

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Université Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Appliquée

قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle (BAC)

Intitulé :

Contrôle qualité physico-chimique d'Idéos 500 mg /400 UI

Date de soutenance le 22/ 06/ 2022

Présenté par :

BADACHE Chourouk

et

DJERAFI Nesrine

Devant le jury :

Président : **Dr. GHEBOUDJ Ouissem**

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : **Dr. CHERFIA Radia**

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examineur : **Dr. ADJEROUD Moussa**

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire 2021 - 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Université Frères Mentouri Constantine I

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Appliquée

قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Professionnel

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Bio-industrie, Analyse et Contrôle (BAC)

Intitulé :

Contrôle qualité physico-chimique d'Idéos 500 mg /400 UI

Date de soutenance le 22/ 06/ 2022

Présenté par :

BADACHE Chourouk

et

DJERAFI Nesrine

Devant le jury :

Président : **Dr. GHEBOUDJ Ouissem**

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Rapporteur : **Dr. CHERFIA Radia**

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Examineur : **Dr. ADJEROUD Moussa**

M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année universitaire 2021 - 2022

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH**, le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

A notre enseignante et encadreur **Dr. CHERFIA Radia** ; Maître de Conférences B au département de Biologie Appliquée, Faculté des SNV, Université Frères Mentouri Constantine 1, nous sommes très heureux d'exprimer nos reconnaissances et nos profondes gratitudee pour tous les efforts, qui nous permettent de structurer et d'améliorer le travail.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury : **Dr. ADJEROUD Moussa** et **Dr. GHERBOUDJ Ouissem** pour avoir les acceptés d'examiner ce modeste travail avec bienveillance et d'avoir été d'une grande patience.

A notre chef de département **Pr. KACEM CHAUCHE Noredine**, sa compétence, son expérience et sa conscience professionnelle ont permis l'accomplissement de ces deux années de master dans les meilleures conditions. Nous profitons l'occasion de vous exprimer nos sincères remerciements.

Nous adressons nos remerciements à toutes les personnes de laboratoire Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC) et à sa tête **Mr. ZFIZEF Abd Allah**, **Mm. ATMANI Kaouter**, **BADAOUI Charaf Eddine**, **ABADLI Hossem Mouloud**, **MESRANE Hafida** et **BOUHELESSA Abd Allah** pour l'excellent accueil, les précieux conseils avisés et ses aides durant toute la période du stage.

Dédicaces

C'est avec une très grande émotion et un immense plaisir que je dédie ce modeste travail :

A ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage afin que je puisse accomplir toute mes années d'étude.

A mon adorable père : Zoubir.

A ma très chère mère : Fadila pour leurs sacrifices, fatigue, soutien continu dans la joie et la peine.

A mes sœurs adorées : Fadia, Rahma et Nour Alyakine source de joie, espoir et bonheur je leurs souhaite plus de succès.

A ma grand-mère : Akila.

A mon grand-père : Abd Alhamid.

A l'âme de ma grand-mère Khadoudja et grand père Amar.

A toutes mes tantes Nadjiba, Wahiba et surtout Naziha ma deuxième mère, que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A toute la famille Djerafi surtout mon oncle Ismail et sa chère famille.

A toute la famille Boucenna.

A tous mes ami (e) s que j'aime.

A Toute l'équipe d'UPC.

Un grand merci à vous tous pour votre amour et grand soutien et je demande à Dieu de les protéger tous pour moi.

Djerafi Nesrine...

Dédicaces

À Ma mère Aziza, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

À Mon père Abd Almadjid, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices.

Mes frères Mohamed Islam et Salah Eddine pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

Badache Chourouk...

Table des matières

Table des matières

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction	1
I- Synthèse Bibliographique	5
I.1- Médicament	5
I.2- Composition d'un médicament	5
I.2.1- Principe actif	5
I.2.2- Excipients	6
I.3- Origines des médicaments “ principes actifs”	7
I.3.1- Origine naturelle	7
I.3.2- Origine synthétique (biotechnologique)	9
I.4- Dénomination des médicaments	9
I.4.1- Nom chimique	9
I.4.2- Dénomination Commune Internationale (DCI)	9
I.4.3- Nom commercial.....	10
I.5- Différents types de médicament	10
I.5.1- Médicaments génériques	10
I.5.2- Médicaments princeps.....	10
I.6- Formes pharmaceutiques	10
I.6.1- Voies d'administration et formes pharmaceutiques des médicaments	10
I.6.1.1- Formes destinées à la voie orale.....	11
I.6.1.2- Formes orales sèches	11
I.6.2- Comprimés.....	11
I.6.2.1- Avantages et inconvénients des comprimés	11
I.6.2.2- Comprimés destinés à la voie orale.....	12
I.6.2.3- Comprimés enrobés.....	12
I.6.2.4- Comprimés non enrobés.....	12
I.6.2.5- Procédé de fabrication des comprimés.....	13

I.7- Présentation de l'Idéos 500 mg /400 UI	13
I.7.1- Cas d'utilisation de l'Idéos 500 mg/400 UI.....	14
I.7.2- Effets secondaires éventuels de l'Idéos 500 mg/400 UI	14
I.7.3- Composition de l'Idéos500 mg/400 UI.....	14
I.8- Définition des principes actifs d'Idéos 500 mg/400 UI	15
I.8.1- Vitamine D.	15
I.8.2- Calcium	16
I.8.3- Propriétés pharmacologiques.....	16
I.8.4- Propriétés pharmacocinétiques	17
I.9- Qualité	17
I.9.1- Contrôle qualité.....	17
I.9.2- Assurance qualité.....	18
I.9.3- Bonnes pratiques de fabrication BPF	18
I.9.4- Référence de qualité.....	18
I.9.5- Autorisation de mise sur le marché.....	19
I.10- Présentation de la société Union Pharmaceutique Constantinoise (lieu de stage).....	19
II- Matériels et méthodes	22
II.1- Contrôle du produit fini « Idéos 500 mg/400 UI ».....	22
II.1.1- Echantillonnage.....	22
II.1.2- Caractères organoleptiques	22
II.1.3- Uniformité de masse.....	22
II.1.4- Masse moyenne (Mm).....	23
II.1.5- Test de friabilité	23
II.1.6- Test de dureté (Dr)	24
II.1.7- Analyses de Vitamine D3	25
II.1.7.1- Dissolution.....	26
II.1.7.2- Dosage.....	27
II.1.7.3- Essai d'uniformité de teneur (UT).....	28
II.1.8- Analyses de calcium	29
II.1.8.1- Dissolution.....	30

II.1.8.2- Dosage.....	32
III- Résultats et interprétations	34
III.1- Caractères organoleptiques.....	34
III.2- Test d'uniformité de masse.....	35
III.3- Masse moyenne.....	36
III.4- Test de dureté.....	36
III.5- Test de friabilité.....	37
III.6- Calcium.....	38
III.6.1- Dissolution.....	38
III.6.2- Dosage.....	39
III.7- Vitamine D3	40
III.7.1- Dissolution.....	40
III.7.2- Uniformité de teneur.....	41
III.7.3- Dosage	45
IV- Conclusion et perspectives	47
V- Références bibliographiques	48

Résumé

ملخص

Abstract

Annexes

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
Tableau 01	Propriétés du principe actif qu'il faut connaître avant d'aborder une formulation.	6
Tableau 02	Principales voies d'administration des médicaments et formes galéniques correspondantes.	11
Tableau 03	Avantages et inconvénients des comprimés.	12
Tableau 04	Composition de l'Idéos 500 mg/400 UI.	15
Tableau 05	Propriétés pharmacocinétiques de calcium et de vitamine D3.	17
Tableau 06	Différentes activités et objectifs de chaque unité du laboratoire pharmaceutique.	20
Tableau 07	Critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse des comprimés non enrobés.	23
Tableau 08	Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés d'Idéos 500 mg/ 400 UI.	23
Tableau 09	Solution témoin de dissolution de calcium (stable une année).	31
Tableau 10	Solution témoin de dosage de calcium (stable une année).	32
Tableau 11	Masse individuelle des 20 comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI pesée pour l'essai d'uniformité de masse.	35
Tableau 12	Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI.	35
Tableau 13	Masse moyenne des 20 comprimés des échantillons collectés d'Idéos 500 mg/400 UI d'un lot 75526.	36
Tableau 14	Dureté ou résistance à la rupture de 10 comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI.	36
Tableau 15	Masse totale, perte de masse et pourcentage des 10 comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI avant et après le test de friabilité.	37
Tableau 16	Données sur les solutions témoin et examinée utilisées pour le test de dissolution de calcium.	38
Tableau 17	Données sur les solutions témoin et examinée utilisées pour le dosage de calcium.	39
Tableau 18	Données sur la solution témoin de référence utilisée pour le test de dissolution de la vitamine D3.	40
Tableau 19	Données sur la solution examinée utilisée pour le test de dissolution de la vitamine D3.	41

Tableau 20	Données sur la solution témoin de vitamine D3 de référence utilisée pour le dosage et le test d'uniformité de teneur.	42
Tableau 21	Résultats du test d'uniformité de teneur de la vitamine D3 dans les comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI.	43
Tableau 22	Résultats de dosage de la vitamine D3 dans les comprimés d'Idéos 500 mg/ 400 UI.	45

Liste des figures

N°	Titre	Page
Figure 01	Composition de médicament.	5
Figure 02	Exemples des principes actifs d'origine minérale : plomb (A) et mercure (B).	7
Figure 03	Exemples d'alcaloïdes d'origine végétale.	8
Figure 04	Exemples des composés phénoliques d'origine végétale.	8
Figure 05	Structure des substances de substrats et produits de biotransformation par <i>Penicillium notatum</i> .	9
Figure 06	Fabrication des comprimés (différentes possibilités).	13
Figure 07	Idéos 500 mg/400 UI.	14
Figure 08	Structure des vitamines D2 et D3.	15
Figure 09	Société Union Pharmaceutique Constantinoise.	19
Figure 10	Unité de contrôle de la qualité.	21
Figure 11	Principe de fonctionnement de la CLHP.	25
Figure 12	Schéma d'une spectrométrie d'absorption atomique de flamme.	30
Figure 13	Comprimé d'Idéos 500 mg/400 UI.	34
Figure 14	Chromatogramme de dissolution du standard ; VitD3 (STD).	40
Figure 15	Chromatogramme de dissolution de l'essai (VitD3).	41
Figure 16	Chromatogramme de la solution témoin de référence pour le dosage et uniformité de teneur de la vitamine D3.	42
Figure 17	Chromatogramme de résultats du test d'uniformité de teneur (E1) de la vitD3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400 UI.	44
Figure 18	Chromatogramme des résultats du dosage de la vitamine D3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400 UI.	45

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication.
CLHP	Chromatographie en phase Liquide Haute Performance.
Cp	Comprimé.
Dr	Dureté.
EP	Eau Purifiée.
EtOH	Ethanol.
HCl	Acide chlorhydrique.
ISO	International Organisation of Standardisation.
CL	Chromatographie en phase Liquide.
Max	Maximum.
Min	Minimum.
Mm	Masse moyenne.
Mt	Masse théorique.
PA	Principe Actif.
Pf	Poids final.
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne.
Pi	Poids initial.
Pm	Pertemoyenne.
R et D	Recherche et Développement.
SAA	Spectrométrie d'Absorption Atomique.
UI	Unité Internationale.
UPC	Union Pharmaceutique Constantinoise.
UT	Uniformité de Teneur.
VitD3	Vitamine D3.

Introduction

Introduction

Depuis des temps immémoriaux, l'homme utilise des plantes et diverses substances pour se soigner. Dès l'Antiquité, des savants, tels qu'Imhotep en Égypte ou Hippocrate en Grèce, ont mené des travaux afin de nommer les pathologies et de répertorier les thérapeutiques connues (**Naty-Daoufin, 2020**) et à partir du XXe siècle, le médicament a pris une nouvelle forme grâce à de l'intervention de la chimie synthétique est cela signifie la fabrication industrielle ; réglementé et inséré dans un réseau de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, administrateurs), ce nouveau médicament a largement remplacé les remèdes traditionnels et s'est disséminé – sous cette même forme – dans le monde entier. Dans les pays industrialisés, le médicament moderne a supplanté les anciens produits dévolus au soin, en particulier ceux qui circulaient de manière informelle au sein des communautés locales ou des familles (**Simon, 2014**).

Le médicament est également un produit qui résulte d'un long et coûteux processus de recherche et développement (R et D). Pour cela, généralement sur 10 000 molécules criblées, 100 seulement sont testées pour aboutir à dix médicaments candidats, dont un seul est finalement commercialisé. En outre, ce processus de R et D peut durer jusqu'à dix ans et il est suivi par une phase administrative pouvant aller jusqu'à trois ans, pour aboutir à un coût total de mise au point du médicament atteignant aujourd'hui près de 800 millions d'euros en moyenne. En d'autres termes, ces activités de R et D sont caractérisées par la soumission à des normes et à des procédures uniques et contraignantes (**Goethals et Marcus, 2018**).

L'industrie pharmaceutique a pour objet la conception, la production et la commercialisation de médicaments à usage humain ou vétérinaire (**Goethalset Marcus, 2018**). Elle doit s'assurer de la stabilité de ses produits au cours des années (**Anonyme 1, 2012**) pour garantir la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés, ce qui est fondamentale dans tout système de soins et de santé (**Anonyme 2, 2021**).

Plusieurs critères, définissant la notion de « qualité d'un médicament » ont été décrits dans la littérature, mais la plupart ne prennent en compte qu'une partie de celle-ci. Ainsi, la qualité des médicaments est associée au « contrôle des médicaments », à « l'assurance qualité » et à la présence de « défauts » ayant un impact sur « la sécurité du produit ». De ce fait, l'ordre des pharmaciens fait appel à la notion de « qualité pharmaceutique », la définissant comme l'ensemble des actes pharmaceutiques, de la fabrication des médicaments à leur dispensation

en passant par leur distribution en gros, ainsi que les actes et les services liés à la prise en charge des patients (**Naboulet, 2021**).

En Algérie, ce secteur connaît actuellement une expansion et des évolutions importantes, où l'on trouve de nombreuses usines pharmaceutiques dans diverses villes. En effet, Constantine toute seule regroupe 20 ou plus des usines pharmaceutiques (**Anonyme 3, 2022**).

L'Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC) a conquis le marché algérien par ses différents produits avec différentes formes médicamenteuses. Parmi eux, se trouve des médicaments de nutrition et de métabolisme. Le plus connu est «Idéos 500mg/400UI » ; comprimé à base de deux principes actifs qui sont le calcium et la vitamine D3 avec des différents excipients (xylitol, sorbitol, povidone, cétrate, arôme citron, alpha tocophérol, huile de soja partiellement hydrogénée gélatine, saccharose et amidon de maïs). Ce médicament qui le traite les maladies d'ostéoporose et la carence on calcium. De ce fait, il est nécessaire de surveiller la qualité et la quantité de ses composants, en particulier les deux substances actives, et toute diminution ou augmentation de ceux-ci affecte négativement son efficacité (**Notice Idéos 500 mg/400 UI**). La fabrication d'Idéos 500 mg/400 UI est très facile mais le contrôle qualité s'effectue en plusieurs méthodes et techniques afin de se conformer aux normes de qualité internationales (**Monographie interne de la société UPC, 2008**).

