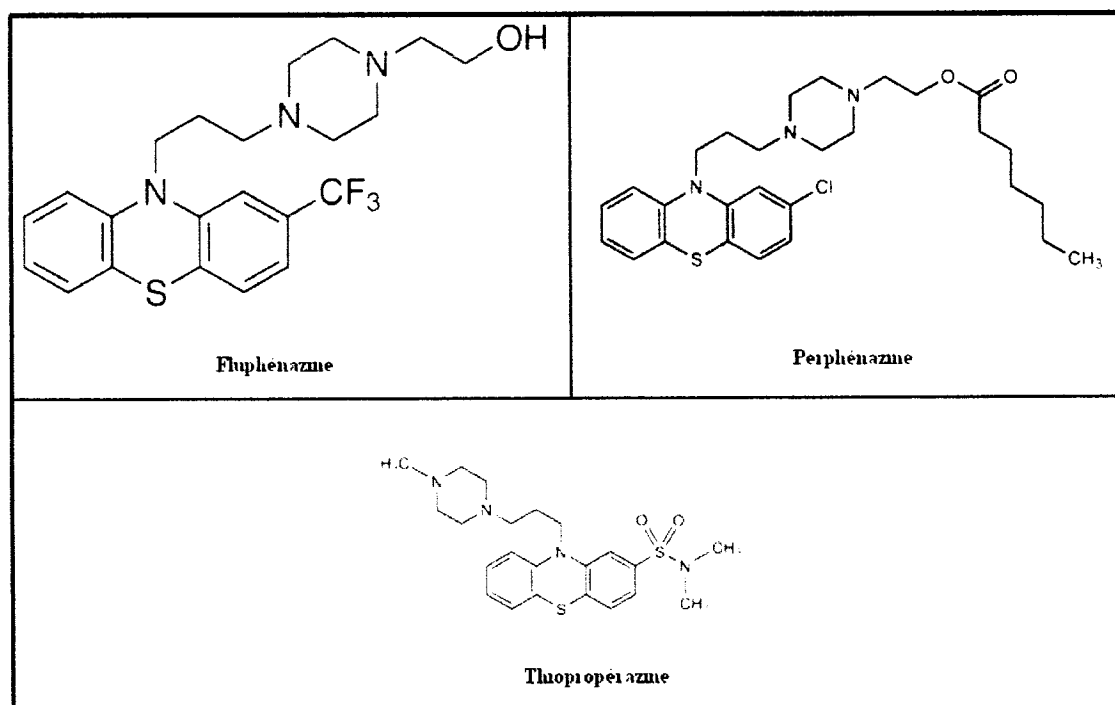


Figure 13 : Principaux représentants des phénothiazines à chaîne pipéridinée. (6)

➤ **Chaîne pipérazinée** : d'où les phénothiazines pipérazinées, elles possèdent une chaîne pipérazine-propyl, représentées par : (Figure 14)

- ✓ La fluphénazine : MODITEN<sup>®</sup>
- ✓ La thiopropérazine : MAJEPTIL<sup>®</sup>
- ✓ La perphénazine : TRILIFAN<sup>®</sup>
- ✓ La trifluopérazine : TERFLUZINE<sup>®</sup>



**Figure 14** : Principaux représentants des phénothiazines à chaîne pipérazinée. (71)

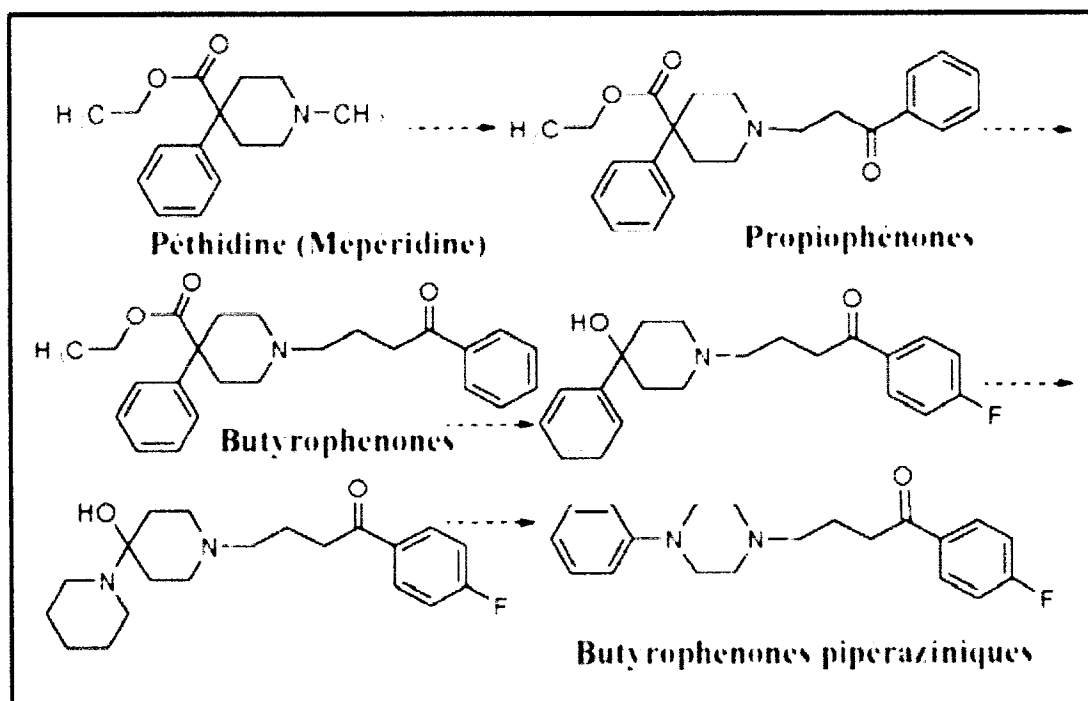
**- Les butyrophénones :**

Le développement des recherches de ces composés s'est déroulé à partir de la molécule de mépéridine (péthidine) dont le groupe N-méthyle a été respectivement allongé par un reste propiophénone puis un reste butyrophénone. (33)

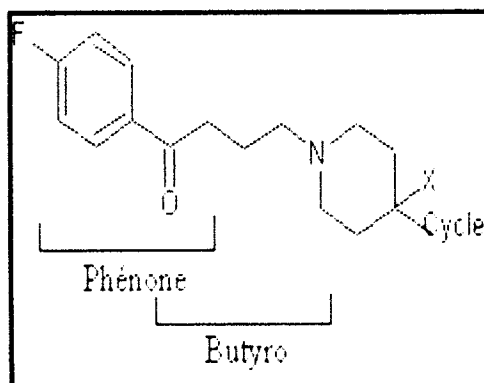
Le groupe carbéthoxy ayant été remplacé par un groupe hydroxy puis un atome d'hydrogène en vue de supprimer l'effet antalgique et d'exalter l'action sédatrice. (33)

Par la suite, le cycle pipéridine a été remplacé par un hétérocycle pipérazine, par analogie avec les neuroleptiques correspondant aux phénothiazines pipéraziniques.

(Figures 15 et 16) (33)



**Figure 15 :** Evolution de la structure de la péthidine ver les butyrophénones. (33)



**Figure 16 :** Structure d'une butyrophénone.

➤ Structure des différentes butyrophénones :

✓ Butyrophénones pipéridiniques :

• Butyrophénones de la 1<sup>ère</sup> génération : (Figure 17)

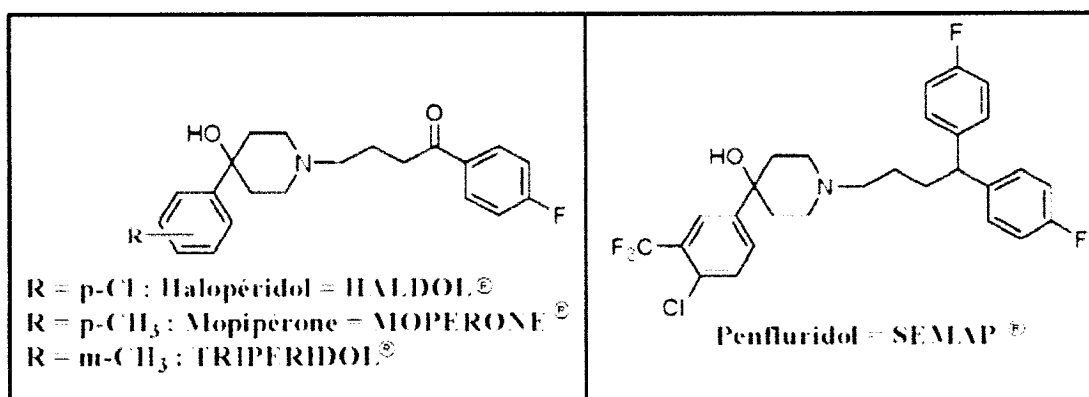


Figure 17 : Principaux représentants des butyrophénones de la 1<sup>ère</sup> génération. (33)

• Butyrophénones de la 2<sup>ème</sup> génération : (Figure 18)

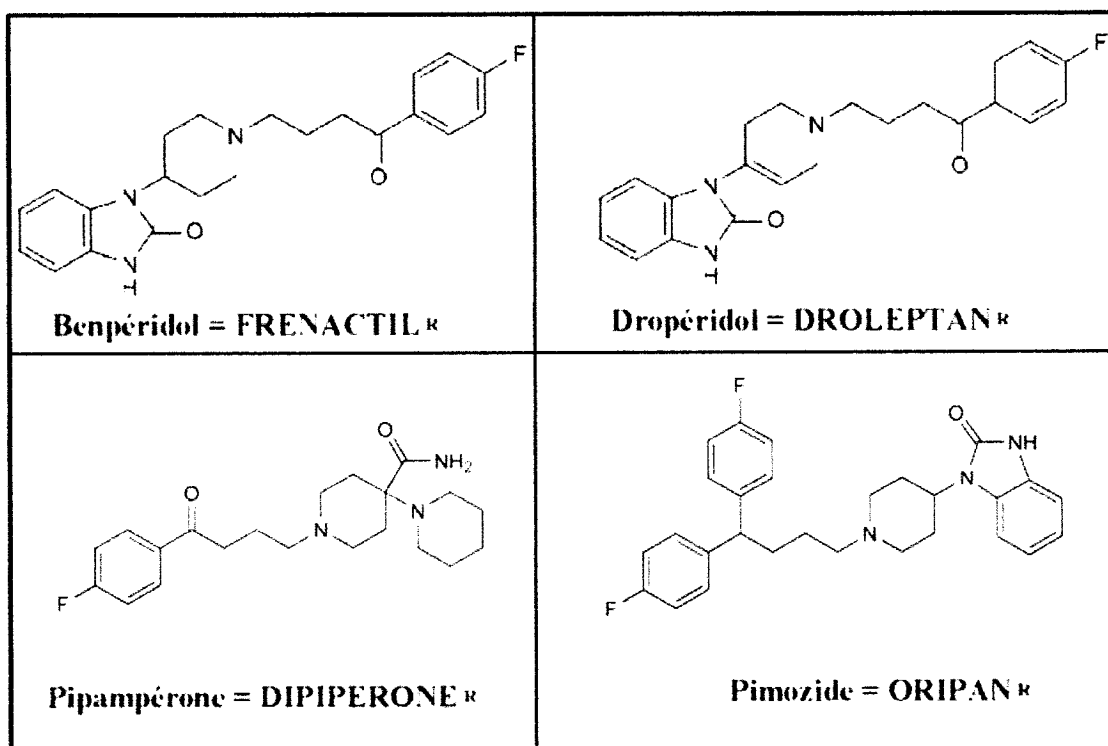
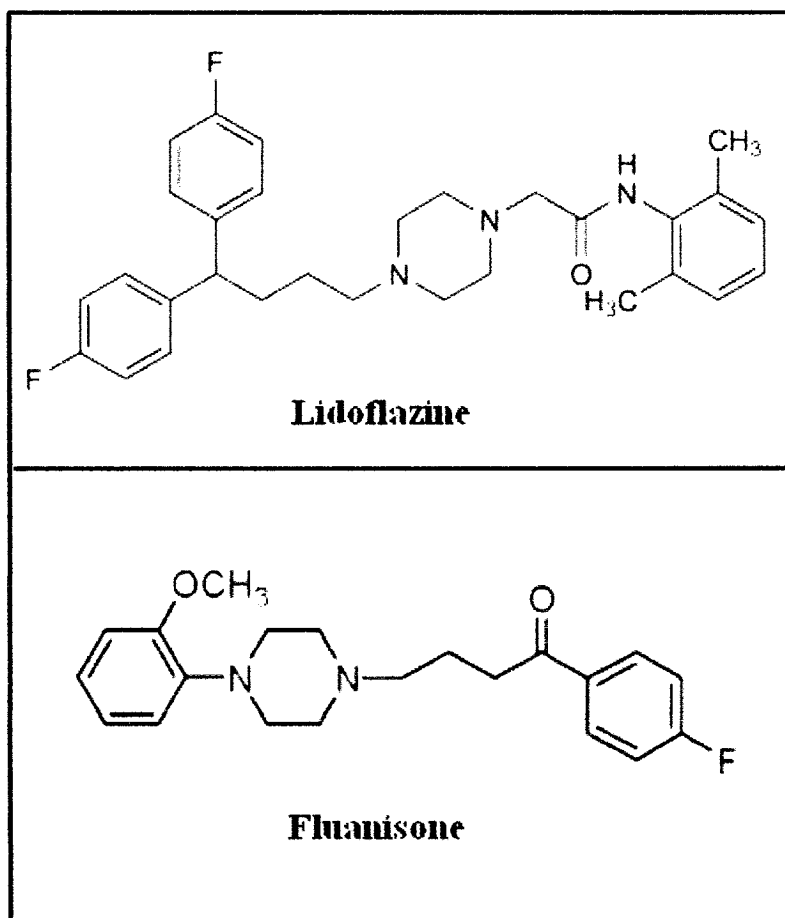


Figure 18 : Principaux représentants des butyrophénones de la 2<sup>ème</sup> génération. (6)

✓ **Butyrophénones pipéraziniques :**

Caractérisés par le remplacement du reste pipéridine par une pipérazine. (Figure 19)

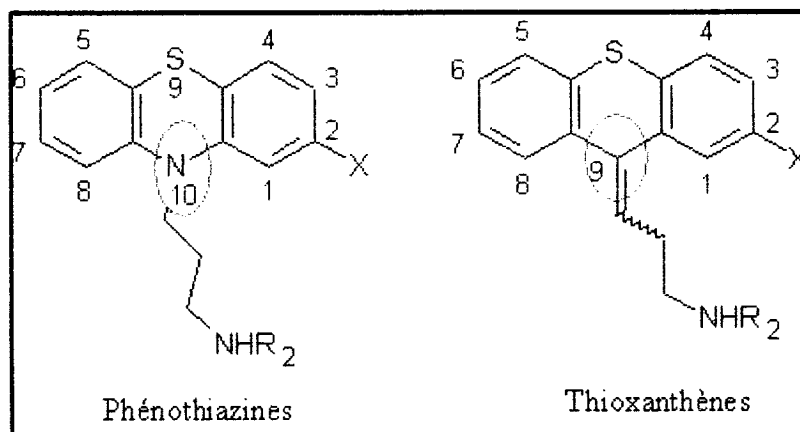


**Figure 19 :** Principaux représentants des butyrophénones pipéraziniques. (6)

- **Les thioxanthènes :**

D'autres structures tricycliques, apparentées aux phénothiazines, ont été synthétisées, il s'agit des thioxanthènes qui possèdent une structure tricyclique de type phénothiazine, mais l'atome d'azote en position 10 est remplacé par un atome de carbone  $sp^2$ .

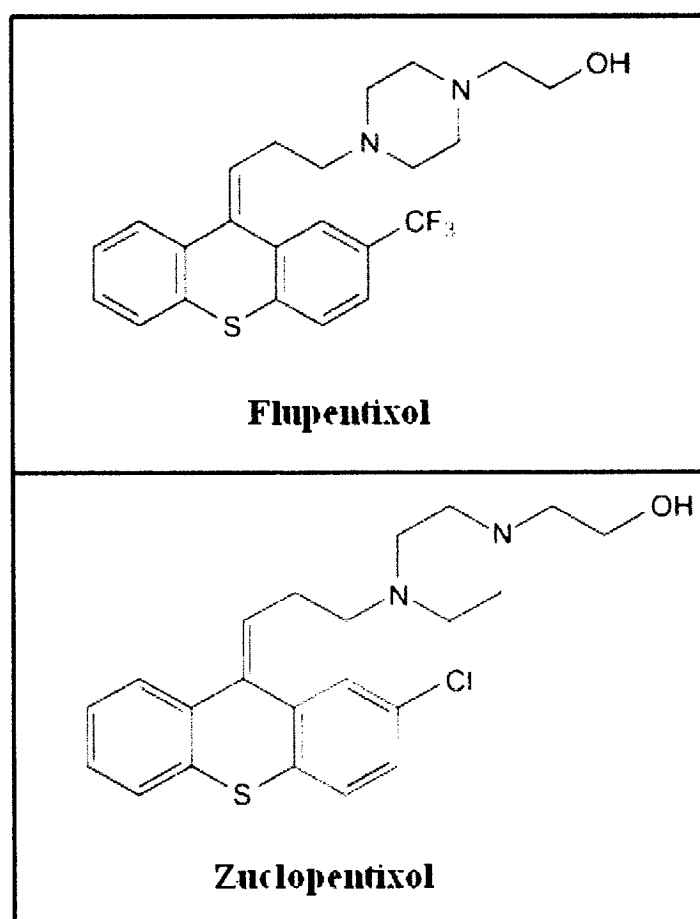
(Figure 20) (1)



**Figure 20** : Structures tricycliques comparées des thioxanthènes et des phénothiazines.

(1)

Les composés à chaîne latérale pipéridinée sont les plus connus : flupentixol et zuclopentixol. (Figure 21) (85)

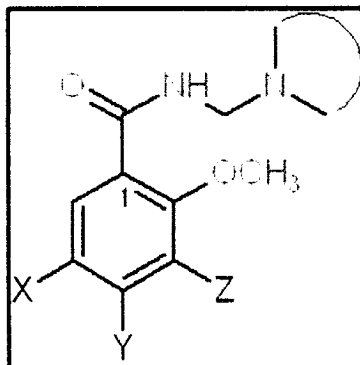


**Figure 21** : Structures chimiques des thioxanthènes pipérazinés. (6)



- **Les Benzamides :**

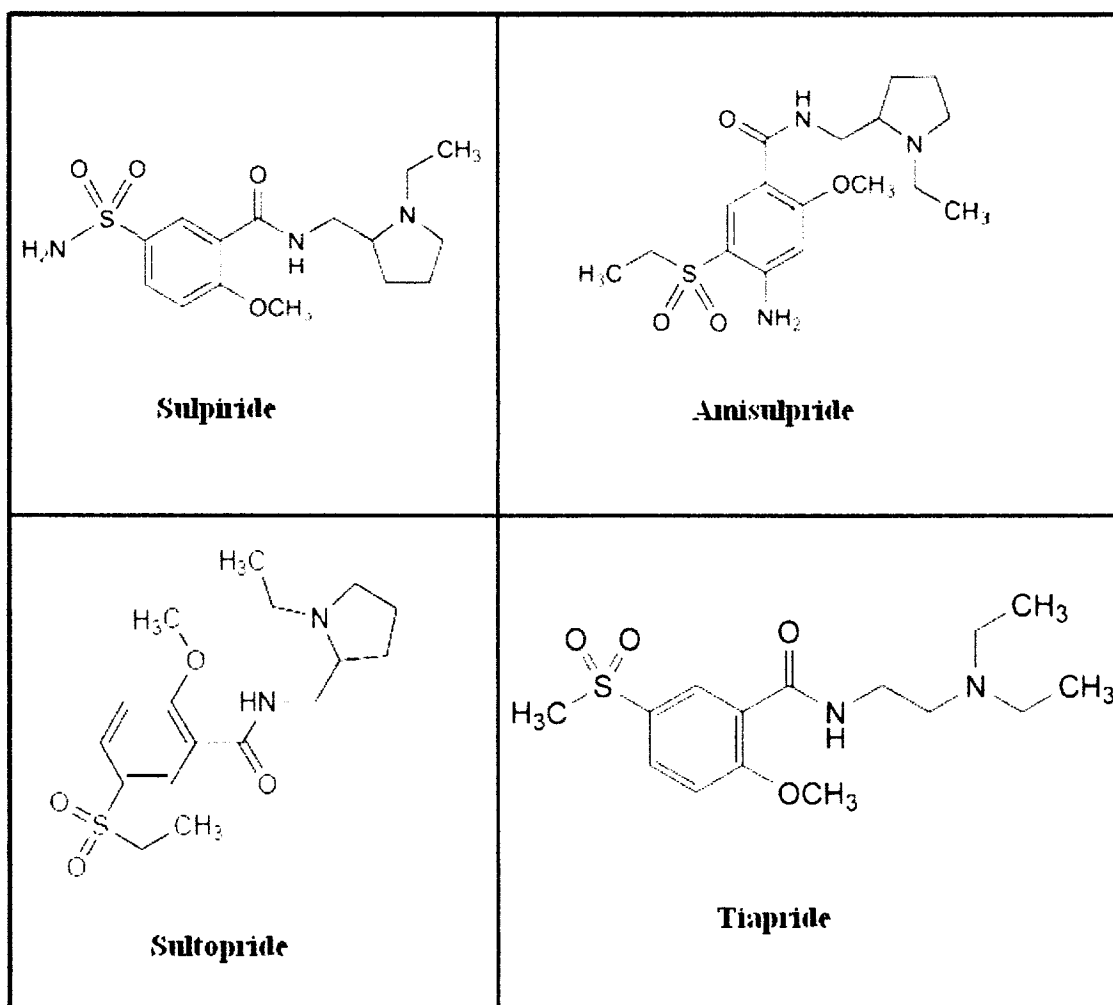
Amides de l'acide 2-méthoxybenzoïque, ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C<sub>1</sub> par une liaison amide à une chaîne latérale et présentent en ortho un groupe méthoxy. (Figure 22) (1)



**Figure 22 :** Structure générale type des benzamides.

Quatre molécules ont des propriétés neuroleptiques (Figure 23) :

- ✓ Sulpiride (DOGMATIL<sup>®</sup>)
- ✓ Amisulpride (SOLIAN<sup>®</sup>)
- ✓ Tiapride (TIAPRIDAL<sup>®</sup>)
- ✓ Sultopride (BARNETIL<sup>®</sup>)



**Figure 23:** Structures chimiques des benzamides neuroleptiques. (6 ; 53)

▪ **Neuroleptiques de seconde génération (ou neuroleptiques atypiques) :**

La notion d'atypie attribuée aux neuroleptiques de seconde génération provient de la moindre prévalence des effets extrapyramidaux suite à leur administration chez le patient. Ces médicaments sont donc considérés atypiques en raison de leurs propriétés pharmacologiques différentes de celles des neuroleptiques de première génération. (17)

- **Composés comportant un cycle heptagonal :**

Ce sont des molécules qui ont une structure tricyclique proche de celle des phénothiazines, caractérisées par un hétérocycle centrale (diazépine, oxazépine ou thiazépine).

➤ **Les dibenzodiazépines :**

Elles possèdent un noyau heptagonal collé à deux cycles benzéniques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau heptagonal.

Elles sont représentées essentiellement par la clozapine (LEPONEX<sup>®</sup>), qui est une [1,4] diazépine. (Figure 24) (1)

La clozapine est considérée comme le prototype des antipsychotiques « atypiques », parce qu'elle a été la première molécule entraînant un faible nombre des effets indésirables extrapyramidaux, pas de dyskinésies tardives et pas d'hyperprolactinémie. (23)

En plus d'être un antagoniste sérotoninergique-dopaminergique, la clozapine a l'un des profils pharmacologiques les plus complexes du monde des antipsychotiques, et de la psychopharmacologie en général, avec une action sur de multiples sous-récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques, alpha-adrénergiques, histaminergiques H<sub>1</sub> et muscariniques. (23)

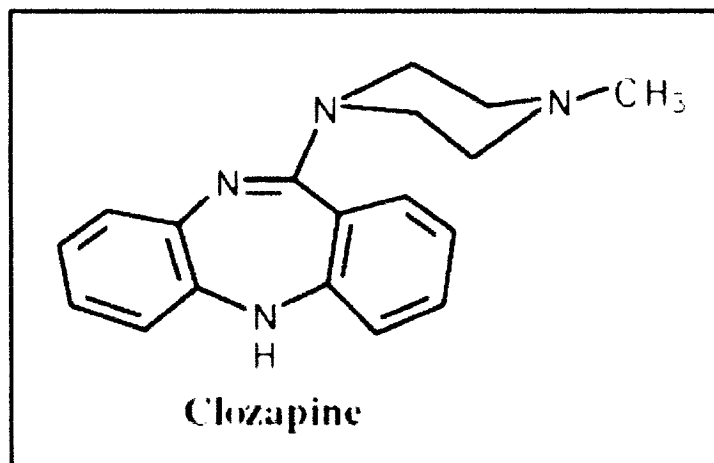
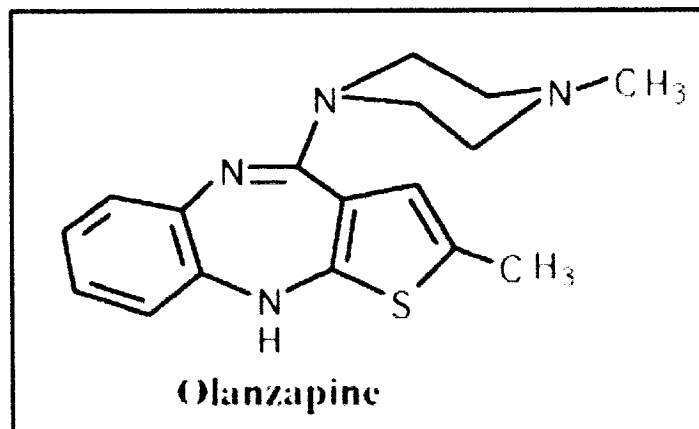


Figure 24: Structure chimique de la clozapine. (33)

➤ **Thiénobenzodiazépines :**

Où figure l'**olanzapine** comme principal représentant, cette molécule est une [1,4] diazépine, qui a une structure proche à celle de la clozapine. (Figure 25) (2)



**Figure 25 :** Structure chimique de l'olanzapine. (33)

➤ **Dibenzothiazépines :**

Elles possèdent un hétérocycle central (thiazépine) collé à deux cycles aromatiques et une chaîne plus ou moins longue attachée au noyau thiazépine. Le principal représentant étant la quétiapine, dont la synthèse fait appel à une condensation entre le nitrochlorobenzène et le thiophénol aboutissant à un lactame tricyclique, la chaîne latérale est fixée par une amination réductrice avec le 1-(pipérazinyl) éthoxy éthanol sur lequel est greffé un groupement 1- (2- hydroxy-éthoxy-éthyle) pipérazine. (Figure 26) (1; 60)

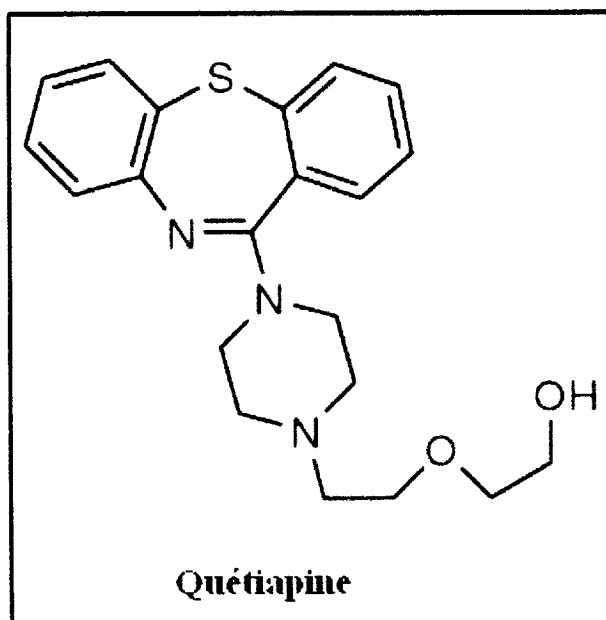


Figure 26 : Structure chimique de la quétiapine. (1)

➤ **Dibenzoxazépines :**

Représentées par la loxapine, qui est une dibenzo [1,4] oxazépine (Figure 27) (1)

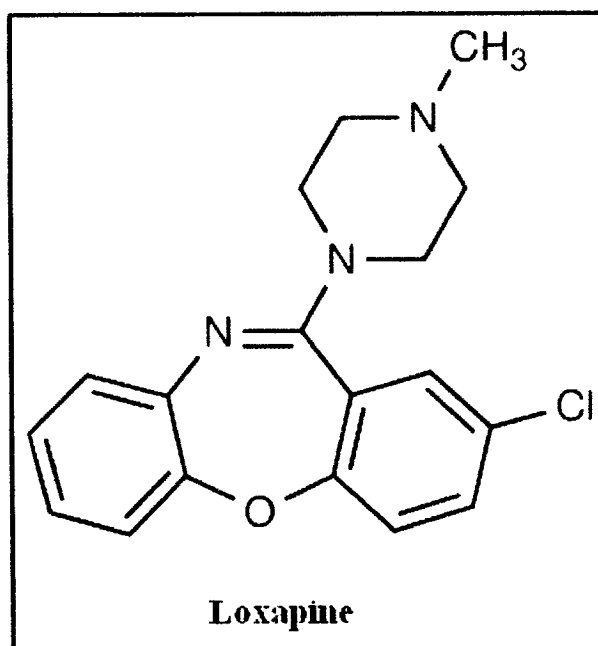
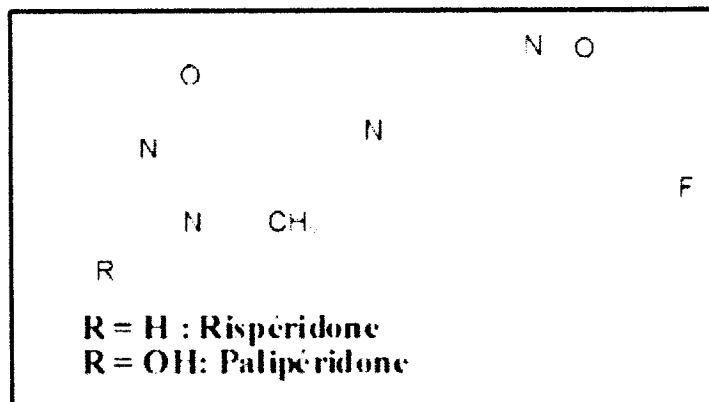


Figure 27 : Structure chimique de la loxapine. (1)

➤ **Benzisoxazoles:**

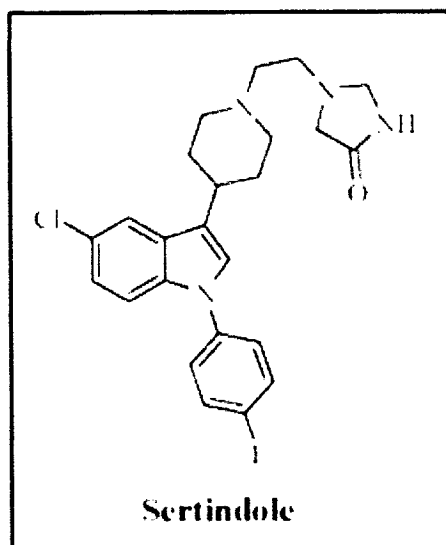
Elles sont apparentées aux butyrophénones et en particulier au dropéridol. Cette classe est représentée par la rispéridone, l'ilopéridone et la palipéridone. (Figure 28)



**Figure 28 :** Structure chimiques des principaux benzisoxazoles. (33)

➤ **Quinolones ou imidazolidinones.**

Le sertindole : est un des nouveaux agents antipsychotiques qui agit principalement sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et α<sub>1</sub> adrénergiques. Contrairement à d'autres antipsychotiques, sertindole n'est pas associé aux effets sédatifs. (Figure 29) (60)



**Figure 29 :** Structure chimique de la sertindole. (33)

### II.2.3.3.2. Classification selon l'effet clinique :

Parallèlement à la classification chimique, il existe plusieurs classifications cliniques (thérapeutiques) des neuroleptiques. (8)

**Lambert et Revol** ont proposé en 1960 une classification reposant sur un axe allant de plus sédatif au plus incisif. (8)

**Deniker** estimait que le terme « incisif » était approximatif et regroupait des produits sédatifs, comme l'halopéridol et d'autres désinhibiteurs (fluphénazine et thiopropérazine). (8)

En 1977, il proposait une autre classification qui différenciait ainsi :

1. Les **neuroleptiques sédatifs**, à la fois anxiolytiques et anti-excitatoires dans les états délirants : la lévopromazine, la chlorpromazine et la cyamémazine, le zuclopthixol en sont les représentants ; (8)
2. Les **neuroleptiques polyvalents**, à la fois anti-anxieux, anti-excitatoires et désinhibiteurs, l'importance respective de ces propriétés varie selon la dose employée et la durée du traitement : la pipotiazine, la fluphénazine, l'halopéridol, le flupentixol en font partie ; (8)
3. Les **neuroleptiques désinhibiteurs** : actifs sur les formes déficitaires de schizophrénie. La désinhibition porterait surtout sur les affects, s'opposant à l'indifférence et à l'inertie émotionnelle : la perphénazine, le sulpiride, l'amisulpride font partie de ces produits ; (8)
4. Les **neuroleptiques moyens**, qui constituent un groupe de transition entre neuroleptiques sédatifs et polyvalents. (8)

#### **II.2.3.4. Mécanisme d'action des neuroleptiques :**

Tous les neuroleptiques se lient à un certain degré d'affinité aux récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. On croit que l'antagonisme dopaminergique D<sub>2</sub> médie la capacité des antipsychotiques pour améliorer les symptômes positifs de la schizophrénie, y compris hallucinations et délires. (98)

Ce qui distingue les neuroleptiques atypiques des neuroleptiques typiques, est la propension des atypiques pour se lier à des récepteurs supplémentaires. (62)

La fixation sur des récepteurs dopaminergique, sérotoninergiques, adrénergiques et cholinergiques supplémentaires, engendre des conséquences supplémentaires, comme la réduction des certains symptômes de la schizophrénie, ou la réduction des effets secondaires provoqués par l'antagonisme dopaminergique D<sub>2</sub>. Par exemple, en plus de l'antagonisme dopaminergique D<sub>2</sub>, les neuroleptiques atypiques agissent de manière antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Cet antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> est théorisé pour réduire les symptômes extrapyramidaux et l'hyperprolactinémie causés par l'antagonisme D<sub>2</sub> chronique. (98 ; 62 ; 88)

- **Mécanisme d'action des neuroleptiques typiques :**

Action des neuroleptiques typiques sur les récepteurs D<sub>2</sub> de la voie dopaminergique mésolimbique :

Les effets thérapeutiques des médicaments neuroleptiques typiques sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, spécifiquement dans la voie mésolimbique, ceci a pour effet de réduire l'hyperactivité dopaminergique dans cette voie postulée pour provoquer les symptômes positifs de la schizophrénie tels que : délires et hallucinations. (Figure 30) (98)



