

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : synthèse bibliographique sur les poudres et la granulation	3
Poudres	3
Granulation des poudres	4
Chapitre II : étude de problème d'homogénéité de TRIMEBUTINE-SAIDAL®	11
Présentation de TRIMEBUTINE-SAIDAL®	11
Formule	12
Caractéristiques des MP	13
Validation de la méthode de contrôle	14
Fabrication d'échelle industrielle	15
Essais d'échelle laboratoire	19
Contrôle de PF	21
Chapitre III : Résultats et discussions	25
Résultats d'analyse des MP	25
Résultats de validation de la méthode de contrôle	25
Résultats d'analyse polyphasique	40
Résultats de granulation monophasique	41
Résultats d'analyse du lot d'échelles laboratoire	42
Conclusion	44
Bibliographie	45
Annexe	47

ملخص

نظرا لأهمية الصنف الصلب من الادوية في الصناعة الصيدلانية لا يزال التحبيب المرطب يستعمل على نطاق واسع. إلا ان توزيع المادة الحيوية في المنتج النهائي تبقى الإشكالية المطروحة خاصة في المنتجات الصلبة المستعملة عن طريق الشرب. ايسباب المشكل متعددة تارة تكنولوجية و تارة عملية. وفي هذا السياق تمت دراستنا التي تعالج مشكل التجانس "التريمبوتين" المصنع من طرف المجمع الصناعي الصيدلاني الجزائري صيدال

Résumé :

Tenant compte de l'importance des formes solides dans l'industrie pharmaceutique ; la granulation humide demeure une opération largement utilisée. Par conséquent, l'uniformité de répartition du principe actif dans le mélange final est la problématique posée dans plusieurs cas, en particulier dans les granulés pour suspensions buvables. Les causes sont multiples, parfois, technologiques et parfois opérationnelles et leur détection nécessite souvent des études approfondies. C'est dans cette optique que s'effectue la présente étude qui traite le problème d'homogénéité de la trimébutine produite par le groupe pharmaceutique algérien SAIDAL. Ce médicament appelé commercialement TRIMEBUTINE-SAIDAL®, contient moins de 2% du principe actif. Malheureusement, la teneur de ce dernier est variable dans le produit fin. Dans cette étude, nous avons essayé de résoudre ce problème, en commençant par l'identification des causes puis en ensuite le traitement.

Abstract:

Taking account of the importance of the solid forms in pharmaceutical industry, the wet granulation remains an operation largely used. Consequently the uniformity and distribution of the active ingredient in the final mixture is the problems posed in several cases, in particular in the pellets of drinkables suspensions. The causes are multiple, sometimes technological and sometimes operational and their detection often requires studies thorough. It is accordingly that the present study is carried out which deals with the problem of homogeneity of the trimebutine produced by pharmaceutical group Algerian SAIDAL. This drug called commercially TRIMEBUTINE-SAIDAL®, contains less than 2% of the active ingredient. Unfortunately, the content do this last is variable in the fine product. In this study, we tried to solve this problem, while stating the identification of the causes then in the treatment.

Liste des abréviations

MG : mélangeur granulateur

MGS : mélangeur granulateur sécheur

LAF : lit d'air fluidisé

BPF : bonnes pratiques de fabrication

GMP : good manufacturing practice

MP : matières premières

AC : article de conditionnement et articles consommables

PF : produit fini

PA : principe actif

QSP : quantité suffisante de procès

MM : mélangeur malaxeur

Introduction

La forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale constitue 55 % des médicaments. Cette forme appelée aussi forme sèche englobant : les poudres, les comprimés, les gélules et les granulés, est la très répandue car sans aucun doute la conservation du principe actif dans les produits secs est meilleure par rapport à d'autres formes de produits.

La forme granulée qui est l'une des formes solides est notre cible dans ce travail. Les granulés sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre.

Dans la fabrication de ce type de médicaments, le mélange des MP poudres est une étape très sensible et une opération essentielle. La qualité du mélange conditionne et d'avance sur la qualité du produit fini. Le mélange doit être homogène puisqu'il sera ensuite transformé en produit fini sous forme d'unités (boîtes, sachets, flacons...), ces plusieurs unités doivent renfermer la même quantité du principe actif. Ce dernier est rarement utilisé seul, mais plutôt en association avec des excipients qui permettent d'améliorer les caractéristiques biopharmaceutiques (odeur, goût) et technologiques du médicament (écoulement, remplissage). [1]

Dans la production de formes sèches en sachets pour suspensions buvables, il existe deux types de produits :

Produits finis poudres : sont obtenus par mélange sec des MP ex : CITRATE DE BETAINE® , FORLAX®, FORTLAN ®...

Produits granulés : leur fabrication est compliquée par rapport aux premiers. Les MP doivent subir une série de traitement avant qu'elles soient un PF. IL s'agit d'obtenir un granulé à partir d'un mélange d'un PA avec d'autres poudres (excipients). C'est ce qu'on appelle la granulation. Ex : DEBRIDAT®

Dans l'industrie pharmaceutique la granulation humide est l'une des techniques de choix pour obtenir un granulé aux propriétés bien spécifiques .Elle fait partie des techniques les plus utilisées pour la fabrication des formes sèches et notamment pour la fabrication des comprimés et des granulés en sachets pour suspensions buvables.

Par conséquent, l'homogénéité du granulé final est parfois un problème rencontré dans les unités de production pharmaceutique. Ce qui est l'objet de notre présent travail. Il s'agit de la variabilité du PA dans le mélange final et alors dans les doses unitaires.

Le produit à étudier est la TRIMEBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg, du groupe pharmaceutique SAIDAL qui est un générique du DEBRIDAT®.

Le PA qui est la trimebutine base est instable dans le PF, ce dernier est mal réparti dans le mélange final.³

Ce problème d'homogénéité de ce médicament a causé une perte importante dans le chiffre

d'affaire de la société. D'autre part, la trimébutine est considéré comme produit de forte rotation il sera obligé de le remplacer en important son équivalent qui nécessite ainsi la libération d'une enveloppe financière considérable par l'état.

L'objectif de cette étude sera donc l'identification des causes d'hétérogénéité du produit TRIMEBUTINE-SAIDAL® puis le traitement curatif.

Le travail sera organisé en deux parties ;

La partie théorique, présentée par le chapitres I est une synthèse bibliographique sur les poudres et la granulation. La deuxième partie est expérimentale. Elle est présentée par deux chapitres II et III. Le chapitre II est l'étude d'homogénéité de la TRIMEBUTINE-SAIDAL®, présente le matériel utilisé et les méthodes suivies. Le chapitre III est réservé aux résultats et discussions. Nous avons terminé notre étude par une conclusion dans la quelle nous avons exposé un résumé²des résultats obtenus, en concluant avec des recommandations et des projections.

Chapitre I : Synthèse bibliographique sur les poudres et la granulation

La fabrication des formes solides peut présenter des difficultés inhérentes aux poudres à mélanger, à granuler ou à comprimer. Certaines substances actives poudres n'offrent pas d'aptitude particulière à la granulation; il est par conséquent nécessaire d'ajouter des excipients, préalablement, bien choisis.

Pour réaliser un bon granulé, il faut choisir des excipients que l'on peut classer en catégories distinctes: diluants, liants, désintégrant, lubrifiants, arômes ou colorants.

L'obtention industrielle des granulés pour suspension buvables passe par des formulations complexes : mélange, granulation ; séchage.....

Les formulations dépendant en particulier des caractéristiques des poudres utilisées (PA et excipients).

I.1. Poudres : sont définies par, comme état, un ensemble de particules. Elles correspondent à l'état divisé de matière ou de substance solide. À partir de cet ensemble de particules, on aura un grand nombre de particularités et un grand nombre de propriétés.

Les poudres existent sous trois états suivants : [2]

- Etat amorphe,
- Etat cristallisé,
- Etat intermédiaire.

Etat amorphe : absence d'organisation des molécules. Une poudre amorphe est constituée de particules tellement réduites (très fines).

Etat cristallin : organisation des molécules selon une structure cristalline bien déterminée.

Etat intermédiaire : est appelé aussi état semi cristallin ou état semi amorphe. C'est l'état où on peut avoir présence de structure cristalline à peu près partiellement détruite. C'est une organisation partielle des molécules qui définissent le cristal.

Une poudre est donc un ensemble de particules qui se caractérise par des propriétés cristallines, une solubilité, une teneur en eau, une masse volumique..

Sur le plan structural ce qui caractérise une poudre c'est la taille, la morphologie et la forme de ses particules, la masse volumique apparente ... Cette poudre se caractérise par un comportement in vitro entre autres l'écoulement, densification, acquisition de cohésion, comprimabilité, ...

Les particules qui constituent une poudre sont liées entre elles par différents types de forces ::

- **Forces de liaisons non matérielles :**

- Enchevêtrement
- Van Der Waals
- Électrostatique
- Isolant Frittage
- Conducteur

- **Forces de liaisons non matérielles :**

- Pont liquide
- Capillarité liquide
- pont solide
- Frittage (par fusion)

I.1.1. Propriétés des poudres :

Les poudres composant les médicaments doivent être strictement étudiées avant leur utilisation. Chaque matière a une fiche de spécification détaillée.

Dans la fabrication des formes sèches, les propriétés physicochimiques et les propriétés structurales doivent être rigoureusement connues.

I.1.1.1. Propriétés physicochimiques :

- Structure cristalline
- teneur en eau : eau de constitution, eau d'adsorption et eau libre.
- masse volumique

I.1.1.2. Propriétés structurales :

- forme des particules
- taille des particules
- masse volumique apparente
- surface spécifique

I.2 - Granulation des poudres : est un procédé d'agglomération de particules visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que celle des particules initiales.

Elle est l'un des procédés de fabrication très importants dans l'industrie pharmaceutique. C'est un mélange du principe actif avec des excipients en poudres qui se transforment à un mélange granulé homogène après une série de traitements, d'une sorte que la concentration du PA est la même dans tout le mélange. Il existe deux types de granulation : la granulation par voie sèche et la granulation par voie humide. [3]

I.2.1-Granulation par voie sèche : consiste en une compaction du mélange de poudres à très haute pression, de l'ordre de 50-80 MPa, suivie d'une réduction de taille par génération de force de cisaillement.

I.2.2-Granulation par voie humide : peut être séparée principalement en deux types de procédés de fabrication: par nucléation ou par procédé mécanique.

I.2.2.1- Nucléation : peut aussi être définie par l'attrition des particules par contact entre elles, parfois appelée comminution.

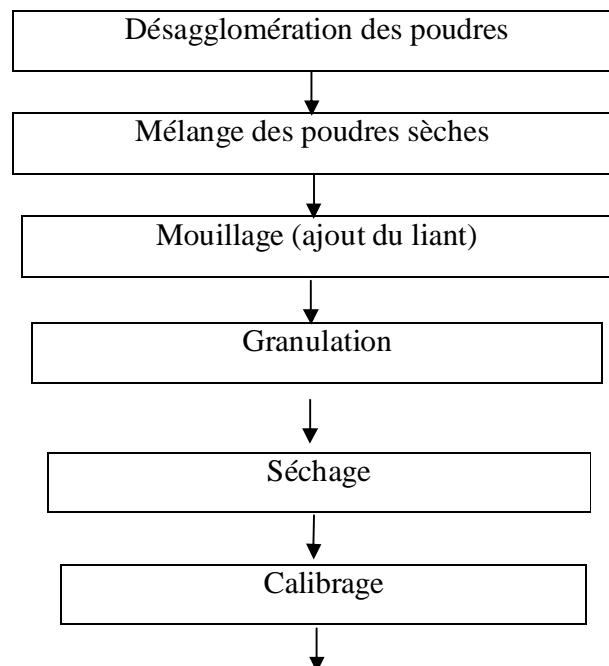
I.2.2.2- Granulation humide par procédé mécanique : est normalement effectuée par culbuteur, par agitateur ou encore par lit fluidisé en présence de solution liante. Les granulés obtenus par fluidisation sont en général de grandeur variable. Par la suite, ces particules sont séchées et éventuellement calibrées pour en obtenir un granulé homogène.