Pour cela, ce travail a été réalisé dans le cadre de contrôle qualité physico-chimique d'une forme solide « Idéos 500 mg/400 UI » au sein de l'industrie pharmaceutique UPC -Palma Constantine- dans l'objectif d'assimiler comment procéder au contrôle qualité physicochimique d'un produit fini « Idéos 500 mg/400 UI ».

Dans ce contexte, ce document présente tout le travail effectué qui comporte trois grandes parties. Le premier volet de cette étude a été consacré à la description des données bibliographiques relatives au médicament d'intérêt en mettant exergue ses composés, types, formes pharmaceutiques et voies d'administration, ainsi que les avantages, les inconvénients et le procédé de fabrication des comprimés.

Quant au second volet de la revue est celle d'Idéos 500 mg/400 UI ; le médicament d'intérêt, où les maladies qui le traite, ses effets indésirables et en fin quelques informations sur l'UPC ont été présentés. Concernant la troisième sous-partie, les notions assurance qualité d'un médicament ont été développées.

La seconde partie se focalise sur le matériel et les méthodes utilisés lors de ce travail, alors que la troisième représente les interprétations des résultats obtenus. Enfin, ce mémoire se termine par une conclusion qui ouvre des perspectives de recherche sur le thème étudié.

Synthèse bibliographique

I- Synthèse bibliographique

I.1- Médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (**Lorvellec, 1989**). Aussi, c'est toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal par administrer, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ; elle s'appelle médicament (**Naty-Daouin, 2020**).

I.2- Composition d'un médicament

Un médicament comprend d'une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain ; le (s) principe (s) actif (s), et une partie inactive faite d'un ou de plusieurs excipients (figure 1).

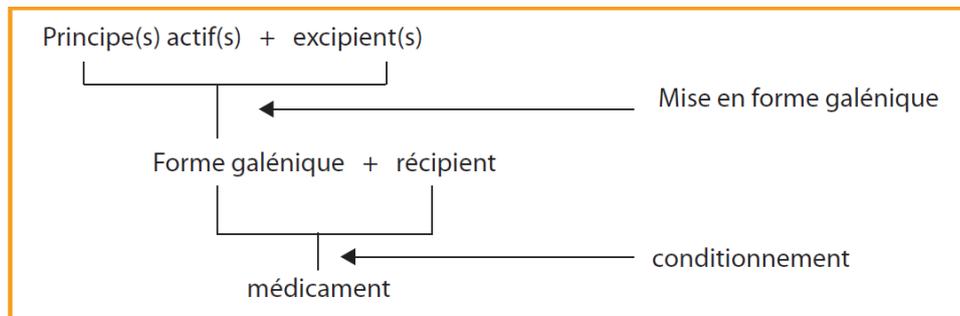


Figure 1. Composition d'un médicament (**Hallouët, 2016**).

I.2.1- Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme (**Ansm, 2012**). C'est la substance responsable de l'effet pharmacologique d'un médicament (**Caruba et Jaccoulet, 2015**).

Tableau 1 . Propriétés du principe actif qu’il faut connaître avant d’aborder une formulation (**Le Hir et al., 2009**).

Propriétés physico-chimiques	Devenir dans l’organisme
<ul style="list-style-type: none"> • Caractères organoleptiques • Propriétés physiques : Solubilité • Propriétés chimiques : <ul style="list-style-type: none"> Stabilité et incompatibilité :  <ul style="list-style-type: none"> – Température – Humidité – Oxygène – Lumière – Divers 	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> • Répartition • Biotransformations • Élimination – Activité thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> • Lieu • Mécanisme • Effets secondaires – Biodisponibilités <ul style="list-style-type: none"> • Profil optimal

I.2.2- Excipients

L’excipient est une substance inerte. Il ne possède pas une action thérapeutique comme celle de la substance active. Il donne juste une forme, une stabilité, un goût et une couleur au principe actif. Donc, c’est seulement pour le rendre consommable (**Ooreka santé, 2021**).

Il y a plusieurs catégories d’excipients :

- Agrégeant : assurent la cohésion d’un mélange de poudres.
- Diluants : permettent la dilution d’un produit.
- Intermèdes : assurent la stabilité du médicament et permettent sa fabrication.
- Colorants : servent pour l’identification d’un médicament.
- Edulcorants / Correctifs : donnent un goût acceptable voir agréable.
- Conservateurs : empêchent la dégradation d’un médicament et également la prolifération des micro-organismes (**Yann, 2017**).

I.3- Origines des médicaments

Les médicaments peuvent provenir de diverses origines ; naturelles et synthétiques.

I.3.1- Origines naturelles

I.3.1.1- Origine minérale

Certains principes actifs sont d'origine minérale, dans cette catégorie, on compte le plomb et le mercure (figure 2) sont courants. L'or existe parfois et aujourd'hui, en occident, après une longue phase de discrédit, la science étudie l'utilisation des nanoparticules d'or pour les traitements du cancer (Leca, 2021).

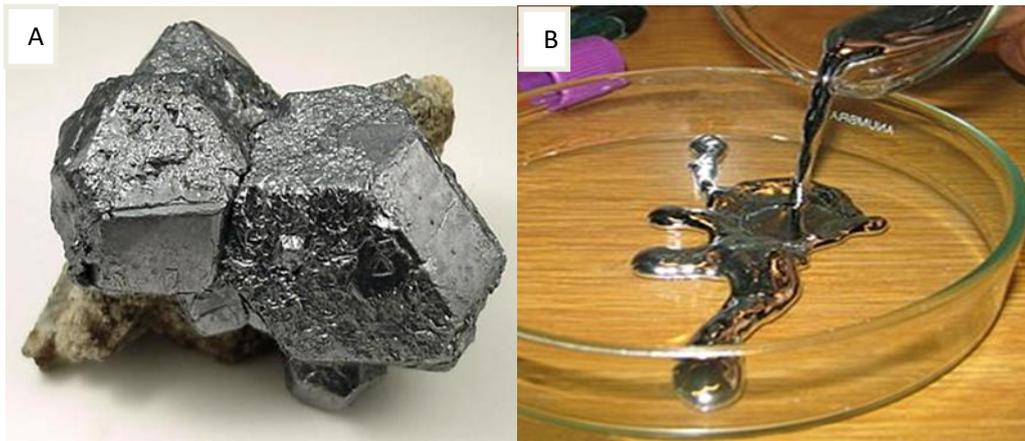


Figure 2. Exemple des principes actifs d'origine minérale ; plomb (A) et mercure (B) (Anne, 2016).

I.3.1.2- Origine animale

L'opothérapie est le traitement des maladies par des produits d'origine animale. Par exemple, les cellules animales sont utilisées dans le traitement de la pancréatine ainsi que dans le cas des hypothyroïdies fœtales (Leca, 2021) comme le cas des hormones thyroïdiennes (Patrick *et al.*, 2013).

I.3.1.3- Origine végétale

Le terme de drogue végétale s'applique plus précisément à la partie de plante ou plus rarement la plante entière portant les propriétés thérapeutiques. Il inclut les algues, les lichens, les exsudats végétaux et certains champignons. Ce terme est défini par la pharmacopée (Monique, 2020).

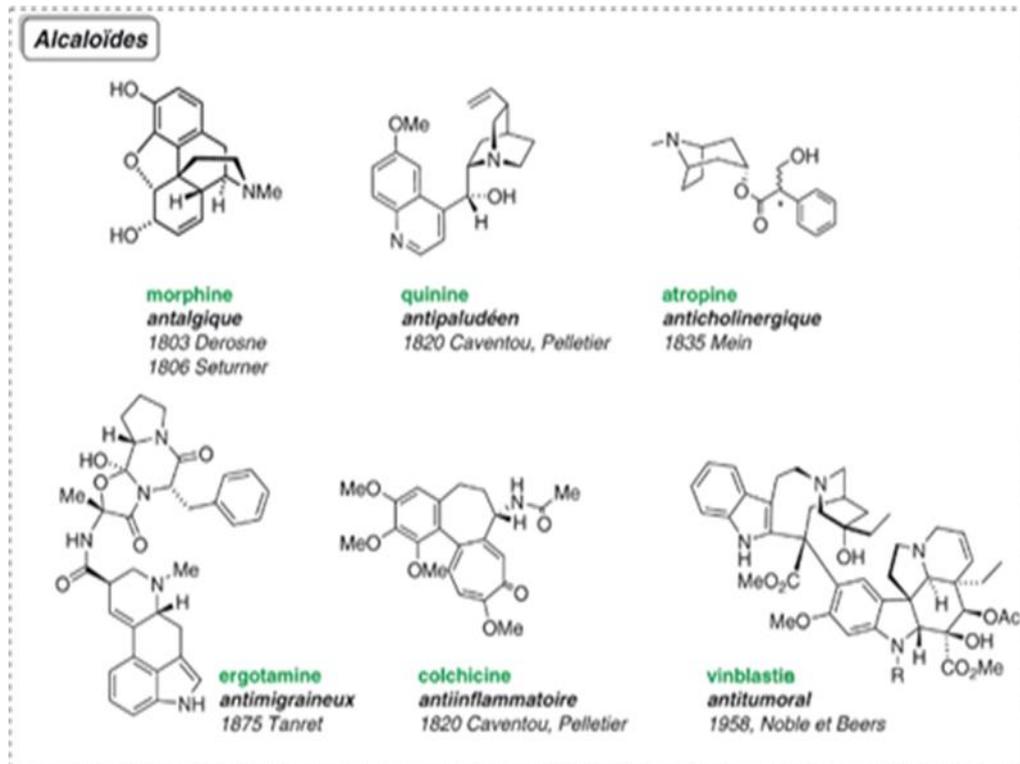


Figure 3. Exemples d'alcaloïdes d'origine végétale (Monique, 2020).

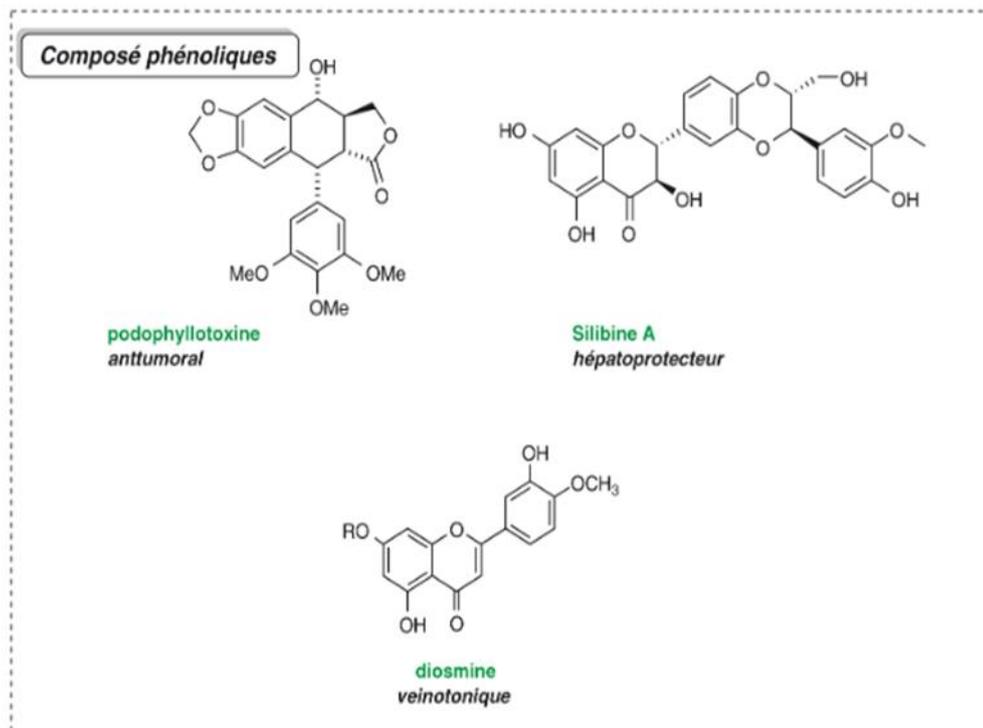


Figure 4. Exemples des composés phénoliques d'origine végétale (Monique, 2020).

I.3.1.4- Origine microbiologique

Certains principes actifs sont d'origine microbiologique ; la moisissure *Penicillium notatum* avait des propriétés antibactériennes (**Foucrier, 2019**).

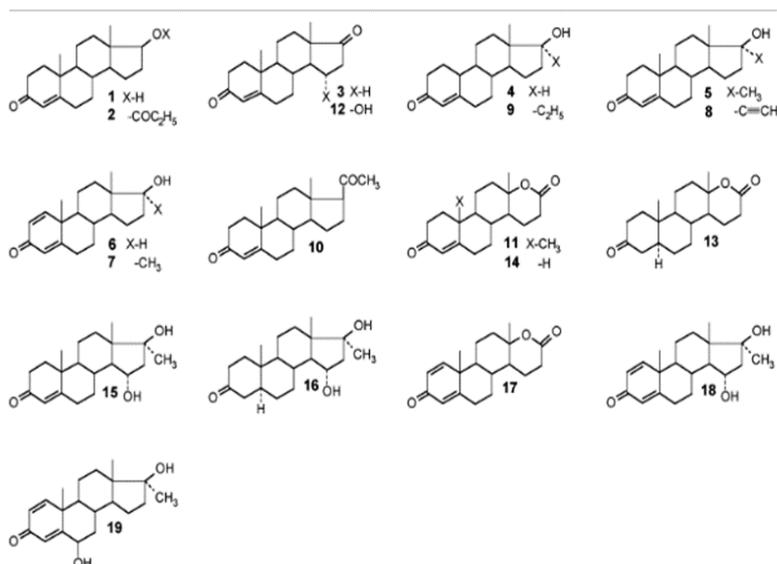


Figure 5. Structures de substrats et produits de biotransformations par *Penicillium notatum* (**Bartmańska et al., 2005**).

I.3.2- Origine synthétique (biotechnologique)

La synthèse chimique et l'hémi-synthèse demeurent des outils indispensables avec un effort de plus en plus net vers une chimie verte, comme la synthèse totale de molécules médicamenteuses simples à titre d'exemple l'aspirine (**Coudert, 2020**) et l'insuline humaine qui est la première protéine bio-synthétisée par génie génétique (**Elmghari et al., 2014**).

I.4- Dénomination des médicaments

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial (**Lechat et al., 1982**).

I.4.1- Nom chimique

C'est le nom scientifique de la substance chimique composant le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs, mais il est parfois abrégé et utilisé par les agents de santé à la place du nom générique ou le nom de marque (**Leclerc et al., 2016**).

I.4.2- Dénomination Commune Internationale (DCI)

La Dénomination Commune Internationale (DCI) ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit (**Robertson et al., 2019**).

I.4.3- Nom commercial

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre (**Robertson et al., 2019**).

I.5- Différents types de médicament

Les médicaments peuvent être classés en 2 types ; génériques et princeps.

I.5.1- Médicaments génériques

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet couvrant le principe actif original (**Abelli et al., 2001**).