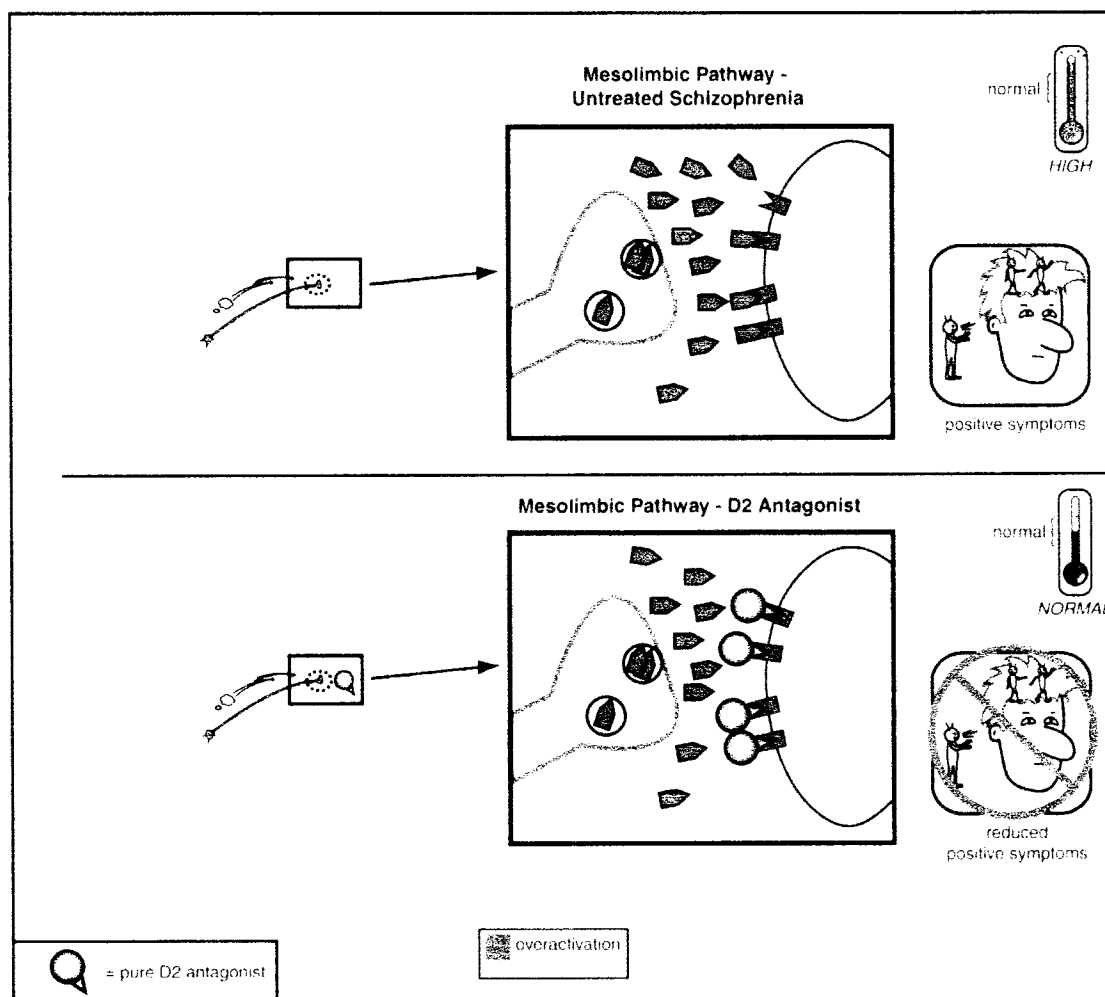


Figure 30 : La voie mésolimbique et les antagonistes D<sub>2</sub>. (98)

▪ **Action des neuroleptiques classiques sur autres récepteurs :**

En plus de l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>, les médicaments neuroleptiques classiques ont des propriétés pharmacologiques supplémentaires. Le profil des récepteurs diffère pour chaque neuroleptique, contribuant à la divergence des effets secondaires. Plusieurs agents neuroleptiques ont la capacité de bloquer les récepteurs cholinergiques muscariniques M<sub>1</sub>, histaminiques H<sub>1</sub>, et/ou α<sub>1</sub>-adrénergiques. (62)

- **Antagonisme des récepteurs cholinergiques muscariniques M<sub>1</sub>:**

Une action pharmacologique particulièrement importante de certains neuroleptiques typiques, est leur capacité à bloquer les récepteurs muscariniques M<sub>1</sub>. Cela peut causer des effets secondaires indésirables comme la sécheresse buccale, trouble de vision, constipation et émoussement cognitif. (98)

**- Antagonisme des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine :**

Le blocage des récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> est également une propriété des neuroleptiques de première génération, qui semble plutôt lié à des effets indésirables qu'à des effets thérapeutiques. Il en résulte une prise de poids et des somnolences. (62)

**- Antagonisme des récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques :**

Les neuroleptiques peuvent présenter un antagonisme des récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques. Ce blocage peut être à l'origine d'une hypotension artérielle, des vertiges et des somnolences. (62)

**▪ Le dilemme de blocage des récepteurs D<sub>2</sub> dans toutes les voies dopaminergiques :**

Il devrait maintenant être clair que l'utilisation des médicaments neuroleptiques typique présente un grand dilemme. Il n'y a aucun doute qu'elles exercent des actions thérapeutiques dramatiques sur les symptômes positifs de la schizophrénie, en bloquant les neurones dopaminergiques hyperactifs dans la voie mésolimbique. Cependant il existe plusieurs voies dopaminergiques dans le cerveau, et il semble que le blocage des récepteurs dopaminergiques dans une seule d'entre elles est utile, tandis que le blocage des récepteurs dopaminergiques dans les autres voies peut être nocif. Le dilemme pharmacologique ici, est ce qu'on doit faire si on veut diminuer simultanément l'activité dopaminergique dans la voie mésolimbique pour traiter les symptômes positifs et augmenter cette activité dans la voie mésocorticale pour traiter les symptômes négatifs et cognitifs, tout en laissant inchangée l'activité dopaminergiques dans les voies tubéroinfundibulaire et nigrostriatales afin d'éviter les effets secondaires. Ce dilemme aura pu être résolu en partie par les médicaments neuroleptiques atypiques et est l'une des raisons pour lesquelles les neuroleptiques atypiques ont largement remplacé les neuroleptiques typiques dans le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques à travers le monde. (62)

### ▪ **Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques :**

Les neuroleptiques atypiques ont souvent été attribués au couplage de l'antagonisme des récepteurs D<sub>2</sub> de la dopamine avec celui des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine.

Du point de vue clinique, ils sont définis en partie par les propriétés cliniques atypiques qui les distinguent des médicaments neuroleptiques typiques, à savoir, faible incidence des effets extrapyramidaux et efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

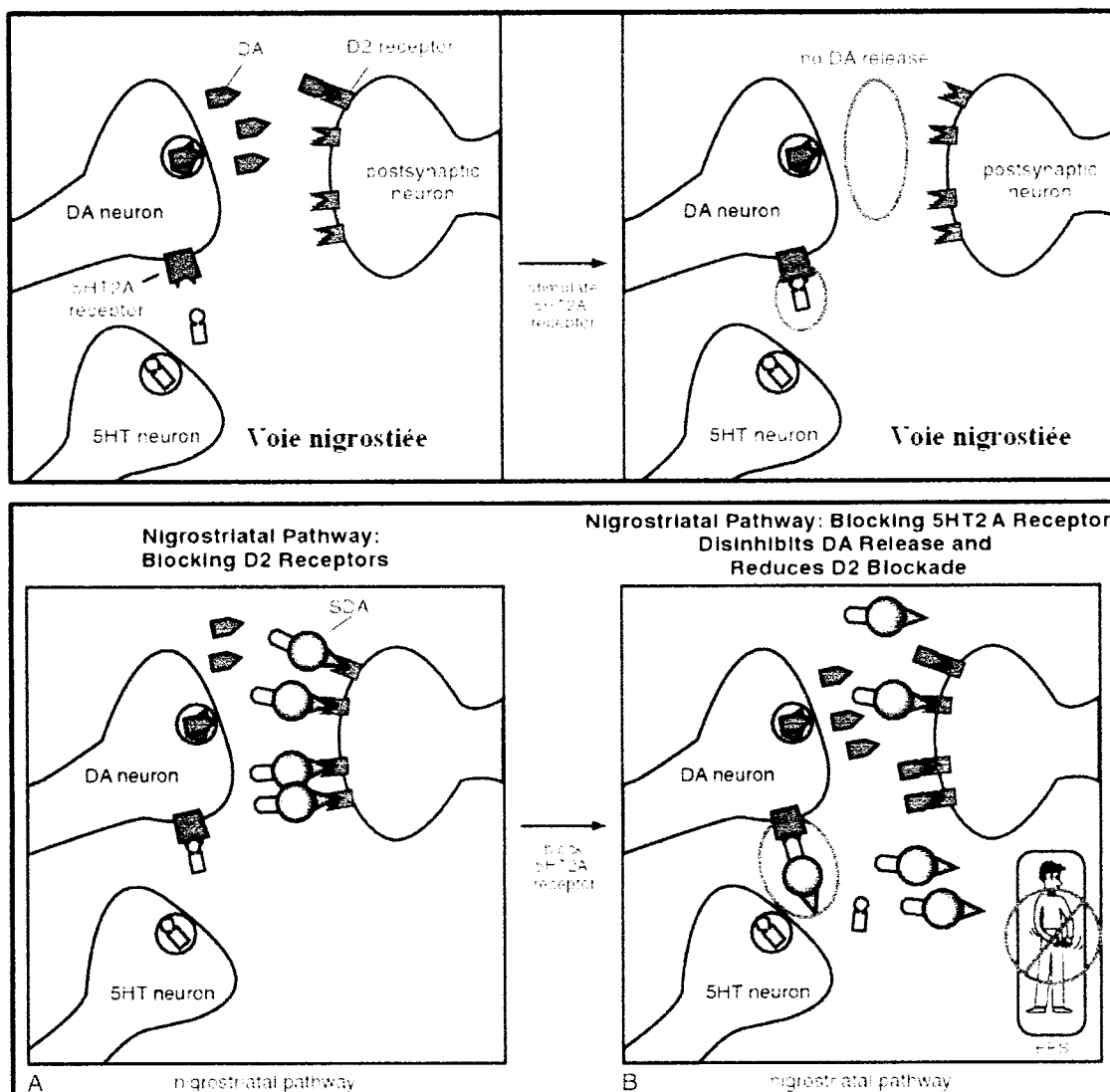
(62)

#### - **Antagonisme dopaminergique :**

Le blocage des récepteurs D<sub>2</sub> au niveau de la voie mésolimbique diminue les manifestations positives de la schizophrénie. (62)

#### - **Antagonisme sérotoninergique :**

La plupart des neuroleptiques atypiques sont des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, aussi bien que des récepteurs D<sub>2</sub>. L'antagonisme 5-HT<sub>2A</sub> peut stimuler la libération de la dopamine dans certaines régions cérébrales (la voie nigrostriée et la voie mésocorticale) et cette action pharmacologique explique hypothétiquement la propriété clinique qui distingue ces agents des neuroleptiques typiques à savoir : la faible incidence des symptômes extrapyramidaux et l'efficacité sur les symptômes négatifs. (Figure 31) (62)



**Figure 31 :** Interactions de la sérotonine (HT) et la dopamine (DA) au niveau de la voie nigrostriée et les axones terminaux du striatum. (98)

### III. ETUDE DE L'OLANZAPINE :

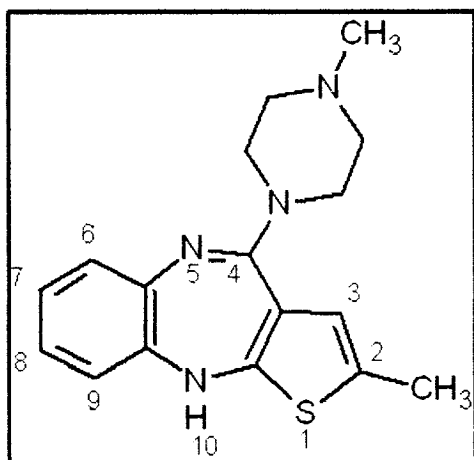
#### III.1. DEFINITION :

L'olanzapine est une substance psychoactive de la classe des antipsychotiques atypiques, approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en septembre 1996 pour le traitement de la schizophrénie et les épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. L'olanzapine est fabriquée et commercialisée par la société pharmaceutique **Eli Lilly and Company**, sous le nom de **Zyprexa<sup>®</sup>**, dont le brevet approprié a expiré en 2011. (44 ; 57)

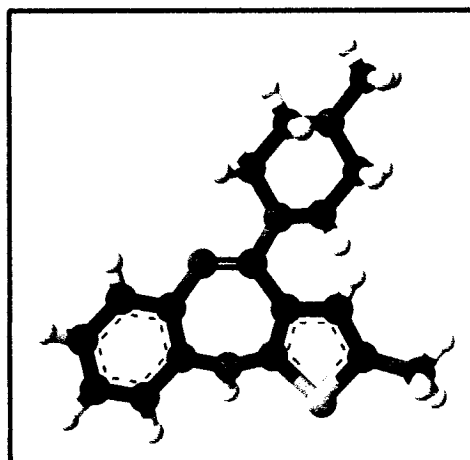
#### III.2. STRUCTURE CHIMIQUE :

L'olanzapine est une thiénobenzodiazépine ([1,4] diazépine), qui appartient aux psycholeptiques, thymoleptiques, tranquillisants majeurs (ou neuroleptiques), structurellement proche de la clozapine, une dibenzodiazépine des neuroleptiques atypiques également, mais diffère de cette dernière par deux groupements méthyle supplémentaires, par un cycle thiophène, par l'absence d'un atome de chlore, mais aussi par son profil pharmacologique qui éprouve moins d'affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>7</sub>, α<sub>2</sub>-adrénergiques et autres récepteurs cholinergiques. (5 ; 44)

Elle est de formule chimique brute **C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S** et possède un poids moléculaire de **312.4325 g.mol<sup>-1</sup>**. Sa structure chimique développée est représentée par les figures 32 et 33. (51 ; 55)



**Figure 32:** Structure chimique développée de l'olanzapine. (51)



**Figure 33:** Optimisation tridimensionnelle de l'olanzapine.

● Atome de carbone    ● Atome d'azote  
 ● Atome d'hydrogène    ● Atome de soufre

### III.3. NOMENCLATURES ET DENOMINATIONS :

#### ▪ Nom IUPAC :

L'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA ou IUPAC)

(International Union of Pure and Applied Chemistry) propose pour l'olanzapine la dénomination chimique suivante :

**2-méthyle-4-(4-méthyle-1-pipérazinyl)-10H-thiéno [2, 3-b] [1, 5] benzodiazépine.**

IUPAC International Chemical Identifier, c'est un identificateur non-exclusif pour les substances chimiques qui peut être utilisé dans les sources imprimées et les données électroniques. (107)

- **SMILES canoniques :**

CC1=CC2=C(NC3=CC=CC=C3N=C2S1)N4CCN(CC4)C

Le **SMILES** (Simplified Molecular Input Line Entry Specification) est un langage symbolique de description de la structure des molécules chimiques sous forme de courtes chaînes de caractères ASCII (American Standard Code for Information Interchange). Il permet une expression sans ambiguïté de structure des molécules d'une manière lisible par ordinateur et de construire ainsi des bases de données informatiques relativement simples. (66)

- **CAS Registry Number :** 132539-06-1

CAS (Chemical Abstracts Service) Registry Number : c'est un identifiant numérique unique, qui désigne une seule substance, il n'a aucune signification chimique et il représente un lien vers une base d'informations sur une substance chimique spécifique. (51 ; 55 ; 95)

- **EC Number:** 603-618-4

**European Community number**, c'est un identifiant unique à sept chiffres qui a été attribué à des substances à des fins réglementaires au sein de l'union européenne par la commission européenne.

- **UNII :** N7U69T4SZR

Unique Ingredient Identifier (UNII), L'une des composantes essentielles de la terminologie de la fédération médicale américaine, utilisé dans l'étiquetage des produits structurés de la FDA. (96 ; 97)

- **Pubchem CID :** 4585

Pubchem est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par la **NCBI** (National Center for Biotechnology Information), branche de la **NLM** (National Library of Medicine) sous l'autorité du **NIH** (National Institutes of Health).

- **Drugbank :** DB00334

▪ **Dénomination communes :**

**DCI :** dénomination commune internationale :

- Olanzapine.
- Olanzapinum. (51 ; 55)

▪ **Noms déposés :**

L'olanzapine est mis sur le marché sous plusieurs spécialités princeps et génériques, dont on cite :

- Zyprexa<sup>®</sup> (princeps)
- Zyprexa Zydis<sup>®</sup>
- Zyprexa Velotab<sup>®</sup>
- Zypadhera<sup>®</sup>
- Lanzaprex<sup>®</sup>
- Vaincor<sup>®</sup>
- Autres...(43)

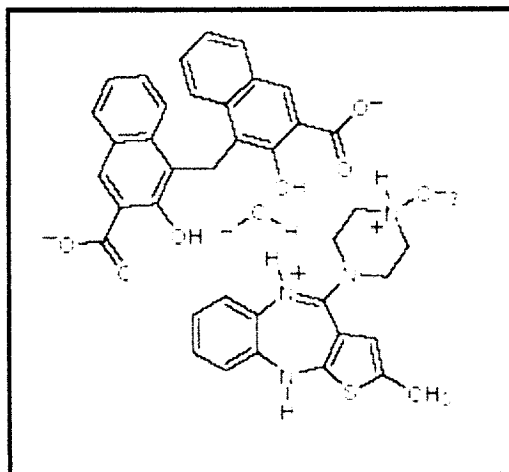
▪ **Dérivés :**

- **Olanzapine pamoate monohydrate :**

Ce composé est un sel de l'olanzapine.

- **Nom IUPAC :** acide 4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphthalen-1-yl) méthyl]-3-hydroxynaphthalène-2-carboxylique; 2-méthyl-4-(4-méthylpipérazin-1-yl) ium-5H-thiéno [3,2-c] [1,5] benzodiazépine; hydrate.
- **Formule brute:**  $C_{17}H_{22}N_4S \cdot C_{23}H_{14}O_6 \cdot H_2O$
- **Masse molaire :** 718.81732 g.mol<sup>-1</sup>.
- **Structure chimique :** représentée par la figure 34.



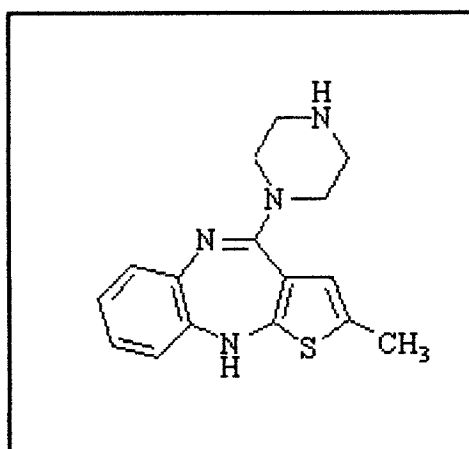


**Figure 34:** Structure chimique de l'olanzapine pamoate monohydrate. (70)

- **N-déméthyl-olanzapine :**

C'est un métabolite de l'olanzapine.

- **Nom IUPAC:** 2-méthyle-4-piperazin-1-yl-5H-thieno [3, 2-c] [1, 5] benzodiazépine.
- **Formule Brute :**  $C_{16}H_{18}N_4S$
- **Masse molaire :** 298.40592 g/mol.
- **Structure chimique :** représentée par la figure 35.



**Figure 35 :** Structure chimique de la N-déméthyl-olanzapine.

### III.4. SYNTHÈSE CHIMIQUE :

#### III.4.1. Procédé de synthèse :

L'olanzapine brute est synthétisée suite à 4 réactions successives :

- **La formation du cycle thiophène :** (réaction de **Gewald**)

Le cycle thiophène substitué est formé à partir de composés aliphatiques : propanal ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ ) et malononitrile (ou propanedinitrile) ( $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ ), lors d'une séquence de réactions à plusieurs étapes : condensation, addition de soufre puis fermeture du cycle. (30; 68 ; 69)

- **La formation du composé (a) :**

Le composé **(a)** est obtenu après couplage du cycle 2-amino thiophène avec l'ortho-fluoronitrobenzène en présence de l'hydrure de sodium (NaH) et le tétrahydrofurane (THF). (30; 68 ; 69)

- **La formation du composé (b) :**

Le composé **(b)** est produit suite à la réduction du **(a)** par le chlorure d'étain (II) en présence de l'acide chlorhydrique (HCl) (aq) et d'éthanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) et la cyclisation simultanée. (30; 68 ; 69)

- **La formation de l'olanzapine :**

L'olanzapine est produite après addition du N-méthylepipérazine à l'amidine du composé **(b)** en présence d'un mélange de diméthyle sulfoxyde et toluène. (30; 68 ; 69)

**Le composé (a) :** 5-Méthyl-2-[(2-nitrophényl) amino]-3-thiophèncarbonitrile.

**Le composé (b) :** 2-méthyle-10H-thiéno [2,3-b] [1,5] benzodiazépine-4-amine.

### III.4.2. Mécanisme de synthèse :

Le mécanisme de synthèse de l'olanzapine est représenté dans la figure 36.

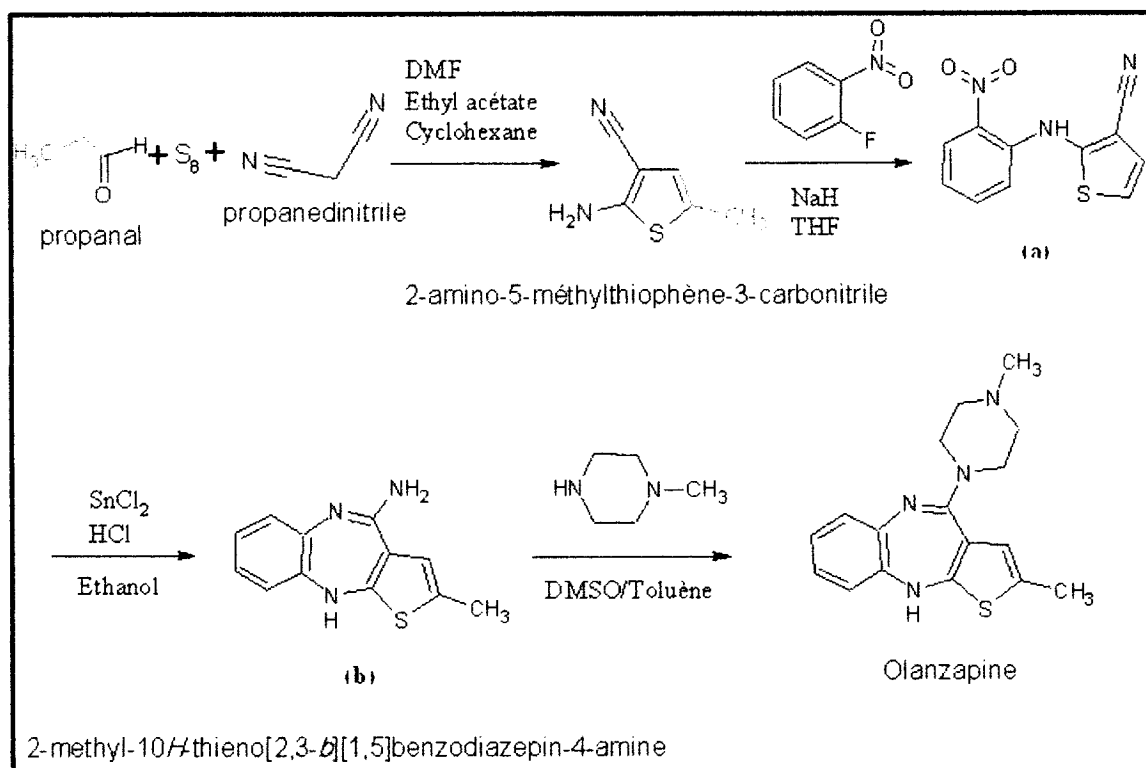


Figure 36: Synthèse chimique de l'olanzapine. (30)

### III.5. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

L'olanzapine est présentée sous forme d'une poudre cristalline jaune qui présente un phénomène de polymorphisme, son point de fusion est compris entre

**192,8°C-195°C.** (55)

Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%, soluble dans l'acétonitrile et n-propanol et facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

(55)

Le pH d'une solution aqueuse saturée est de 6.1 et son pKa dans un mélange de diméthylformamide et d'eau (60:40, v/v) est situé entre 5 et 7.4. (43)

Chauffée jusqu'à décomposition, l'olanzapine émet des fumées toxiques d'oxydes d'azote et d'oxydes de soufre. (43 ; 51)

### III.6. ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'OLANZAPINE :

#### III.6.1. Pharmacocinétique :

##### ▪ Absorption :

L'olanzapine est bien absorbée après administration orale et atteint ses concentrations plasmatiques maximales en 4 à 6 heures. L'absorption n'est pas modifiée par les aliments. Des études réalisées avec des médicaments radio-marqués montrent que la biodisponibilité orale de l'olanzapine est d'au moins 57 %. La biodisponibilité n'est pas influencée par l'ingestion d'aliments ni par l'administration conjointe d'antiacides (Al, Mg) ou de cimétidine. (42 ; 44)

##### ▪ Distribution :

L'olanzapine est largement distribuée dans l'organisme, le volume de distribution est de  $21,9 \pm 3,2$  l/kg. La fixation aux protéines plasmatiques est à 93 % (principalement sur l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide), ce qui est sans incidence en termes d'interactions médicamenteuses. L'olanzapine passe dans le lait maternel et grâce à sa liposolubilité, elle traverse la BHE (barrière hémato-encéphalique) (67)

##### ▪ Métabolisme :

L'olanzapine est métabolisée dans le foie par des voies de conjugaison et d'oxydation après administration orale (métabolisée à 85%). Le principal métabolite circulant est le 10-N-glycuroconjugué, qui est inactif sur le plan pharmacologique et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6 du cytochrome P450 contribuent à la formation des métabolites **N-desméthyle** et le **2-hydroxyméthyle**. Les deux métabolites ont démontré significativement moins d'activité pharmacologique in vivo que l'olanzapine lors des études chez l'animal. L'activité pharmacologique prédominante provient de la molécule mère. (39)

Des études in vitro sur des microsomes ont montré que l'olanzapine inhibe faiblement les isoenzymes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4 dont les constantes d'inhibitions (Ki) sont respectivement : 36 µM, 89 µM et 490 µM. Lors des essais cliniques, les concentrations plasmatiques d'olanzapine à l'état d'équilibre ont rarement dépassé 150 ng/ml (approximativement 0,5 µM). Il est donc peu probable que l'olanzapine cause des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques importantes sur le plan clinique par l'intermédiaire des voies métaboliques décrites ci-haut. (39)

▪ **Elimination :**

L'élimination est à 60 % urinaire, sous forme de métabolites inactifs et la clairance plasmatique est de 23,6 l/h chez le volontaire sain. La demi-vie est de 27 à 38,6 heures chez le volontaire sain jeune et varie en fonction de l'âge et du sexe (augmentée chez le sujet âgé et chez la femme). (44)

▪ **Paramètres pharmacocinétiques :**

La demi-vie et la clairance de l'olanzapine peuvent varier d'un sujet à l'autre en fonction de l'âge, du sexe et du tabagisme. (Tableau 5) (44)

**Tableau 5:** Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'olanzapine. (44)

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Demi-vie (heures)</b>	<b>Clairance (l/h)</b>
<b>Non-fumeurs</b>	38.6	18.6
<b>Fumeurs</b>	30.4	27.7
<b>Femmes</b>	36.7	18.9
<b>Hommes</b>	32.3	27.3
<b>Personnes âgées (&gt; 65ans)</b>	51.8	17.5
<b>Personnes plus jeunes</b>	33.8	18.2

Bien que le tabagisme, le sexe et à un moindre degré l'âge, peuvent modifier la clairance de l'olanzapine et sa demi-vie, l'ampleur de l'effet de ces facteurs individuels est minime par rapport à la variabilité globale entre les sujets. (44)

### III.6.2. Pharmacodynamie :

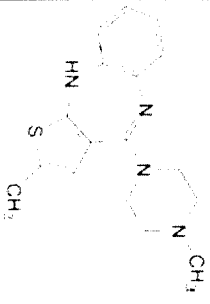
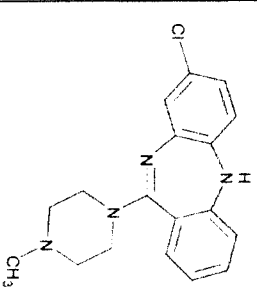
#### ▪ Affinité de liaison pour les récepteurs in vitro :

Le profil de liaison de l'olanzapine est semblable à celui de la clozapine, mais l'affinité de l'olanzapine est quelque peu supérieure pour les récepteurs dopaminergiques  $D_1$  et  $D_2$  et inférieure pour les récepteurs  $D_4$  et  $\alpha_2$ . Quant aux sous-types des récepteurs 5-HT, les 2 agents montrent la plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Le rapport du degré d'activité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et  $D_2$  est légèrement inférieur pour l'olanzapine que pour la clozapine, bien que l'olanzapine demeure environ 2 fois plus active pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> que pour les récepteurs  $D_2$ . Les 2 composés manifestent également une grande affinité pour les sous-types des récepteurs muscariniques, en particulier pour le sous type  $M_1$ .

L'olanzapine n'exerce pas d'activité significative sur les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique A ( $GABA_A$ ), ni sur ceux des benzodiazépines, ni sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. (2 ; 44)

Le profil d'activité antagoniste sur les récepteurs intracérébraux de l'olanzapine est résumé dans le tableau 6.

**Tableau 6 :** Constantes de dissociation de l'olanzapine comparés à celles de la clozapine. (44 ; 51)

Structure	Antipsychotique	Classe chimique	Classe pharmacologique	K <sub>d</sub> (nM)							
				D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>4</sub>	5HT <sub>2A</sub>	5HT <sub>2C</sub>	α <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
	Olanzapine	Thiénobenzodiazépine	Neuroleptiques atypique	31	11	27	4	11	19	7	1.9
	Clozapine	Dibenzodiazépine	Neuroleptiques atypique	85	125	21	12	8	7	6	1.9

- **Constante de dissociation (Kd) :**

La constante de dissociation (Kd) ou constante d'inhibition (Ki) est la concentration de principe actif (ligand) nécessaire à l'occupation de 50% des récepteurs à l'équilibre, exprimée en molaire. Elle permet de savoir avec quelle affinité un ligand se fixe sur un type de récepteur. Plus le Kd est faible, plus l'affinité du principe actif pour son récepteur est élevée et vis versa. (13 ; 20)

▪ **Affinité de liaison pour les récepteurs in vivo :**

- **Études neuroendocriniennes in vivo :**

Les concentrations de corticostérone chez le rat peuvent être haussées par des mécanismes mettant en jeu les récepteurs 5-HT ou dopaminergiques.

L'olanzapine antagonise les hausses de corticostérone où interviennent les récepteurs 5-HT à une dose efficace 50 (DE<sub>50</sub>) égale à 0,57 mg/kg et les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> à une DE<sub>50</sub> égale à 3 mg/kg). Ces résultats montrent qu'in vivo, l'olanzapine est plus active sur les récepteurs 5HT que sur les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. (44)

- **Effets pharmacologiques sur le comportement in vivo :**

L'olanzapine inhibe le comportement déclenché par l'apomorphine qui pousse l'animal à grimper; la DE<sub>50</sub> étant d'environ 5 mg/kg. On avait démontré au préalable que la réponse poussant l'animal à grimper nécessite l'activation simultanée des récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>. Ces résultats montrent donc que l'olanzapine exerce une activité antidopaminergique in vivo. Une seconde étude chez la souris a analysé la capacité de l'olanzapine à inhiber les tremblements de la tête déclenchés par l'hydroxy-5-tryptophane (5-HTP), un test où interviennent probablement les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. L'olanzapine a inhibé les tremblements de la tête de façon proportionnelle à la dose avec une DE<sub>50</sub> approximative de 2 mg/kg. Elle a inhibé préférentiellement les tremblements de la tête plutôt que la réponse poussant l'animal à grimper, ce qui confirme qu'in vivo cet agent est plus actif sur les récepteurs 5-HT que sur les récepteurs dopaminergiques. (44)



Des tremblements déclenchés par l'oxotrémorine chez la souris et mettant en jeu des récepteurs cholinergiques ont été significativement diminués suite à l'administration des doses d'olanzapine allant de 2,5 à 10 mg/kg, la DE<sub>50</sub> étant de 3 mg/kg. Ces résultats démontrent que l'olanzapine exerce une activité anticholinergique in vivo à des doses qui antagonisent aussi les effets facilités par la dopamine. (44)

L'inhibition de la réponse d'évitement conditionnée (REC) est un test qui a été largement utilisé pour prédire la puissance antipsychotique d'un composé, tandis que l'induction de catalepsie chez le rat est associée à la manifestation de symptômes extrapyramidaux en milieu clinique. Les résultats sont représentés dans le tableau 7. (44)

**Tableau 7 :** DE<sub>50</sub> des divers composés pour inhiber une réponse d'évitement conditionnée ou induire la catalepsie chez le rat. (44)

<b>Composé antipsychotique</b>	<b>REC</b>	<b>Catalepsie</b>	<b>Rapport <math>\frac{DE_{50} \text{ CAT}}{DE_{50} \text{ REC}}</math></b>
Olanzapine DE <sub>50</sub> (mg/kg)	5.5 (4.6-6.8)	23 (18,7-29)	4,1
Halopéridol DE <sub>50</sub> (mg/kg)	0,28 (0,24-0,33)	0,74 (0,6-0,9)	2,6

Les résultats dans le tableau montrent que l'olanzapine n'induit une catalepsie qu'aux doses supérieures à celles requises pour inhiber la réponse d'évitement conditionnée. (44)

**- Électrophysiologie in vivo :**

Les agents antipsychotiques « typiques », comme l'halopéridol, diminuent la décharge spontanée des neurones dopaminergiques A9 et A10 dans le SNC après une administration prolongée. On croit que les neurones A9 (système nigrostrié) facilitent les troubles moteurs extrapyramidaux, tandis que les neurones A10 (système mésolimbique) ont été associés à l'activité antipsychotique des composés.

L'olanzapine (10 et 20 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 21 jours) a entraîné une diminution significative de la décharge des neurones dopaminergiques A10. Le nombre de neurones A9 actifs spontanément est demeuré constant ou a augmenté. Ces résultats sont très semblables à ceux qui ont été obtenus précédemment avec la clozapine et renforcent encore plus le profil pharmacologique « atypique » de l'olanzapine. (42)

### III.6.3. Mode d'action :

L'olanzapine, une thiénobenzodiazépine, est un neuroleptique dont le profil pharmacologique s'étend à un certain nombre de sous-types de récepteurs dopaminergiques (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>) ; sérotoninergiques (5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>) ;  $\alpha_1$ adrénergiques ; histaminiques H<sub>1</sub> et muscariniques M<sub>1</sub>.

