

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed BOUDIAF - M'SILA

Faculté des Sciences
Département de Chimie
Chimiepharmaceutique



Domaine : Sciences de Matière
Filière : Chimie N°:.....Option :

Mémoire Présenté en vue de l'obtention
Du Diplôme de Master Académique

Présenté Par :

DERRAR Abir

LAKHAL Chaima

Intitulé

***Contrôle de qualité physicochimique et microbiologique de
l'acide folique (comprimé OPTIFOLATES® 5mg)***

Devant le jury :

Dr Sabrina MOHAMADI Université Med. Boudiaf –M'sila **Présidente**

Dr Ghanai BEN AICHE Université Med. Boudiaf –M'sila **Promotrice**

Dr Salima ZIDANE Université Med. Boudiaf –M'sila **Examinatrice**

Année universitaire : 2023 /2024

Remerciement

Louange à Allah, Dieu le tout-puissant qui nous a guidés dans la bonne voie de la science et de la connaissance et qui nous a donné la patience et la force pour pour suivre et dépasser tous les obstacles.

Nous adressons nos profondes gratitude et nos sincères remerciements à notre promotrice Mme **BENAICHE GHANIA**. D'avoir accepté de nous encadrer et nous orienter tout au long de notre travail, on la remercie pour le soutien qu'elle nous a apporté, sa grande disponibilité, sa confiance, sa patience, sa gentillesse et ses remarques.

Nous souhaitons adresser nos plus vifs remerciements au Docteur **SABRINA MOHAMADI** et au Docteur **SALIMA ZIDANE** pour avoir bien voulu accepter de diriger la discussion de ce mémoire.

Leurs implications et leurs expertises ont été précieuses.

Nous tenons à témoigner toute ma reconnaissance

Aux LABORATOIRES OPTIPHARM site de production, pour leur excellent accueil et ses aides durant toute la période de stage.

Surtout pour Mr le directeur de laboratoire **OPTIPHARM Mr. RAFIK MOUHEB**. Pour le responsable d'assurance qualité Mme **SALHI SARA** qui nous a permis et accepté de réaliser notre stage pratique au sein de laboratoires **OPTIPHARM**, et notre promoteur **Mr. RAGHEB BENLOUCIF** qui nous a apporté son aide durant la période de stage pratique ainsi que tous les employés du service production de l'usine.

Nous remercions tous les enseignants ainsi que tout le personnel du Département de chimie.



Didicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

Ô Dieu, louange à Toi avant d'être satisfait, louange à Toi si tu es satisfait, et louange à Toi après que tu sois satisfait, car tu m'as permis de réussir pleinement et de réaliser mon rêve.

Avec tout mon amour, je dédie les fruits de ma réussite et de mon diplôme :

À celui dont le front était couvert de sueur et à celui qui m'a appris que le succès ne s'obtient qu'avec patience et détermination, à la lumière qui a éclairé mon chemin et à la lampe dont la lumière ne s'éteint jamais dans mon cœur, à celui qui a donné les choses précieuses et précieuses et dont je tirais ma force et ma fierté.

Mon cher père

Que Dieu ait pitié de toi et te fasse habiter dans son spacieux paradis

À celle qui a mis le paradis sous ses pieds et qui m'a facilité l'adversité par ses prières. Au grand être humain qui a toujours voulu ouvrir les yeux en un jour comme celui-ci

Ma chère mère.

Pour tous ceux qui ont été une aide et un soutien sur ce chemin

ABIR

Dédicace



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
والصلاة والسلام على أشرف المرسلين

Louange à Dieu, par la grâce duquel les bonnes actions sont accomplies
Je suis honoré de consacrer cet humble travail qui a été achevé avec la grâce et les bénédictions de Dieu Tout-
Puissant

A MES TRES CHERS PARENTS

Aucune dédicace aussi parfaite et douce soit-elle, ne saurait exprimer toute ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte. Ce travail représente le fruit de votre soutien, vos sacrifices, et vos encouragements. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur !

À celui qui m'a encouragé et qui m'a accompagné dans toutes les petites et grandes choses tout au long de mon parcours académique, mon cher frère **MOHAMMED**, c'est votre réussite, je ne suis qu'un moyen. Que Dieu vous protège, le paradis de mon monde

Et à tous chers frères **KHALED, SAID, THAMER**

Les soutenir et les encourager tout au long de la réalisation de ce dossier

Un travail. Merci d'être toujours là pour moi

Et A ma deuxième mère et compagne de jours • ma chère sœur **FATIMA**, et A mes petites princesses **TAKWA, CHIFAA, AFNAN**

Et tout la famille **LAKHEL** et **BOUDRAF**

Et A mes meilleures **HAFIDA, DALILA, MALIKA, IMANE, MARWA, IBTISSAM**

Et À ma défunte **FERIEL**, que Dieu ait pitié de vous et nous rassemble à JannatulFirdaus et à toute sa famille

Et sans oublier mon binôme **ABIR**

Mes chère-sami-e-s qui ont marquées ces dernières années desouvenirs inoubliables
YASSMIN et **NOUR**

A tous mes Amis de la promotion « chimie pharmaceutique 2024 », A tous mes collègues,

*****Merci*****

À celles et à ceux qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, on les remercie du fond du cœur. **CHAIMA**



Résumé

L'objectif de cette étude était de suivre le contrôle de qualité physicochimique et microbiologique du médicament anti-anémique (OPTIFOLATES® 5mg) sous forme de comprimés, fabriqué dans les laboratoires OPTIPHARM (Guedjel, Sétif). L'étude visait à vérifier la qualité des matières premières (principe actif) utilisées et du produit fini. Pour ce faire, différentes méthodes décrites en pharmacopée japonaise ont été utilisées pour prouver que le médicament répondait aux normes requises. Les principaux critères évalués étaient : les analyses physico-chimiques permettant de déterminer la dose du principe actif et du produit fini par spectroscopie UV-visible, ainsi que les tests pharmacotechniques (dureté, friabilité, masse moyenne), quant aux analyses microbiologiques (absence de bactéries pathogènes et *Escherichia coli*). L'ensemble de ces analyses a montré la conformité du médicament aux spécifications pharmaceutiques japonaises. Par conséquent, ce médicament est considéré comme de bonne qualité pharmaceutique et peut être mis sur le marché.

Mots clés : Optifolate 5 mg, comprimés, contrôle de qualité physicochimique, contrôle de qualité microbiologiques, principe actif, tests pharmacotechniques, Pharmacopée japonaise.

Abstract

The objective of this study was to monitor the physicochemical and microbiological quality control of the anti-anemic drug (OPTIFOLATES® 5mg) in the form of tablets, manufactured in the OPTIPHARM laboratories (Guedjel, Sétif). The study aimed to verify the quality of the raw materials (active ingredient) used and the finished product. To do this, different methods described in the Japanese Pharmacopoeia were used to prove that the drug met the required standards. The main criteria evaluated were: physicochemical analyzes making it possible to determine the dose of the active ingredient and the finished product by UV-visible spectroscopy, as well as pharmacotechnical tests (hardness, friability, average mass), as for microbiological analyzes (absence of pathogenic bacteria and Escherichia coli). All of these analyzes showed compliance of the drug with Japanese pharmaceutical specifications. Therefore, this medicine is considered to be of good pharmaceutical quality and can be placed on the market.

Key words: Optifolate 5 mg, tablets, physicochemical quality control, microbiological quality control, active ingredient, pharmacotechnical tests, Japanese Pharmacopoeia.

الملخص

الهدف من هذه الدراسة هو متابعة مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية للدواء المضاد لفقر الدم (أوبتيفولات®) 5 ملغ) على شكل أقراص، والذي يصنع في مختبرات أوبتي فارم (قجال ، سطيف). هدفت الدراسة إلى التحقق من جودة المواد الخام (المادة الفعالة) المستخدمة والمنتج النهائي. لتحقيق ذلك، تم استخدام طرق مختلفة موصوفة في دستور الأدوية اليابانية لإثبات أن الدواء يتوافق مع المعايير المطلوبة. وكانت المعايير الرئيسية التي تم تقييمها عن طريق: التحليلات الفيزيائية والكيميائية التي تسمح بتحديد جرعة المادة الفعالة والمنتج النهائي عن طريق التحليل الطيفي المرئي فوق البنفسجي، بالإضافة إلى الاختبارات الدوائية (الصلابة، الهشاشة، متوسط الكتلة)، كما هو الحال بالنسبة للتحليلات الميكروبيولوجية (غياب البكتيريا المسببة للأمراض والإشريكية القولونية). وأظهرت جميع هذه التحاليل مطابقة الدواء للمواصفات الصيدلانية اليابانية. ولذلك يعتبر هذا الدواء ذو جودة صيدلانية جيدة ويمكن طرحه في الأسواق.

الكلمات المفتاحية: أوبتيفولات 5 ملغ، أقراص، مراقبة الجودة الفيزيائية والكيميائية، مراقبة الجودة الميكروبيولوجية، المادة الفعالة، الاختبارات الدوائية، دستور الأدوية اليابانية.

Liste des abréviations

A : Absorbance

AF : Acide folique

Cp : Comprimé

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux

DMLT : Dénombrement des moisissures et levures total

Ech: Echantillon

Ex :Excipient

IPC :Contrôles en cours

LCQ : Laboratoire contrôle qualité

MCA : Milieu liquide de MacConKey

MCB : Milieu gelose de MacConKey

NC : Nomme commerciale

PA : Principe actif

SCR : Substance chimique de référence

SDA : milieu sabouraud dextrose gelose

STD: Standard

Te :Teneur en eau

THF : Tétrahydrofolates

TSA :Gélose tryptone soja

TSB :Bouillon Tryptone-Soja

TSE :Tryptone Sel Eau

UFC : Unité Formant Colonie

UV-visible :Ultraviolet visible

Vit : Vitamine

Liste des Figures

Partie théorique

<i>Figure I.1:</i> Mise en forme d'un médicament.....	05
<i>Figure I.2:</i> Eléments indicatifs sur l'étui d'un médicament sous forme de comprimé.....	06
<i>Figure I.3:</i> Différentes voies d'administration.....	08
<i>Figure I.4:</i> Structures chimiques de rétinol, rétinal et acide rétinoïque.....	12
<i>Figure I.5:</i> Structures chimiques de l'ergocalciférol et de cholécalciférol.....	13
<i>Figure I.6:</i> Structure chimique de l' α -tocophérol.....	14
<i>Figure I.7:</i> Structures chimiques de la phytoménadione et les ménaquinones.....	14
<i>Figure I.8:</i> Structure chimique de la thiamine (vit B1).....	15
<i>Figure I.9:</i> Structure chimique de la riboflavine (vitB2).....	16
<i>Figure I.10:</i> Structures chimiques de l'acide nicotinique et de nicotinamide.....	17
<i>Figure I.11:</i> Structure chimique de l'acide pantothénique (vitB5).....	18
<i>Figure I.12:</i> Structures chimiques de pyridoxal, pyridoxal et pyridoxamine.....	18
<i>Figure I.13:</i> Structure chimique de la biotine (vit B7).....	19
<i>Figure I.14:</i> Structure chimique de la vitamine B12(cobalamine).....	20
<i>Figure I.15:</i> Structure chimique de la vitamine C (acide L- (+) -ascorbique).....	20
<i>Figure I.16:</i> Acide folique.....	23
<i>Figure I.17:</i> Structure chimique d'acide folique.....	23
<i>Figure I.18:</i> Acide ptéroylglutamique.....	24

Figure I.19: Anomalie du tube neural (spina-bifida).....	29
---	----

Partie expérimentale

Figure I.2: Poudre échantillonnage d'acide folique.....	31
Figure I.3: Acide folique SCR pure.....	35
Figure I.4: L'appareil UV- Visible.....	36
Figure I.5: Solution STD avec Solution Ech.....	37
Figure I.6: le titrage Karl Fisher.....	38
Figure I.7: Dureet mètre.....	39
Figure I.8: Friabilité mètre.....	40
Figure I.9: test dissolution.....	42
Figure I.10: milieu de culture TSE.....	45
Figure I.11: milieu de culture TSA.....	45
Figure I.12: milieu de culture SDA.....	46
Figure I.13: milieu de culture TSB.....	46
Figure I.14: milieu de culture MCB.....	46
Figure I.15: milieu de culture MCA.....	46
Figure I.16: Incubateur $32.5 \pm 2,5$ °C.....	47
Figure I.17: Incubateur $22.5 \pm 2,5$ °C.....	47
Figure I.18: Dénombrement microbien DGAT et DMLT.....	48
Figure I.19: Recherche d'Escherichia coli.....	50
Figure II.1: Résultat DGAT du produit fini.....	60
Figure II.2: Témoin négative TSA.....	60
Figure II.3: Résultat DMLT du produit fini.....	60
Figure II.4: Témoin négative SDA.....	60

Figure II.5: Résultat absence E. Coli.....	61
Figure II.6: Témoin négative MCA.....	61

Liste des Tableaux

Partie théorique

<i>Tableau I.1:</i> les formes galéniques du médicament.....	10
<i>Tableau I.2:</i> Vitamines, distribution, stockage.....	21
<i>Tableau I.3:</i> Les dérivés THF.....	24

Partie expérimentale

<i>Tableau I.1:</i> les différent excipients utilisés.....	32
<i>Tableau I.2:</i> les matériels utilisés.....	33
<i>Tableau I.3 :</i> <i>préparation les solution STD et Ech</i>	36
<i>Tableau I.4:</i> Conditions opératoires de dissolution.....	43
<i>Tableau II.1:</i> Résultats de l'analyse physico-chimique de l'acide folique.....	51
<i>Tableau II.2:</i> Résultats de l'analyse physico-chimique de produit fini.....	53
<i>Tableau II.3:</i> Résultats des 5 standards (STD).....	54
<i>Tableau II.4:</i> Résultats de dosage du produit fini.....	54
<i>Tableau II.5:</i> résultats de test d'uniformité de teneur.....	55
<i>Tableau II.6:</i> STD de 5 lots d'uniformité de teneure.....	56
<i>Tableau II.7:</i> résultats du Dissolution teste.....	56
<i>Tableau II.8:</i> Résultats d'analyse microbiologique du produit fini(OPTIFOLATES).....	58

Sommaire

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....1

Partie théorique

Chapter I: Généralité sur les médicaments

I. les médicaments.....03

I.1. Définition d'un médicament.....03

I.2. Composition d'un médicament.....03

I.2.1. Principe actif.....03

I.2.2. Excipient.....04

I.2.3. Récipient.....04

I.3. Dénomination d'un médicament.....05

I.4. Sources des médicaments.....06

I.5. Formes galénique du médicament.....07

I.6. Voies d'administration du médicament.....08

I.7. Les différents types de médicaments.....09

I.8. Les vitamines.....09

I.8.1. Définition.....09

I.8.2. Structure chimique.....11

I.8.3. Classification.....	11
I.8.3.1. Vitamines liposolubles.....	11
I.8.3.2. Vitamines hydrosolubles.....	15
I.8.4. Métabolisme des vitamines.....	21
I.8.4.1. Site d'absorption.....	21
I.8.4.2. Distribution et stockage des vitamines.....	21
I.8.5. Stabilité des vitamines.....	22
I.9. Vitamine B9 (Acide Folique).....	23
I.9.1. Acide Folique (principe actif)	23
I.9.1.1. Définition.....	23
I.9.1.2. Structure chimique.....	23
I.9.1.3. Synthèse acide folique.....	24
I.9.1.4. Propriété pharmacocinétique.....	27
I.9.1.5. Propriété pharmacocinétique.....	27
I.9.1.6. Propriété pharmacodynamique.....	28
I.9.1.7. Source alimentaire.....	28
I.9.1.8. Carence en acide folique.....	28

Partie expérimentale

<i>Chapitre I : Matériels et méthodes</i>
--

I.1. Présentation d'OPTIPHOLATES® 5mg.....	30
I.1.1. Composition.....	31

I.1.2. Formule de fabrication.....	31
I.2. Contrôle de qualité.....	32
I.2.1. Définition.....	32
I.2.2. Contrôle qualité physico-chimique.....	32
I.2.2.1. Matériel.....	32
I.2.2.2. Préparation les solutions de dosage.....	32
I.2.2.3. Analyse physico-chimique.....	33
I.3.2.3.1. Matière première (AF).....	33
I.2.2.3.3. Produit fini (OPTIFOLATES® 5mg).....	37
I.2.3. Contrôle qualité microbiologique.....	43

<i>Chapitre II : Résultats st discussion</i>
--

II.1. Résultats de contrôle physico-chimique.....	51
II.1.1. Matière première (AF).....	51
II.1.3. Produit fini (OPTIFOLATES® 5mg).....	53
II.2. Résultats de contrôle microbiologique.....	58
II.2.1. Produit fini (OPTIFOLATES® 5mg).....	58
Conclusion générale.....	63
Références	64
Annexe.....	69

Introduction générale

Introduction générale

Les médicaments jouent un rôle crucial dans la médecine moderne, servant à prévenir, traiter et guérir diverses maladies. Les vitamines sont des composés organiques que le corps humain ne peut pas synthétiser en quantités suffisantes, ce qui signifie qu'elles doivent être obtenues par l'alimentation. Elles jouent un rôle crucial dans diverses fonctions corporelles, notamment le métabolisme, l'immunité, et la santé des cellules. Notamment La vitamine B9, également connue sous le nom d'acide folique lorsqu'elle est sous forme synthétique, et de folate lorsqu'elle est présente naturellement dans les aliments, est une vitamine hydrosoluble appartenant au groupe des vitamines B.

Aujourd'hui, la production de médicaments à l'échelle industrielle connaît une augmentation significative à travers le monde. Le développement de l'industrie La pharmacie requiert de grandes précautions afin de garantir une qualité optimale des médicaments [1].

La nécessité pour l'industrie pharmaceutique en Algérie est de se conformer aux exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs. Il existe différentes méthodes pour définir, évaluer et garantir la qualité d'un médicament.

On publie régulièrement des normes de qualité reconnues sous forme de pharmacopées qui offrent des descriptions détaillées, des méthodes analytiques et des caractéristiques des médicaments. Ainsi, les laboratoires de contrôle de la qualité ont pour mission de vérifier, à l'aide d'essais appropriés.

Ces vérifications sont réservées aux matières premières. Le produit entièrement fabriqué, le produit en cours de fabrication et le produit final. Il est nécessaire que ces analyses soient justifiées ou respectent les normes énoncées dans les pharmacopées.

Dans cette situation, notre objectif était de mener à bien cette étude de fin d'études au laboratoire de contrôle de la qualité à OPTIPHARM (Guedjel, Sétif), sur un médicament antianémique appelé << OPTIFOLATES ® 5mg >> sous forme de comprimé (DCI : Acide Folique).

De procéder au contrôle physicochimique de la matière première et du produit fini. De contrôler la qualité microbiologique du produit fini, afin de déterminer la bonne qualité de ce médicament par rapport aux exigences décrites par la Pharmacopée japonaise.

Introduction générale

Ce mémoire de fin d'études est organisé donc autour deux grandes parties :

D'abord, La première partie est consacrée à une étude bibliographique générale, nous présentons des généralités sur médicaments et les vitamines en particulier vitamine B9(acide folique). Ensuite, dans la deuxième partie, qui est la partie pratique, est consacré pour le Contrôle de qualité des matières premières et du Produit fini. Enfin la dernière partie est destiné à donner et interpréter les résultats obtenus.

