



FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE

## MEMOIRE

Présenté par  
**BOUTOUIL IKRAM & KHELIFI HADJER**  
*Pour l'obtention du Diplôme de*

### **MASTER 2 EN CHIMIE ET ENVIRONNEMENT**

OPTION : Chimie et Environnement

#### THEME

**ETUDE DE CONTROLE QUALITE D'UN PRODUIT  
PHARMACEUTIQUE ZANITRA PLUS PRODUIT PAR LE  
GROUPE SAIDAL**

Soutenu le, ..... Juillet 2022 devant le jury suivant :

<b>Président :</b>	M <sup>me</sup> Z. BENZAADI	MCA	UMBB
<b>Examinatrices :</b>	M <sup>me</sup> H. IRINISLIMANE	MCB	UMBB
	M <sup>me</sup> L. BENZAADALLAH	MCB	UMBB
<b>Rapporteurs :</b>	M <sup>me</sup> R. CHERGUI-IRINISLIMANE	MCA	UMBB
	M <sup>me</sup> N. BOUDIEB	MCB	UMBB
<b>Encadreur</b>	M <sup>me</sup> K. ABIBE		

Promotion Juillet 2022, UMBB

***Nos louanges à ALLAH le tout puissant qui nous a aidé à réaliser ce modeste travail***

## **REMERCIEMENTS**

Le présent travail a été réalisé au laboratoire SAIDAL de Gué de Constantine.

Nous remercions, vivement et profondément, mes promotrices, Docteurs **R.IRINISLIMANE- CHERGUI** et **N. BOUDIEB** de l'Université M'Hamed Bougara de qui n'ont cessé de nous aider, de nous soutenir et de nous prodiguer leurs précieux conseils. Nous leur sommes fortement reconnaissantes.

Nous remercions vivement, Docteur **Z. Bensaadi**, pour avoir accepté de présider le jury.

Nous remercions Docteurs, **H. Irinislmane** et **L. Bensaadallah**, pour avoir accepté d'examiner le présent mémoire.

Nous remercions aussi Madame **Abibe** du laboratoire « Contrôle Qualité » de l'entreprise SAIDAL de Gué de Constantine pour avoir accepté de figurer en tant que membre invitée dans le jury.

Nous remercions tout(e)s les enseignant(e)s du département de « Chimie », faculté des sciences pour leurs encouragements et conseils.

Nous remercions nos collègues de la promotion 2021-2022 pour leur soutien moral ainsi que pour les meilleurs moments qu'on a passé ensemble.

*Nous gardons la fin pour remercier cordialement tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.*



## *Dédicace*

### *Je dédie ce travail à.....*

- À la lumière qui éclaire mon chemin, la personne qui a mis tant d'années d'efforts pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui, **A Mon cher père**, que dieu le protège et lui accorde longue vie : **ABED EL BAKI BOUTOUIL**.

- À celle qui a marqué mon existence avec sa beauté et sa tendresse, la propriétaire de mon bonheur et l'œil vigilant qui a toujours veillé sur moi **Ma chère mère**, que Dieu la bénisse et prolonge sa vie.

-**À Mes adorables frères et sœurs**, avec qui j'ai ouvert les yeux : **DARINE ; ISLAM ; AYMEN**.  
Que Dieu de protèges.

- **À mes chères oncles, tantes, leurs époux et épouses ainsi que leurs enfants.**

--**À Ma chère binôme et ma meilleure amie : Khelifi Hadjer.**

- À Mes chères collages de PROMO, et plus particulièrement : **RANIA, INSAF, ATYA, YOUGHOURTA, DJALIL, TAQUI \***.

**IKRAM**





## **Dédicaces**

*A MES CHERS PARENTS avec tout mon amour*

*Je dédie cette mémoire en premier à Mama "Karima"*

*Quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai point te remercier comme il se doit .ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles*

*A mon très cher papa " Omar", pour son soutien et son encouragement et la confiance qu'il m'a accordé*

*A mon seul petit frère "Med Mahdi "*

*Notre fierté, qu'ALLAH l'augmente en science en piété*

*A mami " ZAHIRA "et jadou " AHMED " que j'adore*

*A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité et surtout mes chères tantes «sœurs » "ASSIA, NADJIA SAMIRA, RABIA, HAMIDA" et mes chère khlou "Mourad" khlou " Nourdine "que j'adore*

*A mon cher binôme "IkRAM" qu'on a vécu ensemble des bons moments*

*A mes amies "SARA, Hanane, Lila "merci pour ces formidables 5 années*

*A tout mes amis de promotion de 2<sup>ème</sup> année master chimie d'environnement*

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

**HADJER**



## ملخص:

كلمات البحث: زانيترا بلوس , مراقبة الجودة , حمض الفوليك , كبريتات الحديد الجاف .

العمل المنجز في هذه المذكرة، يتمحور حول دراسة ومراقبة جودة المنتج زانيترا بلوس. الذي يصنع من طرف مجموع صيدال. حيث تم إجراء المراقبة على مراحل الإنتاج المختلفة للدواء : المواد الأولية، والمواد الشبه مصنعة و المنتجات النهائية المتعلقة بالمواد الخام. ركزت المراقبة المنجزة على جرعة المكونات النشطة، بالخصوص كبريتات الحديد الجاف وحمض الفوليك، تبعثها مراقبة فيزيائية كيميائية أقيمت على السواغ وهو الكبسولات التي لا تحتوي على كمية المادة من الدواء الفعال . وهذا وقد أجريت نفس الاختبارات للتحقق من المنتج نصف النهائي والنهائي. تلتها التحقق من المظهر ( الشكل، اللون والرائحة) كما تم إجراء اختبارا لتسمم على نفس المنتج النهائي.

وفي الختام قمنا بعدة اختبارات تحلل المواد الأولية: تحلل سلفات الحديد الجاف عن طريق الأشعة فوق البنفسجية المرئية، وتحلل حمض الفوليك عن طريق آلة HPLC. تطابق النتائج المحصل عليها مع المعايير الموضوعية من طرف دستور الأدوية الأوروبية (2017).

## Résumé :

Le travail réalisé dans le cadre de ce mémoire s'est basé sur une étude de contrôle qualité d'un produit pharmaceutique ZANITRA PLUS fabriqué par le Groupe SAIDAL. Le contrôle a été effectué sur le médicament à différents stades de production : matière première, produit semi-fini et produit fini. Concernant la matière première, le contrôle réalisé a porté sur le dosage des principes actifs, notamment le sulfate ferreux et l'acide folique suivi par un contrôle physico-chimique effectué sur l'excipient qui est les gélules vides. Les mêmes essais ont été faits pour la vérification du produit semi-fini ainsi que celle du produit fini, suivis d'une vérification d'aspect (caractère, forme, couleur et odeur). Un autre essai, également essentiel, a été réalisé sur le produit fini. Il s'agit de l'essai de dissolution des principes actifs : dissolution de sulfate ferreux déterminée par UV –Visible et dissolution de l'acide folique déterminée HPLC.

Un essai de toxicologie a été finalement effectué afin de détecter l'existence d'éventuelles substances toxiques présentes accidentellement ou par acte criminel, lors de la production.

Les résultats des différents contrôles étaient conformes aux normes établies par la Pharmacopée Européenne (2017).

**Mots clés :** ZANITRA PLUS, contrôle qualité, acide folique, sulfate ferreux.

## Abstract:

The present work aims on a quality control study of a pharmaceutical product ZANITRA PLUS manufactured by the SAIDAL Group. The control was carried out on samples at different stages of production: raw material, semi-finished product and finished product. Concerning the raw material, the testing was based on the dosage of active substances, in particular ferrous sulphate and folic acid, followed by a series of physico-chemical controls on the excipient (empty capsules). The same tests were done, too, for the verification of both semi-finished and finished products, followed by an aspect study about character, shape, colour and odour. A dissolution test of the active substances (ferrous sulphate and folic acid), important too, was carried out on the finished product. Dissolution of ferrous sulphate was determined by UV-Visible and that of folic acid by HPLC. A toxicology test was realized in order to detect the existence of any toxic substances present accidentally or by criminal act, during production.

The results of the various controls complied with the standards established by the European Pharmacopoeia (2017).

**Key words:** ZANITRA PLUS, quality control, folic acid, ferrous sulphate.

## Listes d'abréviation

Abs :absorbance.

Abstémoin :absorbance du la solution témoin.

Abs essai : absorbance essai.

Abs<sub>SE/</sub> :absorbance de la solution à examiner.

Abs<sub>ST</sub> : absorbance du la solution témoin.

ASNP : agence nationale de la sécurité du médicament et des produits.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

BPF :bonne pratiques de fabrication.

BPL : bonnes pratiques de laboratoire.

C : concentration.

C° : degrés Celsius.

Cm : centimètre.

HPLC : chromatographie liquide à haute performance.

DCL : dénomination commune internationale.

G. D .C : l'usine de gué de Constantine.

g : gramme.

H:heurs.

Hc : l'acide chlorhydrique.

m<sub>n</sub> : la masse nette des gélules ;

m<sub>p</sub> : la masse des gélules pleines ;

m<sub>v</sub> : la masse des gélules vides ;

m<sub>h</sub> : masse humide.

M<sub>s</sub> : masse sèche.

M<sub>T</sub> : masse du témoin

M<sub>E</sub>: masse de l'échantillon d'essai.

$\bar{M}_n$  :masse moyenne nette.

mg : milligramme .

ml : millilitre.

min : minutes.

nm : nanomètre.

OMS : l'organisation mondiale de la santé.

$P_i$ : pureté du témoin.

$P$  : le poids du résidu.

$P'$  : le poids des morceaux de gélules.

$n$  : volume (en ml) de solution de thiosulfate de sodium 0,01n, à l'équivalence.

$P$  : le poids de 20 gélules, exactement pesées, en grammes.

$P_f$ : le poids final du creuset après calcination, en grammes.

$P_i$  : le poids initial du creuset vide, en grammes.

$P_v$  : le poids des gélules, introduit dans le creuset, en grammes.

$S_E$  : Surface du pic de l'aide folique dans la solution à examiner.

$S_T$  : Surface du pic de l'aide folique dans la solution témoin.

$T_e$  : titre de l'acide folique en %.

UV : ultraviolet.

u.f.c: unité formant colonie.

$\lambda$  : longueur d'onde.

## LISTES DE FIGURES

<b>FIGURE I.1.</b> Sites de production et de distribution du groupe SAIDAL .....	2
<b>FIGURE I. 2.</b> Slogan du groupement SAIDAL.....	3
<b>FIGURE I.3.</b> Organigramme du groupe SAIDAL.....	7
<b>FIGUREII.1.</b> ZANITRA PLUS.....	14
<b>Figure III.1.</b> PH-mètre utilisé .....	18
<b>Figure III.2.</b> Balane digitale .....	19
<b>Figure III.3.</b> Four à moufle.....	19
<b>Figure III.4.</b> DissoluTest .....	20
<b>Figure III.5.</b> UV-visible.....	20
<b>Figure III.6.</b> HPLC.....	21
<b>Figure III.7.</b> Dessiccateur .....	21
<b>Figure V.1.</b> Dissolution du sulfate ferreux dans les trois premières heures .....	42
<b>Figure V.2.</b> Courbes HPLC issues de la dissolution de l'acide folique, dans 1 heure .....	42



## Listes des tableaux

<b>Tableau III.1.</b> Contrôle qualité d'un médicament .....	16
<b>Tableau IV.1.</b> Matériaux et produits utilisés .....	25
<b>Tableau IV.2.</b> Dosage du sulfate ferreux.....	27
<b>Tableau IV.3.</b> Contenu des cinq solutions préparées pour le dosage de l'acide folique.....	28
<b>Tableau IV.4.</b> Tailles des gélules vides en fonction de la mase moyenne tolérée.....	30
<b>Tableau IV.5.</b> Conditions opératoires du contrôle toxicologique selon la Pharmacopée Européenne 2017, 9 <sup>ème</sup> édition .....	36
<b>Tableau IV.6.</b> Interprétation résultats du contrôle toxicologique .....	36
<b>Tableau V.1.</b> Absorbance des UV-visibles des échantillons (dosage sulfate ferreux) .....	37
<b>Tableau V.2.</b> Absorbance des UV-visibles des échantillons (dosage acide folique) .....	37
<b>Tableau V.3.</b> Tableau vérificatif des résultats .....	38
<b>Tableau V.4.</b> Résultats des tests effectués sur l'excipient (gélules vides), matière première .	39
<b>Tableau V.5.</b> Absorbance des UV-visibles des échantillons semi-fini (dosage sulfate ferreux) .....	40
<b>Tableau V.6.</b> Résultats des tests effectués sur le produit semi-fini.....	41
<b>Tableau V.7.</b> Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini.....	41
<b>Tableau V.8.</b> Résultats du contrôle qualité toxicologique du produit fini ZANITRA PLUS .	43

# SOMMAIRE

<i>Remerciements</i> .....	<i>i</i>
<i>Dédicaces</i> .....	<i>ii-iii</i>
<i>Liste d'abréviations</i> .....	<i>iv</i>
<i>Liste de figures</i> .....	<i>vi</i>
<i>Liste de tableaux</i> .....	<i>vii</i>

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>1</b>
------------------------------------	----------