La granulation humide est couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour densifier et ajuster la granulométrie des mélanges pulvérulents afin notamment d'assurer une meilleure homogénéité et d'améliorer la capacité d'écoulement du produit lors de conditionnement primaire.

La granulation humide est une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion. Le schéma 01, présente les différentes étapes et opérations unitaires requises lors de l'exécution de procédé de fabrication par voie humide.

On distingue deux types de granulation humide : monophasique et polyphasique. Les étapes de fabrication sont distinctes et effectuées dans des appareillages et équipements différents dans le cas de la granulation polyphasique alors qu'elles sont plus ou moins simultanées et dans un seul et même appareil lors de la granulation monophasique.

Schéma 01 : procédé de fabrication par voie humide



I.2.3- Equipements de la granulation :

I.2.3.1-Equipements de granulation humide monophasique : le mélange, la granulation et le séchage se font dans un seul équipement qui réalise toutes les opérations MGS (voir fig. I-1). L'introduction de la solution liante dans le MGS se fait par une pompe de pulvérisation avec agitateur (fig.I.2). Le mouillage se fait à faible pression.

I.1.1.2 -Equipements de granulation humide polyphasique : est une chaine d'équipements composée par :

- un MG pour le mélange et la granulation (fig.I.3),
- un sécheur du granulé (fig. I.4),
- un calibre des particules (fig. I.5)



fig.I.2 : pompe de pulvérisation



fig. I.1 : MGS



Fig. I.4 : sécheur (LAF)



fig. I.3: mélangeur granulateur



Fig. I.5 : calibreur

I.2.4- Mise en œuvre de la granulation à voie humide : [4]

I.2.4.1- Mélange des MP : Le mélange des MP est une opération de base dans l'industrie pharmaceutique. Cette étape a pour but de répartir le PA et les excipients pour avoir une homogénéité du PF à partir des différents composés initiaux. Quel que soit le prélèvement on doit trouver les mêmes pourcentages MP constituant le mélange en tout point de ce dernier.

I.2.4.2- Préparation d'une solution de liant : généralement la solution de mouillage est composée d'un solvant, un ou des liants et un colorant. Elle se prépare dans une petite cuve en inox équipée d'un agitateur et d'une pompe de pulvérisation. Il faut respecter le temps d'agitation pour assurer une dissolution complète des liants et du colorant dans le solvant.

I.2.4.3- Mouillage : il s'agit de l'introduction de la solution de liant par spray, dans le MM, MG ou MGS contenant le pré-mélange (PA et excipients), en utilisant une pompe pulvérisatrice. La pression de mouillage et la position de spray doivent être contrôlés rigoureusement afin d'assurer le mouillage de tout le mélange d'une façon homogène.

I.2.4.4-Granulation : est une opération permettant la transformation des poudres en agglomérats solides de particules (granulés). Cette étape est composée de trois phases importantes :

- **Nucléation** : apparition du nucléi sous effet de la répartition du liant pour augmenter la liaison entre les particules et de l'agitation mécanique.
- **Transition** : phase de croissance contrôlée du grain.
- **Grossissement** : phase de réunion de plusieurs grains entre eux

I.2.4.5- Séchage : cette étape a pour but d'éliminer l'eau existant dans le mélange afin d'obtenir un produit sec.

Le séchage dépend de l'équipement utilisé. On distingue quatre types de séchage :

- Séchage par conduction,
- Séchage par convection,
- Séchage par rayonnement
- Séchage par chauffage électrique

Dans la fabrication des granulés, le séchage par convection qui est le plus répandu. Le mélange pourra être séché en plusieurs sortes :

- Séchage dans des MGS : dans ce cas le séchage se fait dans le même équipement où les autres opérations sont effectuées (fig I.1).
- Si le mélange, le malaxage et la granulation sont effectués dans un MG (fig. I.3), le granulé humide sera séché dans un LAF (fig.I.4) ou dans des étuves.

I.2.4.6-Calibrage : pour avoir des particules avec une granulométrie homogène.

I.2.4.7-Lubrification : l'ajout d'un lubrifiant est nécessaire. L'existence de ce dernier dans le produit facilite l'écoulement lors de conditionnement primaire.

I.2.5-Mécanisme de l'agglomération des particules : [5]

Pour comprendre le mécanisme de la granulation il est utile de considérer les forces donnant naissance à la cohésion de particules humides et les phénomènes d'adhésion et de cohésion.

- Adhésion : liaison des matières différentes
- Cohésion : liaison des matières identiques

Les formes pharmaceutiques unitaires sont hétérogènes et contiennent des poudres aux propriétés physiques différentes. Les liens doivent être formés entre des particules de poudre de sorte qu'elles adhèrent entre elles pour former des granulés et ces liens doivent être suffisamment forts pour empêcher la rupture des granulés au cours de séchage. L'amplitude de ces forces de liaison sont déterminées par :

- La taille des particules
- La forme des particules
- La densité des particules
- Pourcentages des composants

- **Taille des particules des différents composants** :

Plus les tailles des différentes particules sont proches, plus le mélange ne sera homogène. Donc il est nécessaire quelques fois de broyer et/ou tamiser les différents produits afin d'obtenir un produit homogène.

- **Densité des particules** :

Les particules dont la densité est importante tendent à se retrouver au fond du récipient. Inversement pour les particules peu denses qui tendent à se retrouver dessus.

La densité est une caractéristique difficilement changeable car dépend de la matière première. Si on a des densités qui sont très éloignées, on a un risque non négligeable de ségrégation des particules, et donc un mélange instable.

- **Forme des particules** :

Les particules se trouvent sous plusieurs formes ; sphères, cristaux, aiguille...

La géométrie et la surface de la particule influencent de nombreux paramètres physico-chimiques.

Cet état de surface va avoir une influence énorme sur trois éléments :

Solubilité : pour une même particule pour une géométrie différente, on aura une solubilité différente. De plus, la solubilité va avoir une relation avec la biodisponibilité (le devenir de la molécule active dans le corps).

Mouillabilité : c'est la caractéristique qui fait qu'une poudre va avoir une grande interaction avec son solvant. On met une poudre dans un solvant, soit elle se mouille complètement avec des tensions de surface qui sont très faible soit on va avoir une mauvaise mouillabilité et on va avoir un produit qui n'est pas très « copain » avec le solvant.

Adhérence : Si on a des particules sphériques elles ne vont pas avoir tendance à se coller tandis que si on a des particules plates avec des grandes surfaces, elles vont avoir tendance à se coller.

- **Pourcentage des composés dans le mélange :**

Il est difficile de mélanger des constituants dont certains constituent une très faible partie du mélange. Le composé présent en infime quantité doit être réparti dans toute la masse. On va mélanger entre eux les constituants des faibles % et on obtient un pré mélange et ensuite on peut le mélanger à une partie plus importante du mélange.

Ces quatre propriétés influencent la capacité d'écoulement des mélanges et l'uniformité des granulés obtenus. A la fin, le granulé qui sera conditionné dans des sachets, qui sont des doses unitaires pour le patient. Soit sur dosés ou sous dosés en PA ou autres excipients, ils peuvent être un danger pour le patient.

I.2.6- phénomène de ségrégation :

La ségrégation appelée aussi dé-mélange, est le processus inverse du mélange. Les phénomènes de ségrégation apparaissent dans un mélangeur quand des différences de propriétés entre les particules imposent un mouvement préférentiel de certaines d'entre elles dans une certaine partie du mélangeur. Les propriétés sont données par ordre décroissant suivant leur sensibilité au phénomène de ségrégation ;

- différence de taille des particules,
- différence de forme,
- différences de densité.

Chapitre II : Etude de problème d'homogénéité de TRIMEBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg

II.1- Présentation de TRIMEBUTINE –SAIDAL®

TRIMEBUTINE –SAIDAL® 74.4 mg est un granulé pour suspension buvable. Ce produit est un générique du DEBRIDAT®. Il est fabriqué et mis dans le marché des médicaments par le groupe pharmaceutique SAIDAL. Ce produit est un traitant symptomatique des :

- douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires,
- douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

La dénomination commune internationale du produit est la trimebutine. Il est conditionné dans des boîtes de trente sachets (fig. II.1).

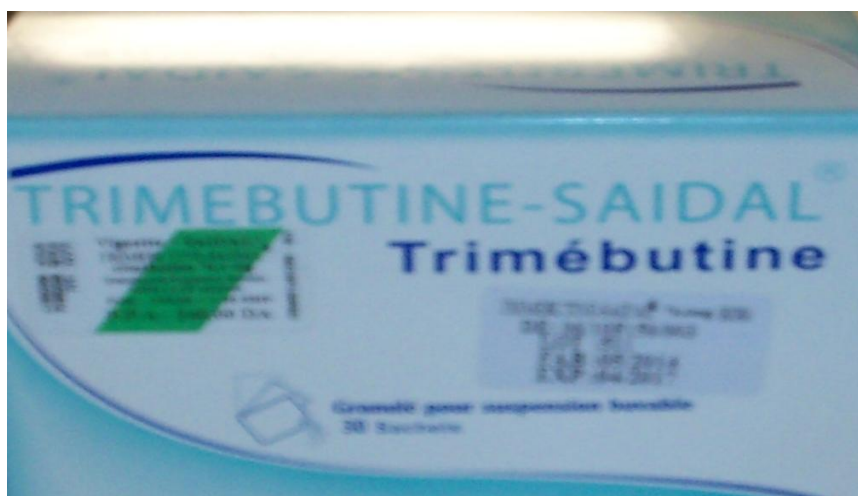


Fig. II.1 : TRIMZBUTINE-SAIDAL® 74.4 mg

De plus au dosage de 74.4 mg pour adultes, le groupe S Vidal a développé et mis dans le marché deux autres dosages de trimébutine : 24 mg et 12 mg destinés, respectivement, aux enfants et aux nourrissons, (voir fig. II.2 et fig. II.3). Les trois dosages sont à 100% remboursables.



Fig. II.2 : TRIMEBUTINE-SAIDAL® 24 mg



Fig. II.3 :TRIMEBUTINE -SAIDAL® 12 mg

II.2- Formule:

Nous présentons dans le tableau II.1 la composition d'un lot industriel de taille de 120 kg qui correspond à 1000 unité de vente (30 000 sachets de 4 g).

Tableau II.1 : formule d'un lot de 120 kg

Principe actif (Trimébutine base)	2..23 kg
Excipients :	
Gomme arabique	0.4558 kg
Gomme xanthane	0.695 kg
Aspartam	0.4078 kg
Polysorbate tween 80	0.2389 kg
Saccharose	110.34 kg
Silice colloïdale anhydre	0.0955 kg
Arôme orange	5.0179 kg
Jaune orangé s	0.00479 kg

II.3-Caractéristiques des MP :

II.3.1-Caractéristiques du principe actif : poudre blanche, cristalline, inodore très soluble dans le dichlorométhane, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau.

II.3.2- Caractérisation des excipients:

Gomme arabique : est presque complètement, mais très lentement soluble dans 2 fois sa masse d'eau (après 2 h environ) et ne laisse qu'un résidu minime de particules végétales. Le liquide obtenu est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide, faiblement acide au papier tournesol bleu. La gomme arabique est pratiquement insoluble dans l'alcool.

Gomme xanthane : poudre blanche à blanc-jaune, à écoulement fluide. Soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.

Polysorbate 80 : liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, jaunâtre ou jaune brun. Dispersible dans l'eau, l'éthanol anhydre, acétate d'éthyle et le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

Saccharose : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants incolores ou blanc ou sensiblement blanc. Très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool à 96%, pratiquement insolubles dans l'éthanol anhydre.

Silice colloïdal anhydre : poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, constituée de particules d'une taille voisine de 15 nm, pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique. La silice colloïdale anhydre se dissout dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

Jaune orangé S : poudre de teinte orangée rougeâtre, plus ou moins soutenue, à fluorescence brique vermillon en UV à 365 nm. La solution à 1‰ est orangé vif à pH 7 et à pH 10

Aspartam : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche légèrement hygroscopique. assez soluble à peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans l'hexane.

