



**Université Constantine 1 Frères Mentouri**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري**  
**كلية علوم الطبيعة والحياة**

**Département : Biologie Appliquée**

**قسم : البيولوجيا التطبيقية**

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

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques / Biotechnologies / Écologie et Environnement**

**Spécialité : Biotechnologie et contrôle qualité**

**N° d'ordre :**

**N° de série :**

Intitulé :

---

## **Suivi de fabrication et contrôle de qualité d'un médicament : AFNEFOL 5mg**

---

**Présenté par :** Mr. Boussouara Ahcen Fadi

**Le :** 24/06/2025

Mr. Zouaoui Mohamed Seddik

**Jury d'évaluation :**

**Présidente : Mme. Dr Boudjema Sonia**

(Dr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant : Mme. Dr ADOUI Mounira**

(Dr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examinateur(s) : Mme. Dr. Belloum Zahia**

( U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Maitre de stage : Mme Boumaza Linda**

(Société BIOGALENIC).

**Année universitaire  
2024 - 2025**

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

## **Remerciement**

Avant toutes choses, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience pour accomplir cet humble travail.

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre sincère gratitude à notre enseignante, **Dr ADOUI Mounira**, Maitre de Conférence A à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a témoignée tout au long de ce travail.

Avec gratitude, nous tenons à remercier Monsieur le **professeur KACEM CHAOUCH. N** directeur du département biologie appliquée pour ses conseils, son intérêt et la bienveillance qu'il porte à tous les étudiants.

Sans oublier les membres de jury **Dr Boudjemaa Sonia et Dr Belloum Zahia.**

Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe du laboratoire de la production et du contrôle qualité du groupe BIOGALENIC pour leur précieuse aide. À tous nos amies et camarades de master B.C.Q de la promotion 2025.

Avant tout, je remercie Dieu, notre Créateur, de m'avoir accordé la force, la volonté et le courage nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents, sans qui je ne serais pas celle que je suis aujourd’hui. En témoignage de ma reconnaissance pour leurs efforts, leur amour, leur soutien et leurs encouragements constants tout au long de mes études et de mes recherches. Je prie Dieu de leur accorder une bonne santé et une longue vie.

À mes sœurs, pour leur amour, leur présence bienveillante et leur soutien indéfectible. Recevez ici l’expression de ma plus profonde gratitude.

À tous mes amis et mes proches, chacun se reconnaîtra, pour leur fidèle amitié et les merveilleux moments partagés tout au long de ce parcours .



**AHCEN FADI .**

Je dédie ce mémoire à ma chère famille, pilier de ma vie.

À mes parents, pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices, leur patience et leur soutien sans faille. Vous êtes ma source d'inspiration et ma plus grande force.

À mes deux sœurs, pour leur affection, leur écoute et leur présence rassurante dans les moments de doute. Merci pour votre tendresse et vos encouragements.

À mon frère, pour sa complicité, son humour et ses mots motivants qui m'ont aidé à garder le cap.

Je tiens aussi à dédier ce travail et remercier du fond du cœur mes amies

A tous ceux qui ont participé, de près ou loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux qui m'aiment et m'aidai durant toute la période de réalisation de ce travail

Ce mémoire est le fruit de votre soutien et de votre amour. Merci du fond du cœur.



**Mohamed Seddik .**

## Résumé

Les médicaments, qu'ils soient d'origine synthétique ou naturelle, sont essentiels pour prévenir, traiter et corriger les déséquilibres physiologiques. Leur développement exige une rigueur scientifique et technique pour garantir leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. Pour cela, ils sont soumis à des contrôles qualité stricts tout au long de leur cycle de vie, de la fabrication à la mise sur le marché.

Ce mémoire s'intéresse aux différentes étapes de la production du comprimé ANEFOL® 5 mg, à base d'acide folique (vitamine B9) et le contrôle de la conformité du produit, fabriqué par la société BIOGALENIC à Constantine. ANEFOL® 5 mg est utilisé principalement pour prévenir et traiter les carences en folates et les anémies mégaloblastiques, notamment chez les femmes enceintes.

La production commence par la réception, la vérification et la pesée précise des matières premières (principe actif et excipients), suivies d'un mélange homogène par compression directe, méthode adaptée aux poudres présentant de bonnes propriétés d'écoulement. La compression permet d'obtenir des comprimés ronds, lisses et stables, dosés à 5 mg d'acide folique.

Chaque lot produit est soumis à des tests de contrôle qualité approfondis, incluant des analyses physico-chimiques (aspect, identification, dosage par HPLC, désintégration, dureté, teneur en eau) et microbiologiques (dénombrement microbien, recherche de germes pathogènes). Tous ces contrôles sont réalisés conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les résultats de l'étude confirment la conformité d'ANEFOL® 5 mg aux exigences réglementaires en vigueur, garantissant un médicament sûr, stable et efficace pour répondre aux besoins thérapeutiques en acide folique.

Mots clés : ANEFOL® 5 mg, Acide folique, Contrôle qualité, Pharmacopée Européenne, Comprimé, BIOGALENIC, Vitamine B9, Anémie mégaloblastique.