L'activité antipsychotique de l'olanzapine résulte d'une combinaison d'antagonisme des récepteurs dopaminergique D<sub>2</sub> au niveau de la voie mésolimbique améliorant les symptômes positifs et des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub> au niveau du cortex préfrontal améliorant les symptômes négatifs. (3 ; 26 ; 44)

Dans un paradigme comportemental permettant de prévoir l'activité antipsychotique, l'olanzapine a diminué chez les rats les réponses d'évitement conditionnées à des doses 4 fois plus faibles que celles requises pour produire la catalepsie. Lors d'une étude sur une seule dose (10 mg) réalisée au moyen de la tomographie par émission de positons chez des sujets sains, l'olanzapine a entraîné une occupation plus forte des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> que des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Le pourcentage d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub> était moindre que la valeur du seuil prédictif des symptômes extrapyramidaux. (44)

Chez les animaux, l'olanzapine a entraîné une diminution significative de la décharge des neurones dopaminergiques A10 (système mésolimbique). Le nombre de neurones A9 actifs spontanément est demeuré constant ou a augmenté. Cela peut expliquer la faible fréquence d'effets indésirables extrapyramidaux avec l'olanzapine, qui sont généralement associés aux antipsychotiques typiques. (44)

L'olanzapine augmente également les taux extracellulaires de dopamine dans des régions spécifiques du cortex préfrontal, comme les stabilisateurs de l'humeur, le lithium et le valproate. (3 ; 44)

Donc, l'olanzapine est caractérisée par :

- Une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques cérébraux qui sous-tendent son activité antipsychotique ; (72)
- Une affinité importante pour d'autres récepteurs : 5HT<sub>2A</sub> et 5HT<sub>2C</sub>, M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, qui expliquerait la moindre incidence des effets indésirables extrapyramidaux et une élévation modérée des taux de prolactine avec l'olanzapine par rapport aux neuroleptiques conventionnels ; (72)
- Une affinité modérée pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques par rapport aux autres neuroleptiques de seconde génération qui réduirait les risques de sédation et d'hypotension ; (72)
- Une action prédominante sur les neurones de l'aire A10 qui réduit l'incidence des effets indésirables par rapports aux neuroleptiques conventionnels ; (72)
- Un bon index thérapeutique (IT) : la dose d'olanzapine inductrice de catalepsie est de 39,4 mg/kg en moyenne, alors que le blocage du comportement d'évitement est obtenu pour une dose moyenne de 4.7 mg/kg. Pour l'halopéridol, la dose qui provoque la catalepsie est très proche de celle qui bloque le réflexe d'évitement (IT étroit pour l'halopéridol). (26 ; 72)

### III.6.4. Indications et utilisation clinique:

#### III.6.4.1. Indications:

- **Adultes :**

- **Par voie orale :**

- **Schizophrénie et troubles connexes :**

L'olanzapine est indiqué dans le traitement de courte durée et d'entretien de la schizophrénie et des troubles psychotiques connexes. Lors des essais cliniques comparatifs, on a constaté que l'olanzapine était associée à une atténuation des symptômes positifs et négatifs. Il est indiqué également dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque. (42)

- **Trouble bipolaire :**

L'olanzapine est indiqué dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques modérés à sévères ou mixtes du trouble bipolaire. Il est administré seul ou en association avec des agents utilisés couramment dans le traitement du trouble bipolaire aigu (par exemple : lithium ou divalproex sodique). (44)

- **Par voie intramusculaire :**

L'olanzapine intramusculaire est indiqué dans la maîtrise rapide de l'agitation en présence de schizophrénie, de troubles psychotiques apparentés ou de manie liée au trouble bipolaire. (42 ; 44)

- **Pédiatrie (enfants < 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de l'olanzapine n'ont pas été établies chez les enfants et son administration aux enfants n'est pas recommandée. (42 ; 44)

- **Personnes âgées :**

En raison de sa demi-vie longue (> 51 heures) chez les personnes de plus de 65 ans, de faibles posologies de l'olanzapine allant de 2.5 à 5 mg/j sont recommandées. (10)

**▪ Femme enceinte :**

L'olanzapine se retrouve dans le registre de la FDA pour les femmes enceintes, sous la catégorie C. La sécurité et l'efficacité de l'olanzapine pour les femmes enceintes n'ont pas été établies, ce qui rend la prescription de ce médicament à éviter dans ce cas. Si la pharmacothérapie est requise, il faut informer les patientes des bénéfices potentiels et des risques possibles pour elles et pour leurs embryons, fœtus ou nourrisson. (36)

**▪ Femme allaitante :**

La sécurité et l'efficacité de l'olanzapine pour les femmes enceintes n'ont pas été établies, ce qui rend la prescription de ce médicament à éviter dans ce cas.

Si la pharmacothérapie est requise, l'allaitement doit être arrêté au cours du traitement. (36)

**III.6.4.2. Formes pharmaceutiques de l'olanzapine :**

L'olanzapine est commercialisée sous plusieurs formes pharmaceutiques, seule ou en association avec un autre principe actif. Les formes les plus répandues sont représentées au tableau 8. (42 ; 43 ; 44)

**Tableau 8 :** Principales formes pharmaceutiques et spécialités de l'olanzapine.

(42 ; 43 ; 44)

Produit	Voie d'administration	Formes pharmaceutiques et concentrations
ZYPREXA <sup>®</sup>	Orale	Comprimé 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg
ZYPREXA ZYDIS <sup>®</sup>	Orale	Comprimés à dissolution orale 5mg, 10mg, 15mg, 20mg
ZYPREXA <sup>®</sup>	Injection intramusculaire	Forme parentérale 10mg par fiole
SYMBYAX <sup>®</sup>	Orale	Comprimés Fluoxétine 25 mg- Olanzapine 6 mg

### III.6.5. Mode d'administration et posologie:

- **Schizophrénie et troubles connexes :**

- **Adultes :**

Olanzapine doit être administré une fois par jour, avec ou sans aliments. La dose de départ habituelle est de 5 à 10 mg et la dose cible à atteindre après plusieurs jours est de 10 mg/jour. Tout ajustement, au besoin, doit généralement s'effectuer à intervalles d'au moins 1 semaine, soit le temps qu'il faut pour que l'olanzapine atteigne habituellement un état d'équilibre chez le patient type. Les ajustements à la hausse ou à la baisse doivent se faire par paliers de 5 mg. Toute augmentation au-delà de la dose thérapeutique usuelle de 10 mg/jour n'est habituellement recommandée qu'après une évaluation clinique. (58)

- **Traitement d'entretien de la schizophrénie :**

Chez les patients schizophrènes qui répondent au traitement par l'olanzapine, il est recommandé de poursuivre le traitement à la dose la plus faible nécessaire pour maintenir la rémission. L'état des patients doit être périodiquement réévalué pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement d'entretien. (44)

- **Manie bipolaire**

- **Adultes :**

La dose de départ recommandée de l'olanzapine est de 15 mg, une fois par jour, en monothérapie et de 10 mg, une fois par jour, en traitement d'association.

La dose peut être administrée avec ou sans aliments. Son absorption n'est pas modifiée par les aliments. La dose quotidienne doit être ajustée en fonction de l'évaluation clinique. (42 ; 44)

- **Traitement d'entretien du trouble bipolaire :**

Les patients qui répondent au traitement par l'olanzapine d'épisodes maniaques ou mixtes aigus du trouble bipolaire doivent continuer de prendre au début la même dose pour le traitement d'entretien. La dose doit ensuite être adaptée selon l'état clinique, en respectant la gamme posologique de 5 à 20 mg/jour. L'état des patients doit être réévalué périodiquement pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement d'entretien à la dose adéquate. (42 ; 44)



### III.6.6. Contre-indications et précautions d'emploi :

- **Contre-indications relatives :**

L'olanzapine est contre indiqué en cas de présence d'une hypersensibilité connue au médicament ou aux excipients du produit. (36 ; 44)

- **Précautions d'emploi :**

Il faut prescrire l'olanzapine avec prudence en cas :

- **d'antécédents de cancer du sein :**

Les études menées sur des cultures tissulaires ont révélé qu'un tiers des cancers du sein impliquent la prolactine. L'olanzapine accroît les taux de la prolactine, ce qui augmente le risque de développer le cancer du sein ; (36)

- **d'antécédents de crises d'épilepsie :**

Les crises d'épilepsie ont été rapportées chez environ 1 % des patients sous pharmacothérapie à base d'olanzapine. (36)

### III.6.7. Effets indésirables :

Les effets indésirables produits par l'olanzapine sont cités dans le tableau 9.

**Tableau 9:** Effets indésirables de l'olanzapine. (27 ; 29 ; 35; 57)

Type d'effet indésirable	Troubles et pathologies
<b>Cholinergique</b>	Constipation, sécheresse buccale.
<b>Cardiovasculaire</b>	- Petits changements de la pression artérielle ; - Allongement de l'intervalle QT.
<b>Hématologique</b>	Pas de risque d'agranulocytose (rencontré habituellement avec la clozapine).
<b>Hépatique</b>	Petits changements dans les taux des transaminases (ALAT : (Alanine Amino Transférase et ASAT : Aspartate Amino Transférase)
<b>Métabolique</b>	- Prise du poids ; - Risque accru du diabète sucré de type II ; - Hyperlipidémie ; - Hypertriglycéridémie ; - Hypercholestérolémie.
<b>Endocrinien</b>	Hyperprolactinémie
<b>Neurologique</b>	Apparition précoce des symptômes extrapyramidaux.
<b>Autres</b>	Sédation

**III.6.8. Interactions médicamenteuses :**

▪ **Associations formellement contre-indiquées :**

- **Dopaminergique hors Parkinson :**

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et de l'olanzapine. (4)

▪ **Interactions médicamenteuses déconseillées :**

- **Antiparkinsoniens dopaminergiques :**

Antagonisme réciproque du dopaminergique et de l'olanzapine.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques (l'olanzapine en particulier) chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »). (4)

- **Lévodopa :**

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, il faut utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments. (4)

▪ **Associations nécessitant une précaution d'emploi :**

- **Fluvoxamine :**

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux. L'association peut provoquer une augmentation des concentrations de l'olanzapine, avec risque de majoration des effets indésirables, par diminution de son métabolisme hépatique par la fluvoxamine. (4)

Il faut une Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de l'olanzapine pendant le traitement par fluvoxamine. (4)

- **Lithium :**

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. (4)

Il faut une surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. (4)

- **Carbamazépine :**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine et de son efficacité thérapeutique, par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. (4)

Il faut une surveillance clinique si besoin et une adaptation posologique de l'olanzapine. (4)

▪ **Associations à prendre en compte :**

- **Béta bloquants dans l'insuffisance cardiaque :**

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (Effet additif). (4)

- **Orlisat :**

L'orlisat est un inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales, il est utilisé dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité.

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlisat. (4)

# ETUDE EXPERIMENTALE

### ▪ **Contrôle de la qualité :**

On entend par contrôle de la qualité, toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques. (86)

### ▪ **Pharmacopée :**

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit :

- les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant,
- les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée, ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour. (4)

## I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'OLANZAPINE MATIERE PREMIERE :

Nous avons identifié et contrôlé la qualité physico-chimique de l'olanzapine substance active inscrite sous le numéro de lot : **14A064013** et dont les dates de fabrication et de ré-analyse sont respectivement : 01/2015 et 01/2017.

### I.1. CARACTERES :

#### I.1.1. Caractères organoleptiques :

L'adjectif organoleptique est utilisé pour qualifier une substance qui favorise l'excitation d'un récepteur sensoriel. Ainsi le goût, la texture, l'odeur ou encore l'aspect visuel constituent les principales propriétés organoleptiques de la substance. Plus généralement, les qualités organoleptiques sont définies comme étant l'ensemble des propriétés mesurées par les différents sens de l'individu. Jaugées dans le cadre d'une analyse sensorielle, ces propriétés peuvent permettre de dégager un profil sensoriel. (99)

Les caractères organoleptiques de l'olanzapine, auxquels la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition fait référence sont l'**aspect** et la **couleur**.

- **Aspect et couleur :**

Par une appréciation visuelle, nous avons examiné l'aspect et la couleur de l'échantillon d'olanzapine matière première, recueilli dans une boîte de Pétri.

#### I.1.2. Solubilité :

##### I.1.2.1. Définition :

La solubilité d'un composé pur dans un solvant, est la quantité maximale pouvant passer en solution dans un volume donné. Au-delà, la solution est saturée et le composé ne se dissout plus. On a un équilibre entre une phase solide et une phase liquide. La solubilité est exprimée en  $\text{g.l}^{-1}$  ou en  $\text{mol.l}^{-1}$ . (27)

La solubilité dans les différents solvants concernés est indiquée dans la pharmacopée européenne (8<sup>ème</sup> édition) de façon à couvrir plusieurs classes de solubilité, comme présenté dans le tableau 10.

**Tableau 10:** Classes de solubilité décrites par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.2014.

<b>Classes de solubilité.</b>	<b>Volumes approximatifs de solvant en mL/g de substance.</b>
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	de 1 à 10
Soluble	de 10 à 30
Assez soluble	de 30 à 100
Peu soluble	de 100 à 1000
Très peu soluble	de 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

#### **I.1.2.2. Mode opératoire :**

Nous avons testé la solubilité de notre substance active dans l'eau purifiée, le chlorure de méthylène et l'éthanol à 96%.

- **Solubilité dans l'eau purifiée :**

L'eau destinée à un usage expérimental est une eau purifiée. Elle doit répondre à des normes de pH, de conductivité, de résidus secs et de résidus de calcination. (24)

- **Réactifs utilisés :**

Eau purifiée



En se référant à la description de la solubilité d'olanzapine dans l'eau et au tableau des classes de solubilité:

- Nous avons pesé 0.01g d'olanzapine matière première dans une fiole jaugée de 100 mL à l'aide d'une balance analytique.
- Nous avons complété par l'eau purifiée jusqu'au trait de jauge afin d'y dissoudre la prise d'essai.
- Puis nous avons fermé la fiole par un bouchon approprié puis laisser s'agiter bien dans un bain ultra-son.

▪ **Solubilité dans le Chlorure de méthylène :**

- **Réactifs utilisés :**

Chlorure de méthylène (dichlorométhane)

**SIGMA-ALDRICH®**

Selon le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé 1g d'olanzapine matière première dans une fiole jaugée de 10 mL à l'aide d'une balance électrique.
- Nous avons complété par le chlorure de méthylène jusqu'au trait de jauge à fin d'y dissoudre la prise d'essai.
- Puis nous avons fermé la fiole par un bouchon approprié puis laisser s'agiter dans un bain ultra-son.

▪ **Solubilité dans l'éthanol à 96% :**

- **Réactifs utilisés :**

Ethanol (99.8%)

**SIGMA-ALDRICH®**

- **Préparation d'éthanol 96% :**

Le titre alcoométrique volumique d'un mélange d'eau et d'éthanol est exprimé par le nombre de volumes d'éthanol à la température de 20°C contenu dans 100 volumes de ce mélange à la même température. Symbole : « pour cent vol » ou « pour cent V/V ». (100)

Pour préparer 100 mL d'éthanol 96% à partir d'éthanol 99.8%, il faut prendre

$\frac{96}{0.998}$  mL d'éthanol 99.8%, puis compléter jusqu'à 100 mL par l'eau purifiée.

- **Tester la solubilité de l'olanzapine dans l'éthanol 96% :**

D'après le tableau des classes de solubilité :

- Nous avons pesé 1g d'olanzapine matière première dans un une fiole jaugée de 100 mL à l'aide d'une balance électrique.
- Nous avons complété par l'éthanol 96% jusqu'au trait de jauge à fin d'y dissoudre la prise d'essai.
- Puis Nous avons fermé la fiole par un bouchon approprié puis laisser s'agiter dans un bain ultra-son.

## I.2. IDENTIFICATION :

Le but de l'identification est de confirmer l'identité de l'olanzapine. Pour cela la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition préconise des méthodes d'identification requérant une instrumentation complexe telle que la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, et une autre méthode par détermination de constantes physiques telle que le point de fusion.

### I.2.1. Identification par des méthodes spectroscopiques :

#### I.2.1.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :

##### ▪ Introduction :

**Frédéric Herschel** découvrit le rayonnement infrarouge en 1800. En mesurant des températures dans différentes zones du spectre solaire, il constata que le maximum se situait à des longueurs d'ondes plus élevées que celle du domaine visible. Ces radiations furent appelées infrarouges par **Becquerel** vers 1870. (46)

La spectroscopie infrarouge est une méthode physique qui permet d'identifier les groupements fonctionnels dans les molécules, ce qui va servir à la détermination des structures de ces molécules. A part la spectrométrie de masse, elle repose sur l'interaction entre la matière et un rayonnement électromagnétique. Non destructive, elle permet a priori la récupération de l'échantillon. Elle a l'avantage d'être rapide, de nécessiter que quelques mg de produits. Mais elle nécessite un appareillage coûteux. (25)

Un spectromètre infrarouge est un dispositif qui permet de connaître les longueurs d'onde (ou les fréquences) infrarouges absorbées par un échantillon et de mesurer quantitativement cette absorption. L'analyse spectrochimique infrarouge fournit des renseignements sur la nature de la structure des molécules (arrangement des atomes, distance entre atomes,...) (83)

▪ **Principe de la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

La région visible du spectre de la lumière solaire ne représente qu'une petite partie du spectre total. Il existe d'autres régions invisibles caractérisées par des longueurs d'ondes différentes et précisées dans le schéma représenté par la figure 37.

Le domaine de l'infrarouge correspond à des longueurs d'onde comprises entre 0.78  $\mu\text{m}$  et 1000  $\mu\text{m}$ , divisé en trois régions :

- **L'infrarouge proche** : de 0.78 à 2.5  $\mu\text{m}$  ;
- **L'infrarouge moyen** : de 2.5 à 25  $\mu\text{m}$  ;
- **L'infrarouge lointain** : de 25 à 1000  $\mu\text{m}$ .

Le domaine de fréquence le plus couramment utilisé s'étend de 2.5  $\mu\text{m}$  à 16  $\mu\text{m}$  (IR moyen) soit de 4000 à 650  $\text{cm}^{-1}$ . Il correspond à des transitions entre niveaux vibrationnels des molécules. (26)

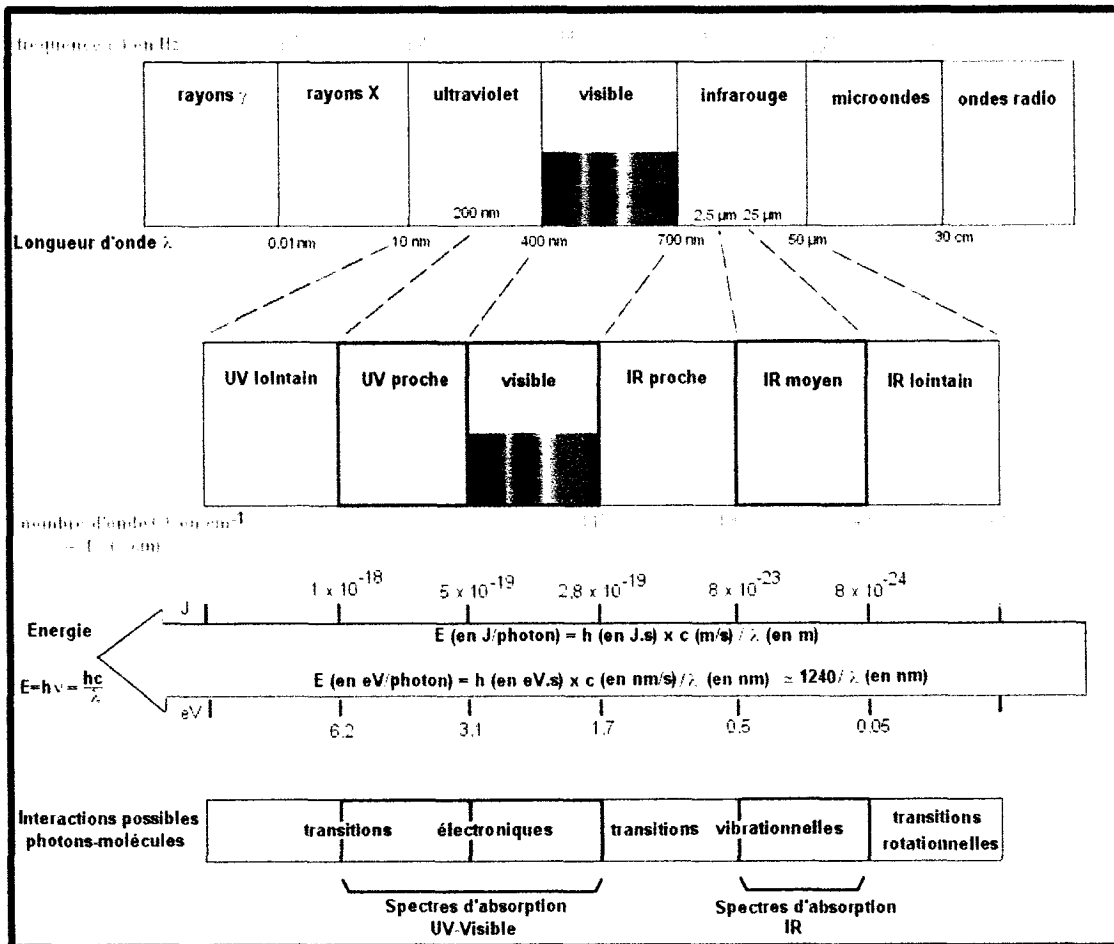


Figure 37 : Domaines du spectre électromagnétique. (101)

La spectrophotométrie d'absorption est l'étude de l'absorption d'un rayonnement électromagnétique par des entités chimiques (atomes, ions, molécules). Ces entités chimiques se trouvent en général dans leur état fondamental (énergie minimale  $E_1$ ). L'absorption d'énergie électromagnétique aura lieu si l'interaction onde-matière peut conduire l'entité irradiée de son état fondamental à l'un de ses états excités possibles  $E_2$ . L'énergie apportée par le quantum de lumière  $h\nu$ , étant exactement égale à la différence d'énergie ( $E_2 - E_1$ ) entre les deux états. Il y aura alors, à cette fréquence  $\nu$ , affaiblissement du rayonnement continu émis par l'appareil, et donc apparition d'une bande d'absorption.

Cette bande d'absorption est liée à un petit fragment de la molécule où, si on considère ce fragment comme isolé, différents phénomènes élémentaires peuvent se produire : (83)

- **Vibration de valence ou d'élongation** : lorsque les atomes se rapprochent et s'éloignent tour à tour, toute liaison entre ces atomes vibre. Cette vibration n'est pure que pour une vibration diatomique. (50)
- **Vibration de déformation** : variation angulaire entre deux liaisons de valence dans ou hors du plan principal de la molécule poly-atomique, au cours desquelles les angles augmentent et diminuent périodiquement. (50)

### **I.2.1.2. Identification de l'olanzapine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

Notre substance a été identifiée en utilisant un spectrophotomètre à transformée de Fourier.

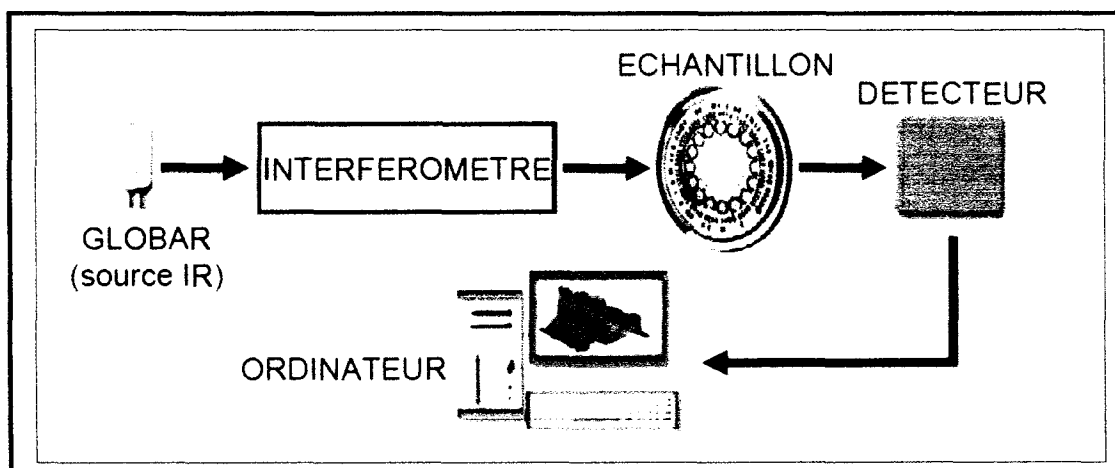
#### **▪ Le spectromètre à transformée de Fourier :**

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed InfraRed spectroscopy), est une technique de spectroscopie qui permet de déterminer la répartition spectrale du rayonnement émis par une source polychromatique incidente sur l'instrument. Elle repose sur l'utilisation des spectromètres **non dispersifs**, qui, contrairement aux spectromètres dispersifs, ne possèdent pas de monochromateur mais un **interféromètre de Michelson**.

Les spectrophotomètres FTIR sont conçus pour pallier aux inconvénients des spectromètres dispersifs, tels que la lenteur relative des mesures, l'insensibilité relative et la complexité mécanique. Basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau. (37 ; 105)

Un spectrophotomètre FT-IR est composé de cinq éléments essentiels : (Figure 38)

1. Une **source IR** : La source de rayonnement infrarouge est dans la majorité des cas un bâtonnet de carbure de silicium (SiC). Par chauffage électrique, le SiC émet un rayonnement infrarouge : sa gamme spectrale s'étend de  $6500 \text{ cm}^{-1}$  à  $50 \text{ cm}^{-1}$ . (37)
2. Un **interféromètre de Michelson** pour générer les interférences (la pièce maîtresse). (37)
3. Un **compartiment échantillon**.
4. Un **détecteur** ou capteur photosensible : qui fonctionne sur le principe de transformation de l'énergie thermique du rayonnement IR en énergie électrique. On utilise soit des thermocouples, soit des systèmes pyroélectriques. (37)
5. Un **convertisseur** analogique-numérique qui interroge le détecteur à des intervalles réguliers et transforme le signal analogique en un signal numérique manipulable par le système informatique. (37)



**Figure 38** : Principe d'un spectromètre FT-IR.

- **Interféromètre de Michelson :**

L'interféromètre de **Michelson** est le dispositif principal de ce type de spectromètre.

Dans ce système le rayon lumineux peut prendre deux trajets optiques différents ce qui crée alors une interférence permettant de **mesurer les longueurs d'onde**.

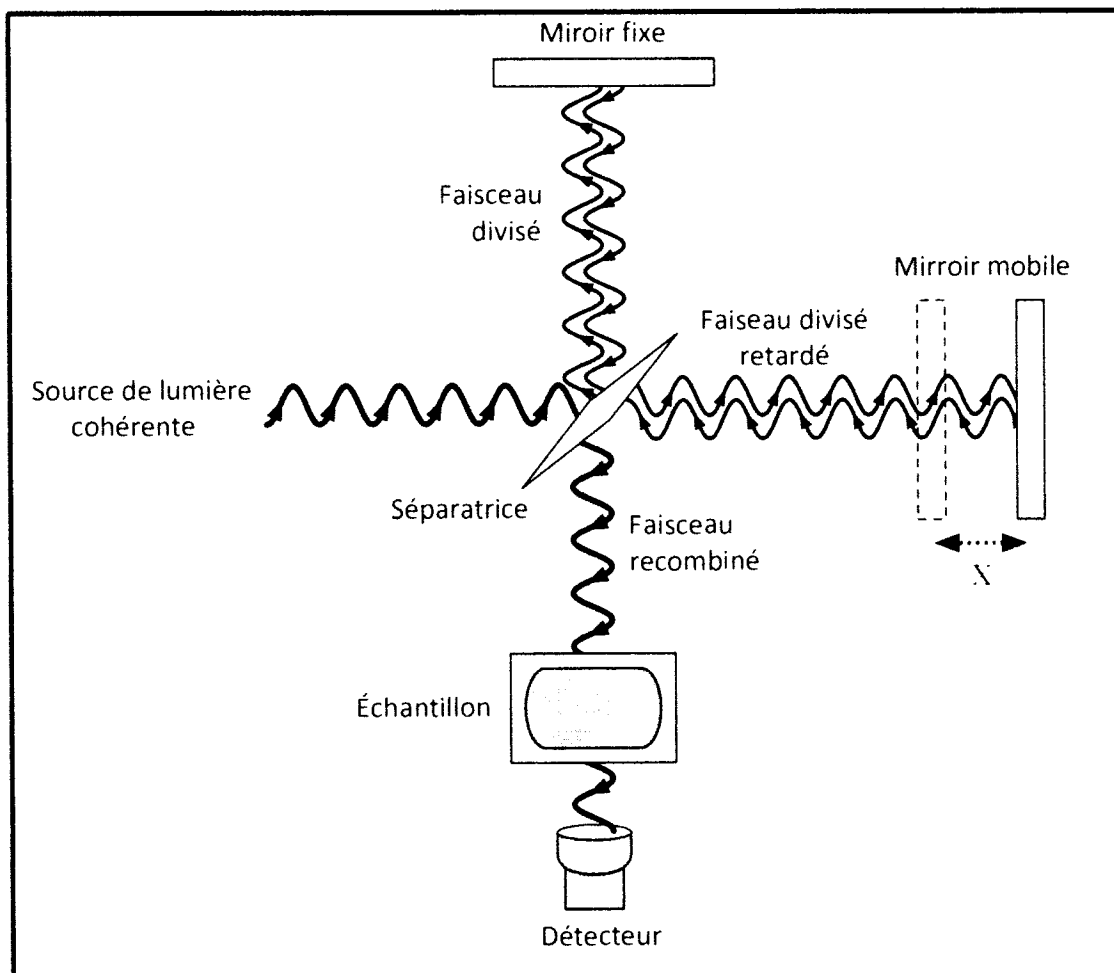
Le faisceau lumineux arrive sur une lame semi-réfléchissante appelé la séparatrice. Cette dernière, à la capacité de réfléchir 50% de l'intensité lumineuse et de transmettre 50% de l'intensité lumineuse. (34)

- la partie réfléchi (50%) atteint le miroir fixe. La lumière réfléchi par le miroir fixe rencontre à nouveau la séparatrice. 50% de cette lumière est alors transmise vers le détecteur et 50% est réfléchi vers la source. Le détecteur reçoit donc 25% de l'intensité lumineuse de départ. (34)
- la partie transmise atteint le miroir mobile. Ce dernier peut se déplacer d'une distance  $X$  dans les directions indiquées par la flèche en pointillés. La lumière réfléchi par le miroir mobile rencontre à nouveau la séparatrice. 50% de cette lumière est alors transmise vers le détecteur et 50% vers la source. (34)  
Le détecteur reçoit donc à nouveau 25% de l'intensité lumineuse de départ.  
(Figure 39)

Quand les deux faisceaux se recombinent, des interférences destructives ou constructives apparaissent en fonction de la position du miroir mobile. Le faisceau modulé est alors réfléchi des deux miroirs vers l'échantillon, où des absorptions interviennent. Le faisceau arrive ensuite sur le détecteur pour être transformé en signal électrique. Le détecteur mesure l'intensité  $I$  reçue après absorption par l'échantillon, puis l'intensité  $I_0$  reçue sans échantillon et le rapport  $I / I_0$  est effectué, ce qui donne la transmittance  $T$ . (102)

Le signal du détecteur apparaît comme un interférogramme, c'est à dire une signature de l'intensité en fonction de la position du miroir. L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau. Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par une opération mathématique appelée transformée de Fourier.  
(65)





**Figure 39 :** Principe d'un spectromètre à transformée de Fourier, interféromètre de Michelson.

▪ **Appareillage:**

- Spectrophotomètre FT-IR : **Perkin Elmer<sup>®</sup>**. Spectrum100FT-IR spectrometer.
- Presse hydraulique 15 tons : **Specac<sup>®</sup>**.

▪ **Réactifs :**

- Bromure de potassium (KBr), poudre. **Perkin Elmer<sup>®</sup>**

### ▪ Préparation de la pastille :

Afin d'obtenir les spectres IR de l'olanzapine poudre, nous avons mélangé et broyé un très petit échantillon de la substance (5 mg environ) avec du bromure de potassium (KBr) (100 mg environ) pur et spécialement séché (la matrice), puis nous avons comprimé la poudre dans un moule spéciale par une presse hydraulique (15 tons) sous une pression de 1.5 à 3 MP.cm<sup>-2</sup>, pour obtenir une pastille de bromure de potassium.

La pastille doit être translucide et non fissurée.

Ensuite, nous avons placé doucement la pastille fine dans le porte-échantillon du spectrophotomètre FTIR à fin d'effectuer l'identification par un logiciel spécialisé « Spectrum », les résultats sont comparés avec le spectre de référence de l'olanzapine.

### I.2.2. Point de fusion :

#### ▪ Définition :

Le point de fusion est la température à laquelle un corps passe de l'état solide à l'état liquide. (49)

Il s'agit d'une propriété physique caractéristique de la matière. Chaque substance pure solide fond et devient liquide à une température précise. (49)

La fusion est une transformation chimique endothermique, car la matière absorbe de l'énergie et fond lorsqu'on lui fournit de la chaleur à son point de fusion. (25)

Thermodynamiquement, la température de fusion est la température à laquelle les deux phases liquides et solide sont en équilibre (coexistent). (25)

#### ▪ Détermination du point de fusion :

La phase cristalline (solide) d'une substance passe à l'état liquide au point de fusion, qui est une propriété caractéristique d'une substance pure. Le pic de fusion d'une substance pure est en général étroit, celui d'une substance non pure se produit à une température inférieure à celle de la substance pure et s'étend sur une plage de fusion (abaissement du point de fusion). (103)

Donc, la détermination d'un point de fusion présente un double intérêt :

- d'abord identifier un produit inconnu ;
- mais aussi de vérifier le degré de pureté d'une substance connue.

Parmi les appareils utilisés dans la détermination du point de fusion, les appareils de type **Büchi**, qui permettent de palier les inconvénients de contrôle difficile de la vitesse de chauffage et des risques de brûlures, rencontrés avec les appareils à bain d'huile. Comme ils permettent un réglage fin de la vitesse de chauffage (programmation de température), d'observer jusqu'à trois échantillons contenus dans des capillaires et de déterminer les points de fusion des produits qui se subliment avant de fondre. (25)

L'appareil comporte une loupe pour observation et lecture, un thermostat permettant d'élever la température et est conçu pour recevoir des tubes capillaires de 1 mm de diamètre intérieur. Le dispositif de chauffage est un four qui peut chauffer jusqu'à 300°C. (25)

### ▪ **Appareillage :**

Appareil de point de fusion au tube capillaire : **Büchi**<sup>®</sup> Melting point B-545.

### ▪ **Mode opératoire :**

- Nous avons introduit la poudre d'olanzapine dans un capillaire sec de 1 mm de diamètre intérieur.
- Nous avons inséré le capillaire par son extrémité qui contient la poudre dans le porte échantillon.
- Nous avons affiché sur l'écran de l'appareil une température  $T_c$  (dite de consigne) inférieure de 10 à 20 °C au point de fusion attendu, puis enclencher la programmation de température (rapide puis plus lente lorsque l'on approche de  $T_c$ ).
- Nous avons effectué un chauffage assez lent surtout lorsque l'on s'approche de la température de fusion prévue.
- Nous avons suivi par la loupe le processus de fusion qui débutera par la formation de gouttelettes, le ramollissement de la substance ou son agglomération et prendra fin dès la libération d'une goutte de liquide limpide et transparente.
- Enfin, nous avons noté la valeur de la température à laquelle la dernière particule passe à l'état liquide et qui représente la température de fusion.

### I.3. ESSAIS LIMITES DE LA MATIERE PREMIERE :

#### I.3.1. Métaux lourds :

Selon les monographies des pharmacopées européenne et américaine, pour la sécurité des patients, il ne faut pas que les métaux lourds dans les produits pharmaceutiques finis et les matières premières dépassent des valeurs limites données et ils doivent donc être analysés. Les métaux lourds peuvent être mêlés au produit via des catalyseurs, des agents de synthèse ou par le processus de fabrication en lui-même. (53)

Les métaux lourds peuvent être définis comme métal lourd tout métal de densité supérieure à 5, de numéro atomique élevé et présentant un danger pour l'environnement et/ou pour l'homme. (53)

Les métaux lourds associés aux notions de **pollution** et de **toxicité** sont généralement : l'arsenic (As), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le mercure (Hg), le manganèse (Mn), le nickel (Ni), le plomb (Pb), l'étain (Sn) et le zinc (Zn). (53)

Les métaux lourds détectés par les différents essais décrits dans la méthode générale sont ceux qui précipitent à **pH 3,5** sous forme de **sulfures colorés** sous l'action d'**ions sulfure** ou de réactifs capables de les produire : plomb (Pb), cuivre (Cu), argent (Ar), mercure (Hg), cadmium (Cd), bismuth (Bi), ruthénium (Ru), or (Au), platine (Pt), palladium (Pd), vanadium (V), arsenic (As), antimoine (Sb), étain (Sn) et molybdène (Mo). L'agent de précipitation utilisé est le **thioacétamide** ; le **sulfure de sodium** est autorisé comme option alternative. (53)

#### ▪ Essais de détection des métaux lourds :

La pharmacopée propose huit essais différents de A à H. L'olanzapine satisfait à l'**essai H** qui repose sur la dissolution de la substance à examiner dans un solvant organique, dans un mélange eau-solvant organique, ou dans un mélange de solvants organiques. Ceci permet de s'affranchir des problèmes liés à la calcination. En outre, la quantité de substance à examiner utilisée est moindre et il est possible de photographier les filtres pour obtenir un enregistrement objectif du résultat. (55)

■ **Matériel et méthodes :**

- Bain Marie. **GFL<sup>®</sup>.1003**
- Membranes filtrantes (diamètre des pores = 0.45 µm).
- pH mètre avec électrode. **METTLER TOLEDO<sup>®</sup> seven easy.**
- Verrerie propre et sèche (Erlen Meyer, tubes à essai, pipettes,...).

