

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière : Sciences Biologiques
Option : pharmacotoxicologie



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Mode de fabrication et contrôle de qualité d'un
médicament non obligatoirement stérile « Zanitra
5mg »**

Présenté par :

ADIB Cylia & ADJOU DJ Karim

Soutenu le : **07 juillet 2022**

Devant le jury composé de :

Mr BRIBI N.

MCA

Président

Mme ABDERRAHIM S.

MCB

Promotrice

Mme BAKDI H.

MCB

Examinatrice

Année universitaire : 2021/2022

Remerciement

Avant tout, nous tenons à remercier infiniment **ALLAH LE TOUT PUISSANT** de nous avoir donné le courage, la force et la patience pour achever ce travail.

Nos remerciements et notre vive reconnaissance à notre promotrice **M^{me} ABDERRAHIM S**, d'avoir accepté de nous encadrer et diriger ce travail par excellence. Aussi bien que pour ces conseils, sa bienveillance, sa disponibilité mais aussi pour l'ambiance sympathique qu'elle a créée lors de l'élaboration de ce mémoire. Soyez sûre madame, de l'estime et du respect que nous vous portons.

Nos remerciements les plus distingués au membre du jury, **M^{me} BAKDI H** et **M^r BRIBI N** d'avoir accepté d'examiner ce travail.

La gratitude la plus sincère pour toute l'équipe de laboratoire de contrôle de qualité de l'entreprise **SAIDAL (GDC)** pour avoir mis à notre disposition tout l'équipement et les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.

Sans oublier de remercier tous nos enseignants qui ont su nous transmettre tous leurs savoirs et leurs connaissances nécessaires pour mettre à terme ce mémoire

Merci aussi à tous ceux qui ont su contribuer de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire de fin de cycle.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

À mes chers parents qui ont sus garder fois en moi. Que ce modeste travail puisse traduire toute la gratitude et être une récompense modeste à vos sacrifices innombrables.

A mes chers frères et sœur qui n'ont jamais cesser de m'encourager et de me donner la force nécessaire pour franchir tout obstacle.

A mon ami qui m'a soutenu et encouragé durant l'élaboration de ce travail, ce travail traduit mes plus sincères remerciements pour t'a présence et t'a sagesse.

Enfin, à mon cher binôme qui à persévérer et sus avoir un courage et une patience afin d'achever se mémoire

Puisse DIEU vous donnez santé, bonheur, courage, et surtout réussite.

Karim

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

À mes chers parents qui se sont sacrifiés et acharnés afin que je puisse m'épanouir. Que ce travail soit le fruit de votre courage et puisse t'il illuminer vos yeux et récompenser une partie de vos sacrifices.

À mes chers frères et sœurs qui ont sus répondre présent et qui m'ont donné le courage et la fois pour achever ce travail.

À mes amies qui m'ont encouragées et aidées à accomplir ce mémoire. Merci pour votre soutien.

A mon tour de vous honorer.

A mon cher binôme pour la fois et le courage et la persévérance dont vous avez fait part.

Cylia

Liste des abréviations

ADN Acide Désoxyribonucléique

IRE Élément Sensible Au Fer

IRP Protéine Régulatrice Du Fer

ARN Acide Ribonucléique

DMT1 Transporteur Des Métaux Divalents 1

ENNS Etude Nationale Nutrition Santé

CSP Code De La Santé Publique

PA Principe Actif

Cp Comprimé

DCI Dénomination Commune Internationale

OMS Organisation Mondiale De La Santé

PVC Polychlorure De Vinyle

NaOH Hydroxyde De Sodium

HCl Acide Chlorhydrique

HPLC Chromatographie Liquide Haute Performance

BQS Machine De Bistrages

SCR Standard De Référence A La Pharmacopée

UV Ultraviolet

A Absorbance

KP Kilo Pasqual

PPM Particule Par Million

UFC Unité Formatrice De Colonie

Liste des figures

Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondiale en 2020	3
Figure 2 : Logo du groupe SAIDAL	5
Figure 3 : Structure chimique de la molécule d'acide folique	8
Figure 4 : Métabolismes des folates dans l'organisme.....	11
Figure 5 : Elément indicatifs d'une boîte de médicament « ZANITRA ».....	15
Figure 6 : Les voies d'administration de médicament	15
Figure 7 : Cuiseur	20
Figure 8 : Mélangeur Collette	20
Figure 9 : Comprimeuse « KILIAN E150 ».....	22
Figure 10 : HPLC WATERS.....	28
Figure 11 : Dissolutest SOTAX	32
Figure 12 : Les résultat d'HPLC d'acide folique	40
Figure 13 : Les résultats d'HPLC du témoin	40

Liste des tableaux

Tableau I : Les 10 grandes entreprises d'industries pharmaceutiques en 2021	4
Tableau II : Les produits médicamenteux les plus vendus en 2021	4
Tableau III : Composition de ZANITRA [®]	17
Tableau IV : Les résultats du contrôle physico-chimique d'AF :	39
Tableau V : Les résultats de contrôle physico-chimique d'amidon de maïs.....	40
Tableau VI : Les résultats de contrôle physico-chimique de ZANITRA [®] 5mg en cour de fabrication.....	43
Tableau VII : Les résultats de contrôle physico-chimique ZANITRA [®] 5mg de produit fini ..	45
Tableau VIII : Résultat du test microbiologique	46
Tableau IX : Les résultats de tests de toxicité	47
Tableau X : Annexe.....	52

Table des matières

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Synthèse bibliographique

I. L'industrie pharmaceutique mondiale 3

I.1 Définition 3

I.2 Historique 3

I.3 La répartition de marché pharmaceutique mondiale 3

I.4 Les plus grandes entreprises de fabrication de médicament en 2021..... 4

I.5 Les produits les plus vendus dans le monde en 2020..... 4

II. SAIDAL..... 5

II.1 Définition de SAIDAL..... 5

II.2 Création de SAIDAL 5

II.3 Organisation du groupe SAIDAL 6

III. Aspects physiologiques et physiopathologiques du fer..... 8

III.1 Les pathologies liées aux manques vitaminiques 8

III.2 Structure et fonction de l'acide folique 8

III.3 Les carences en fer : 9

III.3.1 Les différents types de fer 9

III.3.2 Les causes de la carence en fer 9

III.3.3 Les pathologies liées à la carence en fer 9

III.3.4 Métabolisme et répartition du fer dans l'organisme :..... 10

III.3.5 L'anémie 11

IV. Généralité sur les médicaments..... 13

IV.1 Définition d'un médicament..... 13

IV.2 La mise en forme d'un médicament 13

IV.2.1 Principe actif..... 13

IV.2.2 Les excipients	13
IV.3 Dénomination d'un médicament	14
IV.4 Voie d'administration d'un médicament :	15
V. ZANITRA®	16
V.1 Présentation de ZANITRA®	16
V.2 Mode et voies d'administration	16
V.3 Posologie :	16
V.4 Indication thérapeutique	16
V.5 Contre-indication :	16
V.6 Composition de ZANITRA® 5 mg	16
V.6.1 Principe actif (acide folique) :	17
V.6.2 Présentation des excipients :	18
Partie pratique	
I. Fabrication des comprimés de ZANITRA ® 5mg	20
I.1 Formule de fabrication	20
I.2 Etape de fabrication.....	20
I.2.1 Préparation de la solution de mouillage	20
I.2.2 Préparation du mélange à sec	20
I.2.3 Mouillage.....	21
I.2.4 Granulation	21
I.2.5 Séchage	21
I.2.6 Calibrage.....	21
I.2.7 Lubrification	21
I.2.8 Compression	21
I.3. Conditionnement	22
I.3.1. Conditionnement primaire	22
I.3.2 Conditionnement secondaire	22
I.4 Contrôle de qualité	22
I.4.1 Contrôle physico-chimique.....	23
I.4.2 Contrôle microbiologique.....	23
I.4.3 Contrôle toxicologique	23
II. Matériels et Méthodes.....	24
II.1 Matériel d'étude	24
□ Les matières premières : PA (acide folique), les expient (amidon de maïs).	24
□ Le produit fini : ZANITRA® 5mg.	24

II.2 Méthode	24
II.2.1 Echantillonnages	24
II.3 Contrôle physico-chimique	25
II.3.1 Matières premières	25
II.3.2 Produit fini du produit ZANITRA 5mg	30
II.4 Contrôle microbiologique	33
II.4.1 Méthode.....	33
II.4.2 Dénombrement des germes viable totaux	34
II.4.3 Recherche de micro-organismes spécifiés	35
II.5 Teste toxicologique	37
II.5.1 Principe.....	37
II.5.2 Mode opératoire :	37
II.5.3 Lecture :.....	38
III. Résultat et Discussions.....	39
III.1 Résultat de contrôle physico-chimique des matières premières	39
III.1.1 Résultat de l'acide folique.....	39
III.1.2 Amidon de maïs	41
III.1.3 Produit au cours de fabrication	43
III.1.4 Produit fini	45
III.2 Résultat de contrôle microbiologique sur ZANITRA® 5mg	46
III.3 Résultat de test toxicologique	47
Conclusion.....	48
Références Bibliographiques.....	49
Annexes	52
Résumé	53

Introduction

Depuis la nuit des temps, les êtres vivants sont exposés à différents éléments rendant leurs états de santé vulnérable est soumise à la maladie pour cela ils se sont référés à des substances curatives ou du moins préventives dites les médicaments [1].

L'industrie pharmaceutique a pour souci de découvrir, de développer, de produire et de vendre les médicaments à usage humain ou vétérinaire. Le médicament offre, à ce titre, la grande particularité d'être en même temps, un bien de consommation courant, par conséquent soumis comme tous les biens à une logique de marché et à de contraintes économiques et financières et, par ailleurs, le secteur essentiel des services de soins prodigués à des personnes malades, avec une finalité sociale et humaine très spécifique. L'objectif de l'industrie pharmaceutique est de prendre en charge la santé humaine à titre aussi bien préventif que curatif. Elle est d'autant plus acteur du fait de l'émergence de nouvelles maladies qui se transmettent de plus en plus vite et du fait de la facilitation des flux de personnes [2].

L'industrialisation du médicament à passer par trois périodes majeures se succèdent depuis le XVIII^{ème} siècle [3], notamment les doctes apothicaires ou les médicaments étaient fabriqués à partir de substances végétales voir même minérales [4], succèdera ensuite à partir du XIX^{ème} siècle les multinationales productrices d'un médicament de masse et standardisé, c'est l'avènement de l'ère moderne du médicament. Puis vient l'époque qu'on qualifiera de postmoderne où l'industrie pharmaceutique voit une évolution exponentielle [3].

Pour autant d'efforts fournis par les industries pharmaceutiques, avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est pas une mince affaire. Notamment cette dernière est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité car avant la mise sur le marché, il devra passer sur toute une batterie de tests de conformité que ça soit de la matière première ou du produit fini [5].

Les contrôles effectués pour le médicament se font aux différentes phases de fabrication partant des matières premières entrant dans la composition du produit, au cours de fabrication et à la fin de cette dernière qui est le produit fini. Ces analyses se doivent d'être conformes aux normes décrites dans la pharmacopée.

Dans ce contexte de sécurité, efficacité, conformité nous nous sommes consacrés à réaliser un travail au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'entreprise SAIDAL BIOTIC (GDC) qui portera sur un médicament non obligatoirement stérile sous forme comprimé « ZANITRA 5mg » (DCI : acide folique) dont l'objectif est de :

- Observer le procédé de fabrication ;

- Procéder au contrôle physico-chimique des matières premières et du produit fini ;
- Procéder au tests microbiologique et toxicologique du produit fini afin de déterminer la bonne qualité du médicament et sa compatibilité au normes décrites dans la pharmacopée européenne 2017 9^{eme} Edition.

Synthèse bibliographique

I. L'industrie pharmaceutique mondiale

I.1 Définition

L'industrie pharmaceutique est un élément indispensable de la santé dans le monde entier. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés responsable de la découverte, fabrication, développement et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale [6].

I.2 Historique

Avant la fin du XIX^e siècle, les médicaments étaient fabriqués par chaque médecin pharmacien, ou apothicaire à partir de diverses substances végétales, voire minérales. L'industrie pharmaceutique moderne est née à la fin du XIX^e siècle [3]. L'industrialisation du médicament au cours du XX^e siècle a eu pour conséquence une transformation fondamentale de la nature des agents thérapeutiques, des façons de les inventer, de les produire, d'en évaluer les effets et de les commercialiser [7].