Etude bibliographique

*Chapitre I : Généralités sur Les
médicaments*

I. les médicaments

I.1. Définition d'un médicament

Selon l'article L5111-1 du code de la santé publique (CSP), la définition précise du médicament est la suivante : « Le médicament désigne toute substance ou composition qui est présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives sur les maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition qui peut être utilisée chez l'homme ou l'animal ou administrée pour établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » [2].

La branche pharmaceutique est principalement basée sur le médicament. En outre, la définition légale du médicament est l'une des fondations du droit pharmaceutique. Cela souligne l'importance d'une définition aussi précise que possible sur le plan juridique. La législation de chaque pays contient sa propre définition du médicament. Il n'en reste pas moins que la définition du médicament doit être harmonisée à l'échelle internationale. C'est la raison pour laquelle une définition a été émise par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La définition en vigueur au Sénégal, qui est celle du Code de la Santé Publique (C.S.P.), nous semble également indispensable. [3].

I.2. Composition d'un médicament

Les médicaments sont la totalité des opérations qui, à partir de différentes matières premières, substances actives et adjuvants, conduisent à une préparation pharmaceutique conforme à sa formule, efficace, sûre et fiable. La forme finale d'un médicament comprend deux éléments essentiels : le principe actif et l'excipient, l'ensemble étant contenu dans un récipient (voir figure I.1)[4].

I.2.1. Principe actif

Un médicament est composé d'une substance chimique ou naturelle qui possède un mécanisme d'action curatif ou préventif spécifique dans l'organisme. Il s'agit d'une substance active qui possède des propriétés pharmacologiques, ce qui en fait la base de son effet thérapeutique[5].

I.2.2. Excipient

D'après la pharmacopée européenne, « l'excipient est une substance chimique ou naturelle qui facilite l'administration du médicament sans avoir d'effet curatif ou préventif »[4]. Il s'agit d'une substance qui n'a aucune action sur la maladie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicamenteux. Son principe de qualité réside dans son inertie vis-à-vis du principe actif, de l'emballage et des organismes[6]. Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent, on peut citer :

- **Les diluants** : sont des produits qui ajoutent du volume à la poudre pour obtenir la forme désirée.
- **Les liants** : ils favorisent l'unité des particules et offrent une résistance mécanique adéquate.
- **Les lubrifiants** : sont des substances qui favorisent le débit.
- **Les déliants** : également connus sous le nom de désintégrant. Il s'agit généralement de produits qui absorbent l'eau et qui, grâce à leur gonflement, permettent à la solution de pénétrer dans la structure du comprimé.
- **Les additifs édulcorants, aromatisants ou/et colorants** : ils sont employés pour altérer l'apparence et la saveur des comprimés.

Les excipients sont donc utilisés pour assurer les fonctions suivantes :

- Améliorer la manipulation des substances actives : cela concerne les solvants, les solutions injectables et buvables, ainsi que les excipients pour les pommades, les suppositoires, etc. Et également des éléments aromatiques, édulcorants et colorants.
- Pour améliorer l'efficacité du principe actif, il est possible d'augmenter la durée de son activité, par exemple.
- Garantir la stabilité : cela concerne les conservateurs tels que les antiseptiques, les antifongiques et les antioxygènes, ainsi que les acides, les bases et les tampons qui permettent de réguler le pH [7].

I.2.3. Récipient

Les récipients sont destinés au conditionnement du médicament, il le protège ainsi de l'environnement extérieur et le regroupe dans un emballage, accompagné d'une notice explicative [8].

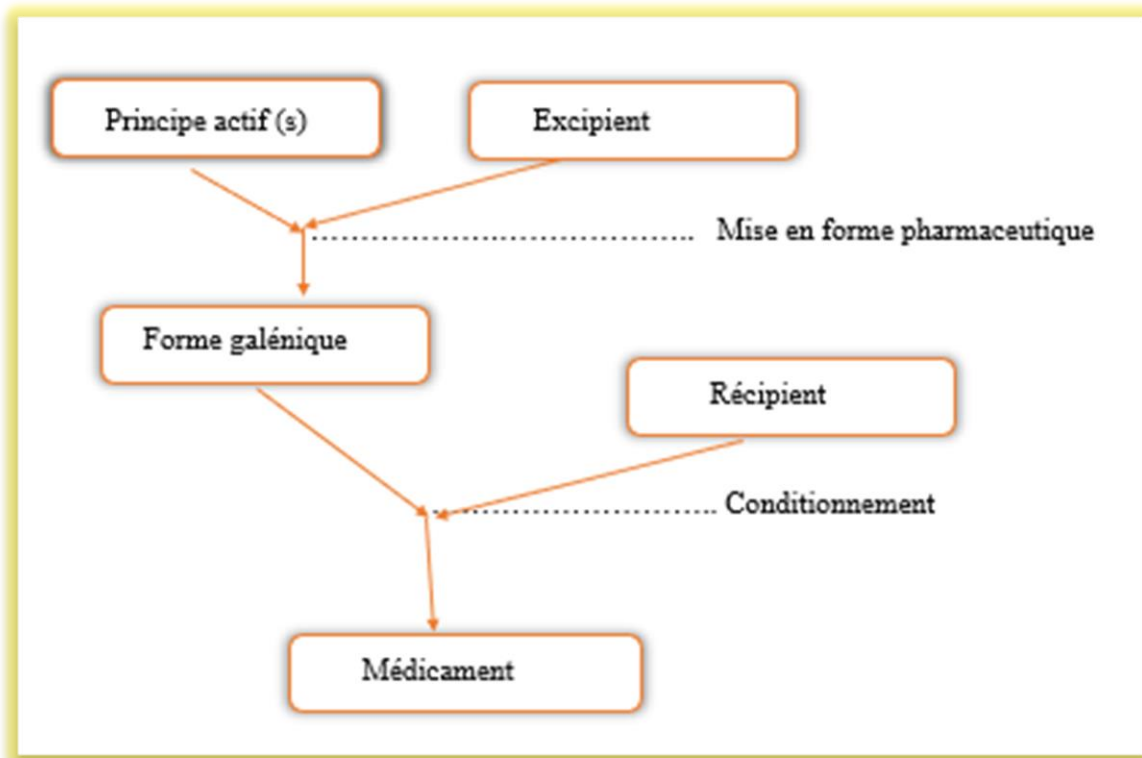


Figure I.1 : Mise en forme d'un médicament[9].

I.3.Dénomination d'un médicament

Tout médicament est caractérisé par la désignation chimique de son principe actif, la Dénomination Chimique Internationale (D.C.I) est un ou divers noms de marque aussi appelés noms de fantaisie (Voir figure I.2) [10].

- Le nom chimique est l'interprétation exacte de la molécule chimique du médicament. Il n'est pas employé en pratique habituelle.
- La DCI est le nom abrégé de la molécule chimique. Elle est assignée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [11].
- Le nom de « spécialité » ou « nom de marque » est conféré à une molécule par le laboratoire qui le commercialise. Une semblable molécule active est fréquemment vendue par un grand nombre de laboratoires sous de nombreux noms de spécialités distinctes.
- Le signe « ® » qui joint les noms de spécialités désigne « Registered » en anglais, c'est-à-dire propriété commerciale [11]. (Voire figureI.2).

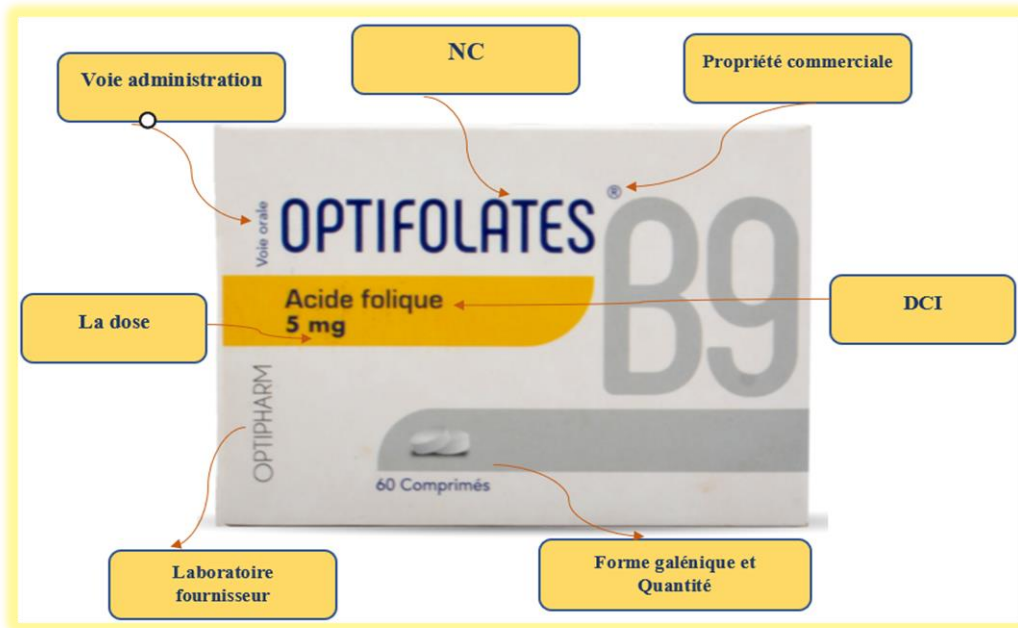


Figure I.2 : *Eléments indicatifs sur l'étui d'un médicament sous forme de comprimés.*

I.4.Sources des médicaments

Les médicaments ou plus précisément les PA ont trois origines principales :

- **Origine végétale :** L'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne ; les médicaments d'origine végétale comprennent soit la plante entière ou certains de ses parties. La phytothérapie est actuellement appréciée par un grand nombre de personnes qui y voient un traitement naturel et écologique. Un grand nombre de PA extraits des plantes ont un intérêt primordial en thérapeutique. Ces PA peuvent être synthétisés. On a comme exemple des PA de nature végétale :
 - Les alcaloïdes comme la QUININE, la MORPHINE, la COCAINE.
 - Les hétérosides ou glucosides comme la DIGITALINE, l'OUBAINE [12].
- **Origine animale :** De nombreux médicaments sont fournis du règne animal :
 - A partir des organes d'animaux : appelée Opothérapie, les médicaments à base de produits d'origine bovine sont interdits pour éviter toute transmission de maladie de la vache folle.
 - A partir des produits obtenus par expression de certains tissus : comme l'huile de foie de morue.
 - A partir des préparations dérivées du sang des animaux : ce qu'on appelle les « sérums thérapeutiques ».

Chapitre I Généralité sur les médicaments

- **Origine synthétique** : La plupart des médicaments actuellement sont obtenus par synthèse organique (hémisynthèse) ou synthèse totale, réalisées par l'industrie pharmaceutique [12].
- **Origine biogénétique** : L'utilisation des méthodes de génie génétique dans la fabrication des médicaments est apparue récemment. Ces méthodes permettent la fabrication par : cellules vivantes (procaryotes ou eucaryotes), des substances naturelles polypeptidiques. La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments : Hormones ; Facteurs de croissances[13].
- **Origine microbiologique** : Certains micro-organismes exploités de manière convenable sécrètent plusieurs substances utilisées en thérapeutique. Il s'agit principalement des antibiotiques, découverte capitale dans le traitement des maladies virales et infectieuses[8].
- **Médicaments d'origine minérale** :Plusieurs minéraux ont été, tels que les plantes, longuement employés avant la progression de la chimie organique. Exemple : eau, argiles, talc, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium, bicarbonate de sodium [8].

I.5. Formes galénique du médicament

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques [14]. Les plus usuelles sont les formes :

- **Les Comprimés** : Ce sont des préparations de consistance solide, de formes diverses. On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- **Les gélules** : Ce sont des petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- **Les sirops** : Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées.

Les suspensions : Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout

correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

- **Les pommades** : Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- **Les préparations injectables** : Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).
- **Les Crèmes** : Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.
- **Les gels** : Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

I.6. voies administration du médicament

C'est la voie qu'emprunte le médicament pour pénétrer dans le corps vers la circulation sanguine ou pour agir localement. Plusieurs voies d'administration peuvent être utilisées : la voie parentérale (injectable) et la voie transmuqueuse (pulmonaire, rectale, oculaire...). Mais la voie la plus courante est la voie orale. Le médicament est pris par la bouche, emprunte la voie digestive, parcourt la barrière intestinale pour circuler dans le sang [15]. Pour chaque forme galénique on distingue plusieurs voies d'administration essentielle [14].

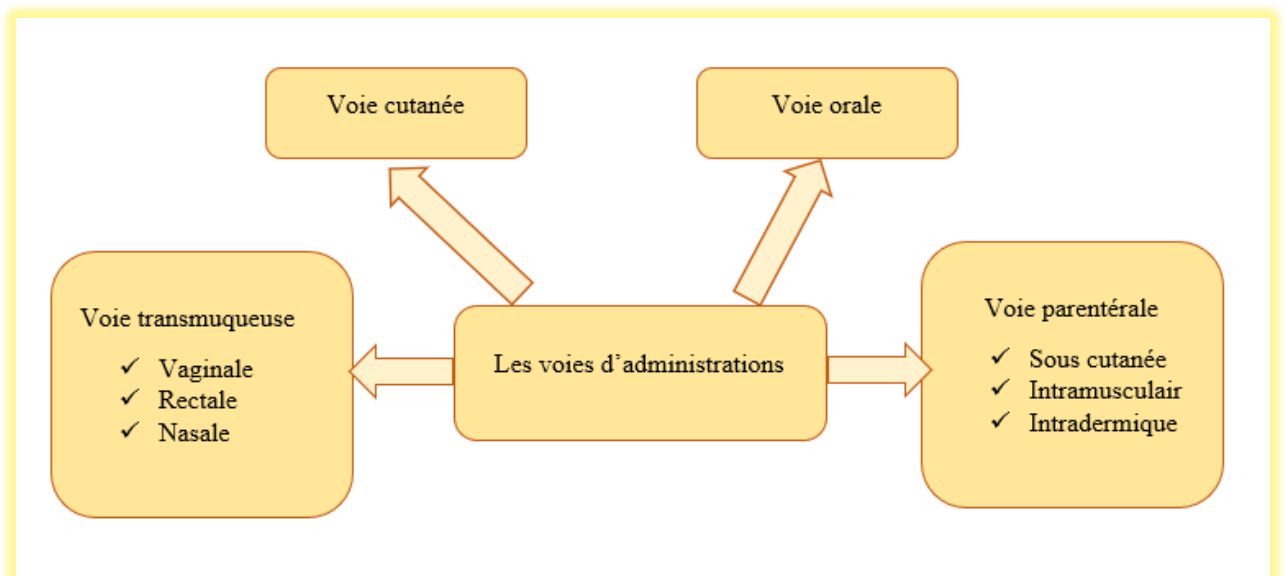


Figure I.3: Différentes voies d'administration.

I.7.les différents types du médicament

➤ Princeps

Le princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit donc du médicament « original », il est protégé par un brevet d'une durée variable (de l'ordre de 10ans). Cela garantit au laboratoire qui a déposé le brevet l'exclusivité de son exploitation et de sa commercialisation [16].

➤ Médicaments génériques

On peut définir un générique comme la copie d'un médicament original dont la fabrication et la vente sont possibles grâce à l'expiration de la protection accordée par le brevet qui couvre le principe actif source. De son côté, l'OMS privilégie l'idée de "médicaments multi-sources", qui sont des médicaments équivalents sur le plan pharmaceutique, mais pas forcément sur le plan thérapeutique. Les médicaments thérapeutiquement équivalents provenant de différentes sources sont interchangeables. « Les médicaments sont considérés comme pharmaceutiques équivalents lorsqu'ils renferment la même quantité de mêmes principes actifs sous la même forme galénique, lorsqu'ils respectent des normes identiques ou similaires et lorsqu'ils sont destinés à être administrés de la même manière».

« Deux médicaments sont considérés comme étant thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (bioéquivalence, pharmacodynamique, clinique ou in vitro) démontrent que leurs effets, tant en termes d'efficacité que de sécurité, sont pratiquement identiques après administration de la même dose molaire ». Les médicaments équivalents sur le plan pharmaceutique et thérapeutique sont considérés comme des médicaments génériques [17].

I.8. Les vitamines

I.8.1. Définition

Le mot 'vitamine' vient de la contraction de deux mots :Vita = vie ; Amine = molécule organique.

Les vitamines sont des composés organiques nécessaires à de nombreuses fonctions vitales de l'organisme, mais l'homme ne peut pas les produire en quantités suffisantes par lui-même, donc nous devons les obtenir à partir de notre alimentation.

Chapitre I Généralité sur les médicaments

La plupart des vitamines sont essentielles, ce qui signifie qu'elles sont indispensables à la plupart des réactions biochimiques qui maintiennent la vie cellulaire. Bien que la vitamine D puisse être synthétisée par la peau lorsqu'elle est exposée à la lumière du soleil, et que certaines vitamines B et la vitamine K peuvent être partiellement synthétisées par les bactéries présentes dans notre gros intestin [18]. Ces 13 vitamines essentielles sont des nutriments indispensables pour le fonctionnement optimal de l'organisme. Elles agissent souvent comme des cofacteurs ou des coenzymes dans les réactions biochimiques qui soutiennent la vie cellulaire. Chacune de ces vitamines a des rôles spécifiques dans le maintien de la santé et du bien-être, et leur absence ou leur insuffisance peut entraîner des troubles métaboliques et des maladies. C'est pourquoi il est crucial de veiller à un apport adéquat en vitamines dans notre alimentation quotidienne [19].

Tableau I.1 : les différentes vitamines.

N°	Vitamine	Nomme chimique
01	Vitamine A	Rétinol ; β -carotène (provitamine)
02	Vitamine D	Cholécalciférol (D3) ; Ergocalciférol (D2)
03	Vitamine E	Tocophérols
04	Vitamine K	Phylloquinone (K1) ; Ménaquinone (K2)
05	Vitamine B1	Thiamine
06	Vitamine B2	Riboflavine
07	Vitamine B3	Acide nicotinique ; Nicotinamide
08	Vitamine B5	Acide pantothénique
09	Vitamine B6	Pyridoxine ; Pyridoxal ; Pyridoxamine
10	Vitamine B7	Biotine
11	Vitamine B9	Acide folique
12	Vitamine B12	Cobalamines
13	Vitamine C	Acide ascorbique ; Acide déhydroascorbique

I.8.2. Structure chimique

Les vitamines constituent un groupe de composés très divers sur le plan chimique, avec des poids moléculaires variant considérablement d'une vitamine à l'autre. Par exemple, le nicotinamide (vit B3) est relativement léger avec un poids moléculaire de seulement 122 UI, tandis que la cyanocobalamine (vit B12) est beaucoup plus grande, avec un poids moléculaire de 1355 UI.

En plus de leur diversité en taille moléculaire, les structures chimiques des vitamines peuvent également présenter des similitudes avec d'autres composés organiques.

Par exemple : vit C et sucres, vit D et hormones stéroïdes, vit B12 et porphyrines [18].

I.8.3. Classification

On sépare les vitamines en deux groupes : les vitamines liposolubles (solubles dans les graisses) et les vitamines hydrosolubles (solubles dans l'eau). Les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B5, B6, B7, B9, B12, C) sont solubles dans l'eau et facilement excrétées dans les urines. Le corps ne peut pas les stocker ; il faut en consommer tous les jours.

I.8.3.1. Vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont solubles dans les lipides et les solvants organiques. Leur solubilité dans les graisses signifie qu'elles nécessitent la présence de matières grasses dans l'alimentation pour être absorbées efficacement par l'organisme. Une fois absorbées, ces vitamines sont ensuite stockées en quantités variables, principalement dans le tissu adipeux et le foie. Cette capacité de stockage permet une administration discontinue de ces vitamines, car l'organisme peut puiser dans ses réserves au besoin. Cependant, il est important de ne pas dépasser les doses recommandées pour éviter tout risque d'intoxication[20].