■ **Réactifs :**

- Acétonitrile. **Lichrosolv<sup>®</sup>**
- Acide chlorhydrique à 37 % **CARLO ERBA<sup>®</sup>**
- Acide nitrique 70%. **SIGMA ALDRICH<sup>®</sup>**
- Glycérol.
- Hydroxyde de sodium 1M. **SIGMA ALDRICH<sup>®</sup>**
- Méthanol. **SIGMA ALDRICH<sup>®</sup>**
- Nitrate de plomb (II)  $Pb(NO_3)_2$ . **SIGMA ALDRICH<sup>®</sup>**

■ **Mode opératoire :**

- **Préparation des réactifs :**

➤ **Réactif au thioacétamide :**

Ajouter **1 mL** d'un mélange de : **5 mL** d'eau purifiée et **15 mL** d'hydroxyde de sodium **1M** et **20 mL** de glycérol **85 %** à **0,2 mL** de solution de thioacétamide, puis chauffer dans un bain Marie pendant **20** secondes.

Stocker le réactif préparé dans un flacon en verre ambré à température ambiante.

➤ **Solution tampon pH 3.5 :**

Dissoudre **25 g** d'acétate d'ammonium dans **25 mL** d'eau purifiée et ajouter **38,0 mL** d'acide chlorhydrique.

Ajuster le pH si nécessaire avec acide chlorhydrique dilué ou l'ammoniaque dilué. Puis diluer à **100 mL** avec de l'eau purifiée.

Stocker le réactif préparé dans un flacon en verre ambré à température ambiante.

➤ **Solution de plomb à 10 ppm (partie par million) :**

✓ **Préparation d'une solution standard de plomb:**

Dissoudre **0.1599 g** du nitrate de plomb **Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>** dans **10 mL** d'acide nitrique dilué (1/10), compléter avec de l'eau purifiée jusqu'à **1000 mL**.

**1 mL** de cette solution contient **100 µg** du plomb (Pb) (c.à.d. **0.1 %** qui vaut **1000 ppm**)

Préparer et conserver cette solution dans des récipients en verre dépourvus des sels solubles de plomb.

✓ **Préparation d'une solution à 100 ppm du plomb :**

Mesurer exactement **10 mL** de la solution standard de plomb, et compléter à **100 mL** avec l'eau purifiée.

**1 mL** de cette solution contient **10 µg** de plomb (Pb) (c.à.d. **0.01 %** qui vaut **100 ppm**).

✓ **Préparation d'une solution à 10 ppm du plomb :**

Mesurer exactement **10 mL** de la solution à **100 ppm du plomb**, et compléter à **100 mL** avec l'eau purifiée.

**1 mL** de cette solution contient **1 µg** de plomb (Pb) (c.à.d. **0.001 %** qui vaut **10 ppm**).

Cette solution est à utiliser juste après sa préparation.

### - Préparation des solutions :

#### ➤ Mélange des solvants :

Eau : acétonitrile (10 : 90 V/V).

#### ➤ Solution à examiner :

Dissoudre **1 g** d'olanzapine dans **60 mL** du mélange de solvants.

#### ➤ Solution témoin :

Prélever **1 mL** de la solution à 10 ppm du plomb et compléter à **60 mL** avec le mélange de solvants.

#### ➤ Solution à blanc :

**60 mL** du mélange de solvants.

À chaque solution, ajouter **2 mL** de solution tampon **pH 3.5**, agiter bien, puis ajouter **1.2 mL** du réactif au thioacétamide et agiter immédiatement.

Laisser reposer pendant 2 minutes.

Filtrer les 3 solutions (essai, témoin et blanc) sur une membrane filtrante appropriée (diamètre nominal des pores **0.45 µm**)

### ▪ Expression des résultats :

Les résultats sont obtenus par comparaison effectuée entre le témoin contenant une quantité connue de plomb et l'essai. La teneur totale en « métaux lourds » est donc exprimée en « plomb », bien que la sensibilité pour les différents métaux ne soit pas la même.

### ▪ Critères d'acceptation :

- Comparée à la coloration de la tache obtenue avec la solution à blanc, la coloration de la tache obtenue avec la solution témoin est noir-brune.
- La coloration noir-brune de la tache obtenue avec la solution à examiner ne doit pas être plus intense que celle de la tache obtenue avec la solution témoin.

(55)



### I.3.2. Détermination de la teneur en eau :

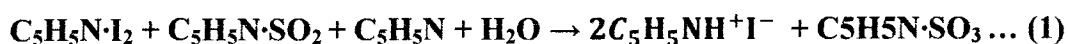
Nous avons déterminé la teneur en eau dans un échantillon de notre substance active en utilisant un appareil de Karl Fischer.

#### ▪ Méthode volumétrique de Karl Fischer :

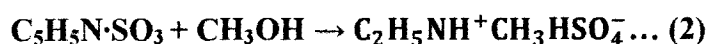
Le dosage de l'eau dans l'olanzapine se fait par une méthode chimique qui implique l'utilisation du réactif de **Karl Fischer**, qui est relativement spécifique de l'eau. Cette méthode a été proposée en 1935 pour doser la teneur en eau de liquides et de solides, depuis, elle a connu des améliorations constantes jusqu'à l'automatisation intégrale du titrage en 1985. (14)

#### ▪ Réaction de Karl Fischer :

Le réactif de **Karl Fischer** est composé d'iode ( $I_2$ ), de dioxyde de soufre ( $SO_2$ ), de pyridine ( $C_5H_5N$ ) et de méthanol ( $CH_3OH$ ). La réaction clef mise en jeu est l'oxydation du soufre du dioxyde de soufre par l'iode en présence d'eau fournie par l'échantillon (réaction de **Bunsen**) :



Puis



En présence d'une grande quantité de pyridine, tous les réactifs et les produits existent sous forme de complexes, comme l'indique les équations.

La deuxième étape, qui se produit en présence d'un excès de méthanol, est cruciale pour la réussite du titrage, parce que le complexe pyridine-trioxyde de soufre

$C_5H_5N \cdot SO_3$  est également capable de consommer l'eau rendue ainsi un paramètre limitant. (14 ; 27)

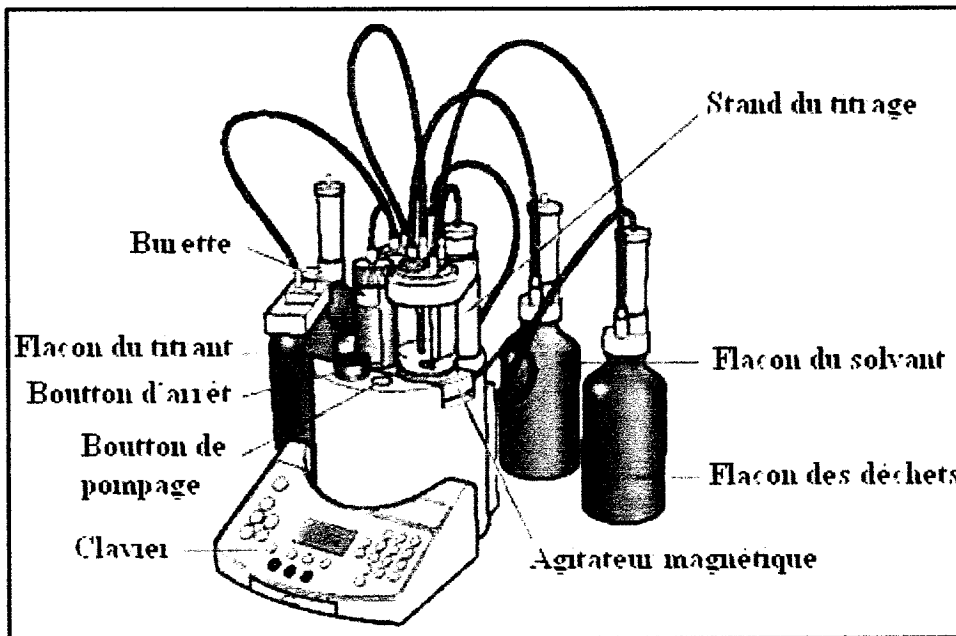
▪ **Procédé de dosage Karl Fischer :**

Les dosages d'eau par Karl Fischer sont réalisés soit par méthode volumétrique, soit par méthode coulométrique. (25)

- **Méthode volumétrique : pour les teneurs élevées en eau  
(0.1-100%)**

Le dosage volumétrique nécessite un calibrage préalable du solvant utilisé, réalisé dans des conditions aussi proches que possibles du dosage de la solution inconnue. La teneur en eau est déterminée par la mesure du volume de solution **Karl Fischer** versée jusqu'à obtention du point final de titrage. Celui-ci correspond à un excès de complexe pyridine-iodure repérable visuellement, spectrophotométriquement (vers 525 ou 545 nm) ou électrométriquement (par ampérométrie à deux microélectrodes).

(Figure 40) (25)



**Figure 40 :** Composition d'un appareillage Karl Fischer volumétrique. (104)

- **Méthode coulométrique** : pour les teneurs en eau faibles (0.001-1%)

L'iode est créé in situ par oxydation électrochimique d'iodures. On mesure alors avec précision l'intensité du courant et la durée de l'opération, ce qui confère une précision élevée. Mais l'opération reste un peu lente et il faut prendre garde à l'action gênante de l'humidité atmosphérique. (25)

- **Appareillage** :

- Appareil de Karl Fischer volumétrique de marque **Metrohm Titrino® 870 KF plus**.
- Balance analytique **Sartorius® TE 2145**.

- **Réactifs** : réactif à deux composantes :

- **Hydranal®-Titrant 5** : contient de l'I<sub>2</sub> dans de l'alcool.
- **Hydranal®-Solvant** : contient le SO<sub>2</sub> et une base (**pyridine**) dans de l'alcool (méthanol). **Fluka, SIGMA ALDRICH®**

**Remarque** : le chiffre **5** dans l'Hydranal titrant **5**, indique le facteur **F** qui exprime le nombre de mg d'eau titrée par mL du réactif.

### ▪ **Mode opératoire :**

Le dosage de l'eau par l'appareil **Karl Fischer volumétrique Titrino® 870 KF plus** et automatisé.

- Peser à l'aide d'une balance analytique **0.25 g** d'olanzapine poudre dans un sabot de pesée en verre.
- Mettre l'appareil sous tension.
- Sur l'écran d'affichage, le **Karl Fischer 870 Titrino® plus** propose des modèles de méthode qui sont déjà configurés à l'exception de quelques paramètres. charger une méthode d'analyse selon les objectifs à atteindre.
- Entrer les données d'échantillon : nom et numéro de lot de la substance à analyser.
- Démarrer le conditionnement automatique en appuyant sur la touche **START**.
- Après la fin du conditionnement, ajouter l'échantillon.
- Introduire la prise d'essai exacte (**0.25g**) dans le récipient thermostatisable pour titrage à travers la partie d'injection d'échantillon
- Démarrer le titrage.

### ▪ **Fin du titrage :**

Le titrage prendra fin lorsque toute l'eau de l'échantillon sera consommée par l'apparition du premier excès de complexe pyridine-iode. La coloration du réactif sera suffisamment intense pour autoriser un point de fin de titrage visuel ; la couleur passe du jaune des produits de réaction au brun du réactif en excès. Le point de fin de titrage sera déterminé par la **technique ampérométrique** à deux microélectrodes indicatrices de platine plongées dans la solution, et auxquelles on a imposé une différence de potentiel constante dans le domaine du courant limite, puis on mesure le courant en fonction du volume du réactif titrant.

▪ **Expression des résultats :**

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'eau contenue dans la prise d'essai, calculé par la relation suivante :

$$\text{Teneur en eau \%} = \frac{(V_f - V_i) \times F}{P} \times 100$$

Avec :

$V_f$ : Volume final du réactif titrant en mL.

$V_i$ : Volume initial du réactif titrant en mL.

$F$ : Facteur exprimant le nombre de mg d'eau titrée par ml du réactif.  $F = 5 \text{ mg/ml}$ .

$P$ : Prise d'essai en mg.

Et en une courbe de titrage qui montre les variations du volume du réactif titrant en fonction du temps (mL/min).

▪ **Critères d'acceptation :**

Au maximum **1,0** pour cent, déterminé sur **0,250 g** d'olanzapine. (55)

**I.3.3. Cendres sulfuriques :**

Cet essai est généralement destiné au dosage global des cations étrangers présents dans les substances organiques, et dans les substances inorganiques se volatilisant dans les conditions de l'essai. Pour la majorité des sels inorganiques de substances organiques, il présente donc un intérêt limité en tant qu'essai de pureté, en raison de l'erreur résultante.

▪ **Principe :**

Les cendres sulfuriques résultent de la calcination au contact de l'air après attaque par l'acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

▪ **Matériel :**

- Four à moufle **Nabertherm**<sup>®</sup> MORE THAN HEAT 30-3000°C.
- Plaque chauffante **VWR**<sup>™</sup>.
- Balance analytique (1/100<sup>e</sup> de mg) **Sartorius**<sup>®</sup> TE 2145.
- Dessiccateur.

▪ **Réactifs :**

- Acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 95-97% SIGMA-ALDRICH®

▪ **Mode opératoire :**

- Porter au rouge un creuset de silice ou de platine de forme basse pendant **30 mn**, laisser refroidir dans un dessiccateur à vide et tarer le creuset.
- Sous la hotte, en portant des gants et un masque à protection, placer **1 g** d'olanzapine dans le creuset et la mouiller avec la quantité suffisante d'acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré préalablement dilué par un égal volume d'eau.
- Chauffer jusqu'à évaporation à sec, puis au four à moufle, d'abord avec précaution puis jusqu'au rouge sans dépasser la température de **600 °C ± 25 °C**.
- Maintenir la calcination jusqu'à disparition des particules noires, laisser refroidir, ajouter au résidu **5** gouttes d'acide sulfurique dilué au demi, puis évaporer et calciner comme précédemment jusqu'à poids constant, peser après refroidissement dans le dessiccateur.

▪ **Expression des résultats :**

Calculer le taux des cendres sulfuriques en les rapportant à 100 g de substance selon la relation suivante :

$$\text{Teneur en CS \%} = \frac{\text{Poids}(\text{creuset} + \text{Ech}) - \text{Poids}(\text{creuset vide})}{\text{Prise d'essai}} \times 100$$

CS : cendres sulfuriques.

▪ **Critères d'acceptation :**

La teneur en cendres sulfuriques doit être au maximum **0.1** pour cent déterminée sur **1 g** d'olanzapine. (55)

## I.4. DETERMINATION DU TITRE DE L'OLANZAPINE PAR CHROMATOPGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE:

La technique utilisée dans notre travail est la chromatographie liquide à haute performance.

### I.4.1. Généralités :

#### ▪ Définition :

La chromatographie est une **méthode physique de séparation** basée sur les différentes affinités d'un ou plusieurs composés à l'égard de deux phases (stationnaire et mobile). L'échantillon est entraîné par la phase mobile au travers de la phase stationnaire qui a tendance à retenir plus ou moins les composés de l'échantillon à l'aide de différentes interactions. (15)

#### ▪ Principe :

La chromatographie regroupe un ensemble important de méthodes variées qui permettent la séparation de substances de propriété voisines dans un mélange complexe. (15)

Dans toute séparation par chromatographie, l'échantillon est transporté par une phase mobile, un gaz, un liquide ou un fluide supercritique. On force l'écoulement de cette phase mobile à travers une phase stationnaire non miscible immobilisée dans une colonne ou sur une surface solide. Les deux phases sont choisies de manière à ce que les constituants de l'échantillon se partagent à divers degrés entre les phases mobiles et stationnaires. (15)

Les espèces fortement retenues par la phase stationnaire se déplacent beaucoup plus lentement que la phase mobile tandis que, à l'opposé, celles qui sont faiblement retenues se déplacent plus rapidement, leur vitesse ne pouvant cependant jamais dépasser celle de la phase mobile. Cette différence de mobilité provoque la séparation des constituants de l'échantillon en bandes ou zones discrètes que l'on peut analyser qualitativement ou quantitativement. (15)

### ▪ **Classification des méthodes chromatographiques :**

La classification la plus fondamentale est basée sur la nature des phases mobile et stationnaire en présence et sur les types d'équilibres impliqués dans le transfert des solutés entre les phases (Tableau 11). (15)

On distingue donc :

- La chromatographie en phase liquide ;
- La chromatographie en phase gazeuse ;
- Et la chromatographie en fluide supercritique.



Tableau 11 : Classification des méthodes chromatographiques. (15)

Classification générale	Méthode spécifique	Phase stationnaire	Type d'équilibre
Chromatographie en phase liquide (CPL) (phase mobile liquide)	Liquide-liquide (CLL) ou partage	Liquide immobilisé sur un solide	Partage entre liquides non miscibles
	Liquide-phase greffée	Espèce organique liée chimiquement à une surface solide	Partage entre liquide et surface greffée
	Liquide-solide (CLS) ou adsorption	Solide	Adsorption
	Echange d'ions	Résine échangeuse d'ions	Echanges d'ions
	Liquide-gel (CLG) ou perméation	Liquide immobilisé sur un solide	Partage entre gaz et liquide
Chromatographie en phase gazeuse (CPG) (phase mobile gaz)	Gaz-liquide (CGL)	Liquide immobilisé sur un solide	Partage entre gaz et liquide
	Gaz-phase greffée	Espèce organique liée chimiquement à une surface solide	Partage entre gaz et surface greffée
	Gaz-solide (CGS)	Solide	Adsorption
Chromatographie en fluide supercritique (CFS) (phase mobile fluide supercritique)		Espèce organique liée chimiquement à une surface solide	Partage entre fluide supercritique et surface greffée

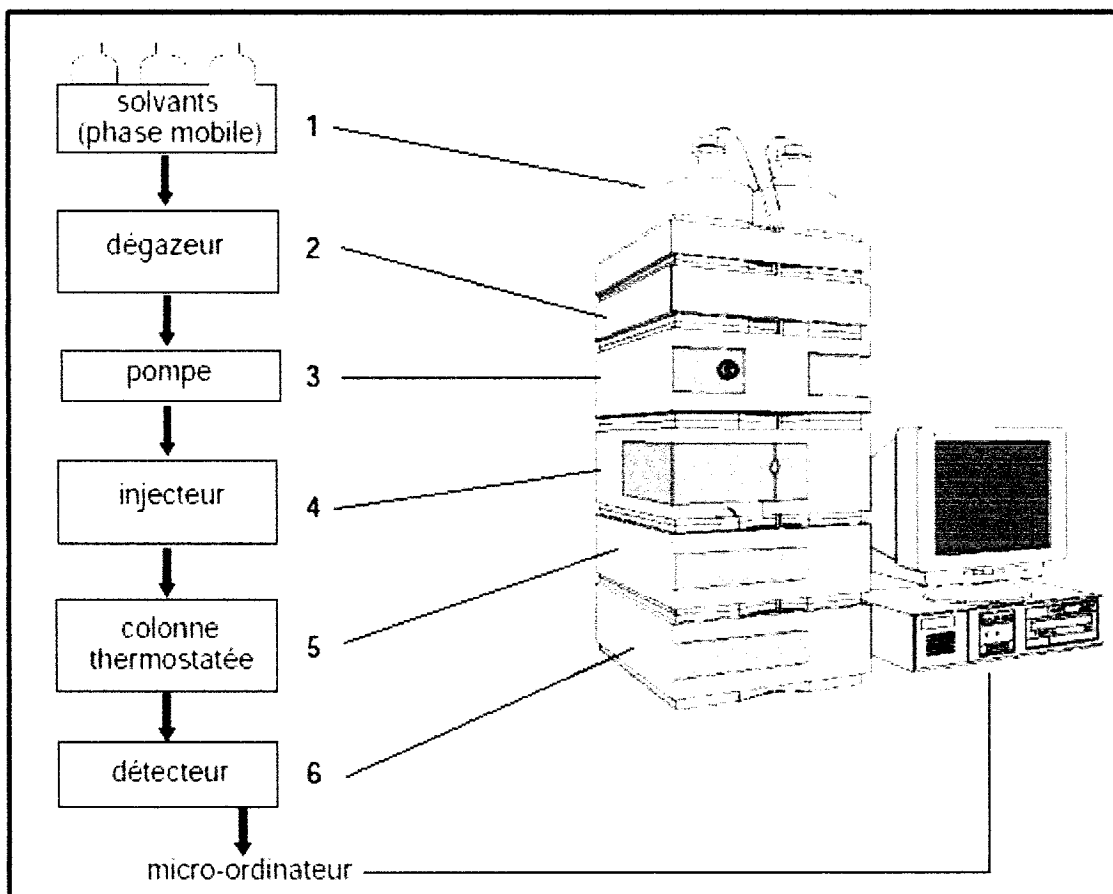
### **I.4.2. Chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC) :**

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) est un type de chromatographie en phase liquide, utilisée pour séparer et quantifier les composés qui ont été dissous dans une solution. Elle est utilisée pour déterminer la quantité d'un composé spécifique dans une solution. En raison de sa polyvalence et du vaste domaine de ses applications, la HPLC est actuellement la plus utilisée de toutes les techniques de séparation. (59)

#### **▪ Conception générale d'un appareil de HPLC :**

Une installation de HPLC comporte divers modules spécialisés, qui se présentent dans des boîtiers distincts ou intégrés dans un même châssis pour des raisons de moindre encombrement (Figure 41). (59)

Ces modules sont reliés entre eux par l'intermédiaire de canalisations de très faible diamètre interne (0,1 mm) pour assurer la circulation de la phase mobile. Elles peuvent être en acier inoxydable ou en PEEK (ou polyéther-etherketone), un polymère souple et coloré qui résiste aux solvants usuels, même sous des pressions élevées. (59)



**Figure 41** : Schéma représentant une installation d'un appareillage HPLC. (78)

Un appareillage HPLC comprend : un réservoir à solvant contenant la phase mobile, un système de pompage permettant d'effectuer des éluions graduées, un injecteur, une colonne, un détecteur et un système d'acquisition de données. (Figures 41 et 42)

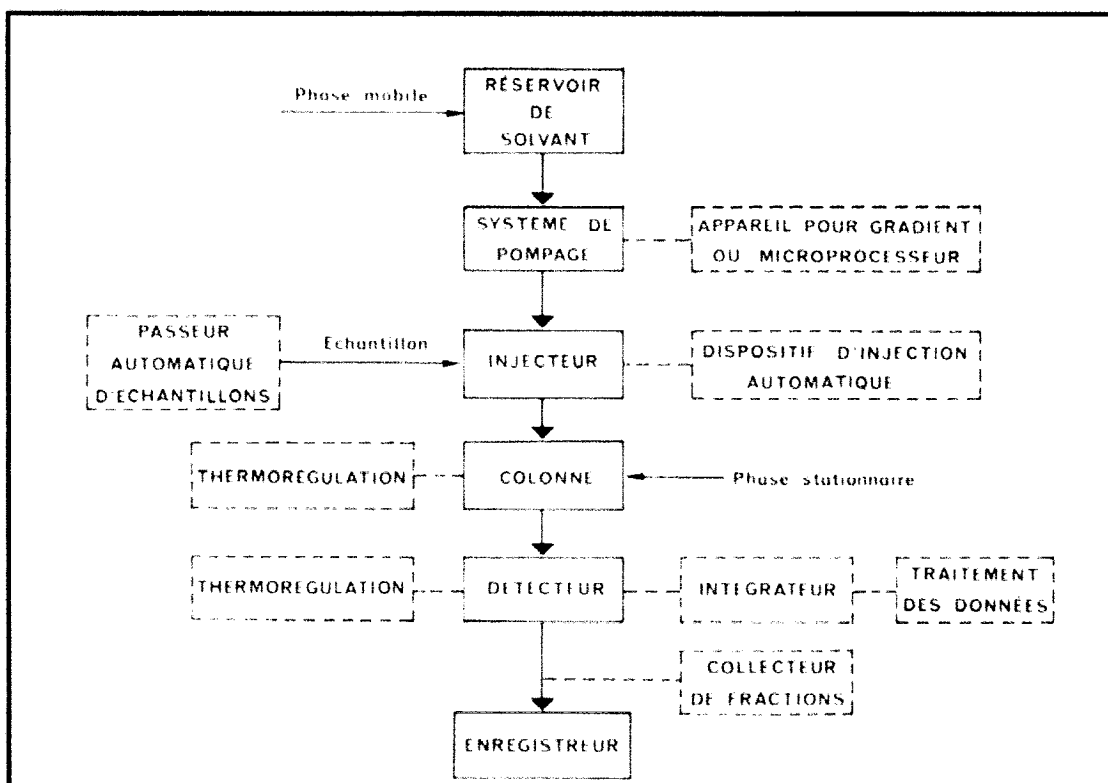


Figure 42 : Composition d'un appareil HPLC. (78)

#### ▪ Phase mobile et réservoirs :

Les appareils HPLC sont équipés d'un ou de plusieurs réservoirs, ce qui permet de réaliser un nombre important d'analyses sans interruption. Un réservoir de solvant contient la phase mobile, qui est généralement constituée de mélanges contenant de l'eau et un solvant organique, tel que l'acétonitrile ou le méthanol et /ou des solutions tampons. Cependant, les séparations complexes peuvent nécessiter des compositions plus complexes de la phase mobile. (59)

Suivant un principe général, à une phase stationnaire polaire on oppose une phase mobile peu ou pas polaire et vice-versa. La chromatographie est dite en phase normale dans le premier cas et à polarité de phase inversée (R- HPLC) dans le second. (59)

Les réservoirs de solvants les plus courants sont des flacons en verre de 1 à 2 l avec des tubes qui les relient à l'orifice d'entrée de la pompe. Ces réservoirs sont souvent étanches afin d'éviter l'évaporation des solvants (et ainsi la modification de la composition du mélange) ou leur contamination. Ils peuvent être équipés de dispositifs de dégazage (barbotage d'hélium ou mise sous vide) permettant d'éliminer les gaz dissous et en particulier l'oxygène qui est souvent nuisible à l'analyse

chromatographique, Il est donc préférable de dégazer les solvants soit par ultrasons soit par barbotage d'hélium soit par filtration avant d'introduire les solvants dans leur réservoir. (59)

### ▪ Dispositif de pompage :

Toute installation d'HPLC comporte au moins une pompe pour forcer le passage de la phase mobile à travers la colonne dont le remplissage est très compact.

Le système de pompage a pour rôle d'assurer l'écoulement de la phase mobile à travers la colonne à un débit stable tout en évitant les pulsations même si la composition de la phase mobile varie. (15)

Il doit répondre à des exigences rigoureuses :

- Atteindre des pressions d'au moins 420 bars;
- Etre exempt d'impulsions ;
- Imposer des débits allant de 0.1 à 10 ml/min ;
- Contrôler le débit et sa reproductibilité à mieux que 0.5% ;
- Résister à la corrosion et aux solvants. (15)

Suivant leur conception, les chromatographes comportent une ou plusieurs pompes. Associées à une chambre de mélange située en amont ou en aval, elles permettent de délivrer un éluant de composition fixe (**mode isocratique**) ou au contraire de composition variable pour faire un **gradient d'éluion**. Le système doit tenir compte dans ce second cas des différences de compressibilité des solvants, afin que la composition soit respectée à la pression d'utilisation. (78)

### ▪ Injecteurs :

L'injection d'un volume précis de l'échantillon en tête de colonne doit se faire en un temps bref afin de perturber le moins possible le régime de circulation de la phase mobile qui doit être stable de la colonne au détecteur. On utilise pour ce faire, une vanne haute pression à plusieurs voies, manuelle ou motorisée dans le cas des injecteurs automatiques, placée juste avant la colonne. Il s'agit d'une pièce de précision qui doit résister à des pressions pouvant dépasser 30 000 kPa. (78)

Elle fonctionne en deux temps :

- Dans la position **chargement**, où seule la communication entre pompe et colonne est assurée, l'échantillon est introduit à pression atmosphérique à l'aide d'une seringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle. (78)
- Dans la position **injection**, l'échantillon est inséré dans le flux de phase mobile par rotation de 60 ° d'un levier qui permet d'inverser le sens de circulation dans la boucle. Une bonne reproductibilité des volumes n'est atteinte que si la boucle a été totalement remplie par l'échantillon. Le volume prélevé avec la seringue est donc toujours largement supérieur à celui de la boucle. (Figure 43) (78)

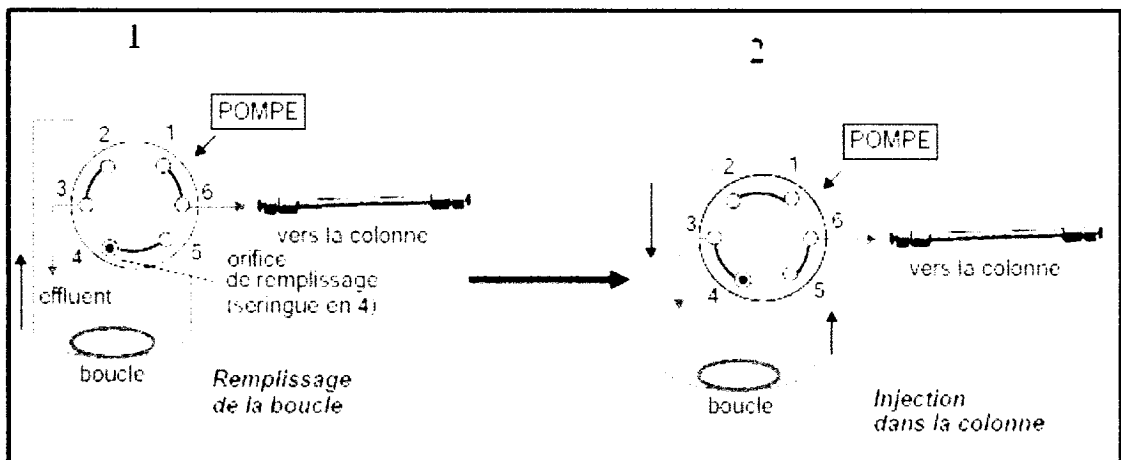


Figure 43 : Schéma représentant un injecteur à boucle. (78)

#### ▪ Colonne :

La colonne se présente comme un tube, le plus souvent en acier inoxydable, dont la longueur et le diamètre présentent des différences selon les modèles. Les colonnes « standard » ont un diamètre interne (DI) d'environ 4,5 mm et une longueur de 10 cm (Figure 44). La colonne est souvent précédée d'une précolonne, dite colonne de garde, courte (0,4 à 1 cm), remplie de la même phase stationnaire, ce qui sert à retenir certaines impuretés. On augmente ainsi la durée de vie de la colonne principale en préservant ses performances. La phase stationnaire est maintenue par deux disques poreux situés à ses extrémités. La surface interne du tube est rendue inerte par un traitement de passivation, ou par un chemisage de verre ou de polymère PEEK®. La précolonne, périodiquement changée, évite le colmatage de la colonne. Il n'empêche qu'il est conseillé de faire passer les échantillons avant analyse à travers un filtre de porosité inférieure à 0,5 µm. (78)

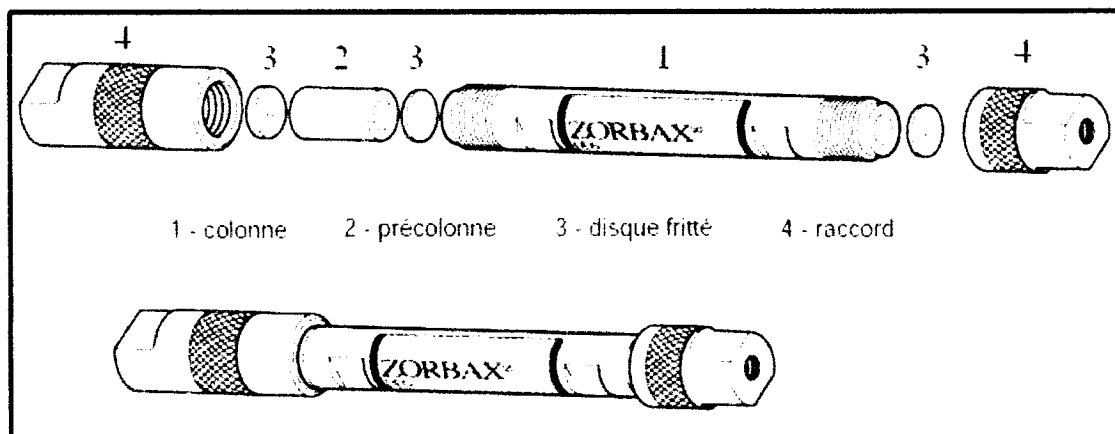


Figure 44: Colonne standard et précolonne d'un appareil HPLC. (78)

▪ **Phases stationnaire :**

Situées dans la colonne, leur choix dépend de la technique chromatographique utilisée. (78)

- **Le gel de silice :** matière de base des phases stationnaires actuelles, ce matériau est un solide amorphe ayant pour formule de composition  $\text{SiO}_2(\text{H}_2\text{O})_n$  (avec  $n$  très proche de 0). Il est tout à fait différent de la silice naturelle cristalline ( $\text{SiO}_2$ ) qui n'est qu'un précurseur très éloigné de sa préparation. C'est un polymère inorganique réticulé, très polaire et hydrophile par nature. Le mécanisme d'action du gel de silice repose sur l'adsorption, phénomène qui consiste en l'accumulation d'un composé à l'interface entre deux phases. (78)
- **Les silices greffées :** pour diminuer la polarité jugée excessive dans de nombreux cas, on rend le gel de silice décrit précédemment essentiellement hydrophobe. Les modifications classiques mettent à profit la réactivité des fonctions silanols présentes en surface pour fixer des molécules organiques par des liaisons covalentes. Le gel de silice ainsi modifié devient assimilable à un liquide immobilisé, la séparation mettant en jeu les coefficients de partage et non plus les coefficients d'adsorption. Ces phases greffées, dont la polarité peut être ajustée avec précision, sont à l'origine de la chromatographie de partage à polarité de phase inversée, utilisée dans quasiment toutes les séparations. (78)

▪ **Détecteurs :**

L'analyse par chromatographie a rarement pour but de déterminer la composition totale de l'échantillon, mais plutôt de repérer la présence ou doser un composé présent, pour lequel on a choisi un détecteur bien adapté. Cependant quel qu'il soit, le détecteur doit réunir un certain nombre de qualités : donner pour chaque composé détecté une réponse proportionnelle à sa concentration instantanée, être sensible et avoir peu de bruit de fond, être stable dans le temps. Les modes de détection les plus courants reposent sur les propriétés optiques des composés : absorption, fluorescence et indice de réfraction. (78)

Le plus souvent on utilise des **détecteurs spectrophotométriques** : La détection est basée sur la loi de **Lambert-Beer** ( $A = \epsilon_{\lambda} \cdot \ell \cdot C$ ) : l'absorbance  $A$  de la phase mobile est mesurée en sortie de colonne, à la longueur d'onde  $\lambda$  ou plusieurs longueurs d'onde dans l'UV ou le visible. La phase mobile ne doit pas, ou très peu, absorber par elle-même. L'intensité de l'absorption dépend du coefficient d'absorption molaire  $\epsilon_{\lambda}$ , ce qui rend impossible, par la simple observation d'un chromatogramme, de se faire une idée de la concentration des espèces repérées, même de manière très approximative. (78)

$\ell$  : La longueur du trajet optique dans la solution traversée.