I.3 La répartition de marché pharmaceutique mondiale

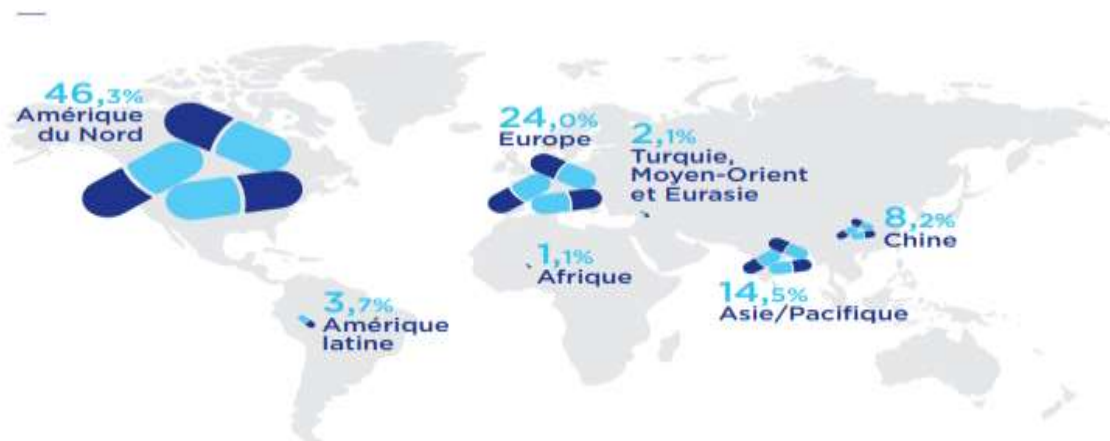


Figure : le marché pharmaceutique mondiale en 2020 [8]

En 2020 le marché pharmaceutique est dominé par l'Amérique de nord avec un pourcentage de 46.3%, en deuxième lieu l'Europe avec 24%, suivi de l'Asie et la chine avec 14.5% et 8.2% puis en dernier l'Afrique avec 1.1%.

I.4 Les plus grandes entreprises de fabrication de médicament en 2021

Tableau : les 10 grandes entreprises d'industries pharmaceutiques en 2021 [09].

	Nom d'entreprise	Pays	Chiffre d'affaire (Milliard USA)
1	Johnson & Johnson	USA	93.7 Mill
2	Pfizer	USA	81.3 Mill
3	Roche	Suisse	62.8 Mill
4	AbbVie	USA	56.2 Mill
5	Novartis	Suisse	51.6 Mill
6	Merck & Co	USA	48.7 Mill
7	Bristol-Myers Squibb	USA	46.4 Mill
8	GlaxoSmithKline	Royaume-Uni	46.1 Mill
9	Sanofi	France	37.8 Mill
10	Astra-Zeneca	Royaume-Uni	37.4 Mill

Les Etat Unis d'Amérique abritent plusieurs laboratoires parmi eux les 5 grande entreprises cité dans le tableau suivant tel que **Johnson & Johnson** et **Pfizer** qui occupe respectivement la 1^{er} et la 2^{ème} place avec 93.7 et 81.3 milliards dollars, et la Suisse avec 2 entreprise qui sont la **Roche** en 3^{ème} place avec un chiffre d'affaire de 6.8 milliards de dollars et **Novartis**, le Royaume-Uni et la France ont aussi considéré comme des géants dans le domaine pharmaceutique [09].

I.5 Les produits les plus vendus dans le monde en 2020

Tableau : les produits médicamenteux les plus vendus en 2021 [09]

	Nom de produit	Entreprise	Ventes 2021 estimées en (Milliard \$)
1	Humira	AbbVie	20.0 mill
2	Keytruda	Merck & Co	16.8 mill
3	Revlimid	Bristol-Myers Squibb	12.7 mill
4	Eliquis	Bristol-Myers Squibb	10.5 mill
5	Eylea	Regeneron Bayer	8.9 mill
6	Obdivo	Bristol-Myers Squibb	8.8 mill
7	Stelara	Johnson & Johnson	8.4 mill
8	Biktarvy	Gilead Sciences	8.4 mill
9	Imbruvia	AbbVie/ J&J	7.6 mill
10	Xarelto	Bayer/J&J	7.6 mill

II. SAIDAL

II.1 Définition de SAIDAL

SAIDAL est une société par actions, au capital de 2.500.000.000 dinars algériens, présenté par des entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, de centres de distribution, d'une direction marketing et information médicale et trois (03) filiales de production et dont sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire [10].



Figure : logo du groupe SAIDAL [12]

II.2 Création de SAIDAL

La pharmacie centrale algérienne a été instaurée en 1969 par un décret présidentiel lui confiant la mission de garantir l'exclusivité de l'Etat sur l'importation, la conception et la distribution des produits pharmaceutiques à usage humain. Dans le cadre de sa mission de production, elle a été conçue en 1971 l'unité de production d'el Harrach et rachetée en deux périodes (1971 puis 1975) les unités BIOTIC et PHARMAL. A la suite de réorganisation de la pharmacie centrale algérienne, son domaine de production fut élevé en entreprise nationale de production pharmaceutique par le décret 82/161, divulgué en avril 1982. Son capital était constitué par les unités de fabrication d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la Société Nationale des Industries Chimiques SNIC, qui en avait garanti l'accomplissement, lui fut assimilé en 1988 (les actions relatives à cette transaction ayant débuté en 1986). L'Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique avait pour objectif de garantir le monopole de la fabrication et de la commercialisation des médicaments, des produits inclus et des réactifs et pour but de ravitailler de façon présomptueuse et légitime le commerce algérien. Elle changea de nom en 1985 pour devenir SAIDAL. En 1989, suite à la mise en œuvre des améliorations avantageuses, SAIDAL devint une société notoire économique munie de l'indépendance de gestion et fut optée, parmi les premières entreprises nationales, afin d'obtenir le statut de société par actions. En 1993 des modifications ont été livrées aux statuts de l'entreprise lui permettant de contribuer à toutes actions industrielles ou commerciales pouvant se joindre à l'objet social par moyen de conception de nouvelles industries ou de filiales. En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un programme de modification qui s'est manifesté par sa transformation en groupe industriel le 02 février 1998 auxquelles sont conciliées trois filiales : PHARMAL, ANTIBIOTICAL, BIOTIC originaires de cette réorganisation [11].

II.3 Organisation du groupe SAIDAL

II.3.1 PHARMAL

PHARMAL dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes [12].

Usine Dar El BEIDA

Elle produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques [12].

Usine Constantine

Elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la production de sirops [13].

Usine Annaba

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches [13].

II.3.2 ANTIBIOTICAL

Cette filiale située à **Médéa**, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques. Elle dispose de deux unités de semi synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques [12].

II.3.3 BIOTIC

BIOTIC est l'une des trois filiales originaires de la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 02 février 1998. Sa grande compétence et son agilité connue dans la production pharmaceutique ainsi que ses équipements originaux lui accordant de produire un éventail très large de médicaments. La filiale BIOTIC possède trois usines de fabrication : El Harrach, Cherchell, Gue de Constantine [13].

II.3.3.1 Usine El Harrach

Elle dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades [12].

II.3.3.2 Usine Cherchell

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudres en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse [14].

II.3.3.3 Usine Batna

Elle est consacrée à la production des suppositoires [14].

II.3.3.4 Usine Gue de Constantine

BIOTIC GDC avec une aptitude de production de plus de 18 millions unités de vente. Producteur Algérien exclusif des solutés massifs, elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques : ampoules, suppositoires et comprimés l'autre, équipée d'une technologie récente et spécialisée dans la fabrication des solutés massifs ; flacons et poches. Cette usine est équipée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse physico-chimique, microbiologique et toxicologique, de cinq ateliers de production dont celui des comprimés et dragées avec un ressort de production de 3.59 millions unités de vente (UV) et enfin de la gestion technique et instructive de la production et du contrôle [14].

III. Aspects physiologiques et physiopathologiques du fer

III.1 Les pathologies liées aux manques vitaminiques

Les vitamines constituent un élément crucial d'une bonne nutrition et du bon fonctionnement de l'organisme, omis une carence de ces derniers aboutit généralement à des pathologies conséquentes [15].

Parmi les pathologies liées au manques vitaminiques ont distingué les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le cancer, l'atrophie cérébrale.... Mais un type de maladie bien précis touche un nombre phénoménal de personne à travers le monde et qui est les maladies liées à la carence en fer [15].

III.2 Structure et fonction de l'acide folique

III.2.1 Structure

La figure ci-dessous représente la structure chimique de l'acide folique



Figure : structure chimique de la molécule d'acide folique [16]

III.2.2 Fonction

L'acide folique ou la vitamine b9 remplit un rôle essentiel dans la production du matériel génétique notamment l'ADN et l'ARN et des acides aminés nécessaires aux croissances cellulaires indispensable aux cours des différentes phases de la vie. Elle joue un rôle crucial dans la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux (synthèses des neuromédiateurs) et du système immunitaire. Elle est nécessaire la production de nouvelles cellules, ce qui la rend particulièrement importante durant les périodes d'activité métabolique intense comme l'enfance, l'adolescence, la grossesse (développement du fœtus). Le manque en cette vitamine aboutit à une carence nommée " carence en fer " [17].

III.3 Les carences en fer

La carence en fer est définie comme étant un trouble fréquent lié à un manque ou une mauvaise absorption du fer par l'organisme. Elle se manifeste par l'installation d'une anémie qui peut engendrer divers symptômes comme la fatigue, un essoufflement, des maux de tête [18].

III.3.1 Les différents types de fer

Dans l'organisme, le fer existe sous deux formes : le fer hémique et le fer non hémique. Le fer hémique (incorporé dans la structure de l'hème) entre dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine et des enzymes hémoprotéiques, le fer non hémique (non incorporé dans la structure de l'hème) est présent dans certaines enzymes et correspond aux formes de transport (par la transferrine) et de réserve du fer [19].

III.3.2 Les causes de la carence en fer

L'acide folique étant une vitamine hydrosoluble non synthétisée par l'organisme ce dernier se doit de le puiser dans les aliments. On la retrouve surtout dans le foie et les légumes verts feuillus [20], donc une malnutrition ou un apport journalier qui est de (330) microgramme chez les hommes et 300microgramme chez la femme) inférieur à la norme induira une carence en fer [21].

III.3.3 Les pathologies liées à la carence en fer

III.3.3.1 L'homéostasie ferrique

Parmi les nombreux mécanismes veillant à l'homéostasie ferrique, trois d'entre eux semble particulièrement important

➤ L'absorption du fer à partir de la lumière digestive par les entérocytes qui s'adapte jusqu'à un certain niveau aux pertes quotidiennes et contrôle le stock en fer global de l'organisme ;

➤ L'érythrophagocytose et le recyclage du fer des érythrocytes sénescents permettent la remise à disposition, dans le plasma, du fer à l'ensemble des cellules et assurent donc la biodisponibilité du fer présent dans l'organisme.

➤ Enfin, le système qui associe l'Élément Sensible au Fer (IRE) et la Protéine Régulatrice du Fer (IRP) qui permet à chaque cellule de maîtriser la quantité de fer qui y pénètre et de l'orienter si nécessaire vers la ferritine afin de protéger la cellule d'un effet délétère d'un

excès de fer cytosolique. D'autres protéines intervenant dans le métabolisme du fer, notamment au niveau de la captation entérocytaire et de la sortie cellulaire du fer, peuvent voir leurs expressions modulées par le système (IRE/IRP) [22].

III.3.3.2 L'hémoglobine

L'hémoglobine est le pigment rouge et le principal composant des globules rouges. Elle leur confère leur couleur et a pour fonction de transporter l'oxygène. Un faible taux d'hémoglobine peut révéler une carence en fer [23].

Le fer contenu dans l'hémoglobine lie l'oxygène de manière à le transporter dans tout l'organisme. Le transport de l'oxygène constitue donc la principale fonction de l'hémoglobine et par là des globules rouges. L'oxygène (O₂) est prélevé dans les poumons, véhiculé par les vaisseaux sanguins et transmis aux cellules corporelles. Au retour, l'hémoglobine récupère le dioxyde de carbone (CO₂), qui est ensuite expiré par les poumons [23]. Le taux d'hémoglobine qui est dans le cas normal se situe entre 120 g/l et 180 g/l, et dépend de plusieurs facteurs, dont le sexe à la naissance ainsi que la prise d'hormones [24], la baisse de ce dernier aboutit généralement à une anémie.

III.3.4 Métabolisme et répartition du fer dans l'organisme

La quantité totale de fer de l'organisme est de l'ordre de 3 à 4 g, répartis entre : l'hémoglobine à 65 %, les réserves hépatiques à 25 %, la myoglobine et les cytochromes à 10 %. Environ 3 mg sont liés à la transferrine, Les pertes physiologiques sont de l'ordre de 1 mg par jour pour les hommes et les femmes ménopausées, et d'au moins 2 mg pour les femmes en âge de procréer [25]. Un régime alimentaire normal apporte environ 15 mg de fer par jour, dont 10 à 20 % sont absorbés au niveau du duodénum et du jéjunum haut.