## **CHAPITRE I. Présentation de l'entreprise SAIDAL**

<i>I.1. Présentation de l'entreprise SAIDAL</i> .....	<i>2</i>
<i>I.2. Historique</i> .....	<i>2</i>
<i>I.3. Le rôle primordial et fondamental du groupe SAIDAL</i> .....	<i>3</i>
<i>I.4. la contribution permanente de SAIDAL contre la maladie</i> .....	<i>4</i>
<i>I.5. impact socioéconomique</i> .....	<i>4</i>
<i>I.6. respect des règles légales et déontologiques</i> .....	<i>4</i>
<i>I.7. recherche et développement</i> .....	<i>5</i>
<i>I.8. politiques socio –économique, communautaire et de sante</i> .....	<i>5</i>
<i>I.9. présentation de l'unité SAIDAL–BIOTIQUE</i> .....	<i>6</i>
<i>I.10. infrastructure de la filiale</i> .....	<i>6</i>

## **CHAPITRE II. Médicament**

<i>II.1 définition d'un médicament</i> .....	<i>8</i>
<i>II.2. composition d'un médicament</i> .....	<i>8</i>
<i>II.3 origine d'un médicament.</i> .....	<i>9</i>
<i>II.3.1. ORIGINE VEGETALE</i> .....	<i>9</i>
<i>II.3.2. ORIGINE ANIMALE</i> .....	<i>9</i>
<i>II.3.3. ORIGINE MICROBIOLOGIQUE</i> .....	<i>10</i>
<i>II.3.4. ORIGINE MINERALE</i> .....	<i>10</i>
<i>II.3.5. ORIGINE SYNTHETIQUE</i> .....	<i>10</i>
<i>II.3.6. DE NOUVELLES ORIGINES PROMETTEUSES</i> .....	<i>10</i>

II.4. les familles des différents médicaments .	11
II.4.1. ANTIBIOTIQUES	11
II.4.2. ANTI-INFLAMMATOIRES	11
II.4.3. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS	12
II.4.4. ANTIVIRAUX	12
II.5. les médicaments génériques	12
II.5.1. DEFINITION	12
II.5.2. EVALUATION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES	13
II.6. les différentes formes de médicaments	13
II.7. les produits sur la marche	13
II.8. ZANITRA PLUS	13
II.8.1. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION	13
II.8.2. COMPOSITION DE ZANITRA PLUS <sup>R</sup>	14
II.8.3. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION	14
II.8.4. INDICATION THÉRAPEUTIQUE	14
II.8.5. EFFETS INDESIRABLES	14
<b>CHAPITRE III . CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS</b>	
III.1. contrôle de qualité des médicaments	15
III.1.1. LA DESIGNATION QUALITE D'UN MEDICAMENT	15
III.1.2. DEFINITION DU CONTROLE DE QUALITE D'UN MEDICAMENT	15
III.2 objectifs du contrôle de qualité	15
III.3. principes du contrôle de qualité	16
III.4. assurance qualité des médicaments	17
III.4.1. DANS UN LABORATOIRE DE CONTROLE DE QUALITE	17
III.4.2. BONNE PRATIQUE LABORATOIRE(BPL)	17
III.4.3. INTERETS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	18
III.5. appareillage du laboratoire BIOTIC(SAIDAL)	18

III.5.1. PH METRE .....	18
III .5.2. BALANCE ANALYTIQUE .....	18
III.5.3. FOUR A MOUFLE .....	19
III.5.4. DISSOLU TEST .....	19
III.5.5. SPECTROPHOTOMETRE UV/VIS .....	20
III.5.6. CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE .....	20
III.5.7. DESSICCATEUR .....	21

#### ***CHAPITRE IV. Méthodologie Expérimentale***

<i>IV.1.</i> description de la chaine de production ZANITRA plus .....	22
IV.1.1. ETAPES DE REMPLISSAGE DE ZANITRA PLUS .....	22
IV.1.2. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE ZANITRA PLUS (BLISTERAGE) .....	23
IV.1.3. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DE ZANITRA PLUS (MISE EN ETUIS) .....	24
<i>IV.2.</i> MATERIAUX UTILISE .....	25
IV.2.1. PRODUITS .....	25
<i>IV.3.</i> protocole expérimental .....	25
IV.3.1. ECHANTILLONNAGE ET PRELEVEMENTS .....	25
IV.3.2. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DE LA MATIERE PREMIERE .....	26
IV .3.2.1. Dosage du sulfate ferreux .....	26
IV .3.2.2. Dosage de l'acide folique.....	27
IV.3.3. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'EXCIPIENT .....	29
IV .3.3.1. Caractère .....	29
IV .3.3.2. Odeur .....	29
IV .3.3.4. Identification.....	29
IV.3.3.5. masse moyenne tolérée .....	30
IV.3.3.6. perte à la dessiccation.....	30
IV.3.3.7. temps de désagrégation .....	30
IV.3.3.8. Lubrifiant .....	30
IV.3.3.9. l'anhydride sulfureux .....	31
IV.3.3.10. cendres sulfuriques.....	31
IV.3.4. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRODUIT SEMI FINI .....	32

IV.3.4.1. caractères .....	32
IV.3.4.2. masse moyenne nette .....	32
IV.3.4.3. uniformité de la masse .....	32
IV.3.4.4. DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF.....	32
IV.3.5. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DE PRODUIT FINI .....	33
IV.3.5.1. caractère .....	33
IV.3.5.2. masse moyenne .....	33
IV.3.5.3. test de dissolution .....	33
IV.3.5.4. DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF .....	35
IV. 3.6. Contrôle toxicologique .....	35
<b>CHAPITRE V. Résultats et Discussion</b>	
V.1. résultats du contrôle de la matière première.....	37
V.1.1. DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF .....	37
V.1.1. 1. Dosage du sulfate ferreux.....	37
V.1.1. 2.Dosage acide folique .....	37
V.1.2. CONTROLE QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DES GELULES VIDES .....	38
V.1.2.1. masse moyenne .....	38
V.1.2.2. calcul de la perte à la dessiccation (%) .....	38
V.1.2.3. temps de désagrégation.....	38
V.1.2.4.calcul du lubrifiant (%) .....	38
V.1.2.5.cendres sulfuriques .....	38
V.1.2.6.anhydride de sulfureux .....	39
V.2. résultats du contrôle physico- chimique produit semi-fini .....	40
V.2.1. MASSE MOYENNE NETTE.....	40
V.2.2. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS .....	40
V.2.2.1. dosage de sulfate ferreux .....	40
V.2.2.2. Dosage de l'acide folique .....	40
V.3. résultats du contrôle physico-chimique du produit fini .....	41

V.3.1. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS .....	41
V.3.1. 1. Dosage du sulfate ferreux .....	41
V.3.1. 2. Dosage de l'acide folique.....	41
V.3.2.DISSOLUTION .....	41
V.4. résultat du contrôle toxicologique .....	43
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	44

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.**

**ANNEXES.**

## INTRODUCTION

Les produits pharmaceutiques et les médicaments sont des préparations médicales utilisées dans la médecine moderne et traditionnelle et sont donc indispensables pour prévenir et traiter les maladies ainsi que pour protéger la santé publique [1].

Un contrôle de qualité est toutes les mesures, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage la pureté et d'autres caractéristiques [2].

La conformité de la qualité, ou le contrôle-qualité des médicaments et autres produits pharmaceutiques fait partie intégrante des processus de fabrication avant la mise sur le marché d'un produit pharmaceutique. C'est dans ce courant d'idées que nous avons orienté notre étude, qui a été établie dans le leader National de l'Industrie Pharmaceutique «SAIDAL», unité Gué de Constantine associée à la filiale BIOTIC.

L'objectif de la réalisation de ce travail est de suivre la fabrication d'un médicament générique sous forme d'une gélule qui est ZANITRA PLUS<sup>R</sup> (médicament antianémiques), et de contrôler sa qualité tout en passant par les matières premières et le produit en cours de fabrication jusqu'au produit fini.

Ce travail s'articule autour de 5 chapitres :

- Le premier est consacré à l'historique et la présentation générale du Groupe SAIDAL
- Dans le deuxième et le troisième nous avons présenté une synthèse bibliographique sur les différents médicaments, le médicament étudié et le contrôle et assurance qualité d'un médicament.
- Le quatrième chapitre présente le suivi des différentes étapes de fabrication et la description des tests normalisés du contrôle physico-chimique des matières premières, du produit semi fini et du produit fini.
- Le cinquième chapitre est réservé aux résultats obtenus et discussion.

Et finalement, nous avons clôturé ce mémoire par une conclusion générale.

## I.1. PRESENTATION DE L'ENTREPRISE :

SAIDAL est une société par actions avec un capital de 2.500.000.000 Dinars algériens. Sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader aux niveaux nationaux et régionaux tout en perçant le marché international.

Selon l'historique de SAIDAL 2003, l'entreprise existe depuis 1948 sous le nom « Afrique synthèse », qui a été restructurée en 1983 en plusieurs filiales, figure I.1 :

- La filiale BIOTIC (gué de Constantine, Harrach, Batna, Constantine).
- La filiale FHARMAL (Annaba).
- Le Centre de Recherche et de Développement (Harrach).



FIGURE I.1. Sites de production et de distribution du groupe SAIDAL

## I.2. HISTORIQUE :

La pharmacie centrale algérienne a été créée en 1969 par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole de l'état sur l'importance, la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques à usage humain. Dans le cadre de sa mission de production, elle a créé en 1971 l'unité de production d'El Harrach et racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de BIOTIC et PHARMAL.

A la suite de la restructuration de la pharmacie centrale algérienne, sa branche production fut érigée en Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique par le décret 82/161, promulgué en Avril 1982. Son patrimoine était constitué par les unités de production d'Alger. Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques), qui en avait la réalisation, lui fut intégré officiellement en 1988 (les actions relatives à ce transfert ayant débuté dès 1986). Le slogan officiel de l'entreprise est représenté dans la figure I.2.



L'Entreprise Nationale de Production Pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs et pour objectif d'approvisionner de la manière suffisante et régulière le marché algérien.

Elle changea de dénomination en 1985 pour devenir SAIDAL. En 1989, suite à la mise en œuvre des réformes économique, SAIDAL devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion et fut choisie, parmi les premières entreprises nationales, pour acquérir le statut de société par action.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1993, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel le 02 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (pharma, antibiotique et biotique) issues cette restriction.

Le GROUPE SAIDAL s'active par tradition à améliorer son image civique, à travers la recherche permanente du bien-être de la population dont les besoins, les exigences ainsi que les aspirations n'ont jamais été aussi importants qu'en ce début de troisième millénaire avec les avancées des Nouvelles Technologies de l'Information et la Communication.



**FIGURE I. 2.** Slogan du groupement SAIDAL

### **I.3. LE ROLE PRIMORDIAL ET FONDAMENTAL DU GROUPE SAIDAL :**

Le groupe SAIDAL soutient le développement national par la mise à disposition de :

- Ses investissements ;
- Ses compétences ;

- Son savoir-faire à la communauté scientifique (chercheurs, enseignants, étudiants et praticiens)

Il a également pour objectif de s'assurer de sa rentabilité ainsi que des retombées économiques favorables au pouvoir d'achat des citoyens.

#### **I.4. LA CONTRIBUTION PERMANENTE DE SAIDAL CONTRE LA MALADIE :**

Les médicaments fabriqués et distribués par SAIDAL (155 produits) couvrent la quasi-totalité des pathologies dominantes en Algérie. On enregistre, notamment, la mise à disposition de médicaments à visée thérapeutique, orientée vers les maladies prévalentes :

- L'hypertension artérielle ;
- Le diabète ;
- Les maladies rhumatismales ;
- Le stress ;
- Les carences d'apports vitaminiques ;

Une campagne nationale de sensibilisation sur le Générique a fait l'objet de publication à l'effet de vulgariser des informations pertinentes. Ainsi, 300.000 prospectus rédigés dans les trois langues usuelles en Algérie (Arabe, français et tamazight) ont été distribués.

#### **I.5. IMPACT SOCIOECONOMIQUE :**

- Bas prix des génériques fabriqués par SAIDAL en cohérence avec le pouvoir d'achat du citoyen ;
- Produits de référence appliqués dans la majorité des cas dans les procédés de remboursement ;
- Contribution à la stabilité et à l'équilibre de la CNAS pour la pérennisation du système national de remboursement ;
- Réduction du coût de la facture d'importation de médicaments en termes de devises fortes.

#### **I.6. RESPECT DES REGLES LEGALES ET DEONTOLOGIQUES :**

Le Groupe SAIDAL obéit aux règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF) édictées par la réglementation spécifique qui régit la fabrication de médicament.

En matière environnementale, le Groupe SAIDAL a pris en charge toutes les dispositions nécessaires découlant de la réglementation y afférente.

SAIDAL s'est également donné comme valeur le strict respect de l'éthique dans le cadre de la confraternité médico-pharmaceutique, malgré la forte compétition de ses concurrents en direction des officines et du corps médical, souvent de façon déloyale.

### **I.7. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT :**

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

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

### **I.8. POLITIQUES SOCIO –ECONOMIQUE, COMMUNAUTAIRE ET DE SANTE :**

Le Groupe SAIDAL assure le respect de ses engagements à l'égard du citoyen, et ce, par :

- La promotion de l'activité environnementale et la prévention des risques ;
- La participation financière et régulière au profit de l'institution scolaire (distribution de prix, mise à disposition de moyens de transports, campagnes bucco-dentaires par la distribution gratuite de dentifrice, visites scolaires des sites de production et de recherche de SAIDAL, etc.) ;
- Le sponsoring à l'endroit de l'élite sportive ;
- Le soutien aux associations à caractère écologique ;
- Le sponsoring des sociétés savantes de médecine, pharmacie et chimie (plus de 60 actions de sponsoring en 2002) ;
- Le sponsoring de sociétés caritatives et de malades ;
- Des dons de médicaments au profit d'associations de malades ;
- L'incitation des partenaires à faire des dons de médicaments ;
- La participation à l'effort de secours envers les sinistrés des diverses catastrophes nationales et étrangères.

