

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : Science de la matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Mémoire de Master

Thème

**Suivi de fabrication et contrôle qualité de FRUBIAL®
Faible (1500UI/125,5mg/20,45mg)**

Présenté par :

Nom : HAMEK
Prénom : Lila

Nom : BELKASMI
Prénom : Mohamed

Soutenu publiquement, le 11/07/2023, devant le Jury composé de :

AYATI Fadila	MCA	UMMTO	Présidente
BOUAKOUK Zohra	MCB	UMMTO	Promotrice
AKKOUCHE Youcef	Analyste senior	SAIDAL	Co-promoteur
IBOUKHOULEF Hamida	MCA	UMMTO	Examinatrice

Session 2022 / 2023

Remerciements

Nos premiers remerciements à DIEU qui nous a accompagnés tout au long de notre parcours d'étude.

Ensuite, nous souhaitons remercier chaleureusement notre encadrante, Mme BOUAKOUK Zohra, Maître de conférences à l'université MOULOUD MAMMERI de TIZI-OUZOU, pour ses précieux conseils, sa confiance et sa patience. Elle a toujours été à notre écoute et disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Un grand remerciement est adressé à Monsieur NOUAS Salim le responsable du laboratoire de contrôle qualité de l'unité SAIDAL BIOTIC, pour nous avoir acceptés au sein de son équipe et pour la confiance qu'il nous accorde.

Nous souhaitons également remercier Monsieur AKKOUCHE Youcef, notre tuteur de stage, qui nous a formés et accompagnés tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience et de pédagogie.

Nous adressons nos remerciements à tous les travailleurs de l'unité SAIDAL (Gué de Constantine) et aussi de l'unité de (Dar-El-Beida) en particulier à Monsieur BOUKHELKHAL et Mohamed. Nous remercions également toute l'équipe du laboratoire et de la production, du laboratoire microbiologie et aussi du laboratoire pharmacologie – toxicologie ainsi qu'à l'ensemble du personnel de l'entreprise.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude envers Madame BEDDAD Anissa, Madame Abd-El-HAK, Monsieur Zekkar et Monsieur CHALALI Belaid.

Nos remerciements sont également adressés à Madame AYATI Fadila, Maître de conférences et Cheffe de département de Chimie à la faculté des sciences de l'UMMTO, pour l'honneur qu'elle nous fait, en acceptant de présider ce jury.

Nous exprimons nos remerciements respectueux à Madame IBOUKHOULÉF Hamida, Maître de conférences à la Faculté de sciences de l'UMMTO, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant d'expertiser ce travail, en tant que spécialiste dans le domaine.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué à notre parcours et à cette réalisation.



Dédicaces

Je dédie humblement ce modeste travail à toutes les personnes qui ont croisé mon chemin académique et m'ont apporté leur soutien et leur inspiration.

Ma famille aimante Mes chers parents, mes chères sœurs Fatima, Zaina, Rabiha, Nadia, Nacera, Amel et tante Houria et à mes beaux-frères Anis, Rabah yidir et Amar proches, qui m'ont soutenu tout au long de ce parcours académique.

A mes neveux Aksef, Younes, Mastene et ma chère nièce Nailys.

A mon cher binôme Mohammed avec qui j'ai partagé cette expérience professionnelle ;

Particulièrement Vos encouragements et votre soutien inconditionnels ont été essentiels pour atteindre ce jalon.

À mes amis, qui ont partagé avec moi les hauts et les bas de ce voyage académique. Vos discussions enrichissantes et votre soutien mutuel ont rendu cette expérience inoubliable.

À toutes les personnes qui ont participé à ma recherche en tant que répondants ou participants, merci d'avoir consacré du temps et de l'énergie à partager vos connaissances et expérience

Lila

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à ces personnes exceptionnelles qui ont consacré tant d'années et d'efforts pour façonner la personne que je suis devenue aujourd'hui, mes chers parents.

A mes chers frères et sœurs, avec qui j'ai ouvert les yeux : Chabane, Lamia, et Sihem.

A mes chers beaux-frères : Hamid, Ali.

A mes adorables nièces : Ania, Eline, Anaïs, Alice, et mon neveu Elyas.

A ma chère binôme Lila avec qui j'ai partagé cette expérience professionnelle,

A tous mes amis, collègues de promotion

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin lors de la réalisation de ce travail.

Mohamed

Liste des abréviations

AC : Articles de conditionnement

BPF : Bonne pratique de fabrication

BPL : Bonne pratique de laboratoire

°C : degrés Celsius

DDF : date de fabrication

DDP : date de péremption

DCI : dénomination Commune Internationale.

& : et

F : fusion

g : gramme

g/l : gramme par litre

h : heure

HPLC : chromatographie liquide à haute performance

IR : l'infra-rouge

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée

λ : longueur d'onde

mg : milligramme

min : minutes

ml : millilitre

mm : millimètre

MP : matière première

M : molaire

μL : microlitre

Liste des abréviations

ppm : partie par million

Pe : Prise d'essai

Réactif R : désigne les substance ou solutions figurant au chapitre 4 (Réactifs)

SCR : substance chimique de référence

UI : unité internationale

UV/VIS : ultraviolet-visible

HCL : Acide chlorhydrique

NH₄ OH : Ammoniaque

HNO₃ : Acide nitrique

H₂ SO₄ : Acide sulfurique

C₁₀H₁₂N₂Na₄O₈ : Edetate de sodium E.D.T.A

ZnSO₄ : Sulfate de Zinc

CH₃ COOH : Acide acétique

HOC₁₀H₆N : Noir Erichrome T

Liste des figures

Figure 1.1 : Sites de production, centres de distribution, centre de R&D et centre de bioéquivalence du groupe SAIDAL	3
Figure 1.2 : Les différentes voies d'administration d'un médicament.....	8
Figure 2.1 : Structure chimique de la vitamine D2 et D3.....	14
Figure 2.2 : Métabolisme de la vitamine D	15
Figure 2.3 : FRUBIAL® Faible 1500UI/ 125.5 mg / 20.45 mg.....	16
Figure 3.1 : Article de conditionnements (AC) de FRUBIAL® Faible.....	20
Figure 3.2 : Cuve de préparation, de transfert et stockage	21
Figure 3.3 : Etiquette d'acceptation	23
Figure 3.4 Structure chimique de l'Ergocalciférol (D2).....	24
Figure 3.5 : Matière première ; Phosphate bicalcique	26
Figure 3.6 : Structure chimique du gluconate de calcium	30
Figure 3.7 : Structure chimique de l'acide ascorbique	31
Figure 3.8 : Matière première ; Acide ascorbique.....	32
Figure 3.9 :Ampoules de FRUBIAL® Faible ; Produit fini	38
Figure 3.10 : Administration de FRUBIAL® Faible aux souris	42
Figure 4.1 : Comparaison entre le spectre IR de l'ergocalciférol SCR et celui de l'ergocalciférol à examiner	43
Figure 4.2 : Résultat du 1 ^{er} test d'identification du phosphate bicalcique.....	44
Figure 4.3 : Résultat du 2 ^{ème} test d'identification du phosphate bicalcique.....	44
Figure 4.4 : Résultat du test d'identification de l'acide ascorbique.....	48
Figure 4.5 : Spectre IR de l'acide ascorbique à examiner et celui de l'acide ascorbique.....	49
Figure 4.6 : Comparaison entre la solution S et la solution JB7.....	50

Liste des figures

Figure 4.7 : FRUBIAL® Faible (produit fini).....	53
Figure 4.8 : Volume moyen 50ml.....	54
Figure 4.9 : Chromatogramme de la solution à examiner.....	56
Figure 4.10 : Chromatogramme de la solution témoin.....	56
Figure 4.11 : Absence de mortalité dans la batterie à souris.....	58

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Besoin quotidien en 25(OH) D recommandé selon l'âge	14
Tableau 2.2 : Les différents principes actifs de FRUBIAL® Faible et leur concentration	17
Tableau 3.1 : Méthodes de dosage des principes actifs : Tests essais et méthodes utilisés	24
Tableau 3.2 : valeurs limites d'acceptation	41
Tableau 3.3 : Conditions opératoires du contrôle toxicologique de FRUBIAL® Faible selon la pharmacopée européenne 2017, 9 ^{ème} édition	42
Tableau 3.4 : Interprétations et résultats du contrôle toxicologique	42
Tableau 4.1 : Résultat du pouvoir rotatoire spécifique et de la teneur en ergocalciférol....	44
Tableau 4.2 : Résultats des tests effectués sur le Phosphate Bicalcique MP.....	46
Tableau 4.3 : Résultats des essais de dosage du Gluconate de Calcium.....	47
Tableau 4.4 : Résultats des essais effectués sur le Gluconate de calcium MP.....	48
Tableau 4.5 : Résultats des essais sur l'acide ascorbique.....	51
Tableau 4.6 : Résultat des essais effectués sur FRUBIAL® Faible en cours de fabrication.....	53
Tableau 4.7 : Masse unitaire de chaque ampoule et leur écart avec la moyenne.....	55
Tableau 4.9 : Résultats des tests effectués sur le produit fini.....	57
Tableau 4.10 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini.....	58
Tableau 4.11 : Résultats du contrôle toxicologique du produit fini FRUBIAL® Faible.....	58

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale..... 1

Chapitre 1 : Généralités et contrôle qualité d'un médicament

1	Présentation de l'industrie pharmaceutique SAIDAL.....	3
1.1	Engagement durable de SAIDAL dans la lutte contre les maladies	3
1.2	Présentation de l'unité SAIDAL BIOTIC	4
1.3	Ensemble des infrastructures de la filiale SAIDAL BIOTIC.....	4
1.4	Caractéristiques de l'unité de production	5
1.5	Recherche et Développement	5
2.	Généralités sur les médicaments	5
2.1	Définition d'un médicament	5
2.2	Origine des médicaments	6
2.2.1	Médicaments d'origine végétal.....	6
2.2.2	Médicaments d'origine animale	6
2.2.3	Médicaments d'origine microbiologique.....	6
2.2.4	Médicaments d'origine minérale	7
2.2.5	Médicaments d'origine synthétique	7
2.3	Voies d'administration des médicaments	7
2.4	Formes galéniques	8
2.4.1	Formes liquides destinée à la voie orale	8
2.4.2	Formes solides destinées à la voie orale	8
2.4.3	Forme gélule	9
2.4.4	Forme suppositoire	9
2.4.5	Forme injectable.....	9
2.5	Médicaments princeps et génériques	9
2.5.1	Médicaments princeps	9
2.5.2	Médicaments génériques.....	9
2.6	Un complément alimentaire	10
3.	Contrôle Qualité.....	10

3.1 Définition	10
3.2 Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	10
3.2.1 Les bonnes pratiques de fabrication : les BPF	11
3.2.2 Les bonnes pratiques de laboratoire : Les BPL.....	11
3.3 Procédure opératoire de contrôle qualité	12
3.3.1 Analyse physico-chimiques	12
3.3.2 Analyse microbiologique	12
3.3.3 Analyse toxicologique.....	12

Chapitre 2 : Synergie entre la vitamine D et le calcium :
Exploration des effets bénéfiques et identification de FRUBIAL® Faible

1. Introduction	13
2. La synergie entre la vitamine D et le calcium	13
2.1 Biosynthèse et métabolisme de la vitamine D	14
2.2 Régulation du calcium et du phosphore par la vitamine D	15
3 FRUBIALE® Faible 1500UI/125,5mg /20,45mg.....	16
3.1 Identification du FRUBIAL	16
3.2 Composition du FRUBIAL® Faible	17
3.2.1 Principes actifs	17
3.2.2 Excipients	17
3.3 Indications thérapeutiques	17
3.4 Mode d'administration	18
3.5 Mise en garde et précautions d'emploi	18
3.6 Effets indésirables	18

Chapitre 3 : Matériels et méthodes

1. Introduction	19
2. Processus de fabrication de FRUBIAL® Faible.....	19
2.1 Préparation	19
2.1.1 Matériel	19
2.1.2 Articles de conditionnement (AC) et matières premières (MP) utilisés	19
2.1.3 L'ordonnancement	20
2.1.4 La pesée	20
2.2 Manipulation (formulation du mélange)	21
2.2.1 Rinçage.....	21

2.2.2	Mélange.....	21
2.2.3	Échantillonnage	22
2.2.4	Filtration	22
2.2.5	Remplissage	22
2.2.6	Stérilisation.....	22
2.3	Conditionnement	22
2.3.1	Conditionnement primaire	23
2.3.2	Conditionnement secondaire	23
2.3.3	Conditionnement tertiaire	23
2.4	Stockage	24
3.	Contrôle physico-chimique de FRUBIAL® Faible	24
3.1	Matières premières (MP)	24
3.1.1	Vitamine D2 (Ergocalciférol C ₂₈ H ₄₄ O).....	24
3.1.1.1	Définition	24
3.1.1.2	Caractères	25
3.1.1.3	Identification	25
3.1.1.4	Essai	25
3.1.1.5	Dosage	25
3.1.2	Phosphate bicalcique (Calcium).....	26
3.1.2.1	Définition	26
3.1.2.2	Caractères.....	26
3.1.2.3	Identification	27
3.1.2.4	Essai.....	27
3.1.2.5	Dosage.....	29
3.1.3	Gluconate de calcium	30
3.1.3.1	Définition	30
3.1.3.2	Caractère	30
3.1.3.3	Identification	30
3.1.3.4	Essai.....	30
3.1.3.5	Dosage	31

3.1.4 Acide ascorbique C ₆ H ₈ O ₆ (Vitamine C ; excipient).....	31
3.1.4.1 Définition.....	31
3.1.4.2 Caractères.....	31
3.1.4.3 Identification	32
3.1.4.4 Essai	32
3.1.4.5 Dosage	33
3.2 Produit en cours de fabrication (in process).....	34
3.2.1 Solution Phosphate Bicalcique	34
3.2.1.1 Dosage de calcium.....	34
3.2.2 Concentré de jus d'orange après dilution	34
3.2.2.1 Caractères	34
3.2.2.2 Mesure de pH	35
3.2.2.3 Dosage de l'acide citrique	35
3.2.2.4 Dosage de l'acide ascorbique	35
3.2.3 Contrôle d'un échantillon de FRUBIAL [®] Faible (semi-fini).....	35
3.2.3.1 Caractère.....	36
3.2.3.2 Mesure de pH	36
3.2.3.3 Dosage du calcium	36
3.2.3.4 Dosage de la vitamine D2 (ergocalciférol)	36
3.2.3.5 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique / Antioxydant).....	37
3.3 Contrôle qualité du Produit fini (PF).....	38
3.3.1 Caractère	38
3.3.2 Volume moyen	38
3.3.3 Mesure du pH	38
3.3.4 Test de l'uniformité de masse	38
3.3.5 Dosage du Calcium.....	39

3.3.6 Dosage de la vitamine D2	39
3.3.7 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique / Antioxydant).....	39
4. Contrôle microbiologique.....	39
4.1 Équipements et milieux utilisés	39
4.1.1 Equipements	39
4.1.2 Milieux	39
4.1.3 Essai de stérilité.....	
4.1.3.1 Précautions et préparation de l'échantillon.....	40
4.1.3.2 Recherche des bactéries totales	40
4.1.3.3 Recherche des moisissures et levures totales	40
5. Contrôle toxicologique.....	41
5.1 Equipements, matériels et systèmes	41
4.2 Lecture et interprétation des résultats	41

Chapitre 4 : Résultats et discussion

1. Résultats du contrôle physico-chimique des matières premières	43
1.1 Vitamine D2	43
1.1.1 Caractères	43
1.1.2 Identification	43
1.1.3 Essai	43
1.1.4 Dosage	43
1.2 Phosphate bicalcique	44
1.2.1 Caractères	44
1.2.2 Identification	44
1.2.3 Essais	45
1.2.4 Dosage	45
1.3 Gluconate de calcium	46
1.3.1 Caractères	46
1.3.2 Identification	46
1.3.3 Essai	47
1.3.4 Dosage	47
1.4 L'acide ascorbique (Vitamine C)	48
1.4.1 Caractères	48
1.4.2 Identification	48

1.4.3 Essais	49
1.4.4 Dosage	50
2. Résultats du contrôle physico-chimique du produit en cours	51
2.1 Contrôle de la solution Phosphate Bicalcique	51
2.2 Contrôle du concentré de jus d'orange après dilution.....	51
2.2.1 Caractère.....	51
2.2.2 Mesure de Ph	51
2.2.3 Dosage de l'acide citrique	51
2.3 Dosage de l'acide ascorbique	52
2.4 Control de FRUBIAL Faible	52
2.4.1 Caractère	52
2.4.2 Mesure de pH	52
2.4.3 Dosage du calcium	52
2.4.4 Dosage de la vitamine D2	52
2.4.5 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique / Antioxydant)	52
3. Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini	53
3.1 Caractère	53
3.2 Volume moyen	53
3.3 Mesur.e du pH	54
3.4 Test d'uniformité de masse	54
3.5 Dosage du calcium	55
3.6 Dosage de la vitamine D2	56
3.7 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique)	57
4. Résultats du contrôle microbiologique	58
5. Résultats du contrôle toxicologique	58

Conclusion générale

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

INTRODUCTION GENERALE

La vitamine D est maintenant considérée comme une hormone plutôt qu'une simple vitamine. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphore, ainsi que dans la santé des os et des muscles. La vitamine D peut être obtenue à la fois par l'exposition au soleil et par l'alimentation. Cependant, dans certaines situations, une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire pour maintenir des niveaux adéquats dans le corps. Les compléments alimentaires contenant de la vitamine D et du calcium sont couramment utilisés pour répondre à ces besoins. [1]

Il est important de souligner que l'Algérie connaît une prévalence élevée de carence en vitamine D, ce qui confère une importance supplémentaire à la qualité des compléments alimentaires disponibles sur le marché.