I.5.2- Médicaments princeps

Un médicament princeps est un médicament qui incorpore pour la première fois un principe actif qui a été isolé ou bien synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. Donc, il peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active de ce médicament, et ce pendant une durée de 20 ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention d'autorisation de la mise sur le marché (AMM) (**Joel Franck, 2008**).

I.6- Formes pharmaceutiques

La forme pharmaceutique d'un médicament s'appelle aussi sa forme galénique. La forme pharmaceutique doit permettre une administration simple du médicament, avec une posologie précise et garantir une stabilité physicochimique du médicament la plus longue possible. Bien évidemment la forme pharmaceutique doit être adaptée au traitement d'une maladie déterminée (**Caruba et Jaccoulet, 2015**).

I.6.1- Voies d'administration et formes pharmaceutiques des médicaments

Le but de l'administration du médicament est de livrer les molécules au site d'action pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. L'administration du médicament est influencée par la voie d'administration. Les voies d'administration les plus couramment utilisées sont indiquées dans le tableau ci-dessous (tableau 02) (**Sahoo et al., 2021**).

Tableau 2. Principales voies d'administration des médicaments et formes galéniques correspondantes (**Le Hir, 2009 ; Caruba et Jaccoulet, 2015**).

Voies d'administration	Formes pharmaceutiques
Orale	- Liquides : sirop, solution buvable, suspension buvable. - Solides : comprimé, gélule, sachet.
Parentérale	- Liquides : solution injectable, suspension injectable. - Solide : implant.
Percutanée	- Pommade, crème, gel, lotion, etc.
Rectale	- Suppositoire, capsule rectale, lavement.
Ophthalmique	- Collyre, pommade ophtalmique.
Vaginale	- Comprimés, solutions aqueuses.

I.6.1.1- Formes destinées à la voie orale

Le médicament dont la forme pharmaceutique permet une administration par voie orale est absorbé par l'appareil digestif, puis passe dans la circulation sanguine pour arriver vers les organes où il exerce son action (**Caruba et Jaccoulet, 2015**).

I.6.1.2- Formes orales sèches

Les trois principales formes pharmaceutiques orales sèches sont le comprimé, la gélule et la capsule. Leur administration se fait par la bouche : elle est dite per os (**Caruba et Jaccoulet, 2015**).

I.6.2- Comprimés

Les comprimés sont des réparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume constant de particules, sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale (**Le Hir et al., 2009**). Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains doivent enfin séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (**Yekpe, 2014**).

I.6.2.1- Avantages et inconvénients des comprimés

Comme chaque forme galénique des médicaments, les comprimés présentent de nombreux avantages et inconvénients et c'est ce que l'on trouve dans le tableau suivant (**Caruba et Jaccoulet, 2015**).

Tableau 3. Avantages et inconvénients des comprimés (Caruba et Jaccoulet, 2015).

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Dosage précis de principe actif. - Facilité d'utilisation par le consommateur. - Faible coût de fabrication. - Bonne conservation. - Libération du principe actif dans le tube digestif. 	<ul style="list-style-type: none"> - Taille de comprimé qui est parfois très grande. - Délai d'action qui est relativement long (30 à 60 minutes) et qui, même s'il est réduit avec les comprimés à libération immédiate, reste toujours plus long qu'une injection intraveineuse.

I.6.2.2- Comprimés destinés à la voie orale

Selon **Le Hir et al. (2009)**, les comprimés peuvent être classés en :

- Comprimés non enrobés ;
- Comprimés enrobés ;
- Comprimés spéciaux ;
 - Effervescents ;
 - Solubles ;
- Dispensables ;
- À utiliser dans la cavité buccale ;
- Gastro-résistants ;
- À libération modifiée.

I.6.2.3- Comprimés enrobés

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou de plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé (**Ph.Eur., 2008**).

I.6.2.4- Comprimés non enrobés

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement (**Le Hir et al., 2009**).

I.6.2.5- Procédé de fabrication des comprimés

Les comprimés passent par diverses étapes de fabrication, et sont résumés dans le schéma ci-dessous comme suit :

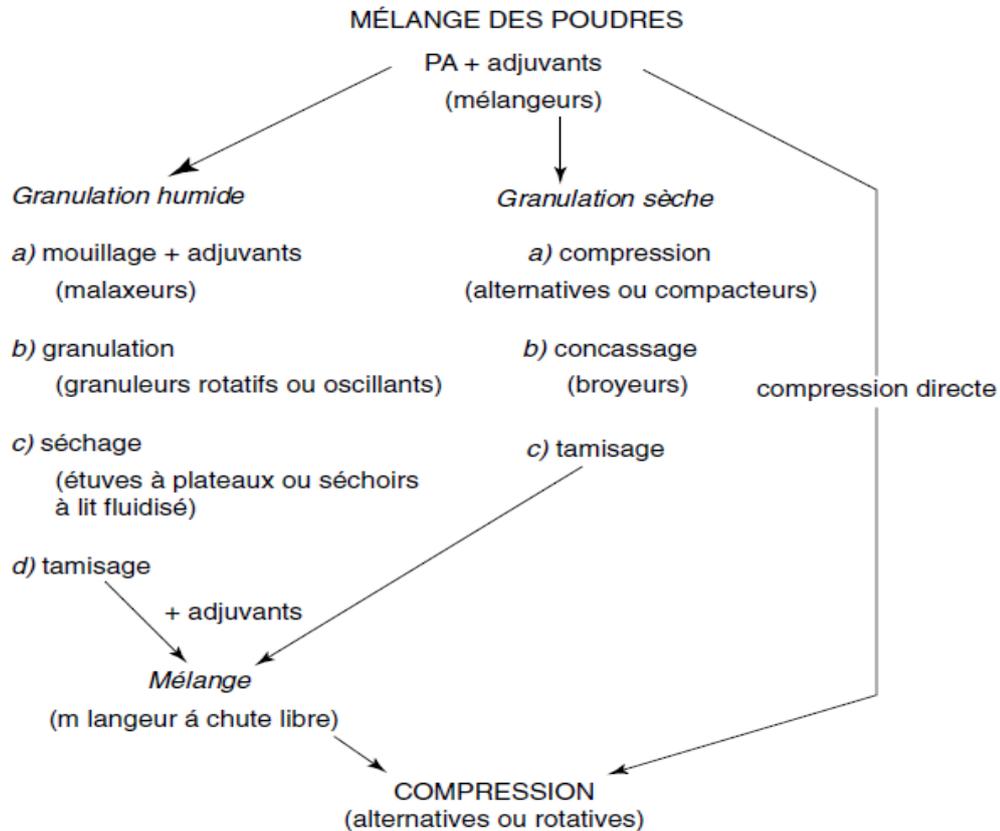


Figure 6. Fabrication des comprimés (différentes possibilités) (Le Hir et al., 2009).

I.7- Présentation de l'Idéos 500 mg/400 UI

L'Idéos est un médicament sous forme de comprimé à croquer ou à saucer (blanc-carré). Chaque boîte contient deux ou quatre tubes de 15 comprimés à base de deux principes actifs ; le calcium et la vitamine D3 (également appelée cholécalciférol), autorisé de mise sur le marché le 07/11/1994 par INNOTECH INTERNATIONAL au prix de 5,29 euros, il appartient à la classe pharmaco thérapeutique Apport Vitamino-D-Calcique (Anonyme 4, 2022).



Figure 7. Idéos 500 mg/400 UI (Anonyme 5, 2022).

I.7.1- Cas d'utilisation de l'Idéos 500 mg/400 UI

Ce médicament est indiqué chez le sujet âgé, en cas de carence en calcium et en vitamine D.

En association aux traitements de l'ostéoporose lorsque l'apport de calcium et de vitamine D est insuffisant (Notice d'Idéos, 2017). Elle se traduit par une fragilisation de l'os responsable d'un risque fracturaire accru (Terrier-Lenglet et al., 2018). Cette maladie est très répandue, puisqu'elle touche près d'une femme sur trois après la ménopause, et elle touche aussi les hommes, probablement du fait des carences au long cours en calcium, vitamine D, et aux limitations de l'exposition aux rayons du soleil (Ha-Vinh et al., 2012).

I.7.2- Effets secondaires éventuels de l'Idéos 500 mg/400 UI

Comme tous les médicaments, l'Idéos 500 mg /400 UI est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet ; des effets secondaires peu fréquents (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 1000) : augmentation trop importante de taux de calcium dans le sang et dans les urines, et autres rares (affectant 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) : constipation, flatulences, nausées, douleur abdominales, diarrhée, démangeaisons, éruption cutanées, urticaire. Des cas d'allergies sévères (hypersensibilité), tels que gonflement de visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ont été rapportés (Notice d'Idéos, 2017).

I.7.3-Composition de l'Idéos500 mg/400 UI

Comme tous médicaments destinés à être utilisés, l'Idéos 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer contient une combinaison différente des substances (tableau 4) (Notice d'Idéos, 2017).

Tableau 4. Composition de l'Idéos 500 mg/400 UI (**Notice d'Idéos 500 mg/40 UI**).

Substances actives	Excipients
<ul style="list-style-type: none"> - Calcium 500 mg. - Quantité correspondant à carbonate de calcium 1250 mg. - Cholécalférol (vitD3) 400 UI. 	<ul style="list-style-type: none"> - Xylitol. - Sorbitol. - Povidone. - Sétrate de magnésium. -Arome citron (préparation aromatisante, substances aromatisantes naturelles, maltodextrine, gomme arabique, citrate de sodium, acide citrique, hydroxynisole butyle). - Alpha tocophérol. - Huile de soja partiellement hydrogénée. - Gélatine. - Saccharose. - Amidon de maïs.

I.8- Principes actifs d'Idéos 500 mg/400 UI

La vitamine D et le calcium sont les deux principes actifs d'Ideos 500 mg/400 UI.

I.8.1- Vitamine D

C'est une vitamine liposoluble synthétisée dans l'organisme à partir d'un dérivé du cholestérol, sous l'action des rayonnements UVB de la lumière. Elle existe sous deux formes ; la vitamine D3 (cholécalférol) synthétisée par la peau sous l'influence des UVB ou retrouvée dans les rares sources alimentaires animales (poissons gras en particulier) et la vitamine D2 (ergocalciférol) qui est la vitamine D des plantes (**Jaeger et Cherin, 2010**).

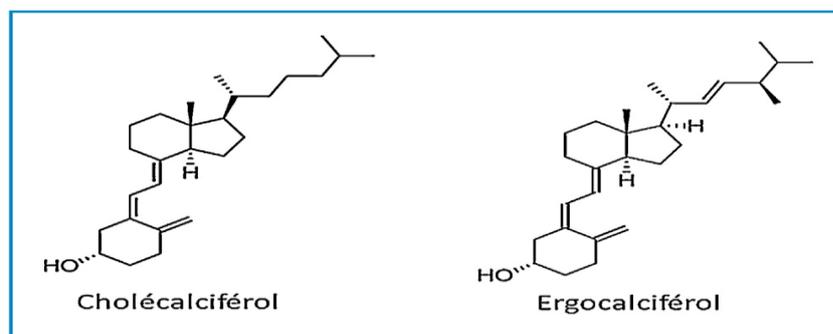


Figure 8. Structure des vitamines D2 et D3 (**Landrier, 2014**).

I.8.2- Calcium

Le calcium est le constituant principal de l'os. La formule du cristal d'hydroxyapatite qui compose la fraction minérale de l'os est la suivante : $(Ca)_{10} (PO_4)_6 (OH)_2$. L'organisme humain contient environ 1 500 g de calcium dont 99 % sont dans le squelette. Parmi le 1 % restant, 10 g sont dans les tissus mous, 500 mg dans le sang. Outre la constitution du squelette, le calcium intervient dans de multiples réactions enzymatiques et dans de nombreux transports membranaires. Les besoins quotidiens humains en calcium varient de 600 à 1 500 mg par jour, selon l'âge et le sexe. Le calcium de l'alimentation est surtout apporté par les laitages (1,2 g/L pour le lait de vache, 1 g/100 g par le gruyère). L'absorption digestive du calcium est majoritairement active sous l'action de la vitamine D (**Laroche, 2018**).

I.8.2.1- Indications de calcium

Malabsorption ; ostéomalacie ; hypoparathyroïdie ; hungrybonne syndrome ; et l'ostéoporose sont les indications de calcium.

L'efficacité anti-fracturaire du calcium seul n'a pas été démontrée, quel que soit l'âge. Pour les traitements de l'ostéoporose toutes les études (bisphosphonates, téraparatide, raloxifène, dénosumab) sont liées à ce traitement, 1 g de calcium par jour (**Laroche, 2018**).

I.8.3- Propriétés pharmacologiques

Idéos 500 mg/400 UI contient plusieurs propriétés à cause de ces dernières le premier principe actif ; le calcium contribue au maintien de la calcémie et représente le constituant minéral essentiel du cristal d'hydroxyapatite osseux, l'apport de calcium corrige la carence calcique alimentaire. Les besoins journaliers en calcium élément sont d'environ 1000 et 1500 mg (**Anonyme6, 2017**). Pour le deuxième principe actif ; le rôle le mieux connu de la forme hormonale de la vitamine D $1,25(OH)_2D$ (**Anonyme7, 2017**) est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore (**Jaeger et Cherin, 2010**).

I.8.4- Propriétés pharmacocinétiques

Le tableau ci-dessous représente les propriétés pharmacocinétiques de calcium et de vitamine D.

Tableau 5. Propriétés pharmacocinétiques de calcium et de vitamine D (Anonyme 8, 2017).

Principes actifs	Résorption	Distribution	Elimination
Calcium	Absorption intestinale du calcium est fonction de la forme (citrate, carbonate) comprise entre 20 et 70% de la dose ingérée, avec des différences importantes.		Le calcium est éliminé par la salive, la bile et les sécrétions pancréatiques, intestinales et sudorales. Le calcium urinaire dépend de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium.
Vitamine D	Absorption intestinale, puis transport par les protéines plasmatiques jusqu'au foie (1èreOH) puis au rein (2ème OH).	Stockage de la vitamine D non hydroxylée dans les compartiments de réserve (graisses, muscles). La vitamine D et ses métabolites passent dans le lait maternel.	La vitamine D est éliminée dans les urines et les fèces.

I.9- Qualité

La qualité d'un tel produit doit répondre à la norme ISO 8402, qui propose en 1994 la définition suivante : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » (Naboulet, 2021).

I.9.1- Contrôle qualité

Toutes les mesures prises, 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 l'autres caractéristiques (Le Hir *et al.*, 2009).

I.9.2- Assurance qualité

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce guide (**Le Hir et al., 2009**).

I.9.3- Bonnes pratiques de fabrication BPF

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Le seul objectif des BPF est donc de reproduire la qualité du produit telle qu'elle est décrite dans le dossier d'AMM mais, en dehors de cette exigence des autorités, une entreprise pharmaceutique a d'autres préoccupations de qualité dont :

- Les aspects de la qualité du produit non décrits dans le dossier d'AMM ;
- La qualité des services liés au produit ;
- La qualité du management de l'entreprise ;
- La qualité de vie dans l'entreprise ;
- La qualité de l'environnement extérieur.