Le fer alimentaire est sous deux formes, hémique et non hémique. La forme hémique est contenue dans les produits animaux notamment les viandes, le poisson et la volaille. Elle est la mieux absorbée, bien que le mécanisme exact de cette absorption demeure peu élucidé. Le fer non hémique est d'origine végétale et est absorbé après réduction du fer ferrique en fer ferreux par le transporteur entérocytaire DMT1 (divalent métal transporter). La ferroprotéine permet par la suite le transfert vers la circulation sanguine d'une partie du fer entérocytaire alors que l'autre partie reste stockée sous forme de ferritine à l'intérieur de la cellule intestinale. L'absorption du fer non hémique est inhibée par : les phytates des céréales et légumes ; les tanins contenus dans le thé, le café, le soja ; les fibres et le calcium ; elle est activée par l'acide ascorbique [25] [26].

Le transport sanguin et la distribution cellulaire du fer se fait essentiellement par le biais de la transferrine après oxydation par la ferroxydase [27]. Le complexe transferrine-récepteur cellulaire subit une endocytose, une libération du fer et, enfin, un recyclage ultérieur du complexe une fois dépourvu de fer [28]. Les globules rouges vieillissants subissent par ailleurs une hémolyse physiologique intratissulaire qui permet la libération du fer de l'hème, son oxydation par la céruléoplasmine et sa refixation à la transferrine [29].

Les deux principales formes de réserve du fer sont la ferritine, forme essentiellement hépatique, labile et très accessible, et l'hémosidérine, forme insoluble macrophagique. L'élimination du fer est de l'ordre de 1 mg par jour. Elle est à la fois urinaire, digestive, sudorale et cellulaire. Les menstruations entraînent des pertes supplémentaires de l'ordre de 20 mg par mois alors que la grossesse augmente les besoins d'environ 700 mg [27]. Il existe une régulation permanente du métabolisme du fer à travers la baisse ou l'augmentation de son absorption, les acteurs de cette régulation n'ont commencé que tout récemment à être identifiés, notamment l'hepcidine, molécule qui a la propriété de bloquer la libération dans la circulation du fer entérocytaire et macrophagique [30].

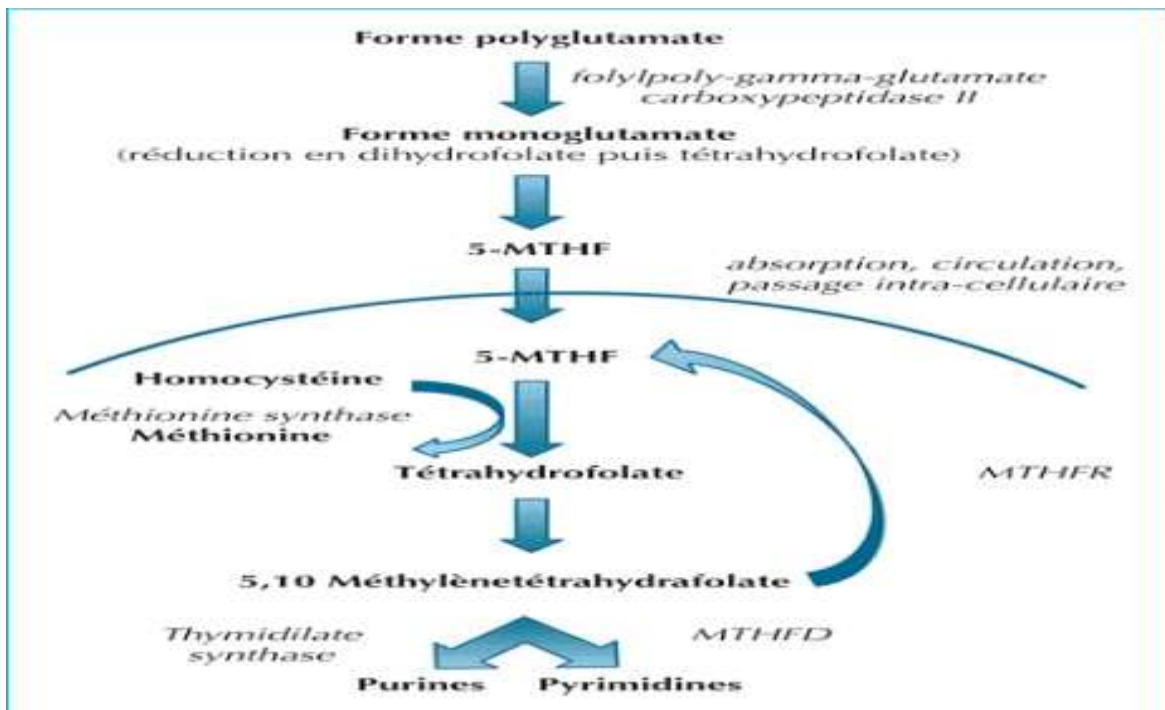


Figure : métabolismes des folates dans l'organisme [31]

III.3.5 L'anémie

L'anémie est la conséquence d'une diminution de l'hémoglobine et des globules rouges dans le sang, dont la fonction principale est le transport de l'oxygène des poumons aux autres organes du corps [32].

III.3.5.1 L'anémie ferriprive (anémie par carence en fer ou carence martiale)

Physiopathologie et profil biologique

La carence martiale est le déficit en oligoéléments le plus fréquent en pratique clinique. Ses principales conséquences sont la morbidité et la mortalité, principalement liées à l'anémie. Il s'accompagne aussi d'une symptomatologie plus frustrée, mais ô combien pernicieuse et délétère à type de fatigue (« mal du siècle »), d'un retentissement psychomoteur et cognitif, avec un impact scolaire non négligeable chez l'enfant, symptomatologie qui peut survenir en dehors de toute anémie décelable [33].

Epidémiologie

La carence en fer, outre l'anémie, pourrait être associée à une baisse des performances intellectuelles et de la productivité, une fatigabilité à l'effort, une altération des fonctions immunitaires avec augmentation de la susceptibilité aux infections, des troubles de la croissance staturale-pondérale, une alopécie, une asthénie, une anorexie. Une étude, publiée en 2000, portant sur 543 étudiantes volontaires et en bonne santé, montrait que par rapport aux filles dont les stocks de fer étaient conservés (ferritine > 20 µg/l), les étudiantes carencées présentaient une perception altérée de leur état de santé. Le déficit martiale est le déficit nutritionnel le plus répandu au niveau mondial et atteindrait 1 milliard d'individus. Il concerne à la fois les pays en voie de développement, et aussi les pays industrialisés, au point que certains d'entre eux ont mis en place des programmes de prévention (supplémentations des groupes à risque, enrichissement en fer de certains aliments) [34].

La prévalence de la carence en fer dépend de l'âge (risque pour les enfants prématurés, en période de croissance, etc.), du sexe (prédominance féminine), d'états physiologiques (grossesse, allaitement, règles), de l'environnement (apports alimentaires) et du statut socio-économique (carence plus fréquente en cas de niveau socio-économique bas). En 2006, l'étude nationale nutrition santé (ENNS), portant sur un échantillon de 3100 adultes représentatif de la population française, estimait que la déplétion totale en fer évaluée par une ferritine inférieure à 15 µg/l touchait 5,1 % des adultes de 18 à 74 ans, tandis que des réserves faibles, évaluées par une ferritine entre 15 et 30 µg/l, étaient retrouvées dans 10,5 % des cas. Les femmes étaient davantage concernées que les hommes : 8,7 % d'entre elles présentaient une déplétion totale et 18,0 % des réserves faibles, contre respectivement 1,3 % et 2,6 % des hommes. C'est parmi les femmes en âge de procréer que la prévalence des déplétions totales et celles des réserves faibles étaient les plus élevées : elles atteignaient respectivement 13,5 % et 25,5 %. [34].

IV. Généralités sur les médicaments

IV.1 Définition d'un médicament

Le code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1]. Il se présente sous différentes formes selon les besoins et les paramètres du patient notamment les gélules les suppositoires, les pommades les crèmes les gels les sirops et injectables et principalement notre sujet d'intérêt les comprimés.

IV.2 La mise en forme d'un médicament

IV.2.1 Principe actif

Le principe actif, ou substance active, est la molécule entrant dans la composition d'un médicament qui lui confère ses effets curatifs. Un médicament peut comporter un ou plusieurs principes actifs [35].

IV.2.2 Les excipients

Tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament, autres que le principe actif, sont généralement des excipients.

Les excipients sont des substances d'origine chimique ou naturelles visant à faciliter l'administration du médicament sans autant avoir un effet curatif, ils visent à améliorer notamment la stabilité le profil biopharmaceutique et l'acceptabilité du médicament [36].

Les excipients sont classés en plusieurs catégories à savoir ;

➤ **Les diluants** : Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité du PA est insuffisante pour produire un comprimé de taille convenable [37].

➤ **Les liants ou agglutinant** : Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit, le plus souvent, en solutions (ou pseudo solutions) aqueuses ou alcooliques. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces [37].

➤ **Lubrifiants** : ils jouent un triple rôle dans la fabrication des Cp

- Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression, ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).

- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent).

- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifriction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux Cp [38].

IV.3 Dénomination d'un médicament

Tout médicament est caractérisé par la désignation chimique de son principe actif, la Dénomination Chimique Internationale (D.C.I) est obligatoire pour toutes les spécialités, le nom de marque de la spécialité devenant facultatif [38].

Toutefois, une exception a été introduite pour les médicaments biologiques, immunologiques, dérivés du sang ou de thérapie innovante [38]. La prescription de ces médicaments doit comporter le nom de marque ou le nom de fantaisie, aux côtés de la dénomination commune du médicament [39].

La prescription en DC doit comporter au minimum les informations suivantes :

- Le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune ;
- Le dosage en principe actif ;
- La voie d'administration et la forme pharmaceutique.

Le nom chimique est l'interprétation exacte de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas utilisé en pratique courante. La DCI est le nom simplifié de la molécule chimique, elle est décernée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le nom de spécialité ou nom de marque est attribué à la molécule par le laboratoire qui la commercialise. Un grand nombre de laboratoires souvent commercialise une molécule active similaire sous de nombreux noms de spécialités distinctes.

Le signe ® qui joint les noms de spécialités désigne registered en anglais, c'est à dire propriété commerciale [40]. Les éléments d'une boîte de médicament sont représentés ci-dessous :

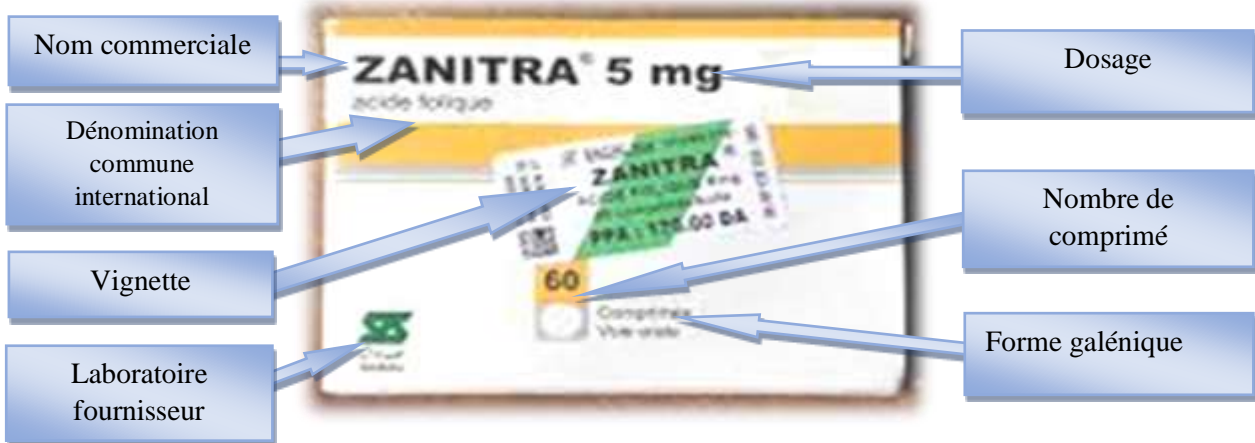


Figure : éléments indicatifs d'une boîte de médicament « ZANITRA »