L'entreprise pharmaceutique "SAIDAL" est considérée comme le principal fabricant qui a réussi à conquérir le marché algérien grâce à ses différents médicaments sous différentes formes pharmaceutiques (solide, semi-solide et liquide). Parmi les produits de SAIDAL destinés au traitement des défaillances métaboliques et nutritionnels, " FRUBIAL® Faible (1500UI /125,5mg/ 20;45 mg) prescrits dans le traitement d'une carence en vitamine D. [2]

L'objectif de ce travail de master consiste à suivre le contrôle qualité mis en place par SAIDAL d'un complément alimentaire spécifique ; "FRUBIAL® Faible (1500UI /125,5mg/ 20;45 mg)", en mettant l'accent sur les différents tests qui garantissent la conformité de ce produit et permettent sa commercialisation. Le processus de contrôle qualité consiste à examiner le produit à partir de la sélection des matières premières jusqu'à la formulation finale, en passant par les tests de stabilité et les analyses de conformité aux normes réglementaires.

Notre investigation dans cette étude est de tenter de répondre à la question suivante :

- Quelles sont les stratégies de l'industrie pharmaceutique SAIDAL pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments tout au long de leur processus de fabrication ?

En Algérie, tout comme dans le reste du monde, l'industrie pharmaceutique est un secteur économique particulièrement sensible qui connaît actuellement des changements profonds.

Pour ce faire, nous nous appuyerons sur des références en ouvrage fiables et actualisées afin d'étayer notre étude. Ces références nous permettront d'explorer les différentes réglementations et normes en vigueur dans le domaine des compléments alimentaires et des médicaments contenant de la vitamine D.

Après cette introduction générale, positionnant le contexte de nos travaux et posant la problématique, ce mémoire s'articule autour de quatre chapitres suivis d'une conclusion générale.

Dans le premier chapitre, nous présentons l'unité SAIDAL BIOTIC au sien de laquelle nous avons réalisé notre stage de fin d'étude, après nous résumons les résultats de notre recherche bibliographique concernant des généralités sur les médicaments et les différentes techniques de contrôle qualité.

Le second chapitre est consacré à la présentation des quelques notions sur la synergie entre la vitamine D et le calcium, suivi d'une identification de FRUBIAL[®] Faible et ses effets bénéfiques sur la santé.

Dans le troisième chapitre nous décrivons le protocole de contrôle qualité suivi pendant le processus de fabrication de FRUBIAL[®] Faible depuis la matière première jusqu'au produit final. Nous aborderons également les techniques analytiques utilisées pour évaluer la qualité des produits finis.

Dans le dernier chapitre, nous donnons nos résultats. Chaque résultat est accompagné d'une analyse et discussion.

La conclusion générale porte sur les principaux apports de cette analyse approfondie du contrôle qualité d'un complément alimentaires contenant de la vitamine D et du calcium produit par SAIDAL en Algérie, tout en mettant en évidence l'importance de cette problématique dans le contexte de la santé publique en Algérie.

1. Présentation de l'industrie pharmaceutique SAIDAL

Le groupe SAIDAL est une entreprise sous forme de société par actions, disposant d'un capital de 2,5 milliards de dinars Algériens. Sa vocation principale est axée sur la conception, la fabrication et la distribution de médicaments à usage humain et vétérinaire. La vision de SAIDAL consiste à se projeter dans l'avenir et à s'assurer une position de leader dans le secteur des laboratoires au niveau national et régional, tout en réussissant à pénétrer le marché international.

D'après l'historique de SAIDAL enregistré en 2003, l'entreprise a été créée en 1948 sous le nom "Afrique Synthèse". En 1983, elle a été restructurée en plusieurs filiales :

- La filiale BIOTIC (Gué de Constantine, Harrach, Batna, Constantine) ;
- La filiale PHARMAL (Annaba) ;
- Le centre de Recherche et de Développement (Harrach).

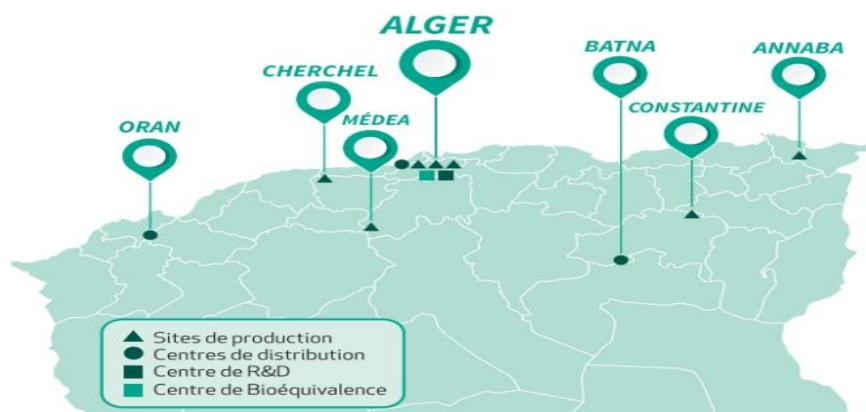


Figure 1.1 : Sites de production, centres de distribution, centre de R&D et centre de bioéquivalence du groupe SAIDAL

1.1 Engagement durable de SAIDAL dans la lutte contre les maladies

En tant que principal producteur de médicaments en Algérie, le groupe SAIDAL s'engage à fournir des médicaments de qualité à des prix abordables pour répondre aux besoins de la population. Ce Groupe investit également dans la recherche et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques pour lutter contre les maladies et améliorer la qualité de vie des patients. Il travaille en étroite collaboration avec des partenaires locaux et internationaux pour échanger des connaissances et des technologies en matière de recherche et de développement.

Par ailleurs, le Groupe SAIDAL organise régulièrement des campagnes de sensibilisation sur les maladies courantes telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les maladies infectieuses, etc. Ces campagnes visent à informer la population sur les moyens de prévention et les traitements disponibles pour ces maladies.

1.2 Présentation de l'unité SAIDAL BIOTIC

Notre stage de mémoire de master est réalisé au sein de l'unité SAIDAL BIOTIC. Nous allons présenter dans ce qui suit une rétrospective sur cette unité.

SAIDAL BIOTIC située à Gué de Constantine, à une douzaine de kilomètres au sud-ouest d'Alger est la plus ancienne usine de l'entreprise SAIDAL, datant de 1948.

En 1973, elle a été nationalisée à hauteur de 50%, puis à 100% le 31 avril 1977. Depuis lors, l'usine a connu des améliorations continues de ses processus de production, de ses équipements et de ses produits. Aujourd'hui, l'usine continue de produire des médicaments de qualité pour répondre aux besoins de la population, tout en respectant les normes internationales de qualité et de sécurité.

Cette unité se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des spécialités pharmaceutiques et l'autre dotée d'une technologie très récente et est spécialisée dans la production des solutés massifs couvrant ainsi le marché national et même international.

1.3 Ensemble des infrastructures de la filiale SAIDAL BIOTIC

Ateliers de production

- Atelier des suppositoires ;
- Atelier des solutés massifs (Flacons et poches) ;
- Atelier des ampoules buvables ;
- Atelier des comprimés et gélules.

Laboratoire de contrôle qualité

- Laboratoire de contrôle qualité physico-chimique ;
- Laboratoire de contrôle qualité microbiologique ;
- Laboratoire de contrôle qualité pharmaco-toxicologique

Direction générale

- Directeur de laboratoire de contrôle qualité ;
- Directeur de l'assurance qualité ;
- Directeur de la production.

1.4 Caractéristiques de l'unité de production

- Capacité de production importante dans la fabrication de produits finis, matières premières et articles de conditionnement.
- Savoir-faire élevé dans toutes les formes pharmaceutiques en générale et injectable, gélules et solutés massifs en particulier.
- Plus de 30 années d'expériences dans la production pharmaceutiques.
- Possédant un personnel de production compétent pour réaliser des produits de meilleure qualité possible.

1.5 Recherche et Développement

Le groupe SAIDAL est doté d'un centre de recherche et de développement pour développer, en priorité, de médicaments génériques essentiels, à visée thérapeutiques répondant aux besoins actuels de santé. Pour cela :

- Dix (10) produits en moyenne par an y sont développés ;
- Des efforts aux nouvelles formulations de médicaments présentées sous formes révolutionnaires d'administration, assurant un meilleur confort au citoyen (forme à libération prolongée, forme dispensable, prise unique, etc.).

2. Généralités sur les médicaments

2.1 Définition d'un médicament

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

Un médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs et d'un ou plusieurs excipients.

➤ **Principe actif (substance active)** : Une substance chimique active (ingrédient actif) entre dans la composition d'un médicament, ce composé bioactif a un effet thérapeutique ou préventif. Une substance active, en soi, peut être bénéfique ou nocive ; elle est généralement en très faible proportions par rapport aux excipients. [4]

Excipient : Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. Il permet ainsi une dissolution correcte. [5]

2.2 Origine des médicaments

Les médicaments proviennent de diverses origines :

2.2.1 Médicaments d'origine végétale

Les principes actifs d'origine végétale constituent ce qu'on appelle la phytothérapie qui est une pratique ancienne utilisée depuis des milliers d'années dans de nombreuses cultures à travers le monde pour traiter diverses affections et maintenir la santé . Il peut s'agir de plantes entières ou certaines parties de plantes, de préparations à base de plantes, par exemple des poudres de plantes, des préparations extractives comme les teintures, extraits, les produits d'expression ainsi que l'essence liquide contenu dans certaines plantes. [3]

2.2.2 Médicaments d'origine animale

L'opothérapie est une approche de la médecine alternative basée sur des produits d'origine animale tels que les organes, les glandes et les tissus. Les produits utilisés en opothérapie contiennent des nutriments tels que des vitamines, des minéraux, des enzymes et des hormones, qui peuvent aider à stimuler les fonctions du corps ou à compenser des carences [4]. Actuellement, tous les produits ont pratiquement disparus de l'arsenal thérapeutique, seul le sang et ses éléments, en particulier le plasma est utilisé. [3]

2.2.3 Médicaments d'origine microbiologique

Les médicaments d'origine microbiologique sont des médicaments qui sont produits à partir de micro-organismes tels que des bactéries, des virus ou des champignons. Voici quelques exemples de médicaments d'origine microbiologique les plus courants :

- L'acyclovir (antiviral) : est utilisé pour traiter l'herpès, il est produit à partir d'un virus.
- La pénicilline (antibiotique) : est produite à partir d'un champignon appelé *Penicillium*.
- Le vaccin contre la grippe (vaccin) : est produit à partir de virus.
- Les lactobacilles (Probiotiques) : sont des bactéries qui sont utilisées pour aider à maintenir un équilibre sain de la flore intestinale. [6]

2.2.4 Médicaments d'origine minérale

Le principe actif de ces médicaments est un composé minéral. Ces composés peuvent être extraits de sources naturelles telles que les minéraux, les roches, les sols ou les eaux minérales, ou ils peuvent être élaborés par des réactions chimiques simples en utilisant des matières premières d'origine naturelle. [3]

2.2.5 Médicaments d'origine synthétique

Les médicaments d'origine synthétique sont des médicaments dont le principe actif est synthétisé au laboratoire. Ce dernier comporte un squelette hydrocarboné sur lequel sont fixés différents groupements fonctionnels. Ils sont élaborés en suivant des procédés de synthèses variés, mettant en jeu un certain nombre de réactions chimiques. Les médicaments de synthèse peuvent être produits en grande quantité, ce qui permet de répondre à la demande mondiale de médicaments, mais peuvent causer des effets secondaires sur le patient et un impact négatif sur l'environnement. [3]

2.3 Voies d'administration des médicaments

La voie d'administration d'un médicament fait référence à l'endroit d'où il est introduit dans le corps, elle est :

- **Directe** : Lorsque le médicament entre directement dans l'organisme, cela signifie qu'il est administré de manière à contourner les étapes initiales de digestion ou de métabolisme, et qu'il atteint rapidement la circulation sanguine ou lymphatique (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)
- **Indirecte** : Lorsque le médicament doit franchir une barrière avant de pouvoir accéder à la circulation générale du corps (voie orale, application sur la peau). [7]

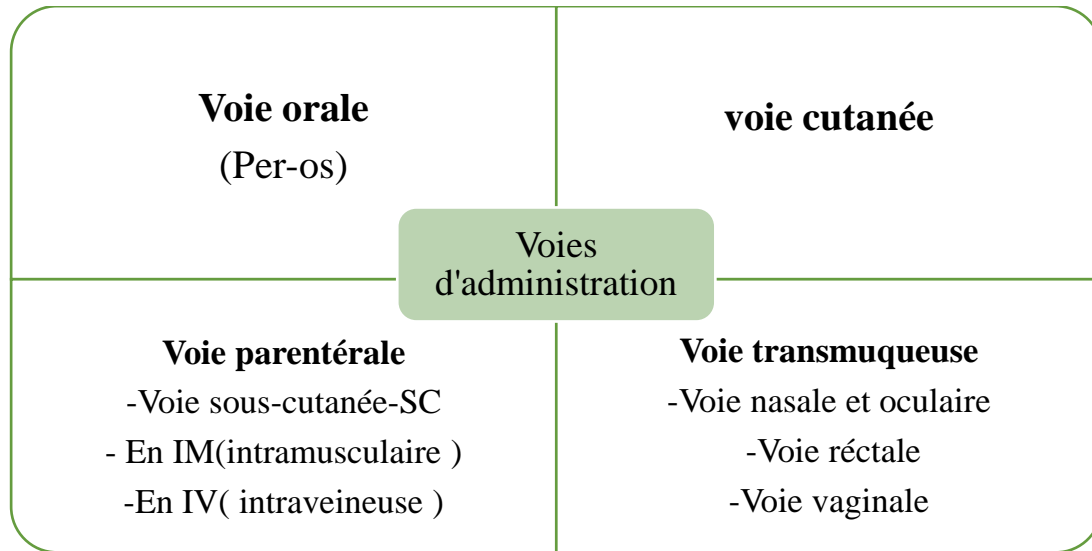


Figure 1.2 : Les différentes voies d'administration d'un médicament [3]

2.4 Formes galéniques

Une forme galénique est la forme sous laquelle un médicament est présenté. Cette forme résulte des caractéristiques physico-chimiques du mélange excipient-principe actif (à température d'usage) et des opérations pharmaceutiques mises en jeu. Il existe plusieurs formes galéniques de médicaments, elles sont classées selon leur aspect final (solide, liquide, semi-solide, etc.) ou selon la voie d'administration. [8]

2.4.1 Formes liquides destinée à la voie orale

Ces formes pharmaceutiques largement reconnues en raison de leur facilité d'administration. Toutefois, en raison de l'instabilité de certaines substances actives, il a été nécessaire de développer des présentations sous forme solide qui permettent également d'obtenir instantanément des formes liquides correspondantes avant l'administration. On distingue cinq formes liquides destinée à la voie orale : Les sirops, les potions, les suspensions, les émulsions, et les poudres granulés pour solutions ou suspensions buvables. [3]

2.4.2 Formes solides destinées à la voie orale

En règle générale, ces préparations sont des formes qui sont obtenues à partir de poudres ou de dérivés de poudres. Elles sont administrées sous forme unitaire, classifiables en fonction de leur état dans cette forme : les poudres orales, les pilules, les granules, les granulés, les tablettes, les pates officinales, les pastilles, les gommes à mâcher médicamenteuses, les capsules ainsi que les comprimés. [3]

2.4.3 Forme gélule

Les gélules sont composées d'une enveloppe préfabriquée constituée deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité avec un fond hémisphérique. La substance active, généralement sous forme solide, est insérée dans l'une des deux parties (appelée corps), puis la seconde partie est emboîtée sur la première. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs, il en résulte la libération du contenu. [3]

2.4.4 Forme suppositoire

Les suppositoires sont des préparations de consistance solide ou molle, contenant chacune une dose unitaire de principe actif. Leur forme, leur volume et leur consistance sont adaptés à cette voie d'administration. Ils renferment un ou plusieurs principe(s) actif(s) dispersé(s) ou dissous dans une base appropriée. Selon les besoins, cette base peut être soluble ou dispersible dans l'eau, ou se dissoudre à la température du corps. [3]

2.4.5 Forme injectable

Les formes injectables désignent les préparations médicamenteuses qui sont destinées à être administrées par injection. Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles. Elles sont élaborées en dissolvant, en émulsionnant ou en dispersant les substances actives et éventuellement les excipients dans de l'eau pour préparations injectables, dans un liquide stérile non aqueux approprié, ou dans une combinaison de ces deux liquides. [3]

2.5 Médicaments princeps et génériques

2.5.1 Médicaments princeps

Un médicament princeps, également appelé médicament de marque, est un médicament original qui est protégé par un brevet pour une durée de temps limitée. Pendant cette période, seul le laboratoire qui détient le brevet a le droit de le produire et de le vendre sous le nom commercial choisi. Une fois que le brevet expire, d'autres laboratoires ont le droit de produire des versions génériques du médicament princeps. [6]

2.5.2 Médicaments génériques

Le médicament générique contient la même molécule active que le médicament princeps, peut être défini comme : « La copie d'un médicament original », mais il peut être vendus sous un nom différent et à un prix inférieur, car les coûts de recherche et développement ne sont pas nécessaires. Ils doivent subir les mêmes tests de qualité et de sécurité que les médicaments

princeps avant d'être autorisés à la vente. Ils sont souvent utilisés comme alternatives moins coûteuses aux médicaments princeps par les patients, les médecins et les assureurs maladie. [6]

2.6 Complément alimentaire

Un complément alimentaire, également appelé supplément nutritionnel, est une préparation destinée à compléter l'alimentation normale d'une personne. Il est conçu pour fournir des nutriments tels que des vitamines, des minéraux, des acides aminés, des acides gras essentiels ou d'autres substances bénéfiques à la santé. [9]

3. Contrôle Qualité

3.1 Définition

➤ **Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :** « Toutes les mesures prises, à savoir l'établissement des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques ». [10]

➤ **Selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) :** « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués. Que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante ». [11]

3.2 Contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique

Le contrôle qualité est une exigence légale imposée à tous les fabricants de médicaments. Il consiste à mesurer une ou plusieurs caractéristiques d'un produit pharmaceutique et à comparer les résultats obtenus avec des spécifications prédéterminées. Ces spécifications sont généralement définies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans la pharmacopée.