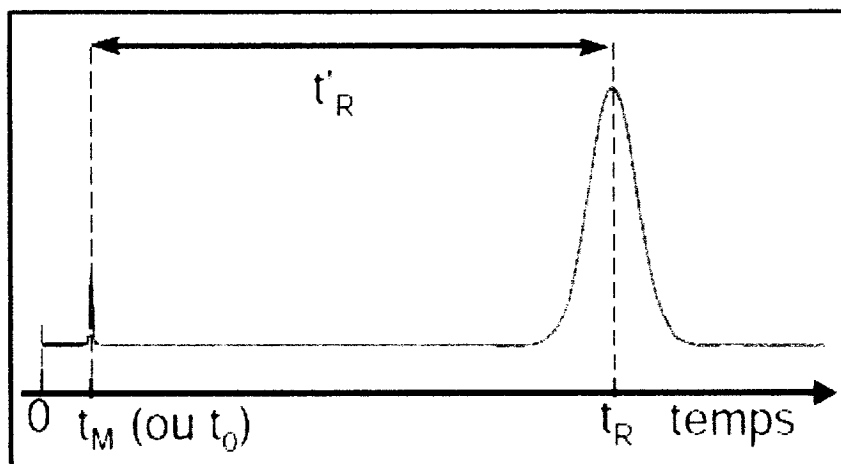
$C$  : La concentration molaire de la solution (en mol.l<sup>-1</sup>)



▪ **Notions théoriques fondamentales:**

- **Chromatogramme :**

Le chromatogramme est une courbe qui traduit la variation au cours du temps d'un paramètre relié à la concentration instantanée du soluté en sortie de colonne. Le temps (ou très rarement le volume d'élution) est porté en abscisse et l'intensité du signal de détection en ordonnée. La ligne de base correspond au tracé obtenu en l'absence de composé élué. La séparation est complète quand le chromatogramme présente autant de pics chromatographiques revenant à la ligne de base qu'il y a de composés dans le mélange à analyser. Un constituant est caractérisé par son **temps de rétention  $t_R$** , qui représente le temps écoulé entre l'instant de l'injection et celui qui correspond sur le chromatogramme au maximum du pic qui lui est lié. Dans le cas idéal  $t_R$  est indépendant de la quantité injectée. Un constituant non retenu sort de la colonne au temps  $t_M$ , appelé **temps mort** (désigné également par  $t_0$ ). La différence entre le temps de rétention et le temps mort est désignée par le **temps de rétention réduit** du composé  $t'_R$ . (Figure 45) (78)



**Figure 45:** Représentation d'un chromatogramme. (78)

▪ **Le coefficient de partage (K):**

Egalement appelé le **coefficient (ou constante) de distribution de NERNST (K)**. C'est le paramètre physico-chimique de base en chromatographie qui quantifie le rapport de concentration de chaque soluté entre les deux phases en présence. C.à.d. qu'à un instant donné, le soluté est à la concentration  $C_M$  dans la phase mobile et  $C_S$  dans la phase stationnaire. (78 ; 80)

Leur rapport à l'équilibre est appelé coefficient de partage **K**. (78)

$$K = \frac{C_S}{C_M} = \frac{\text{Concentration du soluté dans la phase stationnaire}}{\text{Concentration du soluté dans la phase mobile}}$$

- **Efficacité d'une colonne :**

La largeur d'un pic est caractéristique de l'efficacité de la séparation : plus le pic est fin plus la chromatographie est efficace. L'efficacité est mesurée par :

➤ **Nombre de plateaux théoriques (efficacité théorique) N:**

Soit une colonne de longueur **L**, découpée en **N** petits disques fictifs de même hauteur **H**, numérotés de 1 à **n**. Pour chacun d'eux, la concentration du soluté dans la phase mobile est en équilibre avec la concentration dans la phase stationnaire de ce soluté. À chaque nouvel équilibre le soluté progresse d'un petit disque supplémentaire dans la colonne, appelé **plateau théorique**. (78 ; 80)

La hauteur équivalente à un plateau théorique (HEPT ou H) vaut donc :

$$H = \frac{L}{N}$$

$$N = 16 \left( \frac{t_R}{\omega} \right)^2 = 5.54 \left( \frac{t_R}{\delta} \right)^2$$

$\omega$  : Largeur du pic à la base.

$\delta$  : Largeur du pic à mi-hauteur.

On déduit donc, que plus le pic est fin, plus le nombre de plateaux théoriques est important et plus la chromatographie est efficace. (78 ; 80)

- **Qualité de la séparation :**

- **Facteur de séparation (ou de sélectivité entre deux solutés) :**

Le facteur de séparation  $\alpha$  permet de préciser les positions relatives de deux pics adjacents 1 et 2 sur un chromatogramme. Il est défini par les relations suivantes. (78)

Il ne peut, par définition, être inférieur à 1 :

$$\alpha = \frac{t'_{R(2)}}{t'_{R(1)}} = \frac{t_{R(2)} - t_0}{t_{R(1)} - t_0}$$

$t_0$ : Temps mort

$t'_{R(1)}, t'_{R(2)}$  : Temps de rétention réduits des solutés 1 et 2.

$t_{R(1)}, t_{R(2)}$  : Temps de rétention des solutés 1 et 2.

- **Facteur de résolution entre deux pics :**

Pour traduire numériquement la plus ou moins bonne séparation entre deux composés, on utilise le facteur de résolution  $R$  qui est calculé à partir du chromatogramme. (78)

$$R = 2 \frac{t_{R(2)} - t_{R(1)}}{\omega_2 - \omega_1}$$

### I.4.3. Dosage pratique de l'olanzapine :

#### ▪ Appareillage :

- Appareil de chromatographie liquide à haute performance :  
**SHIMADZU<sup>®</sup> LC-2010 CHT.**
- Balance analytique (1/100<sup>e</sup> de mg) **Sartorius<sup>®</sup> TE 2145.**
- Bain ultra-son **VWR<sup>®</sup>.**
- pH mètre à électrode **METTLER TOLEDO<sup>®</sup> seven easy.**
- Pompe à vide pour filtration **KNF LABOPORT<sup>®</sup>.**

#### ▪ Réactifs :

- |                                      |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| - Acétonitrile.                      | <b>Lichrosolv<sup>®</sup></b>    |
| - Acide phosphorique.                | <b>CARLO ERBA<sup>®</sup></b>    |
| - Dodécylsulfate de sodium.          | <b>SIGMA ALDRICH<sup>®</sup></b> |
| - Phosphate monosodique monohydraté. | <b>CARLO ERBA<sup>®</sup></b>    |

#### ▪ Méthode :

##### - Préparation de la phase mobile :

Mélanger 1 volume d'acétonitrile et 1 volume d'une solution de phosphate monosodique monohydraté à 6.9 g/L et ajuster le pH du mélange à 2.5 avec l'acide phosphorique. Puis ajouter 12g de dodécylsulfate de sodium à 1L du mélange.

**Remarque :** Le dodécylsulfate de sodium que nous avons utilisé avait une pureté de 70%, donc il fallait prendre 17.14 g pour en avoir l'équivalent de 12 g de dodécylsulfate de sodium à 100%.

$$\left\{ \begin{array}{l} 12g \rightarrow 100 \\ 8.4g \rightarrow 70 \end{array} \right. \text{Et} \left\{ \begin{array}{l} 8.4g_{(70\%)} \rightarrow 12g_{(100\%)} \\ 12g_{(70\%)} \rightarrow 17.14g_{(100\%)} \end{array} \right.$$

Filtrer la phase mobile à l'aide d'une pompe à vide pour filtration.  
Mettre la phase mobile dans un flacon de 1L, puis étiqueter.

- **Préparation de la solution standard :**

Dissoudre 50 mg d'olanzapine SCR à 100.7% dans la phase mobile et compléter à 100 mL avec le même solvant.

Prélever 2 mL de la solution et compléter à 10 mL avec la phase mobile dans une fiole de 10 mL.

- **Préparation de la solution à examiner :**

Dissoudre 50 mg d'olanzapine dans la phase mobile et compléter à 100 mL avec le même solvant.

Prélever 2 mL de la solution et compléter à 10 mL avec la phase mobile dans une fiole de 10 mL.

▪ **Conditions chromatographiques :**

- **Colonne :**

Dimensions :  $l = 0.15\text{m}, \varnothing = 4.6\text{ mm}, 5\ \mu\text{m}$

Phase stationnaire : gel de silice octylsilylé C8.

- **Débit :** 1.5 mL/min.

- **Détection :** spectrophotométrique UV à 260 nm.

- **Volume d'injection :** 20  $\mu\text{L}$ .

- **Température :** ambiante.

▪ **Injection :**

Déterminer la séquence des injections sur le logiciel d'acquisition des données. Puis injecter 20  $\mu\text{l}$  de chaque solution en élution isocratique :

- Blanc (la phase mobile) : 1 injection.

- Solution standard : 5 injections.

- Solution à examiner : 2 injections.

▪ **Conformité du système :**

- **Temps de rétention de l'olanzapine** : environ 7 minutes.
- **Résolution** : au minimum 2.0 entre les pics dus à l'impureté et à l'olanzapine.
- Calculer la teneur pour cent en olanzapine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et en tenant compte de la teneur déclarée de l'olanzapine SCR.

Calculer la teneur selon la formule suivante :

$$T\% = \left( \frac{AUC_{STD}}{AUC_{Ech}} \right) \times \left( \frac{C_{STD}}{C_{Ech}} \right) \times 100$$

$AUC_{STD}$ : Surface de la solution standard.

$AUC_{Ech}$ : Surface de la solution à examiner.

$C_{STD}$ : Concentration de la solution standard (ou témoins).

$C_{STD}$ : Concentration de la solution à examiner.

▪ **Critères d'acceptation :**

La teneur en olanzapine doit être comprise entre : 98% - 102%. (55)

## **II. CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE :**

### **II.1. QUALITE MICROBIOLOGIQUE DES PREPARATIONS**

#### **PHARMACEUTIQUES NON STERILES :**

La présence de certains microorganismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constituer un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (biocharge) dans les matières premières et les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les bonnes pratiques de fabrication au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques. (55)

## **II. CONTRÔLE DE LA PROPETE MICROBIOLOGIQUE DES MATIERES PREMIERES :**

La pharmacopée européenne a défini des normes spécifiques concernant la qualité microbiologique des matières premières. (22)

Il a été défini quatre grandes catégories. L'olanzapine figure dans la catégorie 3A qui couvre les préparations non stériles pour administration par voie orale. (22)

Dans ce cas la contamination microbiologique par gramme ou par millilitre de matière ne doit pas être supérieure à :

- $10^3$  germes aérobies ;
- $10^2$  moisissures et levures ;
- Absence d'*Escherichia coli*. (19 ; 22 ; 55)

### **II.3. CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DE L'OLANZAPINE :**

#### **II.3.1. Objectif :**

L'objectif de cette analyse microbiologique est de contrôler la propreté microbiologique de la matière première afin de vérifier sa conformité par rapport à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### II.3.2. Dénombrement des microorganismes :

Le dénombrement des microorganismes met en œuvre tout d'abord une ou plusieurs dilutions décimales d'échantillon à contrôler. Le but est de déterminer la concentration en microorganismes contenus dans une préparation initiale. (12)

▪ **Matériel :**

- Balance analytique (1/100 de mg) **Sartorius® TE 2145**.
- Boîtes de Pétri.
- Flacons stériles.
- Hotte PSM (Pour sécurité microbiologique).
- Incubateur.

▪ **Milieux de culture :**

- **Diluant** : eau peptonée tamponnée pH 7.0
- **Bouillon de soja triptyque TSB (Tryptic Soy Broth)** : milieu d'enrichissement liquide, utilisé pour le test de stérilité et pour l'enrichissement et la culture de microorganismes aérobies et anaérobies facultatives, modérément exigeants. (54)
- **Gélose de SDA (Sabouraud Dextrose Agar)** : permet la culture, l'isolement et le dénombrement des levures et des moisissures.
- **Gélose trypto-caséine de soja TSA (Trypticase Soy Agar) avec 5% de sang de mouton** : est un milieu nutritif polyvalent servant à l'isolement et à la culture de microorganismes exigeants et non exigeants à partir des échantillons à contrôler ainsi qu'à la détection des réactions hémolytiques. (54)
- **Bouillon de Macconkey** : milieu sélectif et différentiel pour la détection des bactéries coliformes.
- **Gélose de Macconkey** : milieu sélectif utilisé pour l'isolement des bactéries coliformes.



### ▪ **Mode opératoire :**

#### - **Préparation d'une dilution décimale ( $10^{-1}$ ) ou suspension mère :**

Sous la hotte, mettre 10 g de la poudre d'olanzapine dans un flacon et compléter jusqu'à 100 ml par l'eau peptonée tamponnée pH 7.0, homogénéiser la suspension par agitation ou à l'aide d'un agitateur mécanique.

#### - **Dénombrement des germes aérobies totaux (GAT) :**

- **Ensemencement en profondeur de la Gélose TSA :** Prélever 1 mL de la suspension mère et déposer le volume prélevé dans le fond d'une boîte de Pétri en le répartissant en gouttes. Puis couler aseptiquement environ 15 mL de la gélose TSA maintenu en surfusion mais légèrement refroidie (à une température pour laquelle le flacon peut être tenu dans la main sans se brûler, permettant la survie des micro-organismes et pour laquelle la gélose ne prend pas en masse : environ 45°C). Marquer et dater la boîte.

Remplir en parallèle une autre boîte de Pétri par la gélose TSA seule servant de témoin négatif.

#### - **Dénombrement des levures et moisissures totaux (LMT) :**

- **Ensemencement en profondeur de la Gélose de SDA :**

Prélever 1 ml de la suspension mère et déposer le volume prélevé dans le fond d'une boîte de Pétri en le répartissant en gouttes. Puis couler aseptiquement environ 15 mL de la gélose SDA maintenu en surfusion mais légèrement refroidie.

Marquer et dater la boîte.

Remplir en parallèle une autre boîte de Pétri par la gélose SDA seule servant de témoin négatif.

#### - **Incubation des milieux de culture :**

Incuber dans un incubateur les boîtes des géloses TSA et SDA à 20°C à 25°C pendant 5 à 7 jours.

- **Lecture et interprétation :**

➤ **Dénombrement des GAT et LMT :**

Le calcul de nombre des unités formants colonies (UFC) se fait par la relation

suivante : 
$$\frac{N_{\text{Boite 1}} + N_{\text{Boite 2}}}{2} \times \frac{1}{D} \times \frac{1}{V}$$

**N** : Le nombre des colonies ;

**D** : La dilution ;

**V** : le volume de ensemencé.

- **Normes :**

Le nombre des UFC par gramme de la matière première :

- au maximum  $10^3$  germes aérobies ;
- au maximum  $10^2$  moisissures et levures. (55)

### II. 3.3. Recherche d'*Escherichia Coli* :

▪ **Généralités :**

*Escherichia Coli*, appelée aussi E. Coli ou colibacille, est un bacille à Gram négatif qui appartient à la famille des entérobactéries. Cette bactérie présente la caractéristique unique d'être à la fois un germe commensal de la flore intestinale chez les humains et le premier germe pathogène responsable d'infections communautaires. Leur présence dans l'environnement signe une contamination fécale.

▪ **Mode opératoire :**

Ouvrir et flamber l'ouverture du flacon de la suspension mère, prélever 10 mL à l'aide d'une pipette stérile de 10 mL, puis flamber et refermer le flacon.

Ouvrir le flacon de 90 mL du bouillon TSB, flamber l'ouverture et y introduire le volume prélevé. Éviter tout contact entre la pipette contenant l'inoculum et le bouillon stérile. Homogénéiser la dilution, étiqueter et dater le flacon.

Mettre un volume du bouillon TSB dans un flacon pour servir de témoin négatif.

Incuber à une température de 30°C à 35°C pendant 18h à 24h

### - **Enrichissement sélectif:**

Prélever à l'aide d'une pipette stérile 1 mL de la solution TSB incubée et introduire le volume prélevé dans 100 mL du bouillon Macconkey. Incuber à une température sélective de 42°C à 44°C pendant 24 à 48h.

### - **Subculture à la recherche des *Escherichia coli* :**

Agiter le bouillon Macconkey, prélever une goutte et ensemercer en surface avec un écouvillon une gélose de Macconkey. Incuber à 35°C pendant 24h.

### - **Lecture et interprétation :**

- **Bouillon TSB :** la prolifération des *Escherichia coli* se traduit par un aspect trouble du milieu.
- **Macconkey bouillon :** le virage de la couleur du milieu acidifié indique une prolifération des *Escherichia coli*.
- **Macconkey gélosé :** l'observation macroscopique révèle des colonies rouges grenâtes, signe de positivité.

### ▪ **Normes :**

Absence d'*Escherichia Coli* par gramme de la matière première. (55)

### **III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRODUIT FINI**

Nous avons effectué un contrôle de la qualité physico-chimique d'un lot de comprimés orodispersibles nus de l'olanzapine à 10 mg inscrits sous le numéro : 15013 fabriqué le 02/2015 et sera expiré le 02/2017.

#### **III.1. CARACTERES ORGANOLEPTIQUES :**

Nous avons examiné par un contrôle visuel la forme et la couleur des comprimés orodispersibles nus.

#### **III.2. UNIFORMITE DE MASSE :**

Nous avons testé l'uniformité de masse de 20 comprimés orodispersibles de l'olanzapine à 10 mg du même lot conformément aux instructions suivantes :  
Pesez individuellement 20 comprimés prélevés au hasard à l'aide d'une balance analytique et déterminez la moyenne des masses.

- **Critères d'acceptation :**

La masse moyenne des 20 comprimés doit être égale à 160 mg  $\pm$  7.5%. (51)

La masse individuelle de 2 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne par 7.5%.

(51)

### III.3. IDENTIFICATION ET DETERMINATION DE LA TENEUR EN OLANZAPINE :

Nous avons déterminé la teneur en olanzapine contenue dans les comprimés orodispersibles à 10 mg par HPLC.

▪ **Appareillage :**

- Appareil de chromatographie liquide à haute performance de marque : **SHIMADZU<sup>®</sup> LC-2010 CHT.**
- Agitateur magnétique **VWR<sup>®</sup> VV3.**
- Bain ultra-son **VWR<sup>®</sup>.**
- Balance analytique (1/100<sup>e</sup> de mg) **Sartorius<sup>®</sup> TE 2145.**
- pH mètre à électrode **METTER TOLEDO<sup>®</sup> seven easy.**
- Pompe à vide pour filtration **KNF LABOPORT<sup>®</sup>.**

▪ **Réactifs :**

- Acétonitrile **Lichrosolv<sup>®</sup>**
- Acide perchlorique à 65% **CARLO ERBA<sup>®</sup>**

▪ **Mode opératoire :**

- **Préparation des solutions :**

- **Solution A :** mélanger 20 volumes d'acétonitrile et 80 volumes d'eau purifiée, puis ajouter 2 mL d'acide perchlorique à chaque litre du mélange.
- **Solution B :** mélanger 60 volumes d'acétonitrile et 40 volumes d'eau purifiée, puis ajouter 2 mL d'acide perchlorique à chaque litre du mélange.
- **Diluant :** acétonitrile : eau (**35 :65 v/v**)
- **Solution standard :** préparer une solution de **0.1 mg/mL** d'olanzapine SCR à 100.7% dans le diluant.

➤ **Solution du stock échantillon : 0.5-0.6 mg/mL de l'olanzapine.**

Broyer au moins 10 comprimé orodispersibles de l'olanzapine prélevés au hasard du même lot ;

Peser 160.9 mg du broyat à l'aide d'une balance analytique ;

Transférer la quantité pesée dans une fiole de 20 mL, ajouter un volume de diluant jusqu'à 80% du volume de la fiole, agiter mécaniquement pendant 10 minutes puis compléter par le diluant jusqu'au trait de jauge.

➤ **Solution à examiner : 0.1-0.12 mg/mL de l'olanzapine.**

Afin de préparer 10 mL d'une solution de 0.1-0.12 mg/mL, prélever 2 mL de la solution du stock et compléter jusqu'à 10 mL par le diluant.

▪ **Conditions chromatographiques :**

- **Colonne :** Dimensions : l = 25 cm,  $\varnothing$  = 4.6 mm, 5 $\mu$ m, C8
- **Débit :** 1mL/min.
- **Détection :** spectrophotométrique UV à 260 nm.
- **Volume d'injection :** 10  $\mu$ l.

▪ **Injection :**

Après déterminer de la séquence des injections sur le logiciel d'acquisition des données, injecter 10  $\mu$ l de chaque solution en élution gradient :

- Essai à blanc (le diluant) : 1 injection ;
- Solution standard: 5 injections ;
- Solution à examiner : 2 injections.

Temps (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	87	13
10	87	13
20	0	100
26	0	100
23.6	87	13
36	87	13

**III.3.1. Calcul de la teneur en olanzapine :**

Calculer la teneur pour cent en olanzapine en utilisant le chromatogramme obtenu avec chaque solution à examiner et celui obtenu avec la solution standard selon la

formule suivante :  $T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times \frac{C_{STD}}{C_{Ech}} \times 100$

**AUC<sub>Ech</sub>**: Surface de la solution à examiner ;

**AUC<sub>STD</sub>**: Surface de la solution standard ;

**C<sub>STD</sub>**: Concentration de la solution standard (mg/ml) ;

**C<sub>Ech</sub>**: Concentration de la solution à examiner (mg/ml).

**III.3.2. Critères d'acceptation :**

La teneur en olanzapine doit être comprise entre : 90% - 110%. (51)

### III.4. CONTRÔLE DE PHARMACO-TECHNIE :

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. (108)

#### III.4.1. Test de dissolution :

Le test de dissolution est une exigence pour toutes les formes orales solides, il est utilisé dans toutes les phases de développement du produit et dans les tests de stabilité avant de pouvoir libérer les lots. Il s'agit d'un test analytique clé, effectué afin de détecter des changements physiques dans un ingrédient pharmaceutique actif et dans le produit formulé.

- **Principe :**

Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire en milieu aqueux au site d'absorption. Cette mise en solution constitue l'étape de la dissolution qui est préalable à l'étape de l'absorption. La dissolution in vitro est une estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif. (108)

- **Intérêt :**

Pour chaque phase de développement du produit, le test de dissolution présente un intérêt :

- **En pré-formulation:** connaître la solubilité du principe actif ;
- **En développement:** aide à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication ;
- **En contrôle de routine:** assurer la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot) ;
- **Etude d'équivalence in vitro:** comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique) (108)



▪ Equipements :

Selon la pharmacopée européenne, Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante (Figure 46).

Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un récipient en verre borosilicaté à fond hémisphérique d'une contenance de 1l et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient. Une autre méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé. Il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante. (54)

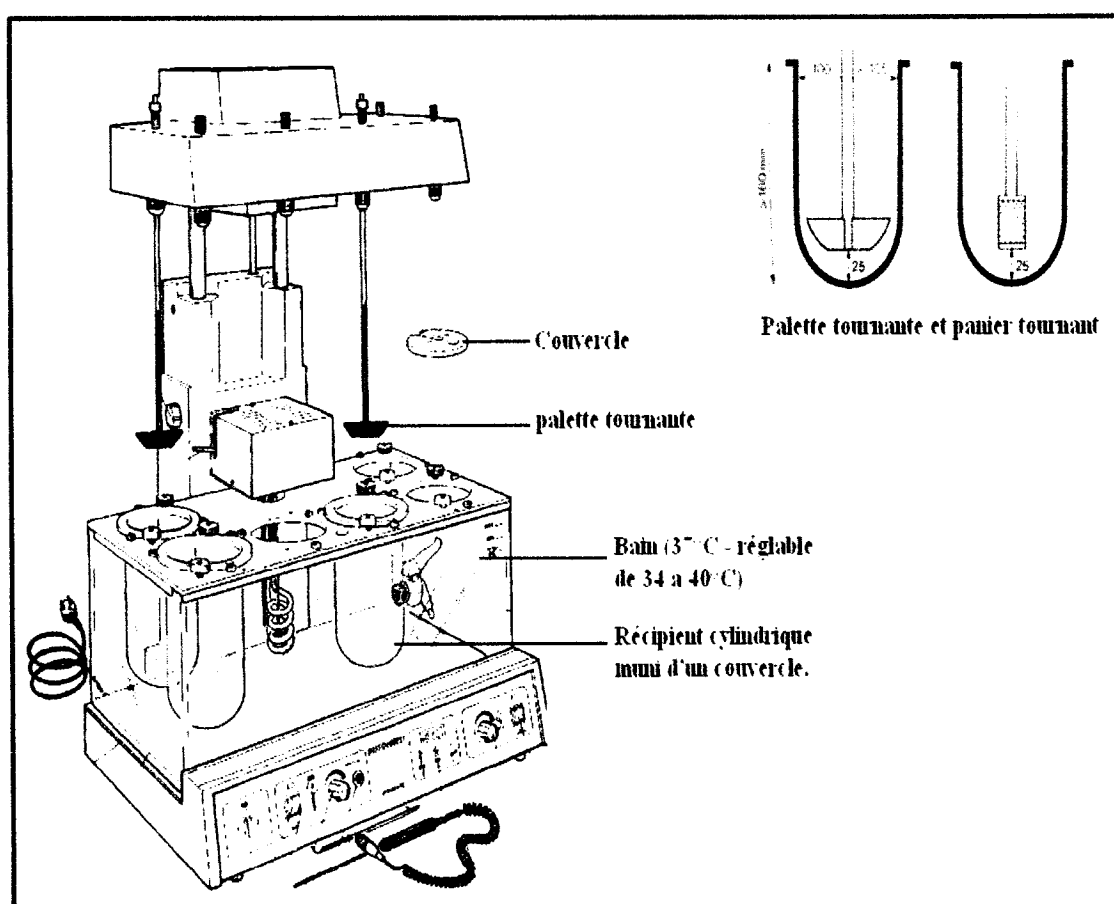


Figure 46 : Appareil à palette tournante et panier tournant. (74)

▪ **Appareillage :**

- Dissolustest à palette tournante. **ELECTROLAB<sup>®</sup> (USP) TDT-08L.**
- Appareil de chromatographie liquide à haute performance de marque : **SHIMADZU<sup>®</sup> LC-2010 C<sub>HT</sub>.**
- pH mètre à électrode **METTER TOLEDO<sup>®</sup> seven easy.**
- Pompe à vide pour filtration **KNF LABOPORT<sup>®</sup>.**

▪ **Réactifs :**

- Acide chlorhydrique à 35% **CARLO ERBA<sup>®</sup>**
- Acétate de sodium trihydraté **CARLO ERBA<sup>®</sup>**
- Acide acétique glacial **CARLO ERBA<sup>®</sup>**
- Acétonitrile **Lichrosolv<sup>®</sup>**

▪ **Mode opératoire :**

- **Détermination de la masse des comprimés :**

Peser à l'aide d'une balance analytique 6 comprimés de l'olanzapine et calculer la moyenne des masses.

- **Préparation du milieu de dissolution :** 900 mL d'une solution 0.1N d'acide chlorhydrique pour chaque bol.

Pour préparer 900 mL d'une solution 0.1N d'acide chlorhydrique, il faut prélever 7.95 mL d'acide chlorhydrique à 35% et compléter avec de l'eau purifiée jusqu'à 900 mL.

- **Dissolution :**

Remplir chacun des 6 récipients cylindriques par 900 mL du milieu préparé (HCl 0.1N)

Régler la température du bain à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.2$ , ainsi que le temps de dissolution à 10 minutes et la vitesse à 50 rotations par minute.

Placer 1 comprimé d'olanzapine dans chaque récipient cylindrique, fermer le couvercle et lancer la dissolution. (51)

- **Fin de dissolution :**

Après 10 minutes, arrêter la dissolution et prélever le plus simultanément possible un volume suffisant de chaque récipient à l'aide des seringues préalablement placées :

- Dans une zone située à mi-distance de la surface du milieu et du haut du panier ou de la pale et au moins à 1 cm de la paroi du récipient ;
- Dans une zone située à mi-distance de la surface du milieu et du fond de chaque récipient.
- Recueillir les volumes prélevés dans des tubes à essai étiquetés. (51)

▪ **Détermination de la quantité de l'olanzapine dissoute :** Par HPLC

- **Préparation d'une solution tampon :**

Dissoudre 6.8 g d'acétate de sodium trihydraté dans 1L d'eau purifiée, ajuster le pH à 5.0 par l'acide acétique glacial.

- **Préparation de la phase mobile :**

Mélanger 25 volumes d'acétonitrile avec 75 volumes de la solution tampon. Agiter bien puis filtrer la phase mobile par une pompe de filtration sous vide.

- **Préparation d'une solution standard :**

Dissoudre 10 mg d'olanzapine SCR à 100.7% dans 100 mL du milieu de dissolution.

- **Préparation des solutions à examiner :**

Filtrer chaque solution prélevée du dissolutest par des filtres seringues de 0.45µm de taille des pores.

▪ **Conditions chromatographiques :**

- **Colonne :** Dimensions : l = 15 cm, Ø = 4.6 mm; 5µm , C8
- **Débit :** 1mL/min.
- **Détection :** spectrophotométrique UV à 250 nm.
- **Volume d'injection :** 10 µL.

▪ **Injection :**

Déterminer la séquence des injections sur le logiciel d'acquisition des données. Puis injecter 10 µL de chaque solution en élution isocratique :

- Essai à blanc: 1 injection ;
- Solution standard : 5 injections ;
- Solution à examiner : 2 injections.

▪ **Calcul du pourcentage de dissolution :**

Calculer la teneur pour cent en olanzapine en utilisant le chromatogramme obtenu avec chaque solution à examiner et celui obtenu avec la solution standard selon la

formule suivante :  $T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times C_{STD} \times V \times \left( \frac{1}{L} \right) \times 100$

$AUC_{Ech}$ : Surface de la solution à examiner ;

$AUC_{STD}$ : Surface de la solution standard ;

$C_{STD}$ : Concentration de la solution standard (mg/ml) ;

$V$ : Volume du milieu, 900 mL ;

$L$ : Dosage de chaque comprimé (mg/Cp)

▪ **Critères d'acceptation :**

Au minimum 80% de l'olanzapine soit dissoute. (51)

### III.4.2. Test de désagrégation :

#### ▪ Principe :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies. (108)

La désintégration n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif. (108)

La désagrégation est complète lorsqu'il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles de l'enrobage et s'il reste un résidu il ne doit pas contenir un noyau palpable. (108)

#### ▪ Appareillage :

Selon la pharmacopée européenne, un test de désagrégation doit être effectué à l'aide d'un appareil spécifique (Figure 47). L'appareil comporte un récipient creux (bocal cylindrique) adapté pour contenir un milieu d'essai, par exemple un liquide gastrique ou intestinal de synthèse, et une forme posologique pharmaceutique, ainsi qu'un dispositif agitateur suspendu à une potence et destiné à agiter le milieu d'essai. Le dispositif agitateur peut se déplacer périodiquement dans le sens vertical de manière à s'engager dans le récipient ou à se retirer de celui-ci, et il comporte un embout en forme de piston monté sur une tige de piston et percé de trous permettant le passage du milieu d'essai. On peut modifier périodiquement la distance comprise entre l'embout de l'agitateur et le fond du récipient, en fonction du mouvement alternatif périodique dudit dispositif agitateur. (55 ; 74)

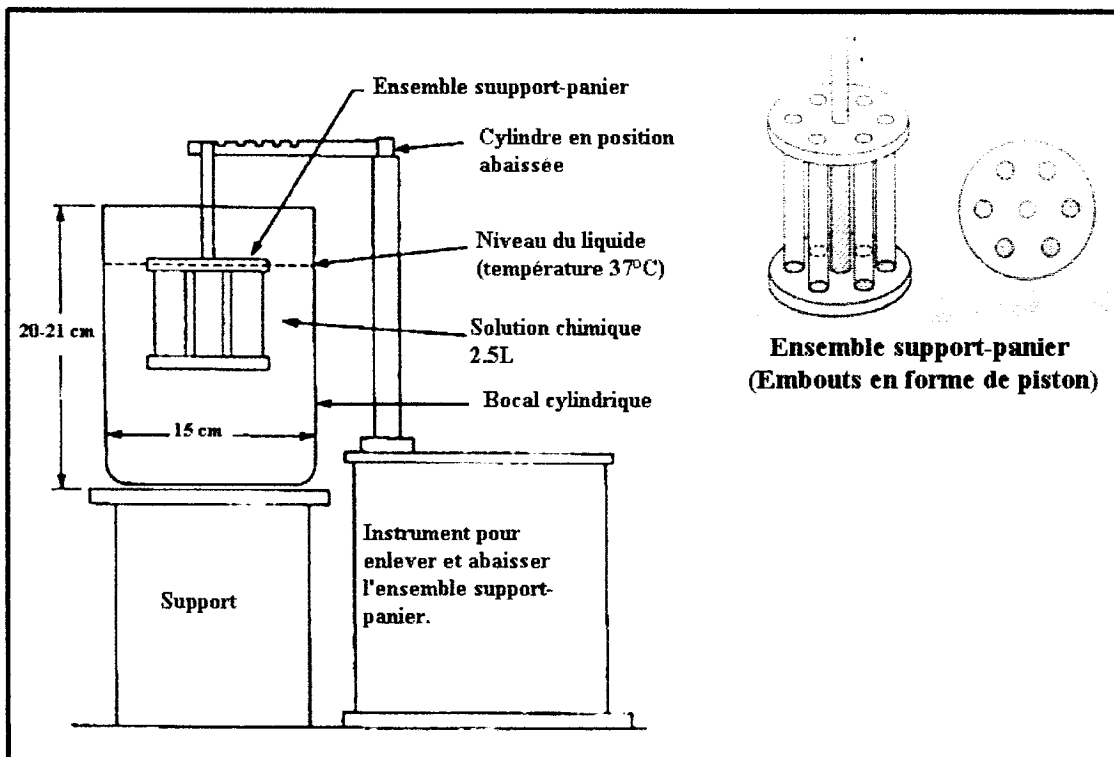


Figure 47: Schéma représentant la composition d'un appareil de désagrégation. (74)

▪ **Appareillage :**

- Appareil de désintégration ELECTROLAB<sup>®</sup> (USP) ED-2L.
- Bain marie GFL<sup>®</sup>.1003.

▪ **Température : 37°C**

- **Temps de désagrégation limite : 30 secondes. (51)**

### ▪ **Mode opératoire :**

Nous avons effectué un test de désintégration pour 6 comprimés orodispersibles nus à 10 mg d'olanzapine conformément aux instructions suivantes :

Assembler l'appareil quand le dispositif de plongeon est au repos et que le cylindre de l'instrument est à sa position la plus basse;

Après avoir versé 2,5 L d'eau dans le bocal cylindrique, ajuster l'appareil jusqu'à ce que le niveau du liquide dans le bocal coïncide approximativement avec la mi-épaisseur de la plaque de plastique supérieure ;

Maintenir la température du liquide à  $37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  par un bain-marie ;

Retirer de l'eau l'ensemble support-panier et le démonter;

Prendre au hasard 6 comprimés et placer un comprimé dans chaque tube de l'ensemble support-panier ;

Mettre un disque de plastique sur chaque comprimé selon l'orientation correcte ;

Plonger de nouveau l'ensemble support-panier dans l'eau et mettre la machine en marche;

Les disques de plastique doivent se déplacer librement vers le haut et vers le bas du tube en exerçant un léger frottement sur chaque comprimé ;

Le test prendra fin lorsqu'aucun résidu dur n'est présent. (51)

### ▪ **Critères d'acceptation :**

La désagrégation des comprimés orodispersibles de l'olanzapine ne doit pas dépasser 30 secondes. (51)

### III.5. DOSAGE DES IMPURETES ORGANIQUES :

Nous avons déterminé la teneur des impuretés organiques présentes dans les comprimés orodispersibles de l'olanzapine à 10 mg par HPLC.

Si elles sont présentes à une teneur suffisante, les impuretés seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la pharmacopée générale (Substances pour usage pharmaceutique). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. (55)

▪ **Appareillage :**

- Appareil de chromatographie liquide à haute performance de marque **SHIMADZU<sup>®</sup> LC-2010 C<sub>HT</sub>**.
- Agitateur magnétique **VWR<sup>®</sup> VV3**.
- Bain ultra-son **VWR<sup>®</sup>**.
- Balance analytique (1/100<sup>e</sup> de mg) **Starious<sup>®</sup> TE 2145**.
- Pompe à vide pour filtration **KNF LABOPORT<sup>®</sup>**.

▪ **Réactifs :**

- Acétonitrile. **Lichrosolv<sup>®</sup>**
- Acide perchlorique. **CARLO ERBA<sup>®</sup>**

▪ **Mode opératoire :**

- **Détermination de la masse des comprimés :**

Peser 10 comprimés orodispersibles à 10 mg d'olanzapine à l'aide d'une balance analytique et calculer la moyenne des masses.