IV.4 Voie d'administration d'un médicament

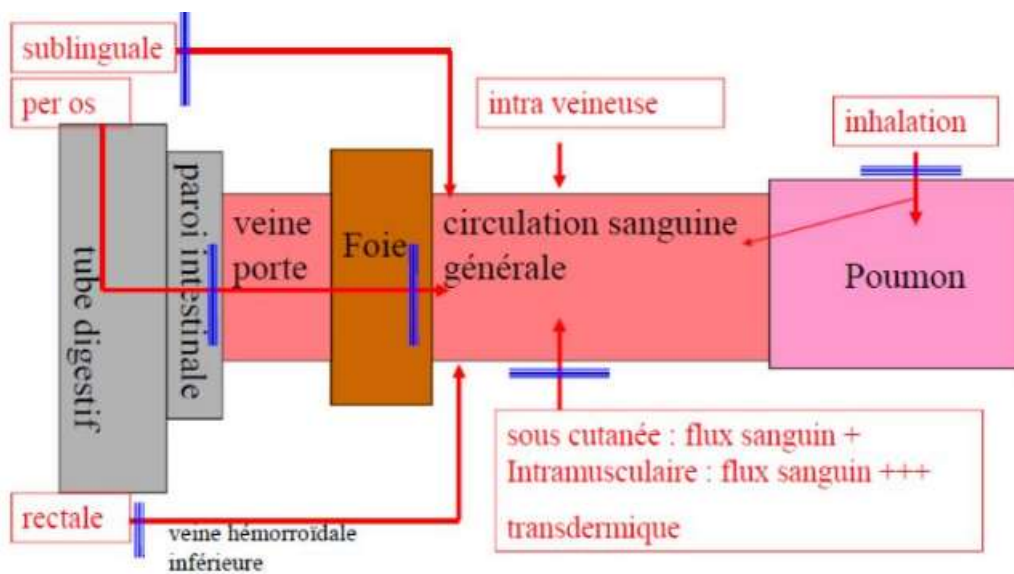


Figure : les vois d'administration de médicament [41]

V. ZANITRA®

V.1 Présentation de ZANITRA®

ZANITRA® est le nom commercial de l'acide folique, vitamine b9 fabriqué par l'entreprise pharmaceutique SAIDAL, c'est un médicament non obligatoirement stérile qui se présente sous forme d'un comprimés lisse, bombés, sous plaquette thermoformées, de couleurs j'aune et non sécable conditionnés dans des boites de 60 unités de prise [11]

V.2 Mode et voies d'administration

Voie orale, les comprimés doivent être avalés avec de l'eau [42].

V.3 Posologie

Les posologies journalières sont comprises entre 5 et 15 mg, soit 1 ou 3 comprimés {s} par jour [37].

V.4 Indication thérapeutique [42]

Ce médicament est indiqué en cas de :

- Anémies macrocytaires par carence en acide folique
- Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.
- Carences d'apport : malnutrition, alcoolisme chronique.
- Grossesse en cas de carence prouvée.

V.5 Contre-indication

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à l'un des constituants [42].

V.6 Composition de ZANITRA® 5 mg

Le tableau suivant représente la composition de ZANITRA 5mg

Tableau : composition de ZANITRA ®

Les matières premières	Poids (kg)	Fonction
Acide folique	5	Principe actif : Traitement des cas cités dans les indications pharmaceutique (effet thérapeutique).
Phosphate bicalcique	68.4	Diluant, bon agent de coulage et désintégrant
Amidon de maïs	25.6	Diluant, liant et désintégrant
Stéarate de magnésium	1	Lubrifiant Anti collage : évite que la poudre ne colle sur les poinçons de la machine à comprimer. Anti grippage : évite l'érosion des poinçons par la poudre, en général ils sont intégrés dans le mélange avant la compression, ils donnent un bel aspect brillant et non poussiéreux au comprimé.

V.6.1 Principe actif : l'acide folique

V.6.1.1 Caractère

- **Aspect :** Poudre cristalline jaunâtre ou orangée.
- **Solubilité :** pratiquement insoluble dans l'eau et dans la majorité des solvants organique et se dissous dans les acides dilués et dans les solutions alcalines [43].

V.6.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption :** L'acide folique est brièvement absorbé dans l'intestin grêle (5 à 20 minutes), le pic sérique est observé 1 à 2 heures après l'absorption [34].
- **Distribution :** Il diffuse dans tous les tissus de l'organisme, il en existe dans le sérum sanguin, dans le liquide allantoïque et dans le lait, et est stocke principalement dans le foie [35].
- **Elimination :** Elle est urinaire et fécale [46].

V.6.1.3 Propriétés pharmacodynamique

L'acide folique est une vitamine de groupe b9, les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenants dans la synthèse des purines et le métabolisme des acides aminés [47].

V.6.2 Présentation des excipients

V.6.2.1 L'amidon de maïs [48]

1. définition

- L'amidon de maïs est retiré du caryopse de *Zea mays L*

2. teneur

- 98% à 105%

3. caractères

aspect

- poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche

solubilité

- pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. la substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et dans l'acide nitrique dilué.

V.6.2.2 Stéarate de magnésium [48]

1. définition

- composé du magnésium et d'un mélange d'acides organiques solides, principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportion variable d'origine animale ou végétale

2. teneur

- magnésium (Mg:A24.305): 4% à 5%
- acide stéarique dans la fonction des acide gras: au minimum 40%
- somme des acide stéarique et palmitique dans la fonction des acide gras: au minimum 90%

3. caractères

aspect

- poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère; onctueuse au toucher

solubilité

- pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre

V.6.2.3 Phosphate bicalcique [48]

1- définition

- est utilisé comme matière première dans la production des comprimé comme un agent fluide ,il est disponible en différentes taille de maillage

2. caractères

aspect

- poudre d'un blanc mat a faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

solubilité

- quasiment insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol a 96%. La présence de grains possédant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle.

identification microscopique

- grains anguleux polyédrique de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 2µm et environ 23µm ou en grain arrondis ou sphéroïdaux de taille irrégulière de 25µm ou 35µm de diamètre .
- Ils comportent un hile centrale formé par une cavité distincte ou par 2-5 fissures étoilées et sont dépourvus de strie concentriques.Entre les plaque ou prisme polarisants orientés orthogonalement, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur hile.

Partie pratique

I. Fabrication des comprimés de ZANITRA ® 5mg

I.1 Formule de fabrication

Prendre les pesées des matières premières : pour la fabrication d'un lot de 100 kg correspondant à 1 250 000 Cp est indiqué dans le tableau III

I.2 Etape de fabrication

I.2.1 Préparation de la solution de mouillage

Prendre 25.6kg d'amidon de maïs en la dissous dans de l'eau distillée, puis le verse dans un cuiseur représenté dans la figure ci-dessous qui contient de l'eau bouillante sous agitation pendant 5 min pour avoir une solution homogène et sans grumeaux. Dans une cuve mise dans un bain marie, verser la solution obtenue pendant une heure et demie au minimum.



Figure : cuiseur

I.2.2 Préparation du mélange à sec

Cette étape est pour mélanger les excipients avec le principe actif. Dans un Mélangeur Collette introduire les 5kg d'acide folique et les diluants (Phosphate bicalcique et l'amidon de maïs), laisser le mélange sous agitation pendant 10 min.

Les figure en dessous représente le mélangeur collette :



Figure : Mélangeur Collette

I.2.3 Mouillage

Cette étape consiste à ajouter l'eau distillée à la solution de mouillage préparée précédemment au mélange à sec dans le Mélangeur Collette sous agitation pendant 5min.

Cette étape est appelée la **méthode de granulation par voie humide** car la solution préparée dans la 1^{ère} étape a permis de lier les grains de mélange lors de la 2^{ème} étape.

I.2.4 Granulation

C'est une opération qui consiste à diminuer le diamètre des grains

La granulation a été effectuée en utilisant un Calibreur de façon à obtenir des grains de taille inférieure à 2.5 mm

I.2.5 Séchage

Les grains obtenus sont répartis dans des plateaux en inox puis sont séchés dans l'étuve à 50°C pour but de diminuer le taux d'humidité des grains.

I.2.6 Calibrage

Après séchage, les grains du mélange séché passent par un calibreur munis d'un tamis de 1.6mm de diamètre de sorte à obtenir un grain uniforme.

I.2.7 Lubrification

Réintroduire le mélange dans le Mélangeur Collette avec ajout le lubrifiant « stéarate de magnésium » et laisser sous agitation pendant 5min

I.2.8 Compression

Consiste à compresser les grains de tel sorte à obtenir un comprimé via une Comprimeuse dénommer « KILIAN E 150 » représenté dans la figure ci-dessous, sont mécanisme de fonctionnement et le suivant :

Après le remplissage du silo de Comprimeuse par le mélange final, les grains vont remplir l'espace libre de la matrice, la Comprimeuse fait par les poinçons supérieurs.

L'éjection des Comprimés est réalisée par le poinçon inférieur.

Un contrôle de l'aspect et du poids ainsi que l'épaisseur du comprimé est réalisée tous les 30 min. Les contrôles de friabilité et le temps de délitement trois fois, au début, au milieu et en fin de la compression.

Les figure en dessous représente la Comprimeuse



Figure : Comprimeuse « KILIAN E150 »

I.3. Conditionnement

I.3.1. Conditionnement primaire

Le conditionnement se fait sur une machine BQS repartie en 3 compartiments :

- Compartiment format : où se fait le chauffage de film en PVC à 150° et son moulage.
- Compartiment remplissage : une cuve remplie de comprimé en vrac est directement reliée à un vibreur rotatif, ce dernier est relié à une glissière qui remplit les blisters.
- Compartiment sillage ; dans cette phase les blisters parfaitement remplis intersectionnent la bobine en aluminium imprimée et se fait sillage « pvc-alu »
- Prédécoupe ; le chariot entraîne le tapis de blisters et la découpe en deux rangées de blisters mais aussi le poinçonnage de la date et du numéro de lot
- Compartiment découpe ; l'étape finale où se fait le découpage des deux rangées en blisters de 30 comprimés

I.3.2 Conditionnement secondaire

L'étape final avant la commercialisation du médicament qui consiste à mettre les blisters dans des étuis munis d'une vignette comportant « le nom du produit le dosage la date de fabrication et d'expiration et le prix

I.4 Contrôle de qualité

A la fin de la chaîne de production le médicament subit un ensemble de contrôles sous la responsabilité du pharmacien responsable du laboratoire fabricant [49]. Les objectifs du contrôle de qualité sont de veiller à ce que les propriétés des matières premières et des produits finaux répondent à toutes les normes préalables définies [50]

I.4.1 Contrôle physico-chimique

Parmi les propriétés physico-chimiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau et dans les milieux à degrés d'acidité variés est requise de telle sorte à mimer les conditions réelles retrouver dans l'estomac et l'intestin ainsi que la résistance aux changements de température et d'humidité [51].

I.4.2 Contrôle microbiologique

La recherche des micro-organismes dans tous les produits destinés à l'homme est vitale [52]. L'analyse des critères microbiologiques s'appuie sur des techniques de dénombrements, principalement des bactéries, les levures et moisissures.

Le but est en fait d'inspecter l'état sanitaire du produit avant la commercialisation. [43].

I.4.3 Contrôle toxicologique

En toxicologie l'étude vise à l'identification de la dose susceptible d'être dangereuse pour l'organisme car a certaine dose le médicament peut être néfaste [53].

II. Matériel et Méthodes

II.1 Matériel d'étude

- Les matières premières : PA (acide folique), les excipients (amidon de maïs).
- Le produit fini : ZANITRA® 5mg.
- 5 souris albinos femelles de race suisse ayant un poids entre 17-24g pour chaque souris, dont l'origine est l'élevage usine SAIDAL Gue de Constantine dans les conditions de température est de 24°C, avec une alimentation constituée de granulés de provenance de production locale à Bouzerreah et eau de ville.
- Matériels non biologiques.
- Appareils, réactifs et verrerie (voir l'annexe 1).

II.2 Méthodes

II.2.1 Echantillonnage

L'échantillonnage est une étape primordiale qui conditionne la représentativité des résultats.

II.2.1.1 Les matières premières

Les milieux de stockage des matières premières doivent être conçus et adaptés dans l'intention d'assurer de bonnes conditions de stockage. Notamment, elles doivent être propres et séchés.

Le prélèvement est effectué grâce à une cuillère stérile à partir de sacs en plastiques propres comportant 100g de matière, et étiquetés avec la notion de la date, le nom de la matière ainsi que le numéro du lot et le nom du fournisseur.

II.2.1.2 Le produit fini

Pour les contrôles physico-chimiques et toxicologiques, les prélèvements de produits finis. À la fin de la production (après emballage), la boîte a été accidentellement retirée de l'entrepôt.

Les comprimés ont été prélevés dans des flacons en verre brun foncé avec une étiquette indiquant la date du test, le numéro de lot, le nom du produit fini, la posologie et le nom du fournisseur. Pour le contrôle microbiologique, échantillonnez les comprimés emballés au début, au milieu et à la fin de la production par lots.