L'adéquation d'un médicament ou d'une spécialité pharmaceutique à son utilisation prévue dépend de deux groupes de facteurs étroitement liés. Le premier groupe concerne l'efficacité et la sécurité d'emploi, qui reposent sur les indications fournies sur l'étiquette, la campagne de lancement ou la publicité. Le deuxième groupe concerne la conformité aux spécifications, y compris l'identité, l'activité, la pureté et les autres caractéristiques physiques. [11]

La réglementation pharmaceutique fait obligatoirement aux industriels de mettre en place un système d'assurance de la qualité et d'appliquer les règles définies dans les bonnes pratiques de fabrication.

3.2.1 Les bonnes pratiques de fabrication : les BPF

Les médicaments expérimentaux destinés à des essais cliniques nécessitent des précisions particulières dans leurs bonnes pratiques de fabrication (BPF), car leur fabrication se situe en amont de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'a donc pas de texte de référence spécifique. Les particularités de ces fabrications découlent des possibilités d'évolution des caractéristiques des produits et des procédures qui ne sont pas encore définitivement établies. Par conséquent, cela entraîne une augmentation des risques de confusions, ce qui nécessite la mise en place de mesures préventives pendant la fabrication et des contrôles sur les produits finis.

Pour assurer la fiabilité des résultats des essais cliniques, les contrôles doivent principalement veiller à l'homogénéité rigoureuse des doses, à la constance de la vitesse de libération du principe actif et à la garantie d'une stabilité suffisante pendant la durée des essais cliniques. Un système d'assurance qualité écrit doit être établi pour chaque produit.

Les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication comprennent trois chapitres :

- Gestion du risque qualité (ICH Q9)
- Système qualité pharmaceutique (ICH Q10)
- Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot. [12]

3.2.2 Les bonnes pratiques de laboratoire : Les BPL

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) sont un ensemble de règles de qualité destinées aux laboratoires qui effectuent des études non cliniques sur la sécurité des substances chimiques ou biologiques dans des domaines tels que la santé humaine, la santé animale ou l'environnement. Comme la fabrication, la fonction doit être organisée autour de procédure écrite, techniquement validées, datées et dûment approuvées afin d'assurer la qualité et l'intégralité des données obtenues au cours d'une étude. Cependant, lors de modification de toute procédure, le document annulé doit être archivé. [13]

3.3 Procédure opératoire de contrôle qualité

3.3.1 Analyse physico-chimiques

La conformité du médicament aux normes et sa validité est évaluée à l'aide de diverses méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, connues sous le nom de contrôle physicochimique. [14]

Ces méthodes sont largement recommandées par la pharmacopée européenne dans sa 9e édition. Parmi ces méthodes, on retrouve les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible, ainsi que l'analyse par différentes méthodes chromatographiques, notamment la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et la spectrophotométrie infrarouge, parmi d'autres techniques. [15]

3.3.2 Analyse microbiologique

Il existe 3 grands types de déterminations propres à tests microbiologiques, ceux-ci inclus :

- Tests qualitatifs de présence ou d'absence de Micro-organismes, recherche des :

- Entérobactéries.
- Escherichia Coli.
- Staphylococcus aureus.
- P. aeruginosa.

-Tests quantitatifs pour le dénombrement des micro-organismes, recherche des :

- Bactéries viables totales
- Levures et moisissures.

- Epreuves d'identification. [16]

3.3.3 Analyse toxicologique

Avant de pouvoir être utilisées pour la thérapie humaine, les molécules doivent d'abord être soumises à des essais cliniques, mais également à des tests de toxicité aiguë et chronique sur des animaux. Ces études toxicologiques sont essentielles pour éliminer de nombreuses molécules qui présentent plus de risques que d'avantages potentiels. [16]

Chapitre 2

Synergie entre la vitamine D et le calcium : Exploration des effets bénéfiques et identification de FRUBIAL[®] Faible

1. Introduction

Les carences en vitamine D causent des répercussions significatives à notre corps. Chez les jeunes en pleine croissance, cela peut entraîner des déformations de la colonne vertébrale et une minéralisation insuffisante des os. La vitamine D était d'ailleurs autrefois appelée la "vitamine antirachitique" en raison de son rôle crucial dans la prévention du rachitisme. Chez les adultes, des problèmes similaires de formation osseuse et de santé osseuse peuvent se manifester. Les conséquences peuvent être encore plus douloureuses chez les personnes âgées atteintes d'ostéoporose, où la diminution de la densité osseuse et les altérations du tissu osseux peuvent augmenter le risque de fractures en cas de chute. En revanche, un excès de vitamine D peut entraîner une hypercalcémie, une concentration excessive de calcium dans le sang. [17]

2. La synergie entre la vitamine D et le calcium

La vitamine D est principalement connue pour son rôle central dans la minéralisation osseuse. Il s'agit du processus qui permet la formation et le maintien en bonne santé de nos os et de notre squelette de manière générale. La minéralisation a lieu via la fixation de minéraux comme le calcium et le phosphore sur une partie de l'os. [17] La vitamine D intervient dans toutes les réactions et transformations qui mettent en jeu le calcium et le phosphore dans notre organisme. On regroupe ces processus sous le nom de métabolisme du calcium et du phosphore (phosphate bicalcique). Sa deuxième appellation : calciférol, calci- comme calcium, en témoigne. [18]

Certaines situations comme la carence en vitamine D, ou différentes pathologies osseuses (ostéoporose, rachitisme, ostéomalacie) nécessitent une supplémentation en calcium et/ou en vitamine D. Cette supplémentation est un préalable obligatoire à tout traitement spécifique à visée osseuse, afin d'en optimiser l'efficacité. [17]

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 1000 à 1500 mg de calcium élément. Il existe de nombreuses présentations, de prise facile de calcium et de vitamine D, parfois en association qui sont sans effets indésirables majeurs. [18]

Tableau 2.1 : Besoin quotidien en 25(OH) D recommandé selon l'âge [19]

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse
0-1 an	400 UI/J
1-18ans	600 UI/J
19-50ans	600 UI/J
50-70ans	600 UI/J
>70ans	800 UI/J
Grossesse et allaitement	600 UI/J

On distingue deux types de vitamine D :

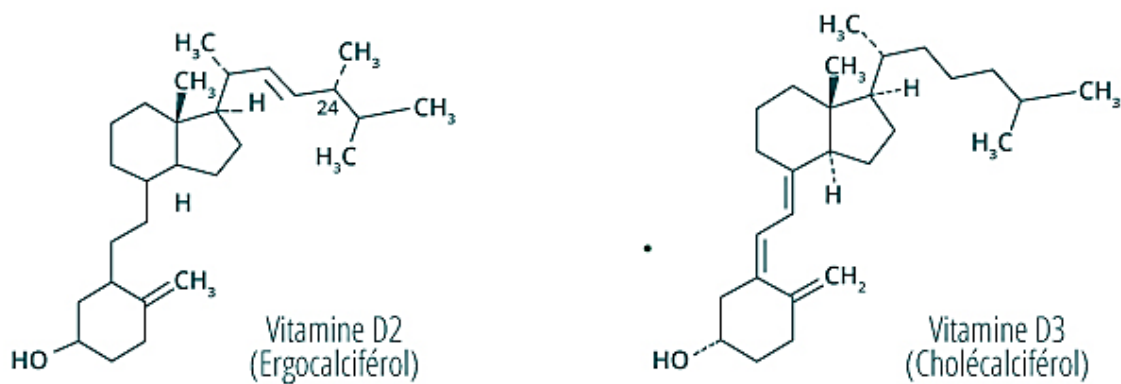


Figure 2.1 : Structure chimique de la vitamine D2 et D3 [18]

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules « sœurs » différenciées par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison. La vitamine D (cholécalciférol et ergocalciférol ensemble) endogène ou exogène est transportée dans le foie où elle est hydroxylée par la 25-hydroxylase. Ainsi est obtenu le *calcidiol* ou la 25-hydroxyvitamine D ou la 25(OH) D. Dans les reins, sous l'action de la 1 α -hydroxylase, le *calcidiol* devient le *calcitriol* ou la 1,25-dihydroxyvitamine D. La 1,25-dihydroxyvitamine D ou la 1,25(OH) D est le métabolite actif de la vitamine D. [20]

2.1 Biosynthèse et métabolisme de la vitamine D

Depuis les deux dernières décennies, l'amélioration de la connaissance du métabolisme de cette vitamine est considérable. On sait désormais que la vitamine D d'origine alimentaire est absorbée au niveau de l'intestin grêle, notamment grâce à des transporteurs du Cholestérol. Après absorption, elle est ensuite transportée jusqu'au foie. La vitamine D subit une première transformation au niveau du foie, appelée hydroxylation. Elle circule ensuite dans le sang, grâce

Chapitre 2 : Synergie entre la vitamine D et le calcium : Exploration des effets bénéfiques et identification de FRUBIAL® Faible

à une protéine de transport, pour rejoindre l'organe où elle va exercer son action. Parmi ces organes, on retrouve :

- les reins ;
- les intestins ;
- **les os.**

C'est cette forme de vitamine D qui est dosée dans le sang pour déterminer si un sujet est déficient en vitamine. Après une nouvelle hydroxylation, elle est désormais sous sa forme active : la 1,25-dihydroxyvitamine D : cette forme a une durée de vie très courte, c'est pourquoi cette dernière transformation a lieu dans l'organe où la vitamine D exerce son action finale. [5]

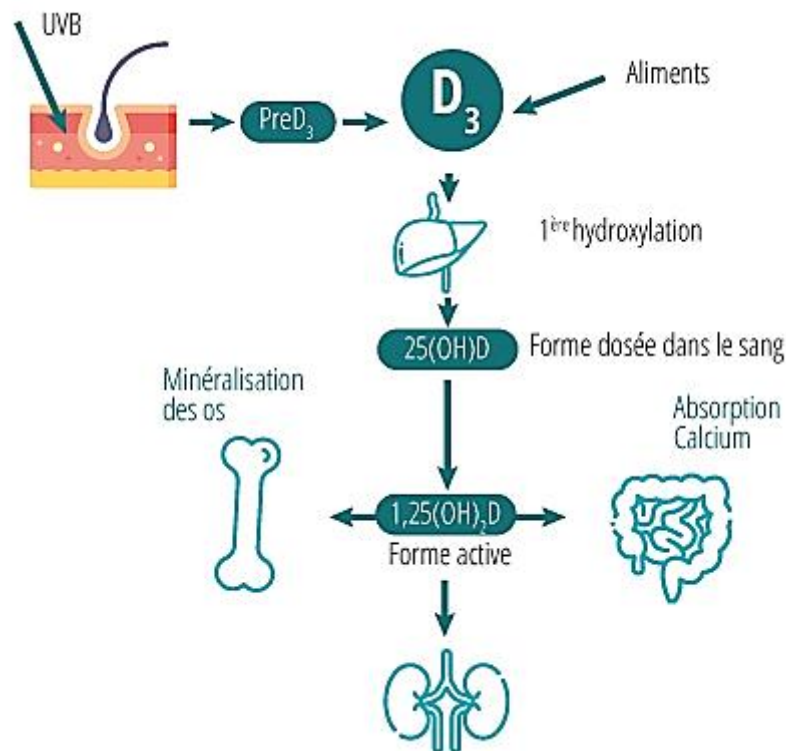


Figure 2.2 : Métabolisme de la vitamine D [21]

2.2 Régulation du calcium et du phosphore par la vitamine D

La vitamine D permet la régulation des taux de calcium et de phosphore dans le plasma. Cette régulation peut se faire de trois façons différentes :

➤ **Par absorption intestinale**

S'il n'y a pas assez de calcium dans le sang, la vitamine D peut puiser le calcium présent dans les intestins pour « recharger » le plasma

➤ **Par excrétion rénale**

Dans le plasma reste stable, la vitamine D peut augmenter ou diminuer l'excrétion du calcium dans les urines.

➤ **Par mobilisation du calcium des os**

Il s'agit du relargage du calcium par l'os pour augmenter la quantité de calcium dans le plasma. On appelle ce phénomène la résorption osseuse. [22]

3. FRUBIAL® Faible 1500UI/125,5mg /20,45mg

FRUBIAL® Faible contient de la vitamine D qui permet la fixation osseuse du calcium. Il est indiqué dans la prévention et le traitement des carences en vitamine D. Sa forme est une solution buvable en ampoule de 5 ml composée de plusieurs principes actifs : Ergocalciférol, Gluconate de calcium, Phosphate Bicalcique. Il est administré par voie orale.



Figure 2.3 : FRUBIAL® Faible 1500UI/ 125,5 mg / 20,45 mg [23]

3.1 Identification du FRUBIAL® Faible

- Nom commercial : FRUBIAL® Faible
- Dénomination commune internationale (DCI) : Ergocalciférol (ou vit D2)/ Gluconate de calcium/Phosphate bicalcique
- Dosage : 1500 UI / 125,5 mg / 20,45 mg

- Forme : Solution Buvable en Ampoules
- Laboratoire : SAIDAL
- Classe thérapeutique : Métabolisme, Nutrition, Diabète, Vitamine
- Classe pharmacologique : Vitamines
- Conditionnement : Boite de 20 ampoules de 5ml
- Commercialisation : Oui
- Remboursable : Non
- Forme pharmaceutique : Solution buvable
- Aspect : liquide de couleur brune, odeur et de goût d'orange
- pH : limite entre 3.10 à 3.80
- Conditions particulières de conservation : à conserver à une température inférieure à 25 °C.

[24]

3.2 Composition du FRUBIAL® Faible

3.2.1 Principes actifs :

Nous donnons dans le tableau ci-dessous la dose des trois principes actifs contenus dans une ampoule de FRUBIAL® Faible.

Tableau 2.2 : Les différents principes actifs de FRUBIAL® Faible et leur concentration [24]

Principe actif	Dose Par ampoule
Ergocalciférol (vitamine D2)	1500 UI
Calcium gluconate	125.5 mg
Phosphate bicalcique	20.45 mg

3.2.2 Excipients : Excipients : jus d'orange, saccharose, éthanol, acide ascorbique B, caramel, agar-agar, acide phosphorique, eau purifiée. [24]

3.3 Indications thérapeutiques

- Rachitisme : maladie du squelette qui affecte les zones osseuses en croissance rapide.
- Lymphatisme : trouble caractérisé par une augmentation du volume des amygdales et des ganglions.

- Symptômes généraux : croissance anormale, anémie et fatigue.
- Arrêt de la poussée dentaire.
- Besoins en calcium pendant la grossesse.
- Effets sur les sujets âgés. [25]

3.4 Mode d'administration

Diluer le contenu de l'ampoule dans de l'eau, du lait ou du jus de fruits¹. [24]

3.5 Mise en garde et précautions d'emploi

Pour éviter tout surdosage, tenir compte des doses totales de vitamine D en cas d'association de plusieurs traitements contenant cette vitamine.

- Surveiller la calciurie et la calcémie et arrêter les apports de vitamine D si la calcémie dépasse 105 mg/ml (2,62 mmol/l) ou si la calciurie dépasse 4 mg/kg/jour chez l'adulte ou 4 à 6 mg/kg/jour chez l'enfant.
- En cas d'apport élevé en calcium, un contrôle régulier de la calciurie est indispensable. [24]

➤ Interactions avec les aliments et les boissons

- Pas d'interaction

➤ Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

- Pas d'interaction

3.6 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, FRUBIAL® Faible, solution buvable en ampoule est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

-De rares cas d'arthralgies et d'urticaire ont été signalés.

-Des cas d'hypercalciurie, d'hypercalcémie et d'hyperphosphorémie ont été observés. [25]

Chapitre 3

Matériels et méthodes

1. Introduction

Nous avons entrepris ce travail sur le site de production de Gué de Constantine du groupe SAIDAL, entre Mars et Juin 2023 dans le but de contrôler la qualité et d'effectuer une analyse physico-chimique et microbiologique approfondie d'un complément alimentaire à usage médical appelé FRUBIAL[®] Faible (1500UI /125,5mg /20,45mg). Nous avons examiné chaque étape, depuis la réception de la matière première jusqu'au produit fini pour déterminer la conformité du produit aux normes de la pharmacopée Européenne, 10ème édition en effectuant plusieurs tests conformément au dossier technique des ampoules concernées en prenant également en compte les étapes de fabrication.

2. Processus de fabrication de FRUBIAL[®] Faible

Lors du démarrage de la production, certaines vérifications doivent être revues, dont deux sont essentielles et obligatoires en termes de compatibilité documentaire et technique dans la salle blanche. Ces vérifications comprennent :

- Vérification de la conformité de la conductivité de l'eau purifiée grâce à un relevé de contrôle de la conductivité.
- Vérification des matières premières par rapport à la feuille de pesée.