## I.9. PRESENTATION DE L'UNITE SAIDAL –BIOTIC :

L'usine de Gué de Constantine (G. D .C) est la plus ancienne usine de l'entreprise SAIDAL existant depuis 1948, elle fait partie de la filiale BIOTIC qui dérive du groupe SAIDAL. Elle est située à une douzaine de kilomètre au sud-ouest d'Alger, elle a été nationalisée à 50% en 1973 et 100%, le 31 /04/1977.

L'usine de G. D .C est une usine de production pharmaceutique, elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des spécialités pharmaceutiques et l'autre dotée d'une technologie très récente et est spécialisée dans la production des solutés massifs couvrant ainsi le marché national et même international.

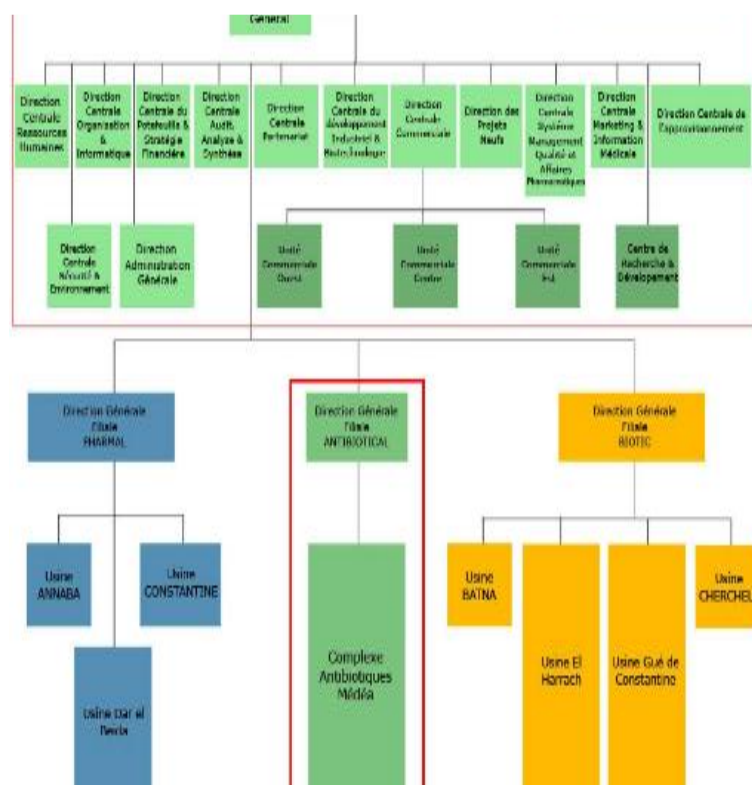


FIGURE I.3. Organigramme du groupe SAIDAL

## I.10. INFRASTRUCTURE DE LA FILIALE :

### Ateliers de production :

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

**Laboratoire de contrôle qualité :**

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

**Direction générale :**

- Directeur de laboratoire de contrôle qualité ;
- Directeur de l'assurance qualité ;
- Directeur de production [1].

## II.1. DEFINITION D'UN MEDICAMENT :

Le mot médicament désigne, selon le code de la santé publique (article L.5111-1), toute substance ou composition présentant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, autrement dit, toute substance (composition) pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

## II.2. COMPOSITION D'UN MEDICAMENT :

Tout médicament se compose de deux types de substances.

- Une ou plusieurs substance(s) dont l'intérêt thérapeutique a été démontré. On l'appelle la substance active (ou principe actif). Chaque substance active est connue sous sa dénomination commune internationale (DCI), valable dans un grand nombre de langues.
- Une ou plusieurs substance(s), sans intérêt thérapeutique, mais incorporées au médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme. Ce sont les excipients.

Ces derniers permettent de mettre en forme le médicament. Il peut s'agir d'aider à son administration avec un enrobage spécifique ou de faire en sorte qu'il reste liquide pour des gouttes mais aussi lui donner un goût agréable dans le cas d'un sirop pour la fièvre à destination des jeunes enfants malades [2].

- Les matières premières sont des substances actives, excipients et éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés ou administrés chez l'homme ou l'animal [3].
- Un produit fini est un médicament qui a un nom commercial, et qui a fait l'objet d'un enregistrement auprès des autorités de santé. Il est préparé industriellement selon des normes très strictes (les bonnes pratiques de fabrication) et est vendu par un laboratoire pharmaceutique. Sous son même nom de marque, il existe différentes formes pharmaceutiques et différents conditionnements, chacun faisant l'objet d'un enregistrement spécifique et restera protégé tant qu'il fera l'objet d'une propriété intellectuelle et d'une protection des droits intellectuels et/ou commerciaux (brevet, exclusivité commerciale, licence). Une fois la propriété intellectuelle perdue (épuisement des droits du ou des brevets), le médicament peut être commercialisé sous des formes dites génériques [4].

- Un générique est une copie conforme du médicament de référence ou "*princeps*". Le médicament générique peut être fabriqué et commercialisé sous un nom différent par des laboratoires pharmaceutiques agréés. Il répond aux mêmes critères de qualité et de sécurité que les produits de référence et est contrôlé par Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits (ANSP). Dans un médicament générique on peut changer les excipients selon les besoins du laboratoire [5].

## II.3. ORIGINE D'UN MEDICAMENT :

### II.3.1. ORIGINE VEGETALE :

Les principes actifs d'origine végétale constituent ce qu'on appelle la phytothérapie. Il peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes comme par exemple l'utilisation des fleurs de tilleuls comme tisanes. Dans la phytothérapie, la matière première active pour la préparation des médicaments est la drogue (elle est conservée dans un droguier). Il peut également être question de préparations à bases de plantes, par exemple des poudres de plantes, des préparations extractives comme les teintures, extraits, les hydrolats, les alcoolats ou même l'essence liquide, qui est un liquide odorant obtenu par distillation de plantes. Mais il existe également des principes actifs qui sont des substances chimiques définies et isolées des plantes, obtenues par extraction et purification, par exemple, la morphine [6].

### II.3.2. ORIGINE ANIMALE :

L'opothérapie est une thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine. Elle se développa assez largement au XXe siècle grâce à la technologie de conservation par le froid (chaîne du froid), mais vers la fin du XXe siècle, la mise en évidence de risques de transmission de virus enclencha sa disparition au profit des produits définis. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux. Ainsi, le *Jararacussu* (serpent du Brésil) possède dans son venin du captopril qui est antihypertenseur. On peut également citer les *batraciens* dont les venins contiennent de la dermaseptine antiseptique. Les sangsues (*Hirudo officinalis*) permettent d'obtenir de l'hirudine, de la lépirudine qui sont toutes deux anticoagulantes, ainsi que l'hémentine, qui dissout les caillots [6].

### **II.3.3. ORIGINE MICROBIOLOGIQUE :**

Certains principes actifs sont d'origine microbiologique. La microbiologie est un domaine des sciences appliquées qui a pour objet l'étude des microorganismes et les activités qui les caractérisent. Voici quelques exemples de microorganismes et leur utilité :

- Pénicilline (découverte par Fleming en 1929) : antibiotique.
- Streptomycine utilisée dans le traitement de la tuberculose (isolée en 1947) : antibiotique. .
- Chloramphénicol : traitement des infections urinaires [7].

### **II.3.4. ORIGINE MINERALE :**

Certains principes actifs sont d'origine minérale, leur emploi est très ancien et est actuellement limité. Dans cette catégorie, on compte le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal, les sulfates de sodium et de magnésium comme purgatifs. (6)

### **II.3.5. ORIGINE SYNTHETIQUE :**

Les principes actifs d'origine synthétique sont très nombreux. Ils sont obtenus par synthèse ou hémisynthèse. Le point de départ d'une hémisynthèse est un produit d'origine naturelle, chimiquement apparenté à la substance désirée, mais plus facilement accessible et abondant. Une suite de transformations, parfois très longue, conduit à la molécule recherchée

Ce procédé a été utilisé pour modifier l'insuline de porc : elle a été humanisée, c'est-à-dire que le seul acide aminé qui distingue le porc de l'homme est remplacé par hémisynthèse. L'insuline de porc devient humaine [7].

### **II.3.6. DE NOUVELLES ORIGINES PROMETTEUSES :**

Les océans recèlent une multitude d'organismes plus étonnants les uns que les autres. L'étude de leurs propriétés n'en est qu'à ses débuts, mais il semblerait qu'elle soit prometteuse pour l'industrie pharmaceutique. Les profondeurs renferment de nombreuses substances chimiques d'une diversité inconcevable. Même les chimistes les plus créatifs auraient du mal à synthétiser des substances chimiques d'une telle originalité. Dans l'ensemble, la part de médicaments qui provient de la mer est encore faible. A l'échelle mondiale, seules quelque 40 préparations pharmaceutiques sont à l'essai clinique [6].



## II.4. LES FAMILLES DES DIFFERENTS MEDICAMENTS :

Selon la nature de la maladie, infection ou traumatisme, il existent plusieurs familles de médicament, notamment :

- Antibiotiques et Antibactériens.
- Les anti-inflammatoires.
- Antituberculeux et Anti lépreux.
- Antimycosiques.
- Antiviraux.
- Cardiologie.
- Dermatologie.
- Diététique et Nutrition.

### II.4.1. ANTIBIOTIQUES :

Conçus pour traiter les maladies infectieuses causées par les bactéries, les antibiotiques sont une famille de médicaments censée tuer ou faire entrave aux micro-organismes. Ce mode d'action est ciblé, d'où leur inefficacité sur les virus. La découverte de l'antibiotique (la pénicilline) est l'œuvre du hasard par Sir Alexander Fleming en 1929. C'est grâce à ce concours de circonstances qu'il s'est aperçu qu'une partie de ses cultures bactériennes a été contaminée par ses voisines. Le responsable n'était autre que le champignon « penicillium notateur ». A partir de 1941, la pénicilline a été produite industriellement et depuis lors de nombreux antibiotiques différents ont été fabriqués à partir de micro-organismes ou par synthèse. Ils permettent de guérir un grand nombre de maladies dues à l'attaque bactérienne. Il existe des antibiotiques d'origine microbienne, des antibiotiques fongiques et des antibiotiques streptomycètes.

### II.4.2. ANTI-INFLAMMATOIRES :

Les anti-inflammatoires sont formulés dans l'objectif de lutter contre une inflammation, quelle qu'en soit la cause. Tout comme les antihistaminiques, ce sont des médicaments élaborés pour traiter les symptômes d'une maladie. À cet effet, ils ne soignent donc pas la pathologie ayant provoqué l'inflammation. Leur but principal est de réduire l'intensité de la douleur. Les anti-inflammatoires se divisent en deux groupes, qui sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-inflammatoires stéroïdiens (les corticoïdes).

### **II.4.3. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS :**

Pour stopper une inflammation ou pour réduire la douleur liée à un gonflement, les AINS sont les médicaments prescrits par un médecin. L'efficacité des principes actifs prend forme selon l'intensité de la douleur, allant donc de quelques heures à quelques jours. Sachant que leur utilisation pourrait engendrer une montée d'acidité gastrique, le médecin conseille de les prendre au milieu des repas. Les effets indésirables liés à la consommation es anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont notamment la sensibilité vasculaire et rénale et la sensibilité digestive [8].

### **II.4.4. ANTIVIRAUX :**

Les médicaments antiviraux sont un type de médicament utilisé pour traiter les infections virales, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'herpès, l'hépatite et la grippe. Il s'agit d'un type antimicrobien, ou une classe de médicaments qui combat les micro-organismes nocifs dans le corps [9].

## **II.5. LES MEDICAMENTS GENERIQUES :**

### **II.5.1. DEFINITION:**

Le mot générique se dit d'un médicament dont la formule est tombée dans le domaine public, et qui est vendu sous sa dénomination commune à un prix plus bas que le médicament de référence. Ils sont des copies, multi sources, équivalents thérapeutiques de médicaments originaux.

Les médicaments génériques sont depuis de nombreuses années prescrits et dispensés en France. Ce n'est, toutefois, que depuis 1996 que le médicament générique d'une spécialité de référence est défini par la loi. La spécialité générique d'une spécialité de référence est définie, dans le code de la santé publique, comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

### **II.5.2. EVALUATION DES MEDICAMENTS GENERIQUES :**

Le générique est un médicament à part entière : sa qualité, sa sécurité et son efficacité sont équivalents aux autres médicaments qui sont sur le marché.

Le générique, comme toute spécialité pharmaceutique, doit l’objet avant sa commercialisation, d’une autorisation de mise sur le marché délivrée par l’agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le médicament générique bénéficie de toutes les garanties de qualité en effet, les exigences ou princeps –qu’il s’agisse des matières premières (principes actifs et excipients ), des bonnes pratiques de fabrication, des contrôles, de la stabilité, du conditionnement et de l’étiquetage .

### **II.6. LES DIFFERENTES FORMES DE MEDICAMENTS :**

-Orales : administrés par la bouche ;

-Injectables : administrés par injection intramusculaire ou in intraveineuse.