Pour ces autres aspects de la qualité, il existe des normes ISO dont surtout les normes ISO 9000 et plus récemment ont paru les normes ISO 14 000 pour la préservation de l'environnement extérieur. Dans une entreprise, il est toujours important de préciser de quelle qualité on parle (**Le Hir et al., 2009**).

I.9.4- Référence de qualité

La pharmacopée européenne est un recueil de normes communes, à l'échelle européenne, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leurs compositions. Son objectif est d'assurer à tous les patients, sur l'ensemble du continent européen, l'accès à des médicaments de même niveau de qualité.

Les textes de la Ph.Eur. « Les monographies » définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques finales.

La Ph.Eur. décrit également les méthodes d'analyse de référence. Elle est élaborée conjointement par les pays signataires de la convention relatives à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, dans lesquels elle est d'applications obligatoires. Par extension, on appelle

également Ph.Eur. l'institution qui dans le cadre de la direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé du Conseil de l'Europe, assure l'élaboration et la publication des normes de la Ph.Eur. Cette institution a pour objectif et mission la protection de la santé publique (**Joel Franck, 2008**).

Il convient de noter que le référentiel du contrôle de la qualité des médicaments du laboratoire Union Pharmaceutique Constantinoise est la **Ph.Eur. (2008, 2019)** .

I.9.5- Autorisation de mise sur le marché

Dans le cadre d'une harmonisation des législations au sein de la communauté économique européenne, l'ordonnance du 23 septembre 1967 conduit à l'adoption de la terminologie d'AMM. Celle-ci n'est accordée que lorsque le fabricant apporte les preuves de l'innocuité du produit et de son intérêt thérapeutique : en réalité, ces deux conditions sont vérifiées grâce à la multiplication des expertises cliniques par le laboratoire (**Soucaret, 2022**).

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- Pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Toxicologique ;
- Pharmacologique ;
- Clinique (**Le Hir et al., 2009**).

I.10- Présentation de la société Union Pharmaceutique Constantinoise (lieu de stage)

Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC) produit des molécules de haute qualité dans des domaines thérapeutiques de base tels que les maladies cardiaques, l'oncologie/ l'hormonothérapie, la neurologie/ la psychiatrie, en plus la gynécologie, la pneumologie, l'allergologie, la dermatologie, le métabolisme/ la nutrition, la parasitologie, la stomatologie, et des compléments alimentaires pour la santé des algériens avec un coût disponible pour tous. L'UPC est également importateur et distributeur de médicaments (**Anonyme 9, 2020**).



Figure 9. Société Union Pharmaceutique Constantinoise (**Anonyme 10, 2020**).

➤ **Différentes unités du laboratoire de contrôle UPC**

Le département de contrôle de la qualité (logistique de contrôle de la qualité) est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles (**Monographie interne de la société UPC, 2008**).

Tableau 6. Différentes activités et objectifs de chaque unité du laboratoire pharmaceutique (**Monographie interne de la société UPC, 2008**).

Laboratoires	Activités
<p>Laboratoire de contrôle microbiologique</p> <p>Il réparti en plusieurs unités :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salle de stérilisation. - Salle de préparation des milieux de cultures. - Salle de manipulation (ensemencement) et lecture. - Salle de culture cellulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> -Réalisation des analyses microbiologiques sur les matières premières et les produits finis. -Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.
<p>Laboratoire de contrôle physico-chimique</p> <p>Il comporte plusieurs salles différentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unité de contrôle comportant plusieurs chaines HPLC, spectrophotomètre infrarouge et l'absorption atomique. - Unité de développement de nouveaux produits. - Unité de préparation et de manipulation physico chimique. - Salle de pesée. 	<ul style="list-style-type: none"> -Réalisation des analyses physicochimiques des produits finis. -Rédaction des comptes rendus d'analyses de contrôle microbiologique.
<p>Laboratoire de contrôle en cours de fabrication</p> <p>Unité comporte une grande salle munie de différents appareils de contrôle de qualité.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Assurance de la conformité des substances actives selon les spécifications. -Vérification des procédés pendant la production et ajustement des procédés si nécessaire.



Figure 10. Unité de contrôle qualité de l'UPC (Anonyme 11, 2020).

Matériel et méthodes

II- Matériel et méthodes

II.1- Contrôle du produit fini « Idéos 500 mg/400 UI »

La présente étude a été réalisée à l'unité Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC), entre le 27 Février et le 27 Mars 2022 (1 mois).

II.1.1- Echantillonnage

Les prélèvements ont été effectués par les techniciens de l'entreprise. Il s'agit du lot 75526 (Fab : 01 /22, Exp : 12/23) contenant 90 comprimés (Cps) équivalant de 3 boîtes d'Idéos 500 mg/400 UI (**Monographie interne de l'UPC, 2008**).

II.1.2- Caractères organoleptiques

Le contrôle visuel des Cps a été réalisé pour vérifier la forme, la couleur, l'aspect et la texture du médicament. Les Cps doivent être carrés, gris, blancs et ne présentent aucune cassure ou tache (**Ph.Eur., 2008**).

II.1.3- Uniformité de masse

L'essai d'uniformité de masse des Cps d'Idéos 500 mg/400 UI permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés ; en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif (PA) pour l'ensemble des Cps d'un même lot.

Cet essai fait partie des méthodes proposées par les pharmacopées pour vérifier l'uniformité des préparations unidoses que sont les Cps d'Idéos 500 mg/400 UI (**Ph.Eur., 2008**).

- **Principe**

Le test d'uniformité de masse appliqué aux Cps d'Idéos 500 mg/400 UI d'un même lot consiste à vérifier que les poids individuels d'un nombre spécifié des Cps prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des Cps de l'échantillon prélevé (**Ph.Eur., 2008**).

- **Mode opératoire**

L'uniformité de masse des Cps non enrobés était faite sur 20 Cps prélevés au hasard du même lot et les pesés individuellement en utilisant une balance de précision (**Ph.Eur., 2008**).

Tableau 7. Critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse des comprimés non enrobés (**Ph.Eur., 2008**).

Forme pharmaceutique	Masse moyenne (Mm)	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)
Cp non enrobe	$Mm \leq 80 \text{ mg}$	10
	$80 \text{ mg} < Mm < 250 \text{ mg}$	7,5
	$Mm \geq 250 \text{ mg}$	5

Tableau 8. Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés d'Idéos 500 mg/ 400 UI (**Ph.Eur., 2008**).

	Ecarts limites calculés par rapport à +/-5% de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts tolérés calculés par rapport à +/-10% de la masse moyenne d'un comprimé
Idéos 500 mg/ 400 UI	2,350 à 2,598 g.	2,221 à 2,227 g.

II.1.4- Masse moyenne (Mm)

La masse moyenne des comprimés était faite sur 20 Cps prélevés au hasard du même lot en les pesant à l'aide d'une balance de précision selon la **Ph.Eur.** version en vigueur.

La Mm des Cps non enrobés doit se situer dans l'intervalle $\pm 5\%$ [2,375 à 2,625 g] (**Ph.Eur., 2008**).

II.1.5- Test de friabilité

Le test de friabilité permet de s'assurer que les Cps non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante, pour que leurs surfaces ne soient pas endommagées ou ne présentent pas des signes d'abrasion ou de rupture, sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation (**Ph.Eur., 2008**).

- **Principe**

Le test de friabilité appliqué à certains Cps non enrobés, consiste à apprécier la perte de masse de ces Cps, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions (**Ph.Eur., 2008**).

- **Mode opératoire**

L'essai a été effectué sur dix Cps, dépoussiérés et pesés pour obtenir la masse d'échantillon avant essai (Pi) puis les Cps sont placés à l'intérieur du tambour à un angle de 40°. A la fin du test (4minutes à 25tr/minutes), les dix Cps sont récoltés et pesés une deuxième fois ; les Cps (Pf), pour obtenir la masse d'échantillon après essai (**Ph.Eur., 2008**).

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale calculée par l'équation suivante :

$$\text{Friabilité}\% = \frac{(P_i - P_f) \times 100}{P_i}$$

Pi : masse d'échantillon avant essai.

Pf : masse d'échantillon après essai.

La perte de masse maximale considérée comme acceptable pour la plupart des produits est de 1 pour 100 de la masse des Cps soumis à l'essai (**Ph.Eur., 2008**).

II.1.6- Test de dureté (Dr)

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cps non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante vis-à-vis des altérations lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures (**Ph.Eur., 2008**).

- **Principe**

La détermination de la dureté d'un Cp non enrobé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement.

L'appareil qui mesure la Dr de Cp non enrobé est décrit dans la PE-04 et dans la PB-07. Il est constitué de deux mâchoires face à face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le Cp. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton près (**Ph.Eur., 2008**).

- **Mode opératoire**

L'essai a été effectué sur dix Cps individuellement, d'abord le Cp a été placé entre les mâchoires du duromètre, ensuite le bouton est tourné jusqu'à ce que le Cp soit rompu, en prenant soin d'éliminer tout débris de Cp avant chaque détermination (**Ph.Eur., 2008**).

Selon la **Ph.Eur. (2008)**, la dureté des Cps non enrobés doit se trouver dans l'intervalle de 7,138 à 14,276 kgf soit de 70 à 140 N.

II.1.7- Analyses de la vitamine D3

Plusieurs analyses ont été effectuées sur la vitamine D3 ; dissolution, dosage et essais d'uniformité de teneur, par la chromatographie liquide haute performance (CLHP Schimatzu) (Ph.Eur., 2008).

- **Principe de la chromatographie liquide haute performance (CLHP)**

La CLHP est une technique de chromatographie sur colonne qui pompe à haute pression un échantillon (analyte) dissous dans un solvant (phase mobile) à travers une colonne avec un matériau de garnissage chromatographique immobilisé (phase stationnaire). Les propriétés de l'échantillon et du solvant, ainsi que la nature de la phase stationnaire, déterminent le temps de rétention des analytes ou la vitesse à laquelle ils traversent la colonne (Petrova et Sauer, 2017).

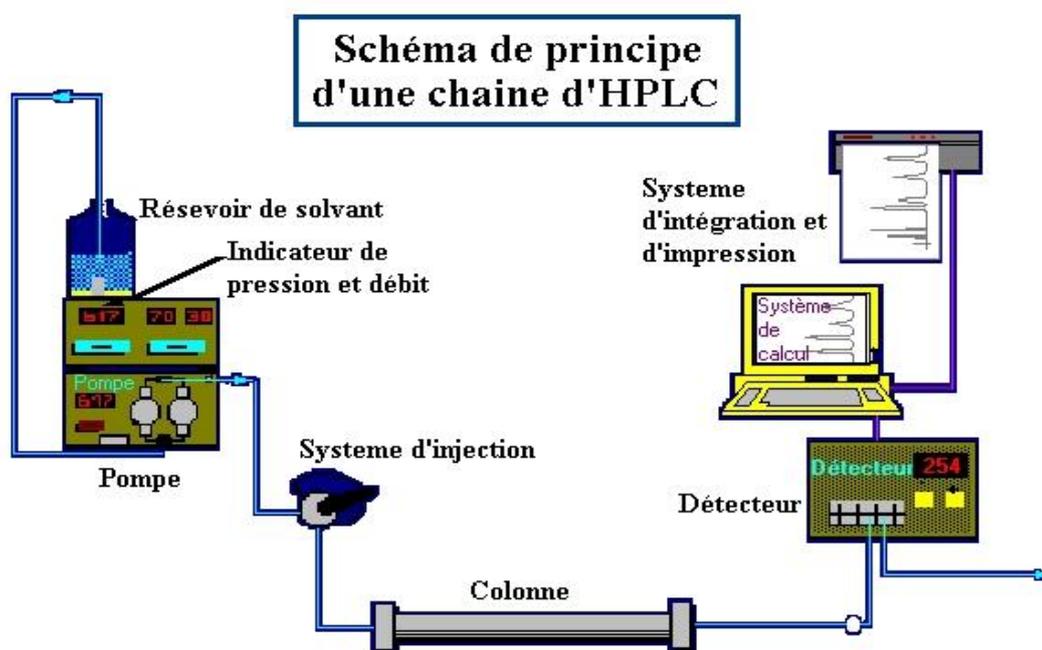


Figure 11. Principe de fonctionnement de la CLHP (Administrateur, 2020).

- **Conditions chromatographiques**

La colonne utilisée est de marque partinium C18 (53 nm, 7 nm, 3 μ m) et la phase mobile est constituée de 98% méthanol CLHP / 2% eau purifiée (EP). Ce dernier a été préparé selon la procédure suivante : dans le réservoir, la phase mobile a été filtrée (filtre nylon de 0,22 μ m), puis ultra sonnée pendant 15 minutes dans le bain ultrason. Le débit d'analyse des échantillons est de 1 mL /minute avec un volume d'injection égal à 100 μ l et à une longueur d'onde de 265 nm (Monographie interne de la société UPC, 2008).

II.1.7.1- Dissolution

Le test de dissolution *in vitro* des Cps non enrobés permet de s'assurer qu'une fois administrés, ils libèreront le principe actif qu'ils contiennent ; pour le mettre à la disposition de l'organisme. Ceci a été réalisé dans les limites ; de concentration et de vitesse, déterminées afin de garantir l'effet thérapeutique désiré (**Ph.Eur., 2008**).

- **Principe**

L'essai de dissolution *in vitro* appliqué aux Cps non enrobés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé ; le (s) PA (s) qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du PA dans les échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à des intervalles de temps différents. Ce test est le principal essai réalisé pour contrôler la dissolution *in vitro* du PA qu'ils contiennent. De plus, lorsque l'essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation ne peut pas être exigé (**Ph.Eur., 2019**).

- **Mode opératoire**

L'essai de dissolution a été réalisé dans un dissolu test à palettes TDT-08L ELECTROLAB avec une vitesse de 100 tr/minute. Chaque comprimé d'Idéos 500mg/400 UI a été introduit dans chaque godet de dissolu test qui contient 400 mL du milieu de dissolution [60 % éthanol (96 %) et 40 % EP] chauffé à $37 \pm 0,5$ °C. Après 60 minutes de chauffage et d'agitation, les échantillons ont été prélevés manuellement à l'aide d'une seringue de chaque godet, puis dilués, filtrés et passés en CLHP (**Ph.Eur., 2019**).

- **Préparation des solutions de test**

Les deux solutions utilisées ; témoin et essai, ont été préparées comme suit :

Solution témoin

Dans une fiole jaugée de 200 mL, une prise d'essai exactement pesée ; voisine de 40 mg, de VitD3 a été introduite (après retour à température ambiante), dissoudre et compléter au volume avec le milieu de dissolution. Après agitation pendant 45 minutes, la solution est ultra-sonnée durant 10 minutes. Ensuite, la solution obtenue est diluée 5/50 (V/V) avec le même solvant, puis filtrée en utilisant le filtre seringue 0,45 µm. En éliminant les premières gouttes de filtrat, et injectant seulement le reste de filtrat dans des vials puis injecté dans la CLHP (**Ph.Eur., 2019**).