2.1 Préparation

2.1.1 Matériel :

- Cuve de préparation ;
- Cuve de transfert ;
- Cuve de stockage ;
- 02 Pompes
- Balance ;
- Filtres spécifique.

2.1.2 Articles de conditionnement (AC) et matières premières (MP) utilisés

- **Les AC** : l'ensemble des AC nécessaires

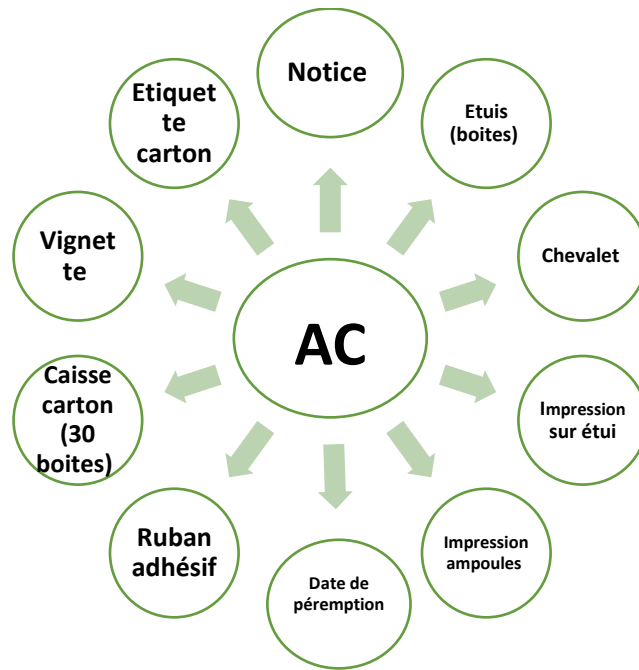


Figure 3.1 : Article de conditionnements (AC) de FRUBIAL[®] Faible

➤ **Les MP :** Vitamine D2 ; gluconate de calcium ; phosphate bicalcique ; acide phosphorique ; Saccharose ; Agar Agar ; Jus d'orange ; Méthanol 96% ; caramel.

2.1.3 L'ordonnement

Après avoir constaté la conformité des matières premières, les quantités de ces dernières sont calculées selon la pharmacopée, et on passe à la pesée.

2.1.4 La pesée

Lorsque les quantités sont précises, un certificat est rempli par les informations suivantes : « Ordre de pesée, salle de pesée, équipement, produit (DDF, DDP) et la date de pesée ». La pesée est réalisée par un professionnel, qui doit porter tout habillement nécessaire pour sa protection (Blouse, bavette, charlotte, sur chaussures...), pour éviter toutes contaminations des matières premières.

Une balance du type « SARTORIUS » est utilisée pour la pesée, équipée avec une hotte pour absorber toute poussière

2.2 Manipulation (formulation du mélange)

2.2.1 Rinçage

Avant tout un rinçage générale doit être effectué pour les cuves : de préparation, de transfert ainsi que celle du stockage avec les eaux de rinçages à température bien chaude [85°C à 90°C] ; le nettoyage doit se faire trois fois pendant une heure de temps.

Caractéristiques :

- Cuves d'une capacité de 500 litres,
- Matériau acier inoxydable certifié ;
- Corps cylindrique,
- Système d'agitation défini en fonction des caractéristiques rhéologiques du produit.



Figure 3.2 : Cuve de préparation, de transfert et stockage

2.2.2 Mélange

- Dans un récipient mélanger une quantité précise du phosphate bicalcique avec de l'eau distillée ;
 - Au niveau de la cuve de préparation ;
 - Mélanger une quantité précise du Saccharose +Caramel +eau distillée (24H avant) ;
 - Préparer le jus d'orange en le diluant avec de l'eau distillée au niveau de la cuve de transfert.
- Suite de fabrication Après 24 H :
- Ajouter au mélange préparé dans la cuve de préparation l'acide ascorbique, et tout le reste des matières premières sauf la vitamine D2 ;
 - A 921L, compléter avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge ;
 - Transférer le mélange de la cuve de transfert vers la cuve de stockage ;
 - Ajouter la vitamine D2 (déjà préparée au laboratoire, en la solubilisant dans de l'alcool) ;
 - Agiter le mélange pendant 30 minutes en doublant la vitesse de l'agitateur.

2.2.3 Échantillonnage

Les échantillons doivent être représentatifs du lot de matières premières, d'articles de conditionnement ou de produits dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent également être prélevés, pour surveiller les étapes les plus critiques d'un procédé de fabrication (par exemple : le début ou la fin d'un procédé de fabrication). Le plan d'échantillonnage utilisé doit être justifié de manière appropriée et basé sur une approche de gestion du risque. Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. Ces récipients doivent être manipulés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée et de protéger les échantillons de mauvaises conditions de stockage. [26]

2.2.4 Filtration

La filtration se fait par des filtres spécifiques jetables.

2.2.5 Remplissage

- Ouvrir la vanne vers les remplisseuses de la marque SFAM ;
- Remplir les ampoules ;
- Utiliser une éprouvette pour vérifier le volume, et contrôler le volume de chaque ampoule ;
- La SFAM comporte une douchette afin de rincer les ampoules ;
- Les ampoules seront scellées à l'aide d'une plaque chauffante ;
- Contrôle de scellage par un colorant.

2.2.6 Stérilisation

- Chargement des chariots de stérilisation ;
- Mettre les ampoules dans un bain de stérilisation pendant 20 minutes à une température de $(94^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C})$;
- Laisser refroidir puis trier les ampoules ;
- Stockage du produit semi fini en attendant le déblocage au niveau du laboratoire contrôle qualité.

NB : La durée du stockage au niveau du laboratoire de microbiologie est de 10 jours afin d'éviter toute contamination ou dégradation du produit.

2.3 Conditionnement

Le conditionnement englobe toutes les étapes, telles que le remplissage et l'étiquetage, nécessaires pour transformer un produit en vrac en un produit fini.

2.3.1 Conditionnement primaire

Une séquence de 158 ampoules de 5 ml sera remplie mécaniquement par une machine. Ils seront nettoyés et lavés à l'eau chaude et froide. Les ampoules hermétiquement non scellées seront ignorées car elles sont considérées non conformes. Après cela, les ampoules de FRUBIAL® Faible appropriées seront chargées dans des chariots pour passer à l'étape de stérilisation terminée.

2.3.2 Conditionnement secondaire

Elément contenant le conditionnement primaire, sans contact direct avec la forme pharmaceutique et dans notre cas, il s'agit de l'étui en carton (chevalet), la notice et la vignette.

Le remplacement automatique du collier de cheval se produit et chaque ampoule porte le numéro de lot et la date de remboursement imprimés dessus. Ensuite les chevaux seront emballés ; chaque box comprendra deux chevaux et comportera une note à l'intérieur ainsi que le numéro de lot, la date de fabrication et la date d'échange.

Le processus d'encartonnage est maintenant terminé. Les cartons qui comprennent chacun des 30 cartons seront conservés jusqu'à la validation du laboratoire.

2.3.3 Conditionnement tertiaire

Pour assurer le regroupement des étuis issus du conditionnement secondaire dans des emballages appropriés pour la logistique. On utilise des films thermoplastiques pour le fardage et des caisses cartonnées.

- Si les produits finis sont conformes selon les normes de la pharmacopée européenne ; il faut étiqueter les cartons en vert (étiquette d'acceptation) pour les stockés.



➤ **Figure 3.3:** Etiquette d'acceptation

2.4 Stockage

➤ **Le stockage se fait dans le magasin central qui comprend :**

- Zone quarternaire dans laquelle se fait le stockage des matières et articles en attente de contrôle.
- Zone spéciale de stockage des produits inflammables.
- Zone de stockage des produits finis.
- Zone de stockage des articles de conditionnement contrôlés.

3. Contrôle physico-chimique de FRUBIAL® Faible

Le protocole suivi ainsi que les techniques utilisées pour effectuer le contrôle physico-chimique sont conformes aux recommandations de la Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition. Nous donnons dans le **tableau 3.1** les principales techniques utilisées dans le contrôle physico-chimique.

Tableau 3.1 : Méthodes de dosage des principes actifs : Tests, essais et méthodes utilisés

Test et identification	Essai	Dosage
Test organoleptique	Volume individuel	Dosage par HPLC
ID par UV/Visible	Volume moyen	Dosage par UV/Visible
Solubilité	Densité, pH	Dosage par IR
Point de fusion	Cendre sulfurique	Titrimétrie
Pouvoir rotatoire spécifique	Perte à la dessiccation	

3.1 Matières premières (MP)

3.1.1 Vitamine D2 (Ergocalciférol C₂₈H₄₄O)

3.1.1.1 Définition : (5S, 5Z, 7E, 22E)-9,10-Secoergosta-5, 7,10(19), 22-tetraen-3-ol (figure 3.12)

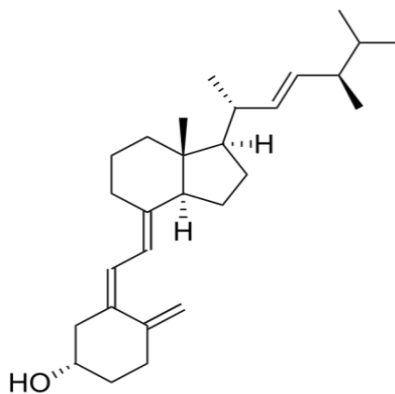


Figure 3.4 : Structure chimique de l'Ergocalciférol (D2)

- **Teneur déterminé par : volume sur volume** : 97,00 % à 102 %
- **Conservation** : Sous gaz inerte, en récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 2°C à 8°C. Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé immédiatement.
- **Rôle** : Principe actif

3.1.1.2 Caractères

- **Aspect** : poudre cristalline blanche ou faiblement jaunâtre, ou cristaux blancs ou sensiblement blancs.
- **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol, solubles dans les huiles grasses.

L'ergocalciférol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière.

3.1.1.3 Identification

- Spectrophotométrie d'absorption dans l'infra-rouge. Comparaison avec : ergocalciférol SCR.

3.1.1.4 Essai

- **Pouvoir rotatoire spécifique** : +103 à +107

Dissoudre rapidement sans chauffer 0,400 g d'ergocalciférol dans l'alcool exempté d'aldéhyde R et compléter à 50,0 ml avec le même solvant. Examiner dans les 30 min qui suivent la mise en solution.

Le pouvoir rotatoire spécifique est déterminé par la loi de Biot :

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \times \rho_{20}}$$

Avec

α : angle de rotation en degré lu à la température t et à la longueur d'onde λ

l : longueur en décimètre du tube polarimétrique.

ρ_{20} : 1

3.1.1.5 Dosage : chromatographie à haute performance (HPLC) :

Préparer les solutions immédiatement avant l'emploi, à l'abri de la lumière actinique et de l'air.

a) Solution à examiner : Dissoudre 15 mg d'ergocalciférol dans la phase mobile et compléter à 25 ml avec la phase mobile.

Prélever 1,0 ml de solution et compléter à 10,0 ml avec la phase mobile.

b) Solution témoin : Dissoudre 15 mg d'ergocalciférol SCR dans la phase mobile et compléter à 25,0 ml avec la phase mobile. Prélever 1,0 ml de solution et compléter à 10,0 ml avec la phase mobile.

Colonne

- Dimensions : $l = 0,25$ m, $O = 4,6$ mm ;
- Phase stationnaire : gel de silice octadecylsilyle pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgref R (5 μ m) ;
- -température : 25°C ;
- Phase mobile : méthanol R, acetonitrile R
- Débit : 1,0 ml/min ;
- Détection : spectrophotomètre à 265 nm;
- Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'ergocalciferol.

Calculer la teneur en $C_{28}H_{44}O$ en tenant compte de la teneur assignée de l'ergolciferol SCR. S'il est présent, tenez compte du pic au pre-ergocalciferol dans la solution à examiner.

3.1.2 Phosphate bicalcique (Calcium)

3.1.2.1 Définition : Phosphate bicalcique dihydraté. Composé chimique inorganique hydraté de formule $CaHPO_4$.

- **Teneur :** 98,00 à 105 pour cent
- **Rôle :** principe actif

3.1.2.2 Caractères

- **Aspect :** Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.



Figure 3.5 : Matière première ; Phosphate bicalcique

- **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96%. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et dans l'acide nitrique dilué.

3.1.2.3 Identification

Test 01 :

- Dissoudre en chauffant 0,1 g de substance à examiner dans 10 ml d'acide chlorhydrique dilué R ;
- Ajouter 2,5 ml d'ammoniaque diluée R1 ;
- Agiter et ajouter 5 ml d'une solution d'oxalate d'ammonium R à 35g/l. Il se forme un précipité blanc.

Test 02 :

- Dissoudre 0,1 de substance à examiner dans 5mL d'acide nitrique dilué R,
- Ajouter 2mL de solution de molbydate d'ammonium R et chauffer à 70 °C pendant 2 min. Il se forme un précipité jaune.

3.1.2.4 Essai

- **Substance insolubles dans l'acide : au maximum 0,2 pour cent.**

- Dissoudre 5,0 g de la substance à examiner dans 40 ml d'eau R ;
- Ajouter 10 ml d'acide chlorhydrique R et chauffer à l'ébullition pendant 5 minutes ;
- Refroidir, puis recueillir les substances insolubles sur un papier filtre sans cendres ;
- Laver à l'eau R jusqu'à ce que l'addition de solution de nitrate d'argent R2 au filtrat ne produise plus de trouble ;
- Calciner à $600 \pm 50^\circ\text{C}$; La masse du résidu est au maximum de 10 mg (0,2%).

Le pourcentage des substances insolubles dans l'acide sont déterminés par :

$$\text{Si}(\%) = \frac{\text{mf} - \text{mv}}{\text{Pe}} \times 100$$

Avec :

Si(%) : taux de substances insolubles dans l'acide

Pe : prise d'essai

mv : masse du creuset vide

mf : masse du creuset +résidu

- **Carbonate**

- Agiter 0,5 g de substance à examiner avec 5 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone R, puis ajouter 1 ml d'acide chlorhydrique R.

- Il ne se produit pas d'effervescence.

- **Chlorures** : au maximum 0,25 pour cent.

Solution à examiner

- Dissoudre 0,20 g de substance à examiner dans un mélange de 20 ml d'eau R et de 13 ml d'acide nitrique dilué R en chauffant si nécessaire ;

- Compléter à 100 ml avec de l'eau R. Filtrer si nécessaire ;

Utiliser 50 ml de cette solution.

Solution témoin

- A 0,70 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M.

- Ajouter 6 ml d'acide nitrique dilué R, puis compléter à l'eau R.

- Ajouter à la solution à examiner et à la solution témoin 1 ml de solution de nitrates d'argent R2,

- Mélanger et laisser reposer pendant 5 minutes à l'abri de la lumière. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

- **Sulfates** : au maximum 0,50 pour cent.

Solution à examiner

- Dissoudre 0,50 g de substance à examiner dans un mélange de 5 ml d'eau R et de 5 ml d'acide chlorhydrique dilué R, puis compléter à 100 ml avec de l'eau R ;

- Filtrer si nécessaire.

- A 20 ml de cette solution, ajouter 1 ml d'acide chlorhydrique dilué R, puis compléter à 50 ml avec de l'eau R.

Solution témoin

- A 1,0 ml d'acide sulfurique 0,005 M, ajouter 1 ml d'acide chlorhydrique dilué R, puis compléter à 50 ml avec de l'eau R ;

- Filtrer si nécessaire.

- Ajouter à la solution à examiner et à la solution témoin 2 ml de solution de chlorure de baryum R à 120 g/L ;

- Laisser reposer pendant 10 minutes. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

- **Baryum**

- A 0,5 de substance à examiner, ajouter 10 ml d'eau R, puis chauffer à l'ébullition.
- Ajouter goutte à goutte, tout en agitant, 1 ml d'acide chlorhydrique R.
- Laisser refroidir et filtrer si nécessaire.
- Ajouter 2 ml d'une solution de sulfate dipotassique R à 10g/L et laisser reposer pendant 10 minutes. Il ne se produit pas de trouble.

- **Fer** : Au maximum 400 ppm.

- Prélever 0,5 ml de solution S et compléter à 10 ml avec de l'eau R.
- Ajouter 2ml d'une solution d'acide citrique monohydraté R à 200g/l et 0.1 ml d'acide thioglycolique R.
- Mélanger, alcaliniser avec de l'ammoniaque R et compléter à 20 ml avec de l'eau R.
- Préparer le témoin dans les mêmes conditions en utilisant 10 ml de solution à 1 ppm de fer (Fe) R.
- Après 5 minutes la coloration rose éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin. (**procédé 2.4.9 de la pharmacopée 10^{ème} édition**)

- **Perte à la calcination** : 24,5 à 26,5 pour cent, déterminé par chauffage à masse constante à 800-825°C sur 1,000g de substance à examiner (phosphate bicalcique).

$$Pc(\%) = \frac{mi - mf}{Pe} \times 100$$

Avec

Pc(%) : taux de perte à la calcination

Pe : prise d'essai

mi : masse du creuset + la prise d'essai

mf : masse du creuset + le résidu

3.1.2.5 Dosage :

- Dissoudre 0,4 g de substance à examiner dans 12 ml d'acide chlorhydrique dilué R en chauffant au bain marie si nécessaire et compléter à 200 ml avec de l'eau R ;
- A 20,0 ml de cette solution, ajouter 25,0 ml d'EDTA 0,02 M, 50 ml d'eau R, 5 ml de solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,7 R et environs 25 mg de mélange composé au mordant noir 11R ;
- Titrer l'excès d'EDTA par le sulfate de zinc 0,02 M ;

–Effectuer un titrage à blanc.