➤ Vit A

La vit A appartient à la classe des rétinoïdes liposolubles. Le rétinol est souvent considéré comme la forme active du vit A, tandis que les esters de rétinol et de rétinyle sont des précurseurs de cette forme active. Ces différents composés du vit A jouent des rôles importants dans divers processus biologiques, notamment la vision, la croissance cellulaire, la reproduction et le maintien de la santé de la peau[21].

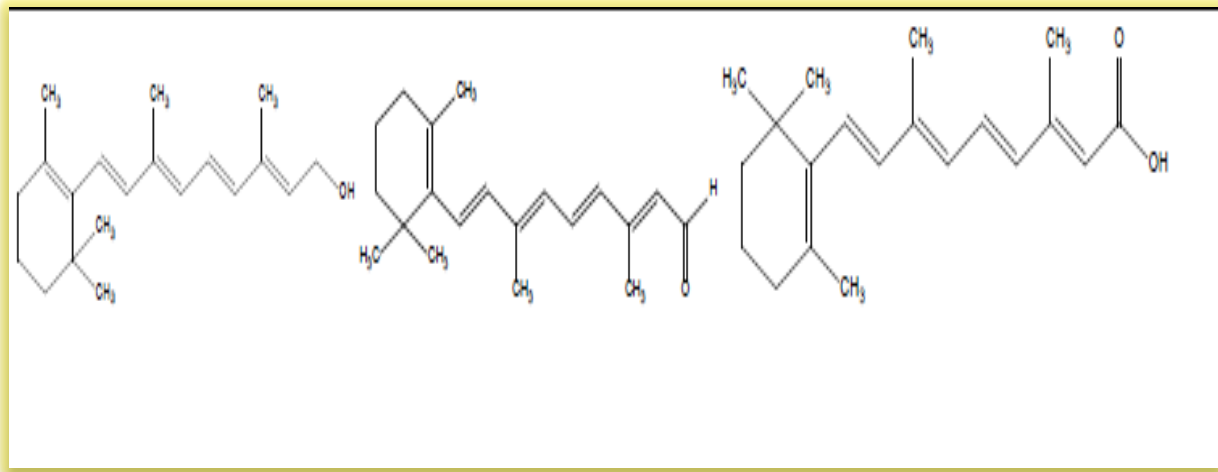


Figure I.4 : Structures chimiques de rétinol, rétinal et acide rétinoïque.

L'acide rétinoïque, un métabolite du trans-rétinol, joue un rôle crucial dans la médiation de nombreuses fonctions nécessaires à la croissance, au développement et à la régulation de divers aspects de la fonction immunitaire. De plus, tant l'acide rétinoïque que les caroténoïdes agissent comme des modulateurs immunitaires, renforçant la réponse immunitaire acquise aux virus[22].

La structure hydrophobe des caroténoïdes et du vit A permet la désactivation de l'oxygène singulet, ce qui confère une activité antioxydante. La carence en vit A peut entraîner une diminution du nombre et de l'activité des cellules lymphoïdes innées, y compris les cellules tueuses naturelles du sang périphérique, qui sont essentielles pour lutter contre les infections virales. Ainsi, un apport adéquat en vit A est crucial pour maintenir un système immunitaire sain et efficace[23].

➤ Vit D

Vitamine D possède une structure apparentée à celle du cholestérol[24], ce qui lui permet d'exercer un rôle antioxydant similaire, voire supérieur à celui de la vitamine E dans certaines circonstances. La vit D est connue pour ses multiples fonctions biologiques, dont certaines sont liées à ses propriétés antioxydantes.

L'activité antioxydante du D est attribuée à sa capacité à neutraliser les radicaux libres et à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs. Ces propriétés antioxydantes sont importantes pour la santé cellulaire et peuvent jouer un rôle dans la réduction du risque de diverses maladies chroniques liées au stress oxydatif, telles que les maladies cardiovasculaires et le cancer[25].

- **Vit D2 (ergocalciférol)**

Cette forme de vit D est d'origine exogène, ce qui signifie qu'elle est obtenue à partir de sources externes, principalement des aliments. Elle est souvent isolée de l'ergot de seigle et se trouve naturellement dans certains aliments, notamment les champignons exposés à la lumière ultraviolette. De plus, la vit D2 peut être synthétisée par irradiation ultraviolette de l'ergostérol, un stérol d'origine végétale[26].

- **Vit D3 (cholécalfiérol)**

Contrairement à la vit D2, la vit D3 est d'origine endogène, ce qui signifie qu'elle peut être synthétisée par l'organisme lui-même. Elle est souvent isolée à partir de l'huile de poisson. La vit D3 est également produite naturellement par la peau lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets du soleil [26].

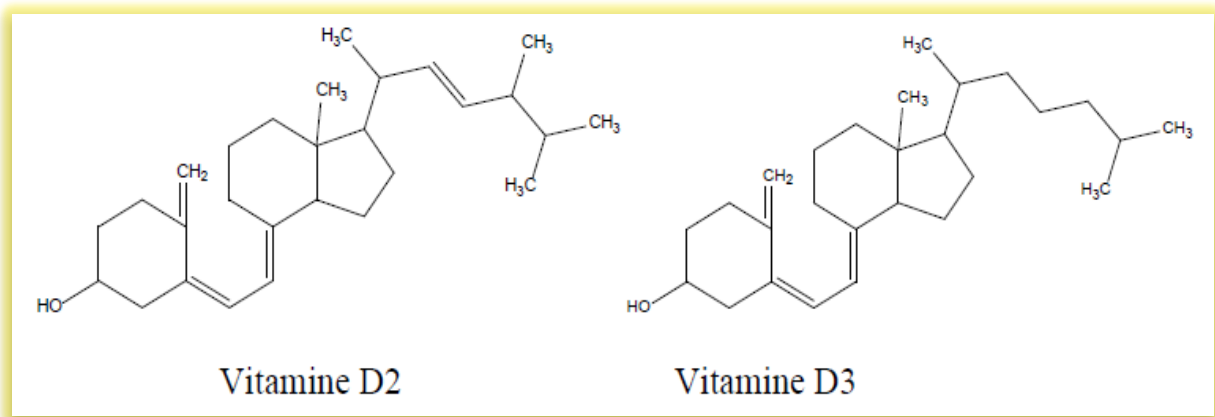


Figure I.5 : Structures chimiques de l'ergocalciférol et de cholécalfiérol.

➤ **Vit E**

Le terme "vit E" désigne en effet une classe de composés liposolubles qui comprennent les tocophérols et les tocotriénols. Ces deux types de composés présentent une structure de base similaire, avec un cycle chromanol. Cette structure est essentielle pour leur activité antioxydante, qui est l'une des principales fonctions de la vit E dans l'organisme.

Les tocophérols et les tocotriénols sont des antioxydants puissants qui protègent les cellules contre les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres. Ils jouent un rôle crucial dans la santé cellulaire, le vieillissement et la prévention de diverses maladies chroniques[21]. L'alpha-tocophérol, une forme spécifique de tocophérol, est reconnu comme le principal protecteur de l'intégrité des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique.

En agissant comme un antioxydant, l'alpha-tocophérol aide à neutraliser les radicaux libres et à prévenir la peroxydation lipidique. Plus spécifiquement, il est efficace pour protéger les lipoprotéines de basse densité, également connues sous le nom de "mauvais cholestérol", contre les dommages causés par les radicaux libres[21].

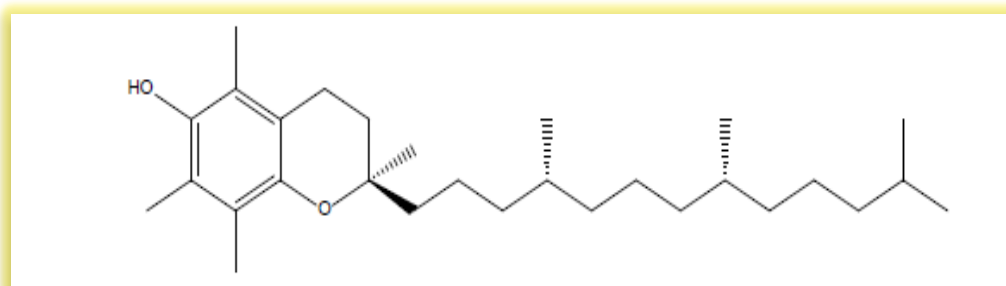


Figure I.6 :Structure chimique de l'alpha-tocophérol.

➤ Vita K

La vitK est une vitamine liposoluble qui joue un rôle essentiel dans la coagulation sanguine en participant à la synthèse de plusieurs protéines impliquées dans ce processus, notamment le facteur II (prothrombine)[27]. Il existe deux formes principales de vit K :

- **Vit K1 (phylloquinone)**

Cette forme est principalement présente dans les légumes à feuilles vertes, tels que les épinards, le brocoli et le chou frisé. La vit K1 est une source importante de vit K dans l'alimentation humaine [21].

- **Vit K2 (ménaquinones)**

Cette forme de vit K se trouve dans les produits d'origine animale, ainsi que dans certains aliments fermentés. Les bactéries intestinales peuvent également produire de petites quantités de vit K2. Les ménaquinones sont généralement subdivisées en différentes sous-formes, numérotées de MK-4 à MK-13, en fonction de la longueur de leur chaîne latérale isoprénoïde [21].

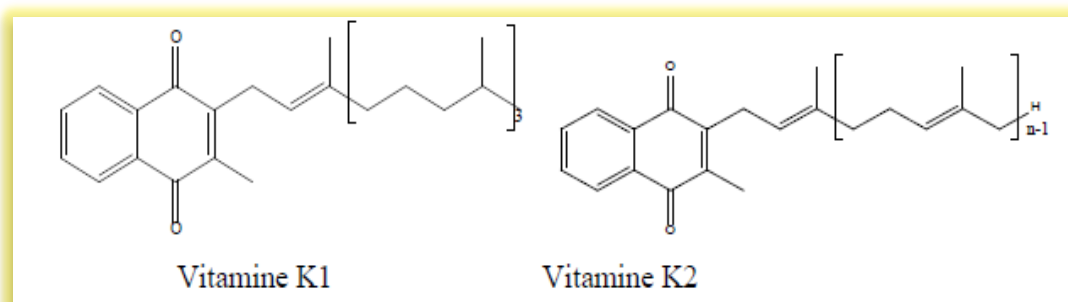


Figure I.7 :Structures chimiques de la phytoménadione et les ménaquinones

La vit K et les protéines dépendantes de la vit K sont également impliquées dans la calcification (préservation de la santé osseuse et cardiovasculaire), le métabolisme énergétique et l'inflammation [28]. La vit K exerce sa puissante capacité antioxydante, réduisant la peroxydation des lipides dans la cellule en produisant de la vit K-hydroquinone, une espèce anti-radicalaire efficace. La vit K module la signalisation NF-KB, exerçant une activité anti-inflammatoire[29].

II.3.2. Vitamines hydrosolubles

Contrairement aux vitamines liposolubles qui peuvent être stockées dans le corps, la plupart des vitamines hydrosolubles ne s'accumulent pas dans l'organisme. Elles sont plutôt dissoutes dans l'eau et sont excrétées par l'organisme lorsque leur concentration dépasse les besoins. Par conséquent, un apport quotidien suffisant en vitamines hydrosolubles est nécessaire pour maintenir de bonnes performances, car elles ne sont pas stockées en grande quantité. Un apport excessif en vit hydrosolubles est généralement sans danger, car elles sont rapidement éliminées par l'organisme par le biais de l'urine.

Les vitamines du groupe B, également appelées vitamines B-complexes, regroupent un total d'environ 8 vitamines : B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 et B12. Ces vitamines B jouent un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques, y compris la production d'énergie, la synthèse des neurotransmetteurs et le métabolisme des macronutriments[30].

➤ Vit B1(Thiamine)

La thiamine, également connue sous le nom de vit B1, joue un rôle essentiel dans plusieurs processus biologiques importants comme la production d'énergie, la thermorégulation, la synthèse des graisses, ainsi que pour le fonctionnement optimal du système immunitaire et nerveux. Son importance pour la santé globale de l'organisme souligne la nécessité d'un apport adéquat en vit B1 dans l'alimentation [31].

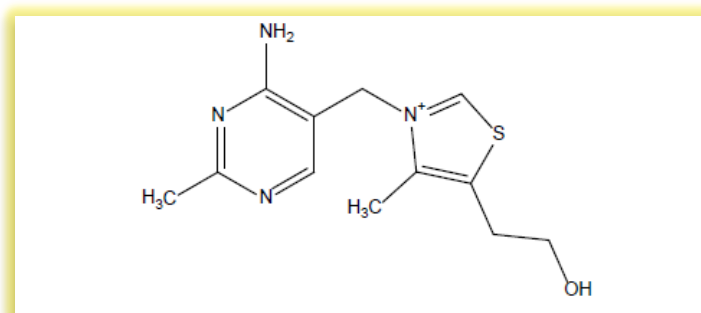


Figure I.8 : Structure chimique de la thiamine (vit B1).

La vit B1 exerce des effets anti-inflammatoires en modulant l'activité des macrophages, en réduisant le stress oxydatif et en atténuant la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ces propriétés anti-inflammatoires peuvent contribuer à ses effets bénéfiques sur la santé[32].

➤ Vit B2 (Riboflavine)

La riboflavine est en effet un précurseur essentiel de deux cofacteurs importants : le flavine mononucléotide (FMN) et le flavine adénine dinucléotide (FAD). Ces formes phosphorylées sont des coenzymes actifs impliqués dans des réactions d'oxydoréduction dans de nombreux processus métaboliques, y compris la production d'énergie dans les cellules. La riboflavine présente en effet une structure moléculaire comprenant un cycle isoalloxazine lié à un groupement ribitol. Lorsqu'elle est phosphorylée, elle forme le FMN, et lorsque le FMN est adénylé pour ajouter une molécule d'adénosine, elle forme le FAD [33].

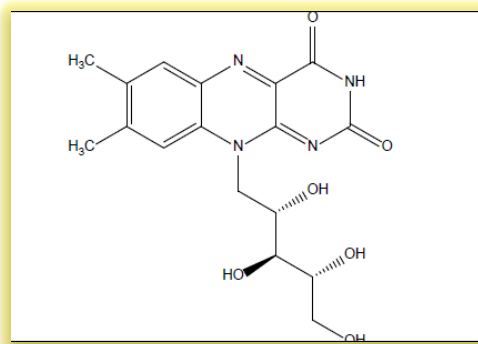


Figure I.9 : Structure chimique de la riboflavine (vit B2).

Riboflavine, est impliquée dans plusieurs processus liés à la réponse immunitaire par déclenche la phagocytose, ainsi que la prolifération des macrophages et des neutrophiles[34].

Il diminue les réponses inflammatoires en entravant la migration et l'infiltration des neutrophiles, ainsi que l'agrégation des granulocytes activés au niveau des sites périphériques[35].

➤ Vit B3(Acide nicotinique ; Nicotinamide)

La vitamine B3, également connue sous le nom de niacine, est un vit hydrosoluble qui joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions corporelles. Elle est nécessaire pour la production d'énergie à partir des hydrates de carbone, des graisses et des protéines, ainsi que pour le bon fonctionnement du système nerveux et digestif. La niacine est également impliquée dans

la régulation du cholestérol et peut aider à réduire les niveaux de triglycérides dans le sang. Elle se trouve naturellement dans de nombreux aliments, notamment la viande, le poisson, les noix, les graines et les céréales enrichies. Les carences en vit B3 peuvent entraîner des symptômes tels que la peau sèche, les troubles digestifs et la fatigue[36].

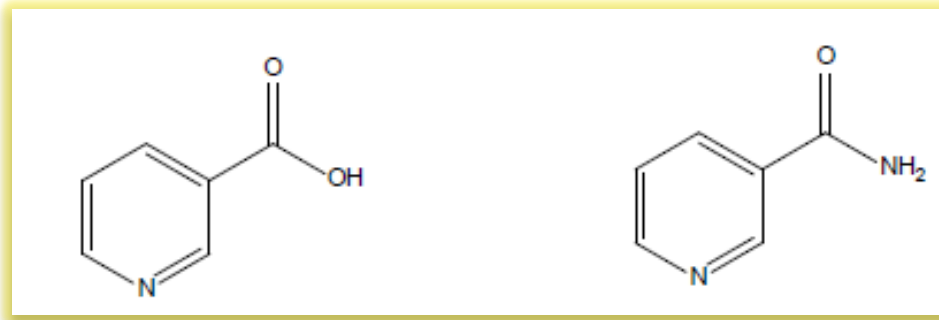


Figure I.10 : Structures chimiques de l'acide nicotinique et de nicotinamide.

En effet, la niacine se compose de deux composés principaux :

✓ **L'acide nicotinique**

Il s'agit de l'acide pyridine 3-carboxylique. Sa structure chimique comprend un cycle pyridine avec un groupe carboxyle (-COOH) en position 3.

✓ **Le nicotinamide**

Il s'agit de l'aide de l'acide nicotinique. Sa structure chimique est similaire à celle de l'acide nicotinique, à l'exception du fait qu'un groupe hydroxyle (-OH) est remplacé par un groupe amine (-NH₂).

➤ **Vit B5(Acide pantothénique)**

L'acide pantothénique, également connu sous le nom de vit B5, joue un rôle crucial dans le métabolisme énergétique. Il est un constituant clé de la coenzyme A (CoA), qui est nécessaire à de nombreuses réactions biochimiques impliquant les acides gras, les sucres et d'autres composés organiques. La CoA est particulièrement importante dans les processus de dégradation des acides gras et des glucides, ainsi que dans la synthèse des acides gras, des stéroïdes, et d'autres substances lipidiques[37].

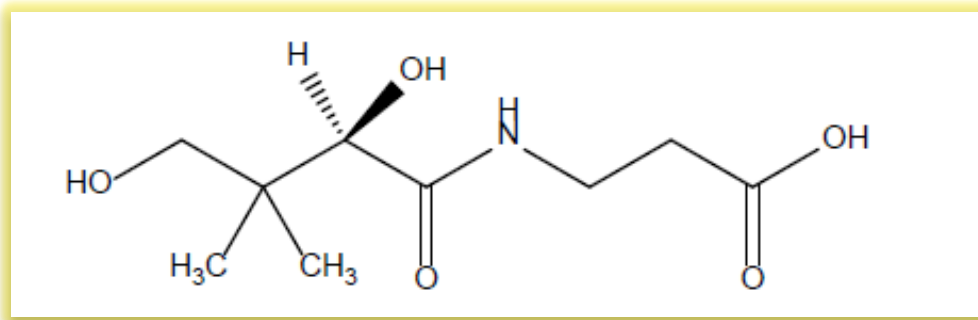


Figure I.11: Structure chimique de l'acide pantothénique (vitamine B5).

L'acide pantothénique exerce une série de fonctions, telles que les propriétés de diminution des triglycérides et du cholestérol, facilite la cicatrisation des plaies, réduit l'inflammation et a des influences bénéfiques sur la santé mentale[38].

➤ Vit B6 (Pyridoxine ; Pyridoxal ; Pyridoxamine)

Les trois principales formes de vit B6 sont la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxamine, et elles partagent toutes un noyau pyridine commun[21].