Arome orange poudre : poudre de couleur crème à forte odeur d'orange. Partiellement soluble dans l'eau.

Eau purifiée : liquide limpide, inodore et incolore d'une conductivité qui doit être $< 4.3 \mu\text{c}/\text{c}$

II.4-Validation de la méthode de contrôle :

Le but de la validation d'une méthode analytique est de démontrer qu'elle correspond à l'usage pour le quel elle est prévue. Il est nécessaire de valider la méthode de contrôle de produit fini avant de procéder à la fabrication.

Dans notre cas les paramètres à vérifier sont :

Spécificité

Linéarité

Exactitude

Fidélité

II.4.1-Matériel :

- HPLC,
- Balance analytique de grande précision étalonnée
- Verrerie et matériel de routine utilisé au laboratoire

II.4.2-Méthode :

II.4.2.1-Spécificité : une solution placebo a été préparée dans les mêmes conditions que celle décrite pour la solution à examiner, puis analysé par HPLC.

Le chromatogramme obtenu ne doit présenter aucun pic au temps de rétention correspondant au principe actif.

II.4.2.2-Linéarité : afin de vérifier la linéarité de la méthode de dosage, une gamme d'étalonnage a été préparée à différentes concentrations en principe actif triméthutine allant de 0.12 mg/ml à 0.18 mg/ml soit de 80% à 120% de l'intervalle de mesure, chaque solution est analysée sur 03 jours successifs.

La droite de régression linéaire est déterminée par la méthode des moindres carrés, avec :

X= concentration (mg/ml), Y=surface de pic

Le coefficient de corrélation (r) est calculé afin de définir si (r) est voisin de 1, ce qui caractérise une bonne corrélation entre la concentration et la surface de pic

II.4.2.3-Exactitude : est évaluée à l'aide des tests statistiques suivants :

- Homogénéité des variances
- Test de validité des moyennes
- Estimation du recouvrement moyen

II.4.2.4-Fidélité : est évaluée à deux niveaux :

- **Répétabilité** : elle permet de caractériser la variabilité de la méthode au cours de la journée, pour la vérifier une solution de la trimébutine de concentration de 0.15 mg/ml est analysée 07 fois durant la même journée et dans les mêmes conditions opératoires
- **Reproductibilité** : une solution de trimébutine d'une concentration de 0.15 mg/ml est analysée 07 fois sur 03 jours

II.5- Fabrication d'échelle industrielle : dans cette partie nous allons essayer de fabriquer avec deux types d'équipements différents afin de savoir si la cause du problème d'homogénéité n'est pas d'ordre technologique.

II.5.1- Granulation humide polyphasique : est la méthode avec laquelle le produit était enregistré.

II.5.1.1- Matériel :

- Balances étalonnées pour la pesée des MP
- Dessiccateur à IR METTLER TOLEDO LP 16
- Une bassine ou une petite cuve en inox avec agitateur pour la préparation de la solution de mouillage
- Un mélangeur granulateur à doubles pelles.
- Un Calibreur.
- Séchoir à lit d'air fluidisé
- Cuves de stockage et de transfert en inox avec un fond perforé
- Ensacheuse et encartonneuse
- Cloche sous vide.
- Balance analytique

II.5.1.2- Méthode :

La fabrication se fait sous environnement contrôlé avec des matériels et locaux conformes aux B P F. Ils doivent être validés et qualifiés. Les instruments de mesure de pression, de température, du débit des équipements de fabrication doivent être étalonnés.

Etape 0 : Pesée des matières

Peser exactement les quantités du PA et des excipients à mettre en œuvre.

Etape 1 : pré mélange 01

Dans le mélangeur granulateur, introduire le PA, le saccharose et l'aspartam puis laisser mélanger 10 à 15 minutes.

Etape 2 : préparation de la solution liante

Dans une cuve en acier inoxydable avec agitateur, dissoudre les liants et le colorant dans l'eau purifiée.

Etape 3 : Mouillage

Sur le pré mélange de l'étape 1 en rotation, incorporer la solution de l'étape 2 doucement.

Etape 4 : Granulation

Incorporer au mélange de l'étape 3 le stabilisant et l'arôme. Laisser granuler à faible rotation jusqu'à obtention d'un grain homogène.

Etape 5 : Séchage

Mettre le mélange granulé de l'étape 4 dans un plateau mobile avec tamis et le transférer dans le séchoir à lit LM où la température est fixée à 60°C jusqu'à l'obtention d'un taux d'humidité inférieur à 1,0 %.

Etape 6 : Calibrage

Calibrer la totalité du granulé sur une grille de 1 mm.

Etape 7 : mélange final

Introduire le mélange de base récupéré de l'étape 6 dans le mélangeur et ajouter le lubrifiant. Mettre le mélangeur en rotation et laisser sous agitation lente environ 30 minutes.

Etape 8 : Calibrage

Calibrer la totalité du granulé sur une grille de 1 mm.

Etape 9 : Transfert

Vidanger le mélangeur en mettant le produit fini dans des futs en inox.

Etape 10 : Conditionnement

Mise sous sachets thermo soudés. Au cours de l'opération, il sera nécessaire d'effectuer les contrôles de poids et d'étanchéité des sachets, en utilisant une balance analytique (fig. II.4) et une cloche sous vide (fig. II.5).

Mise sous étuis des sachets (étui de 30 sachets) et adjonction de la notice.



Fig. II.4 : balance analytique

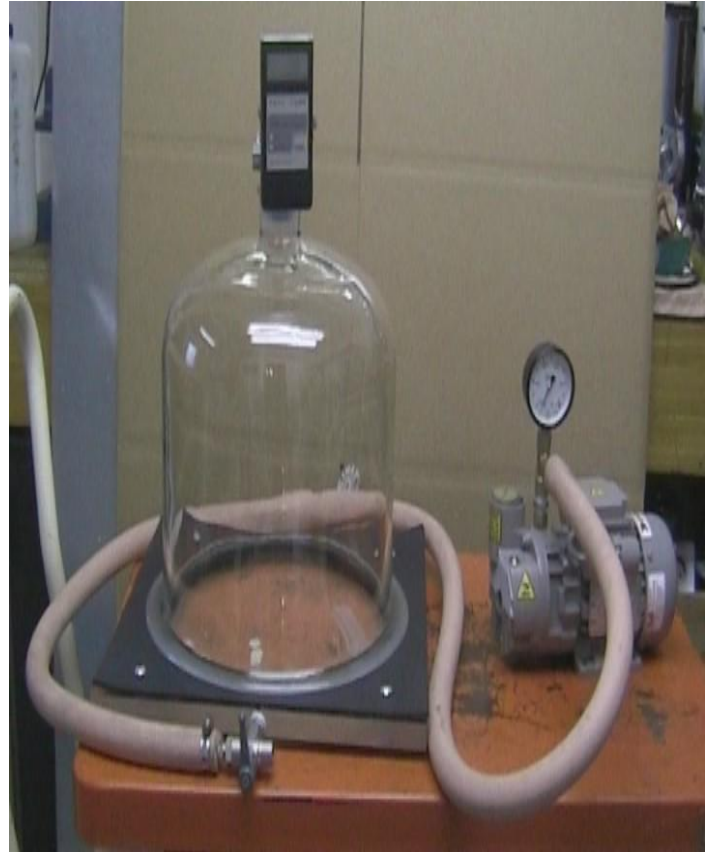


Fig. II.5 : cloche sous vide

Schéma de fabrication

Opération	Phase	Contrôles
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Pesée des matières premières</div>	0	Conformités des MP- propreté des locaux, matériel et équipements - étalonnage des balances –les pesée.
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Pré mélange 1</div>	1	Homogénéité et durée des mélanges.
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Préparation de la solution liante</div>	2	Dissolution totale des poudres dans le solvant et durée de la dissolution.
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Mouillage</div>	3	Position du spray et débit de mouillage - débit de mouillage
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Granulation</div>	4	Temps de mélange
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Séchage</div>	5	Temps de séchage – T° de séchage – homogénéité du grain – taux d’humidité du granulé.
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Calibrage</div>	6	Ouverture du tamis 1 mm
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Mélange final</div>	7	Homogénéité du mélange – temps de mélange – taux d’humidité
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Calibrage</div>	8	Ouverture du tamis 1 mm
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Transfert</div>	9	Pesée du produit granulé – propreté des futs de stockage.
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Conditionnement</div>	10	Propreté des équipements - formats et poinçons – poids des sachets chaque 30 minutes (le poids doit être 4.00 ±7.5% g) - l’étanchéité toutes les 30 dans la cloche sous vide à bain coloré.

II.5.2- Granulation humide monophasique :

II.5.2.1-Matériel :

- Balances étalonnées
- Tamiseur
- Une petite cuve en inox liée à une pompe de pulvérisation
- Un mélangeur-granulateur-sécheur (MGS)
- Mélangeur en V
- Dessiccateur à IR METTLER TOLEDO LP 16
- Ensacheuse et encartonneuse
- Cloche sous vide.
- Balance analytique

II.5.2.2-Méthode :

- Peser soigneusement les MP, en vérifiant les bulletins d'analyse internes de chaque matière et les certificats délivrés par le fournisseur .Avant de commencer la pesée un contrôle visuel strict doit être effectué sur chaque MP.
- Tamiser les MP et les quantités rejetées lors du tamisage doivent être remplacées.
- Introduire soigneusement les matières premières dans le MGS en respectant l'ordre.
- Préparer la solution liante
- Mouiller avec la pompe de pulvérisation
- Transférer le produit lorsque l'humidité sera inférieure à 1% vers un mélangeur V.
- Ajouter la silice colloïdale et laisser en rotation pendant 30 min

II.6-Essai d'échelle laboratoire :

II.6.1-Matériel :

- Balances
- Etuve
- Calibreur
- Petit mélangeur
- Plateau en inox
- tamiseur,
- grille de tamisage de 1 mm de diamètre
- grille de tamisage de 0.8 mm de diamètre
- compresseur d'air

II.6.2-Méthode :

a)-Tamisage de saccharose : le saccharose utilisé est le sucre de table (alimentaire) avec une

granulométrie déterminée par le fournisseur CEVITAL (voir le bulletin d'analyse dans l'annex), mais nous avons besoin ici à un saccharose homogène.

- Tamiser en utilisant la grille de 1 mm dans le tamiseur. Le sucre qui traverse (passe) la grille est de diamètre < 1 mm.
- Changer la grille de 1 mm par la grille de 0.8 mm
- Introduire le saccharose de diamètre < 1 mm et tamiser
- Le saccharose retenu par la grille de 08 mm est de diamètre varie entre 08 à 1 mm. C'est le saccharose voulu.

b)- Pesée des MP :

Suivant la formule donnée dans le tableau III.9, peser soigneusement les MP pour le produit (taille de lot est de 05 kg).

Tableau II.2: formule de fabrication de 05. kg

Désignation	Quantité (kg)
Trimébutine base	0,093
Saccharose (*)	4,62
Aspartam	0.017
Arome orange	0.21
Gomme xanthane	0.029
Gomme arabique	0.019
Jaune orangé S	0.0002
Polysorbate tween 80	0.01
Silice colloïdale	0.004
Eau purifiée (**)	0.093

(*) : Est le saccharose tamisé (08 <d<1 mm)

(**) : Quantité d'eau est modifiée 0.093 litres au lieu de 0.075 litres

c)-Fabrication du produit :

Pré mélange 1 : mélange à sec le saccharose, l'aspartam et la trimébutine base pendant 20 minutes puis prélever un échantillon pour analyse pour vérifier si le problème ne se pose pas dans cette étape.

Préparation de la solution des liants : dissoudre la gomme arabique, polysorbate tween 80 et le jaune orangé S dans l'eau purifiée. Laisser en agitation jusqu'à dissolution totale des liants et de colorant.

Mouillage : mouiller le pré mélange 1 contenant le saccharose, le PA et l'aspartam par la solution liante.

Granulation ; ajouter l'arome orange poudre et la gomme xanthane et laisser granuler en mettant le mélangeur à faible vitesse de rotation.