-Dermiques : appliqués sur la peau ;

-Inhalées : administrés par aérosols ;

### **II.7. LES PRODUITS SUR LE MARCHE**

On peut, dans cette période, apporter de très nombreuses améliorations à un procédé afin de permettre gains substantiels sur les coûts de production, tant sur le coût matière que sur la valeur ajoutée ou les coûts annexes, par exemple les coûts de destruction des déchets. Ce développement se fait en concertation avec la production industrielle. Les coûts de production étant bien connus, toute proposition d’amélioration pourra être évaluée par le temps de retour de l’investissement consenti pour le développement de la modification concernée. Il s’agit, d’une autre manière, d’un «service après-vente» assuré par le développement chimique, allant jusqu’à des opérations très ponctuelles portant sur le sauvetage de lots ayant subi des aléas de fabrication.

### **II.8. ZANITRA PLUS :**

#### **II.8.1. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION :**

Le produit choisi pour notre stage est une gélule en gélatine dure de couleur rouge opaque et blanc transparent contenant des pellets rouges bruns, jaunes et blancs. Il s’agit d’un médicament antianémique contenant du fer sous forme de sulfate ferreux anhydre et l’acide folique. La boîte commercialisée contient 30gélules portant l’inscription ZANITRA PLUS<sup>R</sup> comme le montre la photo-ci-dessus. FIGURE II.1



**FIGURE II.1 :**ZANITRA PLUS

### **II.8.2. COMPOSITION DE ZANITRA PLUS<sup>R</sup> :**

Sulfate ferreux anhydre	: 150mg (soit Fe <sup>++</sup> ; 49,297mg).
Acide folique	: 0,5 mg.
Excipients	: q.s.p 1 gélule.

### **II.8.3. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION :**

Ce médicament est administré par la voie orale, il serait mieux adsorbé s'il est pris avec un verre d'eau avant les repas. Il serait, également, possible de le prendre au milieu des repas si le patient présente une mauvaise tolérance digestive [2].

### **II.8.4. INDICATION THERAPEUTIQUE :**

Est indiqué pendant la grossesse pour prévenir des carences en fer et en acide folique lorsque l'alimentation ne permet pas d'apporter une quantité suffisante de ces éléments.

### **II.8.5. EFFETS INDESIRABLES :**

Comme tout produit actif, ce médicament peut entrainer des effets plus ou moins gênants chez certaines personnes, notamment, des troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements ainsi qu'une coloration des selles en noir [2]

### **III.1. CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS :**

#### **III.1.1. LA DESIGNATION QUALITE D'UN MEDICAMENT :**

La désignation qualité appliquée à un médicament exige un certain nombre de conditions :

- Il doit contenir la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables dans ses spécifications ;
- Cette quantité doit être contenue dans chaque zone unitaire
- Il doit être exempt de substances étrangères ;
- Il conserver son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;
- Après administration, il doit libérer le principe actif avec une entière biodisponibilité [12].

#### **III.1.2. DEFINITION DU CONTROLE DE QUALITE D'UN MEDICAMENT :**

Le contrôle de qualité est défini comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications, selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Quant à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle le définit de façon plus détaillée. C'est toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications : l'échantillonnage, l'analyse et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [13].

Il existe trois types de contrôle : contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique et contrôle toxicologique, voir tableau III.1.

### **III.2 OBJECTIFS DU CONTROLE DE QUALITE :**

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments sont de :

- Confirmer la qualité des produits ;
- Prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite ;
- Détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives (retrait de lots ; modifications d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ; inspections...et.) ;
- Contribuer au traitement des alertes de santé publique ;
- Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité.

Tableau III.1. Contrôle qualité d'un médicament [14]

Physico-chimique	Biologique	Toxicologique
<p><u>Pour toute forme pharmaceutique</u></p> <p><b>Contrôle des caractères généraux.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conformité de l'étiquetage, du conditionnement</li> <li>- Caractères organoleptique : odeur, aspect, couleur, taille.</li> </ul> <p><b>Essais galéniques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de désagrégation, de friabilité, de dureté.</li> <li>- pH</li> <li>- Uniformité de volume.</li> <li>- Résistance à la rupture, uniformité de masse.</li> <li>- Test de dissolution.</li> </ul> <p><b>Analyse qualitative et quantitative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification et dosage du ou des principes actifs</li> <li>- Identification et dosage des impuretés et substance apparentés produits de dégradation.</li> </ul>	<p><u>Formes pharmaceutiques ; liquide, solide (ovules, sachet) ou reconstituées.</u></p> <p><b>Produits qui doivent être stériles :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherches de microorganismes.</li> <li>- Recherches d'endotoxines.</li> </ul> <p><b>produits non stériles :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dénombrement des germes aérobies viables totaux.</li> <li>- Dénombrement des levures et moisissures.</li> <li>- Recherche de microorganismes spécifiés : E. coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa et staphylococcus aureus.</li> </ul>	<p><u>Pour toute forme pharmaceutique.</u></p> <p>L'identification et l'évaluation quantitative des conséquences néfastes liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou de toute autre nature.</p> <p>Elle s'étend de la recherche fondamentale sur le mécanisme d'action des agents toxiques à la mise au point et à l'interprétation de tests normalisés permettant de caractériser les propriétés toxique de ces agents.</p> <p>Elle fournit à la médecine et à l'épidémiologie des informations indispensables pour comprendre l'étiologie et établir le lien entre les expositions, y compris professionnelles, et les pathologies observées.</p>

### III.3. PRINCIPES DU CONTROLE DE QUALITE :

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont :

- L'aspect (contrôles organoleptiques) ;
- L'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées) ;
- Les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc.) ;
- Le dosage du principe actif ;
- La recherche, l'identification et le dosage d'impuretés ;
- Le conditionnement et l'étiquetage (Dénomination commune internationale (DCI), numéro de lot, date de péremption) [15].

### **III.4. ASSURANCE QUALITE DES MEDICAMENTS :**

Dans une industrie pharmaceutique, l'assurance qualité des médicaments se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des matières premières (principes actifs et excipients). La mise en application des Bonne Pratiques de Fabrication (BPF) s'effectue dans toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages.

#### **III.4.1. DANS UN LABORATOIRE DE CONTROLE DE QUALITE :**

C'est un système intégré d'activités comportant la planification, le contrôle qualité, l'évaluation de la qualité, l'établissement des rapports et l'amélioration de la qualité pour s'assurer qu'un produit ou un service répond aux normes de qualités définies avec un niveau de confiance déclaré [16].

#### **III.4.2. BONNE PRATIQUE LABORATOIRE(BPL) :**

Les bonnes pratiques de laboratoire impliquent le respect de procédures opératoires standard devant être impérativement disponibles sur chaque poste de travail. Ces instructions décrivent les activités générales afférentes aux BPL. Chaque laboratoire d'essai rédige ses propres procédures opératoires qui doivent être régulièrement contrôlées et mises à jour.

Ces procédures opératoires standards (Standard Operating Procedures) sont définies conformément à des exigences BPL précises. Pour cette raison, une procédure opératoire doit être disponible dans sa version la plus récente et sous forme écrite sur chaque poste de travail. La procédure doit décrire les activités afférentes aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les procédures opératoires doivent être rédigées spécifiquement pour chaque laboratoire d'essai et traitées de manière confidentielle. Il existe des modèles utilisables qui devront être adaptés et approuvés par la direction du laboratoire d'essai. Une procédure opératoire standard doit être obligatoirement respectée par le personnel chargé de l'essai.

Ces procédures doivent couvrir au moins 8 domaines et ne pas retarder l'AMM.

- Objets d'essai et de référence ; Appareils, substances et réactifs
- Tenue de registres, rédaction de rapports, archivage et récupération
- Systèmes d'essai (biologiques) ; Procédures d'assurance qualité
- Méthodes de contrôle et d'analyse ; Systèmes informatiques.

### III.4.3. INTERETS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

L'Autorisation de Mise sur le Marché permet d'assurer une couverture juridique du médicament et permet son importation, détention, distribution, prescription et sa dispensation dans le circuit officiel. Elle constitue le point de départ de toute inscription à la nomenclature nationale. L'AMM permet ainsi à l'autorité de réglementation de contrôler, par la suite, l'importation et la distribution des médicaments qui ont fait l'objet d'une évaluation et qui ont obtenu cette autorisation. C'est par la mise en œuvre de cette fonction que l'autorité de réglementation permet la commercialisation d'un médicament, donc sa circulation dans un espace déterminé [17].

La durée de validité de l'AMM est limitée à cinq (5) ans. L'AMM est renouvelable à la demande du détenteur.

### III.5. APPAREILLAGE DU LABORATOIRE BIOTIC (SAIDAL) :

Les différents appareillages utilisés au laboratoire contrôle qualité du site de production GDC de SAIDAL sont les suivants :

#### III.5.1. PH METRE

Un pH mètre de type METTLER TOLEDO, figure III.1, est utilisé afin de contrôler le pH et travailler dans les conditions opératoires requises.



Figure III.1. pH-mètre utilisé

#### III.5.2. BALANCE ANALYTIQUE

Une balance de type MS-TS METTLER TOLEDO est utilisée par le laboratoire contrôle qualité de SAIDAL, figure III.2.





**Figure III.2.** Balane digitale

### III.5.3. FOUR A MOUFLE

Le four à moufle est destiné au traitement thermique à haute température. Les applications les plus courantes seront la trempe, la détermination de substances volatiles, la simulation de processus industriels en laboratoire. Le four à moufle utilisé par laboratoire contrôle qualité du site de production GDC de SAIDAL est de marque NABERTHEM, figure III.3.



**Figure III.3.**Four à moufle

### III.5.4. DISSOLU TEST

Le Dissolu test est un appareil utilisé pour déterminer la vitesse de dissolution et le taux de libération des principes actifs des formes solides comme les comprimés et les capsules en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies. Sa fonction principale est d'évaluer la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif. Le DissoluTest utilisé par laboratoire contrôle qualité du site de production GDC de SAIDAL est de marque SOTAX, figure III.4.

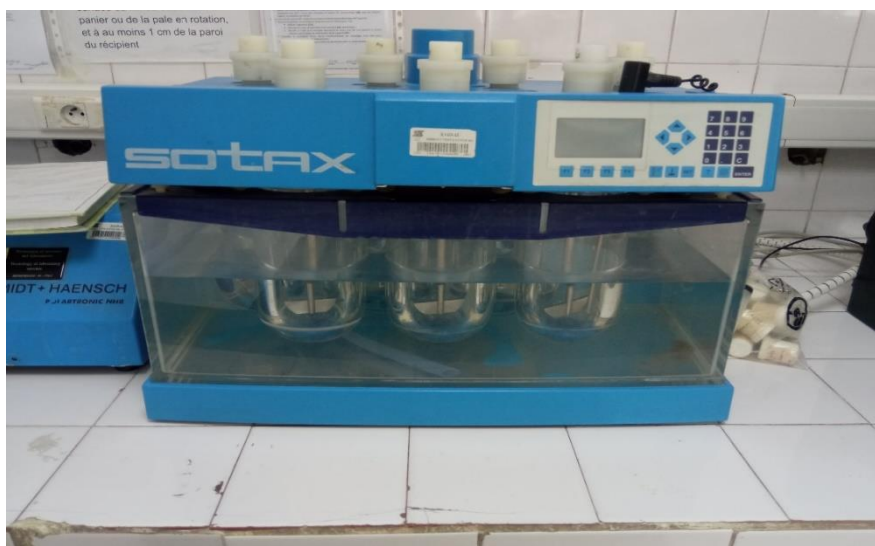


Figure III.4.DissoluTest

L

### III.5.5. SPECTROPHOTOMETRE UV/Vis :

C'est une technique de spectroscopie destinée à caractériser les molécules organiques qui absorbent les radiations de courte longueur d'onde (domaine de l'ultra-violet). L'UV-Visible utilisé par laboratoire contrôle qualité du site de production GDC de SAIDAL est de marque UV-1800 SHIMADZU, figure III.5.



Figure III.5.UV-visible

### III.5.6. CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE A HAUTE PERFORMANCE

L'HPLC est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécule présente dans un mélange liquide. L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie, les phases mobiles utilisées sont des mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible (acétonitrile, méthanol). Il s'agit d'un appareil HPLC de type ALLIANCE, FIGURE III.6.



**Figure III.6.HPLC**

### III.5.7. DESSICCATEUR

Pour déterminer la teneur en humidité selon la méthode de perte de poids, figure III.7.



**Figure III.7. Dessiccateur**

## IV.1. DESCRIPTION DE LA CHAÎNE DE PRODUCTION ZANITRA PLUS<sup>R</sup>

La préparation de ZANITRA PLUS dans le groupe SAIDAL se fait en 4 étapes :

- Le remplissage des gélules sans principe actif,
- Le conditionnement primaire (blisterage),
- Le conditionnement secondaire (mise en étuis),
- Le conditionnement tertiaire (mise en carton),

### IV.1.1. ETAPES DE REMPLISSAGE DE ZANITRA PLUS :

**Etape 1** : réception et stockage de la matière première :

L'entreprise reçoit les matières premières dans des bidons scellés ultra résistants. Les pellets sont stockés entre 15°C et 30°C. Le bidon contient 50 kg de pellets. Quant aux gélules, elles sont stockées dans des bidons, également, contenant chacun 1000 gélules à 20°C. Les pellets et les gélules vides sont importés de l'Inde.