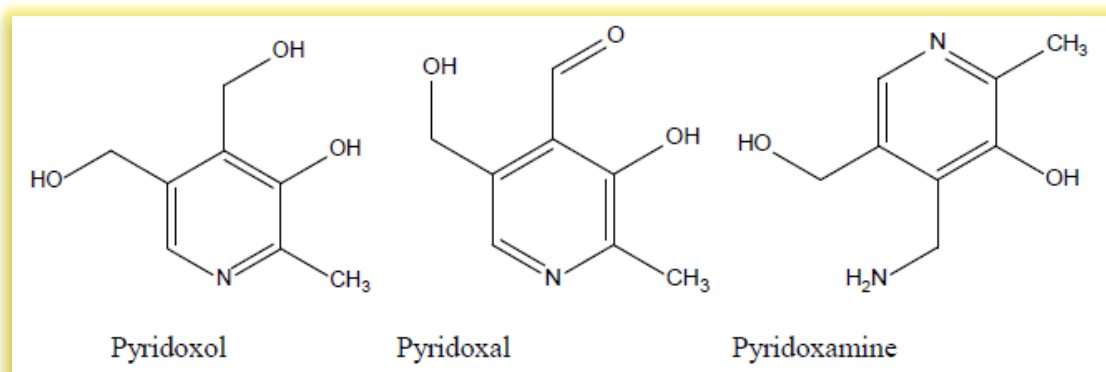


Figure I.12 : Structures chimiques de pyridoxol, pyridoxal et pyridoxamine (vit B6).

Les sont métabolisés dans le foie en pyridoxal 5'-phosphate, un cofacteur dans une série de réactions liées au métabolisme des acides aminés. Le phosphate de pyridoxal 5' est il est aussi indispensable pour les réactions enzymatiques qui permettent la libération de glucose à partir du glycogène. La vit B6 a un impact sur la croissance des cellules immunitaires, réglementant ainsi la fonction immunitaire naturelle et adaptative[39].

➤ Vit B7 (Biotine)

La structure hétérocyclique de la biotine est constituée d'un cycle tétrahydrothiophène fusionné avec un groupe uréide.

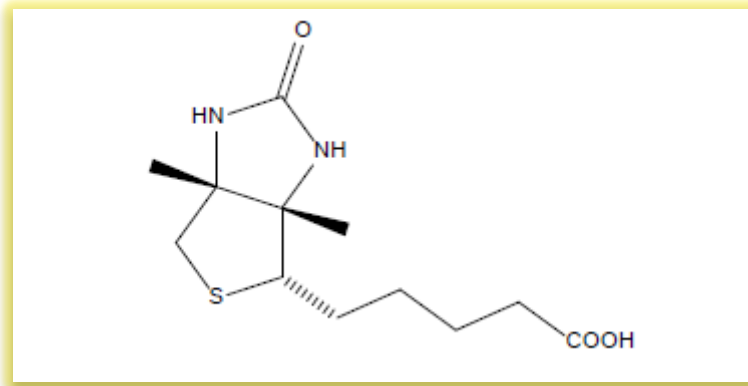


Figure I.13 : Structure chimique de la biotine (vitamine B7).

La biotine est associée de façon covalente à la protéine porteuse de biotine carboxyle dans le milieu cellulaire et participe à une série de réactions carboxylases/décarboxylase essentielles pour la gluconéogenèse, la lipogenèse et la synthèse. Le catabolisme des acides gras et des acides aminés à chaîne ramifiée, comme la valine et l'isovalérate. Comme pour la plupart des vitamines du groupe B, la dégradation de la biotine est associée à une inflammation élevée[40].

➤ Vit B 9(acide folique)

Il s'agit d'un micronutriment indispensable pour la production d'ADN et de protéines, et il joue également un rôle dans la réponse immunitaire adaptative[33]. Le complément alimentaire appelé acide folique (pétrole-L-glutamique) Transformé en folate dans l'organisme. La supplémentation en acide folique améliore les biomarqueurs antioxydants en raison de son effet antioxydant direct et de la réduction de la concentration d'homocystéine. L'acide folique est un cosubstrat dans la réaction de re-méthylation de l'homocystéine, qui est convertie en méthionine[41].

➤ Vit B 12 (Cobalamines)

Elle contribue au développement des globules rouges, à la santé du système nerveux, à la synthèse de la myéline, à la croissance cellulaire et à la production d'ADN. Son apparence est celle d'un complexe corrine-métal, avec un cycle. Au centre de la porphyrine, on trouve u

Chapitre I Généralité sur les médicaments

ion cobalt, comme on peut le voir ci-dessous (R peut être un groupe méthyle, hydroxyle, cyano ou 5'-désoxyadénosyle). Les différentes formes actives du vit B₁₂ comprennent l'hydroxo-, l'adénosyl- et la méthyl cobalamine. Chaque forme a une fonction particulière dans différents processus métaboliques du corps. La vitB12 joue également un rôle crucial dans la santé intestinale, en particulier en régulant le microbiote intestinal. Le manque de vitB₁₂ peut altérer l'équilibre du corps[38].

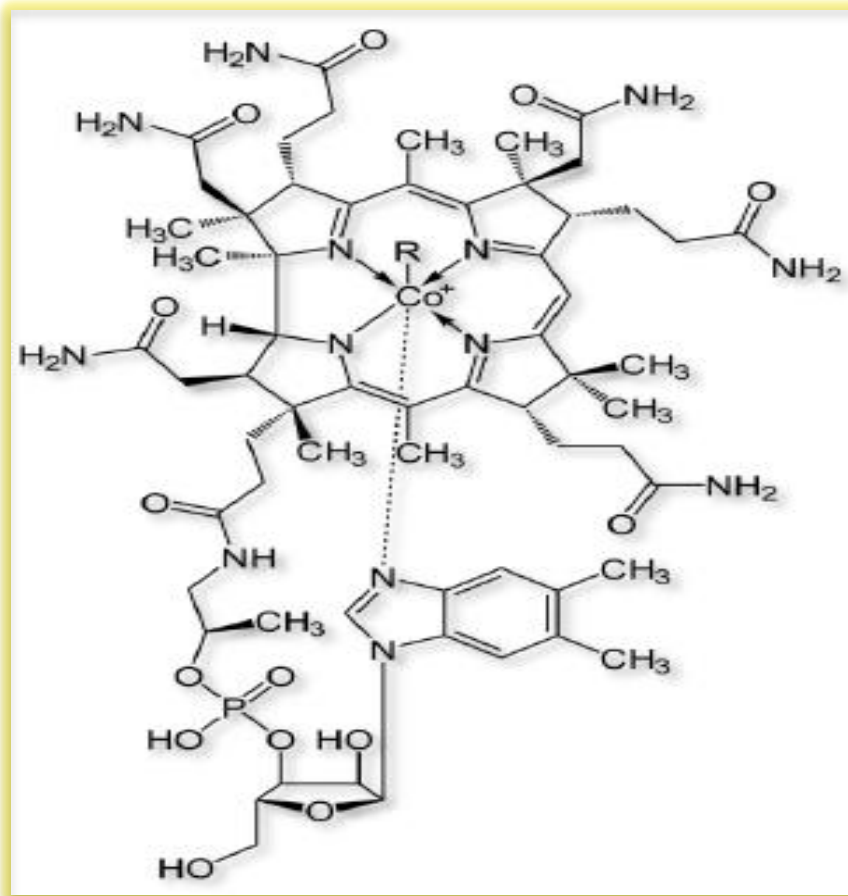


Figure I.14: Structure chimique de la vitamine B12(cobalamine).

➤ Vit C (Acide ascorbique ; Acide déhydroascorbique)

La vitC (acide l'ascorbique) est un nutriment essentiel pour l'homme (structurellement, une γ lactone) impliqué dans divers processus cellulaires, étant un cofacteur d'hydroxylation dans la synthèse du collagène et des neurotransmetteurs.

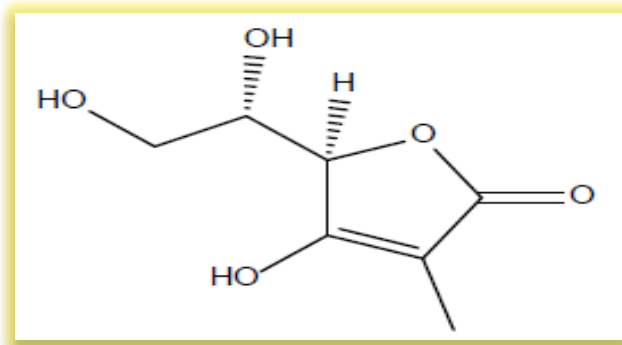


Figure I.15: Structure chimique de la vit C (acide L- (+) -ascorbique).

La vitC joue un rôle essentiel en tant qu'antioxydant puissant, un piègeur efficace des substances réactives oxygénées et azotées. En réduisant les radicaux tocophéroxyde, elle est capable de reconstituer la forme antioxydante (réduite) du tocophérol. Cependant, il est capable d'exercer une profession. Oxydante, lorsque des cations de métaux de transition sont présents[21].

I.8.4. Métabolisme des vitamines

Les vitamines sont apportées par l'alimentation. Elles sont incorporées, circulent pour rejoindre les tissus où elles exercent leur fonction, puis sont absorbées. L'estomac libère les diverses formes vitaminiques des aliments et les décompose. La dégradation des complexes en vitamines libres.

I.8.4.1. Site d'absorption

Les vitamines sont absorbées dans l'intestin grêle, principalement au niveau du duodénum et du jéjunum : A, D, E, K ; B1, B2, B3, B5, B6, B8 et B9. Seules : la vitamine C et la vitB12 sont les seules vitamines absorbées au niveau de l'océan. Les ménaquinones (vit K2) ont la capacité d'être absorbées par le colon.

I.8.4.2. Distribution et stockage des vitamines

Le tableau présente une synthèse des informations sur la répartition et le stockage des vitamines. Il est impossible de conserver certaines vitamines hydrosolubles (vit C, thiamine). Un soutien régulier est essentiel.

Chapitre I Généralité sur les médicaments

Tableau I.2 : Vitamines, distribution, stockage.

Molécule	Distribution
Thiamine	Phosphorylée : 3/4(globules rouges et leucocytes+++) Libre : 1/4(plasma, concentration faible) Organes : forme phosphorylée Pas de stockage
Riboflavine	Liée aux protéines plasmatiques (FMN) intracellulaire (érythrocytes >Plasma, tissus ; surtout sous forme de FAD) Demi-vie intracellulaire longue en cas de carence d'apport, déplétion Difficile à réaliser chez l'homme
Acide pantothénique	Coenzyme A intra tissulaire (muscle, cœur, foie, taux bien conservés grâce à un système d'accumulation intracellulaire active)
Pyridoxine	Phosphate de pyridoxal (foie, muscle ; demi-vie longue)
Niacine	NAD et NADP dans les cellules sanguines et tissus (foie) Système à partir du tryptophane+++ (Tryptophane dioxygénase, 60mg Trp 1mg Niacine)
Acide folique	CH ₃ -Tétrahydrofolate, lié aux protéines plasmatique, érythrocytes > Plasma Stockage hépatique (forme non méthylées) mais cycle entéro-hépatique majeur +++
Cobalamine	PLASMA : après absorption liaison à transcobalamine II (TC II t _{1/2} =1,5h) ; 90% liée à TCI, t _{1/2} =7-10j) TCIII (t _{1/2} =5mn) permet retour vers le foie, stocks hépatiques suffisants Pour plusieurs mois +++, cycle entérohépatique
Acide ascorbique	Plasma : libre+++ et liée à l'albumine, concentration dans les leucocytes, pas de stockage
Biotine	Plasma : libre et liée Tissus : enzyme à carboxybiotine
Rétinol	Rétinol lié à Rétinol Binding Protéine Stockage hépatique (rétinyl-palmitate) dans gouttelettes lipidiques
Calciférol	Plasma : 25(OH) ₂ D ₃ (t _{1/2} 3semaines)
Tocophérol	Lipoprotéines plasmatiques membranes cellulaires (t _{1/2} varie de quelques Jours à 3 mois selon les tissus)
Phytoménadione Phylloquinone	Liaison aux lipoprotéines plasmatiques (VLDL), cycle entérohépatique+++

I.8.5. Stabilité des vitamines

Les vitamines représentent des composés organiques assez vulnérables. Elles se décomposent par réaction à l'oxygène, aux oxydants, aux réducteurs, aux acides, aux bases et à d'autres composants. L'oxydation, l'hydrolyse et la réduction sont les principales réactions chimiques de dégradation. Ces réactions dépendent de la vitamine en question ainsi que de divers facteurs physiques ou chimiques. La température, l'oxygène, la lumière, l'humidité, le pH et la présence d'ions métalliques sont les éléments les plus cruciaux [42].

I.9. Vitamine B9 (Acide Folique)

I.9.1 Définition

L'acide folique, également appelé acide ptéroylglutamique. La vitamine B est essentielle pour la production de certains globules rouges et blancs. Le foie, les reins, les légumes secs, la levure, le blé, les légumes verts... Il prend également part à la suite de réactions.

- ✓ **Formule brute** : $C_{19}H_{19}O_6N_7$.
- ✓ **Masse molaire** : 441 g/mol.
- ✓ **Synonymes** : vitamine B₉, acide folique, acide ptéroyl-glutamique, folates, folacine
- ✓ **Aspect** : poudre cristalline jaunâtre ou orangée.



Figure I.16: Acide folique.

I.9.2. Structure chimique

L'acide folique est composé de trois éléments principaux :

- Un noyau ptéridine.
- Une molécule d'acide para-amino-benzoïque.
- Une molécule d'acide glutamique.

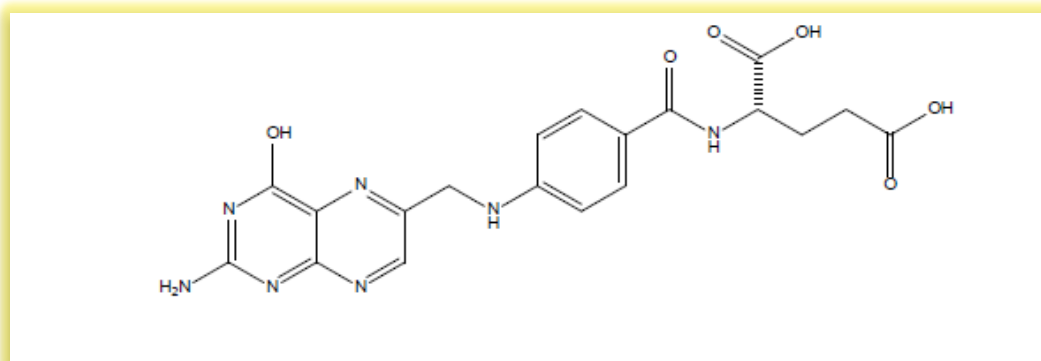


Figure I.17 : Structure chimique d'acide folique.

Les divers composés dérivés de l'acide folique sont appelés folates. Les polyglutamates sont des acides glutamiques qui peuvent s'enchaîner et former la plupart des folates présents dans l'alimentation et les milieux biologiques. La réduction des dérivés Les polyglutamates sont les formes biologiquement actives, telles que les dihydrofolates ou DHF et les tétrahydrofolates ou THF. Les dérivés THF ont la capacité de transporter divers radicaux sur les azotes N5 et N10, qui sont les sites actifs de la molécule de folate.

Tableau I.3 : Les dérivés THF.

Groupes	Formules
Méthyle	— CH ₃
Méthylène	— CH ₂ —
Formyle	— CHO
Imino	— CH = NH
Hydroxyméthyle	— CH ₂ — OH

I.9.3. Synthèse acide folique

La structure chimique des folates est similaire à celle de l'acide folique. Ils sont composés d'un acide para-amino-benzoïque avec une fonction amine couplée à une 2-amino-4-hydroxyptéridine et une fonction amide à un acide α -aminé. (La présence de glutamine).

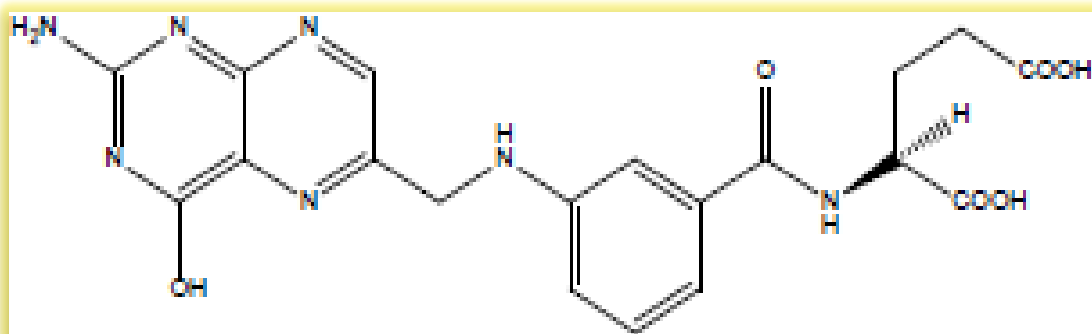
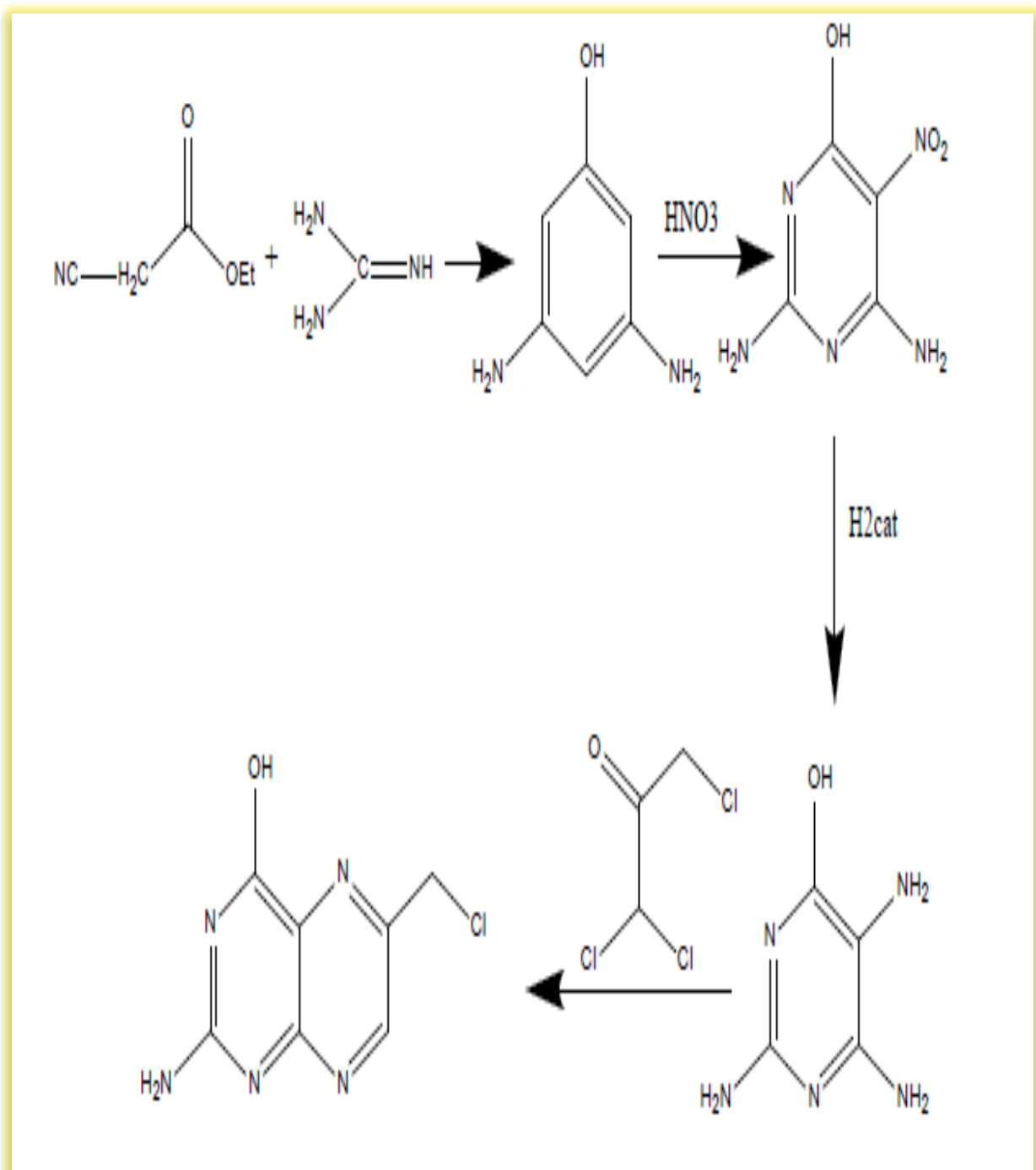


Figure I.18: Acide ptéroylglutamique.