Solution essai

Deux comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI ont été pesés puis cassés dans chacun de 6 godets ; qui contiennent 400 mL de milieu de dissolution. Après l'agitation pendant 60 minutes, la solution a

été laissée reposer 10 min avant prélèvement. Par la suite, la solution a été filtrée en utilisant le filtre seringue 0,45 µm. En éliminant les premières gouttes de filtrat, et seulement le reste de filtrat retenu dans des vials pour l'injecter après dans la CLHP (**Ph.Eur., 2019**).

Protocole d'injection

Les solutions ont été analysées selon l'ordre suivant ; commençant par le blanc qui a été injecté une fois, ensuite la solution témoin deux fois, puis les essais E1 ; E2 ; E3 ; E4 ; E5 et E6. A la fin, la solution témoin a encore été injectée deux autres fois (**Ph.Eur., 2008**).

La dissolution de la vitamine D3 est donnée par la formule suivante :

$$\% = \frac{AE}{AT} \times \frac{PT}{PE} \times \frac{Mm}{10 \times 2} \times \text{titre} \times \frac{100}{400}$$

AE : Surface de l'essai.

AT : Surface du témoin.

PT: Prise d'essai du témoin en g.

PE : Prise d'essai de l'essai en g.

Mm : Masse moyenne en g.

La vitamine D3 doit se libérer à un temps inférieur à 60 minutes avec un pourcentage égal ou supérieur à 80 % (Q=75 %) (**Ph.Eur., 2019**).

II.1.7.2- Dosage

Le dosage de la vitamine D3 a été réalisé selon le protocole adopté par la **Ph.Eur. (2008)**.

• Préparation des solutions

Pour doser la vitamine D3 dans les comprimés d'Idéos 500 mg/400 UI, le solvant [60 % EtOH (96°) / 40 % EP] et les solutions témoin et essai ont été préparées (**Ph.Eur., 2008**).

Solution témoin

Dans une fiole jaugée de 200 mL, une prise d'essai exactement pesée ; voisine de 40 mg, de vitamine D3 a été introduite (après retour à température ambiante), puis dissoute et le volume de 200 mL a été complété avec le milieu de dissolution. Après agitation de 45 minutes, la solution a été ultra-sonnée pendant 10 minutes. Enfin, la solution obtenue a été diluée 10/50 (v/v) avec le même solvant (**Ph.Eur., 2008**).

Solution essais

Dans une fiole de 1 L, dix Cps d'Idéos 500 mg/400 UI ; préalablement pesés, cassés en quatre ont été introduites, puis le volume de 1 L a été complété avec le solvant. Après l'agitation

pendant 60 minutes, la solution a été ultra-sonnée 10 minutes, puis mise de nouveau sous agitation 10 minutes et laissée reposer 10 minutes. Par la suite, la solution a été filtrée à travers le filtre seringue 0,45 µm. En éliminant les premières gouttes de filtrat et garder seulement le reste de filtrat dans des vials pour l'analyser par la CLHP. La préparation de la solution essai a été répétée deux fois (**Ph.Eur., 2008**).

- **Protocole d'injection**

Les solutions ont été analysées dans l'ordre suivant ; tout d'abord le blanc a été injecté une fois suivi par l'injection de la solution de conformité du système (STA) cinq fois dans des vials différentes pour calculer le taux de recouvrement ($RSD \leq 2\%$). La solution témoin (STA) a aussi été injectée, mais trois fois, puis le RSD ($\leq 2\%$) a été calculé. Ensuite, la solution témoin STB a été injectée une fois et le RSD (98-102 %) a été calculé. La solution essai a enfin été injectée deux fois pour chaque préparation de dosage de la VitD3 (**Ph.Eur., 2008**).

Le dosage de la vitamine D3 est donné par la formule suivante :

$$\text{Dosage X (UI/CP)} = \frac{\text{AE}}{\text{AT}} \times \frac{\text{PT(mg)}}{\text{PE}} \times \text{Mm} \times \text{titre}$$

AE : Surface de l'essai.

AT : Surface du témoin.

PT : Prise d'essai du témoin en mg.

PE : Prise d'essai de l'essai en g.

Mm : Masse moyenne d'essai.

Le dosage de la vitamine D3 doit être compris entre 380 et 420 UI/CP (**Ph.Eur., 2008**).

II.1.7.3- Essais d'uniformité de teneur (UT)

L'essai d'uniformité de teneur en principe actif des Cps non enrobés ; dans notre cas la VitD3, permet de vérifier l'uniformité de la quantité de substance active sur l'ensemble des Cps non enrobés d'un même lot de spécialité. Cet essai fait partie des méthodes proposées par les pharmacopées pour vérifier l'uniformité des préparations uni-doses que sont les Cps non enrobés (**Ph.Eur., 2008**).

- **Principe**

Le test d'uniformité de teneur, appliqué aux Cps non enrobés d'un même lot, consiste à déterminer les teneurs individuelles en principe actif d'un nombre spécifié de Cp du lot et à

vérifier que chaque teneur individuelle se trouve dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette (**Ph.Eur., 2008**).

- **Mode opératoire**

Dans chacune des dix fioles, jaugées de 100 mL, un Cp d'Idéos 500 mg/400 UI cassé en quatre a été placé puis le volume de 100 mL a été complété avec le solvant. Après une agitation pendant 45 minutes, la solution a été laissée reposer 10 minutes. Ensuite, avec une pipette graduée, le surnageant a été prélevé et filtré en utilisant le filtre seringue 0,45 µm, en éliminant toujours les premières gouttes de filtrat et injectant seulement le reste de filtrat dans des vials puis l'analyser par la CLHP (**Ph.Eur., 2008**).

- **Protocole d'injection**

Pour l'essai de l'uniformité de teneur, l'injection de chaque solution a été faite une seule fois (**Ph.Eur., 2008**).

L'UT de la VitD3 est donné par la formule suivante :

$$\text{Uniformité de teneur : \%} = \frac{AE}{AT} \times \frac{PT}{10} \times \frac{Mm}{10} \times \text{titre} \times \frac{100}{400}$$

AE : Surface de l'essai.

AT : Surface de témoin.

PT : Prise d'essai du témoin en mg.

PE : Prise d'essai de l'essai en g.

Mm : Masse moyenne d'essai.

Selon la **Ph.Eur. (2008)**, l'essai est satisfaisant si la teneur individuelle de la VitD3 de chaque Cp est comprise entre 85 et 115 % de celle-ci indiquée sur l'étiquette.

II.1.8- Analyses de calcium (Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA))

La dissolution et le dosage de calcium a été mesurée par spectrométrie d'absorption atomique selon la **monographie interne de la société UPC**.

- **Principe**

L'absorption atomique est un processus qui se produit lorsqu'un atome à l'état fondamental absorbe un rayonnement électromagnétique à une longueur d'onde spécifique et passe à un état excité. Les atomes à l'état fondamental absorbent l'énergie à leur fréquence de résonance, et cette absorption se traduit par une atténuation du rayonnement électromagnétique. L'absorption d'énergie est en théorie proportionnelle au nombre d'atome présent (**Ph.Eur., 2019**).

La SAA est une technique qui permet de déterminer la concentration d'un élément dans un échantillon par la mesure de l'absorption du rayonnement électromagnétique par la vapeur atomique de l'élément produite à partir de l'échantillon. La détermination est effectuée à la longueur d'onde d'un des lignes d'absorption (résonance) de l'élément concerné. La quantité de rayonnement absorbée est, selon la loi de Lambert-Béer, proportionnelle à la concentration des éléments (**Ph.Eur.**, 2019).

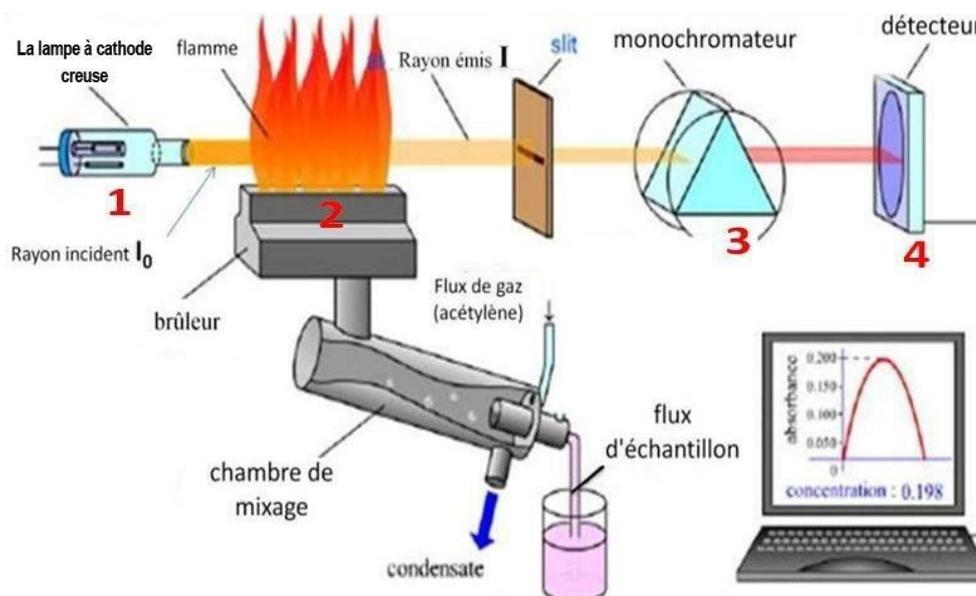


Figure 12. Schéma d'un spectrophotomètre d'absorption atomique de flamme (Anonyme12, 2020).

II.1.8.1- Dissolution

La dissolution de calcium a été réalisée selon le protocole adopté par la **Ph.Eur.** (2008).

- **Milieu de dissolution**

Dans une fiole de 500 mL, 5mL d'acide chlorhydrique et 1 g de chlorure de sodium ont été introduits, puis le volume a été complété avec l'eau purifiée (EP) (**Monographie interne de la société UPC**).

• **Préparation des solutions**

Le blanc a été préparé comme suit ; 10mL de chlorure de lanthane à 5 % ont été mis dans une fiole de 100 mL, puis le volume a été complété jusqu'à 100 mL avec l'EP (**Monographie interne de la société UPC**).

Tableau 9. Solution témoin de dissolution de calcium (stable une année) (**Monographies interne de la société UPC**).

Solution à 1000 ppm de calcium.	Solution à 50 ppm.	Solution à 2,5 ppm (833 mg de CaCO ₃ /cp).	Solution à 5 ppm (1666 mg de CaCO ₃ /cp).
- 0,2497 g de l'étalon de CaCO ₃ . -3,5 mL d'HCl dilué R. -Chauffage au bain marie pendant 20 min. -Refroidissement. -Compléter à 100 mL avec l'EP.	-5 mL de la Solution à 1000 ppm. -Compléter à 100 mL avec l'EP.	-5 mL de la solution à 50 ppm -10 mL de chlorure de lanthane à 5 %. - Compléter à 100 mL avec de l'EP.	-10 mL de la solution à 50 ppm dans une fiole de 100 mL. - 10 mL de chlorure de lanthane à 5 %. -Compléter à 100 mL avec de l'EP.

Solution essai

Dans chacun des 6 réacteurs, un Cp a été pesé et cassé dans un bécher à dissolution. La solution a été agitée pendant 120 minutes et laissée refroidir. Ensuite, 15mL de cette solution ont été prélevés et le volume a été complété à 200 mL avec de l'EP. 5 mL de la solution précédente ont été prélevés et additionnés à 10 mL de chlorure de lanthane à 5 %. Le volume a ensuite été complété à 100 mL avec l'EP. La dissolution de calcium a été mesurée avec une SAA (**Monographie interne de la société UPC**).

La dissolution de la vitamine D3 est donnée par la formule suivante :

$$\% \text{ dissolution} = \frac{\text{concentration de la dissolution} \times 100}{500(\text{valeur étiquette})}$$

Selon la **Ph.Eur. (2008)** ; Q = 75 % pour un temps de dissolution de 45 minutes. Cela signifie que le test de dissolution est satisfaisant pour six Cps non enrobés testés, si la teneur en PA dissoute en 45 minutes pour chacun des Cps est supérieure ou égale à 80%.

Q : correspond à la quantité dissoute de PA, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette. La valeur de Q est spécifiée dans les pharmacopées (**Ph.Eur., 2019**).

II.1.8.2- Dosage

Le dosage de calcium dans l'Idéos500 mg/ 400 UI a été réalisé selon la monographie interne de la société UPC pour s'assurer que la teneur de calcium est identique aux normes (**Ph.Eur., 2019**).

• **Préparation des solutions**

La préparation des solutions est illustrée dans le tableau 10.

Tableau 10. Solution témoin de dosage de calcium (stable une année) (**Monographie interne de la société UPC, 2008**).

Solution à 1000 ppm de calcium.	Solution à 50 ppm.	Solution à 2,5 ppm (833 mg de CaCO ₃ /cp).	Solution à 5 ppm (1666 mg de CaCO ₃ /cp).
-0,24972 g de carbonate de calcium. -35 mL d'HCl dilué R. - Chauffage au bain marie à 99 C° pendant 20 min. - Refroidissement. - Compléter au volume avec l'EP.	- 5 mL de la solution à 1000 ppm. - Compléter à 100 mL avec l'EP.	- 5 mL de la solution à 50 ppm dans une fiole de 100 mL. - 10 mL de chlorure de lanthane à 5 %. - Compléter à 100 mL avec l'EP.	-10 mL de la solution à 50 ppm dans une fiole de 100 mL. -10 mL de chlorure de lanthane à 5 %. -Compléter à 100 mL avec l'EP.

Solution à examiner

Les deux préparations ont été réalisées comme suit :

20 Cps ont été broyés dans une fiole de 500 mL, puis une prise d'essai équivalente à un Cp a été introduite avec l'ajout de 30 mL d'HCL dilué R. Après le chauffage au bain marie à 99 C° pendant 30 minutes, la solution a été laissée refroidir et le volume a été complété avec l'EP. Ensuite 15 mL de cette solution ont été prélevés et le volume a été complété jusqu'à 200 mL avec l'EP. Enfin, avec une pipette graduée 5 mL de la solution précédente ont été prélevés suivi par l'ajout de 10 mL de chlorure de lanthane. Le volume a été complété jusqu'à 100 mL avec l'EP (**Monographie interne de la société UPC, 2008**).

Les résultats de dosage sont calculés par la formule suivante :

$$\text{Dosage : X (mg/CP)} = \frac{C \times 40}{100}$$

Selon les normes de la **Ph.Eur., (2019)**, le dosage de calcium doit être compris entre 475 et 525 mg/CP.

Résultats et interprétations

III- Résultats et interprétations

Les résultats obtenus de contrôle qualité du médicament test ; Idéos 500 mg/400 UI, comprenant les caractères organoleptiques, l'uniformité de masse, la masse moyenne, la dureté, la friabilité et les analyses des principes actifs ; calcium et vitamine D3(VitD3).

III.1- Caractères organoleptiques

Les résultats obtenus des caractères organoleptiques des Cps non enrobés testés ; forme, couleur, texture ; vérifiés par les observations à l'œil nu sont indiqués dans la figure 13.



Figure 13. Comprimé d'Idéos 500 mg/400 UI.