Séchage ; répartir en couche mince le mélange dans un plateau en inox perforé. Mettre le plateau sur une source d'air comprimé (20°C à 25°C) pendant 30 min. Introduire le plateau dans l'étuve pour séchage définitif à 60°C. Contrôler l'humidité du mélange (H doit être inférieure à 1 %).

Calibrage : calibrer le granulé sec à 1 mm

Lubrification : introduire le mélange dans le mélangeur puis ajouter la silice colloïdale anhydre. Laisser se mélanger pendant 30 min

Calibrage : refaire le calibrage à 1 mm.

Echantillonnage : prélever des échantillons de produit vrac pour analyse.

II.7- Contrôle de PF :

- Le lot d'échelle industrielle obtenue par granulation humide polyphasique
- Le lot d'échelle industrielle obtenu par granulation humide monophasique
- Lot de 5 kg d'échelle laboratoire ; pré mélange et PF (pour le pré mélange on contrôle que le PA).

Tableau II.3 : méthode de contrôle de chaque paramètre

Contrôle	Méthode
Aspect	Contrôle physique
pH	Potentiomètre
Identification	HPLC
Jaune orangé S	CCM
Aspartam	CCM
Dosage	HPLC

II.7.1- contrôle de l'aspect : le contenu d'un sachet ou environ 4,00 g est dispersé dans 50 ml d'eau purifiée. La suspension obtenue doit être opalescente de couleur orangée et à odeur d'orange.

II.7.2-Détermination du pH : Le pH est déterminé sur la solution reconstituée précédemment. Il doit être entre 5,5 et 7,5.

II.7.3- Identification et dosage de trimébutine base: est identifiée lors du dosage de sorte que les temps de rétention obtenus sur les témoins et les solutions d'essai sont comparables.

II.7.3.1-Matériel :

- **Chromatographie liquide haute pression :**

Colonne ;

Type de colonne : Merck Lichrospher 60 RP Select B ou équivalent C18.

Longueur : 125 mm

Diamètre intérieur : 4 mm

Granulométrie : 5 microns

Phase mobile :

Mélange tampon phosphate / acétonitrile (70 / 30) (V/V)

Tampon phosphate

Solution aqueuse de phosphate monopotassique 0,05 M soit 6,8 g de KH_2PO_4 /additionnée de 1,8 ml d'acide phosphorique à 85 % par litre de solution.

II.7.3.2-Méthode :

- **Préparation des solutions des témoins « T₁, T₂ et T₃ » :** dans 3 fioles jaugées de 100 ml, placer respectivement des prises d'essai de trimébutine de référence, exactement pesées, voisines de 60, 75 et 90 mg. Dissoudre et ajuster au volume avec l'acétonitrile. Homogénéiser puis diluer ces 3 solutions au 1/5^e dans l'acide chlorhydrique 0,1 N (10 ml q.s.p. 50 ml). Soient les solutions T₁, T₂ et T₃ de titre théorique 120, 150 et 180 mcg /ml.

- **Préparation de la solution d'échantillon « E » :** placer une prise d'essai exactement pesée voisine de 4,00 g en fiole jaugée de 100 ml. Ajouter 80 ml d'acétonitrile et maintenir sous agitation magnétique 15 mn. Ajuster au volume avec le même solvant, homogénéiser, laisser décanter. Prélever 10 ml de surnageant, le placer en fiole jaugée de 50 ml et ajuster au volume avec l'acide chlorhydrique 0,1 N. Homogénéiser. Soit la solution E de titre théorique 150 mcg / ml.

- **Injection :** 10 µl des solutions T₁, T₂, T₃ et E.

- **Caractéristiques du chromatogramme :** Solvant # 0,5 min et Trimébutine # 4 min. La teneur en trimébutine pour masse de 4 g doit être comprise entre 68,82 mg et 79,98 mg (74,40 mg ± 7,5 %).

$$T = \frac{A_E}{A_S} \times \frac{P_{ES}}{P_{EE}} \times PM \times t$$

Avec :

A_E : Surface des pics de la solution à examiner.

A_S : Surface des pics de la solution standard.

P_{ES} : Prise d'essai du standard.

P_{EE} : Prise d'essai de la solution à examiner.

PM : Poids moyen d'un sachet.

t : Titre de la matière première.

II.7.4- Identification du colorant :

II.7.4.1-Matériel :

- **Chromatographie sur couche mince ;**

Support : plaque de gel de silice Merck 5715 ou équivalent, épaisseur 0,25 mm.

Solvant : butanol - méthanol - eau - ammoniacque (50/50/25/10) (V/V/V/V).

Révélateur : lumière du jour.

II.7.4.2- Méthode :

- **Préparation du témoin « T »** : 32 mg du colorant dans l'alcool (q.s.p.100 ml)
- **Préparation de la solution « E »** : placer une prise d'essai voisine de 8 g dans un bécher, ajouter environ 20 ml d'eau chaude et 2 à 3 g d'alumine (oxyde d'aluminium activé acide). Agiter quelques minutes. Laisser décanter. Eliminer le surnageant. Répéter l'épuisement à l'eau chaude de façon à éliminer le sucre.
Filtrer la suspension sur un creuset filtrant ou sur un filtre de fibre de verre Whatman GFD ou équivalent.
Après élimination de l'eau, déluer le colorant fixé sur l'alumine par un mélange alcool - ammoniacque (60 : 40).
Concentrer le filtrat par évaporation sous vide, conserver environ 1 ml : solution E.
- **Dépôts** : 20 μ l des solutions T et E.

Après migration et séchage de la plaque, on doit observer dans le chromatogramme des solutions T et E une tache jaune à Rf voisin de 0,8 (le colorant).

II.7.5-Identification d'aspartam ;

II.7.5.1-Matériel :

- **Chromatographie sur couche mince :**

Support : plaque de gel de silice Merck 5715 ou équivalent, épaisseur 0,25 mm.

Solvant : chloroforme - méthanol - acide formique - eau (64 /30 / 4 / 2) (V/V/V/V).

Révélateurs :

- U.V. 254 nm et 366 nm
- Réactif A : tampon phosphate pH 7,4 (KH₂PO₄ 0,2 M : 25 ml et NaOH 0,1 N : 39 ml)
- Réactif B : solution de fluorescamine à 0,005 % (M/M) dans l'acétone (préparé extemporanément).

II.7.5.2- Méthode :

- **Préparation de la solution témoin « T » :** dissoudre 30 mg d'aspartam de référence dans l'eau purifiée (qsp 25 ml)
- **Préparation de la solution à examiner « E » :** sur une prise d'essai d'environ 8,00 g, ajouter 25 ml d'eau purifiée et homogénéiser.
- **Dépôt :** 10 µl des solutions T et E
- **Observations :** après migration et séchage de la plaque, le chromatogramme de la

solution d'essai présente sous UV à 254 nm, une zone d'absorption de fluorescence à Rf # 0,9 correspondant à la trimébutine.

Pulvériser le réactif A, sécher la plaque, puis pulvériser le réactif B et sécher la plaque.

Le chromatogramme de la solution d'essai présente sous UV à 366 nm, une zone de fluorescence à Rf # 0,8 comparable à celle de la solution témoin d'édulcorant.

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1-Résultats d'analyse des MP :

III.1.1-Trimébutine -Base : [6]

Tests	Normes	résultats
Aspect	Poudre blanche, cristalline, inodore.	conforme
Solubilité à 20°C	Très soluble dans le dichlorométhane, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau.	Conforme
Point de fusion	78°C à 83°C	81,4°C
Spectrophotométrie d'absorption UV	Le spectre obtenu doit être comparable à celui de la substance de référence.	Conforme
Spectrophotométrie d'absorption IR.	Le spectre obtenu doit être comparable à celui de la substance de référence	Conforme
Chromatographie sur couche mince.	La solution E doit avoir un $R_f = 0,7$ comparable à celui de la solution T (Trimébutine), noter la présence éventuelle de taches parasites	Conforme
Coloration	à 380 nm, $D_o \leq 0,15$	0,042
Perte à la dessiccation	$\leq 0,5\%$	0,209%
Teneur en eau	$\leq 1,0\%$	0,2016%
Cendres sulfuriques	$\leq 0,10\%$	0,00%
Métaux lourds	≤ 20 ppm	<20 ppm
Recherche des impuretés par CCM	Les taches correspondantes aux impuretés éventuellement présentes dans le chromatogramme de la solution à examiner ne doivent pas être plus importantes en intensité que celles présentes dans le chromatogramme de la solution témoin T2.	/
Dosage : titrage par l'acide perchlorique 0,1 N	98,5 % - 101,0 %	99,55%

III.1.2- Gomme arabique : [7]

Tests	Normes	Résultats
Caractères :	La gomme arabique est presque complètement, mais très lentement soluble dans 2 fois sa masse d'eau (après 2 h environ) et ne laisse qu'un résidu minime de particules végétales. Le liquide obtenu est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide, faiblement acide au papier tournesol bleu. La gomme arabique est pratiquement insoluble dans l'alcool	Conforme
<u>Identifications :</u>		
A	La gomme arabique est constituée par des masses (larmes) sphéroïdales, ovales ou réniformes, d'un diamètre de 1 cm à 3 cm environ, blanc-jaune, jaunes ou faiblement ambrées, teintées quelquefois en rose, friables, opaques, à surface fréquemment crevassée, se brisant facilement en fragments à cassure conchoïdale, anguleux, irréguliers, blanchâtres ou légèrement jaunâtres, d'éclat vitreux et transparent. Les larmes entières présentent parfois en leur centre une petite cavité.	Conforme
B	La poudre est blanche ou blanc-jaune, La poudre présente des fragments anguleux, irréguliers, incolores et transparents. Seules des traces d'amidon ou de tissus végétaux sont visibles. La poudre ne contient pas de membrane stratifiée, La poudre ne contient pas de membrane stratifiée.	Conforme
C : CCM	Le chromatogramme obtenu de la solution à examiner présente 3 bandes dues au galactose, à l'arabinose et au rhamnus. Il n'apparaît pas d'autres bandes importantes en particulier dans la partie supérieure du chromatogramme.	Conforme
D	Formation d'un gel blanc consistant. Après ajout d'eau R. Le mélange redevient fluide.	conforme
<u>Essais :</u>		
Matières insolubles	≤ 0,5 %	0,073%
Glucose et fructose	Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande grise ni de bande vert-gris entre le galactose et l'arabinose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	Conforme
Amidon, dextrine et agar-agar	Pas de coloration bleue ou brun-rouge	Conforme

Gomme de sterculia	A- le volume du gel qui peut se former n'est pas supérieur à 1,5 ml B- le virage ne nécessite pas plus de 5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M.	1,2 ml 3,6 ml
Tanins	Il se forme un précipité gélatineux mais ni le précipité ni le liquide ne sont coloré en bleu foncé.	Conforme Conforme
Gomme adragante (CCM)	Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande gris-vert à gris-jaune correspondant à la bande de la xylose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	
Perte à la dessiccation	≤ 15,0 %	6,41%
Cendres totales	≤ 4,0 %	3,20%

III.1.3- Gomme xanthane : [8]

Tests	Normes	Résultats
<u>Caractères :</u>		
Aspect	Poudre blanche à blanc-jaune, à écoulement fluide.	Conforme
Solubilité	Soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.	Conforme
<u>Idendificaion:</u>		
A.	Il apparait une turbidité blanche dans la solution d'hydroxyde de baryum.	Conforme
B.	Il ne se forme pas de gel	Conforme
<u>ESSAIS :</u>		
Détermination du pH	6,0 – 8,0	7,36
Viscosité à 24 ± 1°C	≥ 600 mPa·s	1500 mPa·s
2-Propanol (CPG)	≤ 750 ppm	467 ppm
Autres polysides par (CCM)	Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux bandes correspondant aux bandes dues au glucose et au mannose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. il peut en outre présenter une bande rougeâtre et deux bandes gris-bleu de faible intensité juste au dessus de la ligne de départ. une ou deux bandes gris-bleu peuvent également être visibles dans le quart supérieur du chromatogramme. Aucune autre bande n'est détectée.	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 15,0 %	7,62%
Cendres totales	6,5 % - 16,0 %	6,92%
<u>DOSAGE :</u> par UV-Visible	≥ 1,5 % d'acide pyruvique.	4,68%