**Etape 2** : alimentation de la machine en gélule sans principe actif et pellets.

**Etape 3** : orientation et la séparation des gélules (séparation d'enveloppe) :

Un «chargeur », ou «ordinatrice» fait on sort que les gélules arrivent convenablement orientées la tête en haut devant des orifices à l'aide d'une pompe à vide ; qui ne laissent passer que la gélule de taille 1. La séparation se fait grâce à un gélulier qui se compose de diverses plaques trouées, qui permettent successivement de bloquer les corps des gélules, puis d'extraire les têtes, de façon à laisser les corps apparents pour les remplir de pellets grâce à l'aspiration ;

**Etape 4** : remplissage du corps de la gélule :

C'est le passage des gélules sous un sabot distributeur (cuve de pellets) ; chaque déplacement du gélulier entraîne une masse bien déterminée ; cette opération nécessite un bon écoulement de pellets de la cuve ; il faut toujours adapter le volume des pellets à celui des gélules.

**Etape 5** : Ejection de capsule dépeceuse (gélule avec défaut) :

Par une action automatique la machine rejette tout gélule avec un/des défaut(s) à cause de humidité ou la chaleur (dans les conditions normales ; la température est de 20°C et l'humidité est comprise entre 40-50 %)

**Etape 6** : fermeture des gélules :

La machine oriente toutes les gélules avec la tête en haut, et les place sur un deuxième appareil, le « gélulier ». Ce dernier se compose de plusieurs plaques trouées qui permettent successivement de bloquer les corps des gélules, puis d'extraire les têtes, de façon à laisser les corps apparents pour les remplir de principe actif, puis de placer les têtes.

**Etape 7** : décharge de gélule remplie :

Après avoir remplie les gélules la machine les décharge dans un nettoyeur automatique.

**Etape 8** : Nettoyage des gélules remplies :

Le nettoyage s'effectue par aspiration pour éliminer tous types de poussière sur la gélule.

**IV.1.2. CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE ZANITRA PLUS (BLISTERAGE)****Etape 1** : l'alimentation en film de formage PVC

Une série de rouleaux se déroule et alimente régulièrement la station de thermoformage en PVC. A chaque cycle machine ; une pince mobile fait avancer le PVC d'un pas.

**Etape 2** : thermoformage

Le PVC vierge est amené sous forme de plaquettes de thermoformage. Ces plaquettes passent par des plaques de préchauffe où le PVC est ramolli (à cause de l'augmentation de la température). Ensuite, elles passent sous des plaques de formage où de l'air comprimé est soufflé pour pousser le PVC à prendre la forme du moule. Il s'agit de formes d'alvéoles dont la taille correspond aux gélules de ZANITRA PLUS.

**Etape 3** : l'alimentation en gélule

Ce PVC formé chemine sur la ligne jusqu'au poste de remplissage. Les gélules viennent remplir les espaces créés, et l'ensemble se dirige vers le poste de scellage.

**Etape 4** : le thermo-scellage

L'aluminium est, lui aussi, conduit jusqu'au poste de scellage à partir de rouleaux et sous forme de feuilles imprimées. Il est scellé par chauffage au PVC. C'est l'étape de thermo-scellage.

**Etape 5** : le marquage

Le marquage a pour rôle d'indiquer le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption.

**Etape 6 : prédécoupe /découpe**

Cette opération permet de donner la forme définitive des blisters. Après le poste de scellage le produit se trouve sous forme d'une laize scellé ; il faut donc la séparer en unités définies. La coupe est réalisée selon le format désiré.

Les blisters non conformes détectés par les dispositifs de contrôle sont détournés du tapis de transfert par un système de rejet.

**IV.1.3. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DE ZANITRA PLUS (MISE EN ETUIS)**

Le premier élément que voit le patient est le conditionnement secondaire ; c'est –à-dire la boîte du médicament. Pour cela il faudra mentionner les informations indispensables sur l'étiquetage, qui sont le nom du médicament, le dosage ainsi que la forme pharmaceutique et la voie d'administration.

Ce conditionnement consiste à mettre les blistères et la notice dans les étuis avec la vignette puis mettre le N° de lot, la date de fabrication et la date de péremption

Les étapes du conditionnement secondaire sont comme suit :

- Formation des étuis par les opérateurs (conditionnement secondaire manuel)
- Insertion des blisters et notices dans les étuis.
- Fermeture des boîtes et élimination des boîtes non conformes.
- Application des vignettes sur les étuis.
- Les boîtes conformes passent vers l'opération qui assure le remplissage manuel des caisses (conditionnement tertiaire) après re-vérification de la conformité des étuis remplis.

## IV.2. MATERIAUX UTILISE :

### IV.2.1. PRODUITS

Les différents matériaux utilisés sont regroupés dans le Tableau IV.1, ci-dessous :

**Tableau IV.1.** Matériaux et produits utilisés.

Produit	Formule chimique	Rôle
ZANITRA PLUS <sup>R</sup>	A base d'aide folique et de sulfate ferreux	Médicament anti-anémique
Acétate de sodium	CH <sub>3</sub> COONa	Préparation de solution tampon
Acide acétique glacial	CH <sub>3</sub> OOH	Préparation de solution tampon
Ortho-phénanthroline	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	Préparation de solution ortho-phénanthroline
Sulfate de fer d'ammonium	NH <sub>4</sub> Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	Préparation standard
Chlorhydrate d'hydroxylamine	NH <sub>2</sub> OHCl	Dosage principe actif
<b>Sulfate ferreux</b>	<b>FeSO<sub>4</sub></b>	étalon de référence.
<b>Acide folique</b>	<b>C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub></b>	étalon de référence interne
Solution d'hydrogène ortho phosphate dipotassique 3%	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Préparation de solution essai (de solution acide folique)
Solution de permanganate de potassium	KMnO <sub>4</sub>	Préparation des solutions
Nitrite de sodium	NaNO <sub>2</sub>	Préparation des solutions
Acide hydrochlorique	HCl	Préparation des solutions
Solution sulfamate D'ammonium 1g /20ml	H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	Préparation des solutions
N-1naphthylène-diamine dihydrochloride 1g (0,1%)	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	Préparation des solutions
Chlorure de méthylène	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Préparation des solutions

## IV.3. PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

Le travail expérimental a compris quatre étapes essentielles qui se résument en :

### IV.3.1. ECHANTILLONNAGE ET PRELEVEMENTS :

Le préleveur doit être méticuleux et suivre un protocole de prélèvement strict afin d'assurer un contrôle qualité conforme. Pour cela nous avons travaillé comme suit :

- D'abord le travail a été effectué dans des cabines à flux laminaire ;
- Le matériel de prélèvement (sondes pour le prélèvement des solides et pipettes pour le prélèvement des liquides) a été lavé plusieurs fois avec de l'eau ;

- Le matériel a été, ensuite, rincé avec de l'éthanol puis mis dans l'autoclave ;
- Les flacons destinés au prélèvement ont été étiquetés façon à ce que chaque flacon doit comporter :
  - La désignation de la matière première
  - Le numéro de lot
  - La date de prélèvement
  - La date de fabrication ;
- Les échantillons du produit fini, «ZANITRA PLUS<sup>R</sup>», ont été prélevés à partir de la ligne de production à des intervalles de temps tout au long de la chaîne de production (de début –milieu –fin de production).

#### **IV.3.2. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS DE LA MATIERE PREMIERE :**

##### **IV.3.2.1. Dosage du sulfate ferreux :**

Les solutions suivantes ont été préparées :

###### **a. Solution chlorhydrate d'hydroxylamine :**

Dissoudre 10 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 100 mL d'eau distillée.

###### **b. Solution Tampon d'acétate de sodium (pH=4,5)**

Dissoudre de 27,5 g d'acétate de sodium dans une fiole de 1000 mL. Ajouter 750 mL d'eau puis agiter jusqu' à dissolution. Ajuster le pH à 4,5 avec de l'acide acétique glacial et compléter au trait de jauge (1000 mL) avec l'eau distillée puis revérifier le pH.

###### **c. Solution d'ortho-phenanthroline à 0,25% :**

Mettre 0,25g d'ortho-phenanthroline dans une fiole Jaugée de 100 mL. Ajouter 50 mL d'eau distillée et dissoudre à chaud. Ajuster jusqu'à 100 ml (avec de l'eau distillée).

###### **d. Préparation de la solution témoin :**

Peser 125 mg de sulfate de fer et d'ammonium dans une fiole de 250 mL. Les dissoudre dans 25 mL d'HCL dilué (0,01N). Compléter avec de l'eau distillée jusqu'à 250 mL avec de l'eau distillée.

**Note :** 392,14 mg de sulfate de fer et d'ammonium contiennent 169,9 mg de sulfate ferreux monohydrate.

###### **e. Préparation de la solution essai :**

Vider 20 gélules, les broyées en poudre fine. Y peser 160 mg de poudre fine (équivalente à 55 mg de sulfate ferreux) dans une fiole de 250 ml. Ajouter 25 ml d' HCL (0,01N) et 50 ml d'eau distillée et agiter. Mettre la solution dans un bain marie pendant 1 heure. Laisser refroidir



Ajuster avec de l'eau distillée jusqu'à 250 mL. Filtrer et utiliser le filtrat pour le développement colorimétrique.

**f. Développement colorimétrique :**

Préparer 3 fioles Jaugées de 25 mL, et ce, pour les échantillons suivants : le blanc, l'échantillon d'essai et l'échantillon témoin.

**Tableau IV.2.** Dosage du sulfate ferreux

Réactifs / échantillons	Fiole1 : Blanc	Fiole2 : Essai	Fiole3 : Témoin
Solution témoin	/	/	1 mL
Solution essai	/	1 mL	/
Chlorhydrate d'hydroxylamine (10%)	5 mL	5 mL	5 mL
Laisser reposer pendant 10 minutes			
Tampon acétate de Na (pH 4,5)	10 mL	10 mL	10 mL
Solution O-phenantroline (0,25%)	2 mL	2 mL	2 mL
- Laisser reposer pendant 20 minutes, puis compléter à 25 mL avec l'eau			

Après cela, l'absorbance est mesurée à 515 nm (l'appareil est réglé par rapport au blanc).

La teneur en sulfate ferreux est donnée par la formule suivante :

$$Dosage = \frac{Abs_{SE} \times M_T \times 169,9 \times \bar{M}_n \times PT}{Abs_{ST} \times M_E \times 392,14}$$

$Abs_{SE}$  : Absorbance de la solution à examiner (essai),

$Abs_{ST}$  : Absorbance de la solution témoin ;

$M_T$  : Masse du témoin

$M_E$  : Masse de l'échantillon d'essai ;

$\bar{M}_n$  : Masse moyenne nette ;

$PT$  : pureté du témoin (égale à 1).

### IV.3.2.2. Dosage de l'acide folique

**a. Préparation de la solution témoin :**

Prendre une masse de 100 mg d'acide folique étalon de référence interne dans une fiole de 100 mL. Ajouter 50 mL de la solution d'hydrogène-ortho phosphate dipotassique 3% (w/v) et bien agiter, puis ajuster à 100 mL avec la même solution. Prélever 5 ml de la solution résultante dans une fiole de 50 mL et compléter au trait de jauge avec la solution hydrogène orthophosphate dipotassique 3% (soit une dilution de 5/50 mL).

**b. Préparation de la solution de l'essai :**

Prendre une masse de pellets ZANITRA PLUS équivalent à 10 mg du principe actif et sans les broyer, les mettre dans une fiole de 100 mL. Ajouter 50 mL de la solution d'hydrogène orthophosphate dipotassique 3% et agiter immédiatement pendant 1 minute. Compléter à 100 mL avec la même solution. Mélanger et filtrer immédiatement. Prélever 5ml de la solution résultante dans une fiole de 50 ml et compléter au trait de jauge avec la solution d'hydrogène orthophosphate dipotassique 3%(wt/v).

**e. Développement colorimétrique :**

Préparer 5 fioles Jaugées de 25 mL, et ce, pour les échantillons suivants :

Essai HCL blanc ; Essai blanc ; Témoin blanc ; Témoin ; Essai

**Tableau IV.3.** Contenu des cinq solutions préparées pour le dosage de l'acide folique

Réactif /échantillons	Essai HCL blanc	Témoin blanc	Essai blanc	Témoin	Essai
Solution témoin	/	5 mL	/	5 mL	/
Solution essai	5 mL	/	5 mL	/	5 mL
Solution KMnO <sub>4</sub>	/	/	/	2 mL	2 mL
Laisser reposer pendant 3 minutes					
Solution NaNO (1g/50)	/	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Solutions HCL, 6M (51mL /100mL V /V)	1,5 ml	1 ,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Laisser reposer pendant 3 minutes					
Solution sulfamate D'ammounuim 1g /20ml (p/V)	/	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Mélanger jusqu'à disparation total de l'Azote (effervescence)					
N-1naphthylene-diamine dihydrochloride 1g (0,1%)	/	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Laisser reposer pendant 20min, compléter à 25ml avec l'eau distillé et bien mélanger					

Après cela, l'absorbance est mesurée à 550 nm (l'appareil est réglé par rapport à l'eau).

La teneur en acide folique est donnée par la formule suivante :

$$\text{Dosage} = \frac{Abs_{SE} \times M_T \times 5 \times 5 \times 100 \times 50 \times \bar{M}_n}{Abs_{ST} \times M_E \times 100 \times 50 \times 50 \times 5} \times PT$$

$Abs_{SE}$  : Absorbance de la solution à examiner (essai),

$Abs_{ST}$  : Absorbance du la solution témoin ;

$M_T$  : Masse du témoin

$M_E$  : Masse de l'échantillon d'essai ;

$\bar{M}_n$ : Masse moyenne nette ;

*PT*: pureté du témoin (égale à 1).