- **Préparation de la solution A :**

Mélanger 20 volumes d'acétonitrile avec 80 volumes d'eau purifiée, ajouter 2 mL d'acide perchlorique à chaque litre du mélange.



### - Préparation de a solution B :

Mélanger 60 volumes d'acétonitrile avec 40 volumes d'eau purifiée, ajouter 2 mL d'acide perchlorique à chaque litre du mélange.

- **Préparation du diluent** : Acétonitrile et eau purifiée (35 : 65).

### - Préparation de la solution standard :

1.5µg/ml d'olanzapine dans la solution A.

Dissoudre 15 mg d'olanzapine SCR à 100.7% dans 100 ml de la solution A.

Prélever 1 mL puis compléter jusqu'à 100 mL par le même solvant.

### - Préparation de la solution à examiner : 0.3 mg/mL d'olanzapine :

Broyer 10 comprimés orodispersibles de l'olanzapine à 10 mg ;

Peser l'équivalent de la masse de 3 comprimés au moins du broyat à l'aide d'une balance analytique ;

Transférer la quantité pesée dans une fiole de 100 mL, ajouter un volume de diluant à 80% du volume de la fiole, agiter mécaniquement pendant 25 minutes, puis compléter à 100 ml par le même solvant. Stocker à 4°C et à utiliser dans 7 heures.

(51)

### ▪ Paramètres chromatographiques :

- **Colonne** : dimensions : l = 25cm, Ø = 4.6 mm, 5µm, C8
- **Débit** : 1 mL/min.
- **Détection** : spectrophotométrie UV à 230 nm.
- **Volume d'injection** : 20 µL.

### ▪ Injection :

Déterminer la séquence des injections sur le logiciel d'acquisition des données. Puis injecter 20 µl de chaque solution en élution gradient :

- Blanc (le diluant) : 1 injection ;
- Solution standard : 5 injections ;
- Solution à examiner : 2 injections.

Temps (min)	Solution A (%)	Solution B (%)
0	93	7
13	93	7
28	0	100
33	0	100
33.1	93	7
44	93	7

▪ **Calcul de la teneur des impuretés :**

Calculer le pourcentage de chaque impureté en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et en tenant compte des critères d'acceptation.

Calculer la teneur selon la formule suivante :

$$T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times \left( \frac{C_{STD}}{C_{Ech}} \right) \times \frac{1}{F} \times 100$$

**AUC<sub>STD</sub>**: Surface de la solution standard ;

**AUC<sub>Ech</sub>**: Surface de la solution à examiner ;

**C<sub>STD</sub>**: Concentration de la solution standard (mg/mL) ;

**C<sub>Ech</sub>**: Concentration de la solution à examiner (mg/mL) ;

**F**: Facteur relatif de réponse.

- **Critères d'acceptation** : décrits dans le tableau ci-dessous. (51)

<b>Nom</b>	<b>Temps de rétention relative</b>	<b>Facteur relatif de réponse</b>	<b>Critères d'acceptation (pas plus de %)</b>
<b>Olanzapine lactame</b>	0.48	1.9	0.50
<b>Olanzapine thiolactame</b>	0.75	1.0	0.50
<b>Composé C</b>	1.2	0.79	0.50
<b>Composé B</b>	2.1	1.9	0.50
<b>Impureté non spécifiée</b>	-	1.0	0.20
<b>Impuretés totales</b>	-	-	1.5

RESULTATS ET  
DISCUSSION

## I. IDENTIFICATION ET CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'OLANZAPINE MATIERE PREMIERE :

### I.1. CARACTERES :

#### I.1.1. Caractères organoleptiques :

Nous avons observé une poudre cristalline jaune.

Cet aspect est conforme à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

#### I.1.2. Solubilité :

La poudre de l'olanzapine dont nous avons testé la solubilité est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96%, et facilement soluble dans le chlorure de méthylène, conformément à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

### I.2. IDENTIFICATION :

#### ▪ Identification par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR) :

Le spectre de l'olanzapine matière première a été obtenu avec un logiciel à FTIR « Spectrum ». Les données ont été recueillies entre  $450\text{ cm}^{-1}$  et  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre IR que nous avons obtenu est identique à celui de référence dont les principales liaisons caractéristiques sont :

- La bande à  $3237.51\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison N-H.
- La bande à  $2927.28\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-H.
- La bande à  $1601.52\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=C du cycle aromatique.
- La bande à  $1421.70\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison C=N.
- La bande à  $1285.35\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-N.
- La bande à  $758.04\text{ cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-S.

Les spectres IR sont représentés par les figures 48, 49 et 50.

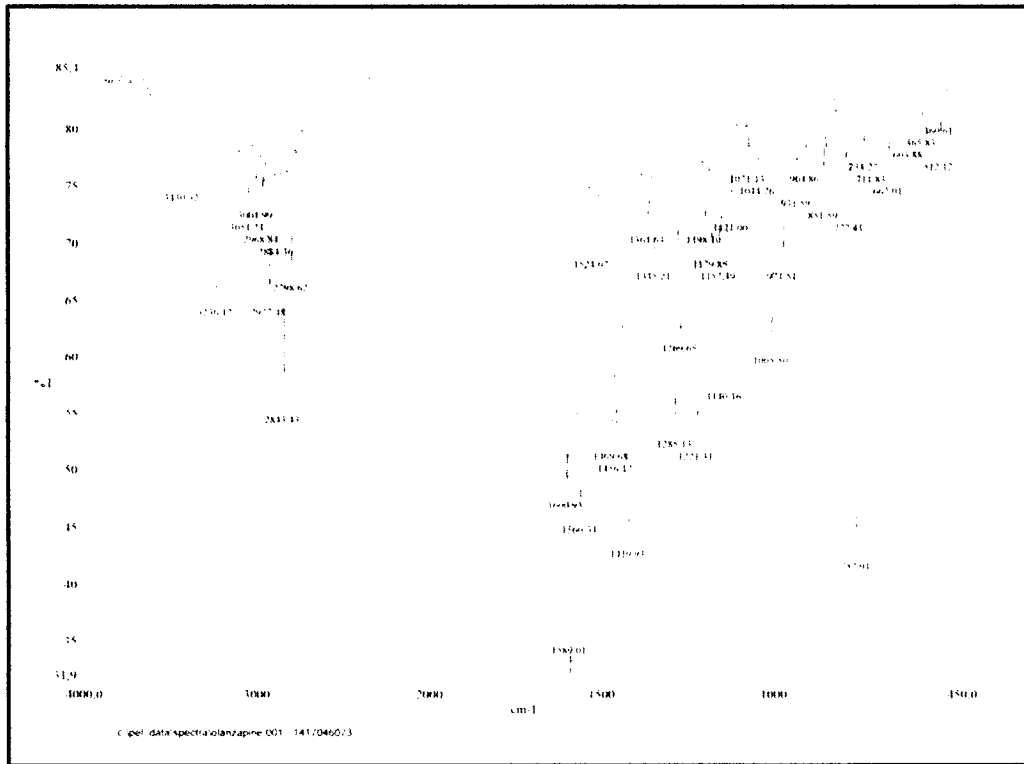


Figure 48 : Spectre IR de référence.

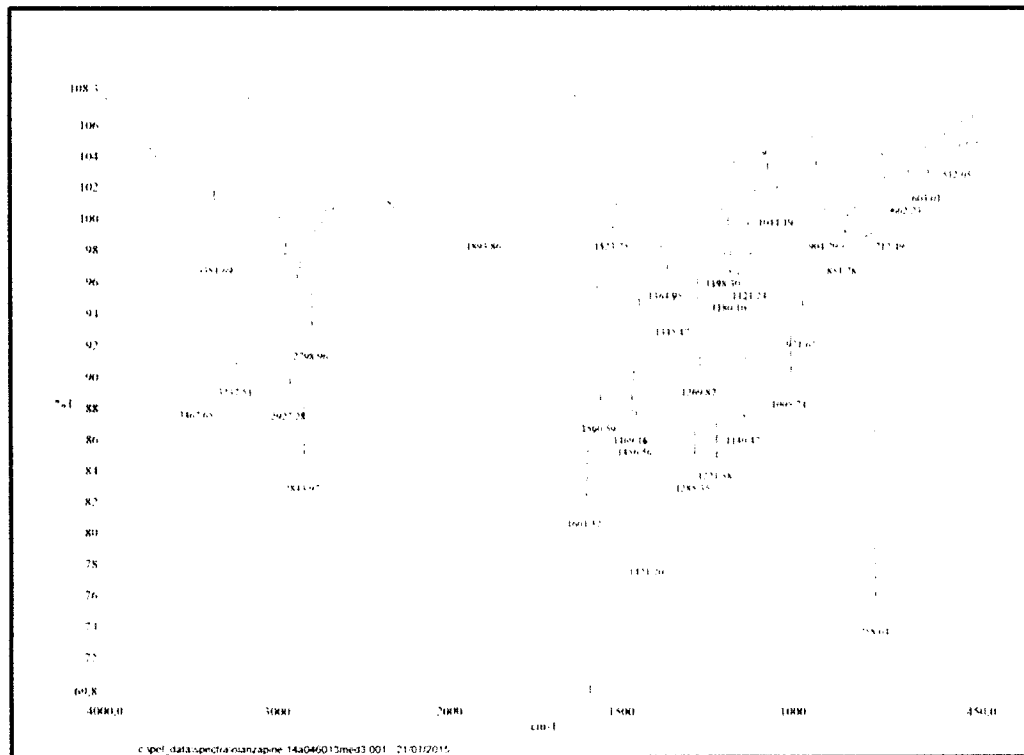


Figure 49 : Spectre IR réalisé avec l'olanzapine matière première.

L'analyse de l'olanzapine par spectroscopie d'absorption IR a permis de confirmer l'identité de cette substance active après avoir donné ses différents éléments constitutifs à travers les vibrations des liaisons caractéristiques aux nombres d'ondes correspondants.

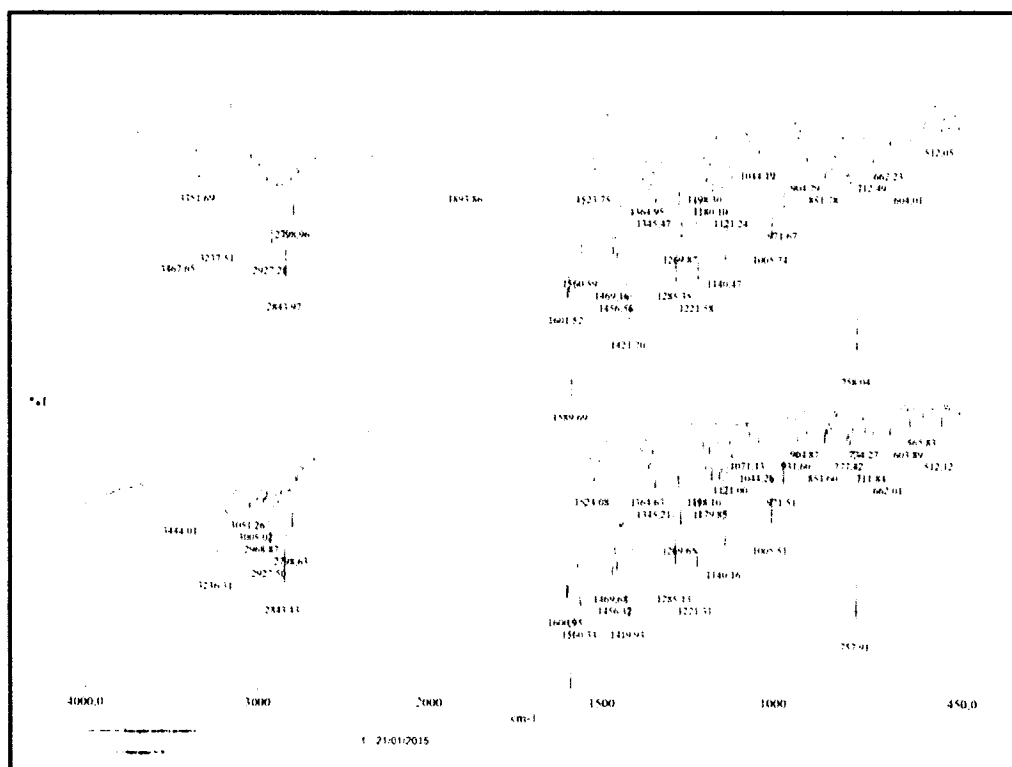


Figure 50 : Comparaison des spectres IR de référence et de la matière première.

----- Spectre de la matière première  
 ———— Spectre de référence

### ▪ Détermination du point de fusion :

Nous avons obtenu un point de fusion de **194.2°C**.

Ce point de fusion est situé dans les normes exigées par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition, qui vont de **192,8°C** jusqu'à **195°C**.

**I.3. ESSAIS LIMITES DE LA MATIERE PREMIERE :**

**I.3.1. Métaux lourds :**

La tache obtenue avec la solution témoin présente une coloration noir-brune tandis que la solution à examiner ne présente aucune tache.

Ce résultat satisfait aux essais limites des métaux lourds exigés par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

**I.3.2. Détermination de la teneur en eau :**

Les résultats de la mesure de la teneur en eau effectuée sur trois échantillons d'olanzapine matière première sont résumés dans le tableau suivant :

N° de l'échantillon	Prise d'essai (mg)	(V <sub>r</sub> -V <sub>i</sub> ) (ml)	Facteur de KF (mg/ml)	Teneur en eau (%)
1	250	0.1340	5	0.268
2	249.12	0.1326	5	0.266
3	251.03	0.1354	5	0.269
<b>Moyenne</b>	250.05	0.1340	-	0.267666

En moyenne, la teneur en eau est égale à 0.268 %.

Ces résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (≤ 1.0 %)

**I.3.3. Cendres sulfuriques :**

Les résultats de manipulation et les calculs sont présentés dans le tableau suivant :

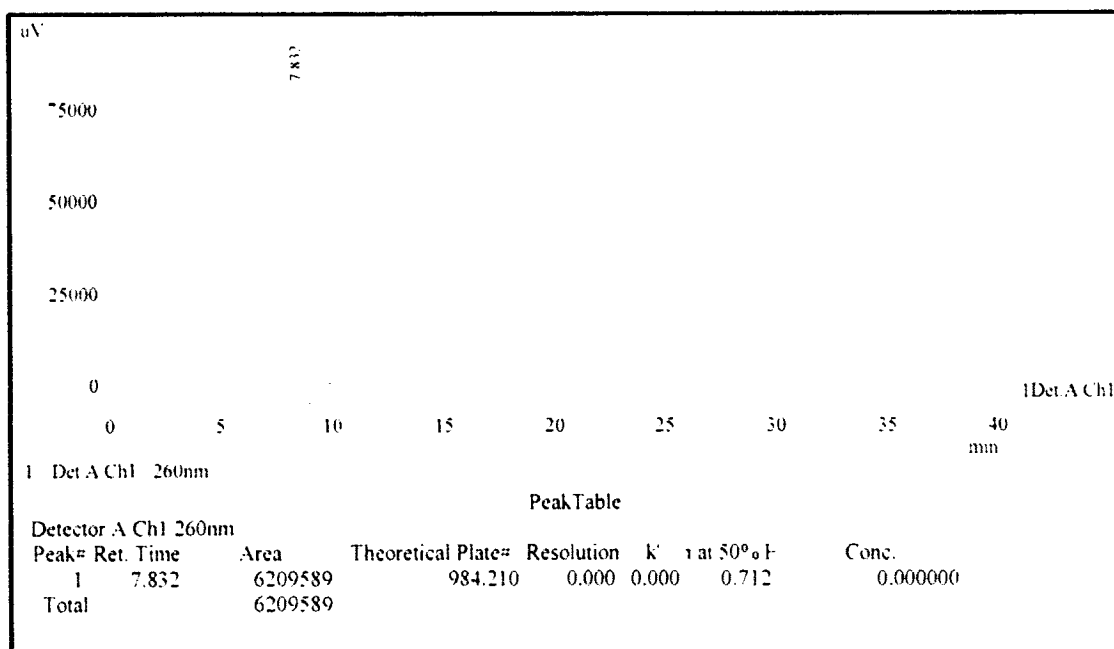
N° de l'échantillon	Prise d'essai (g)	Poids <sub>(creuset+ Ech)</sub> - Poids <sub>(creuset vide)</sub> (g)	Taux des cendres sulfuriques (%)
1	1.0004	0.0002	0.019
2	1.0012	0.0003	0.029
<b>Moyenne</b>	1.0008	-	0.024

La moyenne des taux des cendres sulfuriques est égale à 0.024%, ce qui est conforme aux normes exigées de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (≤ 0.1 %)



**I.4. DETERMINATION DU TITRE DE L'OLANZAPINE PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE :**

L'olanzapine SCR utilisé dans notre travail a une pureté de **100.7%**



**Figure 51 :** chromatogramme de la solution standard à 0.1 mg/mL. (inj1)

	Temps de rétention (min)	AUC (µV.s)
STD <sub>1</sub>	7.832	6209589
STD <sub>2</sub>	7.831	6209580
STD <sub>3</sub>	7.833	6209591
STD <sub>4</sub>	7.830	6209572
STD <sub>5</sub>	7.832	6207893
<b>Moyenne</b>	<b>7.8316</b>	<b>6209245</b>
<b>Ecart type</b>	-	<b>755,8290151</b>
<b>RSD (%)</b>	-	<b>0,01217264</b>

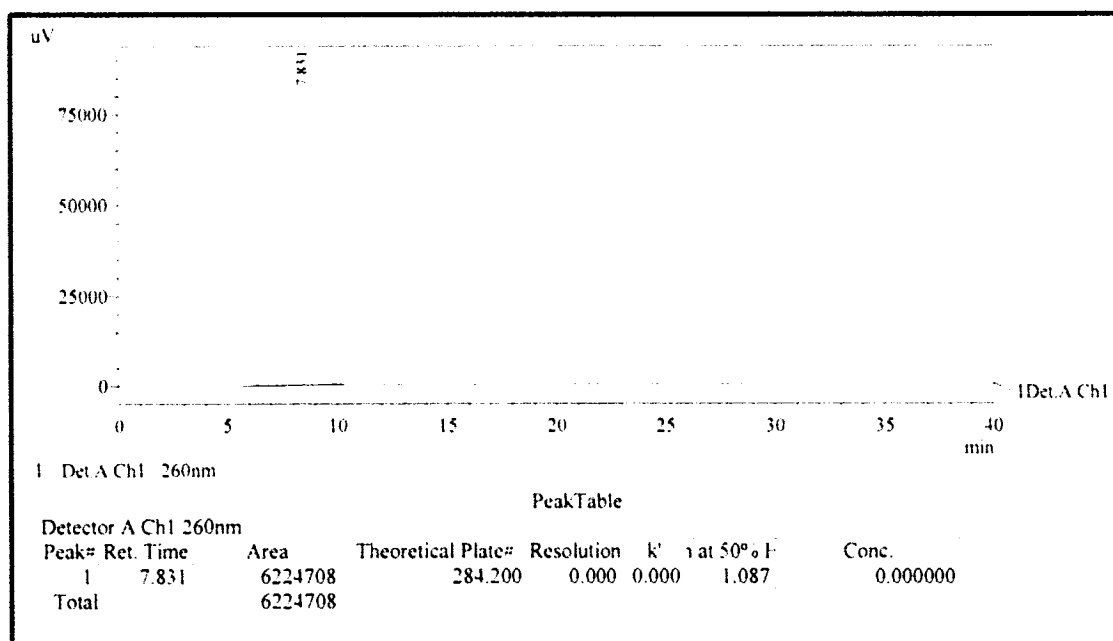


Figure 52 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.1 mg/mL. (inj1)

▪ **Interprétation qualitative :**

Le chromatogramme de la solution à examiner présente un seul pic dont le temps de rétention est de 7.831 minutes identique à celui de la solution standard, ce qui confirme l'identité de l'olanzapine, conformément à la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition. (Environ 7 minutes)

▪ **Interprétation quantitative :**

La teneur en olanzapine que nous avons obtenue est calculée selon la formule déjà

$$\text{citée : } T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times \left( \frac{C_{STD}}{C_{Ech}} \right) \times 100$$

Injections	AUC <sub>Ech</sub> (μV.s)	Moyenne des AUC STD (μV.s)	Prise d'essai Ech (mg)	C <sub>Ech</sub> (mg/ml)	Prise d'essai STD (mg)	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Titre (%)
Injection 1	6224708	6209245	50.6	0,1012	50.09	0.1009	<b>99,93328706</b>
Injection 2	6224798	6209245	50.6	0,1012	50.09	0.1009	<b>99,93473195</b>
<b>Moyenne</b>	-	-		-		-	<b>99,9340095</b>

La teneur en olanzapine obtenue est égale à **99.93 %**.

Cette teneur répond aux normes décrites dans la pharmacopée européenne  
8<sup>ème</sup> édition situées entre 98% et 102%.

## II. CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE :

### II.1. Dénombrement des germes aérobies totaux et des levures et moisissures totaux :

Après une période d'incubation de 5 jours, nous avons fait un examen macroscopique des milieux de culture :

- **Gélose TSA** : aucun signe macroscopique de la prolifération de germes aérobies (**GAT**) n'a été décelé.

- **Nombre des UFC/g :**

D'après la formule :  $\frac{N_{\text{Boite 1}} + N_{\text{Boite 2}}}{2} \times \frac{1}{D} \times \frac{1}{V}$ , le nombre des GAT

obtenue est égale à 0 UFC/g.

- **Gélose SDA** : aucun signe macroscopique de la prolifération des levures et moisissures (**LMT**) n'a été décelé.

- **Nombre des UFC/g :**

D'après la formule :  $\frac{N_{\text{Boite 1}} + N_{\text{Boite 2}}}{2} \times \frac{1}{D} \times \frac{1}{V}$ , le nombre des LMT

obtenu est égale à 0 UFC/g.

Le dénombrement des microorganismes de l'olanzapine indique que cette dernière est exempte des germes aérobies, de levures et de moisissures, conformément aux normes décrites par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition (au maximum  $10^3$  germes aérobies/g ; au maximum  $10^2$  moisissures et levures/g).

## II.2. Recherche d'*Escherichia Coli* :

Après une période d'incubation de 5 jours, nous avons fait un examen macroscopique des milieux de culture :

- **Bouillon TSB** : le bouillon TSB est d'aspect clair.
- **Bouillon Macconkey** : la couleur du milieu n'as pas viré.
- **Gélose Macconkey** : absence de colonies bactériennes.

De ces résultats, on confirme l'absence d'*Escherichia Coli* dans notre matière première.

Ces résultats traduisent une bonne qualité microbiologique de l'olanzapine substance active selon les normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

**III. CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRODUIT FINI****III.1. CARACTERES ORGANOLEPTIQUES :**

Nous avons observé des comprimés jaunes de forme ronde.

Ces caractères sont conformes à la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition.

**III.2. UNIFORMITE DE MASSE :**

La pesée individuelle de chacun des 20 comprimés et le calcul de la masse moyenne sont représentés dans le tableau ci-dessous:

<b>Comprimé</b>	<b>Masse (g)</b>
1	0,1587
2	0,1553
3	0,1533
4	0,1443
5	0,155
6	0,1502
7	0,1503
8	0,1427
9	0,1461
10	0,1575
11	0,1448
12	0,159
13	0,1489
14	0,1432
15	0,1593
16	0,1523
17	0,1597
18	0,1493
19	0,1533
20	0,1585
<b>Moyenne</b>	<b>0,152085</b>
<b>Masse minimale</b>	<b>0.1427</b>
<b>Masse maximale</b>	<b>0.1597</b>
<b>Norme</b>	<b>160±7.5%</b>

## RESULTATS ET DISCUSSION

La masse moyenne des 20 comprimés est égale à 152.085 mg. Elle est conforme aux normes exigées par la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition : [160±7.5%] mg ⇔ [148 ; 172] mg.

$$\text{Calcul: } \frac{160 \times 7.5}{100} = 12 \text{ mg}$$

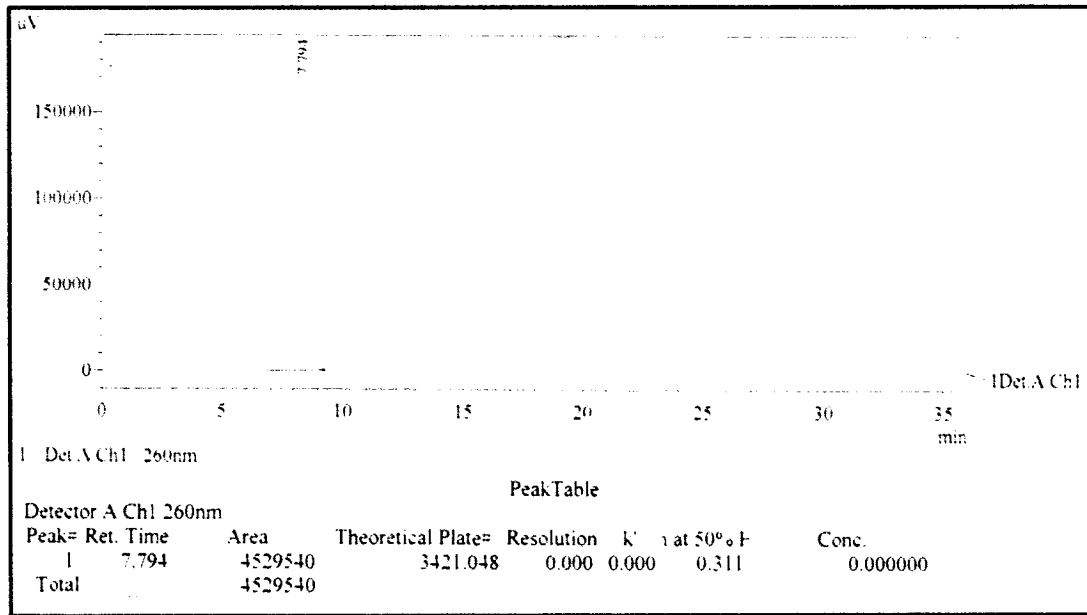
L'écart de la masse moyenne est de 7.5% c.à.d. [152.085±11.406] mg ⇔ [140.679; 163.491] mg.

$$\text{Calcul: } \frac{152.085 \times 7.5}{100} = 11.406 \text{ mg}$$

Ces résultats sont conformes aux normes de la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition. (La masse individuelle de deux comprimés peut s'écarter de la masse moyenne de 7.5%)

**II.3. IDENTIFICATION ET DETERMINATION DE LA TENEUR EN OLANZAPINE :**

Le titre de l'olanzapine SCR utilisé est à 100.7%

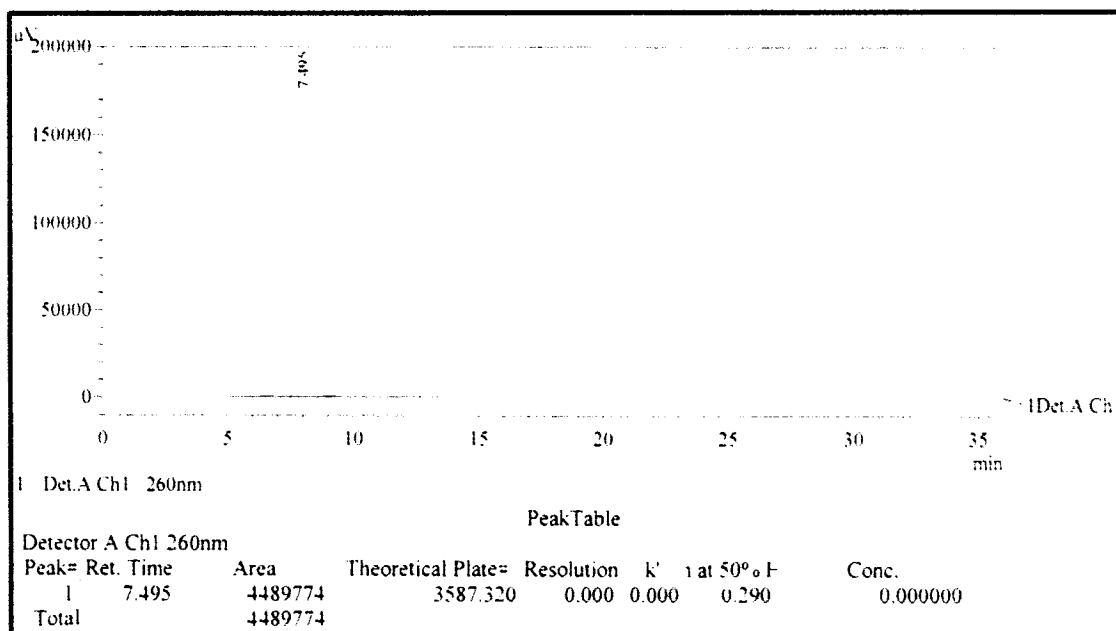


**Figure 53:** Chromatogramme de la solution standard à 0.1mg/mL. (inj1)

Injections	AUC (µV.s)
STD <sub>1</sub>	4529540
STD <sub>2</sub>	4528415
STD <sub>3</sub>	4538952
STD <sub>4</sub>	4520084
STD <sub>5</sub>	4521118
<b>Moyenne</b>	<b>4527621.8</b>
<b>Ecart type</b>	<b>7612.5</b>
<b>RSD (%)</b>	<b>0.17</b>

L'écart type relatif obtenu est égale à 0.17 % conformément à la norme de la pharmacopée américaine (au maximum 2.0% pour les 5 standards)





**Figure 54 :** Chromatogramme de la solution à examiner à 0.1 mg/mL. (inj1)

Le temps de rétention de l'olanzapine dans la solution à examiner est identique à celui de la solution standard ce qui confirme l'identité de l'olanzapine dans les comprimés orodispersibles.

La teneur en olanzapine est calculée à partir des chromatogrammes de la solution

standard et de la solution essai par la relation :  $T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times \frac{C_{STD}}{C_{Ech}} \times 100$

	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub>	C <sub>Ech</sub> (mg/ml)	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur (%)
Injection 1	4489774	4527621,8	0,105	0,103	<b>97,2222459</b>
Injection 2	4495743	4527621,8	0,105	0,103	<b>97,35149953</b>
<b>Moyenne</b>	-	-	-	-	<b>97,28687272</b>

La teneur en olanzapine est égale à **97.29%**, ce résultat est dans les normes de la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition (90% - 110%)

III.4. CONTRÔLE DE PHARMACO-TECHNIE :

III.4.1. Test de dissolution :

- Détermination de la masse de 6 comprimés :

	Lot : 15013
<b>Masse (g)</b>	0.1540
	0.1555
	0.1567
	0.1534
	0.1559
	0.1556
<b>Moyenne</b>	<b>0.1551</b>

- Calcul du pourcentage de dissolution :

Le titre de l'olanzapine SCR utilisé est à 100.7%

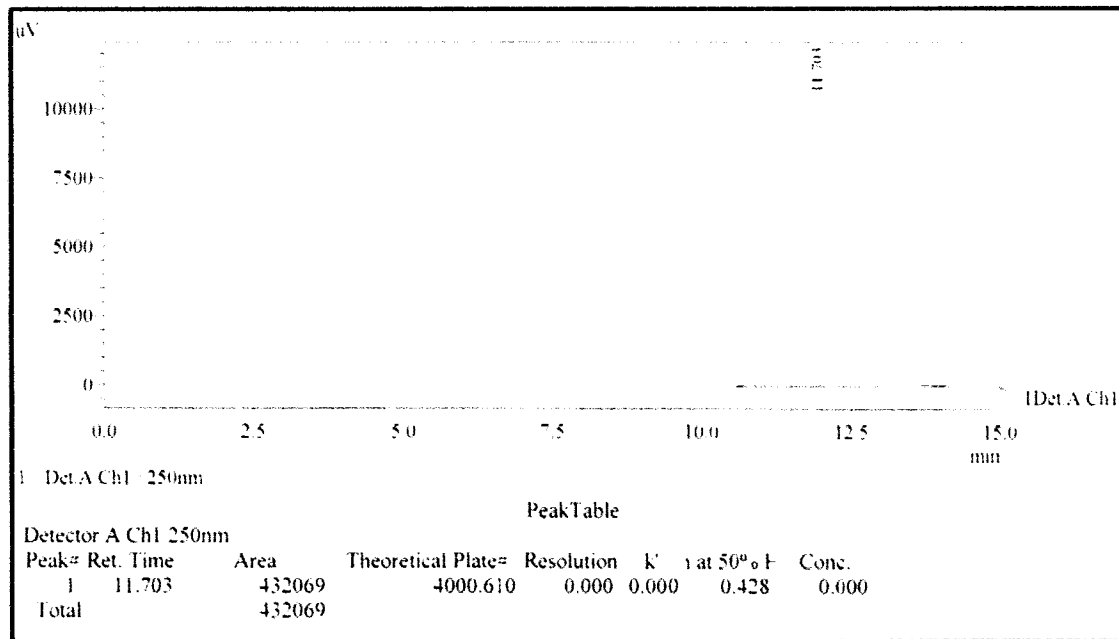


Figure 55 : Chromatogramme de la solution standard à 0.01119 mg/mL. (Inj 1)

Après 5 injections de 10 µl de la solution standard, nous avons obtenu les résultats suivants :

<b>Injections</b>	<b>AUC (µV.s)</b>
STD <sub>1</sub>	432069
STD <sub>2</sub>	433662
STD <sub>3</sub>	433280
STD <sub>4</sub>	434892
STD <sub>5</sub>	435182
<b>Moyenne</b>	<b>433817</b>
<b>Ecart type</b>	<b>1263,60081</b>
<b>RSD (%)</b>	<b>0,29127508</b>

L'écart type relatif obtenu est égale à 0.29 %, conformément à la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition (au maximum 2.0%)

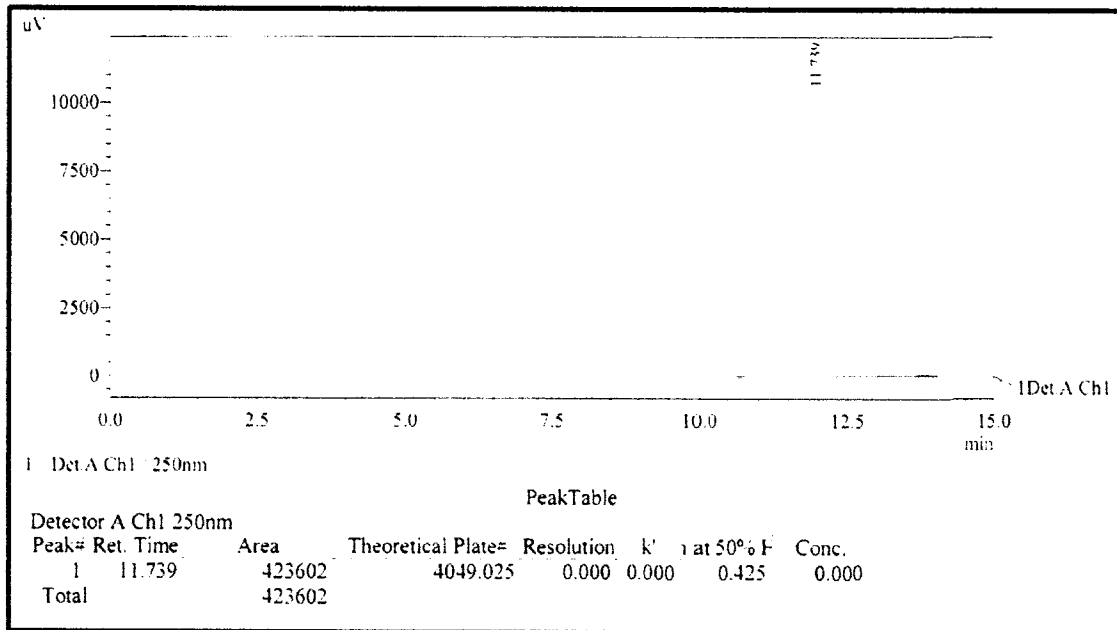


Figure 56 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01103 mg/mL. (Cp1/inj1)

- Pourcentage de dissolution de l'olanzapine (Cp1) :