Par condensation d'une oxypyrimidine avec la trichloroacétone ou la dichloroacroléine, on obtient le groupement ptéridyl. Le chlorure de l'acide paranitrobenzoïque et le glutamate de sodium forment la partie amide. Ainsi, le groupe nitro est hydrogéné. L'amine est utilisée pour remplacer l'ultime chlore du groupement ptéridyl qui avait été formé auparavant[43].

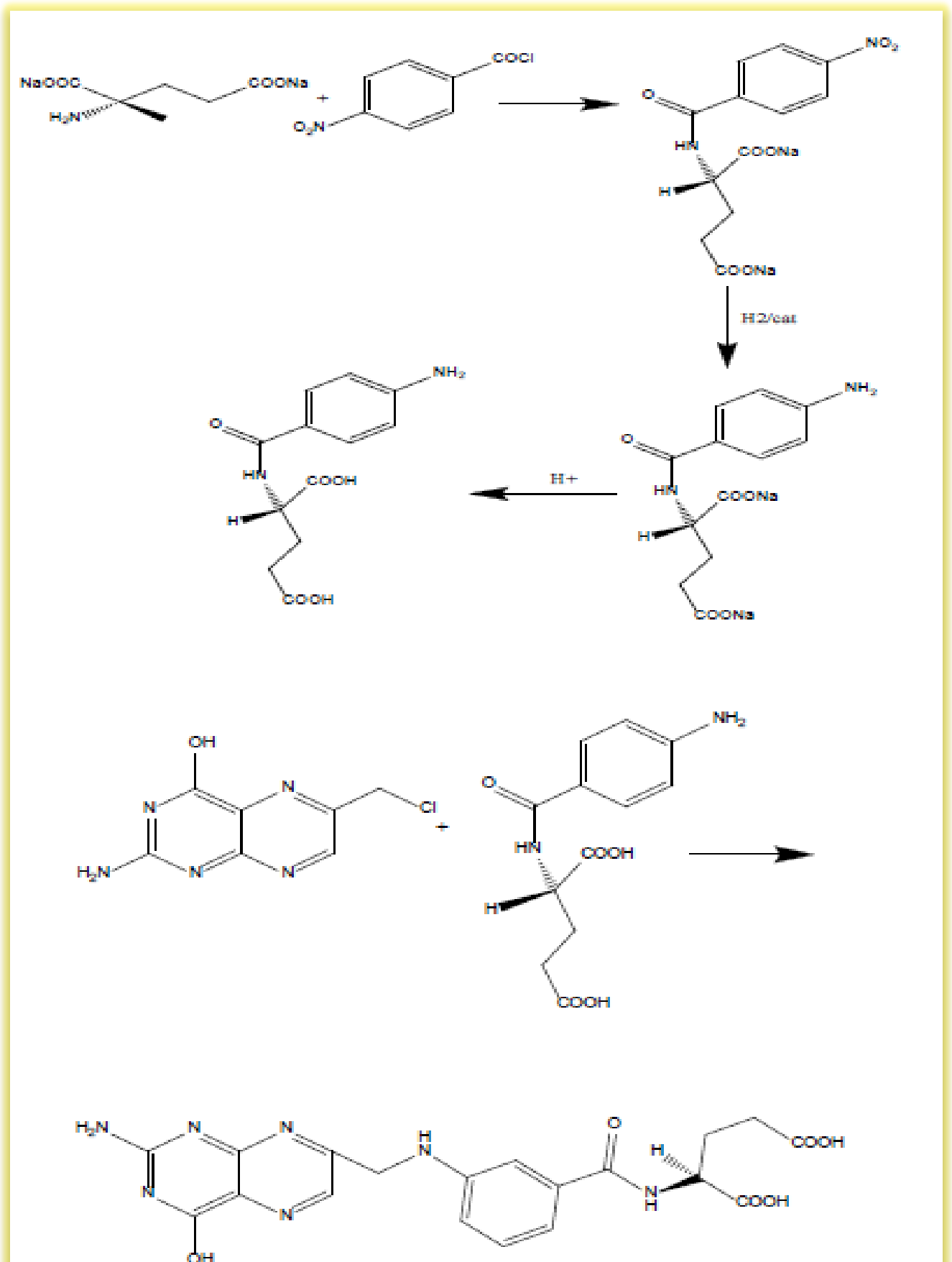
Chapitre I Généralité sur les médicaments

Etape 1 : Synthèse de la partie ptéridyle de l'acide folique



Chapitre I Généralité sur les médicaments

Etape 2 : la synthèse de l'acide folique



I.9.4. Propriétés physicochimiques

L'acide folique se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur jaune orangé. Il est peu soluble dans l'eau (0.5 g/L) mais facilement soluble dans les acides et les bases diluées. Il est insoluble dans l'alcool, l'acétone, l'éther et le chloroforme. L'acide folique cristallisé est stable à la chaleur, à l'air et dans les solutions neutres. Il est sensible à la lumière, aux rayons ultraviolets, aux acides, aux bases, aux oxydants et aux réducteurs. Les DHF et THF sont instables en présence de l'air [44].

I.9.5. Propriété pharmacocinétique

La pharmacocinétique est une discipline qui étudie le comportement des médicaments dans le corps humain.

➤ Absorption

L'absorption de l'acide folique à l'intestin grêle se fait en quelques minutes (5 à 20 minutes), avec un pic sérique observé 1 à 2 heures après lui [45].

➤ Distributions

Il se répand dans tous les tissus de l'organisme, il se trouve dans le sérum sanguin, le liquide allantoïque et le lait, et est principalement conservé dans le foie [46]. Les bactéries du caecum et du côlon peuvent produire des acides foliques en leur fournissant de l'acide para-amino-benzoïque (PABA), dont les principales sources proviennent des végétaux verts. Cependant, la quantité d'acides foliques absorbés et leur efficacité sont inconnues.

Selon cette synthèse [47], elle pourrait avoir un impact limité sur l'apport en acides foliques des volailles. Dans le tube digestif, les acides ptéroylpolyglutamiques de la ration sont hydrolysés par des hydrolases afin d'être principalement absorbés sous la forme de ptéroylmonoglutamate. Ils sont alors réduits en dihydrofolates (DHF ou FH₂) par le folate réductase, puis en tétrahydrofolates (THF ou FH₄) par la vitamine C et une DHF réductase. La forme active est le tétrahydrofolate [48].

➤ Elimination

Elle est urinaire et fécale [49].

I.9.6. Propriété pharmacodynamique

Il présente de nombreux avantages pour la santé, Il est crucial d'avoir une alimentation adéquate en vit B9, qui se présente sous forme de folate (dans les aliments) et d'acide folique (dans les compléments), car en tant que coenzyme, elle aide l'organisme à :

- ✓ Exploiter les acides aminés, les composants essentiels des protéines.
- ✓ Produire les acides nucléiques (ADN), qui forment le matériel génétique de l'organisme.
- ✓ Produire les globules rouges dans la moelle osseuse.
- ✓ Assurer une croissance rapide des cellules pendant la petite enfance, l'adolescence et la grossesse.
- ✓ Contrôler (avec le vit B6 et B12) la concentration sanguine d'homocystéine, un acide aminé associé à certaines maladies chroniques comme les maladies cardiaques [50].

I.9.7. Source alimentaire

Les légumes à feuilles vert foncé, le foie et les rognons sont les aliments les plus riches en nutriments[51].Céréales, fruits frais, légumineuses, levure[52].L'acide folique (vit B9) fourni ($\mu\text{g}/100\text{g}$) :

- ✓ Plus de deux cent : levure, foie.
- ✓ Entre 100 et 200 ingrédients : salade verte, mâche, maïs, châtaigne, noix, avocat, amande.
- ✓ Entre 50 et 100 % de légumes verts, de haricots verts, de melon, de pois chiches, de lentilles, d'œufs, de fromage fermenté[53].

I.9.8. Caractère en acide folique

Une carence en acides foliques peut être indirectement causée par des carences en vitB12 ou en vit C, qui sont indispensables pour obtenir le THE.

- ✓ À dose thérapeutique, les sulfamides entravent l'action de l'acide para-amino-benzoïque.
- ✓ En remplaçant celui-ci, la production bactérienne est alors entravée. Dans les bactéries et les coccidies, la pyriméthamine, la diavéridine et le triméthoprime (utilisés comme coccidiostatiques) sont des antagonistes des acides foliques. En combinaison avec des sulfamides, ils inhibent le métabolisme des acides foliques eux-mêmes ou de leur précurseur, l'acide para-amino-benzoïque

Chapitre I Généralité sur les médicaments

- ✓ L'absence d'acide folique peut entraîner une anémie mégaloblastique, une diarrhée, une neuropathie périphérique, une maladie de conscience et une dépression.
- ✓ Durant la période de grossesse, cette insuffisance peut être à l'origine de malformations congénitales ou d'anomalies congénitales[54].

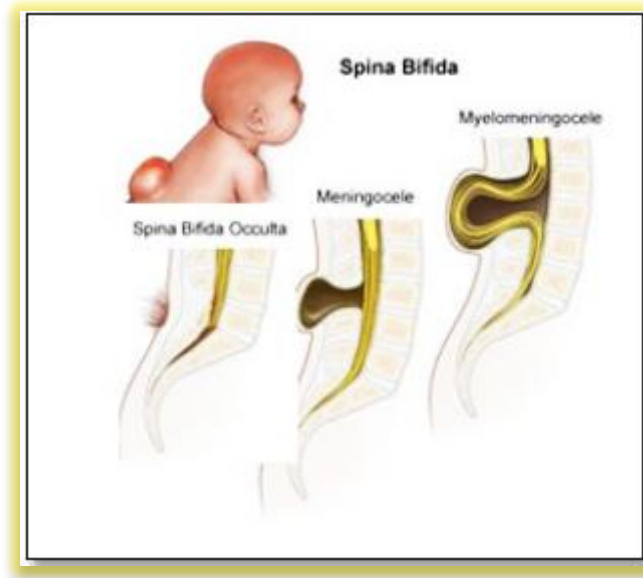


Figure I.9: Anomalie du tube neural (spina-bifida).

Partie expérimentale

*Chapitre I: Matériels et
méthodes*

I.1.Présentation d'OPTIFOLATES

OPTIFOLATES® est un antianémique se présentant sous forme de comprimés lisses, aplatis, de couleur jaune, et non enrobés conditionnés dans des boîtes de 60 unités de prise. OPTIFOLATES® est le nom commercial de la vit B9 fabriqué par OPTIPHARM LABORATOIRES où l'acide folique est la substance active dosée à 5mg par comprimé.



Figure I.1 : Etui et Comprime OPTIFOLATES® 5mg.

Les détails pharmacologiques sont :

DCI : Acide folique (Vit B9).

NC : OPTIFOLATES® 5 mg.

Classe pharmaco-thérapeutique : Supplément en vitamine / Antianémique.

Forme galénique : Cp rond, non enrobé, de couleur jaune, 5 mm de diamètre, facilement sécable pour ajuster la dose si nécessaire.

Voie d'administration : Voie orale.

Posologie : Réservé aux adultes et enfants de plus de 12 ans, 1 cp par jour. En cas de grossesse ou selon les instructions du médecin, la posologie peut être ajustée. La durée du traitement est déterminée par le médecin selon les besoins individuels.

Indications thérapeutiques : Ce médicament est utilisé dans les cas suivants :

- ✓ Prévention et traitement des carences en Folate.
- ✓ Traitement d'appoint dans certaines Anémies.
- ✓ Support nutritionnel chez les femmes Enceintes ou celles planifiant une Grossesse, pour prévenir les défauts du Tube neural chez le fœtus.

Contre-indications : Ne pas utiliser en cas d'Hypersensibilité à l'AF ou à l'un des excipients du Cp. Troubles du métabolisme de la vit B9

I.1.1 Composition

Tableau I.1 : les différents excipients utilisés .

Acide folique	Principe actif
Lactose monohydrate	Utilisé comme diluant, le phosphate bicalcique augmente le volume des comprimés pour permettre une dose précise et uniforme du principe actif dans chaque unité. Sa présence facilite le processus de compression des comprimés, en assurant que le mélange de poudre reste homogène tout au long de la production.
Stéarate de Magnésium	Ce lubrifiant est crucial pour le processus de fabrication des comprimés. Il empêche les autres composants du comprimé de coller aux outils de
Kollidon CL	Excipient pharmaceutique. Est un polymère réticulé de N-vinyl-2-pyrrolidone et utilisée comme désintégrant. Les désintégrant aident les comprimés à se séparer rapidement lorsqu'ils entrent en contact avec de l'eau ou d'autres liquides, facilitant ainsi la libération et l'absorption du PA.
Kollidon 30	Ex pharmaceutique, principalement utilisé comme liant, ce qui signifie qu'il aide à maintenir les PA et autres excipients ensemble dans des comprimés. Il confère une force de cohésion à la formulation, garantissant que le comprimé conserve sa forme et son intégrité pendant la fabrication, la manipulation et le stockage.

I.1.2. Formule de fabrication

Principe actif :

- ACIDE FOLIQUE.....5,61kg

Excipient :

- LACTOSE MONOHYDRATE.....87,47kg
- STEARATE DE MAGNESIUM0,34 kg
- KOLLIDON CL3,29kg
- KOLLIDON 30.....3,29kg

I.2. Control de qualité

I.2.1. Définition

Complémentaire de l'évaluation et de l'inspection. Il apporte une expertise technique et Scientifique indépendante sur la qualité des produits de santé et leur sécurité d'emploi. Le contrôle qualité des médicaments est un ensemble de mesures qui permet de savoir Si les médicaments fabriqués ou vendus par une entreprise sont conformes :

- ✓ Aux exigences du marché.
- ✓ A la demande du client.
- ✓ Aux législations en vigueur.
- ✓ Au cahier des charges de l'entreprise[55].

Et de garantir à ce que les propriétés des matières premières et des produits finaux répondent en tout temps à des normes préalablement définies[56].

I.2.2. Control qualité physico chimique

Les différentes méthodes de contrôle physico-chimique utilisées pour réaliser ce travail, sont celles préconisées par la pharmacopée japonaise [57].

I.2.2.1. Matériel

Tableau I.2 : les matériels utilisés.

Matériels	Réactifs	Verrerie	Appareillages
Balance	NaOH	Fiole 20 ml	Spectromètre UV
Agitateur magnétique	HCL	Fiole 100ml	visible
Papier filtration	Zinc	Entonnoir	Dissolution teste
Spatule	Ammonium sulfamate	Tube à essai	Karl Fisher
Papier Aluminium	Sodium nitrite	Eprouvette	Duréte mètre
	NED	Becher	Friabilité mètre
	KH ₂ PO ₄		
	Na ₂ HPO ₄		

I.2.2.2. Préparation les solutions de dosage

Les différentes solutions utilisées dans contrôle physico-chimique pour réaliser ce travail, sont celles préconisées par la pharmacopée japonaise [57].

✚ Solution L'hydroxyde de sodium NaOH

Dans une fiole de 1000 ml ajoute 3,3 g de Na OH puis complète avec l'eau purifiée

✚ Solution HCL diluée

Pour la préparation de cette solution, le volume (x) à prélever à partir de la solution mère dépend de la densité (**D=1,18**) et la teneur (**T=36,5**).

$$X(\text{ml}) = (10/D) \times (100/T) \times 10$$

D : densité de la solution mère.

T : Teneur en HCL dans la solution mère.

Dans une fiole de 1000ml transfère volume à prélever et compléter au volume avec l'eau purifiée.

✚ Solution de permanganate de potassium KMnO_4

Dans une fiole de 1000 ml ajoute 4,3 g de KMnO_4 puis compléter avec l'eau purifiée.

✚ Solution sodium nitrite (SN)

Dans une fiole de 100 ml ajoute 1g de sodium nitrite puis compléter avec l'eau purifiée.

✚ Solution Ammonium sulfate (SA)

Dans une fiole de 100 ml ajoute 0,5g d'Ammonium sulfate puis compléter avec l'eau purifiée.

✚ Solution NED

Dans une fiole de 100 ml ajoute 0,1g de NED puis compléter avec l'eau purifiée.

I.2.2.3. Analyse physico-chimique

I.2.2.3.1. Matière première (Acide Folique)

Les méthodes de contrôle sont celles préconisées par la pharmacopée japonaise [57].

- **Caractère** : Ces essais consistent à déterminer la forme, l'aspect, la couleur ainsi que la solubilité de la substance à examiner dans les différents solvants préconisés [58].
- ✓ **Aspect** : Poudre cristalline jaunâtre ou orange, inodore.
- ✓ **Solubilité**
 - Pratiquement insoluble dans l'eau, méthanol, l'éthanol (95), la pyridine et le d'éthyle, éther.
 - Soluble dans l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, hydroxylé de sodium dilué et le carbonate de sodium deca hydraté ces solutions prennent une coloration jaune

- Lentement affectée par la lumière.



Figure I.2 : Poudre échantillonnage d'acide folique.

➤ Identification

- Dans une fiole de 100 ml, dissoudre une prise d'essai de 1,5mg d'acide folique avec la solution Na OH diluée. Puis compléter la volume avec le même solvant.
- Effectuer un balayage dans le domaine UV- Visible.
- Comparer le spectre obtenu avec le spectre de la solution d'acide folique SCR (acide Folique pure préparé de la même manière que la solution d'essai).



Figure I.3 : Acide folique SCR pure.

- Les deux spectres doivent avoir les mêmes intensités d'absorption dans les mêmes longueurs d'onde λ .
- Prélever 10ml de la solution d'essai et ajoute une goutte de la solution permanganate de potassium.
- Mélange bien jusqu'à l'apparition d'une coloration bleu Immédiatement, observe cette solution sous la lumière Ultraviolet (365) une flores once bleu apparait.



Figure I.4 : L'appareil UV- Visible.

➤ **Cendres sulfuriques**

L'objectif est de souligner la présence d'impuretés minérales dans une variété de matériaux. On obtient les cendres en les calcinant au four jusqu'à ce qu'elles atteignent un poids constant. Si le résidu calciné est composé de substances hygroscopiques ou altérables à l'atmosphère, Ces produits doivent être transformés en sulfates plus stables par l'ajout d'acide sulfurique et par une nouvelle calcination. Cette procédure entraîne la production de cendres sulfurique. Critère d'acceptation $\leq 0,5\%$

➤ **Méthode de Dosage**

Tableau I.3 : préparation les solution STD et Ech.