Dans l'ensemble, les Cps d'Idéos examinés (lot 77256) au cours du contrôle macroscopique présentent une uniformité d'aspects (carrés, de couleur blanche et ne présentent aucune cassure ou tache) et ne révèlent pas d'anomalies. Alors, les Cps d'Idéos contrôlés ne présentent pas de défauts de fabrication ou de conservation visibles à l'œil nu. Ces résultats sont conformes aux normes exigées par la **Ph.Eur. (2008)**.

III.2- Test d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse a été réalisé sur 20 Cps d'Idéos 500 mg/400 UI.

Les valeurs des masses de ce test sont indiquées dans le tableau 11.

Tableau 11. Masses individuelles des 20 comprimés d'Idéos 500 mg/ 400 UI pesés pour l'essai d'uniformité de masse.

N° Cp	Masse (g)						
1	2,4995	6	2,4918	11	2,4899	16	2,4818
2	2,4942	7	2,4905	12	2,5012	17	2,4511
3	2,4721	8	2,4781	13	2,4502	18	2,4376
4	2,4846	9	2,4551	14	2,4764	19	2,4453
5	2,5008	10	2,4535	15	2,4678	20	2,4606
Min	2,4376						
Max	2,5012						

Les Cps d'Idéos 500 mg/400 UI ont presque une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des Cps de lot 75526 testé. Donc, les résultats sont dans les normes de la **Ph.Eur. (2008)**.

Tableau 12. Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés d'Idéos 500 mg/ 400 UI.

Spécialités	Ecarts limites calculés par rapport à +/-5% de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts tolérés calculés par rapport à +/-10% de la masse moyenne d'un comprimé
Idéos 500 mg/ 400 UI	2,350 à 2,598g.	2,221 à 2,227g.

La masse individuelle des 20 Cps d'Idéos contrôlés varie de 2,4376 à 2,5012 g et donc aucun des Cps d'Idéos contrôlés ne s'écarte de +/- 5% de la masse moyenne d'un Cp d'Idéos 500 mg /400 UI [2,350 à 2, 598 g]. On conclut alors, et en se référant aux normes de la monographie interne de la société UPC, que les Cps d'Idéos 500 mg/400 UI contrôlés satisfont l'essai d'uniformité de masse.

III.3- Test de masse moyenne

Les résultats du test de la masse moyenne du produit fini ; Idéos 500 mg/400 UI, sont récapitulés dans le tableau 13.

Tableau 13. Masse moyenne des 20 comprimés des échantillons collectés d’Idéos 500 mg/400 UI de lot 75526.

Masse de 20 Cps (g)	Mm (g)
49,481	2,4741

En comparant les résultats de tableau 13 avec les données de laPh.Eur. (2008), on remarque que la masse moyenne des 20 Cps (2,4741g) se trouve dans l’intervalle $\pm 5\%$ [2,375- 2,625g], donc les résultats sont conformes aux normes de la **Ph.Eur. (2008)**.

III.4- Test de dureté

Le tableau ci-dessous représente les résultats du test de dureté du produit fini « Idéos 500 mg/400 UI ».

Tableau 14. Dureté ou résistance à la rupture de 10 comprimés d’Idéos 500 mg/ 400 UI.

Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7	Cp8	Cp9	Cp10	Min	Max	Moy
7,45	7,18	8,61	10,50	11,17	7,15	7,84	8,90	10,01	10,30	7,15	11,17	8,911

D’après le tableau ci-dessus, on note que tous les Cps d’Idéos 500 mg/400 UI testés ont une $D_r > 7,15$ kgf. Donc en se référant à la **Ph.Eur. (2008)**, le Cp satisfait à l’essai de la dureté.

III.5- Test de friabilité

Les résultats du test de friabilité sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15. Masse totale, perte de masse et pourcentage des 10 comprimés d'Idéos 500 mg/ 400 UI avant et après le test de friabilité.

Masse totale des 10 Cps avant l'essai (g)	Masse totale des 10 Cp après l'essai (g)	Perte de masse des 10 Cps en (g)	Perte de masse des 10 Cps en %de masse totale initiale	Norme pour la perte de masse de 10 Cps
24,7628	24,7496	0,0132	0,053	<1%

A partir de ces résultats, les Cps du lot contrôlé 75526 présentent une perte de masse égale à 0,053 %. En se basant sur les données de la **Ph.Eur. (2008)**, cette perte est < à 1% et par conséquent les Cps de l'Idéos 500 mg/400 UI répondent au critère de friabilité.

III.6- Calcium

III.6.1- Dissolution

Les résultats de la dissolution de calcium sont représentés dans le tableau 16.

Tableau 16.Données sur la solution témoin et examinée utilisée pour le test de dissolution de calcium.

Echant	Signal Abs	DSR%	Concentration (mg/l)	Concentration corrigé (mg/l)	Moy (mg/l)
Ca blanc	0,022	1,0	0,0000		
Ca étalon 1	0,160	0,1	333,0000		
Ca étalon 2	0,285	0,2	666,0000		
Ca lot 75526 E1	0,221	0,2	489,1195	506,3768	484,5640
Ca lot 75526 E2	0,229	0,2	510,8494	514,4920	
Ca lot 75526 E3	0,212	0,2	465,4629	475,6611	
Ca lot 75526 E4	0,204	0,1	445,5363	445,4472	
Ca lot 75526 E5	0,227	0,1	503,1883	505,8186	
Ca lot 75526 E6	0,208	0,1	455,1582	459,5887	

Le tableau16 montre que l'absorbance de deux étalons est située entre 0,160 et 0,285et la concentration est comprise dans l'intervalle 333- 666 mg/l. De ce fait, les deux mesures ont été comparées avec l'absorbance et la concentration moyenne de calcium. Dans notre étude, l'absorbance des six essais de calcium est dans l'intervalle [0,204 - 0,229] et la concentration moyenne égale à 484,5640 mg/L selon la formule précédente de dissolution de ce PA :

% dissolution = $484,5640 * 100 / 500$ (valeur étiquette) est égal 96,9 %. Donc, le résultat est conforme selon les normes (≥ 80 %) de la société UPC.

III.6.2- Dosage

Les résultats du dosage de calcium sont représentés dans le tableau 17.

Tableau 17. Données sur les solutions ; témoin et examinée, utilisées pour le dosage de calcium.

Echantillon	Single Abs	DSR%	Concentration (mg/l)	Concentration corrigé (mg/l)	Moy (mg/l)
Ca Etalon 1	0,051	0,5	333,0000		
Ca Etalon 2	0 ,096	0,2	666,0000		
Ca lot 75526 E1	0,073	0,4	490,0512	490,0512	491,0443
Ca lot 75526 E2	0,073	0,4	492,0375	492,0375	

Le tableau17 montre que l'absorbance de deux étalons est comprise entre 0,051 et 0,096 et la concentration située dans l'intervalle [333-666 mg/l]. De ce fait, les deux mesures ont été comparées avec l'absorbance et la concentration moyenne des deux essais de dosage de calcium. La concentration moyenne (491,0443 mg/l) et l'absorbance de calcium des deux essais de lot 75526 sont comparables avec les deux étalons. Donc, les résultats sont conformes aux normes exigées par la monographie interne de laboratoire fabricant ; UPC.

III.7- Vitamine D3

III.7.1- Dissolution

Le tableau 18 illustre la moyenne des TRs et les surfaces des 4 injections du même standard, alors que la figure 14 présente le chromatogramme de la dissolution de la VitD3 ; standard.

Tableau 18. Données sur la solution témoin de référence utilisée pour le test de dissolution de vitamine D3.

	TR (min)	Surface	Moy	Ecart Type	CV	PT	Titre
STD	3,351	11677	11666	9,90	0,08	40	103,34
	3,352	11668					
	3,355	11666					
	3,357	11653					

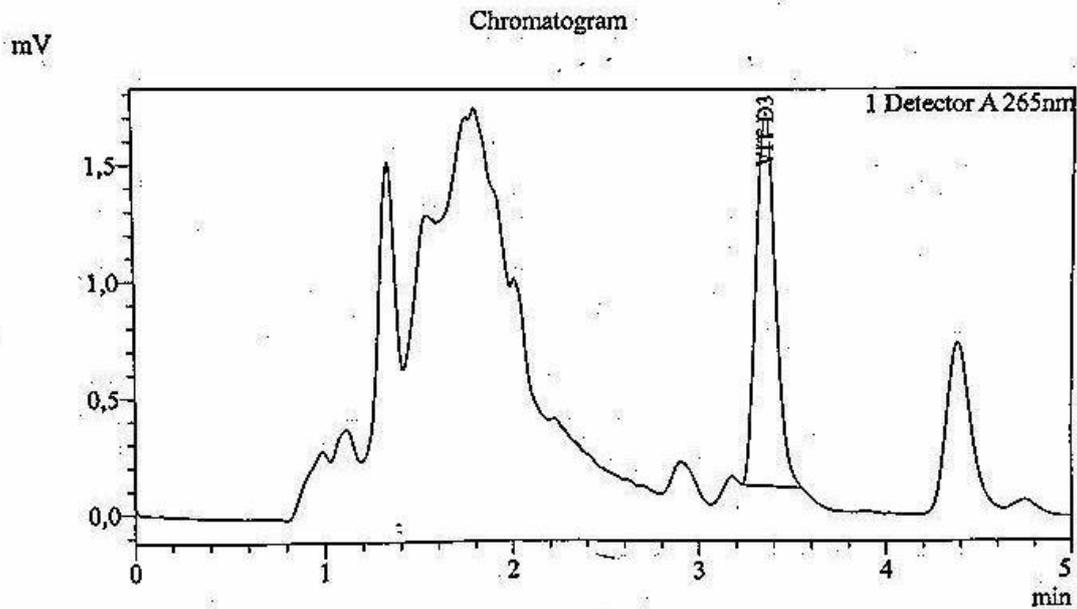


Figure 14. Chromatogramme de dissolution du Standard ; VitD3.

Le tableau 19 montre la moyenne des TRs et les surfaces des six Cps testés pour le dosage d'Idéos dissoute.

Tableau 19. Données sur les solutions examinées utilisées pour le test de dissolution de vitamine D3.

Essai	TR (min)	Surface	PE	Mm	%	Min	Max	Moy	Norme
E1	3,355	8931	4,8237	2,4741	81	81	96	87	≥ 80%
E2	3,354	9448	4,9035		84				
E3	3,354	8887	4,8207		81				
E4	3,357	10430	4,8467		94				
E5	3,355	9698	4,9839		85				
E6	3,356	10861	4,9560		96				

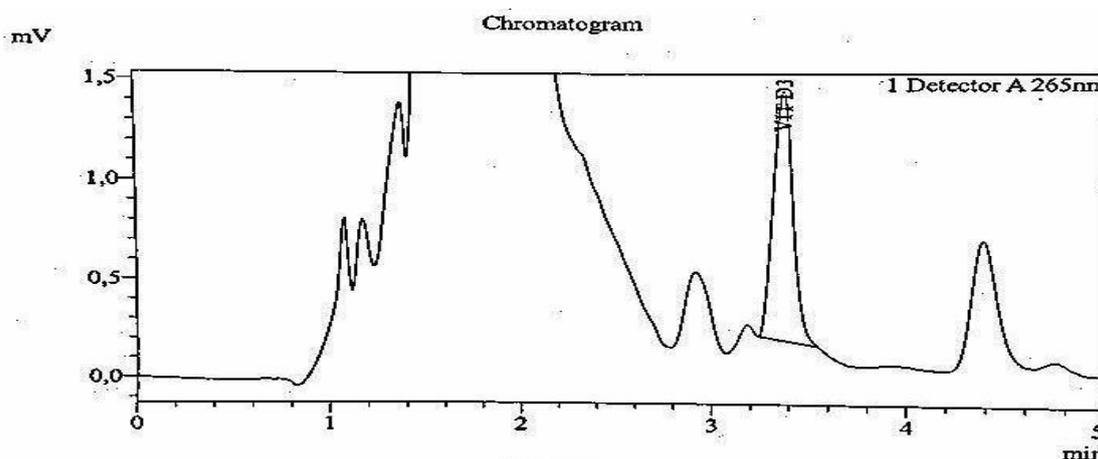


Figure 15. Chromatogramme de dissolution de l'essai.

Le chromatogramme de la dissolution de VitD3 (figure 15) a été comparé au chromatogramme du standard (figure 14). Les figures 14 et 15 montrent que ces identifications ont été bien compatibles à la vitD3, qui représente le pic majoritaire élué à 3,35 min. D'autres pics de tailles différentes sont détectés à différents temps de rétention et représentent probablement des impuretés. Le tableau 19 montre que le pourcentage de dissolution est compris entre 81 et 96 %. Donc, les résultats sont conformes aux normes selon la monographie interne de laboratoire fabricant (UPC).

III.7.2- Essais d'uniformité de teneur

La figure 16 présente le chromatogramme de l'UT et le dosage du standard(VitD3), alors que le tableau 20 illustre les TRs et les surfaces des 3 injections de ce dernier.

Tableau 20. Données sur la solution témoin de vitamine D3 de référence utilisée pour le dosage et test d'uniformité de teneur.

	TR (min)	Surface	Moy
STA	3,459	24468	3,454
	3,456	24460	
	3,449	24446	

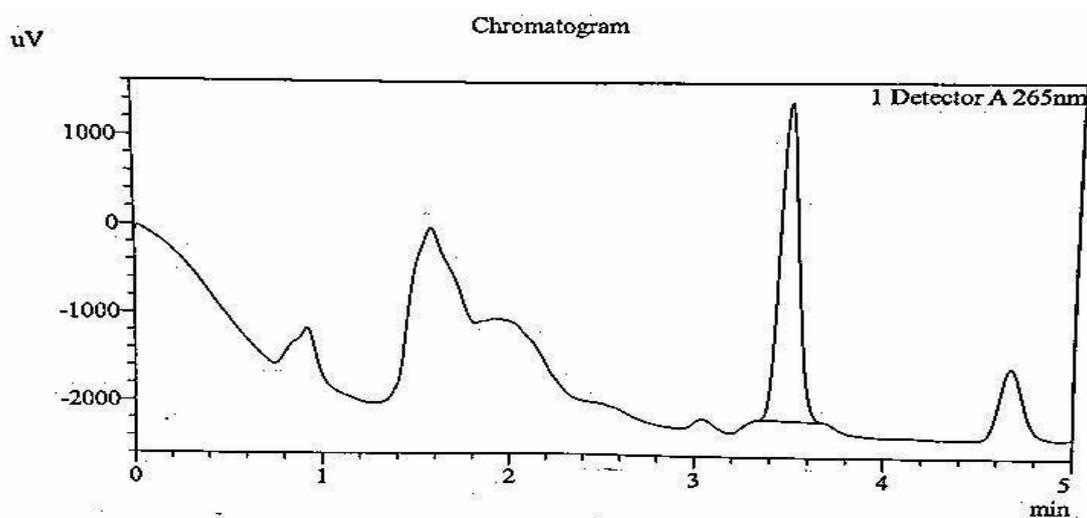


Figure 16. Chromatogramme de la solution témoin de référence pour le dosage et l'uniformité de teneur de vitamine D3.