➤ 1 ml d'ededate de sodium 0,02 M correspond à 3,44 mg de CaHPO₄, 2H₂O.

3.1.3 Gluconate de calcium

3.1.3.1 Définition : D-Gluconate de calcium anhydre

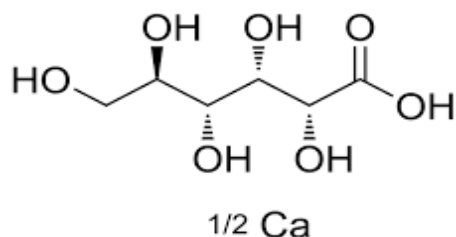


Figure 3.6 : Structure chimique du gluconate de calcium

- **Rôle :** Principe actif
- **Teneur :** 98,0 % à 102,0% (substance desséchée)

3.1.3.2 Caractère

- **Aspect :** Poudre cristalline, granuleuse, blanche / sensiblement blanche.
- **Solubilité :** Le D-Gluconate de calcium anhydre est assez soluble dans l'eau mais facilement soluble dans l'eau bouillante.

3.1.3.3 Identification

- **pH :** Limites [6,4- 8,3]

3.1.3.4 Essai :

- **Perte à la dessiccation :**

Au maximum 2,0 %, déterminé à l'étuve à l'étuve à 105°C pendant 16 heures sur 1,000g de substance à examiner.

Le pourcentage de la perte à la dessiccation est calculé par la formule suivante :

$$P (\%) = \frac{mf - mi}{Pe} \times 100$$

Avec :

P(%) : Perte à la dessiccation

m_f : La masse finale du creuset après la dessiccation

m_i : La masse initiale du creuset + Pe en gramme

Pe : Prise d'essai ou la masse de la substance à dessécher

3.1.3.5 Dosage :

- Dosage du gluconate de calcium par titration : (Effectuer trois essais)

Préparation du mélange calcone carboxylique :

- 2 mg de calcone Acide carboxylique +198mg de chlorure de sodium (mélange)
- Peser 350mg de gluconate de sodium.
- Mettre au bain marie puis laisser refroidir et compléter à 300ml.
- Mélanger 300ml de la solution prescrite avec 6 ml du concentré dihydroxyde sodium à 1 N.
- Titrer avec l'EDTA 0,1 M

3.1.4 Acide ascorbique $C_6H_8O_6$ (Vitamine C ; excipient)

3.1.4.1 Définition: (5R)-5-[(1S)-1,2-Dyhydroxyethyl]-3,4-dihydrofuran-2(5H)-one.

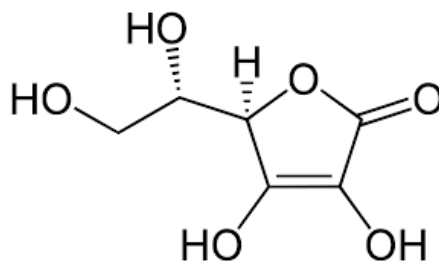


Figure 3.7: Structure chimique de l'acide ascorbique

- **Teneur :** 99,0 pour cent à 100,5 pour cent
- **Conservation :** En récipient non métallique à l'abri de la lumière.

3.1.4.2 Caractères :

- **Aspect :** poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores se colorant par exposition à l'air et à l'humidité.

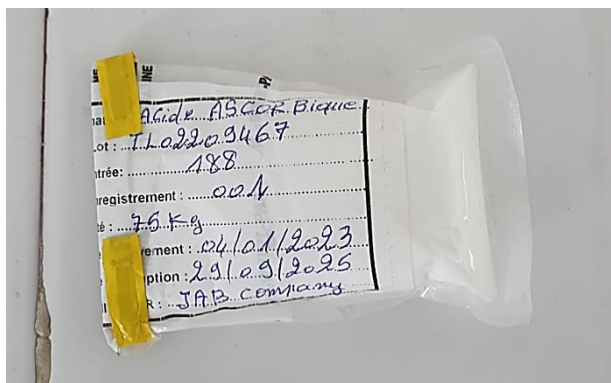


Figure 3.8: Matière première ; Acide ascorbique

- **Solubilité :** facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.
- **Point de fusion :** environs 190°C, avec décomposition.

3.1.4.3 Identification :

- **Test :**

A 1 ml de solution S, ajouter 0,2 ml d'acide nitrique dilué R et 0,2 ml de solution de nitrates d'argent R2. Il se forme un précipité gris.

- **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

Comparaison : acide ascorbique SCR

- **pH :** [2,1 à 2,6] pour la solution S.

3.1.4.4 Essai :

- **Solution S :** Dissoudre 1,0 g d'acide ascorbique dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et compléter à 10 ml avec le même solvant.
- **Solution JB7 (Solution étalon) :** dans une fiole de 100 ml, verser 2,50 ml de solution étalon JB (jaune-brun), compléter au trait de jauge avec de l'acide chlorhydrique à 10g/L de HCl.
- **Procédé :** Dans des tubes à essai identiques, de verre neutre, incolore et transparent, d'un diamètre inférieur à 12 mm, comparer 2,0 ml du liquide à examiner à 2,0 ml de la solution JB7. Apprécier les nuances à la lumière diffuse du jour par examen horizontal sur fond blanc.
- **Aspect de la solution :** La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB7.

- **Pouvoir rotatoire spécifique** : +20,5 à +21,5

Dissoudre 5,00 g d'acide ascorbique dans de l'eau R et compléter à 50,00 ml avec le même solvant.

Le pouvoir rotatoire spécifique est déterminé par la loi de Biot suivante :

$$[\alpha]_{\lambda}^{20} = \frac{\alpha}{l \times \rho_{20}}$$

Avec :

α : angle de rotation en degré lu à $20 \pm 0,5$ °C.

l : longueur en décimètre du tube polarimétrique.

ρ_{20} : masse volumique à 20°C en gramme par centimètre cube. Pour les besoins de la pharmacopée, la masse volumique est remplacée par la densité.

- **Cendre sulfuriques** : au maximum 0,1 pour cent. Déterminé sur 1,00 g d'acide ascorbique.
 - Chauffer un creuset à 600 ± 50 °C pendant 30 minutes ;
 - Laisser refroidir dans un dessiccateur ;
 - Mettre la substance dans le creuset puis peser ;
 - Humecter avec 1,00 ml d'acide sulfurique R ;
 - Chauffer à faible température (sur une plaque chauffante) jusqu'à carbonisation ;
 - Après refroidissement, humecter avec 1 ml d'acide sulfurique ;
 - Chauffer jusqu'à ce qu'il n'y ai plus de fumée blanche ;
 - Calciner à 600 ± 50 °C.

Le pourcentage Cs % est déterminé par la loi suivante :

$$Cs\% = \frac{(mf - mv)}{Pe} \times 100$$

Avec :

Cs(%) : taux de cendres sulfuriques

mv : masse du creuset vide

Pe : prise d'essai

mf : masse final du récipient

3.1.4.5 Dosage :

- Dissoudre 0,15 g d'acide ascorbique dans un mélange de 10 ml d'acide sulfurique dilué R et de 80 ml d'eau exempte de dioxyde carbone R ;
- Ajouter 1 ml de solution d'amidon R ;

- Titrer par l'iode 0,05 M jusqu'à coloration bleu-violet persistante
- Calcul du dosage:
 - 1 ml d'iode 0,05 M correspond à 8,81 mg C₆H₈O₆.

3.2 Produit en cours de fabrication (in process)

But : Le but de cette procédure opérationnelle est d'assurer que le produit pharmaceutique en cours de production respecte les spécifications techniques préétablies.

3.2.1 Solution Phosphate Bicalcique

3.2.1.1 Dosage de calcium

- Prendre une prise d'essai de 1,00 ml de phosphate bicalcique.
- Ajouter 5,00 ml de tampon ammoniacal pH10, 10 ml d'EDTA sel disodique dihydraté à 0,1 M et une pincée de noir Erichrome.
- Rincer les parois à l'eau distillé puis titrer à l'aide d'une solution 0,1 M de sulfate de zinc jusqu'au virage au rouge-violacé ; soit 'n' le nombre de ml de sulfate de zinc 0,1 M versés.

Le dosage du calcium est calculé par la loi suivante :

Calcul : $C_{ca} = [(10 \times \Theta_1) - (n \times \Theta_2) \times 4,008] = \text{mg} / \text{mL}$

Limites : 19 mg/mL

Avec :

Θ_1 : titre de solution d'EDTA (0,1N) 0,1M

Θ_2 : titre de solution de sulfate de zinc 0,1 M

3.2.2 Concentré de jus d'orange après dilution

3.2.2.1 Caractères :

- **Aspect :**

Liquide jaune à orangé après dilution.

Stable, sans dépôt, peut avoir une tendance à se séparer en deux couches.

- **Saveur :**

Arome et saveur agréable du fruit frais et de bonne maturité, pratiquement exempt du goût de cuit, de goût ou odeur de terpènes, exempte d'odeur et de saveur étrange ou anormale.

3.2.2.2 Mesure de pH :

Limites 3,5 à 4,0

3.2.2.3 Dosage de l'acide citrique :

- Prélever 10 ml de jus d'orange de jus d'orange, ajouter 10 ml d'eau et quelques gouttes de phénophtaléine.
- Verser 1 ml de la soude 1N jusqu'à coloration rose.

Le dosage de 1mL de la solution NaOH 1N correspond à 0,064 g d'acide citrique.

Le dosage de l'acide ascorbique est déterminé par la loi suivante :

$$[C] = \frac{n \times 0,064 \times 1000 \times t}{10} = \text{g/l}$$

Normes : (10 à 13) g/l

Avec :

t : titre de la soude 1N

n : volume (en ml) de la solution NaOH 1N.

3.2.2.4 Dosage de l'acide ascorbique :

Dosage iodométrique :

- Placer dans un erlen 100 ml de jus d'orange et quelques gouttes de la solution d'empois d'amidon.
- Titrer par l'iode 0,1 N au virage de l'indicateur.
- Soit 'n' le volume en ml d'iode 0,1 N versés.
- Pour le calcul du dosage : 1 ml d'iode 0,05 M correspond à 8,8 mg C₆H₈O₆.

Le dosage iodométrique est déterminé par la loi suivante :

$$[AA] = n \times 8,8 \times 10 = \text{mg d'acide ascorbique/l}$$

Normes : ≥400 mg/L

3.2.3 Contrôle d'un échantillon de FRUBIAL® Faible (semi-fini)

3.2.3.1 Caractère : Aspect : Liquide de couleur brun, d'odeur et de gout d'orange.

3.2.3.2 Mesure de pH :

Limite [3,10 à 3,80]

3.2.3.3 Dosage du calcium :

Nous suivons le même protocole de dosage de calcium décrits dans le dosage de la solution phosphate bicalcique. (voir la partie 4.2.1)

3.2.3.4 Dosage de la vitamine D2 (ergocalciférol)

N.B : Travailler à l'abri de la lumière

• **Préparation de la solution témoin :**

- Introduire 10mg de vitamine D Etalon de référence dans une fiole de 100 ml ;
- Dissoudre avec 50 ml d'une solution de tétrahydrofurane THF ;
- Compléter au volume avec le même solvant ;
- Agiter bien et introduire 1.0 ml de cette solution dans une fiole de 50 ml ;
- Ajouter 4 ml de tétrahydrofurane puis compléter jusqu'au trait de jauge avec du méthanol grade HPLC ;
- Bien agiter.

• **Préparation de la solution essai :**

- Mélanger le contenu de 5 ampoules de produit fini FRUBIAL[®] Faible ;
- Introduire 13.3ml du mélange dans une fiole de 50 ml ;
- Ajouter 5 ml de tétrahydrofurane THF puis compléter au volume du méthanol grade HPLC ;
- Agiter pendant 20 minutes ;
- Filtrer 1 ml de la solution en utilisant un film seringue de 0.45 µm .

• **Condition chromatographiques :**

- ✓ Régime isocratique ;
- ✓ Phase mobile : TFA à 0.1% (Acide trifluoroacétique R) dans l'acétonitrile grade HPLC.
- ✓ Mélanger et filtrer la phase mobile sur un filtre membrane à 0.45µm ;
- ✓ Dégazer au bain Ultrason pendant 10 minutes ;
- ✓ Colonne : Atlantis d C 18 (150cm *4.6mm ; 5µm) ;
- ✓ Détection $\lambda = 268\text{nm}$;

- ✓ Injection = 20µl ;
- ✓ Débit 1.0ml / min ;
- ✓ Température de la colonne 30 °C ;
- ✓ Température de l'échantillon=25°C.

La teneur en vitamine D₂ est déterminée par la loi suivante :

$$\text{Teneur en vitamine D}_2 = \frac{Se}{St} \times \frac{Ct}{Ce} \times \frac{1500}{37,5} \times 5 \times Pe \times \text{pureté}$$

Théorie : 1500UI /ampoules (90% à 130%)

Limite : [1620 à 1980 UI/ampoules]

Avec :

- **Se** : Surface de la vitamine D₂ dans la solution à examiner.
- **St** : Surface de la vitamine D₂ dans la solution standard.
- **Pt** : prise d'essai de la vitamine D₂ dans la solution standard (en mg).
- **Ct** : Concentration de la solution témoin, (en mg/ml).
- **Ce** : Concentration de la solution d'essai, (en ml/ml).
- **Ve** : volume prélevé du produit FRUBIAL Faible, (en ml).
- **Pureté** : pureté de la vitamine D₂ étalon de référence, (en mg/mg).
- **Pe** : prise d'essai

3.2.3.5 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique / Antioxydant) :

- Mettre 5 ml du PF dans un erlenmeyer ;
- Ajouter 25 ml d'eau distillée, laisser sous agitation pendant 2 minutes ;
- Ajouter 5ml d'iode 0.05 M ;
- Mettre sous agitation pendant 05 minutes ;
- Laisser reposer pendant 02 minutes
- Titrer par la solution de thiosulfate de sodium 0.1 M en présence de 1 ml de solution d'amidon jusqu'à coloration jaune miel persistante ;
- Pour le calcul du dosage :
- ✚ 1 ml de solution d'iode 0.05M correspond à 8.806mgd'acide ascorbique
- Effectuer un titrage à blanc.

Le dosage de l'acide ascorbique est déterminé par la relation suivante :

$$[\text{AA}] = (V_b - V_{\text{essai}}) \times F \times 8,806$$

Avec :

- V_b : Volume blanc en ml.
- V_{essai} : Volume utilisée pour le titrage du produit fini, (en ml).
- F : Facteur de correction de la normalité du titrant.
- **Limites : (08,00 à 15,00) mg / ampoule**

3.3 Contrôle qualité du Produit fini (PF)

3.3.1 Caractère

- **Aspect :** Liquide de couleur brune, d'odeur et de gout d'orange



Figure 3.9 : Ampoules de FRUBIAL® Faible ; Produit fini.

3.3.2 Volume moyen : On a effectué le test sur 10 ampoules

Verser le contenu de 10 ampoules dans une éprouvette graduée. Le volume moyen doit être égal à 50ml.

Avec :

Théorie : $5\text{ml} \pm 5\%$

Limites : 4,75 ml à 5,25 ml

3.3.3 Mesure du pH : Limites [3,10 à 3,80]

3.3.4 Test de l'uniformité de masse :

- Peser le contenu de 20 ampoules,
- Vider au maximum
- Déterminer la masse moyenne

Remarque : la masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de 10 % de la masse moyenne mais la masse d'aucune unité ne peut s'en écarter de plus de 20%.

$$\text{La masse moyenne : } M = \frac{\sum m}{n}$$

Avec :

m : masse du contenu d'une ampoule

n : nombres d'ampoules

3.3.5 Dosage du Calcium :

Nous suivons le même protocole de dosage de calcium décrits dans le dosage de la solution phosphate bicalcique (**voir la partie 4.2.1**).

3.3.6 Dosage de la vitamine D2

Nous suivons le même protocole de dosage de la vitamine D2 décrits dans la partie **4.2.3.4**.

3.3.7 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique / Antioxydant)

Nous suivons le même protocole de dosage de l'acide ascorbique décrits dans la partie **4.2.3.5**.

4. Contrôle microbiologique

4.1 Équipements et milieux utilisés

4.1.1 Equipements

- Hotte à flux laminaire vertical ;
- Bain marie 100°C ;
- Four de stérilisation 180°C ;
- Etuve 25°C et 35°C ;
- Pipettes pasteurs stériles ;
- Bec Bunsen ;
- Tubes et boîte pétri.

4.1.2 Milieux

- Liquide thioglycolate, sabouraud
- Gelose Caso, sabouraud

4.1.3 Essai de stérilité

- Le prélèvement des échantillons est effectué à partir des deux bacs de tyndallisation.
- L'analyste doit réaliser le contrôle microbiologique des ampoules du produit fini stérile par :
 - La recherche des bactéries totales.
 - La recherche des moisissures et levures totales.

4.1.3.1 Précautions et préparation de l'échantillon

Afin de réaliser les contrôles de façon à éviter toute contamination microbienne extrinsèque du produit à examiner, procéder comme suit :

- Désinfecter les paillasses avant la manipulation ;
- A partir des échantillons prélevés selon le plan d'échantillonnage, prendre 20 ampoules ;
- Désinfecter leur surfaces avec l'éthanol à 70% ;
- Casser les asepticement et transférer leur contenus dans un flacon stérile sous une hotte à flux laminaire ;
- Bien mélanger afin d'obtenir une solution homogène.