Solution standard (STD)	Solution Echantillonnage
<ul style="list-style-type: none"> • Dans une fiole 100ml transfère 50mg AF (WS), ajoute 50ml de la solution NaOH diluée, mélange bien jusqu'à la dissolution compléter au volume avec la solution NaOH diluée 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans une fiole de 100ml transfère une quantité de l'Acide Folique et ajouter 50ml de la solution NaOH diluée, mélange bien, filtrer et rincer avec la solution NaOH diluée puis compléter au volume avec la solution NaOH diluée
<ul style="list-style-type: none"> • Dans une fiole de 100ml transfère 10ml de filtrat, complète au volume l'eau purifiée • Dans une fiole de 20ml transfère 4ml de cette solution, ajoute 1 ml de l'eau purifiée, 1ml de HCL diluée, 1ml de solution de sodium nitrite mélanger bien et laisser 2min <ul style="list-style-type: none"> ✓ Après 2min • Ajouter 1ml de la solution d'ammonium sulfamate mélanger bien et laisser 2min • Un fois les 2min écoulée, ajouter 1ml de la solution NED • Agiter bien et laisser reposer 10min puis compléter au volume avec l'eau purifiée 	



Figure I.5 : Solution STD avec Solution Ech.

✚ **Solution vierge (sans zinc)**

- Dans une fiole de 100ml transfère 30ml de cette solution de la solution Echantillon.
- Ajouter 20ml d'HCL diluée, complète au volume l'eau purifiée.
- Dans une fiole de 20ml transfère 4ml de cette solution, ajoute 1 ml de l'eau purifiée, 1ml de HCL diluée, 1ml de solution de sodium nitrite mélanger bien et laisser 2 min.
- ✓ Après 2min
- Ajouter 1ml de la solution d'ammonium sulfamate mélanger bien et laisser 2min.
- Un fois les 2min écoulée, ajouter 1ml de la solution NED.
- Agiter bien et laisser reposer 10min puis compléter au volume avec l'eau purifiée.

✚ **Solution du blanc**

- Dans une fiole de 20ml transfère 4ml de solution échantillon, ajouter 1ml d'eau purifiée et 1ml d'HCL diluée ,1ml de solution de sodium nitrite mélanger bien et laisser 2min.
- ✓ Après 2min
- Ajouter 1ml de la solution d'ammonium sulfamate mélanger bien et laisser 2min.
- Un fois les 2min écoulée, ajouter 1ml de la solution NED.
- Agiter bien et laisser reposer 10min puis compléter au volume avec l'eau purifiée.

➤ **Procédure** Mesure l'absorbance a 550nm de la solution standard, la solution vierge et la solution échantillon contre la solution du blanc.

➤ **Calcule**

$$T(\%) = \left(\frac{A \text{ Ech} - A \text{ vierge}}{A \text{ STD}} \right) \times pe \text{ STD} \times \left(\frac{T}{100} \right) \times \left(\frac{100 - Te\%}{100} \right) \times \left(\frac{100}{pe \text{ Ech}} \right)$$

Norme : 98_ 102% (base anhydre)

➤ Teneur en Eau

Déterminer la teneur en eau par la méthode Karl Fisher, sur 10mg de la matière première Acide Folique. La norme : doit être $\leq 8,5\%$



Figure I.6 : le titrage Karl Fisher.

I.2.2.3.2. Produit fini (OPTIFOLATES® 5mg)

Le contrôle de produit fini « OPTIFOLATES® 5mg » est basé sur l'aspect, la dureté, friabilité, le poids moyen, uniformité de masse, teneur en eau, dissolution et le dosage selon la pharmacopée japonaise [57].

➤ Tests pharmacotechniques (control on cours)

Les tests pharmacotechniques ou IPC jouent un rôle crucial dans la vérification de la qualité des médicaments, en s'appuyant sur les tests physiques, chimiques et biologiques. La qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations sont des aspects biologiques. L'objectif des tests pharmacotechniques est d'analyser les fluctuations pharmacotechniques des comprimés lors de leur production ou lors de leur stockage. La résistance à la rupture (dureté), la friabilité, la masse moyenne (uniformité de masse) des Cp du produit fini sont les principaux tests.

✚ Dureté

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cps présentent une résistance mécanique Suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures.

La norme : >20N.



FigurI.7 : Dureté mètre.

✚ Friabilité

La friabilité permet de déterminer les causes de la détérioration de la surface des comprimés ou de la présence de signes d'abrasion ou de rupture suite à un choc mécanique ou à une attrition.

L'instrument employé se compose d'un tambour rotatif transparent. Une face du tambour peut être retirée. Chaque fois qu'ils tournent, les comprimés se déplacent ou glissent et tombent d'une hauteur d'environ 130mm sur la paroi du tambour ou les uns sur les autres, où ils se frottent et tombent pendant un certain temps. Selon l'instruction fournie, on prélève un nombre de comprimés entiers avec une masse de 6,5g, puis ces derniers sont pesés au début et à la fin de la rotation, qui dure 4 minutes[58]. Et on Calcule par la relation suivante :

$$F = \left(\frac{p_i - p_f}{p_i} \right) \times 100$$

F :Friabilité.

Pi : Poids des comprimés avant le test.

Pf : Poids des comprimés après le test.

La norme :< 1%



FigurI.8 : Friabilité mètre.

✚ Poids (masse) moyenne

A l'aide d'une balance précise, on effectue la pesée sur 10 Cp, on pesé chacun tout seul, tour à tour ensuite on calcule le poids moyen[58].

$$Pm = \sum_{i=1}^{10} \frac{pi}{10}$$

Pm : Poids moyenne.

Pi : Poids chaque Cp.

La Norme : 100mg ± 7,5% [93,24-108,37] mg.

➤ Caractère

Aspect

- Conditionnement secondaire : boîte de 60 Cp (2 blisters)
- Comprime : rond de colure jaune

➤ Uniformité de masse

- Prélever de façon aléatoire 20 Peser les 20 Cp
- Calculer la masse moyenne de 20 Cp
- Norme :
 - ✓ Pas plus de 2Cp avec une masse qui s'écarte de l'intervalle de la masse moyenne ±7,5%
 - ✓ Aucun comprime ne dévie par masse de l'intervalle de la masse moyenne ±15%

➤ Identification

- Dans une fiole de 100ml, dissoudre une prise d'essai de poudre des comprimés équivalentes de AF avec la solution de NaOH diluée puis compléter le volume avec le même solvant mélanger et filtrer la solution écart les 10 premiers ml de cette filtration.
- Utiliser le reste de ce filtrat lire l'absorbance de cette solution aux longueurs d'onde $\lambda = 256\text{nm}$ et 365nm et calcule le rapport A_{256}/A_{365}
- Le rapport doit être compris entre 2,8 et 3.

➤ Dosage (même protocole de dosage indique dans I.3.2.3. 1. Matière première).

Procédure : Mesure l'absorbance à 550nm de la STD, la solution vierge, la solution Echantillonnage et la solution blanche [57].

Formule de calcul

$$T(\%) = \left(\frac{A_{Ech} - A_{vierge}}{A_{STD}} \right) \times Pe_{STD} \times \left(\frac{Pm}{10} \right) \times \left(\frac{t}{100} \right) \times \left(\frac{100 - Te}{100} \right) \times \left(\frac{100}{5} \right)$$

T :Titre AF (%).

Pe STD : Pesée solution standard.

Pe Ech : Pesée solution d'échantillonnage.

Te : Teneur en eau.

Pm : Poids moyenne.

La Norme

- La teneur en AF d'un Cp d'OPTIFOLATES 5mg exprime en % doit être comprise entre 90 % et 115 %.
- La teneur en mg doit être comprise entre 4,5 mg et 5,75 mg.

➤ Uniformité de teneur

Procédure : Mesure l'absorbance à 550 nm de la solution STD, solution Echantillonnage et la solutionvierge contre la solution blanche[57].

Formule de la calcul

$$T(\%) = \left(\frac{A_{Ech} - A_{vierge}}{A_{STD}} \right) \times Pe_{STD} \times \left(\frac{Pm}{10} \right) \times \left(\frac{t}{100} \right) \times \left(\frac{100 - Te}{100} \right) \times \left(\frac{100}{5} \right)$$

Critère d'acceptation

- Les exigences d'uniformité de teneur sont satisfaites si la valeur d'acceptation (VA) des 10 premières unités examinées est inférieure ou l'égale à 1 (niveau) si elle si première a L1, effectuez l'essai sur les 20 unités suivants et calculez la valeur d'acceptation.
- Les exigences d'uniformité de teneur sont satisfaites si la valeur d'acceptation final
- des 30 unités est inférieure ou égale à L1 et si aucun teneur individuel par unité n'est inférieure a $(1 - L2 \times 0,001) \times M$ dans le calcul de la valeur d'acceptation dans l'essai d'uniformité de teneur (niveau 2). L1 est égal à 15 et L2 a 25

M : la moyenne

- ✓ Si M est inférieure à 98,5% donc : $VA = 98,5 - M + Ks$
- ✓ Si M est entre 98,5 et 101,5% donc : $VA = Ks$
- ✓ Si M est supérieure à 101,5% donc : $VA = 101,5 - M + Ks$

K : constante d'acceptabilité, égale à 2,4 dans le niveau 1 et égale à 2 dans le niveau

S : Ecart type de l'Echantillon

➤ Dissolution

Le test de dissolution effectué sur le comprimé garantit que, une fois administré, ils libèreront la substance active qu'ils renferment pour la rendre disponible pour l'organisme, dans les limites de concentration et de vitesse spécifiées pour assurer cette disposition. Le résultat thérapeutique souhaité.



Figure I.9 : teste dissolution.

Conditions opératoires**Tableau I.4 : Conditions opératoires de dissolution.**

Appareil	Palette
Rotation	50Rpm
Température	37 C° ± 0,5C°
Temps	45 min
Milieu	Eau purifiée
Volume	900 ml
Longueur d'onde	280 nm

➤ Préparation des solutions

• **Solution TP 6.8** : Dans une fiole de 1000 ml dissoudre 3,4g KH_2PO_4 (Potassium Phosphate) et 3,55g de Na_2HPO_4 et ajuster le volume avec de l'eau purifiée.

• 2eme milieu de dissolution

✓ Mélanger la solution TP 6.8 et l'eau purifiée et bien agiter.

• Préparation de la solution STD

✓ Dissolvez 20 mg de l'AF dans une fiole de 100 ml avec la solution 2 -ème milieu dissolution et ajuster le volume avec la même solution.

✓ Dilue 2,5 ml de la solution obtenue dans 100ml de la solution 2 -ème milieu de dissolution.

• Préparation de la solution Ech

Milieu : eau purifiée

✓ Placer 900 ml de milieu dans chacun des six bols de dissolu test. Assembler l'équipement et chauffer le milieu a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

✓ Mettre un comprimé dans chaque bol. Immerger dans le milieu a une distance de $2,5 \pm 0,2$ cm entre la palette et le fond du bol et faire fonctionner l'appareil a 50 RPM.

✓ Après 45 min prélever approximativement 20 ml de la solution.

✓ Filtrer le volume prélever avec un filtre $0,45\mu\text{m}$.

✓ Eliminer les 10 premiers ml et utiliser le reste.

Procédure : Mesure l'absorbance de la solution échantillon et la solution standard a 280nm en utilisant l'eau purifiée comme blanc.

Formule de calcul

$$Q(\%) = \left(\frac{A_{Ech}}{A_{STD}} \right) \times Pe_{STD} \times \left(\frac{45}{2} \right) \times \left(\frac{t}{100} \right) \times \left(\frac{100 - Te\%}{100} \right) \times \left(\frac{1}{5} \right)$$

Critère d'acceptation

$Q \geq 75$ (aucun résultat n'est inférieur à Q%).

I.2.3. Contrôle qualité microbiologique

Dans notre travail, nous avons effectué un contrôle de pureté microbienne des comprimés OPTIFOLATES® 5mg selon la pharmacopée japonaise [57]. L'analyse doit réaliser ce contrôle par :

- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux : levures, moisissures et les bactéries.
- La recherche des micro-organismes spécifiques : Escherichiacoli.

Matériel

- ✓ Incubateurs, réglable à 22.5°C.
- ✓ Incubateurs, réglable à 32.5°C.
- ✓ Incubateur, réglable à 42°C.
- ✓ Bain-marie, réglable à 100°C.
- ✓ Bain-marie, réglable à 40°C.
- ✓ Poste à flux laminaire (le cas échéant).
- ✓ Balance de précision.
- ✓ Boîtes de pétri stériles de 90mm de diamètre.
- ✓ Eau de javel (12°) ; alcool (70°).
- ✓ Pipettes graduées stérile de 1ml ; 10ml.
- ✓ Compresse stérile.
- ✓ Flacons stériles.
- ✓ Micropipette.
- ✓ Embouts stériles selon le volume convenu.
- ✓ Agitateur vortex.

✓ Pipette pasteur stérile.

➤ Préparations des milieux de culture

Méthodes

Sur la balance électrique on pèse chaque milieu sous sa forme déshydratée, l'eau purifiée est ajoutée jusqu'au volume souhaité, puis la dissolution du milieu est assurée en plaçant le bêcher sur la plaque et en ajoutant les barreaux magnétiques, Après cuisson du milieu, on le répartit dans :

- Des flacons de 100ml pour les milieux liquides
- Les flacons sont étiquetés et prêts à être stérilisé dans l'autoclave. Une fois stériles, ils sont.
- Conservés dans un réfrigérateur jusqu'au moment d'utilisation.
- Les milieux de culture sont :
 - ✓ Milieu gélosé aux de peptone de caséine TSE
 - ✓ Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja TSA
 - ✓ Milieu Sabouraud dextrose-gélosé SDA
 - ✓ Milieu liquide aux peptones de caséine et de soja TSB
 - ✓ Milieu liquide de MacConKey MCB
 - ✓ Milieu gélosé de MacConKey MCA



FigureI.10 : milieu de culture TSE. FigureI.11 : milieu de culture TSA.



FigureI.12 : milieu de culture SDA. FigureI.13 : milieu de culture TSB.



FigureI.14 : milieu de culture MCB.

FigureI.15 : milieu de culture MCA.

- **Protocole d'analyse microbiologie**
- **Préparation d'échantillonnage :**
- **Témoin négative :**
 - Préparer témoin diluant et témoin milieu TSB (sans produit) : déposer 1ml au center du milieu de culture TSA dans une boîte de pétri identifiée.
 - Etaler des façons uniformes et le plus rapidement possible à la surface de milieu à l'aide d'un étaloir stérile jusqu'à ce qu'il ne reste plus de liquide visible à la surface (ensemencement en surface).
 - Préparer témoin de milieu de culture : des boîtes contenir que milieu TSA et milieu SDA

- Incuber les boîtes TSA à $32.5 \pm 2,5$ °C pendant 5 jours et SDA à $22.5 \pm 2,5$ °C pendant 7 jours.



Figure I.16 : Incubateur $32.5 \pm 2,5$ °C.



Figure I.17 : Incubateur $22.5 \pm 2,5$ °C.

Solution A :

- Nettoyer très bien les blisters précisément la partie inférieure qui sera ouverte avec éthanol 70%.
- Introduire une prise d'essai de 10g du produit (OPTIFOLATES® 5mg) dans le flacon contenant 90ml de diluant TSE pour obtenir un rapport de dilution ($1/10 = 10^{-1}$).
- Agiter bien les échantillons à l'aide d'un agitateur pour une meilleure dissolution du produit.

Solution B :

- Introduire une prise d'essai de 10g du produit (OPTIFOLATES® 5mg) dans le flacon contenant 100ml de milieu TSB.

➤ **Dénombrement microbien DGAT et DMLT**

➤ **Ensemencement en profondeur :**

- Ensemencement aseptiquement 1ml de chaque de solution A dans 4 boîtes de pétri stériles.
- Verser dans deux boîtes 15 à 20 ml du milieu TSA en surfusion à 47 ± 2 °C et dans les autres boîtes 15 à 20 du milieu SDA en surfusion à 47 ± 2 °C.
- Mélanger immédiatement et soigneusement le milieu et l'inoculum de façon à obtenir une répartition homogène et laisser les refroidir et se solidifier le milieu TSA pour dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) et milieu SDA pour dénombrement (DMLT).

➤ **Incubation :**

- Incuber les boîtes pour DGAT à 32.5 ± 2.5 °C pendant 7 jours et les boîtes pour DMLT à 22.5 ± 2.5 °C pendant 5 jours.

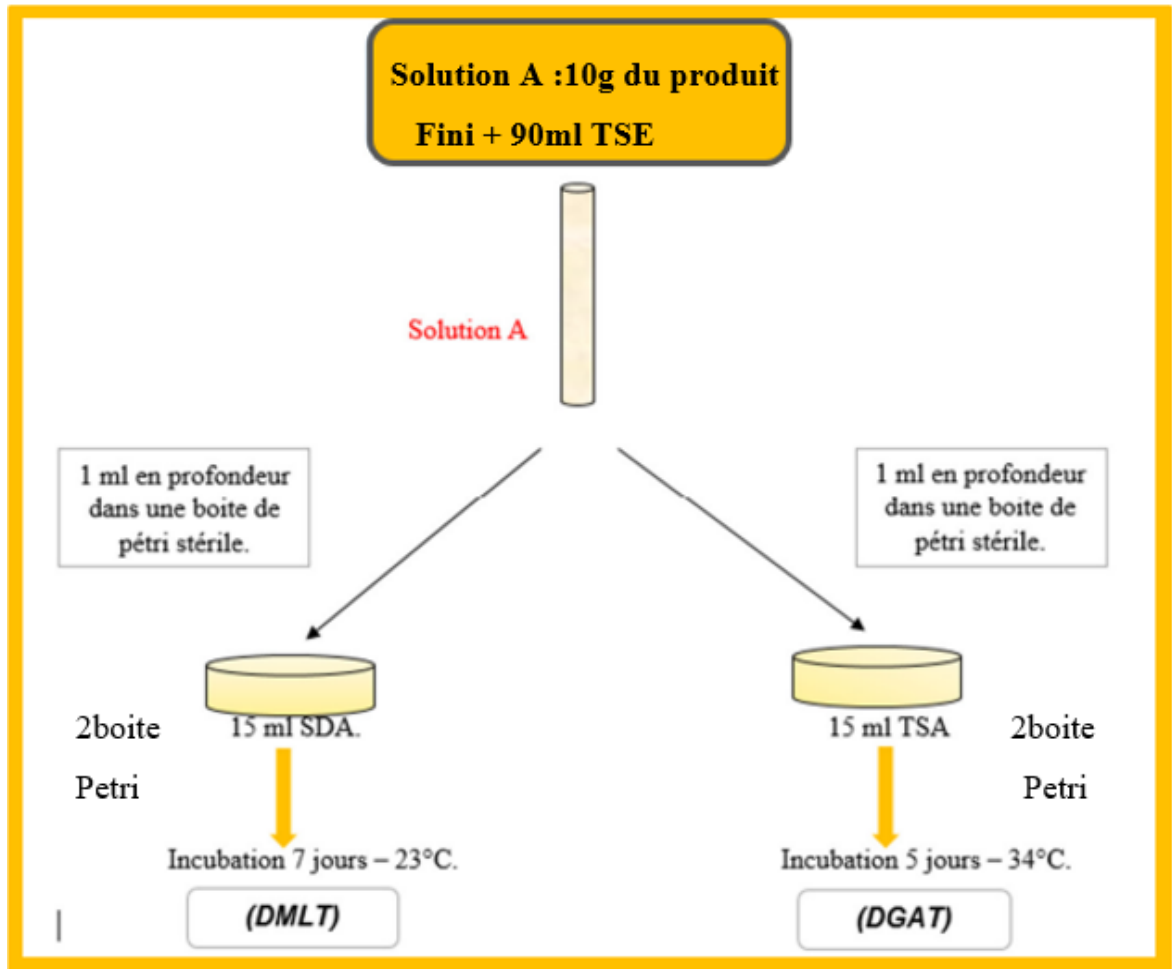


Figure I.18 :Dénombrement microbien DGAT et DMLT.