III.1.4-Polysorbate tween 80 : [9]

Tests	Normes	Résultats
Caractères :		
Aspect	Liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, jaunâtre ou jaune brun.	Conforme
Solubilité	Dispersible dans l'eau, l'éthanol anhydre, acétate d'éthyle et le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.	Conforme
Densité	≈ 1.10	1,074
Viscosité mPa.s à 25 °C	≈ 400	423
Identifications :		
1)- identification :A,D		
2)- identification : B, C, D, E		
A-Spectrophotométrie (IR)	Comparable au spectre de référence de la Ph.Eur.	Conforme
B-Indice d'hydroxyle	65 à 80	68,97
C-Indice de saponification	45 à 55	48,04
D-Composition en acide gras.	(voir essais)	Conforme
E-réaction de coloration	3 solutions deviennent bleues	Conforme
Essais :		
Indice d'acide	≤ 2.0	0,72
Indice d'hydroxyle	65 à 80	68,97
Indice de peroxyde	Au maximum 10.0	4,4
Indice de saponification	45 à 55	48,04
- Acide myristique	≤ 5,0%	1,9%
- Acide palmitique	≤ 16,0 %	11,4%
- Acide palmitoléique	≤ 8,0%	5,8%
- Acide stéarique	≤ 6,0 %	5,1%
- Acide oléique	≥ 58,0 %	69,7%
- Acide linoléique	≤ 18,0 %	/
- Acide linoléique	≤ 4,0 %	/
Oxyde d'éthylène	≤ 1 ppm	0,15 ppm
Oxyde de dioxane	≤ 10 ppm	3,11 ppm
Métaux lourds	≤ 10 ppm	Conforme
Eau	≤ 3,0 %	2,295%
Cendres totales	≤ 0,25 %	0,023%

III.1.5-Saccharose : [10]

Tests	Normes	Résultats
Caractères :		
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.	Conforme
Solubilité	Très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 % et pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.	Conforme
Identification :		
Première identification : A		
Seconde identification : B, C		
A. Spectrophotomètre I.R.	Comparable au spectre de référence.	Conforme
B. CCM	La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).	Conforme
C-Réaction colorée	Il se forme immédiatement un précipité orangé	Conforme
Essais :		
Aspect de la solution	La solution S est limpide.	Conforme
Conductivité	$\leq 35 \mu\text{S/cm}$	17,3 $\mu\text{S/cm}$
Pouvoir rotatoire spécifique	+ 66,3 à + 67,0	+ 66,47°
Indice de couleur	≤ 45	Conforme
Dextrines	La solution reste jaune	Conforme
Sucres réducteurs	Pas de disparition complète de la couleur bleue	Conforme
Sulfites (exprimés en SO ₂)	$\leq 10 \text{ ppm.}$	Conforme
Plomb	$\leq 0,5 \text{ ppm.}$	Conforme
Perte à la dessiccation.	$\leq 0,1 \text{ \%}$.	/ 0,029%

III.1.6- Jaune Orangé S : [11]

Tests	Normes	Résultats
<u>Caractères :</u>		
Aspect	Poudre de teinte orangée rougeâtre plus ou moins soutenue	Conforme
Solubilité :		
Eau	Pas de dépôt appréciable	Conforme
Ether	≤ 02 mg	1,9 mg
<u>Identifications :</u>		
A- Réaction avec les acides forts	Coloration sensiblement inchangée	Conforme
B- Oxydant et réducteurs :		
- Chlorure stanneux	Coloration inchangée immédiatement mais décoloration dans les 2 min	Conforme
- Perborate de sodium	Orangé plus foncé	Conforme
- Acide ascorbique	Coloration inchangée	Conforme
<u>ESSAIS :</u>		
C.C.M	La migration doit être la même pour l'essai et pour le jaune orangé S SCR fr.	Conforme
Spectrophotométrie UV	La courbe d'absorption devra présentée un ressaut vers 400 nm	Conforme
<u>Dosage</u> : d'hydroxy -2 (sulfonato- 4 phénylazo)-1 naphtalènesulfonate-6 disodique (1)	≥85%	118,97 %

III.1.7- Aspartam : [12]

Tests	Normes	Résultats
<u>Caractères :</u>		
Aspect	Poudre blanche, inodore, cristalline, ayant un gout sucré.	Conforme
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool.	Conforme
Point de fusion	Environ 246°C	242,1°C
pH de la solution	Environ 5	5,24
<u>Identification :</u>		
Spectrophotométrie IR (sur une matière non desséché)	Le spectre de la substance à examiner obtenu par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge est identique au spectre de référence	Conforme
<u>Essais :</u>		
Transmittance	$\geq 95 \%$	96,76%
Absorbance	$\leq 0,022$	0,0143
Pouvoir rotatoire spécifique	+ 14,5° à + 16,5°	+ 14,87°
Perte à la dessiccation	$\leq 4,5 \%$	2,52%
Cendres sulfuriques	$\leq 0,2 \%$	0,05%
Métaux lourds	$\leq 10 \text{ ppm}$	Conforme
Limite de 5-benzyl-3,6-dioxo- 2-piperazineacetic acid (HPLC)	$\leq 1,5 \%$	/
Pureté chromatographique (HPLC)	$\leq 2 \%$	/
<u>Dosage :</u> (par titrimétrie)	98,0 % - 102,0 %	99,51%

III.1.8-Eau purifiée : [13]

Tests	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	liquide limpide, inodore et incolore	Conforme
Essais : Conductivité	$\leq 4,3 \mu\text{S cm}^{-1}$	4,20 $\mu\text{S cm}^{-1}$
Nitrates	S'il apparaît une coloration bleue ; celle-ci n'est pas plus intense que celle du témoin ($\leq 0,2$ ppm)	Conforme
Métaux lourds	$\leq 0,1$ ppm	Conforme
Substances oxydables	La solution reste légèrement colorée en rose.	Conforme

III.1.9- Arome orange : [14]

Tests	Normes	Résultats
Caractères : Aspect	Poudre de couleur crème à forte odeur d'orange	Conforme
Solubilité	Partiellement soluble dans l'eau	Conforme
Identifications: Maltodextrines	Il se développe une coloration rouge violacée	Conforme
Huile essentielle d'orange par CPG	Le chromatogramme obtenu présente des pics caractéristiques et compatibles à celui de l'essence d'orange	Conforme
Essais ; Teneur en eau	La teneur en eau n'est supérieure à 8,0%	2,73%
Cendres totales	Le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 2,0%	0,029%
Arsenic (procédé A)	≤ 10 ppm	Conforme
Métaux lourds	≤ 30 ppm	Conforme

III.1.10-Silice colloïdale anhydre : [15]

Tests	Normes	Résultats
<u>Caractères ;</u>		
Aspect	Poudre amorphe, légère, fine, blanche.	Conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique ; soluble dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.	Conforme
<u>Identification :</u>		
Réaction des silicates	Il se forme un anneau blanc	Conforme
<u>Essais :</u>		
pH	3,5 à 5,5	4,67
Chlorures	≤250 ppm	Conforme
Métaux lourds	≤ 25 ppm	Conforme
Perte à la calcination	≤ 5%	3,095
<u>Dosage :</u>		
Déterminé sur la substance calcinée	99,0 % - 100,5 %	99,17

Les matières premières sont conformes aux normes .Elles sont donc valables de les utiliser pour la fabrication de la TRIMEBUTINE-SAIDAL®.

III.2 - Résultats de validation de la méthode d'analyse du produit :

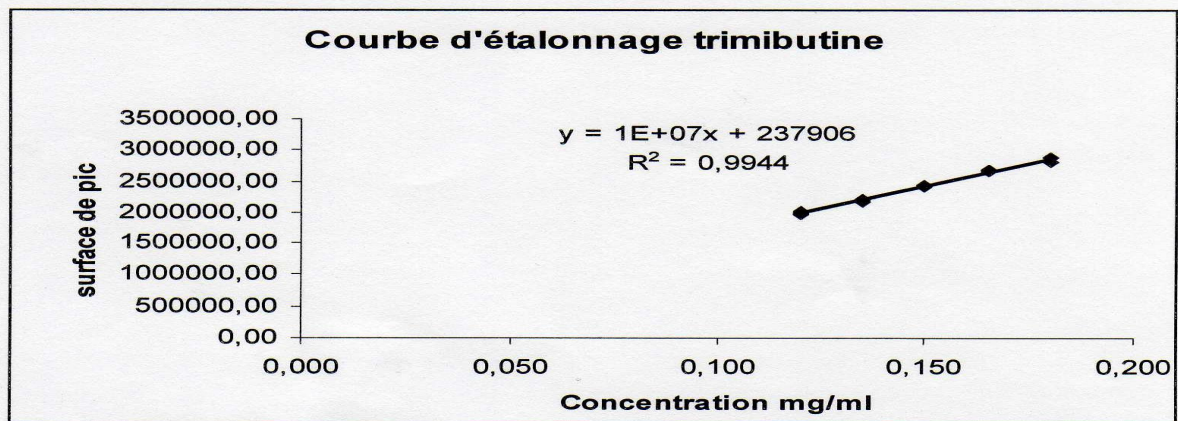
III.2.1- Spécificité : le chromatogramme obtenu ne présente aucun pic au temps de rétention correspondant au principe actif « trimébutine base ».

III.2.2-Linéarité :

Tableau III.1: données brutes obtenues par trois séries de dosage.

Essai	Gamme	Concentrations (mg/ml)	Surface de pic
01 02 03	80%	0,120 0,120 0,120	1976069,00 2010487,00 1998133,00
01 02 03	90%	0,135 0,135 0,135	2180000,00 2223894,00 2200000,00
01 02 03	100%	0,150 0,150 0,150	2416736,00 2419740,00 2436260,00
01 02 03	110%	0,165 0,165 0,165	2679965,00 2656556,00 2668637,00
01 02 03	120%	0,180 0,180 0,180	2892272,00 2806053,00 2872614,00

III.2.2.1-Droite de régression linéaire :



Pente (b) = 14608364

Ordonnées à l'origine (a) = 237906

Coefficient de corrélation (r)= 0,9972

Coefficient de régression (r^2)= 0,9944

L'équation de la droite de régression :

$$Y=14608364 X+237906$$

III.2.2.2- Comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0 :

Ordonnée à l'origine (a)= 237906

N= 15

$C_{\text{calculé}} = 5,19$

L'ordonnée à l'origine de la droite de régression est significativement différente de zéro.

III.2.2.3- Test d'homogénéité des variances :

$S^2_{\text{max}} = 2041753274$

Somme des variances = 3076257112

$C_{\text{calculé}} = 0,6637$

K (nbre essais) = 5

N (nbre répétition par essai) = 3

L'analyse de l'homogénéité des variances à chaque concentration démontre que l'ensemble des variances des différents groupes peut être considéré comme homogène au risque 5%

$$C_{\text{calculé}} = 0,66 < C_{\text{théorique \%}} = 0,68$$

III.2.2.4- Test d'existence d'une pente significative :

Tableau III.2: paramètres exprimant la pente significative

	DDL	Somme des carrés	Variance	F ₁ calculé
Variation totale	14	1448519284533		2329,08
Variation due à la régression	1	1440479104257	1440479104257	
Variation résiduelle	13	8040180276	61845406	

F₁ calculé étant significatif, on conclut à l'existence d'une pente, donc à une dépendance linéaire au seuil de probabilité p=99%.

$$F_{1 \text{ calculé}} = 232908 > F_{1 \text{ théorique } 1\%} = 9,07$$

III.2.2.5 -Test de validité de la droite de régression :

Tableau III.3-: données de validation de la droite de régression

Source de variation	DDI	Somme des carrés	Variance	F ₂ calculé
Erreur expérimentale	10	6152514224	615251422	1,02
Erreur de la régression	3	1887666052	629222017	

L'ajustement est considéré comme valide au seuil de probabilité p=95%

$$F_{2 \text{ calculé}} = 1,02 < F_{\text{théorique } 5\%} = 3,71$$

III.2.3-Exactitude :

III.2.3.1-Homogénéité des variances :

$$S2_{\text{max}} = 2,3937$$

$$\text{Somme des variances} = 4,7193$$

$$C_{\text{calculé}} = 0,5072$$

$$C_{\text{théorique } 5\%} = 0,68$$

$$C_{\text{théorique } 1\%} = 0,79$$

III.2.3.2-Test de validité des moyennes :

Tableau III.4: résultats de validation des moyennes

	DDL	Somme des carrés	variance	F _{1calculé}	F _{1théo5%}	F _{1théo1%}	Conclusion
Variation totale	14	43,57254	3,11232	4,62	3,48	5,55	Valide au risque 5%
Variation intragroupe	10	9,43863	0,94386				
Variation intergroupes	4	34,13391	8,53348				

III.2.3.3-Estimation du recouvrement moyen :

- Recouvrement moyen = 100,406
- Intervalle de confiance = 99,43 à 101,38

Les limites de confiance sont comprises entre 80% et 120 % pour l'ensemble des niveaux de concentration.