Remarque : Pour s'assurer que les microorganismes retrouvés lors du contrôle ne proviennent pas d'une contamination exogène :

- Exposer une boîte de pétri ouverte pré coulée avec Nutrient Agar tout au long de la manipulation puis l'incuber à 30°C – 35°C pendant 05 jours.
- Effectuer les témoins négatifs des milieux de cultures cités au-dessus.

4.1.3.2 Recherche des bactéries totales

✓ **Ensemencer 1,50 ml du mélange moyen dans un tube contenant 15 ml de milieu liquide au Thioglyconate G ;**

- Incuber à 30-35°C pendant 05 jours ;
- Effectuer deux subcultures par ensemencement de 1 ml en profondeur sur un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ;
- Incuber à 30-35°C pendant 05 jours.

4.1.3.3 Recherche des moisissures et levures totales

- Ensemencer 5 ml du mélange moyen dans un flacon contenant 50 ml de milieu liquide Sabouraud dextrose ;
- Incuber à 20-25°C pendant 07 jours ;

- Effectuer deux subcultures par ensemencement de 1 ml en profondeur sur milieu liquide Sabouraud dextrose gélosé ou gélose sabouraud 4% ;
- Incuber à 20-25°C pendant 07 jours.

4.2 Lecture et interprétation des résultats

Le produit est conforme, si après la durée d'incubation aucune croissance microbienne n'est observée. Si au contraire il y a présence de colonies, refaire l'essai une 2^{ème} et 3^{ème} fois, si après ces trois essais, le résultat est confirmé (présence de colonies) ; le produit est déclaré non conforme.

Limites d'acceptation

Les limites d'acceptation sont données dans le tableau suivant selon les exigences de la pharmacopée européenne 2020, 10^{ème} édition.

Tableau 3.2 : valeurs limites d'acceptation

Tests	Normes
Recherche des bactéries totales	Absence
Recherche des moisissures et des levures totales	Absence

5. Contrôle toxicologique

5.1 Equipements, matériels et systèmes

- Batteries pour souris
- Souris albinos : 05 souris /lot (17 à 24 g)
- Tween 80
- Na CL à 0.9%
- Eau distillée

En utilisant cette méthode d'essai, il devient possible de détecter, par une étude biologique, la présence de diverses anomalies dans le produit. Cette approche est applicable aux produits finis tels que les comprimés, les solutions buvables en ampoules et les gélules provenant du site de production de GDC. Pour effectuer ce test, des souris albinos du même sexe, pesant entre 17 et 24 g, sont soumises à une restriction d'apport hydrique pendant 24 heures.

➤ Principe :

Dans le cadre de cette expérimentation, une quantité substantielle du produit est administrée aux souris par voie orale dans le but de détecter toute toxicité potentielle résultant de substances qui pourraient avoir été involontairement ajoutées lors du processus de fabrication.



Figure 3.10 : Administration de FRUBIAL® Faible aux souris

Tableau 3.3 : Conditions opératoires du contrôle toxicologique de FRUBIAL® Faible selon la pharmacopée européenne 2017, 9^{ème} édition

Produit	Dosage du produit	Étapes du test		
		Protocole de contrôle	Dose administré	Observations
FRUBIAL® Faible (Vitamine D2 Calcium Gluconate Phosphate Bicalcique).	1500 UI 125,5 mg 20,45 mg	Le contenu de 2 ampoules de 5 ml et administrer 0,50 ml pour chaque souris.	25 ml/Kg Soit : 0,5ml/souris	Après 48 H

Tableau 3.4 : Interprétations et résultats du contrôle toxicologique

Nombre d'essais	Nombre de souris	Satisfait à l'essai	Ne satisfait pas à l'essai
1 ^{er} essai	05 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
2 ^{ème} essai	10 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
3 ^{ème} essai	15 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité

Chapitre 4

Résultats et discussion

1. Résultats du contrôle physico-chimique des matières premières

1.1 Vitamine D2

1.1.1 Caractères

- **Aspect** : On remarque une poudre cristalline blanche.
- **Solubilité** : On distingue que la substance est pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%, le méthanol et solubles dans les huiles grasses. Donc le résultat est conforme.

1.1.2 Identification

L'analyse des spectres IR (ANNEXE) met en évidence une superposition parfaite du spectre de référence (SCR) et de celui du principe actif (l'ergocalciférol). Ceci indique que ce dernier est conforme aux normes requises.

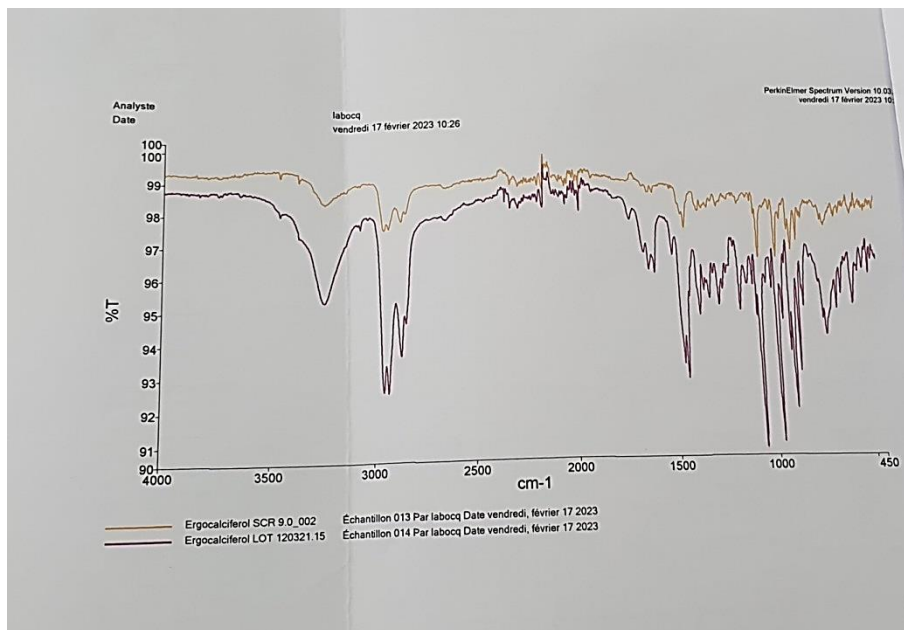


Figure 4.1 : Comparaison entre le spectre IR de l'ergocalciférol SCR et celui de l'ergocalciférol à examiner

1.1.3 Essai

- **Pouvoir rotatoire spécifique**

La valeur du pouvoir rotatoire spécifique a été trouvée égale à **103,75**.

Calcul

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{0,83 \times 25}{0,200} = 103,75$$

1.1.4 Dosage

Le dosage a été effectué par le fournisseur et n'est pas reproduit au laboratoire.

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur cette matière première sont mentionnées dans le tableau suivant :

Tableau 4.1 : Résultat du pouvoir rotatoire spécifique et de la teneur en ergocalciférol

Test	Lecture	Norme	Résultat
Pouvoir rotatoire spécifique	103,75	+103 à+107	Conforme
Teneur	99,26	97%-102%	Conforme

1.2 Phosphate bicalcique

1.2.1 Caractères

- **Aspect** : La poudre observée est cristalline et blanche, indiquant ainsi que le résultat est en conformité.
- **Solubilité** : On remarque que a substance est insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96% par contre elle se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et dans l'acide nitrique dilué donc le résultat est conforme.

1.2.2 Identification :

On observe la formation d'un précipité blanc dans le premier test et d'un précipité jaune dans le deuxième test ; donc le test d'identification est conforme.



Figure 4.2 : Résultat du 1^{er} test d'identification du phosphate bicalcique



Figure 4.3 : Résultat du 2^{ème} test d'identification du phosphate bicalcique

1.2.3 Essais

- **Substances insolubles dans l'acide au maximum 0.2 %**

mv = 3769.05 mg (masse du creuset vide)

mf = 3775.65 mg (masse du creuset +résidu)

$$Si(\%) = \frac{3775.65 - 3769.05}{5008,00} \times 100$$

$$Si(\%) = 0,13 \%$$

Le taux de substances insolubles dans l'acide a été trouvé égal à **0,13 %**.

- **Carbonate**

Aucune effervescence n'est observée.

- **Chlorure**

On distingue que la solution à examiner n'est pas opalescente contrairement à la solution témoin présente une légère opalescence.

- **Sulfates**

On observe que la solution à analyser ne présente pas d'opalescence, tandis que la solution témoin montre une opalescence légère.

- **Baryum**

Aucun trouble n'est observé.

- **Fer :**

On observe que la coloration rose de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin.

- **Perte à la calcination**

Le taux de perte à la calcination a été trouvé égal à **26,06%**

$$Pc(\%) = \frac{50,4878 - 50,2252}{1,0078} \times 100$$

$$Pc(\%) = 26,06 \%$$

1.2.4 Dosage

La teneur en phosphate bicalcique selon le **pourcentage en volume (v/v)** a été trouvée égale à **100,49 %**

$$Teneur(\%) = (24,7 - 13,0) \times 3,44 / 0,4005 = 100,49 \%$$

Remarque : **Pourcentage en volume (v/v)** : Cette mesure est utilisée lorsque le principe actif est dissous dans un liquide. Elle représente le volume du principe actif par rapport au volume total du produit. Par exemple, si une solution contient 5 ml de principe actif dans 100 ml de solution, la teneur en volume serait de 5%.

Les résultats des divers essais menés sur les matières premières sont répertoriés dans le tableau qui suit :

Tableau 4.2 : Résultats des tests effectués sur le Phosphate Bicalcique MP

Test	Lecture	Norme	Résultats
Substance insolubles dans l'acide (masse du résidu)	6,60 mg	<10 mg	Conforme
Carbonates	Pas d'effervescence	Pas d'effervescence	Conforme
Chlorure	Pas d'opalescence	Opalescence de la solution à examiner moins prononcée que celle de la solution témoin	Conforme
Sulfates	Pas d'opalescence	Opalescence de la solution à examiner moins prononcée que celle de la solution témoin	Conforme
Baryum	Pas de trouble	Pas de trouble	Conforme
Fer	La couleur de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin	La couleur de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle du témoin	Conforme
Perte à la calcination	26,06%	24,5 à 26,5%	Conforme
Dosage	100,49 %	98,00 à 105%	Conforme

1.3 Gluconate de calcium

1.3.1 Caractères

- **Aspect** : On observe une poudre cristalline blanche.
- **Solubilité** : On remarque que la substance est assez soluble dans l'eau mais facilement soluble dans l'eau bouillante. Donc le résultat est conforme.

1.3.2 Identification

- **pH** : La valeur du pH trouvée est égale à **7,69**.

1.3.3 Essai

• **Perte à la dessiccation**

Calcul :

$$P(\%) = \frac{(71,0426 + 1,001) - 72,0425}{1,001} \times 100$$

$P(\%) = 0,109\%$

Le taux de perte à la dessiccation a été trouvé égal a 0,109 %.

1.3.4 Dosage

Résultat et observation : virage coloré du violet au bleu foncé.

On a : « Pe » =350mg

1ml d'EDTA → 4,008mg de Ca

Vb =7.8ml

1ml d'EDTA → 4,008mg de Ca

7,8ml → [Ca]

$[Ca] = 7,8 * 4,008$

$[Ca] = 31.262mg$

1 ml D'EDTA → 44,84mg de Gluconate

7,8ml → [gluconate]

$$T (\%) = 7.8 \times \frac{44,84}{350} \times 100 = 99,70\%$$

Avec :

T% : teneur du D-Gluconate de calcium anhydre substance desséchée

Vb : Volume obtenu

Pe : Prise d'essai

Tableau 4.3 : Résultats des essais de dosage du Gluconate de Calcium.

Les essais effectués	Volume obtenu	Prise d'essai	Teneur	Résultat
1 ^{er} essai	Vb=7,8ml	Pe=350mg	t%=99,84%	Conforme
2 ^{ème} essai	Vb=7,85ml	Pe=350,6mg	t%=100,3%	Conforme
3 ^{ème} essai	Vb=7,9ml	Pe=350,8mg	t%=100,8%	Conforme

Les résultats des divers essais menés sur cette matière première sont répertoriés dans le tableau qui suit :

Tableau 4.4 : Résultats des essais effectués sur le Gluconate de calcium MP.

Test	Lecture	Norme	Résultats
pH	7,69	6,40-8,30	Conforme
Perte à la dessiccation	0,109%	< 2%	Conforme
Teneur	99,84%,100,30%, 100,80%	99,00 à 101,00%	Conforme

1.4 L'acide ascorbique (Vitamine C)

1.4.1 Caractères

- **Aspect** : On distingue une poudre cristalline blanche. Sa couleur brunit après exposition à l'air et à l'humidité ; le résultat est conforme.
- **Solubilité** : On observe que la substance se solubilise bien dans l'eau et assez bien dans l'éthanol ce qui indique la conformité du résultat.
- **Point de fusion** : l'appareil à point de fusion affiche la valeur de 189,9°C. Donc le résultat est conforme.

1.4.2 Identification

- **Test**

La formation d'un précipité gris est observée.

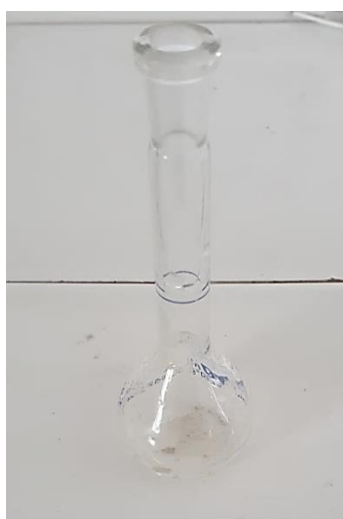


Figure 4.4 : Résultat du test d'identification de l'acide ascorbique

- **Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

On remarque que le spectre IR de notre substance est identique que celui de l'acide ascorbique SCR donc le résultat est conforme ; il s'agit bien de l'acide ascorbique.

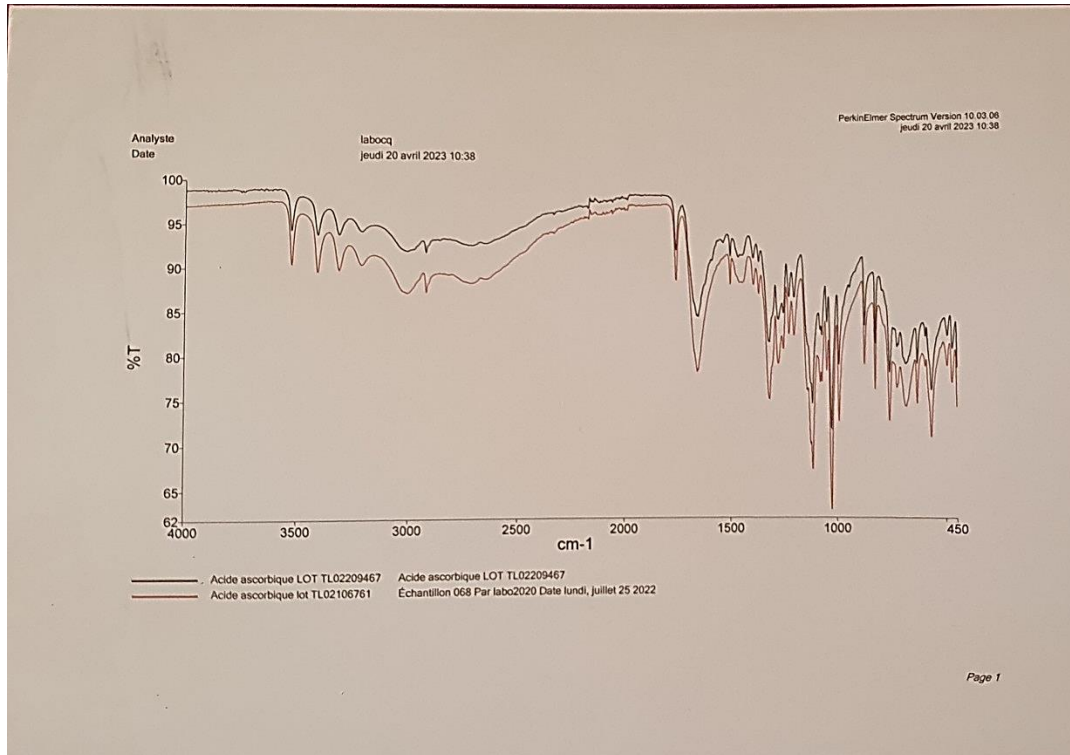


Figure 4.5 : Spectre IR de l'acide ascorbique à examiner et celui de l'acide ascorbique témoin (MP)

- **Mesure du pH**

La valeur du pH trouvée est égale à **2,53**.

1.4.3 Essais

- **Solution S :** On remarque que la solution S est limpide et moins coloré que la solution JB7.



Figure 4.6 : Comparaison entre la solution S et la solution JB7

- **Pouvoir rotatoire spécifique**

La valeur du pouvoir rotatoire spécifique a été trouvée égale à **20,69**.

$$[\alpha] = \frac{2,072}{50 \times 0,005}$$

$$[\alpha] = 20,69$$

- **Calcul du taux de cendres sulfuriques**

Le taux de cendres sulfuriques a été trouvé égal à **0,04%**

$$Cs(\%) = \frac{(49,5176 - 49,5172)}{1,0009} \times 100$$

$$Cs(\%) = \mathbf{0,04 \%}$$

1.4.4 Dosage

Le volume titré a été trouvé égal à : **V= 17,3 mL**

$$\text{Teneur (\%)} = \frac{17,3 \times 0,1 \times 8,81 \times 0,995}{0,1500}$$

$$\text{Teneur (\%)} = \mathbf{99,93 \%}$$

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur cette matière première sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 4.5 : Résultats des essais sur l'acide ascorbique

Test	Lecture	Norme	Résultats
Aspect de la solution S	Solution S limpide et moins colorée que la solution témoin JB7	Solution S limpide et moins colorée que la solution témoin JB7	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	+20,69	+20,5 à +21,5	Conforme
Cendres sulfuriques	0,04%	<0,1%	Conforme
Dosage	99,93 %	99,0-100,5 %	Conforme

2. Résultats du contrôle physico-chimique du produit en cours

2.1. Contrôle de la solution Phosphate Bicalcique

- **Dosage de calcium**

Calcul :

$$[\text{CaHPO}_4] = [(10 \times 1) - (5,3 \times 1) \times 4,008] = 18,83 \text{ mg / ml}$$

La concentration en calcium a été trouvée égal à 18,83 mg / ml

La limite est de 19 mg/ml donc le résultat est conforme.