➤ **Expression et l'interprétation**

- Après la période d'incubation, procéder au comptage des colonies pour chaque boîte contenant moins de 300 colonies.
- Après la période d'incubation, prendre la moyenne arithmétique et calculer le nombre UFC/g.

$$N = \frac{\sum C}{2} \times 10$$

N : nombre de colonie UFC/g

$\sum C$: la somme de colonie comptées sur toutes les boîte.

C : colonie.

➤ **Crêter d'acceptation :**

- $DGAT \leq 10^3$ UFC/g (ou/mol)
- $DMLT \leq 10^2$ UFC/g (ou/mol)
- Absence d'Escherichia coli

- **Recherche des germes spécifiés :**
- **Recherche d'Escherichia coli**
- ✓ **Pré-enrichissement non sélectif :**
 - Prélever 10ml de Solution et l'introduire dans 100ml du milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).
 - Agiter bien avec un agitateur vortex et incuber à $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ pendant 18 à 24h.
- ✓ **Enrichissement sélectif :**
 - Après incubation agiter bien le flacon pré-enrichissement puis transférer 1ml de son contenu dans 100ml de milieu liquide de MacConkey (MCA).
 - Agiter bien avec un agitateur vortex et incuber à $43.5 \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant 24 à 48 h.
- ✓ **Isolement et identification :**
 - Après incubation,ensemencer 1ml sur la surface de deux biotes de gélose (MCA).
 - Faire témoin négatif de milieu MCA.
 - Incuber à $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ pendant 18 à 72h (figure)
- ✓ **Expression et interprétation :**
 - **Le produit est conforme :** Absence des colonies typique ou si les tests biochimiques des confirmations sont négatifs.
 - **Le produit est non conforme :** Présence des colonies typique, rouges non nucoide (aspect macroscopique), de bactéries à gram-négative en bâtonnets indique la présence possible d'Escherichia coli, à confirmer par des essais d'identification biochimique.

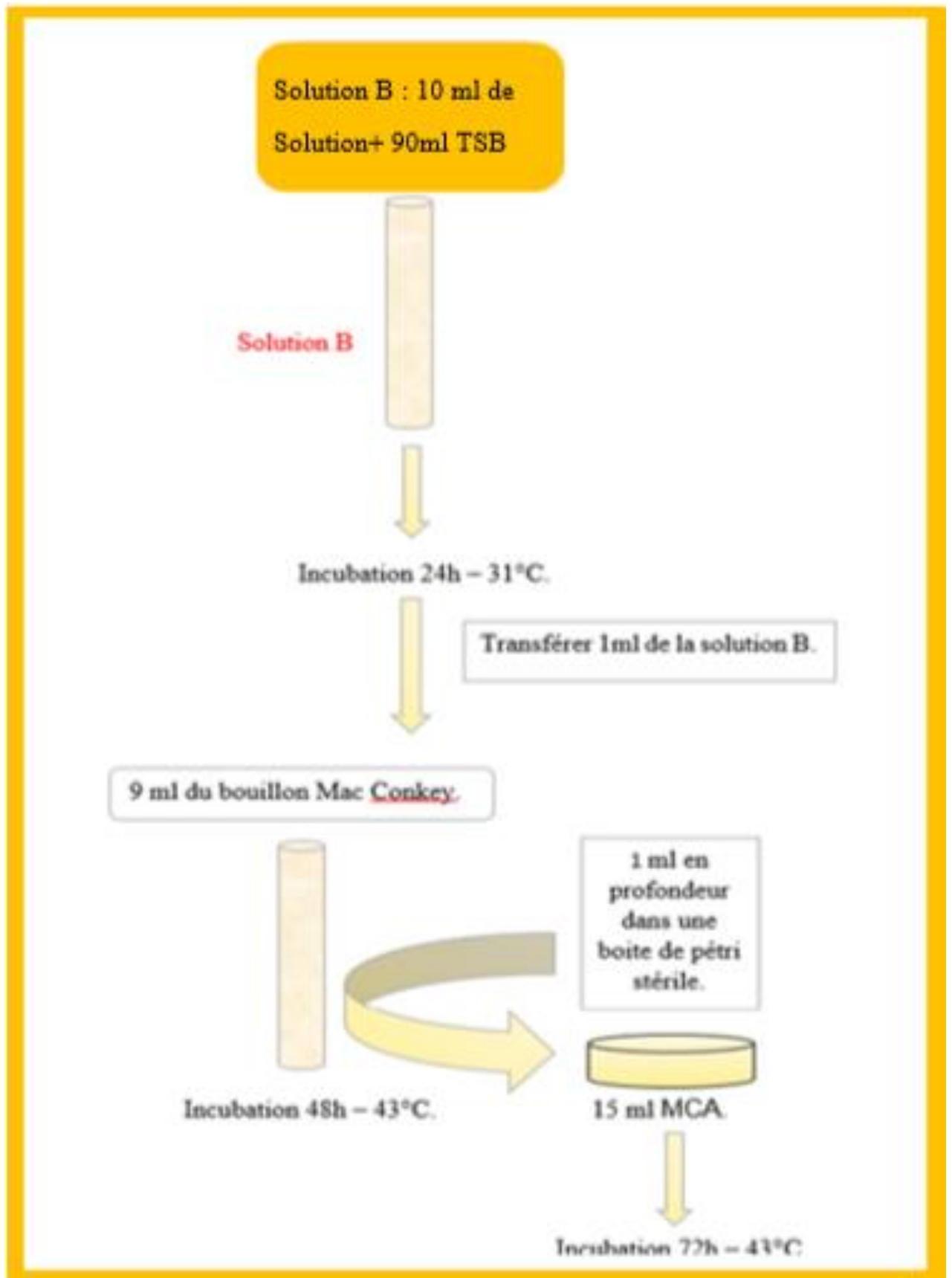


Figure I.19 : Recherche d'*Escherichia coli*.

Chapitre II : Résultats et Discussion

II.1. Résultats de contrôle physico-chimique

II.1.1. Matière première (Acide folique)

La conformité des résultats du contrôle physico-chimique de l'acide folique est représentée dans le (tableau II.1) selon les normes de la Pharmacopée japonaise 18 -ème Edition. Ces résultats Concernent :

- **Les teste physique** : Aspect et solubilité.
- **L'identification physico-chimique** : dosage Par UV visible.
- **Les essais limites** : Comprenant la teneur en eau et le taux cendre sulfurique, le dosage (sur base anhydre).

Tableau II.1: Résultats de l'analyse physico-chimique de l'acide folique.

Paramètre		Lecture	Norme	Résultat
Caractère	Aspect	Poudre cristalline jaune- orange,inodore	Poudre cristalline jaune- orange,inodore	Conforme
	Solubilité -Dans l'eau -Dans les solvants Organiques -Dans les acides dilués -Dans les solutions alcalines	-Insoluble -Insoluble -Soluble -Soluble	Insoluble dans l'eau et les solvants organique mais soluble dans les acides dilués et lessolutions alcalines	Conforme
Identification	Dosage Par UV visible	-deux spectre du STD et d'échantillon doivent avoir les mêmes intensités d'absorption dans les mêmes longueurs d'onde λ (UV-visible) -coloration bleu avec la solution de KMnO_4 - lumière Ultraviolet (365) une flores once bleu apparait	- les deux spectres du STD et de l'échantillon doivent avoir même absorbance dans les mêmes longueurs d'onde λ (UV-visible) -une coloration bleue avec la solution de permanganate de potassium -une fluorescence bleue apparait	Conforme

			sous la lumière UV (365)	
Essai limite	Teneur en eau	7,5443%	$\leq 8,5\%$	Conforme
	Le dosage (sur base anhydre)	99,94%	$92\% \leq T\% \leq 102\%$	Conforme
	Cendre sulfurique	0,42%	$\leq 0,5\%$	Conforme

➤ L'interprétations des résultats

- On constate que l'acide folique étudié se présente sous forme d'une Poudre cristalline jaunâtre ou orange, inodore. Leur aspect correspond donc à la Pharmacopée japonaise.
- Concernant la solubilité, on constate que l'acide folique est pratiquement insoluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques, mais il se dissout dans les acides dilués et les solutions alcalines.
- Spectrophotométrie de dosage de l'acide folique par UV-Visible montrent deux spectres doivent avoir les mêmes intensités d'absorption dans les mêmes longueurs d'onde λ (UV-visible) avec une coloration bleue de la solution permanganate de potassium et lumière Ultraviolet (365) une flores once bleu apparait.
- Concernant la teneur en eau, le résultat obtenu est de **7,5%**. On constate que ce résultat est conforme à la norme qui est de $\leq 8,5\%$ selon la Pharmacopée japonaise.
- Le résultat du dosage de l'acide folique sur base anhydre est de **99,94%**, il est donc conforme à la norme (la norme exige qu'il soit compris entre **92%** et **102%**) selon la Pharmacopée japonaise.
- Le résultat du Cendre sulfurique est de 0,42%, il est donc conforme à la norme $\leq 0,5\%$ selon la Pharmacopée japonaise.

➤ Discussion

- L'étude de l'aspect de l'acide folique a donné une idée initiale sur la nature et la qualité de la matière analysée.
- Concernant la solubilité : bien que l'acide folique (vit B9) soit classé parmi les vitamines hydrosolubles dans la majorité des ouvrages, mais l'acide folique se présente sous forme d'une poudre jaune orangé. Il est soluble dans les acides et les bases dilués, peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol, l'acétone, l'éther et le chloroforme[56].
- Ce paradoxe fait l'étude de la solubilité de l'acide folique dans l'eau, un critère essentiel à étudier. Quant à l'étude de la solubilité de l'acide folique dans l'eau, les solvants organiques, les acides dilués et les solutions alcalines, elle nous a permis de confirmer

que l'acide folique est pratiquement insoluble dans l'eau et la plupart des Solvants organiques, cependant il se dissout dans les acides dilues et les solutions alcalines [56].

- Le dosage du principe actif est aussi fondamental car il permet de s'assurer de la présence du médicament en concentration similaire aux normes du produit [59]. Par conséquent, le dosage par spectrophotométrie UV -Visible nous a indiqué la conformité de dose de la substance active à la norme décrite dans la Pharmacopée japonaise.
- Le résultat de la teneur en eau nous renseigne sur la bonne déshydratation et conservation du principe actif, ce qui réduit les risques de contamination microbienne par la diminution de l'activité de l'eau car les micro-organismes exigent pour leur croissance un certain seuil d'humidité sinon ils ne se développent pas [60].
- L'objectif est de souligner la présence d'impuretés minérales dans une variété de matériaux. Le résultat du Cendre sulfurique conforme à la norme selon la Pharmacopée japonaise.

II.1.2. Produit fini :

Les résultats du produit fini sont révélés dans le (tableau II.2) et qui concernent :

- Le teste physique : Aspect, solubilité.
- L'identification physico-chimique : Par spectrophotométrie.
- Les essais limites : Dureté, friabilité, masse moyenne.

Tableau II.2: Résultats de l'analyse physico-chimique de produit fini.

Paramètre		Lecture	Norme	Résultat
Caractère	Aspect	Comprime rond de couleur jaune	Comprime rond de couleur jaune	Conforme
Identification	Par spectrophotométrie	Abs ₂₅₆ = 0,920959 Abs ₃₆₅ = 0,312019 Abs ₂₅₆ /Abs ₃₆₅ = 2,97	2,8 et 3	Conforme
Tests pharmacotechniques (IPC)	Dureté	42,2N	>20N	Conforme
	Friabilité	Pi = 6,5140g Pf = 6,4922g $F = \left(\frac{pi-pf}{pi}\right) \times 100$ F = 0,34%	≤ 1%	Conforme
	Masse moyenne	Pesée de 10 comprimés P = 1018,6mg Pm = 1018,6/10 =	100mg±7,5% 93,24 à 108,37	Conforme

		101,86mg		
Essais limites	Uniformité de masse	<p>101,86→mg 100% $X_{min} \rightarrow 7,5\%$ $X_{min} = 101,86 \times 7,5\% = 7,64\text{mg}$ D'ou : $100,1 \pm 7,64$ l'intervalle est] 92,46 ; 107,74 [Aucun ne comprime de dépasse les limites.</p> <p>101,86→mg 100% $X_{max} \rightarrow 15\%$ $X_{max} = 101,86 \times 15\% = 15,28\text{mg}$ D'ou : $107,5 \pm 15,28$ l'intervalle est] 92,22 ; 122,78 [Aucun comprime ne peut s'écarter de plus de 15%</p>	La masse Individuelle de 2/20 Cps au plus peuvent s'écarter du poids moyen de 7,5%, mais la masse d'aucun Cp ne peut s'écarter de plus de 15%	Conforme

➤ **Dosage**

➤ Stabilité du système

Tableau II.3 : Résultats des 5 standards (STD).

N °	Absorbance
STD 1	0,3413
STD 2	0,3404
STD 3	0,3450
STD 4	0,3444
STD 5	0,3450
Moyenne	0,3437
Ecart type	0,0020
CV ou (norme RSD STD)	0,58

➤ Essai

Tableau II.4 : Résultats de dosage du produit fini.

	A Ech	A STD	A vierge	Pesée Ech	Titre (%)	Titre(mg)
1	0,3668	0,3430	0,0109	1004,3	94,75	4,74
2	0,3658	0,3430	0,0089	1002,2	95,26	4,76
3	0,3684	0,3430	0,0075	1002,9	96,26	4,81
				Moyenne	95,42	4,71

➤ Norme

- $90 \leq T \% \leq 115$
- $4,5 \leq T \text{ mg} \leq 5,75$

➤ Calcule

$$T(\%) = \left(\frac{A \text{ Ech} - A \text{ vierge}}{A \text{ STD}} \right) \times P \text{esee STD} \times \left(\frac{Pm}{10} \right) \times \left(\frac{t}{100} \right) \times \left(\frac{100 - T_e}{100} \right) \times \left(\frac{100}{5} \right)$$

Donc : T (%) = 97,94% ⇒ Conforme / T(mg)=4,7mg ⇒ Conforme

➤ **Uniformité de teneur**

Le test d'uniformité de teneur de principe actif (AF) a été réalisé sur 10 Cp

Prélevés au hasard et dosé individuellement. Le même test a été réalisé sur 5 lots standards

La méthode de dosage utilisé est la spectrophotométrie avec un appareil UV- visible.

L'ensemble des résultats obtenus pour le test d'uniformité de teneur sont présentés sur

(Tableau II.5).

Tableau II.5: résultats de test d'uniformité de teneur.

Titre en AF (%)			
Essai	A	Vierge	Titre (%)
UT 1	0,3738	0,0049	97,74

UT 2	0,3637	0,0030	95,61
UT 3	0,3794	0,0017	100,12
UT 4	0,3524	0,0014	93,04
UT 5	0,3685	0,0040	96,62
UT 6	0,3789	0,0040	99,33
UT 7	0,3526	0,0042	92,75
UT 8	0,3808	0,0027	100,39
UT 9	0,3787	0,0021	99,59
UT 10	0,3790	0,0030	99,56

➤ L'essai

Tableau II.6 : STD de 5 lots d'uniformité de teneur.

N °	Absorbance
STD 1	0,3441
STD 2	0,3427
STD 3	0,3465
STD 4	0,3463
STD 5	0,3463
Moyenne	0,3451
Ecart type	0,0017
CV ou (norme RSD STD)	0,4798

La variation d'acceptation des résultats est donnée par la relation suivante :

➤ Formule de calcul :

$$VA = 98,5 - M + Ks$$

Moyenne	97,48
Ecarte type (s)	2,87
CV	7,90

VA : Variation d'acceptation

K : 2.4 c

➤ **Dissolution**

➤ **Résultats de test de solubilité.**

Tableau II.7 : résultats du Dissolution teste.

T (%) AF			
Essai	Abs Ech	Abs STD	Q (%)
Comprimé 1	0,3430	0,3015	94,32
Comprimé 2	0,3296	0,3035	90,63
Comprimé 3	0,3321	0,3015	91,32
Comprimé 4	0,3380	0,3015	92,94
Comprimé 5	0,3180	0,3015	87,44
Comprimé 6	0,3202	0,3015	90,79
Comprimé 5	0,3180	0,3015	87,44
Comprimé 6	0,3202	0,3015	90,79

Dissolution Moyenne	88,05%
Dissolution MIN	87,44%
Dissolution MAX	94,32%

➤ **Formule de calcul**

$$Q(\%) = \left(\frac{A \text{ Ech}}{A \text{ STD}} \right) \times P_{\text{eseeSTD}} \times \left(\frac{45}{2} \right) \times \left(\frac{t}{100} \right) \times \left(\frac{100 - Te\%}{100} \right) \times \left(\frac{1}{5} \right)$$

➤ **Critère d'acceptation**

$Q \geq 75$ (aucun résultat n'est inférieur à Q%).

Norme $\geq Q+5$ % en 45 min ; $Q=75\% \Rightarrow$ Conforme.

➤ **L'interprétations des résultats**

- Les comprimés testés ont une forme ronde de couleur jaune conformément aux normes établies par la Pharmacopée japonaise.
- Le rapport $A_{2.5.6} / A_{3.6.5}$ est dans l'intervalle [2,8 ; 3], il est par conséquent conforme à la norme décrite par la Pharmacopée japonaise.
- La dureté est de 42,2N, il est donc conforme à la norme (≥ 20 N) exigée par la Pharmacopée japonaise.
- Le taux de friabilité est de 0,34%, il est donc conforme à la norme ($\leq 1\%$) exigée par la Pharmacopée japonaise.
- Concernant la masse moyenne, aucun comprimé ne s'est écarté de $\pm 7,5\%$. Ce résultat montre que la masse moyenne des comprimés testés est conforme à la norme prescrite par la Pharmacopée japonaise.

- Uniformité de masse, pas plus de 02Cp avec une masse qui s'écarte de l'intervalle masse moyenne $\pm 7,5\%$ et ni de l'intervalle $\pm 15\%$ Ces résultats montrent que la masse moyenne des comprimés testés est conforme à la norme prescrite par la Pharmacopée japonaise.
- Le résultat de dosage de l'acide folique obtenu est de 4,7mg/Cp. et 97,94%/Cp On remarque donc la conformité de la dose du principe actif à la norme (4,5mg/Cp à 5,75mg/Cp) et la norme (90% à 115%) selon la Pharmacopée japonaise.
- Le résultat Uniformité de teneur obtenu est 7.9 ce résultat ≤ 15 donc la conformité selon la Pharmacopée japonaise.
- Le résultat de dissolution teste $Q=75\%$ est identique avec la norme $Q \geq 75\%$ ($Q+5\%$ en 45 min) selon la Pharmacopée japonaise.

➤ Discussion

- L'étude de l'aspect de comprimé a donné une idée sur la nature et la qualité de médicament OPTIFOLATES.
- L'étude des caractères pharmacotechniques (IPC) a les mêmes intérêts que ceux du principe actif.
- Concernant la friabilité, le résultat est de **0,34%**, ce faible taux donne une forte sécurité contre les chocs mécaniques au moment du conditionnement, du transport et de la distribution du médicament.
- Les résultats de l'uniformité de masse nous ont donné une masse moyenne conforme aux normes, ce qui indique l'homogénéité des comprimés.
- Le résultat de dosage de l'acide folique prouve d'une part, la bonne maîtrise du processus de fabrication, et d'autre part que la posologie de prescription satisfera aux besoins des patients.
- Le pourcentage du principe actif dissout nous démontre l'efficacité relative de OPTIFOLATES @5mg.
- L'ensemble des analyses physico-chimiques va permettre de juger le produit fini OPTIFOLATES @5mg comme étant d'une bonne qualité physicochimique.