III.2.4-Fidélité :

III.2.4.1- Répétabilité :

Tableau III.5 : données brutes obtenues par le dosage de 07 solutions de trimébutine d'une concentration de 0.150 mg/ml.

Essai	1	2	3	4	5	6	7
Concentration (mg/ml)	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150	0,150
Surface de pic	2388489	2483604	2493194	2514777	2429200	2416736	2419740

III.2.4.2-Reproductibilité : les résultats obtenues de dosage des 03 séries de 07 solutions trimébutine d'une concentration de 0.150 mg /ml sont donnés dans le tableau III.6.

III.2.4.2.1-Homogénéité des variances :

$$S^2_{\max} = 2306894007,6263$$

$$\text{Somme des variances} = 5523805180,0853$$

$$C \text{ calculé} = 0,4176$$

$$N \text{ (nbre de répétition par essai)} = 3$$

$$N \text{ (nb répétition par essai)} = 7$$

$$C \text{ théorique } 5\% = 0,68$$

$C_{\text{théorique 1\%}} = 0,76$

Conclusion : Valide au risque 5%

$C_{\text{calculé}}$ est inférieur à la valeur critique de la table au seuil 5% ; le test de Cochran n'est pas significatif ; l'ensemble des variances peut être considéré comme homogène.

Tableau III.6 : données brutes obtenues du dosage des 03 séries de 07 solutions TRIMEBUTINE d'une concentration de 0.150 mg/ml

Essais	Densité optique		
	J	J+1	J+2
1	2388489	2436260	2351977
2	2483604	2474026	2346870
3	2493194	2547029	2414826
4	2514777	2542292	2401228
5	2429200	2545757	2463502
6	2416736	2565229	2475238
7	2419740	2533888	2483035

III.2.4.2.2-Variances de répétabilité, intergroupes et de reproductibilité :

Variances de répétabilité = 1841268393

Variance intergroupes = 2577971327

Variance de reproductibilité = 4419239721

Moyenne générale = 2092751,16

CV répétabilité = 2,05

CV reproductibilité = 3,18

III.2.5 : résultats d'analyse de la spécialité : sont présentés dans le tableau III.7 et les chromatogrammes sont donnés dans l'annexe.

Tableau III .7 : Teneur en trimébutine dans la spécialité

Echantillon	Date de contrôle	Teneur en trimébutine base dans la spécialité (mg)	Normes (mg)
01	14/05/2015	75.435	68.82 à 79.98
02	14/05/2015	77.550	
03	24/05/2015	72.364	

Suite aux résultats obtenus des tests de validation spécialité, on peut conclure que la méthode de contrôle de la trimébutine base dans le produit fini TRIMEBUTINE-SAIDAL® granulé pour suspension buvable dosé à 74,4 mg est valide.

III.3. Résultats de granulation humide polyphasique :

Tableau III.8 : résultats d'analyse de la trimebutine obtenu par granulation polyphasique

N° de lot	d ₁ (mg)	d ₂ (mg)	d ₃ (mg)	Normes (mg)
01	75.125	94.845	78.22	68,82 à 79,98
02	84.02	81.452	71.96	
03	85.224	110.56	83.015	
04	66.406	82.170	76.94	

Taille du lot : 120 kg

d₁ : teneur en trimebutine base dans le 1^{er} prélèvement

d₂ : teneur en trimebutine base dans le 2^{ème} prélèvement

d₃ : teneur en trimebutine base dans le 3^{ème} prélèvement

III.3.1-Analyse des résultats :

III.3.1.1-Concentration moyenne en PA :

$$D_{\text{moy}} = (1/n) \sum_{i=1}^n D_i$$

$$\text{Avec : } D_i = (1/n) \times \sum_{i=1}^n d_i$$

III.3.1.2-Ecart type :

$$\sigma = \left[\sqrt{(1/n) \sum (D_i - D_{\text{moy}})^2} \right]$$

III.3.1.3-Coefficient de variation :

$$Cv = \sigma \times (100 / D_{\text{moy}})$$

L'analyse des résultats obtenus (voir tableau III.9) montre que la trimébutine est totalement instable dans le PF.

Tableau III.9 : résultats des analyses numériques

N° de lot	d ₁ (mg)	d ₂ (mg)	d ₃ (mg)	D ₁ (mg)	D _{moy} (mg)	σ	Cv (%)
01	75.125	94.845	78.22	D ₁ = 82.73	81.66	7.57	9.27
02	84.02	81.452	71.96	D ₂ = 79.144			
03	85.224	110.56	83.015	D ₃ =92.933			
04	66.406	72.170	76.94	D ₄ =71.838			

D_{moy}= 81.66 mg D_{théorique}= 74.4 mg
 $((D_{moy} - D_{théorique}) / D_{théorique}) \times 100 = 9.758 \% > 5\%$
 Normes : lim_{inf}= 68,82 mg , lim_{sup}= 79,98 mg
 $((lim_{sup} - D_{moy}) / lim_{sup}) \times 100 = -2.10 \%$

Il est bien clair d'après les résultats ci-dessus que la teneur en PA dans le PF est non conforme.

III.4- Résultats de granulation monophasique : le tableau III.10 présente les résultats du PA dans le PF granulé par voie humide monophasique.

Avec :

Taille du lot : 120 kg

- d₁ : teneur en trimébutine base dans le 1^{er} prélèvement
- d₂ : teneur en trimébutine base dans le 2^{ème} prélèvement
- d₃ : teneur en trimébutine base dans le 3^{ème} prélèvement

Tableau III.10 : teneur en PA dans la TRIMEBUTINE-SAIDAL® fabriqué par voie humide monophasique

Lot	d ₁ (mg)	d ₂ (mg)	d ₃ (mg)
05	112.959	78.738	85.58
06	78.776	98.080	72.68
07	81.724	74.303	79.03
08	66.915	68.437	70.4

III.4.1 Analyse des résultats :

III.4.1.1-Concentration moyenne en PA :

$$D_1 = (d_1 + d_2 + d_3) / 3$$

$$D_{moy} = (D_5 + D_6 + D_7 + D_8) / 4$$

III.4.1.2-Calcul de l'écart type :

$$\sigma = \left[\sqrt{1/n \sum (D_i - D_{moy})^2} \right]$$

III.4.1.2-Calcul de coefficient de variation :

$$Cv = \sigma \times (100 / D_{moy})$$

Tableau III.11 : résultats d'analyse numérique

Lot	d ₁ (mg)	d ₂ (mg)	d ₃ (mg)	D _I (mg)	D _{moy} (mg)	σ	Cv(%)
05	112.959	78.738	85.58	92.425	76.59	10.119	13.21
06	78.776	98.080	72.68	67.02			
07	81.724	74.303	79.03	78.35			
08	66.915	68.437	70.4	68.58			

- D₅ = 92.425 mg ≡ surdosage
- D₆ = 67.02 mg ≡ sous dosage
- D₇ = 78.35 mg ≡ conforme
- D₈ = 68.58 mg ≡ sous dosage

Nous concluons que les résultats des analyses du PF fabriqué par granulation humide monophasique sont non conformes.

III.5.-Résultats d'analyse du lot d'échelle laboratoire :

III.5.1-Résultats d'analyse de pré mélange :

Le résultat direct (chromatogramme) donné par HPLC sur un échantillon du pré mélange est dans l'annexe.

$T = 82.17 \text{ mg}$

T : teneur en trimébutine base

Dans le cas d'un pré mélange les normes (limites) sont différentes à celles appliquées dans le contrôle de PF ou mélange final.

Détermination des limites d'acceptation :

$$M_T = m_{\text{saccharose}} + m_{\text{aspartam}} + m_{\text{trimebutine base}}$$

$$M_T = 4.62 + 0.017 + 0.093 = 4.73 \text{ kg}$$

Donc une prise de 4 g contient 78.98 mg de trimébutine base au lieu de 74.4 mg dans le cas d'un mélange final composé de toutes les MP.

Les limites sont donc $78.98 \text{ mg} \pm 7.5 \%$

$$\text{Lim}_{\text{inf}} = 73.06 \text{ mg}$$

$$\text{Lim}_{\text{sup}} = 84.90 \text{ mg}$$

Lim_{inf} : limite inférieure

Lim_{sup} : limite supérieure

La teneur en trimébutine base qui est 82.17 mg est dans les normes . le PA est bien répartis dans le pré mélange contenant du saccharose et l'aspartam. Le pré mélange est donc homogène.

III.4.2-Résultats d'analyse de PF d'échelle laboratoire :

Les résultats d'analyse de mélange final sont donnés dans le **tableau III.12**

Les chromatogrammes et les schémas d'identification du PA, du colorant et de l'aspartam sont donnés dans l'annexe.

Tableau III.12 : Les résultats d'analyse de mélange final du lot d'échelle laboratoire

Controles	Normes	Résultats
Aspect	Granulé jaune à jaune orangé à odeur d'orange	conforme
Ph	5.5 - 7.5	6.35 6.39 6.37
Jaune orangé S	Rf voisin de 08	Conforme
Aspartam	Fluorescence à Rf 0.8	conforme
Dosage par HPLC	68.82 -79.98 mg	76.249 mg 76.304 mg 76.351 mg

Les résultats des sont conformes aux normes et la teneur en trimébutine base dans le mélange final est stable, le mélange est donc homogène. Le tamisage du sucre, l'ajout d'eau purifiée et la correction du séchage ont amélioré la qualité du granulé.

Conclusion

L'étude réalisée sur la TRIMEBUTINE-SAIDAL[®] était pour but de localiser les causes de la non-conformité de produit ainsi de trouver le traitement nécessaire. Initialement, nous avons ignoré les facteurs qui ont entraîné le fameux problème d'homogénéité. La méthode choisie était une sorte d'Ichikawa ou ressemble à la méthode suivie dans les analyses des risques.

Nous avons étudié les 5 M indirectement même si le terme n'était pas mentionné ou décrit aucune fois dans la thèse. Sachant que les 5 M sont le milieu, la main d'œuvre, le matériel, la méthode et les matières. Nous avons éliminé facteur par facteur afin de bien localiser la cause du problème d'homogénéité.

- Les résultats des deux lots d'échelle industrielle étaient non conformes. ils nous ont permis d'écarter deux paramètres de la liste des causes de problème étudié :

1)-Matériel : les deux types d'équipements ont donné les mêmes résultats non conformes.

2)- Milieu : était aussi écarté puisque les deux lots ont été lancés dans deux unités de production différente (unité de Dar El Beida et l'unité d'El Harrach).

- Les certificats des analyses des MP ont montré que ces dernières ne sont pas hors spécifications et elles correspondent à celles utilisée pour la fabrication du DEBRIDAT[®]
- Les tests de validation de la méthode de contrôle de produit ont montré que cette dernière est valide pour l'analyse de la TRIMEBUTINE-SAIDAL[®] 74.4 mg pour suspension buvable.
- La fabrication d'un lot d'échelle laboratoire de 5 kg nous a permis de modifier la méthode de séchage, d'améliorer les caractéristiques du saccharose et de changer la quantité d'eau purifiée utilisée pour la dissolution des liants et du colorant. Les résultats étaient satisfaisants.