Le pourcentage de dissolution est calculé à partir des chromatogrammes de la solution standard et de la solution à examiner par la formule déjà citée :

$$T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times C_{STD} \times V \times \left( \frac{1}{L} \right) \times 100$$

Cp1	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub>	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur %
<b>Injection 1</b>	154	155,1	423602	433817	0.0111889	<b>99,0312849</b>
<b>Injection 2</b>	154	155,1	423654	433817	0.0111889	<b>99,0434416</b>
<b>Moyenne</b>	-	-	-	-	-	<b>99,0373632</b>
<b>Norme</b>	<b>≥ 80%</b>					

- Pourcentage de dissolution de l'olanzapine (Cp2) :

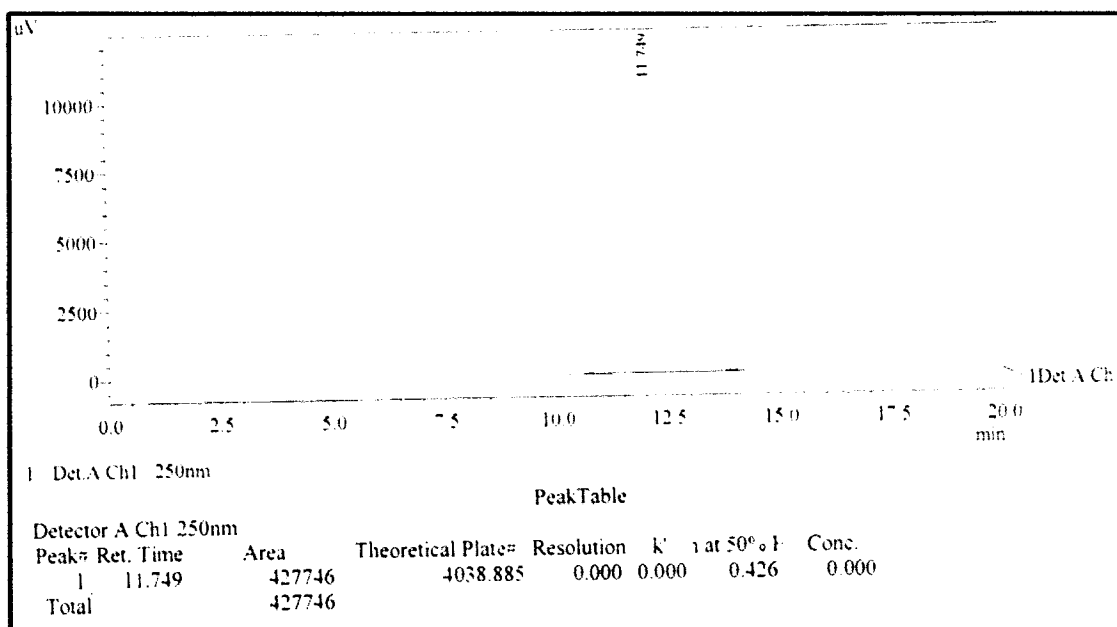


Figure 57 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01114 mg/mL.(Cp2/Inj1)

Cp2	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub>	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur %
Injection 1	155,5	155,1	427746	433817	0.0111889	99,03545394
Injection 2	155,5	155,1	427613	433817	0.0111889	99,00466062
Moyenne	-	-	-	-	-	99,02005728
Norme	≥ 80%					

- Pourcentage de dissolution de l'olanzapine (Cp3) :

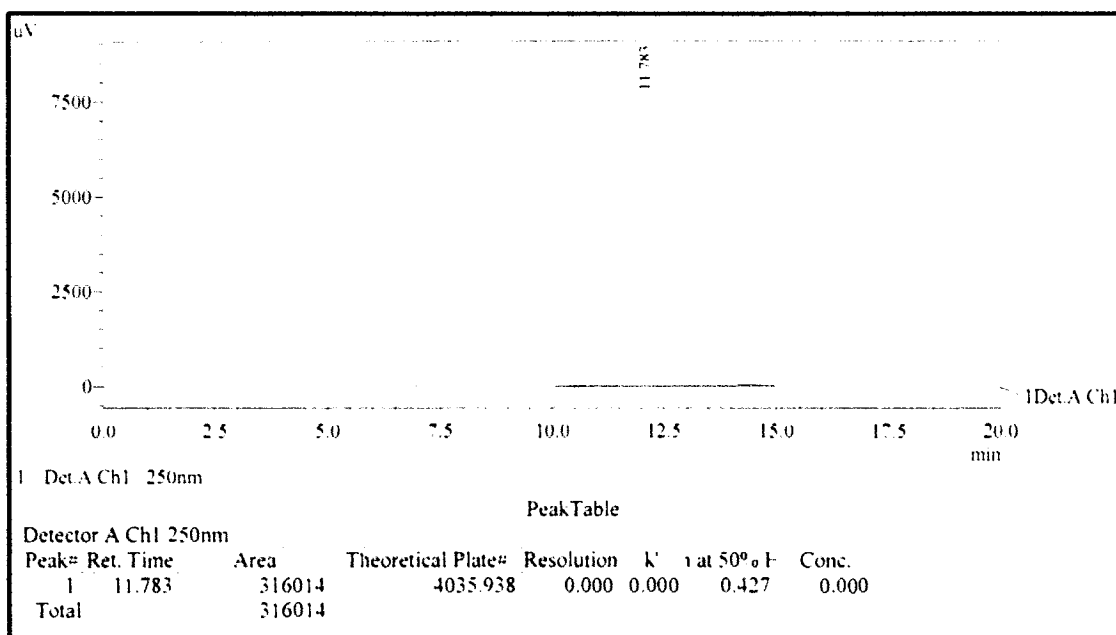


Figure 58 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01122 mg/mL.(Cp3/Inj1)

Cp3	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub>	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur %
Injection 1	156.7	155,1	426594	433817	0.0111889	98,0123674
Injection 2	156.7	155,1	426586	433817	0.0111889	98,01052935
Moyenne	-	-	-	-	-	98,01144837
Norme	≥ 80%					

- Pourcentage de dissolution de l'olanzapine (Cp4) :

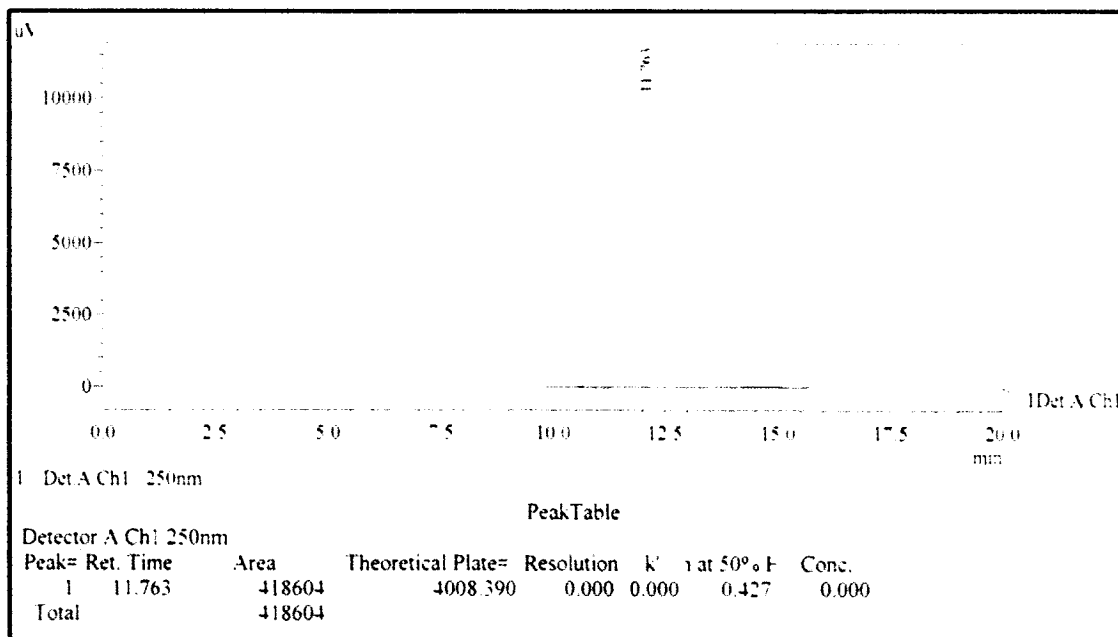


Figure 59 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01099 mg/mL.(Cp4/Inj1)

Cp4	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub>	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur %
<b>Injection 1</b>	153.4	155,1	418604	433817	0.0111889	<b>98,24560859</b>
<b>Injection 2</b>	153.4	155,1	418594	433817	0.0111889	<b>98,24326160</b>
<b>Moyenne</b>	-	-	-	-	-	<b>98,24443509</b>
<b>Norme</b>	<b>≥ 80%</b>					

- Pourcentage de dissolution de l'olanzapine (Cp5) :

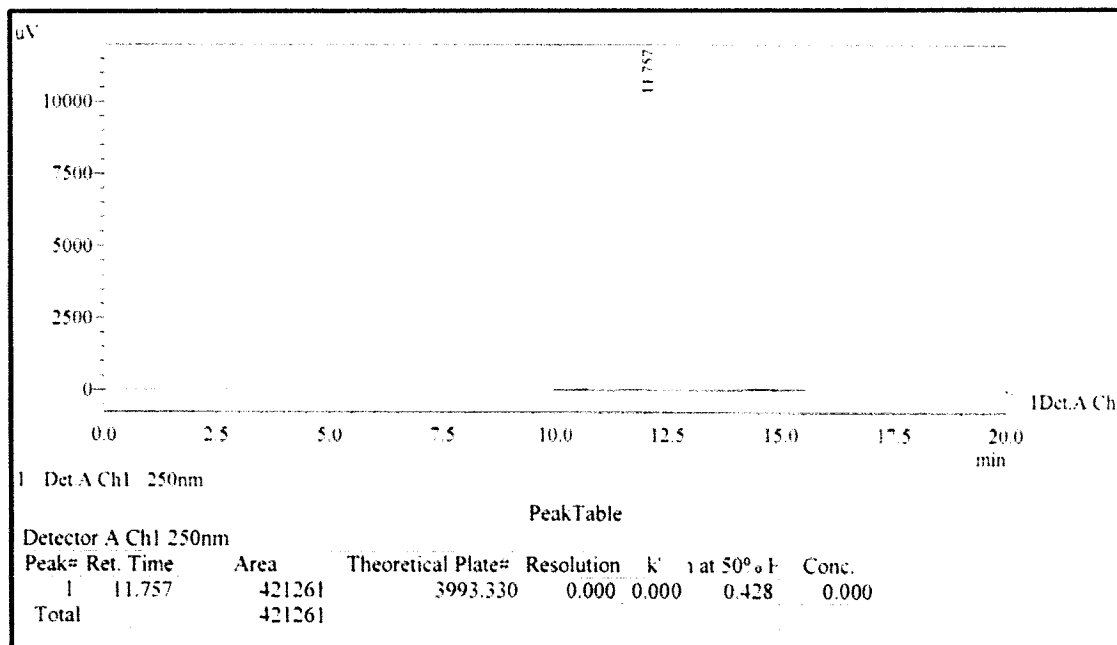


Figure 60 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01117 mg/mL.(Cp5/Inj1)

Cp5	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC Ech	AUCSTD	CSTD (mg/ml)	Teneur %
Injection 1	155.9	155,1	421261	433817	0.011	97,28374307
Injection 2	155.9	155,1	421299	433817	0.011	97,29251858
Moyenne	-	-	-	-	-	97,28813083
Norme	≥ 80%					



- Pourcentage de dissolution de l'olanzapine (Cp6) :

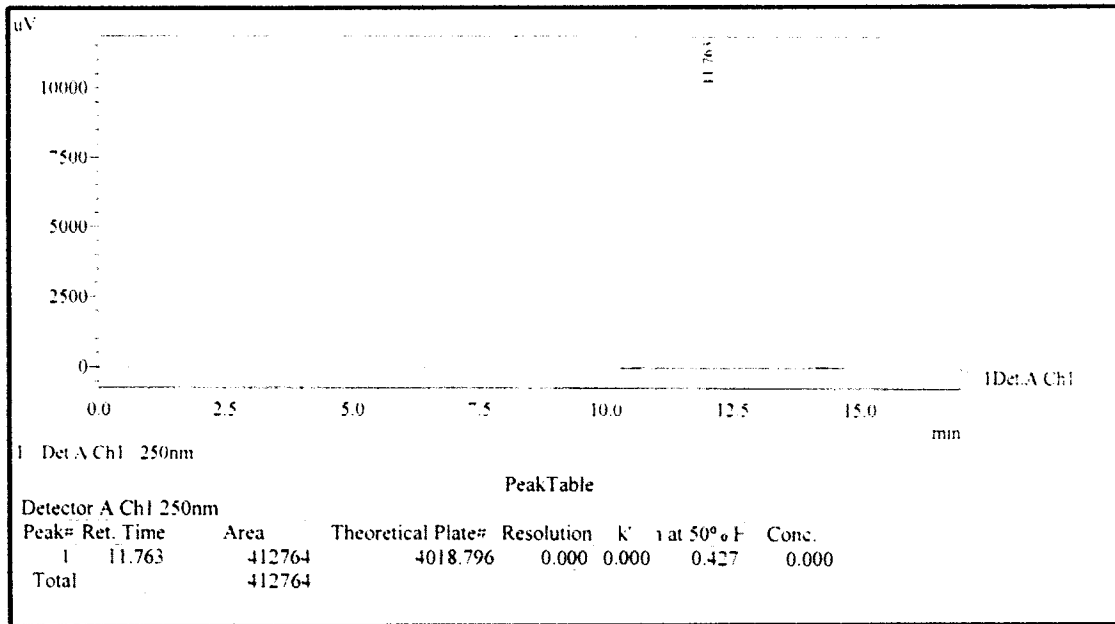


Figure 61 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.01115 mg/mL.(Cp6/Inj1)

Cp6	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub>	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur %
Injection 1	155.6	155,1	412764	433817	0.011	95,50527352
Injection 2	155.6	155,1	412615	433817	0.011	95,47079792
Moyenne	-	-	-	-	-	95,48803572
Norme	≥ 80%					

La moyenne des pourcentages de dissolution des 6 comprimés est égale à : **97,848 %**  
 Ces résultats sont conformes à la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition (Au minimum 80% de l'olanzapine soit dissoute).

**III.4.2. Test de désagrégation :**

Les résultats du test de désagrégation que nous avons réalisé sont présentés dans le tableau suivant :

	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Moyenne (s)
<b>Temps de désagrégation (s)</b>	28	27	29	28	29	27	<b>28</b>
<b>Norme</b>	<b>≤ 30 secondes</b>						

Les comprimés sont désagrégés dans un temps de 28 secondes, conformément aux exigences de la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition (la désagrégation des comprimés orodispersibles de l'olanzapine ne doit pas dépasser 30 secondes).

**III.5. DOSAGE DES IMPURETES ORGANIQUES :**

- **Détermination de la masse des comprimés :**

	<b>Lot : 15013</b>
<b>Masse (g)</b>	0.1554
	0,1519
	0,1509
	0,1543
	0,1459
	0,1561
	0,1494
	0,1717
	0,1554
	0,163
<b>Moyenne (g)</b>	<b>0,1554</b>

▪ Calcul de la teneur des impuretés :

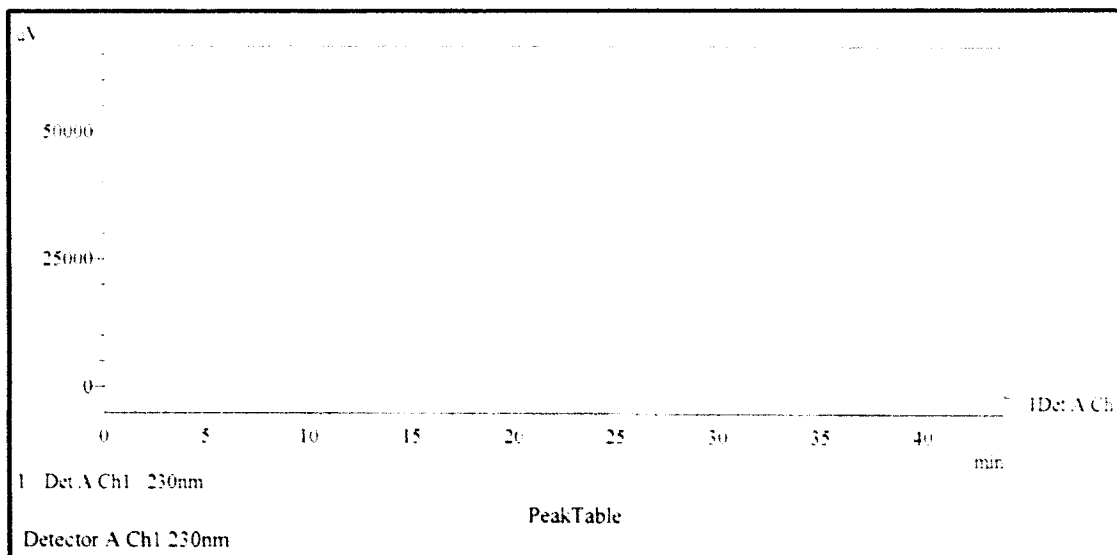


Figure 62 : Chromatogramme de l'essai à blanc.

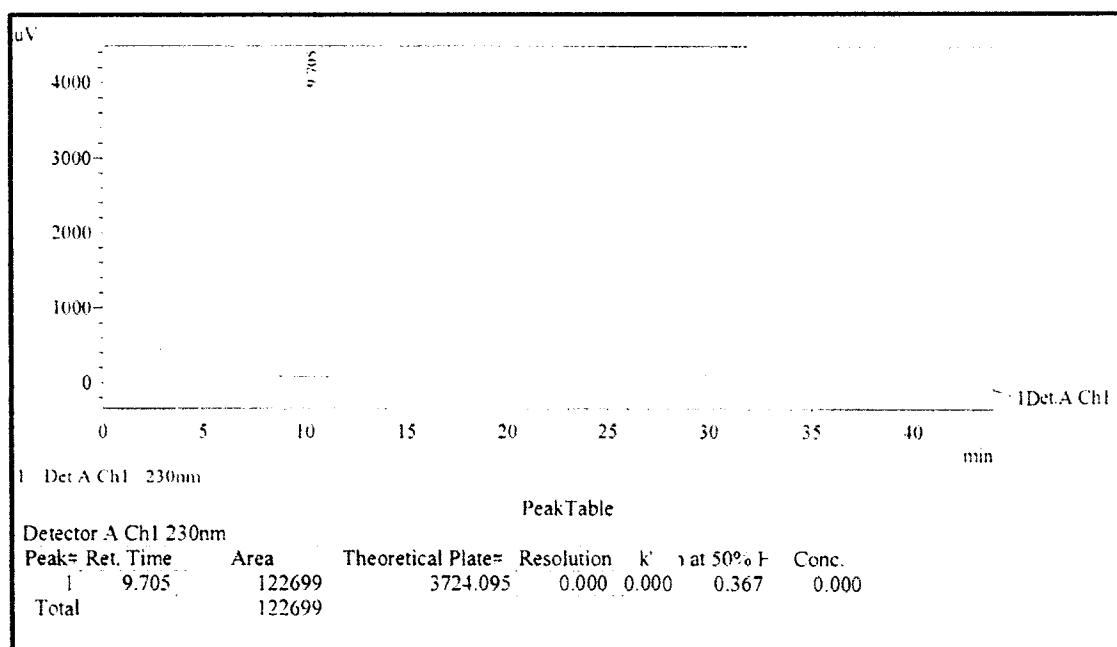


Figure 63 : Chromatogramme de la solution standard à 1.5 µg/mL. (Inj1)

Les 5 injections de la solution standard ont donné les surfaces sous la courbe suivantes :

	AUC (µV.s)
STD <sub>1</sub>	122699
STD <sub>2</sub>	123081
STD <sub>3</sub>	121772
STD <sub>4</sub>	117264
STD <sub>5</sub>	119580
<b>Moyenne</b>	<b>120879,2</b>
<b>Ecart type</b>	<b>2434,86544</b>
<b>RSD (%)</b>	<b>2,01429645</b>

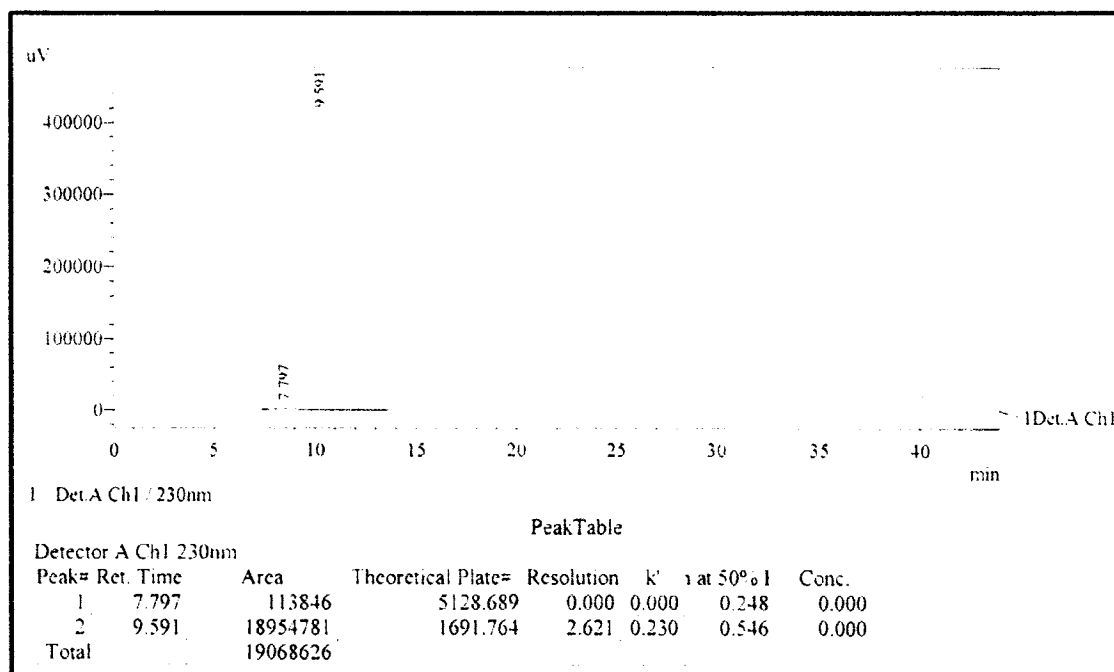


Figure 64 : Chromatogramme de la solution à examiner à 0.3 mg/mL. (Inj1)

Le chromatogramme de la solution à examiner présente deux pics principaux qui correspondent respectivement à une impureté non spécifiée et à l'olanzapine.

Le temps de rétention relatif de l'impureté non spécifiée par rapport à l'olanzapine est de 0.81.

Pour calculer la teneur de ces impuretés, nous avons utilisé la formule suivante :

$$T\% = \left( \frac{AUC_{Ech}}{AUC_{STD}} \right) \times \left( \frac{C_{STD}}{C_{Ech}} \right) \times \frac{1}{F} \times 100, F=1 \text{ pour les impuretés non spécifiées}$$

Injections	Masse de l'essai (mg)	moyenne des masses (mg)	AUC <sub>Ech</sub>	AUC <sub>STD</sub> (moyenne)	C <sub>STD</sub> (mg/ml)	Teneur %
Injection 1	466.2	155.4	113846	120879.2	0.0015105	0,03051509
Injection 2	466.2	155.4	111641	120879.2	0.0015105	0,02992406
Moyenne	-	-	-	-	-	0,030219578
Norme	≤ 0.20%					

La teneur de cette impureté non spécifiée est conforme aux normes de la pharmacopée américaine 37<sup>ème</sup> édition (≤ 0.20 %).

# CONCLUSION

L'atypie attribuée à l'olanzapine est due à son activité dopaminergique dans la voie mésolimbique améliorant les symptômes positifs et dans la voie mésocorticale améliorant les symptômes négatifs et cognitifs, tout en laissant inchangée l'activité dopaminergiques dans les voies tubéroinfundibulaire et nigrostriatales afin d'éviter les effets secondaires.

A la lumière de ce qui précède, nous nous sommes intéressés au contrôle physico-chimique de l'olanzapine ainsi que le dosage de ses impuretés dans des comprimés orodispersibles nus à 10 mg.

L'identité de cette substance a été confirmée par détermination de son point de fusion, par spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge moyen et par chromatographie liquide à haute performance.

La détermination du titre de l'olanzapine substance active, son dosage dans le produit fini ainsi que le dosage de ses impuretés organiques ont conclu à des résultats conformes aux normes en vigueur.

Le dénombrement des germes aérobies et des levures et moisissures et la recherche d'*Escherichia Coli* ont montré la propreté microbiologique de l'olanzapine conformément aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

D'après les résultats obtenus, nous pourrions conclure que la qualité physico-chimique et microbiologique de l'olanzapine substance active est bonne.



REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### OUVRAGES ET THESES :

1. **AFECT (Association Française des Enseignants de chimie thérapeutique).** Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central. Lavoisier, 1 mai 2011 - 902 pages. [Pages : 509 ; 511]
2. **Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff.** Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Pub, 2013 - 877 pages. [Page 252]
3. **Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff.** The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Pub, 2009 - 1616 pages. [Pages: 521; 574]
4. **ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).** Thesaurus des interactions médicamenteuses, Mise à jour Janvier 2014.
5. **Anthony J. Rothschild.** The Evidence-Based Guide to Antipsychotic Medications. American Psychiatric Pub, 9 mars 2010 - 391 pages. [Page 14]
6. **Anthony C Moffat, M David Osselton, Brian Widdop.** Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4<sup>ème</sup> édition. Executive Development Editor : Jo Watts. 2609 Pages. [Pages : 656 ; 886 ; 1091 ; 1311 ; 1425; 1576; 1928; 1932 ; 2261 ; 2096]
7. **Benjamin Rolland.** Mécanismes dopaminergiques des symptômes schizophréniques et nouvelles perspectives de modulation thérapeutique. Humanhealth and pathology. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2012.
8. **Bruno Millet, Jean-Marie Vanelle, Joseph Benyaya.** Prescrire les psychotropes. Elsevier Masson, 12 nov. 2014 - 496 pages. [Page 7 ; 9]

9. **Caroline Demily, Nicolas FRANCK.** Schizophrénie: Diagnostic et prise en charge. Elsevier Masson, 19 avril. 2013 - 192 pages.
10. **Clément.** Psychiatrie de la personne âgée. Lavoisier, 7 janv. 2010 - 674 pages. [Page 436]
11. **Croke S, Buist A, Hackett LP, Ilett KF, Norman TR, Burrows GD.** The International Journal of Neuropsychopharmacology : Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. September 2002.
12. **DELARRAS Camille.** Pratique en microbiologie de laboratoire, Recherche de bactéries et de levures-moisissures. Lavoisier, 21 mai 2014 - 772 pages. [Page 82]
13. **Denis Stora.** Pharmacologie et thérapeutique 2<sup>ème</sup> édition - Editions Lamarre. Initiatives Sante, 1 févr. 2013 - 240 pages.
14. **Douglas A. Skoog, Donald M. West, F. James Holler.** Chimie analytique. De Boeck Supérieur, 3 avril. 1997. 996 pages. [Pages 381 ; 382]
15. **Douglas Arvid Skoog, F. James Holler, Timothy A. Nieman.** Principes d'analyse instrumentale. De Boeck Supérieur, 2003 - 956 pages. [Pages : 647 ; 675 ; 677 ; 729]
16. **Emmanuelle Sarlon.** Stratégies palliatives à la non-randomisation en santé mentale : score de propension et techniques d'ajustement apparentées. Méthodologie appliquée à la prise en compte des facteurs de confusion dans le cas de la schizophrénie. Human health and pathology. Universities Paris Sud - Paris XI, 2014.
17. **Florent Auger.** Caractérisation des perturbations métaboliques induites par les antipsychotiques dans un modèle murin : approches par la résonance magnétique. Human health and pathology. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014.

18. **François Clarac, Jean-Pierre Ternaux.** Encyclopédie historique des neurosciences: Du neurone à l'émergence de la pensée. De Boeck Supérieur, 16 déc. 2008 - 1009 pages. [Pages : 239 ; 744]
19. **François Denis.** Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext, 2002 - 484 pages. [Page 189]
20. **François Pebret.** Dictionnaire de pharmacologie générale: suivi de Dictionnaire de statistique médicale. Heures de France, 2004 - 80 pages. [Page 15]
21. **Godefroid.** Psychologie: Science humaine et science cognitive. De Boeck Supérieur, 16 sept. 2008 - 1120 pages, [Page 971]
22. **Groupement régional des établissements pharmaceutiques et industriels du Centre.** La qualité. John Libbey Eurotext, 2000 - 147 pages. [Pages : 124 ; 125]
23. **Guillaume BARTOIS.** La qualité de prescription des correcteurs anti cholinergiques associés aux antipsychotiques. Le 3 janvier 2012.
24. **J. Mendham.** Analyse chimique quantitative de Vogel. De Boeck Supérieur. 19 décembre 2005. 889 pages. [Page 90]
25. **Jacques Mesplède, Christine Saluzzo.** 100 manipulations de chimie organique et inorganique. Editions Bréal, 2004 - 287 pages. [Page 29 ; 30 ; 58]
26. **JafariSomayeh.** Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel Antipsychotic Drugs Based on Olanzapine That Display Reduced Weight Gain and Metabolic Side Effects, Doctor of philosophy thesis, School of Health Sciences, University of Wollongong, 2012.
27. **Jean-Louis Brisset.** Chimie analytique en solution: Principes et applications. Lavoisier, 26 août 2011 - 700 pages. [Pages 326 ; 327 ; 472]

28. **Jeffrey K. Aronson, Meyler's.** Side Effects of Cardiovascular Drugs. Elsevier, 2 mars 2009 - 840 pages. [Page 697]
29. **Jeffrey, Spencer A. Rhatus, Beverly A. Greene** Psychopathologie Pearson Education France, 2009 - 428 pages. [page 257]
30. **Jie Jack Li, Douglas S. Johnson, Drago R. Sliskovic, Bruce D. Roth.** Contemporary Drug Synthesis. John Wiley& Sons, 27 déc. 2004 - 240 pages. [Pages 97; 98; 99]
31. **Joëlle Desfossés.** Étude du système endocannabinoïde et ses implications dans la schizophrénie Par, MD. Décembre, 2011.
32. **Kim Tornvall Mueser, Dilip V. Jeste.** Clinical Handbook of Schizophrenia. Guilford Press, 2011 - 650 pages. [Page 476]
33. **KIRKIACHARIAN Serge.** Guide de chimie médicinale et médicaments. Lavoisier, 9 avril 2010 - 900 pages. [Pages : 412 ; 413 ; 416 ; 417 ; 419]
34. **Laura Fatela.** Utilisation de la spectroscopie proche infrarouge comme un outil PAT pour la quantification de substances en solution. Pharmaceutical sciences. 2012.
35. **Lieberman.** Étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials on Intervention Effectiveness. Effectiveness of Clozapine versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients with Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. 2006
36. **Louis A. Pagliaro, Ann M. Pagliaro.** Psychologist's Psychotropic Drug Reference. Psychology Press, 1999 - 704 pages. [Pages : 427 ; 429]
37. **Marie- line Martin.** Spectroscopie dans l'infrarouge lointain de molécules d'inter et astro- physique. Université Paris Sud - Paris XI, 2012.

38. **Mehdi Oualha.** Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. Human health and pathology. Université Renee Descartes – Paris V, 2013.
39. **Michelle M. Primeau.** Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Pub, 28 févr. 2013 - 899 pages. [Page 254]
40. **Ming. T. Tsuang, Stephen V. Faraone, Stephen J. Glatt.** Schizophrenia. OUP Oxford, 4 août 2011 - 160 pages. [Page 1]
41. **Mohamed Ben Amar, Léonard, Louis.** Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie. PUM, 1 janv. 2002 - 894 pages. [Page 727]
42. Monographie d'Abbott-Olanzapine Page 41 de 71, Date de révision : 13 mai 2014.
43. Monographie Vidal®, 2014
44. Monographie de ZYPREXA<sup>®</sup>, Date de révision : 23 février 2013.
45. **Moore NA, Calligaro DO, Wong DT, Bymaster F, Tye NC.** The pharmacology of olanzapine and other antipsychotic agents. Curr Opin Invest Drugs .1993.
46. **Nathalie Zanier Szydlowski. John Lynch.** Analyse physico-chimique des catalyseurs industriels: manuel pratique de caractérisation. Editions TECHNIP, Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge. 2001 - 313 pages. [Page 243]
47. **NORBERT SILLAMY.** LAROUSSE Dictionnaire de Psychologie UNIVERS ENCICLOPÉDIE Bucaresti, 1998. [Page 254]
48. **Odile Spreux-Varoquaux.** Sérotonine : Aspects biologiques et cliniques. Lavoisier, 15 mars 2012 - 518 pages. Pages [1 ; 4 ; 318]

49. **Peter William Atkins, Loretta Jones.** Chimie: molécules, matière, métamorphoses. De Boeck Supérieur, 1998 - 1018 pages. [Page 191]
50. **Peter William Atkins, Loretta Jones.** Principes de chimie. De Boeck Supérieur, 2007 - 787 pages. [Page 92]
51. Pharmacopée Américaine 37<sup>ème</sup> édition, 2012.
52. Pharmacopée Européenne 4<sup>ème</sup> édition.
53. Pharmacopée Européenne 5<sup>ème</sup> édition.
54. Pharmacopée Européenne 7.8<sup>ème</sup> édition.
55. Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition, 2014.
56. **Pierre Lévy-Soussan.** Psychiatrie. Edition 2001-2002. De Boeck Secundair, 18 oct. 2000 - 326 pages. [Pages : 151 ; 152]
57. **R. Elliott Ingersoll, Carl Rak.** Psychopharmacology for Mental Health Professionals: An Integrative Approach. Cengage Learning, 1 janv. 2015 - 432 pages. [Page 175]
58. **Serge Tribolet, Christophe Paradis.** Guide pratique de psychiatrie. Heures de France, 2000 - 382 pages. [Page 15]
59. **Shirley Bayne, Michelle Carlin.** Forensic. Applications of High Performance Liquid Chromatography. CRC Press, 15 janv. 2010 - 272 pages. [Page 3]
60. **Sriram D.** Medicinal Chemistry. Pearson Education India, 1 sept. 2010 - 712 pages. [Pages: 187; 189]
61. **Stephen M. Stahl.** Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers. Cambridge University Press, 27 mai 2002 - 142 pages.