II.3 Contrôle physico-chimique

Le protocole suivi et les techniques utilisées pour le contrôle physico-chimique sont ceux proposés par la **Pharmacopée Européenne (2017), 9^{ème} édition.**

II.3.1 Matières premières

II.3.1.1 PA (acide folique)

L'objectif de ces tests de s'assurer que la matière première destinée à la fabrication du produit pharmaceutique contrôlée selon les spécifications décrites dans la présente méthode d'analyse.

A. Caractère

- **Aspect** : poudre cristalline jaunâtre ou orangée.
- **Solubilité** : La solubilité de l'Acide Folique a été testée dans de l'eau distillée, dans l'alcool 96%, dans HCl dilué (1/10) et dans NaOH (0,1M).

Mode opératoire :

- On introduit séparément 50mg d'acide folique (AF) dans quatre tubes à essai :
- On ajoute 10ml : d'eau dans le 1^{er} tube, d'alcool 96% dans le 2^{ème}, d'HCl dilue (1/10) dans le 3^{ème}, et d'une solution de NaOH 0,1N dans le dernier. Ensuite on remue chacun des quatre tubes.

La lecture est effectuée par un simple examen visuel.

B. Identification

Le teste d'identification consiste à déterminer le pouvoir reptatoire de l'AF par un polarimètre

- Dissoudre 0.25g d'AF dans 25ml d'une solution d'hydroxyde de sodium NaOH (0.1M).
- Effectué un essai à blanc avec la solution d'hydroxyde de sodium (0.1M)
- Examiner la solution conformément préparée.

La lecture s'effectue après la stabilité de l'angle de rotation.

Le pouvoir rotatoire est calculé par la formule suivante :

$$[\alpha] = \frac{a \times V \times 100}{Pe \times (100 - Te)}$$

Limite : +18 à+22

[a] : la déviation de la lumière à laquelle l'AF commence à se dégrader.

a : angle de rotation en degrés.

V : Le volume de solvant (25ml).

Pe : La masse de la prise d'essai de l'acide folique (proche le plus possible de 0.5g).

Te : Le pourcentage d'eau éliminée déterminé par le test de teneur en eau.

C. Teneur en eau :

La détermination de la teneur en eau (Te) est faite par un appareil appelé « Karl Fischer », dont lequel on introduit 0.15 g d'acide folique.

Limite : 5% à 8.5%

D. Cendre sulfurique

Chauffez un creuset approprié (de silice, de platine, ou de quartz) à $600^{\circ}\pm 50^{\circ}\text{C}$ pendant 30min. Laisser refroidir dans un dessiccateur sur gel de silice ou autre desséchant approprié pendant 15min puis peser. Introduire dans le creuset la prise d'essai « 1g d'acide folique » et peser. Humecter la substance à examiner avec un peu d'acide sulfurique R (généralement 1ml) et chauffer doucement, à une température aussi faible que possible jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Après refroidissement, humecter le résidu avec 1ml d'acide sulfurique puis chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, en suite calciner à $600^{\circ}\pm 50^{\circ}\text{C}$ pour 2h minimum jusqu'à incinération complète de résidu. Veiller à ce qu'il n'y ait aucune émission de flamme lors du procédé. Laisser refroidir dans un dessiccateur sur gel de silice ou autre desséchant approprié pendant 15min puis peser à nouveau et calculer le pourcentage de résidu.

Le pourcentage de résidu (taux de cendre sulfurique) est calculé par la formule suivante :

$$CS(\%) = \frac{Pf - Pv}{Pe} \times 100$$

Limite : $\leq 0.2\%$

CS (%) : pourcentage de cendre sulfurique

Pv : Poids vide

Pe : Prise d'essai (g)

Pf : Poids finale

E. Dosage par chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie en phase liquide à haute performance est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même très complexe (2).

➤ **Préparation de la phase mobile**

On mélange 120ml du méthanol (96%), de 880ml d'un mélange d'une solution contenant 11,16g/l phosphate mono potassique et 5.5g/l de phosphate di-potassique.

➤ **Préparation de la solution a examinée**

Dissoudre 0.1g d'AF dans 5ml d'une solution de Carbonate de Sodium a 28.6g/l et compléter à 100ml avec la phase mobile. Prélève 2ml de cette solution et compléter à 10ml avec la phase mobile.

➤ **Préparation de la solution témoin « a »**

Dissoudre 0.1g d'AF SCR dans 5ml d'une solution de Carbonate de Sodium a 28.6g/l et on complète à 100ml avec la phase mobile. On prélève 2ml de cette solution et on complète à 10ml avec la phase mobile.

➤ **Préparation de la solution témoin « b »**

Dissoudre 20mg de l'AF SCR dans 5ml d'une solution de carbonate de sodium R (28,6g/l), ajuster jusqu'à 100ml avec la même solution. Prendre 1ml de cette solution et 1ml de solution témoin « a » et compléter jusqu'à 100ml par la phase mobile.

➤ **La phase stationnaire Gel de silice.**

➤ **Condition chromatographique**

Dimensions de la colonne : $l=0,25m$, $\varnothing=4mm$.

Débit : 0,6ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 280nm.

Injection : 5 μ l de solution à examiner et de solution « b »

Le figure en dessous représente l'appareillage de chromatographie liquide



Figure : HPLC WATERS

II.3.1.2 Excipient (amidon de maïs)

Définition

L'amidon de maïs est retiré du caryopse de *Zea mays L.*

A. Caractères

Aspect : poudre d'un blanc mat faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%.

La présence de grains ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelles.

B. Identification

- Chauffer à ébullition une suspension de 1g d'amidon de maïs dans 50ml d'eau R pendant 1min et refroidissez. Il se forme un empois trouble et liquide.

- Prendre 1ml de l'empois obtenu précédemment, ajoutez 0,05ml de solution d'iode R1

Il apparait une coloration rouge-orange a bleu foncé qui disparaît par chauffage.

C. Essais :

Détermination du PH :

- Agiter 5g d'amidon de maïs avec 25ml d'eau exempte de dioxyde de carbone pendant une minute et laisser reposer pendant 15min.

- Plonger l'électrode du PH-mètre dans un bécher contenant la solution précédente.

La lecture se fait directement sur l'écran d'affichage.

Limites : 4 à 7 avec $T^{\circ} = 22,8C^{\circ}$

Fer :

- Agiter 1,5g d'amidon de maïs avec 15ml d'acide chlorhydrique dilué R puis filtrer
- Le filtrat suffit à l'essai
- Dissoudre la quantité prescrite de la substance à examiner dans l'eau R et compléter à 10ml avec le même solvant ou de la solution prescrite. Ajoutez 2ml d'acide citrique monohydrate R à 200g/L et 0,1ml d'acide thioglycolique R. mélanger, alcalinisez avec de l'ammoniaque R et complétez à 20ml avec de l'eau R. préparez le témoin dans les conditions en utilisant 10ml de solution à 1ppm de fer (Fe) R.
- Après 5min, la coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

Perte a la dessiccation

- Procéder au lavage et séchage d'un flacon puis sa pesé
- Peser 1g d'amidon de maïs dans le flacon et placer l'ensemble dans une étuve à 130°C pendant 90min.
- À la sortie de l'étuve en le place dans un dessiccateur pour le refroidir pendant 15min.
- La perte a la dessiccation et donner en pourcentage selon la formule suivante :

$$P\% = \frac{(Pv + Pe) - Pf}{Pe} \times 100$$

Limite : max 15%

Avec :

P% : pourcentage de la perte a la dessiccation

Pv : poids du flacon vide

Pf : poids final du flacon

Pe : prise d'essai

Les cendres sulfuriques :

On refait la même manipulation lors de l'essai sur le principe actif. Le pourcentage des cendres sulfuriques est déterminé sur 1g d'amidon de maïs.

Limite : max 0,6%

II.3.2 Produit fini du produit ZANITRA 5mg

A. But

S'assurer que le produit pharmaceutique fini est conforme aux spécifications techniques préétablies décrites dans le présent mode opératoire

B. Caractères

- **Aspect** : comprimé jaune, ronde, aux bords chanfreinés lisse et brillant

C. Identification du principe actif

- Identification du principe actif « acide folique hydraté » par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV VISIBLE
- Mesurer l'absorbance de la solution à examiner du dosage d'acide folique hydraté a deux longueurs d'onde : 256 nm et 365nm.
- Le rapport A_{256}/A_{356} doit être compris entre 2,8 et 3,0

D. Essais

Masse moyenne :

L'essais est effectué sur 10 comprimés

- On pèse chaque comprimé séparément à l'aide d'une balance analytique puis on pèse le poids total des 10 comprimés

L'équation de calcule est donner comme suite

$$P_m = \sum_{i=1}^{10} \frac{P_i}{10}$$

P_m : poids moyen

P_i : poids initial

Limites : 92,5 à 107,5 mg

Uniformité des préparations uni-doses, uniformité des teneurs :

L'uniformité des préparations uni-doses est démontrée par les méthodes décrites selon l'instruction référenciée (IN.SGDC.LCG.049)

Limites : Niveau 1 : 10 unités

VA ≤ 15%

Niveau 2 : + 20 unités

VA ≤ 15%

0,75M ≤ chaque unité ≤ 1,25M

Friabilité :

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible a une masse de 6,5 g selon l'instruction référencée (IN. BUGDC.DLCQ.046)
- On met les comprimés pesés dans le friabilimètre et on laisse en rotation pendant 4min puis on repese et on détermine le taux de friabilité exprimer en termes de pertes masses calculer en pourcentage selon l'équation suivante. Dans

$$\frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Pi: poids initial

Pf: poids final

Limite : $\leq 1\%$

Test de dissolution

Préparation de la solution tampon phosphate pH 7,5 (0,2M)

- Dissoudre 27,22g de potassium phosphate monobasique dans 930ml d'eau, ajuster à pH 7,5 avec la solution d'hydroxyde de potassium a 300g/L et compléter a 1000ml avec de l'eau

Préparation de la solution à examiner

- Introduire un comprimé de ZANITRA[®] 5mg dans chaque vase, laisser en agitation pendant 45min.
- Prélever 5ml de solution de chaque vase et filtrer à travers un filtre seringue de 0,45µm.

Préparation de la solution à examiner

- Dissoudre 55,56mg d'acide folique hydraté étalon de référence interne dans le milieu tampon phosphate pH 7,5 (0,2M) et compléter a 100ml avec le même solvant ; bien agiter.
- Prélever 1ml de la solution précédant et compléter a 100ml avec le milieu tampon phosphate (la concentration de la solution témoin obtenu et de 0,005556 mg/L).
- Mesurer l'absorbance de la solution à examiner et de la solution témoin a 280 nm en utilisant le milieu tampon phosphate pH 7,5 (0,2M) comme liquide de compensation.

Calcul : la teneur en acide folique hydraté dissous est donnée par la formule suivante :

$$Q\% = \frac{AE \times PT \times 1 \times 900 \times Te}{AT \times 100 \times 100 \times 5}$$

Limites : $\geq 75\%$ en 45minutes

Avec :

AE : absorbance de la solution à examiner

AT : absorbance de la solution témoin

PT : prise d'essai étalon de référence

Te : titre de l'étalon de référence interne

Le figure en dessous représente l'appareillage de dissolution



Figure : dissolu-test SOTAX

- Dosage du principe actif « acide folique hydraté » dans le produit fini :

Le dosage d'acide folique hydraté se fait par spectrophotométrie d'absorption UV / Visible :

Solvant :

- Hydroxyde sodium 0,1 N

Solution témoin :

• Dissoudre 100mg d'acide folique hydraté étalon de référence interne dans l'hydroxyde de sodium 0,1N et compléter a 100ml avec le mm solvant

- Diluer cette solution au 1/100ème avec le même solvant

Solution d'essai

- Dissoudre exactement 200mg de poudre de comprimé dans l'hydroxyde de sodium 0,1N et compléter à 100ml avec le mm solvant.
- Diluer cette solution au 1/10ème avec le même solvant.
- Mesurer l'absorbance de la solution à examiner et la solution témoin à 256 nm en utilisant l'hydroxyde de sodium 0,1N comme liquide compensation

Calcul :

$$Te \times \frac{AE \times PT \times 100 \times 1 \times MM}{AT \times PE \times 10 \times 100}$$

$$Te \times \frac{AE \times PT \times MM}{AT \times PE \times 10}$$

Théorie : 5 ± 10% (mg/Cp)

Limites : 4,5 à 5,5 (mg/Cp)

Avec :

AE : absorbance de la solution à examiner

AT : absorbance de la solution témoin

PT : prise d'essai témoin

MM : masse moyenne

Te : titre de l'acide folique étalon de référence interne

II.4 Contrôle microbiologique

L'objectif de ce test est de m'assurer que le produit fini « comprimées » est conforme aux normes sur le plan microbiologique.