Les résultats du tableau 20 et du chromatogramme (figure 16) de standard (VitD3) a donné un pic principal de la VitD3 apparu au temps de rétention 3,454 min.

Tableau 21. Résultats du test d'uniformité de teneur de la vitD3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400UI.

Essai	TR (min)	Surface	%
E1	3,408	24088	102
E2	3,411	23241	98
E3	3,415	24626	104
E4	342	25828	109
E5	3,424	23531	99
E6	3,43	24093	102
E7	3,434	23657	100
E8	3,439	24292	102
E9	3,444	25345	107
E10	3,449	25380	107
Min	98%		
Max	109%		
Moy	103%		

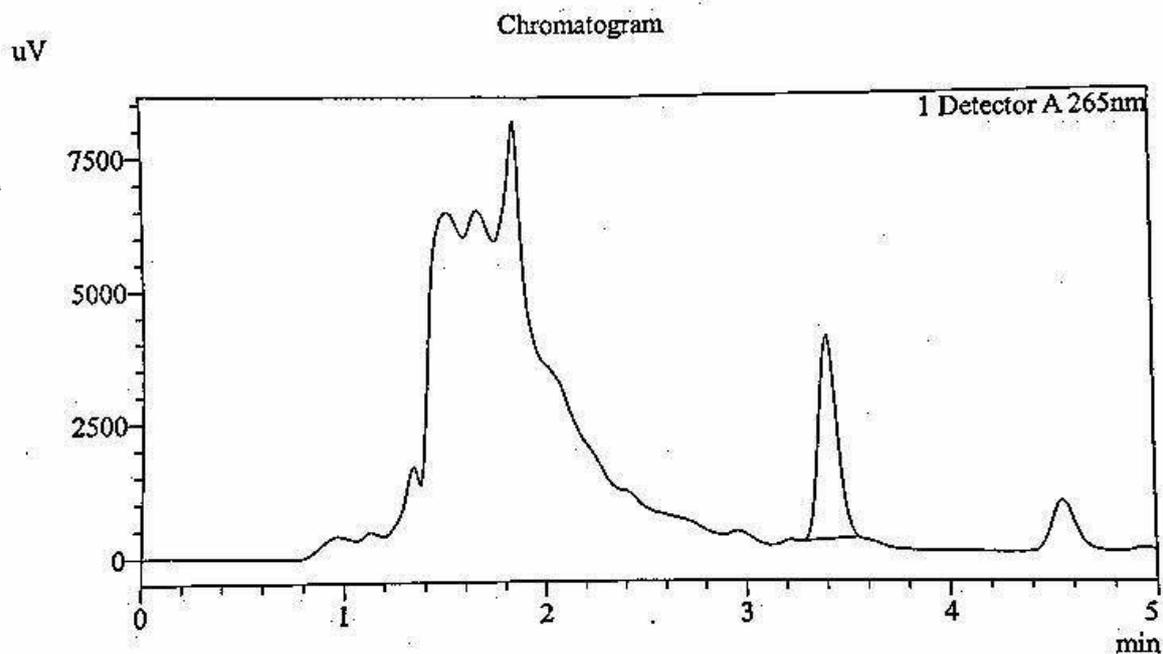


Figure 17. Chromatogramme des résultats du test d'uniformité de teneur (E1) de la vitD3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400 UI.

Le chromatogramme de l'essai (E1) d'UT de la VitD3 (figure 17) a été comparé au chromatogramme du standard (figure 16). Cela démontre que ces résultats correspondent à la VitD3 qui représente le pic majoritaire élué à 3,408 min ; le même TR enregistré pour le standard. D'autres pics de tailles différentes sont détectés à différents moments de rétention et peuvent être des impuretés.

Le tableau 21 montre que le pourcentage de la teneur individuelle de la VitD3 de chaque Cp est compris entre 98 et 109 %. Donc, ces résultats sont conformes aux normes de la **monographie interne de laboratoire fabricant (UPC)**.

III.7.3- Dosage

Les Résultats du dosage de la vitamine D3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400 UI sont exprimés dans le tableau 22 et la figure 18.

Tableau 22. Résultats du dosage de la VitD3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400 UI.

Essai	TR (min)	Surface	PE	Mm	X (UI/CP)	X moy
E1-1	3,39	24080	24,5460	2,4741	411	408
E1-2	3,389	24125				
Moy	24102,5					
E2-1	3,388	23954	24,7324		405	
E2-2	3,386	23952				
Moy	23953					

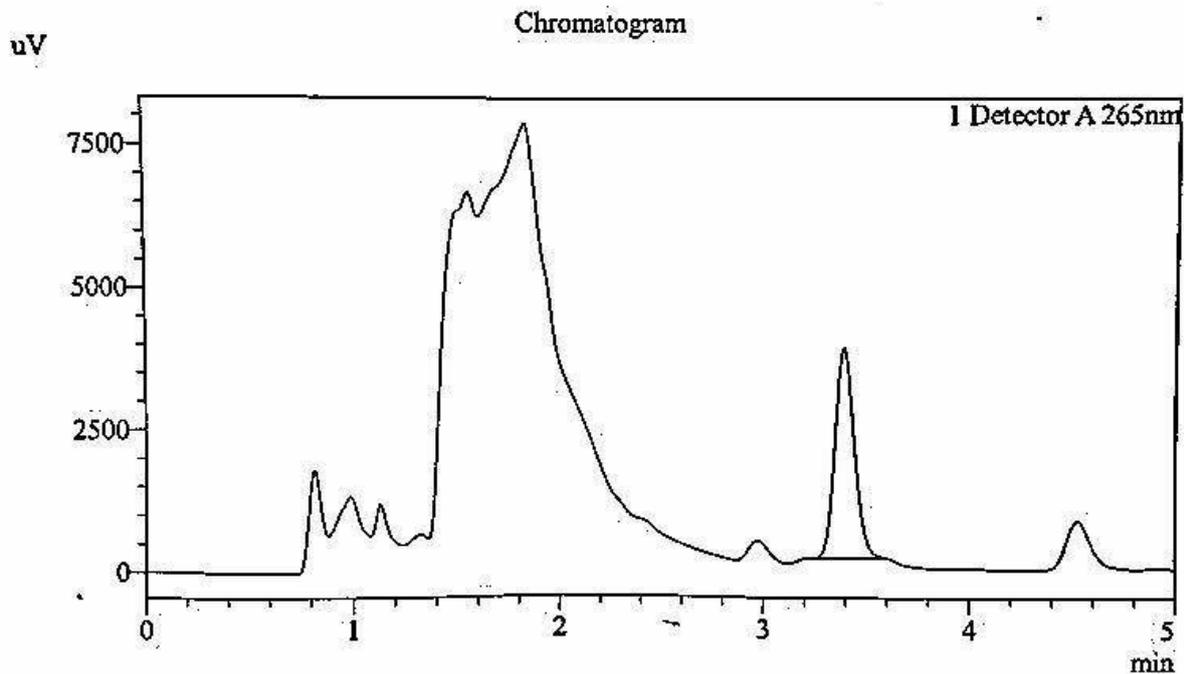


Figure 18. Chromatogramme de dosage de la vitamine D3 dans les Cps d'Idéos 500 mg/ 400 UI.

Le chromatogramme de l'essai de dosage de la VitD3 (figure 18) a été comparé au chromatogramme du standard (figure 17) montrant que ces identifications étaient bien faites pour la VitD3, qui représente un pic majoritaire à 3.39 minutes. D'autres pics de tailles différentes sont détectés à différents moments de rétention et peuvent être des impuretés.

Le tableau 22 révèle que le dosage de la VitD3 de chaque Cp est compris entre 405 et 411 UI/CP. Donc, les résultats sont conformes selon la **monographie interne d'UPC**.

Conclusion et perspectives

IV- Conclusion et perspectives

Dans cette étude, un contrôle physico-chimique d'un médicament de métabolisme et de nutrition qui est l'Idéos 500 mg/400 UI, dont le but d'établir la conformité de toutes ses substances et spécialement les deux principes actifs avec les normes de la pharmacopée européenne (2008, 2019), a été réalisé. L'Idéos est un médicament spécifique de l'unité Union Pharmaceutique Constantinoise (UPC). De ce fait, ses différentes analyses physico-chimiques et pharmaco-techniques (test macroscopique, uniformité de masse, masse moyenne, dureté, friabilité, dosage, dissolution, uniformité de teneur de la vitamine D3 et ainsi que pour le calcium) ont été effectuées au niveau du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité UPC.

Les résultats obtenus ont permis de conclure que toutes les substances testées ; calcium et VitD3, sont conformes par rapport aux normes exigées par la pharmacopée européenne (2008, 2019). De plus, toute installation de production des médicaments de l'UPC fonctionne avec l'aval des autorités de santé. Elle a mis en œuvre une politique de la qualité afin de garantir, dans l'intérêt de la santé publique, que ses médicaments délivrés soient conformes à la qualité requise dans le dossier d'autorisation sur le marché.

Cependant, nous n'avons pas l'intention de prétendre que les études menées au cours de ce travail sont complètes quant aux différents contrôles qui ont été effectués, néanmoins, nous affirmons que ce travail nous a permis d'acquérir une expérience et de consolider nos connaissances dans le domaine pharmaceutique.

Quelques perspectives découlent de cette recherche. En fait, des études plus approfondies nécessaires concernant les points suivants :

- Effets secondaires éventuels d'Idéos 500 mg/400 UI.
- Sensibilité à l'humidité de ce médicament.
- Contrôle de qualité des excipients de ce produit pharmaceutique au niveau de la société UPC.

Références bibliographiques

V- Références bibliographiques

- ADMINISTRATEUR. (2020). Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC. Chimie Analytique. <https://chimieanalytique.com/chromatographie-liquide-haute-performance-hplc/>
- Anne. (2016). Le Plomb. Luminessens. <https://www.luminessens.org/post/2016/12/27/le-plomb>
- Ansm. (2012). Code de la santé publique article l5138-1.
- Bartmańska, A., Dmochowska-Gładysz, J., et Huszcza, E. (2005). Steroids' transformations in *Penicillium notatum* culture. *Steroids*, 70(3), 193-198.
- C. Abelli, O. Andriollo, L. Machuron, J.Y. Videau, B. Vennat, M.P. Pouget. 2001, Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques, *Stp pharma pratiques* vol 11, n 2, pp : 89-101.
- Caruba, T., et Jaccoulet, E. (2015). Formes pharmaceutiques solides et liquides. In *Pharmacologie et thérapeutiques* (p. 22-28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74634-5.00004-1>
- Coudert, P., (2020). Sources actuelles et futures des médicaments. *Techniques de l'Ingénieur*. <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/chim>
- Elmghari, G., Baki, S., et Elansari, N. (2014). Histoire de l'insuline : Entre le biologique et l'artificiel. *Hegel*, 2(2), 208-211. <https://doi.org/10.4267/2042/53793>
- Foucrier, J.-C. (2019). V. L'épopée de la pénicilline. In *La guerre des scientifiques* (p. 151-179). Perrin. <https://www.cairn.info/la-guerre-des-scientifiques--9782262067939-p-151.htm>
- Goethals, G., & Marcus, W. (2018). *Courrier hebdomadaire du CRISP*. <https://www.cairn.info/revue-courrier-hebdomadaire-du-crisp-2018-1-page-5.htm>
- Hallouët, P. (2016). Formes pharmaceutiques. In *Méga Mémo IFSI* (p. 396-412). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74924-7.50056-7>
- Ha-Vinh, P., Guimond, C., Bourdel, H., Ricard, J.-L., & Roche-Apaire, B. (2012). Respect des indications remboursables de l'ostéodensitométrie et des traitements de l'ostéoporose en médecine de ville: *Journal de gestion et d'économie médicales*, Vol. 30(4), 266-278. <https://doi.org/10.3917/jgem.124.0266>
- Jaeger, C. D., & Cherin, P. (2010). Vitamine D : effets sur la santé. *Recommandations de bon usage*. 18.
- Joel Franck, K. (2008). Contrôle de Qualité des Comprimés non enrobés : Cas d'un générique et d'un princeps de Doxycycline. 195.
- Landrier, J.-F. (2014). Vitamine D : Sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.008>
- Laroche, M. (2018). Les médicaments de l'os. In *Rhumatologie pour le Praticien* (p. 659-668). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74832-5.0>
- Le Hir A. (1983). *Abrégé de Pharmacie Galénique (Troisième Partie)*. 4e édition.

- Le Hir, A., Chaumeil, J.-C., et Brossard, D. (2009). Formes pharmaceutiques. In Pharmacie galénique (p. 226-375). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-61204-6.00004-0>
- Leca, A. (2021). Chapitre 2. Comment transcrire le droit tradimédical ? Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences, 32(3), 25-50. <https://doi.org/10.3917/jibes.323.0025>
- Lechat P., Lagier G., Rouveix B., Vincens M., Weber S. (1982). Pharmacologie médicale. (Chapitre 1). 4ème édition 2002.
- Leclerc, J., Blais, C., Guénette, L., et Poirier, P (2016). Médicaments génériques et médicaments originaux. Revue officielle de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, pp : 40.
- Lorvellec, S. (1989). Qu'est-ce qu'un médicament ? Revue juridique de l'Ouest, 2(4), 541-549. <https://doi.org/10.3406/juro.1989.1763>
- Monographie interne de la société Union Pharmaceutique Constantinoise, 2008.
- Naboulet, J.-P. (2021). La géométrie secrète du médicament : Qu'est-ce qu'un médicament de qualité ? ADSP, 115(3), 5-9.
- Naty-Daouin, P. (2020). Chapitre 15. Le médicament. In Manuel de santé publique (p. 419-448).
- Notice d'Idéos 500 mg/400 UI, 2017.
- Ooreka santé. (2021). Principe actif d'un médicament <https://medicament.ooreka.fr/comprendre/principe-actif>
- Patrick, A., Jacquin, P., Gerber, F., & Chambry, J. (2013). 6. Prise en charge | Cairn.info. <https://www-cairn-info.snd11.arn.dz/anorexies-et-boulimies-a-l-adolescence--9782704013760-page-63.htm>
- Petrova, O. E., & Sauer, K. (2017). High-performance liquid chromatography (HPLC)-based detection and quantitation of cellular c-di-GMP. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 1657, 33-43. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7240-1_4
- Pharmacopée Européenne, 2008.
- Pharmacopée Européenne, 2019.
- Robertson, J. S., Chui, W.-K., Genazzani, A. A., Malan, S. F., López de la Rica Manjavacas, A., Mignot, G., Thorpe, R., Balocco, R., et Rizzi, M. (2019). The INN global nomenclature of biological medicines : A continuous challenge. Biologicals, 60, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.05.006>
- Sahoo, D., Bandaru, R., Samal, S. K., Naik, R., Kumar, P., Kesharwani, P., & Dandela, R. (2021). Oral drug delivery of nanomedicine. In Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines (p. 181-207). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820466-5.00009-0>
- Simon, J. (2014). Introduction. Bulletin d'histoire et de l'épistémologie des sciences de la vie, 21(2), 109-118.
- Soucayet, J.-R. (2022). MÉDICAMENT ET RÉGLEMENTATION. 10.