2.2 Contrôle du concentré de jus d'orange après dilution

2.2.1 Caractères :

- **Aspect** : On observe un liquide jaune orangé après dilution. Aucun dépôt n'est observé, il a tendance à se séparer en deux couches avec le temps. Donc le résultat est conforme.

- **Saveur** : Un arôme et saveur agréable du fruit frais et de bonne maturité est senti.

Aucune saveur étrange ou anormale du goût de cuit, de goût ou odeur de terpènes n'est senti.

Donc le résultat est conforme.

2.2.2 Mesure de pH

Le pH-mètre nous affiche la valeur de **3,66**.

Cette valeur se situe dans l'intervalle **[3,5-4,0]** ce qui indique que le résultat est conforme.

2.2.3 Dosage de l'acide citrique

t =1 (titre de la soude 1N)

n =2 (volume (en mL) de la solution NaOH 1N).

$$[\text{AC}] = \frac{\text{Volume} \times \text{correspondance} \times \text{titre théorique}}{\text{pesée} \times \text{titre réel}} = 12,8 \text{g/l}$$

La concentration en acide citrique a été trouvée égale à 12,8 g/l, elle se situe dans l'intervalle [10 g/l -13 g/l] donc le résultat est conforme.

2.3 Dosage de l'acide ascorbique

$$[AA] = 5,910 \times 8,8 \times 0,9875 = 513 \text{mg/l}$$

La concentration en acide ascorbique a été trouvée égale à **513 ml/l**, cette valeur est supérieure à la concentration minimale requise ($\geq 400 \text{ mg/l}$). Ce résultat est donc conforme.

2.4 Control de FRUBIAL® Faible en cours de fabrication

2.4.1 Caractère

- **Aspect** : On observe un liquide de couleur brune. Une odeur et goût d'orange sont sentis.

2.4.2 Mesure de pH

La valeur du Ph trouvée est égale à **3,18**.

2.4.3 Dosage du calcium

Calcul :

$$[Ca] = [(10 \times 1) - (5,9 \times 1) \times 4,008] = 16,43 \text{ mg / ampoule}$$

2.4.4 Dosage de la vitamine D2

Le test n'a pas été réalisé.

2.4.5 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique / Antioxydant)

Le dosage de la vitamine C a été trouvé en appliquant la formules suivantes ;

$$\text{Calcul : } T_{\text{acide ascorbique}} (\text{en mg/5ml}) = (4,9 - 3,35) \times 1 \times 8,806$$

$$T_{\text{acide ascorbique}} (\text{en mg/5ml}) = 13,65 \text{mg}$$

Tableau 4.6 : Résultat des essais effectués sur FRUBIAL® Faible en cours de fabrication

Test	Lecture	Norme	Résultats
Aspect	Un liquide de couleur brune. Une odeur et gout d'orange ;	Un liquide de couleur brune. Une odeur et gout d'orange ;	Conforme
Ph	3,18	3,10-3,80	Conforme
Dosage du calcium	16,43 mg / ampoule	14,70-17,60	Conforme
Dosage de la vitamine C	13,65mg	8,00-15,00	Conforme

3. Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini

3.1 Caractère



Figure 4.7 : FRUBIAL Faible (produit fini)

➤ Le liquide est d'une couleur brune ayant l'odeur et le gout d'orange donc le produit est conforme.

3.2 Volume moyen

➤ Le volume moyen a été trouvé égal à 50 ml.



Figure 4.8 : Volume moyen 50ml

3.3 Mesure du pH

Le pH-mètre nous affiche la valeur de **3.73**

3.4 Test d'uniformité de masse

Calcul de la masse moyenne

$$M = \frac{\sum m}{n}$$

$$M = 5,2139 \text{ g}$$

La masse moyenne est égale à 5,2139 g.

$$\text{Calcul : l'écart avec la masse moyenne} = \frac{|m-M|}{M} \times 100$$

\bar{M} : masse moyenne

m : masse unitaire de chaque ampoule

Tableau 4.7 : Masse unitaire de chaque ampoule et leur écart avec la moyenne.

Ampoule	Masse unitaire	L'écart avec la moyenne (%)
1	5,1953	0,36 %
2	5,1385	1,45%
3	5,3137	1,91%
4	5,4617	4,75%
5	5,1149	1,89%
6	5,1697	0,85%
7	5,1552	1,14 %
8	5,2457	0,61 %
9	5,2727	1,13 %
10	5,2288	0,89 %
11	5,1104	1,99 %
12	5,3429	2,27 %
13	5,1930	1,44 %
14	5,1384	1,49 %
15	5,2620	0,92 %
16	5,1859	0,54 %
17	5,1389	1,44 %
18	5,2233	0,18 %
19	5,2215	0,15 %
20	5,1656	0,92 %

On observe qu'aucune masse individuelle ne s'écarte de 10 % ou plus de la masse moyenne, donc le résultat est conforme.

3.5 Dosage du calcium

Θ_1 : titre de la solution d'EDTA sel disodique dihydraté 0,1 M).

Θ_2 : titre de la solution de Sulfate de zinc 0,1 M.

$$[(10 \times I) - (6 \times I) \times 4,008] = 16,032 \text{ mg / ampoule}$$

3.6 Dosage de la vitamine D2

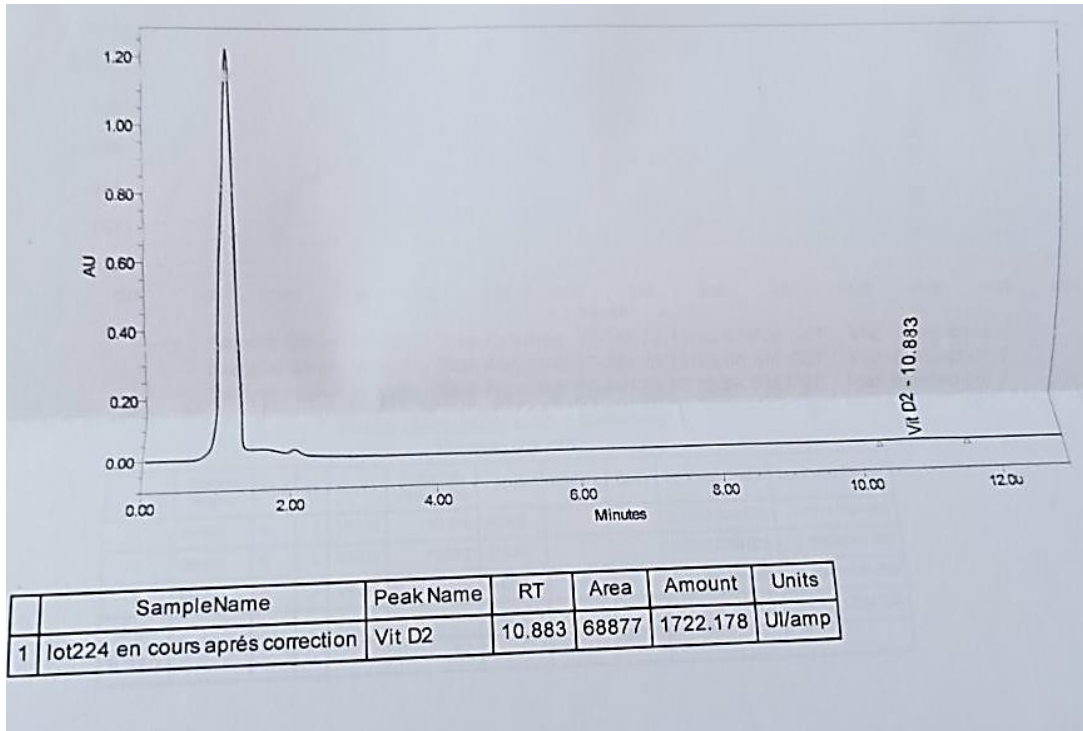


Figure 4.9 : Chromatogramme de la solution à examiner

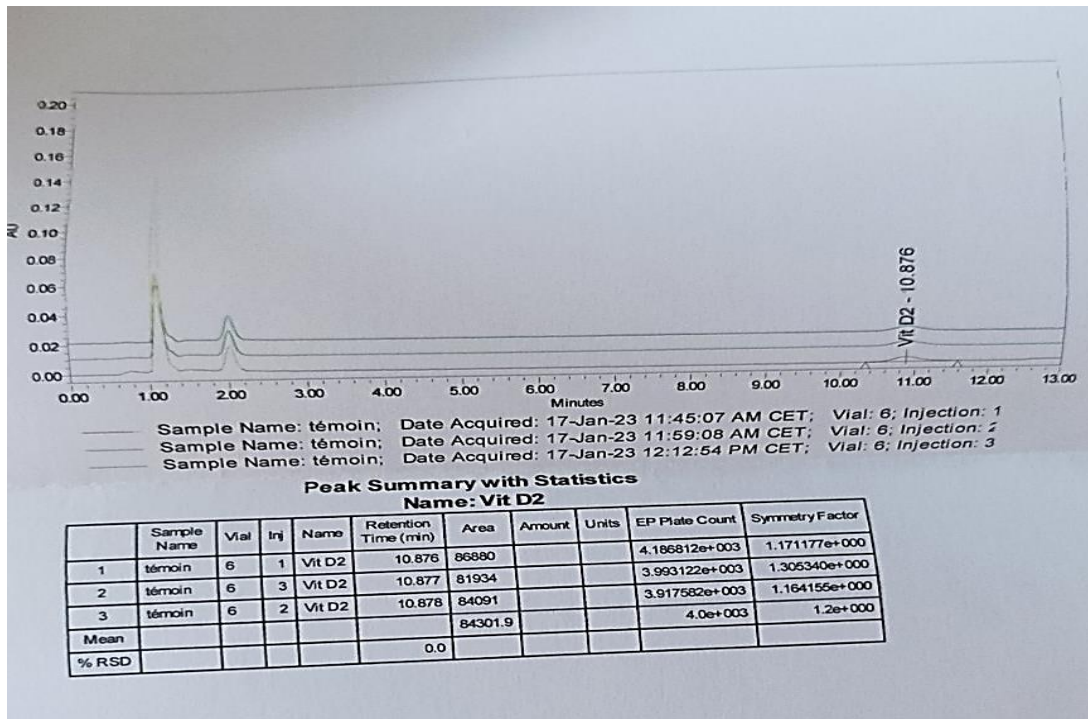


Figure 4.10 : Chromatogramme de la solution témoin

$$[D_2] = \frac{68877,00}{84301,9} \times \frac{10,40}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1500}{37,50} \times 5 \times 101,34 \times \frac{50}{10}$$

$[D_2] = 1722,18 \text{ UI/ampoule.}$

La concentration en vitamine D2 A été trouvée égal à **1722,18 UI/ampoule.**

3.7 Dosage de la vitamine C (Acide ascorbique)

$V_b = 5\text{ml}$ (Volume blanc)

$V_{\text{essai}} = 3,6 \text{ ml}$ (Volume utilisée pour le titrage du produit fini).

$F = 1$ (Facteur de correction de la normalité du titrant).

$$[AA] = (V_b - V_{\text{essai}}) \times F \times 8,806$$

$$[AA] = (5 - 3,6) \times 1 \times 8,806$$

$$[AA] = 12,33\text{mg/ampoule}$$

Les résultats des divers tests menés sur le produit fini sont répertoriés dans le tableau qui suit :

Tableau 4.9 : Résultats des tests effectués sur le produit fini

Test	Lecture	Norme	Résultats
Volume moyen	50,00	4,75-5,25	Conforme
pH	3,73	3,10-3,80	Conforme
Test d'uniformité de masse	Aucune ampoule ne s'écarte de 10 % ou plus de la masse moyenne	la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de 10 % de la masse moyenne	Conforme
Dosage (mg/ampoule)	16,032	14,40-17,60	Conforme
Dosage de la vitamine D2	1722,18 UI/ampoule	(1350 à 1950) UI /ampoule	Conforme
Dosage de la vitamine C	12,33	8,00-13,00	Conforme

4. Résultats du contrôle microbiologique

Après la durée d'incubation aucune croissance microbienne n'est observée.

Tableau 4.10 : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini

Tests	Normes	Lecture	Résultats
Recherche des bactéries totales	Absence	Absence	Conforme
Recherche des moisissures et des levures totales	Absence	Absence	Conforme

5. Résultats du contrôle toxicologique

On remarque l'absence de mortalité chez les souris et leur état de santé normal ce qui indique qu'aucun autre principe actif ou substance toxique n'a été ajouté de manière accidentelle. Cela témoigne du respect strict des conditions de fabrication, assurant ainsi la production d'un produit final satisfaisant et conforme aux normes recommandées par la pharmacopée européenne (2017, 9^{ème} édition).



Figure 4.11 : Absence de mortalité dans la batterie à souris.

Tableau 4.11 : Résultats du contrôle toxicologique du produit fini

Test	Lecture	Norme	Résultat
Effectué sur 05 souris	Absence d'anomalies et de mortalité	Absence d'anomalies et de mortalité	Conforme

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

L'étude présentée dans ce mémoire de Master consiste en un suivi de fabrication et contrôle qualité d'un supplément alimentaire : FRUBIAL® Faible (1500 UI/125.5mg/20.45mg). Ce complément alimentaire est composé de plusieurs principes actifs et excipients. Au cours de notre analyse, nous avons examiné chaque composé à différentes étapes allant du contrôle des matières premières au produit fini.

Le contrôle des matières premières permet d'assurer la conformité des substances utilisées, en vérifiant leur identité, leur pureté et leur qualité. L'identification des composants tels que l'ergocalciférol, le phosphate bicalcique, l'acide ascorbique et le gluconate de calcium par spectroscopie infrarouge revêt une importance cruciale dans le contrôle physico-chimique des matières premières. Les résultats obtenus sont en conformité après la comparaison aux Substances Chimiques de Référence (SCR). Avant d'entreprendre l'identification, nous avons vérifié l'aspect par rapport aux spécifications de chaque matière, cela contribue à prévenir les risques de contamination et d'altération des produits finis.

Au cours de fabrication, le contrôle de Frubial faible permet de surveiller les différentes étapes du processus de fabrication, en s'assurant du respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Les résultats obtenus sur des essais de Frubial faible pour l'aspect, le pH, le dosage de calcium et le dosage de la vitamine D₂ et la vitamine C sont conformes aux normes.

Ensuite le contrôle du produit fini est essentiel pour assurer sa qualité avant leur mise sur le marché. Notre solution buvable renferme trois principes actifs et un excipient. Le dosage précis des principes actifs est essentiel. Nous avons utilisé la méthode de dosage du principe actif Calcium par titration à l'aide d'une solution 0,1M de sulfate de zinc jusqu'au virage rouge violacé, en effectuant également l'expérience sur le blanc. Les volumes de titrations nous ont permis de calculer le dosage de ce principe actif dans notre solution. Le dosage s'est avéré être de 99,93%, respectant ainsi la norme (99,0% - 100,5%). En conséquence, le dosage est conforme.

De plus, nous avons réalisé un contrôle microbiologique qui vise à détecter la présence de micro-organismes potentiellement pathogènes ou contaminants, qui pourraient compromettre la sécurité du produit. L'analyse microbiologique est réalisée sur des ampoules du produit fini stérile par : la recherche des bactéries totales et la recherche des moisissures et levures totales.

Après la durée d'incubation aucune croissance microbienne n'est observée ce qui garantit l'efficacité des méthodes de conservation et d'assainissement mises en place.

Enfin, nous avons réalisé un contrôle toxicologique sur FRUBIAL® Faible (1500 UI/125.5mg/20.45mg), ce qui permet d'évaluer sa sécurité en identifiant les éventuels risques liés à leur consommation. Nous avons remarqué l'absence de mortalité chez les souris utilisées comme test et leurs états de santé est normal, ce qui indique qu'aucun autre principe actif ou substance toxique n'a été ajouté de manière accidentelle. Cela témoigne du respect strict des conditions de fabrication.

Par la combinaison de ces différentes étapes de contrôle qualité, nous garantissons la qualité et la sécurité des ampoules de FRUBIAL® Faible (1500 UI/125.5mg/20.45mg) mis sur le marché. Cela permet de protéger la santé des consommateurs et de respecter les réglementations en vigueur.