II.4.1 Méthode

L'analyste doit réaliser le contrôle de pureté microbienne des comprimés proposés par la Pharmacopée Européenne :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux.
- La recherche des micro-organismes spécifiés (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *salmonelles*).

II.4.2 Dénombrement des germes viables totaux

II.4.2.1 Préparation de l'échantillon

• A partir d'un mélange moyen, des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10g de ZANITRA[®] (100 comprimés) et les dilués dans 90ml de solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH=7 contenant de tween.

• Homogénéiser pour obtenir l'homogénéisat A ;

• Effectuer deux autres dilutions au 1/10 et 1/100, à partir de la 1^{ère} dilution, dans la même solution tampon.

II.4.2.2 Dénombrement sur plaque

Le dénombrement peut être effectué par deux méthodes : l'ensemencement en profondeur ou bien l'étalement de surface.

A. Ensemencement en profondeur

➤ Utiliser les boîtes pétries d'un diamètre de 90mm ;

➤ Introduire dans chacune d'elles 1ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler ;

➤ Ajouter 15 à 20ml d'un milieu gélosé aux peptones de caséine de soja liquéfié (à une température ne dépasse pas 45°C). et 15 à 20 ml d'un milieu gélosé Sabouraud-glucose antibiotique liquéfié (ne dépasse pas 45°C) pour les levures et les moisissures ;

➤ Préparer au moins deux boîtes pétries par dilution et par milieu ;

➤ Incuber à l'étuve à 30-35°C pour les bactéries, et à 20-25°C pour les levures et les moisissures, pendant 5 jours.

B. Ensemencement en surface

• Utiliser les boîtes pétries d'un diamètre de 90 mm

• Introduire dans chacune d'elles 15 à 20ml d'un milieu de gélosé aux peptones de caséine de soja liquéfier pour le dénombrement des bactérie et 15 à 20 ml d'un milieu gélosé Sabouraud-glucosé avec antibiotique liquéfié pour les levures et les moisissures, puis laisser solidifier.

• Etaler à la surface du milieu un volume mesuré de 0.1ml de la dilution préparée de l'échantillon à contrôler ;

- Préparer au moins deux boîtes pétries par dilution et par milieu ;
- Incuber à l'étuve à 30-35°C pour les bactéries, et à 20-25°C pour les levures et les moisissures, pendant 5 jours.

II.4.2.3 Lecture et interprétation des résultats

- Sélectionner les boîtes correspondant à une dilution et présentant le plus grand nombre de colonies inférieurs à 300 (100 pour les moisissures et levures)
- Faire la moyenne arithmétique des dénombrements des deux boîtes de la dilution sélectionnée.
- Calculer le nombre d'unités formant colonie par gramme de produit en multiple par l'inverse de la dilution sélectionnée.

II.4.3 Recherche de micro-organismes spécifiés

II.4.3.1 *ECHERICHIA COLI*

- A partir de « l'homogénat A » prélever 10 ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit etensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.
- Homogénéiser et incuber à 35-37 °C pendant 18 à 48 h
- Agiter le récipient puis prélever 1 ml etensemencer 100 ml du milieu liquide de MacConkey.
- Incuber à 43-45°C pendant 18 à 24 h.
- Effectuer des subcultures sur milieu gélosé de MacConkey -Incuber à 35-37°C pendant 18 à 72 h.

Interprétation des résultats

La croissance de colonies rouges, non mucoides de bactéries en bâtonnets gram négatifs indique la présence d'*E Coli* qui est confirmé par des tests biochimiques appropriés (exemple test de Mackenzie). Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé de colonies de types décrit ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

II.4.3.2 *SALMONELLES*

- A partir d'un mélange moyen des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, peser 10 g du produit et les diluer dans 100ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.

- Homogénéiser et incuber à 35-37°C pendant 18-24 h.
- Agiter le récipient puis prélever 1 ml et ensemercer 10 ml du milieu liquide au tétrathionate3737-bile-vert brillant.
- Incuber à 41-43 c pendant 18 à 24 h.
- Effectuer des subcultures sur au moins 2 milieux géloses différents parmi les 3 milieux suivants :
 - 1-milieu « I » gélose au citrate et désoxycholate ;
 - 2-milieu « II » gélose-xylose-lysine-désoxycholate ;
 - 3-milieu « III » gélose au vert brillant rouge de phénol-lactose-saccharose ;
- Incuber à 35-37c pendant 18à 72h.

Interprétation des résultats

La croissance de colonies présentant les caractéristiques suivantes indique la présence probable de salmonelles :

Sur milieu gélosé « I » : colonies bien développées incolores.

Sur milieu gélosé « II » : Colonies bien développées, rouges ou rougeâtres avec ou sans centre noir.

Sur milieu gélose « III » : petites colonies transparentes, incolores ou d'une coloration allant du rose au blanc opaque, souvent entourées d'une zone rose à rouge.

Ensemencer séparément des tubes de milieu gélosé-fer-trois sucres avec quelques-unes de colonies suspectes par étalement en surface et par ensemencement en profondeur.

La présence de salmonelles est confirmée s'il apparaît un virage de coloration du rouge au jaune du milieu dans la culture en profondeur mais non dans les cultures en surfaces généralement accompagnées de formation de gaz dans la gélose, avec ou sans production de sulfure d'hydrogène.

Une confirmation peut être obtenue par les tests biochimiques. Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé des colonies de types décrits ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

II.4.3.3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

• A partir de « l'homogénat A » prélever 10 ml d'échantillon qui correspond à 1g de produit et ensemencer 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja.

• Homogénéiser et incuber à 35-37 °C pendant 18 à 48 h. - Effectuer des subcultures sur milieu gélosé Vojel-Johnson ou bien gélose Chapman et incuber à 35-37 °C pendant 18 à 72 h.

Interprétation des résultats

La présence de *Staphylococcus aureus* est confirmée s'il apparaît sur le milieu Vojel-Johnson des colonies petites, noires avec halo jaune ou bien sur milieu Chapman des colonies jaune avec halo jaune. Une confirmation peut être obtenue par les tests biochimiques.

Le produit satisfait à l'essai s'il n'est pas observé des colonies de types décrits ou si les tests biochimiques de confirmation sont négatifs.

II.5 Test toxicologique

II.5.1 Principe

Le test implique une administration intra gastrique (orale) à des souris albinos la variété suisse à un dosage relativement élevé du produit par rapport au dosage du traitement recommandé pour détecter la présence d'une ou plusieurs anomalies. La nature différente du produit : l'apparition de symptômes spécifiques de la maladie ou processus de mort.

II.5.2 Mode opératoire :

Le test a été réalisé sur 5 souris (par lot) de souche suisse, sélectionnées au hasard et pesées le jour de l'expérimentation, elles doivent peser entre 17 et 24 grammes, elles doivent être du même sexe (dans cette étude, il s'agit de femelles). Les souris ont été privées de nourriture autre que de l'eau pendant 12 heures.

Dans un mortier, écraser 6 comprimés de ZANITRA® 5 mg, ajouter 10 ml la solution du Na Cl à 0,9 % ensuite les bien homogénéisées la solution.

Administrer 0,5 ml de cette solution à chaque souris à l'aide de la sonde de gavage gastrique.

Dose administrée pour les souris :

$$x = \frac{5mg \times 1kg}{60kg} = 0,083mg/kg$$

• 0,083 mg/kg est la dose journalière minimale administrée par unité de poids

La dose maximale tolérée qui ne provoque pas de mortalité est 150 fois la dose minimale. D'où la dose administrée est de 12,5mg/kg.

- En moyenne une souris pèse 20g

$$x = \frac{20g \times 12,5mg}{1000g} = 0,25mg/kg$$

- La dose journalière qui dépasse la limite tolérée

$$y = \frac{0,5ml \times 30mg}{10ml} = 1,5mg/souris$$

- Donc 1,5mg/souris est une dose journalière qui dépasse la limite tolérée

II.5.3 Lecture :

La lecture des résultats consiste à observer la mort ou pas des souris dans les 48h qui suivent le test.

III. Résultats et Discussion

III.1 Résultats de contrôle physico-chimique des matières premières

III.1.1 Résultats de l'acide folique

Les résultats du contrôle physico-chimique sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau : Les résultats du contrôle physico-chimique d'AF :

Test		Lecture	Norme	Résultat
Caractères organoleptique	Aspect	Poudre cristalline Jaunâtre ou orangée	Poudre cristalline Jaunâtre ou orangée	Conforme
	Solubilité dans : - L'eau - L'alcool 96% - HCL dilué - NaOH	- Insoluble - Insoluble - Soluble - Soluble	Insoluble dans l'eau et solvant organique et soluble dans les acides dilués et les solutions alcalines	Conforme
Identification physico-chimique	Pouvoir rotatoire	$[\alpha] = \frac{0.19 \times 25 \times 100}{0.250 \times (100 - 6.27)}$ $[\alpha] = 20.31 \text{ ml/g}$	[+18 à +22]	Conforme
Essai	Teneur en eau	6.3	[5 à 8.5]	Conforme
	Cendre sulfurique	$CS(\%) = \frac{(27.7457 - 27.7440)}{1.0024} \times 100$ $CS(\%) = 0.16\%$	≤0.2%	Conforme
	Dosage par HPLC	Le pic de témoin à examiner est semblable au pic du témoin	Le pic de témoin à examiner est semblable au pic du témoin	Conforme

Les graphes ci-dessous représente les résultats de la chromatographie liquide (HPLC)

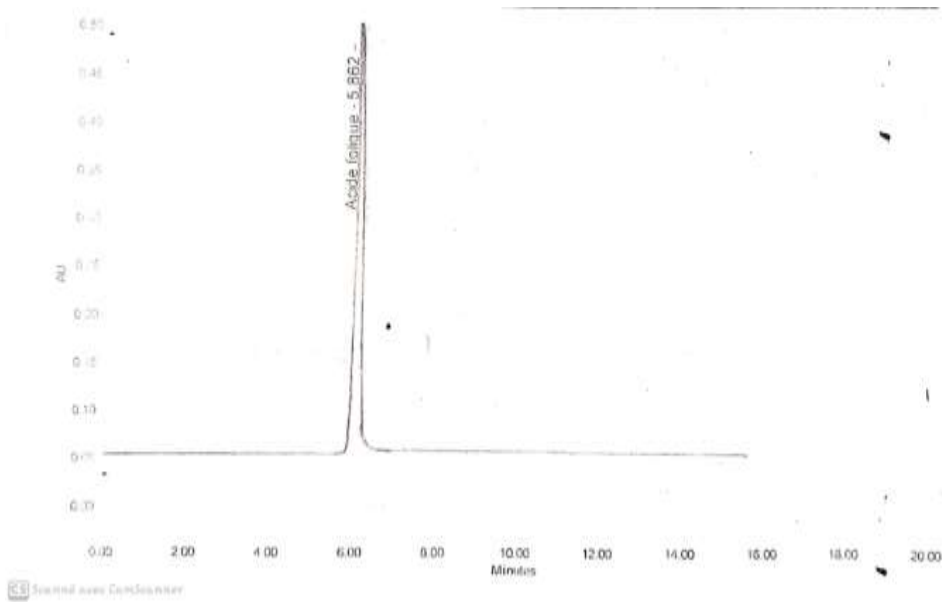


Figure : le résultat d'HPLC d'acide folique

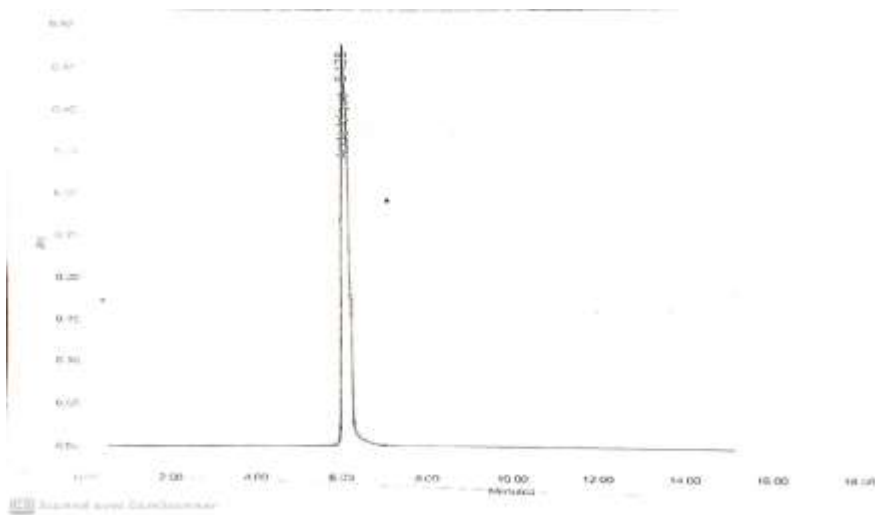


Figure : les résultats d'HPLC du témoin

III.1.2 Amidon de maïs

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V.