Echelle de fabrication	Méthode	Taille de lot	Produit fini
industrielle	polyphasique	120 kg	Résultats non concluants
industrielle	monophasique	120 kg	Résultats non concluants
laboratoire	<ul style="list-style-type: none">• tamisage du saccharose• Augmentation de la quantité d'eau purifiée• Séchage progressif	05 kg	Résultats concluants

Nous concluons que dans un mélange où le taux du PA de la totalité est très faible il sera difficile d'avoir un granulé homogène. C'est le cas de notre produit où la trimébutine base ne représente que 1.86 % du mélange total.

Pour tout cas pareil, il est nécessaire d'effectuer une étude approfondie sur ;

- Les caractéristiques des MP
- Des équipements appropriés
- Du procédé de fabrication

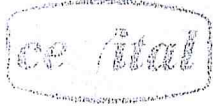
Afin de valoriser les bons résultats d'échelle laboratoire, nous recommandons de réaliser un lot pilote industriel en tenant compte des modifications introduites sur le séchage, l'eau purifiée et le saccharose. Cependant, avec l'ajout d'une quantité d'eau de plus, nous proposons la granulation monophasique pour éviter la formation des masses, ensuite l'éclatement des grains dans l'étape du calibrage qui sera forcé.

D'autre part, afin de faciliter le séchage. nous proposons la réduction des tailles des lots surtout si nous choisissons une granulation polyphasique mais il faut bien respecter le **seuil minimal** du mélangeur pour éviter le dé- mélange (ségrégation)..

Bibliographie

- [1] : **David GUERIN**. (2006). La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide. Thèse de docteur en pharmacie.
- [2] : **Xavier GAUTHIER**. (2003) . Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide. Thèse de docteur en pharmacie.
- [3] : **Cédric BODSON** .(2006-2007). Application de la technologie analytique des procédés dans l'étude de l'homogénéité de mélanges de poudres pour compression directe. Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques.
- [4] : **Jean-François Demeyre**. (Avril 2004). Mécanismes et dynamique du mélange des poudres et caractérisation de l'homogénéité de mélanges de poudres. Ecole des Mines d'Albi -Centre Poudres et Procédés.
- [5] : **Amal TITA-GOLDSTEIN**.(2013). Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage. Thèse de doctorat. Université de LORRAINE.
Spécialité: Génie des Procédés et des Produits
- [6] : monographie interne
- [7] : Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008 Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008
- [8] : Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008
- [9] : Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008
- [10] : Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008
- [11] : Pharmacopée Française IXème Edition 1990
- [12] : United States Pharmacopeia 35 National Formulary 30, 2012.
- [13] : Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008
- [14] : monographie interne
- [15] : Pharmacopée Européenne 6ème Edition, 2008

Annexe



Bejaia le 20/04/2014

Nature du produit : Sucre blanc raffiné de canne à sucre.

Conditionnement : Big bag 1000kg, sacs de 50kg, sacs de 1kg, sacs de 5kg

Date de production : 20/04/2014

Date de péremption : 19/04/2016

Date d'analyse : 20/04/2014

Identification du lot : 140420E

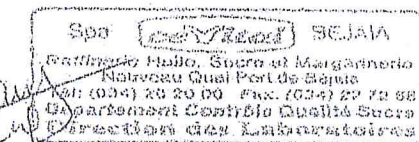
Numéro d'enregistrement : 207/2014

Analyses		Unité	Résultats	Normes	Normes d'essai
Pouvoir rotatoire		°Z	99.89	≥ 99.7	Icumsa GS 2/3-1 (2011)
Teneur en sucres invertis		%m/m	0.010	≤ 0.04	Icumsa GS 2/3/9-5 (2011)
Cendres conductimétriques		%m/m	0.011	≤ 0.027	Icumsa GS 2/3/9-17 (2011)
Pertes à la dessiccation (3heures à 105°C)		%m/m	0.020	≤ 0.06	Icumsa GS 2/1/3/9-15 (2007)
Couleur		Unité Icumsa	30	≤ 45	Icumsa GS 2/3-9 (2005)
Teneur en sulfites		mg/Kg	<1	≤ 10	Icumsa GS 2/1/7/9-33 (2011)
Trouble		Unité	4	≤ 10	Icumsa GS 2/3-18 (2007)
Granulométrie	OM	mm	0.580	0.45-0.80	SNFS ch.2 Méthode 7(2000)
	CV	%	37.3	≤ 50	
Type de couleur		Point européen	3	≤ 9	SNFS ch.2 Méthode 1(2000)
Nombre de point européen		Point européen	12	≤ 22	SNFS ch.2 Méthode 1(2000)

Commentaire : Produit conforme à l'arrêté interministériel du 27 Avril 1997 et à la fiche technique de CEVITAL

Direction des laboratoires

NAIM RAMAL
Chef laboratoire
Sucre



Produit: ASPARTAME SAID

74 mg

N° de lot: 517, 518, 519

Identification de l'aspartame



T

E 517

E 518

E 519

Produit: *Tricarbazine* Soidal 744 mg

1^o de lot: 517 ; 518 ; 519

Identification du Faune orange S



T

E 517

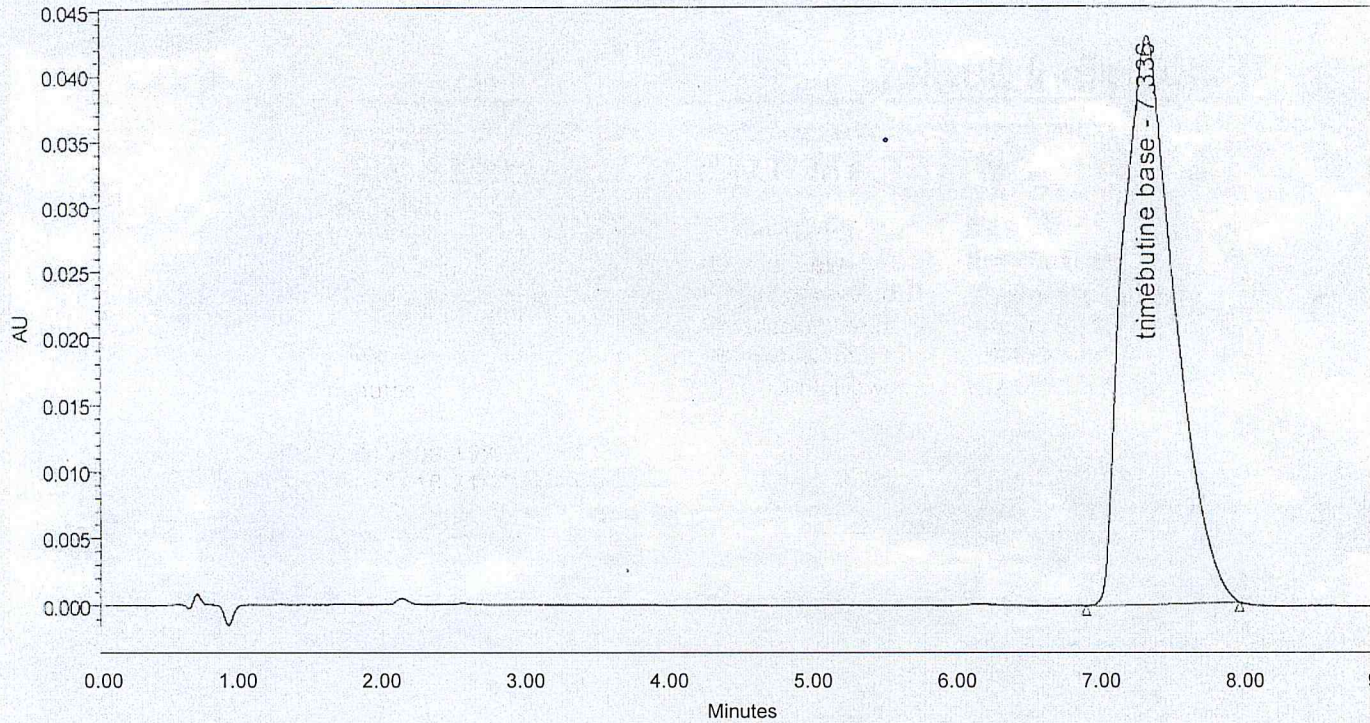
E 518

E 519

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	Témoins 1	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	trimébutine
Vial:	2	Acq. Method Set:	trimébutine.ms
Injection #:	01	Processing Method:	trimébutine 48mp
Injection Volume:	10 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	9.0 minutes	Proc. Chnl. Dewr.:	\\A2489 ChA 254nm

Date Acquired: 5/10/2015 09:15:09 AM CET
Date Processed: 5/10/2015 10:21:22 AM CET



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	trimébutine base	7.336	1071004	100.00	42853	75.000	mg

Reported by User: System

Report Method: Default Individual Report

Report Method 1[862]

Page: 1 of 1

Project Name: trimébutine-SAID/

Date Printed 5/10/2015:

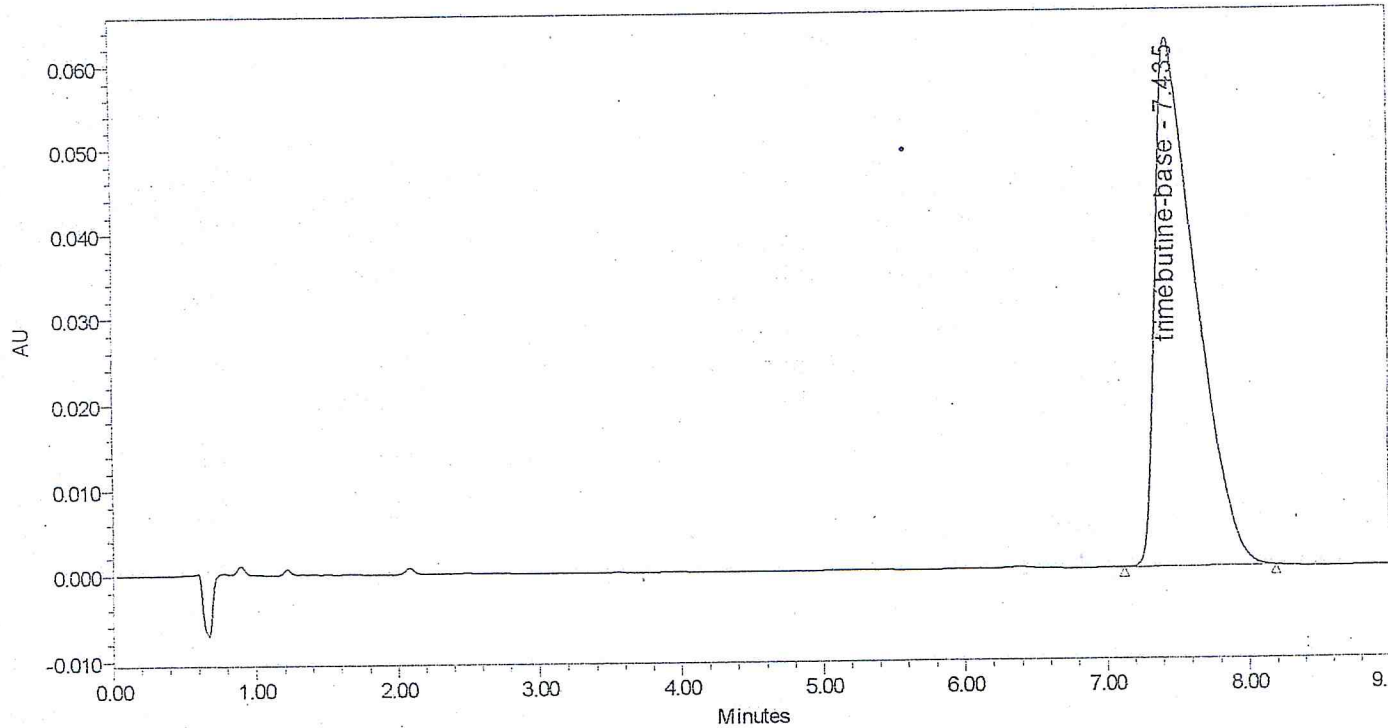
11:36:02 AM Africa/Algieri

SAMPLE INFORMATION

Sample Name: trimébutine vac
Sample Type: Unknown
Vial: 5
Injection #: 1
Injection Volume: 10.00 ul
Run Time: 9.0 Minutes