*Abs Essai* = *Abs Essai* – *Abs essai blanc* – Abs HCl Blanc

*Abs Témoin* = *Abs Témoin* – *Abs essai blanc* – Abs HCl Blanc

### IV.3.3. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'EXCIPIENT :

#### IV.3.3.1. Caractère :

Comparer les gélules sans principe actif (essai) par rapport à un spécimen à travers une lumière blanche naturelle à une distance de 25 cm

Les deux capsules doivent être identiques

*Pour les gélules imprimées* : Comparer l'impression : du logos « SAIDAL » figurant sur la tête de capsule en gélatine vide (essai) par rapport au spécimen. Vérifier la couleur et l'orientation de l'impression sur l'essai par rapport au spécimen, elles doivent être identique.

#### IV.3.3.2. Odeur :

Mettre 100 gélules sans principe actif dans un flacon en verre étanche pendant 24 heures à une température comprise entre 30 °C et 40 °C. Les gélules sans principe actif ne doivent développer aucune odeur étrangère (autre que l'odeur des gélules elles même).

#### IV.3.3.4. Identification :

##### *a) Identification de la gélatine :*

Faire bouillir une gélule sans principe actif dans 20ml d'eau. Centrifuger (à froid) à 5ml du liquide surnageant, ajouter 1ml d'acide picrique.

A 5ml d'un deuxième liquide surnageant, ajouter 1ml d'une solution d'acide tannique. Un précipité apparaît dans les deux cas.

##### *b) Identification du dioxyde de titane :*

Prendre 5 g de morceaux de gélules sans principe actif, chauffer à 500 °C -600 °C jusqu' à obtention d'une masse blanche. Dissoudre la masse blanche dans de l'acide sulfurique. Bien mélanger la solution jusqu'à disparition complète du dioxyde de soufre. Ajouter du peroxyde d'hydrogène, une coloration jaune orangé apparaît qui indique la présence du dioxyde de titane.

**IV.3.3.5. Masse moyenne tolérée :**

Peser 100 capsules de gélules, effectuer la moyenne en subdivisant la masse trouvée par 100. La masse moyenne des capsules en gélatine vides doit être à  $\pm 7\%$  de la masse théorique. La valeur de la masse moyenne nous informe de la taille de gélules, voir tableau IV.4.

**Tableau IV.4.** Tailles des gélules sans principe actif en fonction de la masse moyenne tolérée

Taille	Masse moyenne tolérée des 100 capsules vides en gélatine [mg]	Masse théorique [mg]
00	110,7 – 127,3	119
0 el	96,7 – 111,3	104
0	89,3 – 102,7	96
1	70,7 - 81,3	76
2	58,6 - 67,4	63
3	46,5 - 53,5	50
4	35,3 - 40,7	38
5	26,0 - 30,0	28

**IV.3.3.6. Perte à la dessiccation :**

Déterminer sur 1.0 g de gélules sans principe actif en les séchant dans un four à  $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pendant 4 heures ou jusqu'au poids constant (Norme : 13,0 à 16,0 % de perte).

$$\text{Perte à la dessiccation} = \left( \frac{M_h - M_s}{M_h} \right) \times 100$$

$M_h$ : masse humide

$M_s$ : masse sèche

**IV.3.3.7. Temps de désagrégation :**

Le test est effectué à  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Il consiste à placer ces capsules de gélatine vides dans l'appareil de désagrégation et à suivre le temps de délitage en milieu liquide.

**IV.3.3.8. Lubrifiant :**

Ouvrir des gélules sans principe actif (environ 12 g). En peser 10,0 g et les introduire dans 50 mL de chlorure de méthylène. Agiter pendant 5 min.

Effectuer une filtration du mélange à travers un filtre lavé précédemment deux fois avec 20 mL de chlorure de méthylène. Transférer le filtrat dans un flacon taré et répéter l'opération une fois encore avec 50 mL de chlorure de méthylène pour le même filtrat. Combiner les deux extraits

de chlorure méthylène (mélange). Evaporer le mélange au bain, mettre au dessiccateur et peser. Si le poids du résidu (lubrifiant) est hors norme remettre le résidu dans le dessiccateur pendant 1 heure et peser. Répéter l'opération jusqu'à ce que la différence de poids soit  $\leq 0,5$  mg. Exécuter un blanc en portant les mêmes étapes que pour l'essai mais en omettant les morceaux de capsules en gélatine.

Le taux du lubrifiant est calculé comme suit :

$$\text{Lubrifiant (\%)} = \frac{P}{P'} \times 100 \text{ Norme : } \leq 0,5 \%$$

Avec, P : le poids du résidu

P' : le poids des morceaux de gélules.

#### IV.3.3.9. L'anhydride sulfureux :

Dans un erlen, introduire 20 gélules de poids total P(g) connu, dissoudre en chauffant au bain marie dans 10 mL de solution de NaOH (1 N), puis laisser refroidir. Ajouter environ 30 mL d'eau. Amener à un pH très acide en ajoutant de l'acide chlorhydrique dilué à 50 %. Ajouter, exactement, 10 mL de solution d'iode 0,01N et titrer l'excès d'iode à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium 0,01 N en présence d'empois d'amidon. A 1 mL consommé, de solution, correspond 0,00032 g d'anhydride sulfureux.

La teneur en anhydride sulfureux de l'échantillon analysée en gramme pour 1000 g de gélule calculée par la formule suivante :

$$\text{Taux d'anhydride sulfureux} = \frac{0,32 \times (10 - n)}{P} \quad (\text{Norme } \leq 1\%)$$

Avec, n : volume (en mL) de solution de thiosulfate de sodium 0,01N, à l'équivalence.

P : le poids de 20 gélules, exactement pesées, en grammes

#### IV.3.3.10. Cendres sulfuriques :

Chauffer un creuset en platine ou en silice, refroidir dans un dessiccateur sur du gel de silice et peser. Dans le creuset introduire 2g de gélules et peser. Chauffer doucement jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon. Laisser refroidir puis humidifier avec 2 à 3 ml d'acide sulfurique dilué.

Chauffer doucement jusqu'à disparition de fumées blanches puis calciner à  $500 \pm 25$  °C jusqu'à incinération complète du résidu.

Laisser refroidir le creuset dans le dessiccateur, peser à nouveau et calculer la masse du résidu.

Si la masse du résidu ainsi obtenu dépasse la limite indiquée, poursuivre la calcination comme précédemment jusqu'à obtention d'une masse constante.

$$\text{Cendres sulfuriques} = \frac{P_f - P_i}{P_v} \times 100$$

Avec,  $P_f$  : le poids final du creuset après calcination, en grammes

$P_i$  : le poids initial du creuset vide, en grammes

$P_v$  : le poids des gélules, introduit dans le creuset, en grammes

#### IV.3.4. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRODUIT SEMI FINI

##### IV.3.4.1. Caractères :

Aspect : gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur gris et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouges bruns, jaunes et blancs.

##### IV.3.4.2. Masse moyenne nette :

Peser 20 gélules pleines ( $M_p$ ) et déterminer leurs masses moyennes. Ouvrir les gélules puis les vider dans un verre de montre en évitant les pertes. Nettoyer les gélules une par une et les refermer. Peser les 20 gélules vides ( $M_v$ ). La masse nette des gélules est calculée comme suit :

$$M_N = M_p - M_v$$

Avec,  $M_N$ =la masse nette des gélules ;

$M_p$ =la masse des gélules pleines ;

$M_v$ =la masse des gélules vides ;

La masse moyenne nette «  $\bar{M}_N$  » est obtenue comme suit :  $\bar{M}_N = \frac{M_N}{20}$

##### IV.3.4.3. Uniformité de la masse

La masse individuelle de deux au plus de 20 unités peut s'écarter de 7,5 % de la masse moyenne nette ; mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 15%.

##### IV.3.4.4. DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF

Tous les essais visant à vérifier le dosage du principe actif effectué sur la matière première sont répétés pour les produits semi-finis.

### IV.3.5. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DE PRODUIT FINI

**IV.3.5.1. Caractère :** gélule à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur gris et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouges bruns, jaunes et blancs.

**IV.3.5.2. Masse moyenne :** l'essai est effectué sur 20 gélules, tel que décrit pour le produit semi-fini.

#### IV.3.5.3. Test de dissolution :

##### a. Dissolution du sulfate ferreux par UV /Visible :

##### Conditions opératoires :

-Appareillage : Dissolu test.

-Système : palette ;

-Vitesse : 100 tr /min.

-Milieu : 900 ml d'HCl à 0,01M

-Température :  $37 \pm 0,5$  °C

-Temps de dissolution : 3 heures

##### Procédure :

Placer une gélule, dans chaque vase de dissolution. Effectuer une dissolution pendant 3 heures. Prélever une quantité de chaque vase après la 1<sup>ère</sup> heure, la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> heure, puis effectuer une filtration. Prélever 2 mL de chaque filtrat dans des fioles séparées (de contenance 25 mL). Ajouter 5 mL de solution d'hydroxylamine hydrochloride (10%), laisser reposer pendant 10 minutes puis ajouter 10 mL de tampon Acétate pH =4,5 et mélanger. Ajouter 2mL de la solution d'O-phenanthroline, laisser reposer pendant 20 minutes, compléter ensuite à 25 mL avec de l'eau distillée. Mesurer l'absorbance de la solution obtenue à 515 nm. Calculer le taux de sulfate ferreux en comparaison avec la solution témoin (voir le dosage du sulfate ferreux). Le calcul de la dissolution au cours de la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> est effectué selon la relation suivante :

$$Dissolution\% = \frac{A_E \times M_T \times 900 \times 169,9 \times T_e}{A_T \times 250 \times 2 \times 392,14 \times 150}$$

Norme : Dissolution 1 : 25 - 60 %, 1<sup>ère</sup>

heure.

Dissolution 2 : 50 - 80 %, 2<sup>ème</sup> heure.

Dissolution 3 :  $\geq 70\%$  03<sup>ème</sup> heure.

$A_E$  : Absorbance de la solution à examiner

$A_T$  : Absorbance de la solution témoin

$M_T$  : Masse du témoin

$T_e$  : Titre de sulfate ferreux étalon de référence

**b. Dissolution de l'acide folique par HPLC** (*control effectué par le technicien du Labo*)

**Conditions opératoires :**

- *Appareillage* : Dissolutest ;
- *Système* : panier ;
- *Vitesse* : 100 trs /min ;
- *Milieu* : 500ml, tampon citrate 0,05M, pH= 6,0 ;
- *Température* :  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  ;
- *Temps de dissolution* : 1heure.

**Condition chromatographiques :**

- *Colonne* : Gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie ( $5\mu\text{m}$ ) ; C18
- *Dimensions de la colonne* : ( $l=250\text{mm}$ ,  $\phi=4,6\text{ mm}$ ) ;
- *Débit* : 1.0 mL/min ;
- *Détection* : UV à longueur d'onde  $\lambda=245\text{nm}$  ;
- *Volume d'injection* : 20  $\mu\text{L}$  ;
- *Phase mobile* : préparer un mélange de 96 volumes de potassium orthophosphate-dihydrogéné 0,05 M et 4 volumes d'acétonitrile et ajuster le pH à 6,0 avec NaOH 5 N. Filtrer et dégazer ;

**– Préparation du milieu de dissolution tampon citrate 0,05 M pH 6,0 :**

Dissoudre 9,126 g d'acide citrique monohydraté et 59,5 g de citrate de sodium dihydraté dans 5000 mL d'eau distillée. Ajuster le pH à 6 avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N ou une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N.

**– Préparation de la solution témoin :**

Peser exactement une quantité équivalente à 75 mg d'acide folique et les mettre dans une fiole de 100 mL, compléter avec du NaOH 0,1M à 100 mL. Diluer de 2 mL de cette solution dans une fiole de 100 mL et compléter avec le milieu de dissolution. Diluer 5mL de la solution obtenue dans une fiole de 50 mL et compléter avec le milieu de dissolution.



**– Procédure :**

Placer une gélule, dans chaque vase de dissolution. Procéder à la dissolution pendant 1 heure selon les conditions opératoires citées ci-dessus. Prélever 20 mL de chaque vase, filtrer puis injecter 20 µL de chaque filtrat.

$$Dissolution \% = \frac{S_E \times M_T \times 2 \times 5 \times 500 \times T_e}{S_T \times 100 \times 100 \times 50 \times \text{Dosage théorique de l'acide folique}}$$

Avec,

$S_E$  : Surface du pic de l'aide folique dans la solution à examiner

$S_T$  : Surface du pic de l'aide folique dans la solution témoin

$M_T$  : Masse du témoin

$T_e$  : Titre de l'acide folique en %

**IV.3.5.4. DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF**

Tous les essais visant à vérifier le dosage du principe actif effectué sur la matière première sont répétés pour les produits finis.

**3.6. Contrôle toxicologique :**

Cet essai permet de relever, par méthode biologique, la présence d'une ou plusieurs anomalies de natures variées du produit. Il est réalisé pour toutes les formes de produits finis (comprimé ; solutions buvables en ampoules ; gélules) issues du site de production de Gué de Constantine. Pour ce :

1. Des souris albinos de même sexe et ayant un poids compris entre 17 à 24 g sont mis en diète pendant 24 heures.
2. Une dose du produit est administrée par voie intra gastrique (voie orale) aux souris. Cette dose est relativement élevée par rapport à la dose thérapeutique afin de déceler une éventuelle toxicité due aux substances, surajoutées accidentellement pendant la fabrication.