Tableau : Les résultats de contrôle physico-chimique d'amidon de maïs.

	Test	Résultat	Norme	Etat
Caractères organoleptique	Aspect	Poudre d'un blanc mat a faiblement Jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.	Poudre d'un blanc mat a faiblement Jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.	Conforme
	Solubilité dans : - L'eau froide - L'éthanol 96%	- Insoluble - Insoluble	Insoluble dans l'eau et solvant organique	Conforme
Identification physico-chimique	Chauffage à l'ébullition	Formation d'un empois Trouble et liquide de couleur blanche	Formation d'un empois trouble et liquide de couleur blanche	Conforme
	Coloration avec l'Iode	Coloration rouge-orange a bleu fonce qui disparaît par chauffage	Coloration rouge-orange a bleu fonce qui disparaît par chauffage	Conforme
Essai	Ph	5.6	[4à7]	Conforme
	Fer	Coloration rose éventuelle De la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.	Coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.	Conforme
	Perte a la dessiccation	$P\% = 100 \frac{(99.9206 + 1.0270) - 100.9169}{1.0270}$ $P\% = 2.99$	≤15%	Conforme
	Cendre sulfurique	$CS\% = \frac{20.2960 - 20.2945}{1.0085} \times 100$ $CS(\%) = 0.15\%$	≤0.6%	Conforme

D'après le tableau 1 :

- L'acide folique étudié se présente comme décrit dans la pharmacopée européenne 2017 sous l'aspect d'une poudre cristalline jaunâtre, donc il est conforme aux normes.

- Concernant la solubilité, l'acide folique est pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques, et se dissout dans les acides dilués et les solutions alcalines et cet essai prouve sa conformité.

- Les résultats de l'essai du pouvoir rotatoire qui sont de +20,31 sont conformes à la norme qui est comprise entre +18 et +22 selon la pharmacopée européenne de 2017 9^{ème} Edition.

- La teneur en eau démontre un résultat de 6,3% qui est conforme à la norme décrite comprise en 5% et 8,5%.

- Les cendres sulfuriques, test fait sur l'acide folique dont la norme doit être de ($\leq 0,2\%$), le résultat obtenu est de 0,16%, donc conforme.

- La chromatographie liquide de dosage de l'acide folique par HPLC a démontré une similitude entre le pic de la solution témoin et celui de la solution à examiner ce qui démontre que le principe actif a presque le même temps de rotation pour les deux solutions avec (5,862 min pour le témoin et 6,128 min pour l'essai). Les résultats du dosage de l'acide folique est de 100,90%. Il est donc conforme à la norme établie par la pharmacopée européenne de 2017 qui est comprise entre 90% et 102%.

D'après le tableau II :

- Les caractéristiques organoleptiques que représentent l'amidon de maïs étudiée sont un aspect de poudre blanche cristalline qui crisse à la pression des doigts, ce qui est conforme à la norme indiquée dans la pharmacopée européenne de 2017. Concernant la solubilité, elle est pratiquement insoluble dans l'eau froide et l'éthanol à 96%.

- Après chauffages à ébullition de la suspension d'amidon de maïs, un empis trouble se forme et se colore en rouge-orangé au bleu foncé en réagissant à l'iode et cela confirme l'identité de l'amidon de maïs.

- Concernant le pH de l'amidon de maïs, le pH-mètre indique une valeur de 5,6 qui est adéquate à la norme qui se situe entre 5 et 7 décrite dans la pharmacopée européenne de 2017 9^{ème} Edition, donc elle est conforme.

- Le taux de pertes à la dessiccation est de 2,99% conformément à la norme décrite qui doit être ($\leq 15\%$).

- Pour les cendres sulfuriques, le résultat obtenu est de 0,15%. La norme décrite selon la pharmacopée européenne de 2017 est ($\leq 0,6$). Donc il est conforme.

Les tests effectués sur les matières premières que soit principe actif ou excipients ont démontré que toutes les matières utilisées répondent parfaitement aux normes décrites dans la pharmacopée européenne de 2017 9^{ème} Edition et par cela, on déduit la bonne qualité des matières utilisées lors de l'élaboration de ce médicament.

III.1.3 Produit au cours de fabrication

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau : Les résultats de contrôle physico-chimique de ZANITRA[®] 5mg en cour de fabrication

	Test	Lecture	Norme	Résultat
Séchage	Humidité	2.5	[2 à 3]	Conforme
Compression	Masse moyenne	M=La masse de 10 comprimés /10 M=1005.8/10 M=100.58	[92.5 à 107.5]	Conforme
	Diamètre	6 mm	[6]	Conforme
	Epaisseur	2mm	[1.9 à 2.3]	Conforme
	Friabilité	$F(\%) = \frac{6.6 - 6.58}{6.6} \times 100$ $CS(\%) = 0.3\%$	$\leq 1\%$	Conforme
	Délitement	3 min	≤ 15 min	Conforme
	Dureté	5KP	[2 à 6] KP	Conforme

Interprétation et discussion des résultats du produit en cour de fabrication :

• Le taux d'humidité révèle avoir une valeur de 2,5% et qui est compris dans l'intervalle de la norme (2% à 3%). Il est conforme à la norme décrite dans la pharmacopée européenne 2017.

• Les résultats de la masse moyenne nous indiquent une valeur de 100,58mg qui est conforme par rapport à la norme donnée par la pharmacopée (92,5 à 107,5) mg/Cp.

• Le diamètre et l'épaisseur ont révélé respectivement des valeurs de 6mm et 2mm, elles sont conformes aux normes données par la pharmacopée qui sont de (6mm) pour le diamètre, et (1,9 à 2,3) mm pour l'épaisseur. Donc elles sont conformes.

• Pour les tests de compression, la friabilité du produit est de 0,3% qui est conforme à la norme ($\leq 1\%$).

• Le délitement du produit se fait selon le test établi en 3min se qui le classe largement dans la norme de la pharmacopée européenne 2017 qui est ($\leq 15\text{min}$).

• Concernant la dureté du comprimé elle est de 5KP, donc elle est conforme à la norme établie dans la pharmacopée européenne 2017 qui comprise entre 2KP a 6KP.

Les résultats obtenus partir du tableau III ont démontré la bonne pratique au cours de la fabrication et la fiabilité de la chaine de production.

III.1.4 Produit fini

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII ci-dessous.

Tableau : les résultats de contrôle physico-chimique ZANTRA® 5mg de produit fini.

Test		Lecture	Norme	Résultat																																
Caractère Identification	Aspect	Comprimés jaunes, ronds aux bords chanfreinés lisses et brillants.	Comprimés jaunes, ronds aux bords chanfreinés lisses	Conforme																																
	Spectrophotométrie	$A_{256}/A_{365} = 0,590/0,206 = 2,9$	$2.8 \leq A_{256}/A_{365} \leq 3$	Conforme																																
Essai	Masse moyenne	M=La masse de 10 comprimés /10 M=994.8/10 M=99.48	[92.5 à 107.5]	Conforme																																
	Friabilité	$F\% = \frac{P_i - P_f}{P_f} \times 100$ $F\% = 0.18\%$ P _i = 6.5016 P _f = 6.490	≤1%	Conforme																																
	Dissolution	$Q\% = \frac{A_e \times P_t \times 900 \times 1 \times T_e}{A_t \times 100 \times 100 \times D}$ P _t = 55.6mg Volume de milieu = 900ml Abs A _t = 0.380 T _e = 101.1 D = 5mg <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>essai</th> <th>Abs= Ae</th> <th>titre%</th> <th>Q%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.385</td> <td>100.1</td> <td>101.50</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.386</td> <td>100.1</td> <td>101.76</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.340</td> <td>100.1</td> <td>89.63</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.395</td> <td>100.1</td> <td>104.13</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0.352</td> <td>100.1</td> <td>92.80</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0.381</td> <td>100.1</td> <td>100.44</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Moyenne</td> <td>98.4</td> </tr> </tbody> </table>	essai	Abs= Ae	titre%	Q%	1	0.385	100.1	101.50	2	0.386	100.1	101.76	3	0.340	100.1	89.63	4	0.395	100.1	104.13	5	0.352	100.1	92.80	6	0.381	100.1	100.44	Moyenne			98.4	≥75%	Conforme
	essai	Abs= Ae	titre%	Q%																																
1	0.385	100.1	101.50																																	
2	0.386	100.1	101.76																																	
3	0.340	100.1	89.63																																	
4	0.395	100.1	104.13																																	
5	0.352	100.1	92.80																																	
6	0.381	100.1	100.44																																	
Moyenne			98.4																																	
Dosage	$D = \frac{A_e \times P_t \times 100 \times M_m}{A_t \times P_e \times 10} \times T_e$ $D = \frac{0.558 \times 92.53 \times 99.53}{0.554 \times 200 \times 10} \times 1.001$ D = 4.64 A _e = 0.558 A _t = 0.554 P _e = 200 P _t = 92.53 T _e = 1.001 M _m = 99.48		[4.5 à 5.5]mg/Cp	Conforme																																

Interprétation et discussion des résultats

- Les caractéristiques organoleptiques du comprimé de ZANITRA 5mg sont : un aspect de comprimé jaune, rond aux bords, chanfreiné, lisse et brillant. Donc il est conforme à la pharmacopée européenne 2017 9^{ème} Edition.

- Les analyses spectrophotométriques donnent une valeur de 2,9. Il est conforme à la norme indiquée dans la pharmacopée européenne qui est comprise entre 2,8 et 3.

- La masse moyenne donne un résultat de 99,48mg. Il est conforme à la norme énoncée par la pharmacopée européenne 2017 qui décrit un intervalle de (92,5 à 107,5) mg/Cp.

- Le résultat du test de friabilité est de 0,18% et qui en conformité avec l'énoncé de la norme de la pharmacopée européenne qui est ($\leq 1\%$).

- Le test de dissolution effectué sur le produit fini donne un résultat de 98,4%. (Il doit être compris dans l'intervalle donné selon la norme décrite par la pharmacopée européenne de 2017 qui est $\geq 75\%$). Donc il est conforme.

- Le dosage du produit fini est de 4,64mg/Cp, on remarque donc la conformité de la dose du principe actif à la norme décrite dans la pharmacopée européenne.

D'après les valeurs obtenues le médicament démontre une fiabilité et une sécurité assez satisfaisante pour répondre aux exigences des patients.

III.2 Résultats de contrôle microbiologique sur ZANITRA® 5mg

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VIII ci-dessous.

Tableau : Résultats du test microbiologique

Test		Résultat	Norme	état
Germes viable	Bactérie	00 UFC/g	≤ 1000 UFC/g	Conforme
	Levure et moisissure	00 UFC/g	≤ 100 UFC/g	Conforme
<i>Escherichia coli</i>		Absence	Absence	Conforme
<i>Salmonelles</i>		Absence		
<i>Staphylococcus aureus</i>		Absence		

Interprétation et discussion des résultats microbiologiques

D'après les résultats obtenus à partir des tests microbiologiques, on constate l'absence totale de germes viables pour les lots étudiés. La norme exigée par la pharmacopée européenne de 2017 9^{ème} édition est de ≤ 1000 UFC/g pour les bactéries et ≤ 100 UFC/g pour les levures et moisissures. On constate aussi l'absence totale des germes pathogènes (*Escherichia coli*, *Salmonelles*, *Staphylococcus aureus*). Conformément à la norme selon la pharmacopée européenne.

A cet effet les résultats montrent que le produit ne contient aucun élément d'ordre pathologique et cela grâce à la désinfection quotidienne du matériel et des locaux, l'absence de contamination lors de la fabrication et des prélèvements, et le respect des bonnes pratiques d'hygiène.

III.3 Résultats de test toxicologique

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IX ci-dessous :

Tableau : Les résultats de tests de toxicité

Test	Résultat	Norme	Etat
Toxicité	Absence d'anomalie et de mortalité pour tous les lots	Absence d'anomalie et de mortalité	Conforme

Interprétation et discussion des résultats toxicologiques

- Pour une période de 48h les souris soumises à une dose journalière plus élevée que celle recommandée de ZANITRA 5mg, il ne résulte aucune mortalité pour la période de test.

L'état normal des souris nous démontre que le médicament ne contient aucune impureté que ça soit dans les matières premières, addition accidentelle ou autre substance toxique et à partir de là, on déduit que toutes les manœuvres de fabrication et de conditionnement ont été strictement respectées permettant ainsi d'obtenir un produit sûr et conforme aux normes prescrites dans la pharmacopée européenne de 2017.

Conclusion

Ce travail terminé nous a permis non seulement d'enrichir nos connaissances dans le domaine mais aussi constater les bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de qualité.