62. **Stephen M. Stahl.** Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, 17 mars 2008 - 1117 pages. Pages [342 ; 343]
63. **THOMAS Pierre.** Les antipsychotiques : Les médicaments psychotropes. Lavoisier, 16 déc. 2013 - 288 pages. [Pages : 7 ; 8]
64. **VAUBOURDOLLE Michel.** Médicaments. Wolters Kluwer France, 2007 - 867 pages. Pages [60 ; 61 ; 62]
65. **Vincent Renvoizé.** Physique PSI-PSI : cours complets avec tests, exercices et problèmes corrigés. Pearson Education France, 9 juil. 2010 - 1016 pages. [Page 734]
66. **Vincent S. Smentkowski.** Surface Analysis and Techniques in Biology. Springer Science & Business Media, 18 mars 2014 - 336 pages. [Page 161]
67. **Whitworth A, Stuppaeck C, Yazdi K, Kralovec K, Geretsegger C, Zernig G, Aichhorn W.** Olanzapine and breast-feeding: changes of plasma concentrations of olanzapine in a breast-fed infant over a period of 5 months. The international Journal of Psychopharmacology. January 2010.
68. **Xian-Gui Huang, Jia Liu, JiangmengRen, Tao Wang, Weidong Chen, Bu-Bing Zeng.** A facile and practical one-pot synthesis of multisubstituted 2-aminothiophenes via imidazole-catalyzed Gewald reaction. Shanghai Key Laboratory of Chemical Biology, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology. China 2011.
69. **ZitaPuterová, AlžbetaKrutošiková, and Daniel Véghc.** Gewald reaction: synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes. Special Issue Reviews and Accounts. ARKIVOC 2010. [Page 209]



70. ZYPREXA RELPREVV olanzapine (as pamoate monohydrate) Data Sheet v9.0.

## REVUES ET ARTICLES:

71. **Agata Jaszczyszyn, Kazimierz Gsiorowski, Piotr OEwitek, WiesawMalinka, Katarzyna Cioelik-Boczula, Joanna Petrus,BogusawaCzarnik-Matusewicz.** Chemical structure of phenothiazines and their biological activity.2012.
72. **Anne Fratta, Charles Gury, François Petitjean et al.** Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie, évaluation clinique. Dossier du CNHIM XXIII. 2002.
73. **Cécile Chevallier.** Les médicaments dopaminergiques : de la maladie de Parkinson aux traitements des addictions. Pharmaceutical sciences. 2012.
74. **Christian Bosshard, JoelSinnreich.** Appareil de simulation de l'influence de l'organisme vivant sur les variations dimensionnelles d'une forme posologique pharmaceutique, sur sa tenue à la désagrégation et à la dissolution, et sur la libération d'un ingrédient actif par la dite forme posologique.29 mai 2002.
75. **Christian Waage<sup>1</sup>, Hans Carlsson<sup>2</sup>, Erik Waage Nielsen.** JOP (Journal of the Pancreas) Vol 5: Olanzapine-Induced Pancreatitis. Department of Anesthesiology and Department of Medicine, Nordland Hospital. Bodo,Norway. University of Tromso. Tromso, Norway. 5 September 2004.
76. **Connell, 1958; Weiner, 1964; Ellinwood, 1967.** Adminitration of high doses of amphétamines-like may causes psychosicwich closely ressembles paranoid schizophrenia.

77. Étude du rôle de la dopamine et de la sérotonine dans l'effet atténuateur des antipsychotiques et de l'OSU- 6162 sur la récompense induite par la stimulation du faisceau médian pros encéphalique chez le rongeur. Octobre 2009.
78. **Francis Rouessac et Annick Rouessac, avec la collaboration de Daniel Cruché.** ANALYSE CHIMIQUE. Méthodes et techniques instrumentales modernes. 6<sup>ème</sup> édition.
79. **Ghania Lassal.** La santé mentale des algériens laisse à désirer ! Ainsi, ils seraient près de 3 millions à souffrir de schizophrénie, l'un des troubles mentaux les plus extrêmes. Le quotidien EI WATAN le 27 juin 2010.
80. HPLC Principe et appareillage. Extrait du Biotechnologie & Biologie et Physiopathologie humaine - Académie de Rouen.
81. **Herve D, Le Moine C, Corvol JC, Belluscio L, Ledent C, Fienberg AA, Jaber M, Studler JM, Girault JA.** G<sub>alpha(olf)</sub> (olfactory isoform of the stimulatory GTP-binding protein alpha subunit) levels are regulated by receptor usage and control dopamine and adenosine action in the striatum. Journal of Neurosciences. 2001.
82. **John McGrath, SukantaSaha, David Chant, and Joy Welham.** Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. 2008.
83. METHODES SPECTROMETRIQUES D'ANALYSE ET DE CARACTERISATION. Axe " Génie des Procédés", centre SPIN, Ecole des Mines de Saint-Etienne.
84. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. Paris V, 2013.

85. **N. Franck, F. Thibaut.** Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. 2005.
86. **OMS,** Série de rapports techniques, N° 957, 2010.
87. **Pierre De Rossi.** Rôle du Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) dans la régulation de la synapse glutamatergique. Neuronset Cognition. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013.
88. Receptor Binding Profiles of Atypical Antipsychotics: Mechanisms of Therapeutic Actions and Adverse Side Effects. 2012.
89. **RS Kahn and IE Sommer.** The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. Molecular Psychiatry 2014.
90. **Sealfon SC, Olanow CW.** Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci. 2000.
91. **Sibley DR, Monsma FJ.** Molecular biology of dopamine receptors. Trends Pharmacol Sci. 1992.
92. **Thomas L. Schwartz, Shilpa Sachdeva and Stephen M. Stahl.** Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. Published in 26 November 2012.
93. **Vallone D, Picetti R, Borrelli E.** Structure and function of dopamine receptors. Neurosci Biobehav Rev. 2000.

## LIENS INTERNET :

94. <https://nanohub.org/resources/18947>.
95. <https://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>
96. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/>
97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/67076029>
98. [https://stahlonline.cambridge.org/essential\\_4th\\_chapter.jsf?page=chapter5.htm&name=Chapter%205&title=Atypical%20antipsychotics](https://stahlonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter5.htm&name=Chapter%205&title=Atypical%20antipsychotics)
99. <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/21752-organoleptique-definition>
100. <http://www.spc.ac-aix-marseille.fr/labospc/spip.php?article329>
101. [http://jean-jacques.auclair.pagesperso-orange.fr/ftirUV/spectre\\_electro.htm](http://jean-jacques.auclair.pagesperso-orange.fr/ftirUV/spectre_electro.htm)
102. <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/pfcp/lcp/commun/ir/ir.html>
103. [www.mt.com](http://www.mt.com) : METTER TOLEDO<sup>®</sup>
104. <http://www.machinerylubrication.com/Read/984/analyzing-water-oil>
105. <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/pfcp/lcp/commun/ir/ir.html>
106. <http://www.joplink.net>
107. <http://www.iupac.org/nc/home/publications/e-resources/inchi>.
108. [http://www.santé.dz/LNCP/CECOMED/Les contrôles pharmaco-techniques.html](http://www.santé.dz/LNCP/CECOMED/Les%20contrôles%20pharmaco-techniques.html)

# ANNEXES

**Composition des milieux de culture utilisés :****1. Eau peptonée tamponnée :**

Pour 1 litre d'eau purifiée ou déminéralisée :

- Mélange de peptones.....10 g
- Chlorure de sodium.....5g
- Phosphate disodique anhydre.....3.56g
- Phosphate monopotassique.....1.5g

pH du milieu prêt à l'emploi à 25°C :  $7,0 \pm 0,2$ .

**2. Bouillon de soja triptyque TSB (Tryptic Soy Broth) :**

Pour 1 litre d'eau purifiée ou déminéralisée :

- Peptone de caséine (bovin) .....17 g
- Peptone de soja.....3 g
- Chlorure de sodium .....5 g
- Phosphate bi-potassique .....2,5 g
- Glucose .....2,5 g

pH du milieu prêt à l'emploi à 25°C :  $7,3 \pm 0,2$ .

**3. Gélose de SDA (Sabouraud Dextrose Agar) :**

Pour 1 litre d'eau purifiée ou déminéralisée :

- Dextrose ..... 40,0 g
- Peptone de tissus animaux ..... 5,0 g
- Peptone de caséine ..... 5,0 g
- Gélose ..... 15,0 g

pH du milieu prêt à l'emploi à 25 °C :  $5,6 \pm 0,2$ .

**4. Gélose trypto-caséine de soja TSA (Trypticase Soy Agar) avec 5% de sang de mouton :**

Pour 1 litre d'eau purifiée ou déminéralisée :

- Tryptone ..... 15,0 g
- Peptone papaïnique de soja ..... 5,0 g
- Chlorure de sodium..... 5,0 g
- Agar agar bactériologique ..... 15,0 g

pH du milieu prêt à l'emploi à 25 °C :  $7,3 \pm 0,2$ .

**5. Bouillon de Macconkey :**

Pour 1 litre d'eau purifiée ou déminéralisée :

- Tryptone.....20,00 g
- Bile de bœuf bactériologique.....5,00 g
- Lactose .....10,00 g
- Pourpre de bromocrésol.....0,01 g

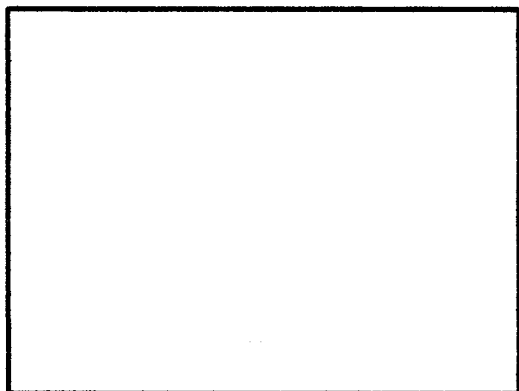
pH du milieu prêt à l'emploi à 25°C :  $7,3 \pm 0,2$ .

**6. Gélose de Macconkey :**

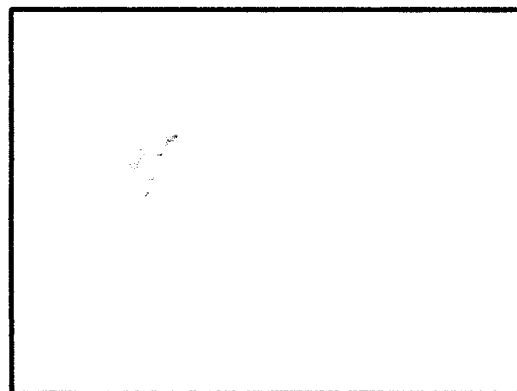
Pour 1 litre d'eau purifiée ou déminéralisée :

- Peptone pancréatique de gélatine.....17,0 g
- Tryptone.....1,5 g
- Peptone pepsique de viande .....1,5 g
- Lactose .....10,0 g
- Sels biliaires.....1,5 g
- Chlorure de sodium.....5,0 g
- Rouge neutre .....30,0 mg
- Cristal violet .....1,0 mg
- Agar agar bactériologique.....13,5 g

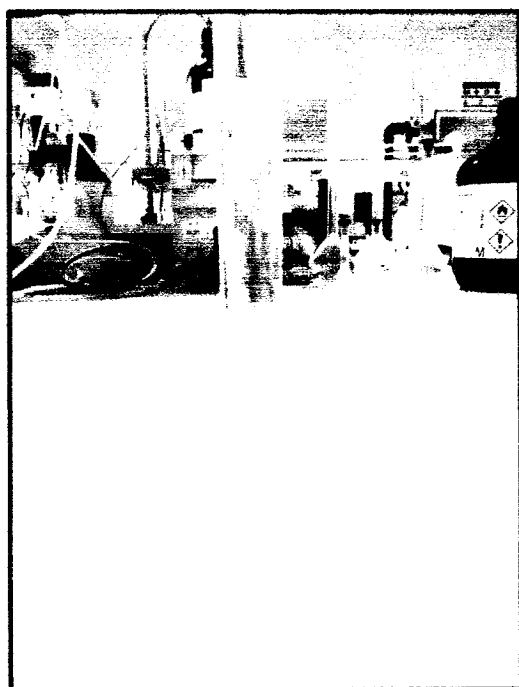
pH du milieu prêt à l'emploi à 25°C :  $7,1 \pm 0,2$ .



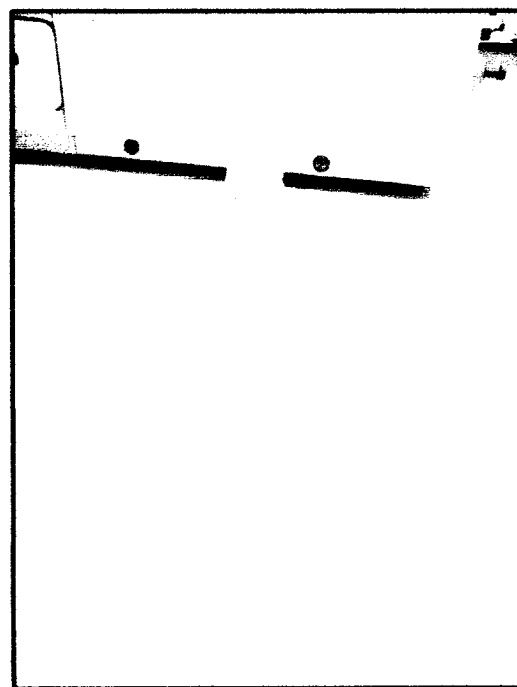
**Figure A1:** Olanzapine, matière première.



**Figure A2:** Comprimés orodispersibles nus de l'olanzapine à 10 mg.

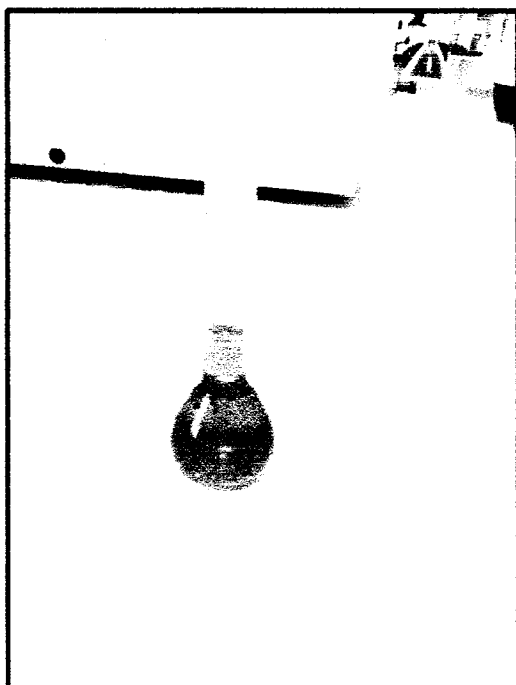


**Figure A3:** Solubilité dans l'eau purifiée.

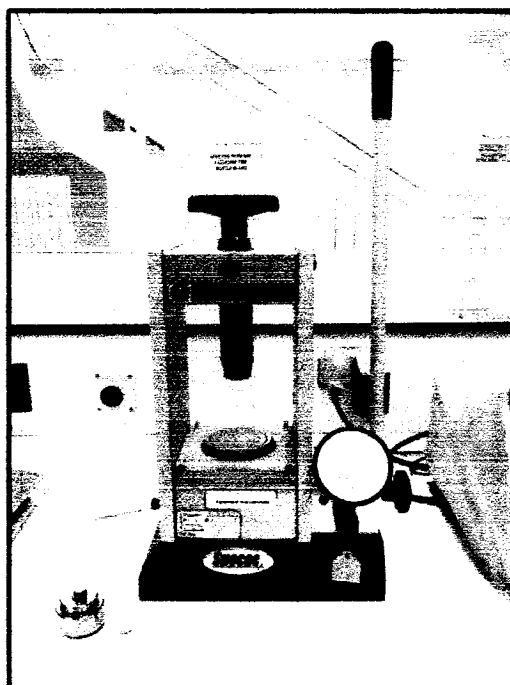


**Figure A2:** Solubilité dans l'éthanol à 96%.

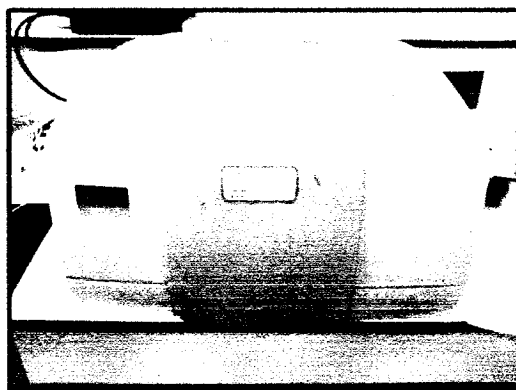




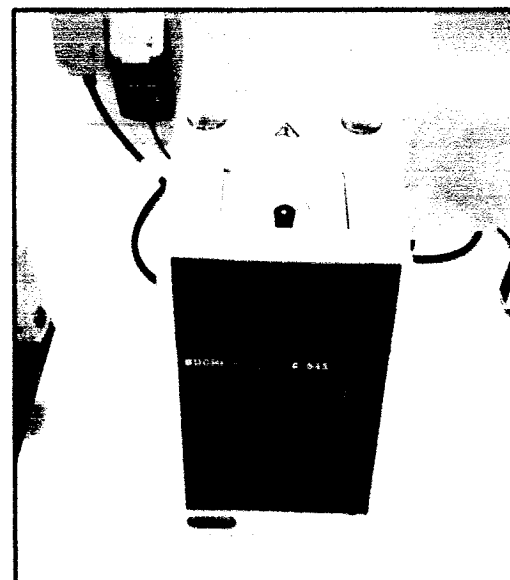
**Figure A3:** Solubilité dans le chlorure de méthylène.



**Figure A6:** Presse hydraulique 15 tons de marque Specac®



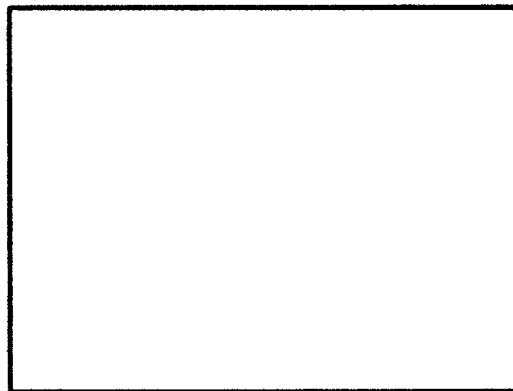
**Figure A7:** Spectrophotomètre FT-IR de marque Perkin Elmer®.



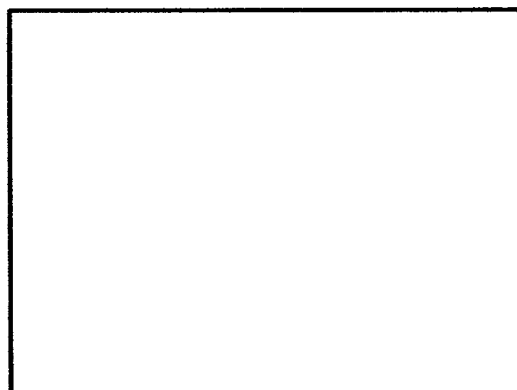
**Figure A4:** Fusiomètre au tube capillaire de marque Büchi® Melting point B-545.



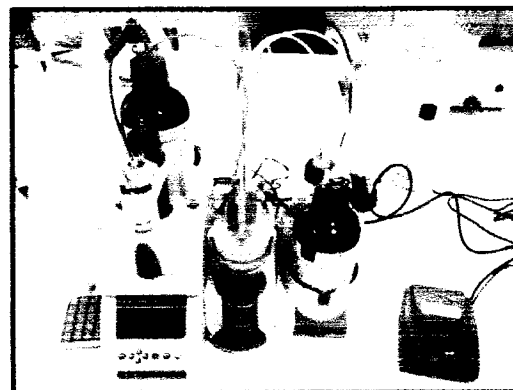
**Figure A5:** Filtration de la solution témoin et de la solution à examiner (essai des métaux lourds)



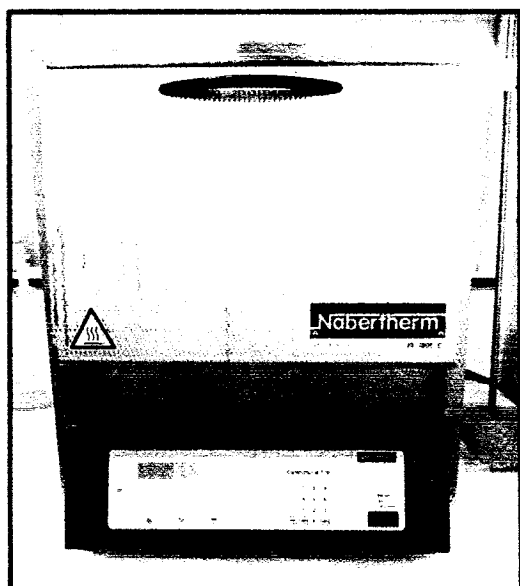
**Figure A7:** Comparaison de la coloration des taches obtenues avec la solution témoin et la solution à examiner.



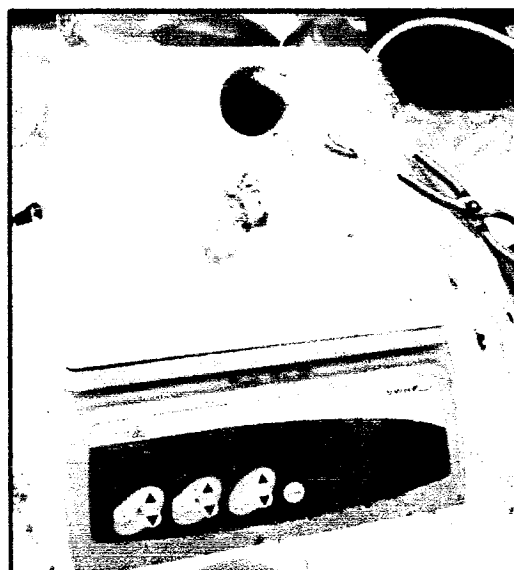
**Figure A6:** Comparaison de la coloration des taches obtenues avec la solution à blanc et la solution témoin après l'essai des métaux lourds.



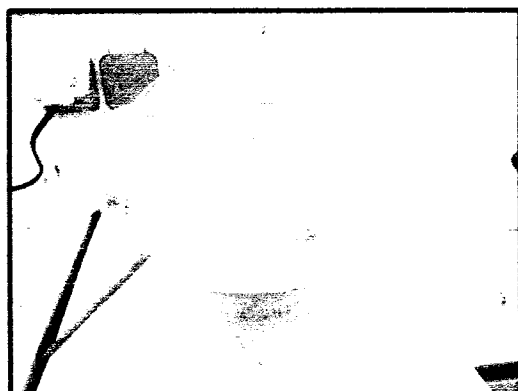
**Figure A8:** Appareil de Karl Fischer volumétrique de marque **Metrohm Titrino® 870 KF plus**.



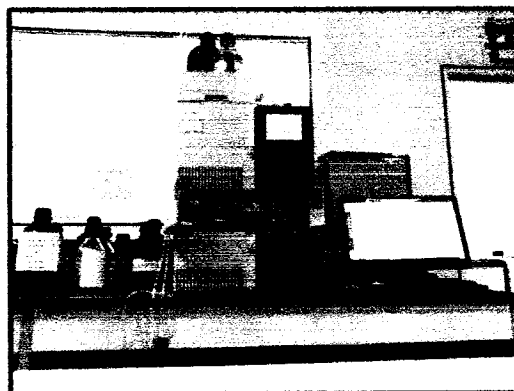
**Figure A9:** Four à moufle de marque Nabertherm® MORE THAN HEAT 30-3000°C.



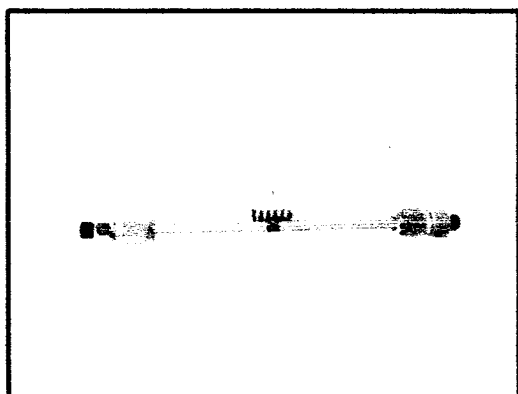
**Figure A11:** Calcination de l'olanzapine au contact de l'air après attaque par l'acide sulfurique  $H_2SO_4$ .



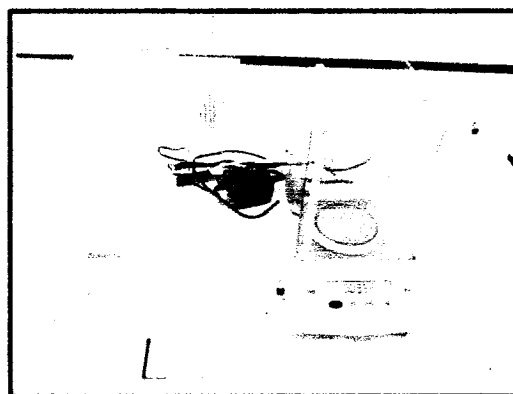
**Figure A10:** Dessiccateur.



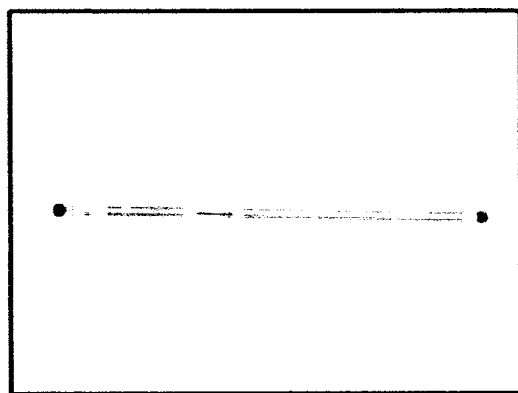
**Figure A12:** Appareil de chromatographie liquide à haute performance de marque SHIMADZU® LC-2010 CHT.



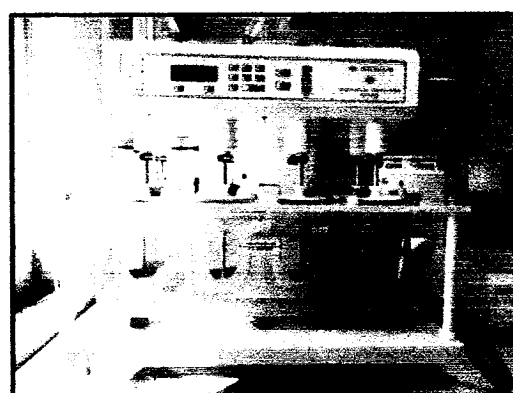
**Figure A13:** Colonne Phenomenex<sup>®</sup>  
C8 de dimensions (0.15 m×4.6 mm×5μm).



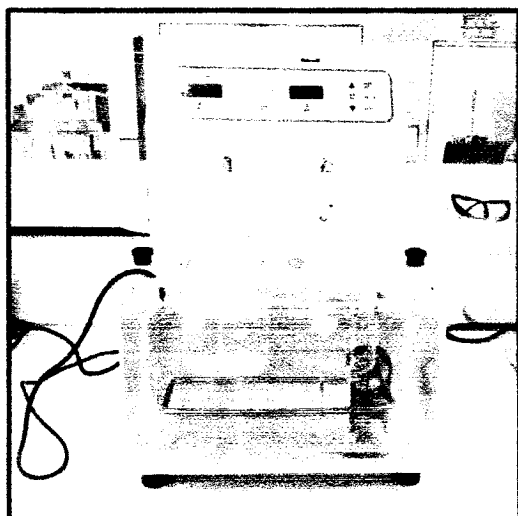
**Figure A15:** Balance analytique  
(1/100e de mg) de marque Sartorius<sup>®</sup>  
TE 2145.



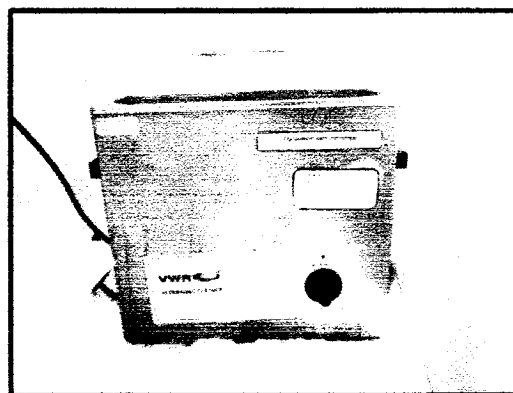
**Figure A14:** colonne Phenomenex<sup>®</sup>  
C8 de dimensions (0.25 m×4.6 mm×5 μm).



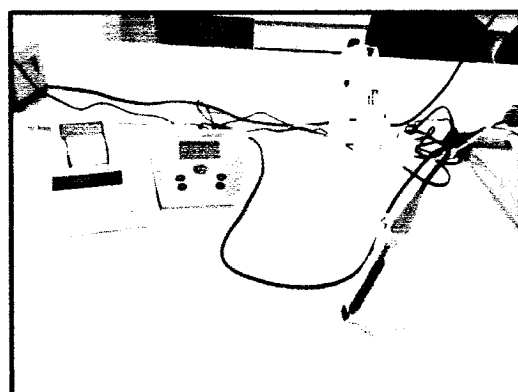
**Figure A16:** Dissolutest à palette  
tournante de marque  
ELECTROLAB<sup>®</sup> (USP) TDT-08L.



**Figure A17:** Appareil de désintégration de marque **ELECTROLAB® (USP) ED-2L.**



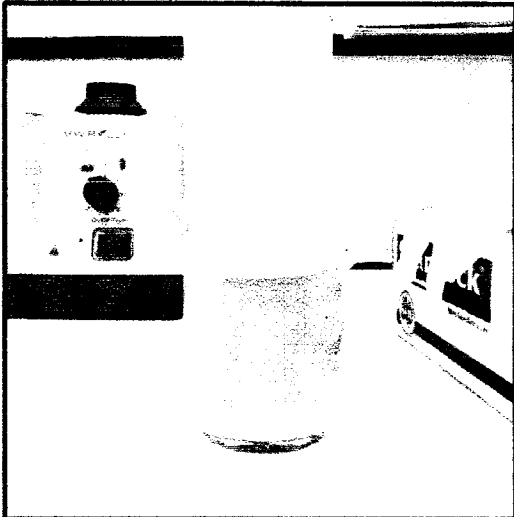
**Figure A19:** Bain ultrason de marque **VWR®.**



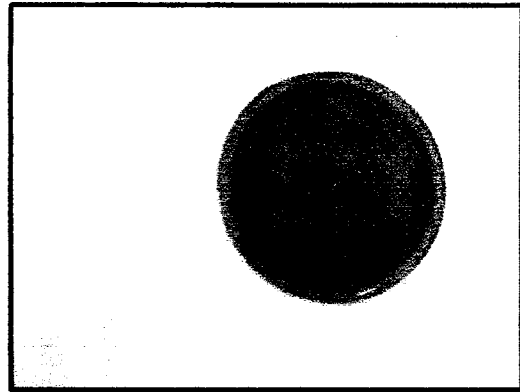
**Figure A18:** pH mètre à électrode de marque **METTLER TOLEDO® seven easy.**



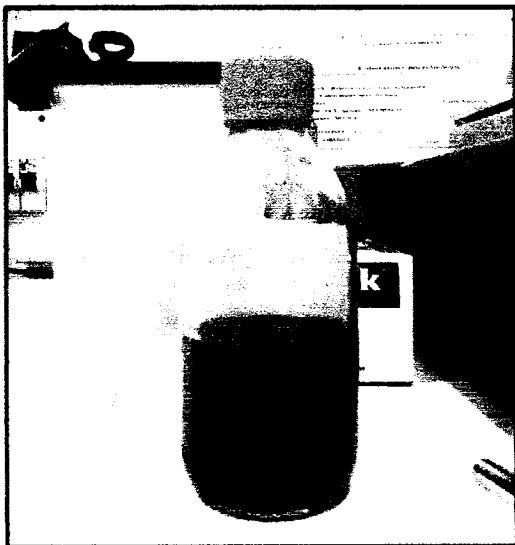
**Figure A20:** Plaque chauffante de marque **VWR™.**



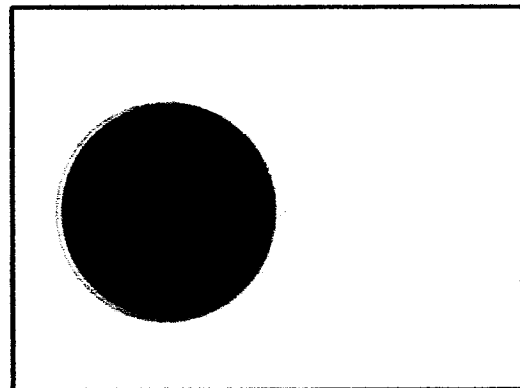
**Figure A21:** Suspension mère de l'olanzapine dans 100 ml d'eau peptonée tamponnée à pH 7.0



**Figure A23:** Absence de colonies bactériennes sur gélose TSA.



**Figure A22:** Bouillon TSB.



**Figure A24:** Absence de colonies bactériennes sur gélose SDA.

## RESUME

L'olanzapine est un neuroleptique atypique de la classe des thiénobenzodiazépines, indiqué dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques et des troubles bipolaires. Il est caractérisé par son efficacité clinique sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie tout en prévenant la survenue des symptômes extrapyramidaux.

Notre travail a pour objectif de contrôler la qualité physico-chimique de l'olanzapine substance pharmaceutique active et produit fini sous forme de comprimés orodispersibles nus à 10 mg.

A cet effet, l'olanzapine a été identifiée par le biais de ses caractères organoleptiques, par son point de fusion et par des méthodes spectroscopiques notamment la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier.

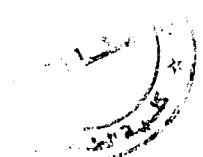
La détermination de son titre et le dosage de ses impuretés organiques ont été accomplies à l'aide d'un appareil de chromatographie à haute performance de marque **SHIMADZU® LC-2010 C<sub>HT</sub>** équipé d'un détecteur UV.

L'identification, le titre de l'olanzapine substance active, son dosage dans le produit fini ainsi que le dosage de ses impuretés organiques ont conclu à des résultats conformes aux normes en vigueur.

Le contrôle microbiologique de la substance active, élément décisif dans le processus de fabrication a porté sur le dénombrement des germes aérobies et des levures et moisissures totaux et sur la recherche d'*Escherichia Coli* qui a montré la propriété microbiologique de l'olanzapine conformément aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

D'après ces résultats, on peut conclure que l'olanzapine substance active testée est de bonne qualité physico-chimique et microbiologique.

**Mots clés :** olanzapine, neuroleptique, HPLC, contrôle physico-chimique, propriété microbiologique.



## SUMMARY

Olanzapine is an atypical antipsychotic that belongs to the thienobenzodiazepine class. This medicament is prescribed for the treatment of schizophrenia, bipolar disorders and manic episodes.

The molecule is clinically characterized by its efficacious effects on both positive and negative symptoms of schizophrenia along with the prevention of the extra pyramidal symptoms.

The objective of our work was to characterize the physical and chemical properties of olanzapine as such as well as a solid orodispersible dosage form containing 10mg of API (active pharmaceutical ingredient).

Identification of olanzapine was conducted on the basis of its organoleptic characteristics, its melting point as well as via its spectroscopic characteristics, using FT-IR spectroscopy (Fourier Transform InfraRed spectroscopy).

The quantitative analysis of the API and impurities was done using an **SHIMADZU® LC-2010 C<sub>HT</sub>** HPLC (High Performance Liquid Chromatography) system equipped with a UV detector.

The microbiological assays were conducted on the API in order to quantify the aerobic bacterial and fungal contents. Identification of E. coli in the API was also performed.

The overall results showed adequacy and conformity of the tested API and dosage form chemical, physical and microbiological characteristics.

**Keywords:** Olanzapine, antipsychotic, HPLC, physicochemical properties, microbiological properties.



## RESUME

L'olanzapine est un neuroleptique atypique de la classe des thiénobenzodiazépines, indiqué dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques et des troubles bipolaires. Il est caractérisé par son efficacité clinique sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie tout en prévenant la survenue des symptômes extrapyramidaux.

Notre travail a pour objectif de contrôler la qualité physico-chimique de l'olanzapine substance pharmaceutique active et produit fini sous forme de comprimés orodispersibles nus à 10 mg.

A cet effet, l'olanzapine a été identifiée par le biais de ses caractères organoleptiques, par son point de fusion et par des méthodes spectroscopiques notamment la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier.

La détermination de son titre et le dosage de ses impuretés organiques ont été accomplies à l'aide d'un appareil de chromatographie à haute performance de marque **SHIMADZU<sup>®</sup> LC-2010 C<sub>HT</sub>** équipé d'un détecteur UV.

L'identification, le titre de l'olanzapine substance active, son dosage dans le produit fini ainsi que le dosage de ses impuretés organiques ont conclu à des résultats conformes aux normes en vigueur.

Le contrôle microbiologique de la substance active, élément décisif dans le processus de fabrication a porté sur le dénombrement des germes aérobies et des levures et moisissures totaux et sur la recherche d'*Escherichia Coli* qui a montré la propreté microbiologique de l'olanzapine conformément aux normes de la pharmacopée européenne 8<sup>ème</sup> édition.

D'après ces résultats, on peut conclure que l'olanzapine substance active testée est de bonne qualité physico-chimique et microbiologique.

**Mots clés** : olanzapine, neuroleptique, HPLC, contrôle physico-chimique, propreté microbiologique.