Les conditions de cet essai ainsi que son interprétation sont résumées dans les tableaux IV.5, IV.6., respectivement.

**Tableau IV.5.** Conditions opératoires du contrôle toxicologique selon la Pharmacopée européenne 2017, 9<sup>ème</sup> édition .

Produits	Dosage du produit	Les étapes du test		
		Dose administrée	Protocole de contrôle	Durée d'observation
ZANITRA plus <sup>R</sup> (sulfate ferreux – acide folique)	150 mg 0,5 mg	375 mg /kg 1,25 mg/kg	Faire dissoudre une gélule dans 10 mL d'eau distillée. Le bêcher est maintenu dans un bain-marie à 37 °C. Administer 0,5 mL/souris	48H

**Tableau IV.6.**Interprétation résultats du contrôle toxicologique

nombre d'essai	Nombre de souris	Satisfait à l'essai	Ne satisfait pas à l'essai
1 <sup>er</sup> essai	5 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
2 <sup>eme</sup> essai	10 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité
3 <sup>eme</sup> essai	15 souris	Aucune mortalité	Au moins une mortalité

## V.1. RESULTATS DU CONTROLE DE LA MATIERE PREMIERE

### V.1.1. DOSAGE DU PRINCIPE ACTIF :

Les résultats obtenus du contrôle physico- chimique du principe actif sont les suivants :

#### V.1.1. 1. Dosage du Sulfate ferreux

Les résultats des absorbances pour le dosage du sulfate ferreux sont regroupés dans le tableau V.2.

**Tableau V.1.** Absorbance des UV-visibles des échantillons (dosage sulfate ferreux)

Réactif /échantillons	Blanc	Essai	Témoin
Absorbance	/	0,609	0,550

Avec, Masse de l'échantillon d'essai  $M_{Ech} = 160,4$  mg.

Masse de l'échantillon témoin  $M_T = 124,5$  mg.

Masse moyenne nette  $\bar{M}_n = 440,3$  mg

#### *Calcul du dosage du Sulfate ferreux*

$$\text{Dosage} = \frac{0,609 \times 124,5 \times 169,9 \times 440,3 \times 1,001}{0,550 \times 160,4 \times 392,14} = \mathbf{164,11 \text{ mg}}$$

#### V.1.1. 2. Dosage Acide folique :

Les résultats des absorbances issus des différents échantillons, pour le dosage de l'acide folique sont regroupés dans le tableau V.1.

**Tableau V.2.** Absorbance des UV-visibles des échantillons (dosage acide folique)

Réactif /échantillons	Essai HCL blanc	Témoin blanc	Essai blanc	Témoin	Essai
Absorbance	0,002	0,001	0,023	0,194	0,209

Avec,

Masse de l'échantillon d'essai  $M_{Ech} = 8785,6$  mg.

Masse de l'échantillon témoin  $M_T = 092,53$  mg.

Masse moyenne nette  $\bar{M}_n = 440,3$  mg

#### *a. Calcul des absorbances des échantillons : essai et témoin*

$$Abs\ Essai = Abs\ Essai - Abs\ \acute{e}ssai\ blanc - Abs\ HCl\ Blanc$$

$$Abs\ Essai = 0,23 - 0,023 - 0,002 = \mathbf{0,205\ nm}$$

$$Abs\ Temoi\grave{n} = Abs\ Temoi\grave{n} - Abs\ \acute{e}ssai\ blanc - Abs\ HCl\ Blanc$$

$$Abs\ Temoi\grave{n} = 0,194 - 0,023 - 0,002 = \mathbf{0,169\ nm}$$

### b. Calcul du dosage de l'acide folique

$$Dosage = \frac{0,205 \times 92,53 \times 5 \times 5 \times 100 \times 50 \times 440,39}{0,169 \times 8785,6 \times 100 \times 50 \times 5} \times 1,001 = \mathbf{0,56\ mg}$$

Les résultats ainsi trouvés correspondent aux normes de vérification européennes (9<sup>e</sup> édition, 2017), tableau V.3.

**Tableau V.3.** Tableau vérificatif des résultats.

Test	Lecture	Norme	Résultats
Aspect	Pellet rouge bruns, jaunes et blancs	Pellet rouge bruns, jaunes et blancs	Conforme
Dosage du sulfate ferreux	164,11mg	135 -165 mg	Conforme
Dosage de l'acide folique	0,56 mg	0,45 -0,75 mg	Conforme

## V.1.2. CONTROLE QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DES GELULES SANS EXCIPIENT

### V.1.2.1. Masse moyenne

La masse moyenne des gélules vides a été trouvée égale à **74,79 mg**. Cette valeur correspond à la taille 1.

### V.1.2.2. Calcul de la perte à la dessiccation (%)

Le pourcentage de perte à la dessiccation a été trouvé égal à **14,75 %**.

$M_s$ : 0,1594 (Masse sèche)

$M_h$ : 1,0801 (Masse humide)

### V.1.2.3. Temps de désagrégation

Le temps de désagrégation a été trouvé **12,30 minutes**.

### V.1.2.4. Calcul du lubrifiant (%)

Le pourcentage en lubrifiant a été calculé,  $Lubrifiant\ (\%) = \frac{P}{P'} \times 100 = \mathbf{0,025\ \%}$

P : 0,02523 mg (poids du résidu)

P' : 100,9213 mg (poids des morceaux de gélules)

#### V.1.2.5.Cendres sulfuriques

Le pourcentage des cendres sulfuriques a été trouvé égal à **1,735 %**.

M<sub>s</sub>: 2,025 (Masse sèche)

M<sub>h</sub>: 2,0609 (Masse humide)

#### V.1.2.6.Anhydride de sulfureux

Le taux de l'anhydride sulfureux a été trouvé égal à **0,35 %**.

$$\text{Taux d'anhydride sulfureux} = \frac{0,32 \times (10 - n)}{P} = 0,35\%$$

Avec, n : 8,3 mL (volume de solution de thiosulfate, à l'équivalence).

P : 1,5488 g (poids de 20 gélules, exactement pesées)

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur les gélules sans principe actif ainsi que les valeurs normalisées correspondantes sont récapitulés dans le tableau V.4.

**Tableau V.4.** Résultats des tests effectués sur l'excipient (gélules vides), matière première.

Test	Lecture	Norme	Résultat
Aspect	Gélule en gélatine dure de taille "1" à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur grise et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche	Gélule en gélatine dure de taille "1" à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur grise et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche.	conforme
Essai odeur	les gélules ne développent aucune odeur étrangère	les gélules ne développent aucune odeur étrangère	Conforme
masse moyenne (mg)	74,79	[70,7 - 81,3]	Conforme
Perte à la dessiccation (%)	14,75	[13,0 - 16,0]	Conforme
Test de désagrégation (min)	12,30	≤15	Conforme
Lubrifiant(%)	0,025	≤ 0,5	Conforme
Cendre sulfurique (%)	1,735	≤ 7,0	Conforme

l'anhydride de sulfureux (%)	0,35	≤ 1,0	Conforme
------------------------------	------	-------	----------

Le dosage des principes actifs (sulfate ferreux et acide folique) a confirmé la régularisation de leurs teneurs dans la matière première ce qui confirme la qualité des principes actifs de ZANITRA PLUS<sup>R</sup>.

L'étude d'aspect de l'excipient (gélules) a donné des résultats satisfaisant quant à la certification normalisée, car les pellets rouges-bruns, jaunes et blancs sont conformes à la description établie dans la pharmacopée européenne, 2017.

Concernant les tests : odeur, poids moyen, perte à la dessiccation, temps de désagrégation et taux de lubrification, les résultats obtenus sont également conformes aux normes de conformité de la pharmacopée européenne.

## V.2. RESULTATS DU CONTROLE PHYSICO- CHIMIQUE PRODUIT SEMI-FINI

### V.2.1. MASSE MOYENNE NETTE

La masse moyenne nette a été trouvée égale à **435,62 mg**

$$\bar{M}_N = \frac{M_N}{20}$$

$M_N$  : 8712,5 mg (masse nette de 20 gélules)

### V.2.2. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS

#### V.2.2.1. Dosage de sulfate ferreux

Les résultats des absorbances concernant le dosage de sulfate ferreux sont dressés dans le tableau V.5 Le dosage du sulfate ferreux a été calculé comme précédemment et est trouvé égal **163, 93 mg**.

**Tableau V.5.** Absorbance des UV-visibles des échantillons semi-fini (dosage sulfate ferreux)

Réactif /échantillons	Blanc	Essai	Témoin
Absorbance	/	0,615	0,55

Masse de l'échantillon d'essai  $M_{Ech}$  = 160,6 mg.

Masse de l'échantillon témoin  $M_T$  = 124,4 mg.

Masse moyenne nette  $\bar{M}_n$  = 437 mg

#### V.2.2.2. Dosage de l'acide folique

Le dosage de l'acide folique a été calculé comme précédemment et est trouvé égal **0,526 mg**, Annexes (A).

Les résultats obtenus des différents essais effectués sur le produit semi-fini, ainsi que les valeurs normalisées correspondantes sont récapitulés dans le tableau V.6.

L'étude de l'aspect du produit en cours de fabrication a montré qu'il s'agit de gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur gris et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouges-bruns, jaunes et blanc, comme décrit dans la pharmacopée européenne 2017.

Les résultats de la masse moyenne nette et l'uniformité de masse sont dans les normes de conformité, comme indiqué par la pharmacopée européenne 2017.

Le dosage des principes actifs, acide folique et sulfate ferreux, a confirmé leurs teneurs certifiées dans le produit en cours de fabrication ce qui confirmant ainsi la qualité des principes actifs de ZANITRA PLUS.

**Tableau V.6.** Résultats des tests effectués sur le produit semi-fini

Test		Lecture	Norme	Résultats
<b>Aspect</b>		Gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur grise et tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouge-bruns, jaunes et blanches.	Gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur gris et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouges bruns, jaunes et blancs	Conforme
<b>masse moyenne nette</b> [mg]		435,62.	[422 – 488]	Conforme
<b>Uniformité de masse</b> [%]		Pas plus de (02) unité à $\pm 7,5\%$ et aucune unité $\pm 15\%$ .	$\bar{M}_N \pm 7\%$ .	Conforme.
<b>Dosage</b>	Sulfate ferreux [mg]	163,93	[135- 165]	Conforme
	Acide folique [mg]	0,526	[0,45 – 0,75]	Conforme

### V.3. RESULTATS DU CONTROLE PHYSICO-CHEMIQUE DU PRODUIT FINI :

#### V.3.1. DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS

##### V.3.1. 1. Dosage du sulfate ferreux

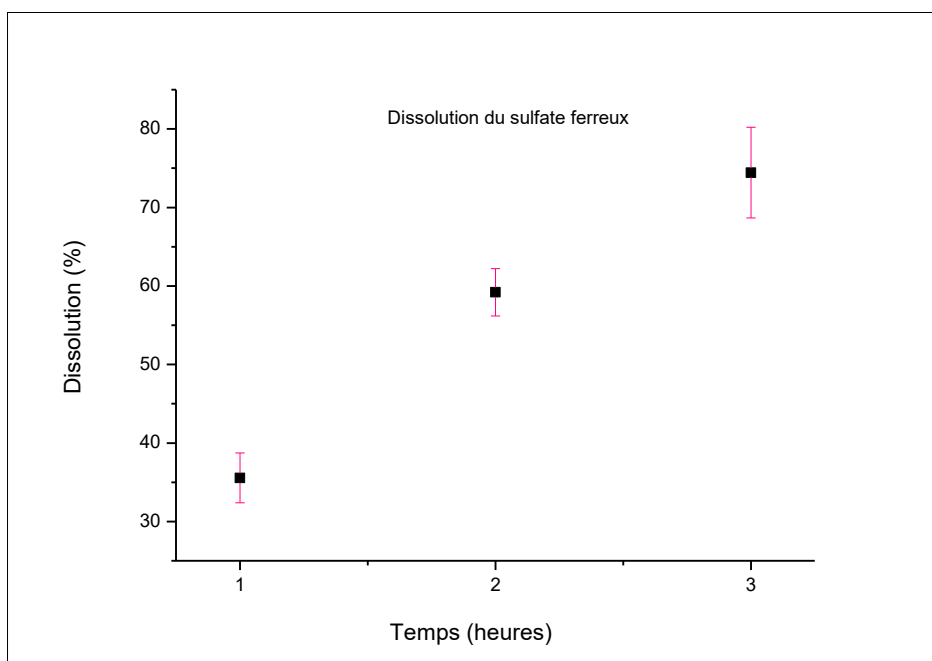
Le dosage du sulfate ferreux a été calculé comme précédemment et est trouvé égal **162,54 mg**, Annexe (B)

##### V.3.1. 2. Dosage de l'acide folique

Le dosage de l'acide folique a été calculé comme précédemment et est trouvé égal **0,50 mg**, Annexes (C).