Acquired By: System
Sample Set Name: trimébutine
Acq. Method Set: trimébutine ms
Processing Method: trimébutine38mp
Channel Name: W2489 ChA
Proc. Chnl. Descr.: W2489 ChA 254nm

Date Acquired: 5/25/2015 12:45:30 PM CET
Date Processed: 5/25/2015 1:37:45 PM CET



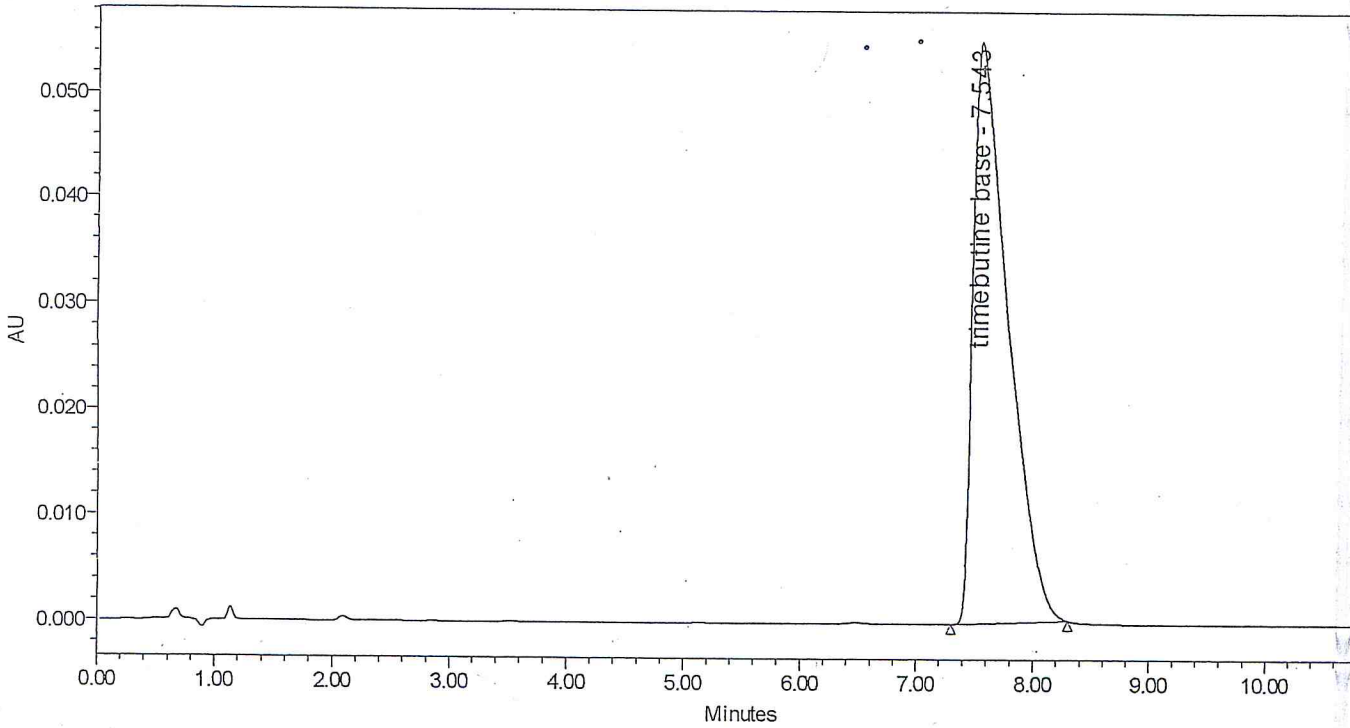
Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Units
1 trimébutine-base	7.435	1219143	100.00	62177	82.170	mg

Reported by User: System
Report Method: Default Individual Report
Report Method ID: 8621
Page: 1 of 1

Project Name: trimébutine- said
Date Printed: 5/25/2015
1:41:29 PM Africa/Algier

SAMPLE INFORMATION

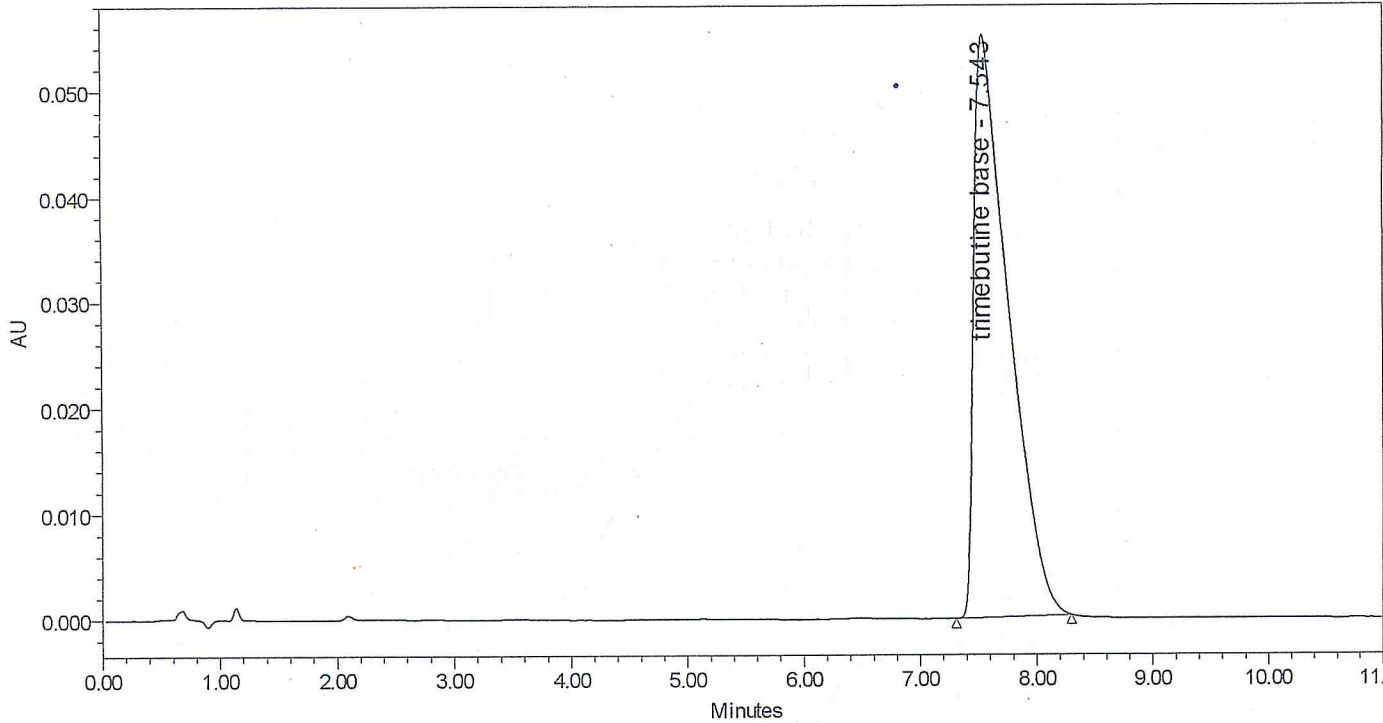
Sample Name: trimébutine74.4mg spécialité PF Acquired By: System
 Sample Type: Unknown Sample Set Name: trimébutine
 Vial: 5 Acq. Method Set: trimébutine ms
 Injection #: 2 Processing Method: trimebutine 23mp
 Injection Volume: 10.00 ul Channel Name: W2489 ChA
 Run Time: 11.0 Minutes Proc. Chnl. Descr.: W2489 ChA 254nm
 Date Acquired: 4/14/2015 12:27:15 PM CET
 Date Processed: 4/14/2015 1:10:55 PM CET



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	trimebutine base	7.543	1140851	100.00	55237	76.304	mg

SAMPLE INFORMATION

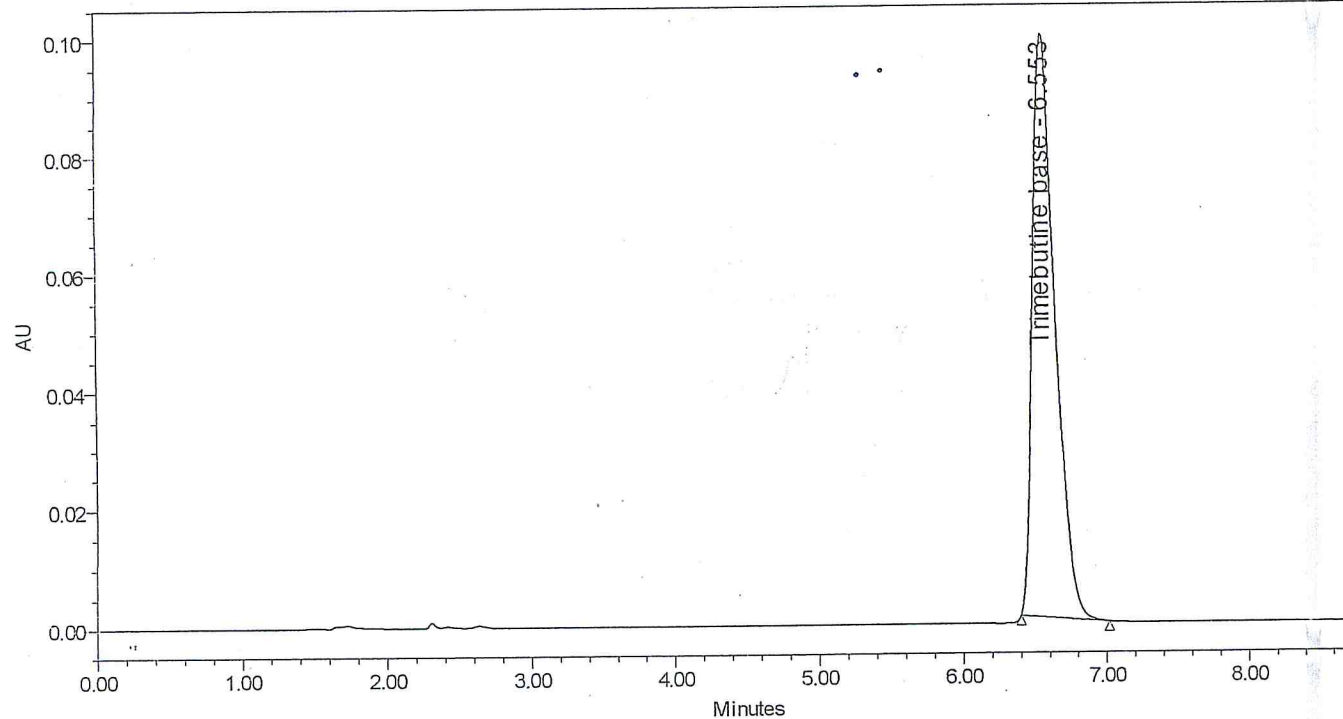
Sample Name: trimébutine74.4mg spécialité PF Acquired By: System
 Sample Type: Unknown Sample Set Name: trimébutine
 Vial: 5 Acq. Method Set: trimébutine ms
 Injection #: 1 Processing Method: trimebutine 23mp
 Injection Volume: 10.00 ul Channel Name: W2489 ChA
 Run Time: 11.0 Minutes Proc. Chnl. Descr.: W2489 ChA 254nm
 Date Acquired: 4/14/2014 12:15:38 PM CET
 Date Processed: 4/14/2014 1:10:55 PM CET



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	trimebutine base	7.543	1140031	100.00	55137	76.249	mg

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	trimébutine spécialité PF	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	trimébutine
Vial:	7	Acq. Method Set:	trimébutine ms
Injection #:	1	Processing Method:	trimebutine15 mp
Injection Volume:	10.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	9.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 254nm
Date Acquired:	3/20/2014 1:07:38 PM CET		
Date Processed:	3/20/2014 1:48:26 PM CET		



Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Units
1 Trimebutine base	6.553	1069782	100.00	99136	7.351	mg