SAIDAL étant le leader du marché pharmaceutique en Algérie nous a ouvert ces portes et nous a accueilli à fin d'accomplir notre projet de fin d'étude.

ZANITRA un médicament non obligatoirement stérile a fait l'objet de notre recherche pour prouver son efficacité autant que médicament prescrit comme antianémique.

Après avoir effectué tous les tests de contrôle de qualité que ça soit sur les matières premières ou le produit fini en lui-même, il s'est révélé être un produit de bonne qualité. Mais cela ne serait être une réalité sans les connaissances et la métrises des professionnels au seins de l'entreprise SAIDAL (GDC).

Il sera souhaitable de se pencher sur une étude du principe actif qu'est l'acide folique qui se trouve être de nature facilement détériorer par les conditions externes telle que la lumière d'où la couleur du blister en guise de protection. Une amélioration de la composition chimique serait un vrai avantage pour le médicament pour se démarquer dans le marché pharmaceutique.

Enfin les résultats concluant des contrôles, ZANITRA 5mg commercialisé sous licence par la filiale BIOTIC de SAIDAL répond parfaitement aux normes imposées par la pharmacopée européenne de 2017 9^{ème} édition. De ce fait le produit garantie une efficacité et une sécurité et peut donc être délivré au patient sans aucun risque.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] article L5111-1 **Code de la Santé Publique**
- [2] **BELAIDI A, CHIBANI A., 2019.** La problématique de la distribution des médicaments en Algérie Cas : Groupe SAIDAL. Volume: 14 / N°: 02, pp 385-44
- [3] **Deroy X., 2008.** Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation. Revue française de gestion, 188-189, 175-183.
- [4] www.techno-science.net
- [5] www.leem.org
- [6] **Gennaro A., 1990.** Remington's pharmaceutical sciences, 18^{ème} édition. Mack publishing company.
- [7] **Jean-Paul Gaudilliere., 2007.** L'industrialisation du médicament une histoire de pratiques entre sciences, droit et médecine. Gesnerus 64: 93-108.
- [8] www.leem.org/marche-mondial
- [9] <https://biotechbourse.fr/les-10-des-medicaments-les-plus-vendus-devraient-rapporter-150-milliards-en-2022/>
- [10] **Fellah K. Ben Ahmed M., 2015.** Méthodologie de sélection et de mise en place d'un Progiciel ERP au sein d'une entreprise : cas de SAÏDAL Algérie. P 42-71.
- [11] dictionnaire SAIDAL
- [12] **Bessouh N., Berrached A., 2017.** l'industrie pharmaceutique en algérie vecteur de croissance socioéconomique. vol-01 :2571-9858. P : 272-289.
- [13] **Abdelaziz B., Amina C. 2019.** la problématique de la distribution des médicaments en Algérie Cas groupe SAIDAL. MAAREF. Volume : 14/N :02, p385-404.
- [14] documents internes de groupes SAIDAL, 2018
- [15] **Maury N. Biegé N. Alves M. Galbios H. Ait-Oufella. Baudel J-L. Offensdat G. Guidet B., 2012 :** Syndromes carenciels sévères. ENSEIGNEMENT SUPERIEUR EN REANIMATION
- [16] www.fr.123rf.com.
- [17] **Ost C., Teppers E., 2016.** Acide folique, enquête de consommation alimentaire 2014-2015. Rapport 4. WIV-ISP.
- [18] **Coates A., Mountjoy M., Burr J., 2017:** incidence of iron deficiency and iron anemia in elite runners and triathletes. Clin j sport med 27 :493-4986
- [19] http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_9/site/html/cours.pdf

- [20] **Adrien B.2007.**Cahier de formation biologie médicale : Les vitamines n38,p :152-362
- [21] Vidal 2015
- [22] **Sara Zayrit.,2010.** Metabolisme physiopathologique du fer : avancées actuelles. Thèse doctorat.
- [23] **Couque N., Trawinski E., Elion J., 2016.**Génétique des maladies de l'hémoglobine. Revue Francophone des Laboratoires. ELSIVIER.p49-60.
- [24] **vinatier i., 2006.**Recommandation pour la mise en œuvre et l'interprétation de l'étude de l'hémoglobine. P313.
- [25] **Pasricha SS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. 2010.**Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical update. Med J; 193: 525-32.
- [26] **Killip S, Bennett JM, Chambers M.2007.**Iron deficiency anemia. Am Fam Physician; 75: 671-8.
- [27] **Miret S, Simpson RJ, McKie AT. 2003.** Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. Annu Rev Nutr; 23: 283-301.
- [28] **Andrews NC, Fleming MD, Gunshin H.1999.** Iron transport across biologic membranes. Nutr Rev ; 57 : 114-23.
- [29] **Viatte L, Vaulont S. 2005.**L'hépcidine : un nouveau regard sur le métabolisme du fer. Hepato-Gastro; 12: 109-209.
- [30] **Provan D. 1999.**Mechanisms and management of iron deficiency anemia. Br J Haematol 105 (Suppl. 1) : 19-26
- [31] **MarineV., Adrien G, Nicolas S, Gabrielle F, Bruno L., 2013.**Folate et grossesse. Médecine thérapeutique.,19(4) : 275-284. Doi : 10.1684/met.2013.
- [32] **Saurin J.C.2010.**Exploration d'une anémie ferriprive. ;39(7-8),0-798.
- [33] **Serraj K, Ismaili Z, Bouhafs K, Lehraiki M, Mecili M, Andrès E. 2013.**Anémies ferriprives : de la physiopathologie à la clinique ? p19.
- [34] **Ruivard M, Boursiac M, Mareynat G, Sapin Af, Gerbaud L, Derumeaux H, Et Al., 2000.** Diagnostic de la carence en fer : évaluation du rapport « récepteur soluble de la transferrine/ferritine ». Rev Med Int : 837-43.
- [35] **Meunier C., 2003 :** Opinion vis-à-vis des médicaments génériques, Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen.
- [36] **Aiache J.M., Beyssac E., Cardot J.M., Hoffart V., Renoux R., 2008.**Initiation à la connaissance du médicament. 5^{ème}édition Elsevier Maison SAS., p413
- [37] **K. Joel Franck ; (2008).**"Contrôle de qualité des comprimés non enrobés, cas d'un générique et d'un principe de doxycycline «; Thèse de doctorat en pharmacie ; université Mohammed V ; Maroc ;

[38] **Vidal 2019**

[39] **code de la santé publique – art. R5132-3-1 (V)**

[40] **Aveline L., Cartier O., Cuer P., Daucé P., March C., Désévéday E., Dovillez P., Duchet N. et autres, 2000** : Gériatrie. ESTEM (éditions scientifiques, techniques et médicales), p359.

[41] <https://www.slideserve.com/hart/cours-de-pharmacologie-g-n-rale-chapitre-2-les-voies-d-administration-des-m-dicaments>

[42] **Notice de ZANITRA**

[43] **Pharmacopée Européenne (2017), 9^{ème} édition.**

[44] **McDowell L.R., 2000** : Vitamins in animal and human nutrition, second edition, Iowa State.University Press/Ames.

[45] **Vidal, 2012** : Base des données en ligne des prescripteurs.

[46] **Vidal, 2013** : Base des données en ligne des prescripteurs.

[47] **Pebret F., 2005** : Dictionnaire de pharmacologie générale suivi de Dictionnaire de statistique médicale. Heures de France., p83.

[48] **Hulse J.H., 2008** : Développement durable, un avenir incertain. Les presses de l'Université Laval., p379.

[49] **Dessaigne A., 2004** : Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Editions heures de France., p71.

[50] **Delarras C., 2014** : Pratique en microbiologie de laboratoire, recherche de bactéries et levures moisissures Edition Lavoisier, Paris., p757.

[51] **Raiffaud C., 2001** : Produits « bio » De quelle qualité parle-t-on ? Educagri éditions., p183.

[52] **Léonard L. et Ben Amar M., 2002** : Les psychotropes, pharmacologie et toxicomanie. Les Presses de L'Université de Montréal., p881.

[53] **Chopinnet C.,2012** : les méthodes d'analyse en toxicologie dans la police scientifique depuis l'affaire Marie Besnard. Sciences pharmaceutiques.

Annexes

Annexe 01

Matériel utilisé pour le contrôle physico-chimique (Tableau X) :

Tableau : Matériels et réactifs utilisés pour le contrôle physicochimique

Appareils	Réactifs	Verreries
Agitateur magnétique	Acide chlorhydrique dilué (1/10).	Bêcher
Balance analytique de précision	Acide sulfurique	Erlenmeyer
Dessiccateur	Ammoniaque	Burette
Four a moufle	Ethanol à 96%	Tubes à essais et Portoirs
Friabilimètre ERWEKA TA	Hydroxyde de Sodium 0,1M	Fioles jaugées en verre (20ml, 50ml, 100ml et 150ml)
Etuve de paillasse	Phosphate bipotassique à 5,5g/L	Pipettes en verre graduées (10ml, 20ml et 25ml) et Poire
Hotte chimique aspirante.	Phosphate mono potassique à 11,16g/L	Creuset
Spectrophotomètre UV/Visible	Alcool 96%	Entonnoir en verre et en plastique
Polarimètre	Solution de Carbonate de sodium à 28,6g/L	Eprouvette en verre graduée.
pH mètre	Solution à 1ppm de Fer	Gants
HPLC Model (WATERS)	Solution d'iode	Papiers filtres
Dissolu test (SOTAX)	Méthanol	Spatule en inox

Annexe 2 :

Appareillage et matériel utilisés pour le contrôle microbiologique

- Pipettes graduées stériles.
- Tubes à essais.
- Bec benzène.
- Etuve réglée à 25°C, 37°C et 44°C Model (MEMMERT).
- Four de stérilisation 180°C.
- Plaque chauffante.
- Boîtes pétries.
- Anse de platine.

Annexe 3 :

Appareillage et matériel utilisés pour le contrôle toxicologique

- Mortier
- Sonde à gavage gastrique.
- Seringue 2ml.
- Pince.
- Balance de précision.
- Gant à usage unique

Résumé

Les tests de contrôle de qualité représentent une étape cruciale dans l'élaboration d'un médicament. L'entreprise SAIDAL GDC, nous a permis d'effectuer ces tests au sein de son laboratoire de contrôle de qualité sur un médicament non obligatoirement stérile ZANITRA®5mg.

Notre travail a porté sur un produit fabriqué sous licence par SAIDAL (GDC). ZANITRA®5mg dont le principe actif est l'acide folique représente un médicament antianémique, ce travail à porter sur tous les tests de contrôle de qualité effectué sur ce dernier notamment les matières premières qui entrent dans sa composition, le produit au cours de sa fabrication et les tests établis sur le produit fini avant sa mise sur le marché il s'agit des tests physicochimique, microbiologique et toxicologique.

Les résultats obtenus ont démontré que ZANITRA® 5mg est conforme aux normes établies par la pharmacopée Européenne de 2017 9^{ème} Edition, et répond parfaitement aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Abstract

Quality control testing is a crucial step in drug development. The company SAIDAL GDC allowed us to carry out these tests within its quality control laboratory on a non-necessarily sterile drug ZANITRA®5mg. Our work focused on a product manufactured under license by SAIDAL (GDC). ZANITRA®5mg, whose active ingredient is folic acid, represents an anti-anemic drug, and this work must cover all the quality control tests carried out on the latter, in particular the raw materials that go into its composition, the product during its manufacturing and tests established on the finished product before it is placed on the market, which are physicochemical, microbiological and toxicological tests. The results obtained have shown us that ZANITRA® 5mg complies with the standards established by the European Pharmacopoeia of 2017 9th Edition, and perfectly meets the criteria of quality, efficacy and safety.

ملخص

يعد اختبار مراقبة الجودة خطوة حاسمة في تطوير الأدوية. سمحت لنا شركة SAIDAL GDC بإجراء هذه الاختبارات في مختبرها لمراقبة الجودة على عقار غير معقم بالضرورة. ZANITRA®5mg.

ركز عملنا على منتج تم تصنيعه بموجب ترخيص من صيدال (GDC). ZANITRA®5mg ، المكون النشط لحمض الفوليك ، يمثل عقارًا مضادًا لفقر الدم ، ويجب أن يشمل هذا العمل جميع اختبارات مراقبة الجودة التي يتم إجراؤها على الأخير ، ولا سيما المواد الخام التي تدخل في تركيبته ، والمنتج أثناء تصنيعه والاختبارات التي يتم إجراؤها على المنتج النهائي قبل طرحه في السوق ، وهي الاختبارات الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية والسمية.

تظهر لنا النتائج التي تم الحصول عليها أن ZANITRA® 5mg يتوافق مع المعايير التي وضعتها دستور الأدوية الأوروبي لعام 2017 الإصدار التاسع، ويلبي تمامًا معايير الجودة والفعالية والسلامة.