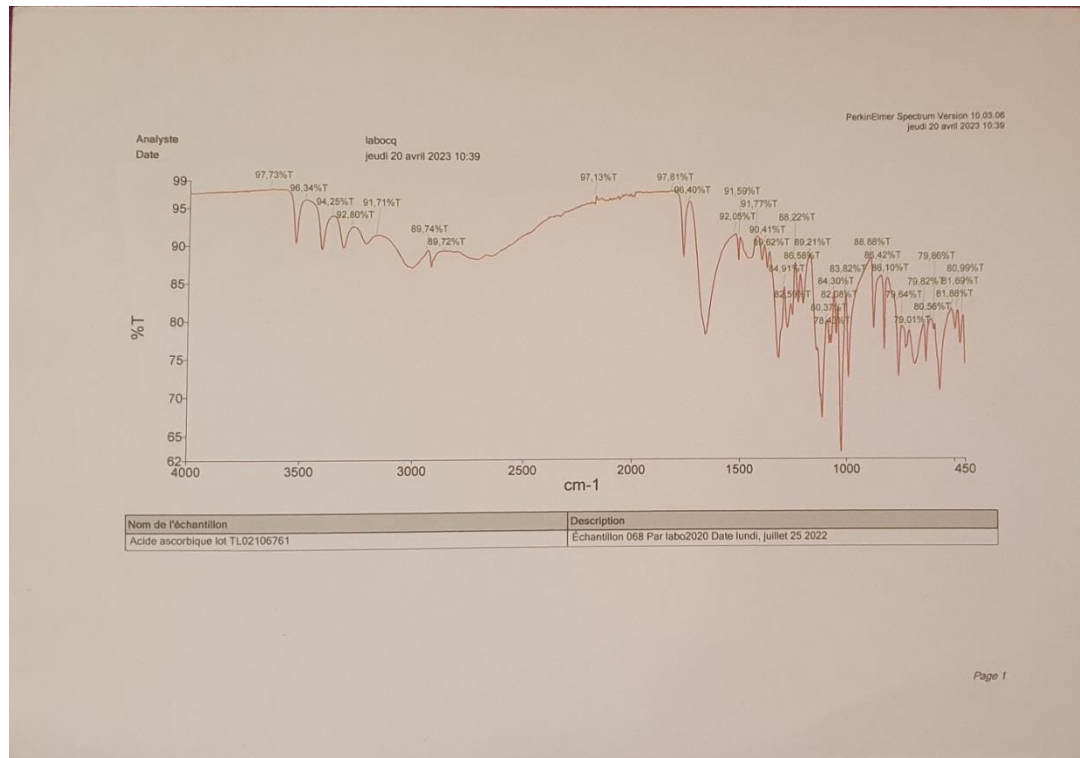
Références bibliographiques

Références bibliographiques

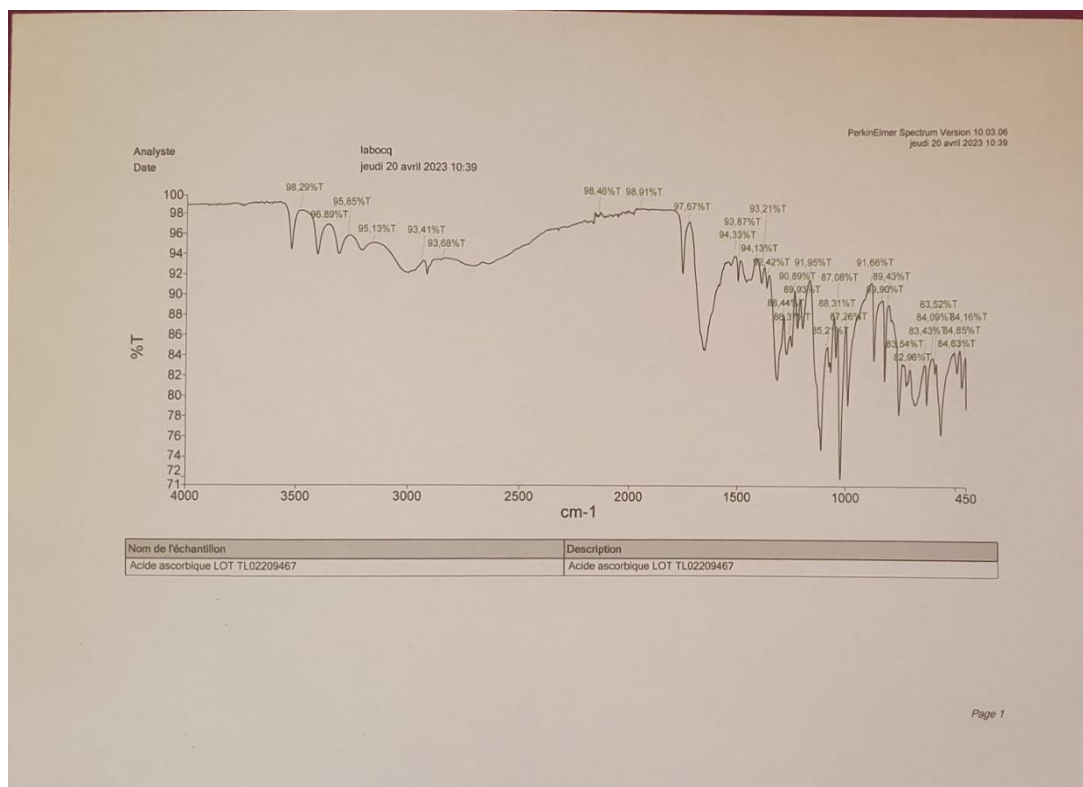
- [1] J-F. Landrier, (2014) Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL, 21(3), D302.
- [2] MY. Wei, CF. Garland, ED. Gorham, ShB. Mohr et E. Giovannucci (2008), Vitamin D and prevention of colorectal adenoma : a meta-analysis. Cancer epidemiology, DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0402.
- [3] JM. Aïache, E. Beyssac, JM. Cardot, V. Hoffart et R. Renoux, (2008), Initiation à la connaissance du médicament, Elsevier Masson, p 312.
- [4] M. Talbert, G. Willoquet et D. Labyal, (2001), Guide pharmaco, Edition Lamare, France, p 25-44.
- [5] Pharmacopée européenne, 3ème édition, 1997, p 316.
- [6] M. Moyad et J. Lee, (2014), The supplement handbook: a trusted expert's guide to what works & what's worthless for more than 100 conditions. Rodale Books.
- [7] Ansm, (2016), Le code de la santé publique article 1.5121-15.
- [8] F. Goinard, M. Bardou, (2011), Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11.Elsevier Masson.
- [9] B. Roselyne, (2013), Initiation à la connaissance du médicament. Le médicament de sa conception a son bon usage. UE 6, 2e édition ellipses, p 64.
- [10] Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique. OMS, Série de Rapports techniques, N° 975,2010 Annexe 1. 2010. [11]
- [11] A. Le Hir, J-Cl. Chaumeil et Denis. Brossard, ABREGES de pharmacie, Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication 9^{ème} édition. s.l. Elsevier Masson, 2009.
- [12] D.Brossard, C. Charrueau , J.Chaumeil, C. Crauste-Manciet et A. Le Hir, (2016), Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Health Sciences. Page 38.
- [13] M. Segondy, (2019), Bonnes pratiques de laboratoire : un système d'assurance qualité pour les laboratoires d'essais non cliniques. Revue Francophone des Laboratoires, (515), p 20-24.
- [14] Albert et al.(1974) , Ph. Eur. , 2014
- [15] J. Mesplède et J. Randon, (2004) ,100 manipulations en chimie général et analytique.
- [16] Pharmacopée européenne Edition 8 (5.1.6. Méthodes alternatives de contrôle qualité 2020
- [17] V. Mistretta, P Delanaye, J-P Chapelle, J- C Souberbielle et E Cavalier, (2008) Vitamin D₂ or Vitamin D₃ . Rev, Med Interne, DOI: 10.1016/j.revmed.2008.03.003.

- [18] AR. Martineau et al, (2017), Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections : systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, p 356.
- [19] MF. Holick, NC. Binkley, HA. Bischoff-Ferrari, et al, (2011) Evaluation, treatment , and prevention of vitamin D deficiency An endocrine society clinical, practice guideline , *J Clin Endocrinol Metab*, p 11-30, 96.
- [20] MJ. Bolland, AB. Grey, RW. Ames et al, (2007) The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* p 86:959-64.
- [21] M. Wei, Y. Garland, C. F.Gorham, E. D. Mohr, S. B et E. Giovannucci, (2008), Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 17(11), 2958– 2969.
- [22] E. Tissandié, Y.Guéguen, A. Lobaccaro, J.-M. Aigueperse et M. Souidi, (2006), Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/sciences*. 22(12), 1095-1100.
- [23] Recommandations (GRIIO-International Osteoporosis – Foundation)-(CBO Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie-2011)
- [24] Dictionnaire des médicaments de SAIDAL Edition 2005
- [25] La notice du médicament.
- [26] Guide des bonnes pratiques de fabrication 2022 en Algérie.

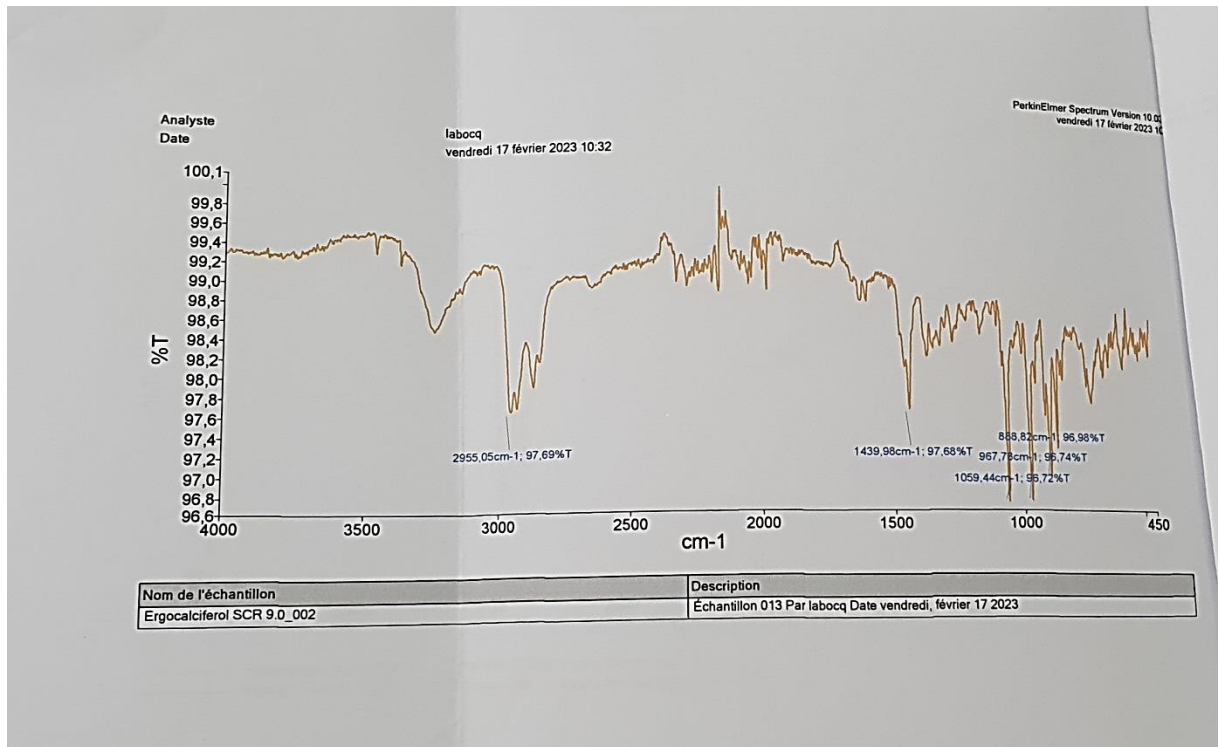
Annexes



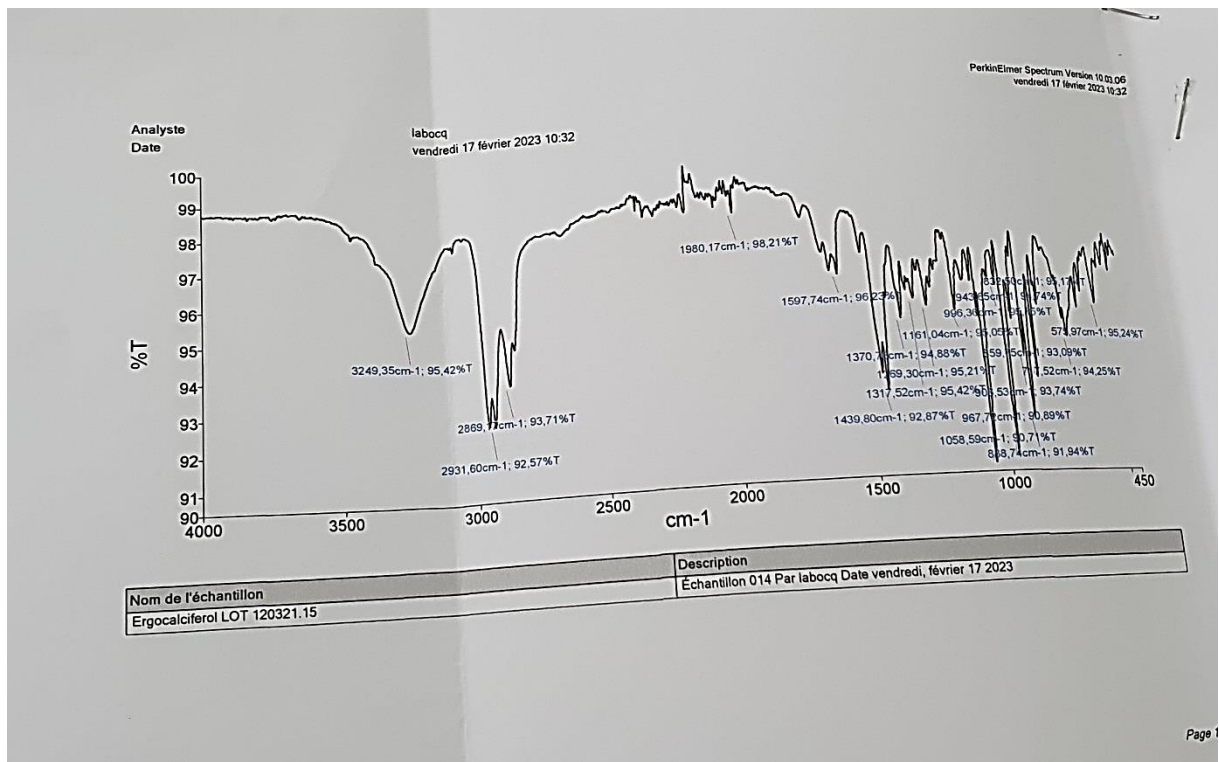
Spectre de l'acide ascorbique témoin (MP)



Spectre de l'acide ascorbique à examiner (MP)



Spectre infra-rouge de l'ergocalciferol SCR (PF)



Spectre infra-rouge de l'ergocalciferol à examiner (PF)

Appareillage utilisés

Appareil	Principe	Caractéristiques
Balance de précision	Levier de torsion ou balancier Contrepoids Système de suspension Mesure comparative	Sensibilité Précision Étalonnage Stabilité
PH-mètre	Mesure la concentration des h ⁺	Plage de mesure Précision Calibration Température
L'infra-rouge	Absorption et transmission Identification	Non visible Spectroscopie infrarouge
Chromatographie liquide à Haute performance(HPLC)	Methode de Séparation quantitative et qualitative basée sur l'affinité	Haute résolution Injection Colonne Phase mobile et phase stationnaire
Four à moufle	Gamme de température supérieure à 1000 degrés Celsius destinée à la calcination	Sécurité Contrôle programmable

Résumé :

Ce mémoire se concentre sur une étude de contrôle qualité du produit pharmaceutique FRUBIAL Faible, fabriqué par la filiale BIOTIC du groupe SAIDAL. Le contrôle a été réalisé à différents stades de production, notamment la matière première, le produit semi-finis et le produit fini. Pour la matière première, le contrôle portait sur le dosage des principes actifs tels que la vitamine D2, le phosphate bicalcique et le gluconate de calcium. De plus, un contrôle physico-chimique a été effectué sur l'excipient (acide ascorbique). Les mêmes essais ont été réalisés pour vérifier la qualité du produit semi-fini ainsi que celle du produit fini, incluant une vérification visuelle de l'aspect (caractère, forme, couleur et odeur). Un autre aspect essentiel du contrôle a été le contrôle microbiologique du produit fini qui est une étape essentielle du processus de contrôle qualité. Il vise à vérifier l'absence de contamination microbienne dans le produit final. Ce contrôle est effectué pour garantir la sécurité et l'efficacité du médicament, ainsi que pour prévenir les infections ou les réactions indésirables chez les patients.

Enfin, pour s'assurer de l'absence d'éventuelles substances toxiques accidentellement présentes lors de la production, un essai de toxicologie a été effectué.

Les résultats des différents contrôles sont conformes aux normes établies par la pharmacopée Européenne 2020, 10^{ème} édition.

Abstract :

This thesis focuses on a study of quality control of the pharmaceutical product FRUBIAL Faible, manufactured by the subsidiary BIOTIC of the SAIDAL group. The control was carried out at various stages of production, including the raw material, the semi-finished product, and the finished product.

For the raw material, the control focused on the dosage of active ingredients such as vitamin D2, bicalcium phosphate, and calcium gluconate. Additionally, a physicochemical control was conducted on the excipient (ascorbic acid). The same tests were performed to verify the quality of the semi-finished and finished products, including a visual inspection of their appearance (character, shape, color, and odor).

Another essential aspect of the control was the microbiological control of the finished product, which is a crucial step in the quality control process. It aims to ensure the absence of microbial contamination in the final product. This control is carried out to guarantee the safety and effectiveness of the medication, as well as to prevent infections or adverse reactions in patients.

Finally, to ensure the absence of any accidentally present toxic substances during production, a toxicology test was conducted. The results of the various controls comply with the standards established by the European Pharmacopoeia 2020, 10th edition.