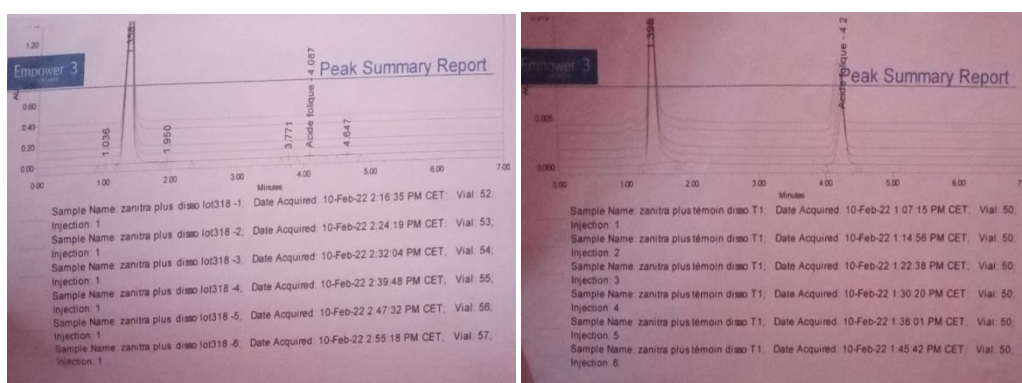
#### V.3.2. DISSOLUTION

La dissolution du sulfate ferreux après la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> heure est représentée dans la figure V.1. On remarque que le pourcentage de dissolution augmente avec le temps et atteint **75 %** après 3 heures. Quant à l'acide folique, sa dissolution est très rapide. Déterminée par HPL, figure V.2, elle atteint **124%** après 1 heure de dissolution.



**Figure V.1.** Dissolution du sulfate ferreux dans les trois premières heures.





**Figure V.2.** Courbes HPLC issues de la dissolution de l'acide folique, dans 1 heure.

Les résultats obtenus de l'étude d'aspect du produit fini, récapitulés dans le tableau V.7, sont conformes à la pharmacopée européenne (2017), gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur gris et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouges-bruns, jaunes et blancs. Le dosage du sulfate ferreux et de l'acide folique ainsi que leurs dissolutions sont conformes, également, aux normes européennes et donc y est la qualité des principes actifs de ZANITRA PLUS<sup>R</sup>.

**Tableau V.7.** Résultats du contrôle physico-chimique du produit fini

Test	Lecture	Norme	Résultats	
Aspect	Gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur gris et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplies de pellets rouge bruns, jaunes et blancs.	Gélules à corps transparent portant l'inscription ZANITRA PLUS de couleur grise et la tête rouge opaque portant le logos SAIDAL de couleur blanche remplis de pellets rouges bruns, jaune et blancs.	Conforme	
Masse moyenne [mg]	516 mg	[496 – 526]	conforme	
Dissolution [%]	sulfate ferreux	1H : 35,56	[25-60]	Conforme
		2H : 59,21	[50 – 80]	
		3H : 74,44	≥ 70	
	Acide folique	1H : 124	≥ 75	Conforme
Dosage [mg]	Sulfate ferreux	163,47	[135 - 165]	Conforme
	Acide folique	0,5	[0,4 - 0,75]	

#### V.4. RESULTAT DU CONTROLE TOXICOLOGIQUE

Les résultats du contrôle toxicologique du produit fini sont représentés dans le tableau V.8.

L'absence de mortalité chez les souris ainsi que leur état normal indiquent qu'il n'existe pas d'impuretés dans la matière première. Il n'y a non plus pas d'addition accidentelle ou criminelle d'un autre principe actif ou d'un élément toxique. Cela témoigne que les conditions de fabrications ont été strictement respectées, permettant ainsi d'obtenir un produit fini satisfaisant et conforme aux normes préconisées par la pharmacopée (2017, 9<sup>ème</sup> édition).

**Tableau V.8.** Résultats du contrôle qualité toxicologique du produit fini ZANITRA PLUS

Norme	Résultat	Etat
Absence d'anomalie et de mortalité.	Absence d'anomalie et de mortalité.	Conforme

## CONCLUSION GENERALE

A travers ce travail, nous élaboré un contrôle de qualité d'un médicament générique sous forme de gélules. Il s'agit de ZANITRA PLUS<sup>R</sup>. Dans le but de garantir la conformité du médicament et des substances qui le constituent selon les normes de la pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition ,2017), nous avons fait des tests sur la qualité physico-chimique et toxicologique de la matière première, produit semi-fini et produit fini.

L'étude de caractérisation physico-chimique des principes actifs (sulfate ferreux et acide folique) a montré que leurs aspects sont conformes aux normes. Le dosage par UV/visible a confirmé leurs identifications et leurs puretés, et ce à différents stages de production.

La caractérisation de la gélatine et du dioxyde de titane dans les gélules sans principe actif ainsi que le test d'odeur et le test de désagrégation révèlent que l'excipient est pur.

Le produit fini issu de la matière première contrôlée présente des propriétés physico-chimiques qui obéissent aux normes de la Pharmacopée Européenne : aspect, masse moyenne, masse nette, uniformité de masse et un temps de dissolution rapide, ce qui approuve la libération du principe actif. Aussi, le dosage des principes actifs montre que la teneur de ZANITRA PLUS<sup>R</sup> 150 /0,5 mg en PA est conforme aux normes de la PE et confirment aussi l'absence de toute impureté.

Sur le plan toxicologique, le test d'innocuité sur le produit fini n'a révélé aucune mortalité sur les souris étudiées.

L'ensemble des analyses et divers contrôles effectués révèlent la conformité de ZANITRA PLUS<sup>R</sup>, un médicament générique sous forme de gélules qui répond à tous les critères qualité d'efficacité et de sécurité.

## Références bibliographiques

- [1] Organisation Mondiale de la Santé, Bureau Régional de la Méditerranée Orientale.
- [2] les cours de spécialité pharmacie industrielle 5<sup>ème</sup> DrKAARAR.M.N) ,faculté de médecine-Stif-Département de Pharmacie.
- [3] <https://www.saidalgroup.dz/>.
- [4] superprof <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/cours-ps-1/2nde-ps-1/combinaison-molecules-soin.html?msclkid=714ba0cfcf0511ec994d6c7968a5534f>
- [5] Husson H. (2011).Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique, académie nationale de pharmacie.
- [6] Chast F. (2016). Médicaments en 100 questions ; taillandier.)
- [7] Ansm. (2016).Le code de la santé publique article l. 5121-15.)
- [8] Anonyme 3: 2013. Drogues & Médicaments.
- [9] Anonyme 4:O .Nadine, GH Charles, F.Jean. Généralités sur les médicaments.
- [10] R. TURPIN et H. VELU, livre « thérapeutique antibiotique ».
- [11]<https://www.resolutionsante.com/>
- [12] <https://spiegato.com/fr/que-sont-les-medicaments-antiviraux-2020>
- [13] le médicament générique, **applicables aux Procédures scientifiques et techniques de développement, Bonnes Pratiques de laboratoires essai des produits chimiques, texte du G.I.P.C décret 90-206 du 7 mars, 1990.Journal officiel de la République française.**
- [14] livre : le médicament, **ACDEMIE DES SCIENCES**rst n°3- mares 2000.Page :215-216.
- [15] La notice de médicament **ZANITRA PLUS**.
- [16] )RDS, ressources humaines Inc. Formation aux normes ISO dans les entreprises de services (Notion de qualité
- [17]Holloway.K. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique. 2004)(LANET J.
- [18] Bourrin,M, et Jolliet, P, 1999.Pharmacologie générale pratique. Edition Ellipses.Paris. Pp :98-119.
- [19]Système d'assurance de qualité dans l'industrie des médicaments. Contribution à leur conception, organisation, vérification. Université de Lille II, Faculté de pharmacie, département galénique, 1985, thèse de doctorat des sciences).
- [20]Pharmacopée européenne addendum, 2001, Page 191.

[21] UEMOA. Ouagadougou. Les annexes au règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etatsmembres de l'UEMOA. Annexes au règlement N° 06 2010 CM UEMOA, octobre 2010. Ouagadougou : UEMOA, 2010 ; 20 ; 23p.

## ANNEXE A :

**Tableau A.** Absorbance des UV-visibles des échantillons du produit semi-fini (dosage

Réactif /échantillons	Essai HCL blanc	Témoin blanc	Essai blanc	Témoin	Essai
Absorbance	0,002	0,001	0,023	0,213	0,239

Avec,

Masse de l'échantillon d'essai  $M_{Ech} = 8785,6$  mg.

Masse de l'échantillon témoin  $M_T = 092,53$  mg.

Masse moyenne nette  $\bar{M}_n = 440,3$  mg

### A.1. Calcul des absorbances des échantillons : essai et témoin

$Abs_{Essai} = Abs_{Essai} - Abs_{essai\ blanc} - Abs_{HCl\ Blanc}$

$Abs_{Essai} = 0,239 - 0,023 - 0,002 = \mathbf{0,214\ nm}$

$Abs_{Témoin} = Abs_{Témoin} - Abs_{essai\ blanc} - Abs_{HCl\ Blanc}$

$Abs_{Témoin} = 0,213 - 0,023 - 0,002 = \mathbf{0,188\ nm}$

### A.2. Calcul du dosage de l'acide folique

$$Dosage = \frac{Abs_{SE} \times M_T \times 5 \times 5 \times 100 \times 50 \times \bar{M}_n}{Abs_{ST} \times M_E \times 100 \times 50 \times 50 \times 5} \times PT$$

$$Dosage = \frac{0,214 \times 92,35 \times 5 \times 5 \times 100 \times 50 \times 437}{0,188 \times 8732,7 \times 100 \times 50 \times 50 \times 5} \times 1,001 = 0,526\ mg$$

## ANNEXE B

**Tableau B.** Absorbance des UV-visibles du produit fini (dosage sulfate ferreux)

Réactif /échantillons	Blanc	Essai	Témoin
Absorbance	/	0,615	0,555

Masse de l'échantillon d'essai  $M_{Ech} = 160,7$  mg.

Masse de l'échantillon témoin  $M_T = 124,5$  mg.

Dosage sulfate ferreux :

$$Dosage = \frac{Abs_{SE} \times M_T \times 169,9 \times \bar{M}_n \times PT}{Abs_{ST} \times M_E \times 392,14}$$

$$Dosage = \frac{0,615 \times 124,5 \times 169,9}{0,555 \times 160,7 \times 392,14} \times 437 = 162,54$$

## ANNEXE C

**Tableau C.** Absorbance des UV-visibles du produit fini (dosage acide folique)

Réactif /échantillons	Essai HCL blanc	Témoin blanc	Essai blanc	Témoin	Essai
Absorbance	0,002	0,001	0,023	0,206	0,22

Avec,

Masse de l'échantillon d'essai  $M_{Ech} = 8715,6$  mg.

Masse de l'échantillon témoin  $M_T = 92,35$  mg.

Masse moyenne nette  $\bar{M}_n = 435,29$  mg

### **C 1. Calcul des absorbances des échantillons : essai et témoin**

$Abs\ Essai = Abs\ Essai - Abs\ \acute{e}ssai\ blanc - Abs\ HCl\ Blanc$

$Abs\ Essai = 0,22 - 0,023 - 0,002 = \mathbf{0,195\ nm}$

$Abs\ Témoin = Abs\ Témoin - Abs\ \acute{e}ssai\ blanc - Abs\ HCl\ Blanc$

$Abs\ Témoin = 0,206 - 0,023 - 0,002 = \mathbf{0,181\ nm}$

### **C 2. Calcul du dosage de l'acide folique**

$$\text{Dosage} = \frac{Abs_{SE} \times M_T \times 5 \times 5 \times 100 \times 50 \times \bar{M}_n}{Abs_{ST} \times M_E \times 100 \times 50 \times 50 \times 5} \times PT$$

$$\text{Dosage} = \frac{0,195 \times 92,35 \times 5 \times 5 \times 100 \times 50 \times 435,29}{0,181 \times 8715,6 \times 100 \times 50 \times 50 \times 5} \times 1,001 = 0,50\ mg$$

## ANNEXE D

**Tableau D.1.** Dissolution de sulfate ferreux 1H

abs E	abs std	Pestd (mg)	Taux de diss %
0,315	0,589	125,3	34,84
0,291	0,589	125,3	32,19
0,31	0,589	125,3	34,29
0,365	0,589	125,3	40,37
0,3	0,589	125,3	33,18
0,348	0,589	125,3	38,49
		Moyenne	35,56

**Tableau D.2.** Dissolution de sulfate ferreux 2H

abs E	abs std	PeStd (mg)	Taux de diss (%)
0,53	0,589	125,3	58,62
0,544	0,589	125,3	60,17
0,518	0,589	125,3	57,29
0,584	0,589	125,3	64,59
0,505	0,589	125,3	55,85
0,531	0,589	125,3	58,73
		Moyenne	59,21

**Tableau D.3.** Dissolution de sulfate ferreux 3H

abs E	abs std	Pestd (mg)	Taux de diss(%)
0,73	0,589	125,3	80,74
0,609	0,589	125,3	67,36
0,646	0,589	125,3	71,45
0,725	0,589	125,3	80,19
0,627	0,589	125,3	69,35
0,701	0,589	125,3	77,53
		Moyenne	74,44

**Tableau D.4.** Dissolution de l'aide folique

				Taux de diss(%)
46242,8	75,3	0,53	100,1	116,5
46242,8	75,3	0,53	100,1	124,5
46242,8	75,3	0,53	100,1	124,5
46242,8	75,3	0,53	100,1	124,9
46242,8	75,3	0,53	100,1	126,5
46242,8	75,3	0,53	100,1	127
			Moyenne	124