II.2. Résultats de contrôle microbiologique

II.2.1. Produit fini

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini sont représentés sur le (Tableau II.8)

- Loi de dénombrement DGAT et DMLT

$$N = \frac{\sum c}{2} \times 10 \text{ (UFC/g)}$$

Tableau II.8 : Résultats d'analyse microbiologique du produit fini (OPTIFOLATES).

Spécifications	Normes	Résultats	Conformité
DGAT DMLT	$\leq 10^3$ UFC/g $\leq 10^2$ UFC/g	00 UFC/g 00 UFC/g	Conforme
Escherichia. Coli	Absence/g	Absence/g	Conforme

➤ **L'interprétations**

- Selon les résultats affichés dans le tableau ci-dessus, il est possible de garantir que le comprimé « OPTIFOLATES® 5mg » n'est pas contaminé par des microorganismes.
- On constate qu'il y a une absence totale des germes viables (bactéries, levures et moisissures) chez le lot étudié, ce résultat est conforme à la norme exigée par la Pharmacopée japonaise, $\leq 10^3$ UFC/g chez les bactéries et $\leq 10^2$ UFC/g chez les levures et moisissures.
- On constate aussi qu'il y a une absence totale des germes pathogènes Escherichia coli conformément à la norme selon la Pharmacopée japonaise.

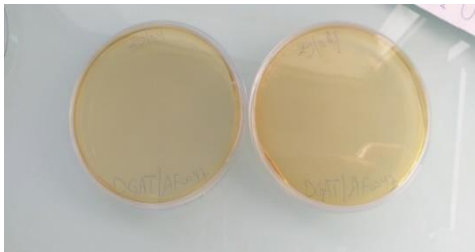


Figure II.1: Résultat DGAT du produit



Figure II.2: Témoin négative TSA.

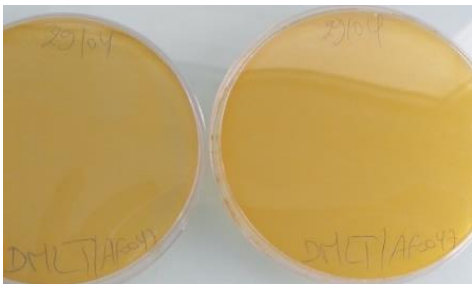


Figure II.3 : Résultat DMLT du produit fini.



Figure II.4 : Témoin négative SDA.

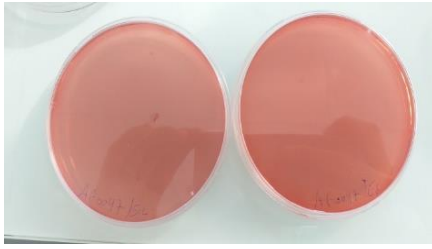


Figure II.5 : Résultat absence E. Coli.



Figure II.6 : Témoin négative MCA.

➤ Discussion

Es essais décrits pour le contrôle microbiologique des produits non stériles (dénommé aussi « dénombrement des germes aérobies viables totaux ») permettent le dénombrement des bactéries, des moisissures et des levures capables de se développer en aérobiose. Ces essais servent avant tout à déterminer si un produit est conforme aux exigences microbiologiques spécifiées de samonographie[61].

- ✓ Donc d'après le (tableau I.8) pour les bactéries viables totales ainsi que pour les levures et les moisissures, on remarque l'absence de toutes proliférations microbiennes, ces résultats sont conformes aux exigences microbiologiques décrites par la Pharmacopée japonaise.
- ✓ Pour *Escherichia coli* les essais décrits pour ces micro-organismes sont en règle générale, pour les produits pharmaceutiques et cosmétiques, des tests négatifs. Il ne doit pas être observé de colonies du type décrit. Par conséquent dans notre étude, on constate une absence totale de ces germes pathogènes[65].
- ✓ Cela démontre la conformité et la qualité hygiénique de ce produit. En d'autres mots, le produit examiné satisfait aux exigences de qualité microbiologique requises, Et c'est dû à plusieurs facteurs, à savoir :
 - La bonne hygiène du matériel et des locaux.
 - L'absence de contamination lors de la production et du prélèvement d'échantillons.
 - L'absence de contaminants présents dans les matières premières.
 - Le respect des normes d'hygiène adéquates.

Conclusion

Conclusion générale

L'étude approfondie menée sur le produit OPTIFOLATES®5mg, un médicament antianémique à base d'acide folique, a permis de s'assurer de sa qualité physico-chimique et microbiologique conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

Sur le plan des analyses physico-chimiques, les différents tests réalisés ont démontré que le produit respectait les spécifications établies pour ce type de médicament :

- Aspect : Le produit se présentait sous la forme de comprimés ronds, de couleur jaune, sans défaut visible à l'œil nu. Cet aspect visuel était conforme aux critères de qualité attendus.
- Solubilité : Le produit a été évalué dans différents solvants appropriés, notamment l'eau purifiée et des milieux de pH variables. Les résultats ont montré une bonne solubilité de l'acide folique, en accord avec ses propriétés physicochimiques.
- Identification et dosage : L'analyse par spectrophotométrie UV-visible a permis d'identifier formellement la présence d'acide folique dans le produit et d'en quantifier la teneur, qui s'est avérée conforme à la teneur déclarée.
- Essais limites : Les mesures de dureté, de friabilité et de masse moyenne des comprimés ont satisfait aux critères d'acceptation, attestant de l'intégrité et de l'homogénéité du produit solide.

Sur le plan microbiologique, les contrôles effectués ont confirmé la qualité irréprochable du produit :

- Charge microbienne totale : Les numérations bactériennes et fongiques sont restées bien en deçà des limites autorisées, témoignant d'une excellente maîtrise de la contamination microbienne.
- Absence de micro-organismes pathogènes : Les analyses n'ont pas révélé la présence de germes pathogènes tels que l'Escherichia coli, garantissant la sécurité d'utilisation du produit.
- Endotoxines bactériennes : Les tests de détection des endotoxines ont montré des niveaux conformes aux spécifications, écartant tout risque de réaction pyrogène chez le patient.

L'ensemble de ces résultats d'analyses physico-chimiques et microbiologiques permet de conclure que le médicament OPTIFOLATES®5mg (lot 47) répond parfaitement aux exigences de qualité requises et peut être considéré comme sûr et efficace pour une utilisation thérapeutique chez les patients souffrant d'anémie par carence en acide folique.

Références

- [1] Aïache. J M, Beyssac. E, Cardot. J M, Hoffart. V, Renoux. R «Initiation à la connaissance du médicament» Elsevier Masson,2008 :p.312.
- [2] Haas, Camille., L'automédication et la médication officinale, étude quantitatives des déterminants du choix des médicaments d'automédication : enquête par questionnaires au sein des départements de Loire-Atlantique et de Vendée en 2013. thèse de doctorat. faculté de pharmacie : Université de Nantes.
- [3] PAPA N'DIACK, Ndiaye., Contribution au contrôle de qualite des médicaments génériques de la pharmacie centrale du chu de fann. Thèse de docteur en pharmacie. faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie : UniversiteChikh Anta Diop. Dakar. 1999.
- [4] <https://fr.scribd.com/document/423092152/cv>
- [5] Moulin M., Abrégé en pharmacologie. Edition Masson, Paris, 1998 : p.390.
- [6] Le Hir A.,Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments8ème Edition Masson, Paris, 2001, p.253-260.
- [7] <https://www.studocu.com/row/document/universite-mouloud-maameri-de-tizi-ouzou/pharmacologie/lecture-notes/cour-le-medicament-generalites/3017927/view>.
- [8] Talbert, M., Willoquet, G., et Labayle, D., Guide pharmaco. Edition Lamare. France, 2001: p. 25-44.
- [9] « Médicament et environnement ». Rapport de l'académie nationale de pharmacie. Septembre 2008.
- [10] Dessaigne A., Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Editions heures de France., 2004 : p71.
- [11] Aveline L., Cartier O., Cuer P., Daucé P., March C., Désévéday E., Dovillez P., Duchet N. et autres.,Gériatrie. ESTEM (éditions scientifiques, techniques et médicales),2000 : p359.
- [12] <https://fr.scribd.com/document/39066355/Originedesmedicaments>.
- [13] [//www.memoireonline.com/04/11/4448/m_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principeactif-oxacilline-sodique-e3.html](http://www.memoireonline.com/04/11/4448/m_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principeactif-oxacilline-sodique-e3.html).

Références

- [14] VIDAL. Les différentes formes de médicaments,
<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formesmedicament.html>
consulté le 22/03/2021.
- [15] Stora D., Pharmacie et surveillance infirmière. 5ème Edition Wolters Kluwer France, 2008 : p372.
- [16] INFLAM'OEIL. Dénominations des médicaments,
<http://www.inflamoeil.org/linflammation/traitements/article/denominations-des-medicaments>.
Consulté le 20/04/2021.
- [17] <https://www.chmp.org/publi/equ-pharma-fr.pdf>.
- [18] Fournier A, Garabedian M, Sebert JL et al. Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral. Masson, Paris, 1984.
- [19] Friedrich WF, Vitamins. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1988.
- [20] Lanenga, M., Terry, M., McNaughton, J.L., Stark, L.E., Safety of 25-hydroxyvitamin D3 as a source of vitamin D3 in turkey rations. *Vet Hum Toxicol* 41, 1999 : p.75–78.
- [21] Pisoschi, A.M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Geicu, O.I., Bilteanu, L., Serban, A.I., 2022. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID19 therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* 232, 114175.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
- [22] Palace, V.P., Khaper, N., Qin, Q., Singal, P.K., Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine* 1999: p. 746–761. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00266-4).
- [23] FASEB, J. 10, 979–985. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.9.8801180>.
- [24] [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90187-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90187-8).
- [25] Sardar, S., Chakraborty, A., Chatterjee, M., Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague--Dawley rats. *Int J Vitam Nutr Res* 66, 1996: pp39–45.
- [26] Le Grusse J, Watier B. Les vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques—Centre d'étude et d'informations sur les vitamines (CEIV), Neuilly-sur-Seine, 1993.

Références

- [27] Brody, T., 1998. Nutritional Biochemistry - Tom Brody - Google Livres [WWW Document]. URL https://books.google.dz/books?id=n2fgyhDUaTEC&lr=&hl=fr&source=gbs_navlinks_s (accessed 6.9.22).
- [28] Booth, S.L., Roles for Vitamin K Beyond Coagulation. *Annu. Rev. Nutr.*, 2009: p.89–110. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141217>.
- [29] Hodges, S.J., Pitsillides, A.A., Ytrebø, L.M., Soper, R., Anti-Inflammatory Actions of Vitamin K, in: Gordeladze, J.O. (Ed.), *Vitamin K2 - Vital for Health and Wellbeing*, 2017. InTech. <https://doi.org/10.5772/63891>.
- [30] Larbier, M., Nutrition et alimentation des volailles. *Nutrition et alimentation des volailles*. 1992: pp.1–358.
- [31] Kumar, P., Kumar, M., Bedi, O., Gupta, M., Kumar, S., Jaiswal, G., Rahi, V., Yedke, N.G., Bijalwan, A., Sharma, S., Jamwal, S., 2021. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacol* 29, 1001–1016. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00826-7>.
- [32] Yadav, U.C.S., Kalariya, N.M., Srivastava, S.K., Ramana, K.V., Protective role of benfotiamine, a fat-soluble vitamin B1 analogue, in lipopolysaccharide-induced cytotoxic signals in murine macrophages. *Free Radical Biology and Medicine* 48, 2010: p.1423–1434. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.031>
- [33] Kohlmeier, M., How Nutrients are Affected by Genetics, in: *Nutrigenetics*. Elsevier, 2013: p. 103–221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385900-6.00004-6>.
- [34] Araki, S., Suzuki, M., Fujimoto, M., Kimura, M., Enhancement of Resistance to Bacterial Infection in Mice by Vitamin B2. *J. Vet. Med. Sci.* 57, 1995: P.599–602. <https://doi.org/10.1292/jvms.57.599>.
- [35] Verdrengh, M., Tarkowski, A., Riboflavin in innate and acquired immune responses. *Inflamm. res.* 54, 2005: p.390–393. <https://doi.org/10.1007/s00011-005-1372-7>.
- [36] Gropper SS, Smith JL, Groff JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 6th edition. Belmont, CA: Wadsworth, Cengage Learning; 2013.
- [37] Peterson, C.T., Rodionov, D.A., Osterman, A.L., Peterson, S.N., 2020. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 12, 3380. <https://doi.org/10.3390/nu12113380>.

Références

- [38] Mikkelsen, K., Apostolopoulos, V., Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the Immune System, in: Mahmoudi, M., Rezaei, N. (Eds.), Nutrition and Immunity. Springer International Publishing, Cham, 2019 : pp. 115–125. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_7.
- [39] Ueland, P.M., McCann, A., Midttun, Ø., Ulvik, A., Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Molecular Aspects of Medicine* 53, 2017: p.10–27.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>.
- [40] Agrawal, S., Agrawal, A., Said, H.M., Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 311, C386–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2016>.
- [41] Froese, D.S., Fowler, B., Baumgartner, M.R., Vitamin B 12 , folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Jrnl of InherMetabDisea* 42, 2019:p.673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>.
- [42] Fontenneau J.M et Klusiewicz P. Cahiers du préparateur en pharmacie, Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. Edition Wolters Kluwer, France, 2008: p. 264.
- [43] Belanger FC, Leustek T, Chu B, Kriz AL. Evidence for the thiamine biosynthetic pathway in higher-plant plastids and its development regulation. *Plant MolBiol*, 1995, 29: 809-821.
- [44] Léger CL. Vitamine E, tocophérols et composés apparentés. Polytechnica, Paris, 1992.
- [45] Munnich A, Ogier H, Saudubray JM. Les vitamines, aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques. Masson, Paris, 1987.
- [46] Zittoun J, Cooper BA. Folates et cobalamines, progrès en hématologie. Doin, Paris, 1987.
- [47] Mcdowell L.R. Vitamins in animal and human nutrition, second edition, Iowa State University Press/Ames, 2008.
- [48] Jordan F.T.W., Pattison M. Poultry Diseases. 4th edition. London, GB. : W.B. Saunders Company, 1996: p.546.
- [49] Vidal: Base des données en ligne des prescripteurs,2012.
- [50] Larbier M., Leclercq B. Nutrition et alimentation des volailles. Paris, France : ESTEM, 1992 : p.352 p.

Références

- [51] Latham M.C., La Nutrition Dans Les Pays en Développement. Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture,2001: p.505.
- [52] Chegrani-Conan C.,La santé du cerveau est dans l'assiette. Editions Eyrolles, Paris, 2010 : p.191.
- [53] Lévy-Dutel L. and Scotto E.,Living happily and for a century. Eyrolles Group, 2011 : p. 110.
- [54] SagautP. De la vitamine C à l'acide ascorbique. Produits Roche, Paris, 1982.
- [55] Altavilla A. La recherche sur les cellules souches, quels enjeux pour l'Europe ? L'harmattan, 2012 : p.673.
- [56]Frérot M. et Vierling E. Biochimie des aliments Diététique du sujet bien portant. 2ème Edition Doinéditeurs, 2001 : p.301.
- [57] Pharmacopée japonaise 18 -ème Édition.
- [58] Wehrlé, P., Pharmacie galénique : formation et technologie pharmaceutique (1ère éd).Maloine, France,2007:p.96.
- [59] KirkiacharianS.,Chimie médicinale, Structure et activité du médicament. Techniques de l'Ingénieur, 2007: p.280-23.
- [60]Delarras C., Pratique en microbiologie de laboratoire, recherche de bactéries et levuresmoisissures. Edition Lavoisier, Paris,2014: p.757.
- [61]Roché Y. et Niel P., Analyses en microbiologie-produits non stériles. Techniques del'Ingénieur, 2006 : p.3 352-2 – 3 352-5.

Annexe

Présentation lieu de stage

Laboratoire OPTIPHARM Sétif-Guedjel

Introduction

OPTIPHARM est une entreprise pharmaceutique basée à Sétif, Algérie. Spécialisée dans la production et la distribution de médicaments, OPTIPHARM s'engage à fournir des produits pharmaceutiques de haute qualité pour répondre aux besoins de santé de la population.

Historique et Mission

Historique :

- **Fondation** : OPTIPHARM a été fondée pour répondre à la demande croissante de médicaments sûrs et efficaces en Algérie.
- **Expansion** : Au fil des années, l'entreprise a étendu ses capacités de production et diversifié sa gamme de produits pour inclure une variété de médicaments génériques et spécialisés.

Mission :

- **Qualité** : Fournir des médicaments de haute qualité qui répondent aux normes internationales.
- **Accessibilité** : Rendre les médicaments accessibles et abordables pour tous les segments de la population.
- **Innovation** : Investir dans la recherche et le développement pour introduire de nouveaux traitements et améliorer les formulations existantes.

Activités et Produits

OPTIPHARM se distingue par une gamme diversifiée de produits et services :

- **Médicaments Génériques** : Production de médicaments génériques pour traiter diverses maladies courantes.

Annexe

- **Produits Spécialisés** : Développement de produits spécialisés pour des conditions médicales spécifiques.
- **Services de Distribution** : Réseau de distribution efficace couvrant Sétif et d'autres régions, assurant la disponibilité des produits dans les pharmacies et les hôpitaux.

Infrastructure et Technologie

OPTIPHARM dispose d'infrastructures modernes et utilise des technologies de pointe pour garantir la qualité et l'efficacité de ses produits :

- **Laboratoires de Recherche** : Laboratoires équipés pour la recherche et le développement de nouveaux médicaments.
- **Unités de Production** : Installations de production conformes aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- **Contrôle de Qualité** : Processus rigoureux de contrôle de qualité pour chaque étape de la production.

Engagement envers la Communauté

OPTIPHARM s'engage également envers la communauté locale à travers diverses initiatives :

- **Éducation et Sensibilisation** : Programmes éducatifs pour sensibiliser le public à la santé et à l'utilisation appropriée des médicaments.
- **Support aux Professionnels de Santé** : Formation continue et soutien aux professionnels de santé pour les tenir informés des dernières avancées médicales.
- **Responsabilité Sociale** : Participation à des projets de responsabilité sociale pour améliorer le bien-être de la communauté locale.

Partenariats et Collaborations

Pour renforcer sa position sur le marché, OPTIPHARM collabore avec divers partenaires :

- **Institutions de Recherche** : Collaboration avec des institutions de recherche pour le développement de nouveaux traitements.
- **Fournisseurs** : Partenariats avec des fournisseurs de matières premières de haute qualité.

Annexe

- **Organismes de Réglementation** : Conformité avec les réglementations nationales et internationales pour assurer la sécurité et l'efficacité des produits.

Conclusion

OPTIPHARM à Sétif est un acteur clé dans le secteur pharmaceutique algérien, dédié à l'amélioration de la santé publique grâce à des produits pharmaceutiques de qualité, une innovation continue et un engagement profond envers la communauté. Par ses efforts constants, OPTIPHARM aspire à être un leader dans le domaine de la santé en Algérie et au-delà.



Figure : LABORATOIRE OPTIPHARM(Guedjel, Sétif).