- Terrier-Lenglet, A., Brazier, M., & Fardellone, P. (2018). Traitement de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie. 1.
- Yekpe, K. (2014). THÈSE : RELIER LES ATTRIBUTS DE MATÉRIAUX ET LES PARAMÈTRES DE PROCÉDÉS DE FABRICATION À UN TEST DE CONTRÔLE QUALITÉ, UNE APPLICATION DU CONCEPT DU QUALITY BY DESIGN.
- Yann (2017). La formulation d'un médicament. Superprof. https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique_chimie/seconde/familles_chimiques/formulation-medicament.html

Liste des anonymes

- Anonyme 1 : (2012). Les médicaments surveillés tout au long de leur vie. <https://www.usinenouvelle.com/article/les-medicaments-surveilles-tout-au-long-de-leur-vie.N1517742>
- Anonyme 2 : 2021. Le Contrôle de la qualité des médicaments : Une formation universitaire ouverte sur l'Afrique. <https://um6ss.ma/le-controle-de-la-qualite-des-medicaments-une-formation-universitaire-ouverte-sur-lafrique/>
- Anonyme 3: (2022). Usines pharmaceutique en constantine. <https://www.google.com/search?q=usine+pharmaceutique+constantine&oq=usines+pharmaceutique+en+cons&aqs=chrome.1.69i57j0i22i30.22086j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- Anonyme 4, 5 : (2022). Idéos d'UPC. <https://www.upc.dz/Produits/ideos-mg-400-ul/>
- Anonyme 6, 7, 8 : (2017). Calcium et Vitamine D. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/calcium-et-vitamine-d>
- Anonyme 9, 10, 11 : (2020). Union Pharmaceutique Constantinoise. <https://www.upc.dz/presentation/>
- Anonyme 12 : (2020). La spectroscopie atomique (SA). <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/La%20spectroscopie%20atomique%20Cours%20de%20Chimie%20analytique%203eme%20ann%C3%A9e%20pharmacie%20Dr%20ADOUANI.pdf>

Résumés

Résumé

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique et stratégique qui travaille au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments après les avoir contrôlés et documentés selon les normes internationales et nationales. L'objectif principal de notre travail vise à contrôler la qualité du médicament Idéos 500 mg/400 UI en s'appuyant sur diverses tests pharmaco-techniques (organoleptiques, uniformité de masse, friabilité, dureté et dissolution) et analyses physico-chimiques (dosage des principes actifs ; VitD3 et calcium). Les résultats obtenus ont montré que l'Idéos 500 mg/400 UI est un comprimé (Cp) de forme carré, de couleur blanc et ne présente aucune cassure ou tache, sensible à l'humidité. Pour la masse moyenne (Mm) et l'uniformité de masse de ce médicament, la Mm se trouve dans les limites de la masse théorique $[2,4741\text{g} \pm 5\% -10\%]$ qui est $[2,375 \text{ à } 2,625 \text{ g} \pm 5\%]$, où aucun des Cp d'Idéos 500 mg/400UI contrôlés ne s'écarte de $\pm 5\%$ de la Mm ; consécutivement. En outre, la perte de leur masse (Pm) en cours du test de friabilité et leur dureté (Dr) étaient respectivement ; inférieure à 1% (Pm=0,053%) et dans l'intervalle des normes $[7,138 \text{ à } 14,276 \text{ kgf}=70 \text{ à } 140\text{N}]$ qui était égale à Dr=8,911 Kgf. Le contrôle des deux principes actifs (PAs) d'Idéos ; la vitamine D3 et le calcium, a aussi été effectué. Où, le dosage de la VitD3 par CLHP était égal à 408 UI/Cp après la dissolution de 87% pendant 60 minutes avec une teneur moyenne (UT) de 103%. Ces derniers résultats sont conformes selon la Ph Eur. (2008-2019) (380-420 UI/Cp) à une dissolution > 80% après 60 minutes dans l'intervalle de l'UT qui est comprise entre 85 – 115 %. Le dosage de calcium par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) est égal 491,0443UP/Cp après la dissolution de 96,6% pendant 120 minutes. Ces derniers résultats sont conformes selon la Ph.Eur. utilisé par la société UPC (475-525 UP/Cp) à une dissolution > 80% après 120 minutes. En se référant principalement à la Ph.Eur. (2008, 2019) et la monographie interne de la société, les essais ont montré que les Cp d'Idéos 500 mg /400 UI de lot 75526 sont de qualité satisfaisante.

Mots clés : Idéos 500 mg/400 UI, VitD3, Calcium, analyse physico-chimique, analyse pharmaco-technique.

ملخص

صناعة الأدوية قطاع اقتصادي استراتيجي يعمل على تطوير وإنتاج وتسويق الأدوية بعد فحصها وتوثيقها وفقاً للمعايير الدولية والوطنية تهدف دورتنا المهنية إلى تحليل نوعية دواء ايد يوز 500مغ/400 وحدة دولية بالوقوف على مختلف التجارب الفارماكوتقنية (الخصائص الحسية، الصلابة، الهشاشة، وحدة الكتلة والذوبان) والتجارب الفيزيوكيميائية (جرعة المكونات النشطة فيتامين د 3 والكالسيوم) أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن ايد يوز 500 مغ/400 وحدة دولية عبارة عن قرص مربع الشكل أبيض اللون ولا يظهر أي فواصل أو بقع ، حساس للرطوبة. بالنسبة لمتوسط الكتلة والتوحيد الشامل لهذا الدواء متوسط الكتلة ضمن حدود الكتلة النظرية [2.4741 جم ± 5% -10%] وهي [2.375 إلى 2.625 جم ± 5%]، حيث لا يوجد أي من أقراص ايد يوز 500 مغ/400 وحدة دولية المراقب لا ينحرف عن ± 5% من متوسط الكتلة؛ على التوالي. بالإضافة إلى ذلك، فقد كان فقدان كتلتها أثناء اختبار التفتت وصلابة على التوالي؛ أقل من 1% (الفقد المتوسط 0,0053 بالمئة) 14.276 كيلوجرام قوت = 70 إلى 140 نيوتن] والتي كانت تساوي الصلابة = 8.911 كغ. مراقبة المكونين الفعالين لهذا الدواء، فيتامين د 3 والكالسيوم، حيث كانت جرعة فيتامين د 3 بواسطة كروماتوجرافيا سائلة عالية الأداء تساوي 408 وحدة دولية/ قرص بعد الذوبان بنسبة 87 % لمدة 60 دقيقة مع متوسط المحتوى 103%. تتوافق هذه النتائج الأخيرة وفقاً لدستور الاتحاد الأوروبي 2019-2008 (380-480 وحدة دولية/ قرص مع انحلال أكبر أو يساوي 80 بالمئة بعد 60 دقيقة ضمن نطاق توحيد المحتوى من 85 إلى 115%). تحديد جرعة الكالسيوم عن طريق مطياف الامتصاص الذري يساوي 491.0443 وحدة دولية/قرص بعد ذوبان 96.6% لمدة 120 دقيقة. تتوافق هذه النتائج الأخيرة مع دستور الأدوية الأوروبي الذي تستخدمه هذه الشركة (475-525 وحدة دولية/قرص) عند درجة تفكك أعلى أو تساوي 80% بعد 120 دقيقة. تتوافق هذه النتائج الأخيرة مع دستور الأدوية الأوروبي 2019-2008 والدراسة الداخلية التي تستخدمها هذه الشركة الصيدلانية أظهرت الاختبارات أن أقراص الدفعة 75526 ذات جودة مرضية.

الكلمات المفتاحية:

ايد يوز 500 مغ /400 وحدة دولية، كالسيوم، D3 فيتامين ،التحليل الفيزيائي والكيميائي، التحليل الفارماكوتقني.

Abstract

The pharmaceutical industry is a strategic and economic sector that works on developing, producing and marketing medicines after examining and documenting them in accordance with international and national standards. The objective of this study was to review the various pharmacotechnical (organoleptic, hardness, friability, uniformity of mass, and dissolution) and physicochemical analyses (dosage of active substances ; VitD3 and calcium) of Idéos 500 mg/400 UI. The obtained results showed that Idéos 500 mg/400 UI has a square shaped tablet, white in color, doesn't have breaks or stains, and sensitive to humidity. For the average mass and the mass uniformity of this drug, the average mass is within the limits of the theoretical mass $[2.4741\text{g} \pm 5\%10\%]$ which is $[2.375 \text{ to } 2.625 \text{ g} \pm 5\%]$, whereby none of the controlled Idéos 500 mg/400 IU tablets deviates by $\pm 5\%$ from the mean mass ; consecutively. Besides, the loss of their mass during the friability test and their hardness were respectively less than 1% (loss of mass=0.053%) and within the range of standards $[7.138 \text{ to } 14.276 \text{ kgf}=70 \text{ to } 140\text{N}]$ which was equal to 8.911 Kgf. Furthermore, the control of the two active substances of Idéos; vitamin D3 and calcium, was also performed. Where, the dosage of VitD3 by HPLC was equal to 408 IU/Cp after the dissolution of 87% for 60 minutes with an average content of 103%. These last results are in conformity according to the Ph.Eur. (2008-2019) (380-420 UI/Cp) with a dissolution $> 80\%$ after 60 min in the interval of the standard norme of content uniformity (85%-115%). Moreover, the dosage of calcium realized by atomic absorption spectrometry was equal to 491.0443UP/Cp after 96.6% dissolution for 120 minutes. These last results are in accordance with the Ph.Eur. (2008,2019) used by the company UPC (475-525UP / Cp) at a dissolution $> 80\%$ after 120 minutes. With a reference, mainly, to the Ph.Eur. (2008, 2019) and to the company's internal monograph, the performed tests have shown that the Idéos 500 mg / 400 IU of lot 75526 is of a satisfactory quality.

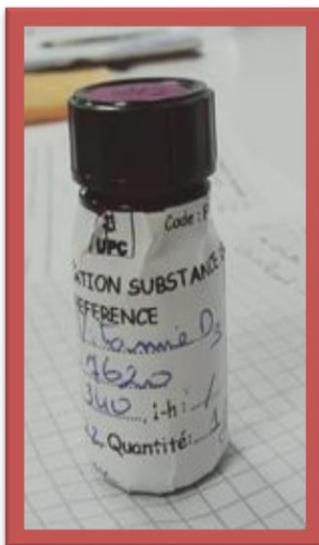
Keywords : Idéos 500 mg/400 UI, VitD3, Calcium, physicochemical analysis, pharmacotechnical analysis.

Annexes

Annexe 1 : Equipements utilisés dans le contrôle qualité d'Idéos 500 mg/400 UI (Monographie interne de la société UPC, 2008).

<p>Balance analytique</p>	<p>Agitateur magnétique multipostes</p>	<p>Duremètre LIH-1 TABLET HARDNESS TESTER</p>	<p>LIC-2-TABLET Friability TESTER</p>
			
<p>Dissolu test à palettes TDT-08L ELECTROLAB</p>	<p>chromatographie en phase liquide haute performance</p>	<p>Spectrométrie d'absorption atomique</p>	<p>Bain marie</p>
			

Annexe 2 : Vitamine D3 de référence en poudre (Monographie interne de la société UPC, 2008).



Université Frères Mentouri Constantine 1 Département de Biologie Appliquée	Présenté par : BADACHE Chourouk et DJERAFI Nesrine Date de soutenance : 22 / 06/ 2022									
Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master professionnel en Bio-industrie, Analyse et Contrôle (BAC)										
Contrôle qualité physico-chimique d'Idéos 500 mg /400 UI										
<p>Résumé</p> <p>L'industrie pharmaceutique est un secteur économique et stratégique qui travaille au développement, à la production et à la commercialisation de médicaments après les avoir contrôlés et documentés selon les normes internationales et nationales. L'objectif principal de notre travail vise à contrôler la qualité du médicament Idéos 500 mg/400 UI en s'appuyant sur diverses tests pharmaco-techniques (organoleptiques, uniformité de masse, friabilité, dureté et dissolution) et analyses physico-chimiques (dosage des principes actifs ; VitD3 et calcium). Les résultats obtenus ont montré que l'Idéos 500 mg/400 UI est un comprimé (Cp) de forme carré, de couleur blanc et ne présente aucune cassure ou tache, sensible à l'humidité. Pour la masse moyenne (Mm) et l'uniformité de masse de ce médicament, la Mm se trouve dans les limites de la masse théorique $[2,4741g \pm 5\% -10\%]$ qui est $[2,375 \text{ à } 2,625 \text{ g} \pm 5\%]$, où aucun des Cp d'Idéos 500 mg/400UI contrôlés ne s'écarte de $\pm 5\%$ de la Mm ; consécutivement. En outre, la perte de leur masse (Pm) en cours du test de friabilité et leur dureté (Dr) étaient respectivement ; inférieure à 1% ($Pm=0,053\%$) et dans l'intervalle des normes $[7,138 \text{ à } 14,276 \text{ kgf} = 70 \text{ à } 140N]$ qui était égale à $Dr=8,911 \text{ Kgf}$. Le contrôle des deux principes actifs (PAs) d'Idéos ; la vitamine D3 et le calcium, a aussi été effectué. Où, le dosage de la VitD3 par CLHP était égal à 408 UI/Cp après la dissolution de 87% pendant 60 minutes avec une teneur moyenne (UT) de 103%. Ces derniers résultats sont conformes selon la Ph Eur.(2008-2019) (380-420 UI/Cp) à une dissolution $> 80\%$ après 60 minutes dans l'intervalle de l'UT qui est comprise entre 85 – 115 %. Le dosage de calcium par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) est égal 491,0443UP/Cp après la dissolution de 96,6% pendant 120 minutes. Ces derniers résultats sont conformes selon la Ph.Eur. utilisé par la société UPC (475-525UP/Cp) à une dissolution $> 80\%$ après 120 minutes. En se référant principalement à la Ph.Eur. (2008,2019) et la monographie interne de la société, les essais ont montré que les Cp d'Idéos 500 mg /400 UI de lot 75526 sont de qualité satisfaisante.</p> <p>Mots clés :Idéos 500 mg/400 UI, VitD3, calcium, analyse physico-chimique, analyse pharmaco-technique.</p>										
Laboratoire d'accueil : Union Pharmaceutique Constantinoise - Constantine.										
<p>Jury d'évaluation :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Président :</td> <td style="width: 30%;">Dr. GHERBOUDJ Ouissem</td> <td style="width: 40%;">M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td>Rapporteur :</td> <td>Dr. CHERFIA Radia</td> <td>M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</td> </tr> <tr> <td>Examineur :</td> <td>Dr. ADJEROUD Moussa</td> <td>M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.</td> </tr> </table>		Président :	Dr. GHERBOUDJ Ouissem	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.	Rapporteur :	Dr. CHERFIA Radia	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.	Examineur :	Dr. ADJEROUD Moussa	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.
Président :	Dr. GHERBOUDJ Ouissem	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.								
Rapporteur :	Dr. CHERFIA Radia	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.								
Examineur :	Dr. ADJEROUD Moussa	M.C.B Université Frères Mentouri Constantine 1.								
Année universitaire : 2020- 2021										