## **Abstract**

Médicines, whether synthetic or natural, are essential for preventing, treating, and correcting physiological imbalances. Their development requires scientific and technical precision to ensure safety, efficacy, and quality. As such, they are subject to rigorous quality control at every stage of their lifecycle, from manufacturing to marketing.

This study focuses on the production process of ANEFOL® 5mg, a tablet based on folic acid (vitamin B9), manufactured by the pharmaceutical company BIOGALENIC in Constantine. This drug is primarily indicated for the prevention and treatment of folate deficiency and megaloblastic anemia, especially in pregnant women or those planning pregnancy.

Production begins with the reception, verification, and precise weighing of raw materials (active ingredient and excipients), followed by homogeneous mixing using the direct compression method, suitable for powders with good flow properties. The blend is compressed into round, smooth tablets, each containing an accurate 5mg dose of folic acid.

Each batch undergoes extensive quality control testing, including physico-chemical analysis (appearance, identification, dosage by HPLC, disintegration, hardness, moisture content) and microbiological testing (microbial count, detection of pathogenic organisms). All tests are conducted according to European Pharmacopoeia standards and Good Manufacturing Practices (GMP).

The results of this study confirm that ANEFOL® 5mg complies with current regulatory standards, ensuring a safe, stable, and effective pharmaceutical product that meets the therapeutic needs related to vitamin B9 deficiency.

**Keywords:** ANEFOL® 5mg, Folic acid, Quality control, European Pharmacopoeia, Tablets, BIOGALENIC, Vitamin B9, Megaloblastic anem

## الملخص

تُعد الأدوية، سواء كانت طبيعية أو اصطناعية، عناصر أساسية في الوقاية من الأمراض ومعالجتها وتصحيح الاختلالات الفيزيولوجية. ويستلزم تطويرها دقة علمية وتقنية عالية لضمان فعاليتها وسلامتها وجودتها. لهذا، تخضع الأدوية لرقابة صارمة على الجودة في جميع مراحل دورة حياتها، بدءاً من التصنيع إلى غاية التسويق.

يتناول هذا البحث مراحل إنتاج دواء **ANEFOL® 5mg** الذي يحتوي على حمض الفوليك (فيتامين B9 ، والمصنّع من قبل شركة **BIOGALENIC** الكائنة بمدينة قسنطينة. يُستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في الوقاية ومعالجة نقص حمض الفوليك، وخاصة في حالات فقر الدم الكبير الكريات، ويوصى به بشكل خاص للنساء الحوامل أو الراغبات في الحمل.

تبدأ عملية التصنيع باستلام المواد الأولية والتحقق من هويتها وجودتها، ثم تُوزن بدقة وتُخلط باستعمال طريقة الضغط المباشر المناسبة لهذا النوع من المساحيق. تُضغط الخلانط للحصول على أقراص دائرة ومتمسكة تحتوي على جرعة دقيقة من حمض الفوليك.

تخضع كل دفعه إنتاج لاختبارات دقيقة وشاملة من حيث الرقابة الفيزيائية والكيميائية (الشكل، التحديد، الجرعة باستخدام HPLC، التفكك، الصلابة، نسبة الرطوبة)، بالإضافة إلى الرقابة الميكروبوبولوجية (عدد الجراثيم، الكشف عن الكائنات الدقيقة الضارة). تُجرى هذه الاختبارات حسب معايير الدستور الأوروبي للأدوية وتحت احترام ممارسات التصنيع الجيدة (BPF).

وقد أكدت نتائج هذه الدراسة أن دواء **ANEFOL® 5mg** يفي بكافة الشروط التنظيمية، مما يضمن دواءً فعالاً وأمناً ومستقراً، لتلبية الاحتياجات العلاجية المتعلقة بنقص فيتامين B9.

## الكلمات المفتاحية

فيتامين ب9 ،بيوقالينيك ، حمض الفوليك ، الرقابة على الجودة، الدستور الأوروبي ، الأقراص ، أنيفول 5 مغ ، فقر الدم  
الضمخ الأرومات

## **.Liste de figures**

Figure N°1 : Mise en forme d'un médicament (Talbert et al., 2001).....	20
Photographie N°2: Etui d'ANEFOL®5mg .....	28
Figure N°3 : Formule chimique de l'acide folique .....	30
Figure N°4 : Structure chimique de Lactose monohydraté .....	31
Figure N°5 : la structure chimique de la povidone.....	31
Figure N°6 : la structure chimique de Crospovidone .....	32
Figure N°7 : la structure chimique de La stéarate de magnésium.....	32
Figure N°8: localisation de la société BIOGALENIC .....	43
Photographie N° 9 : appareil de compression.....	46
Figure 10 : Encartonneuse .....	48
Photographie N°11 : Matière première.....	49
Photographie N°12 : Polarimètre .....	50
Figure N°13 : Principe de fonctionnement de HPLC .....	52
Photographie N°14 : Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) .....	53
Photographie N°15 : Titrateur Karl Fischer.....	56
Photographie N° 16 : Dénombrement des germes aérobies totaux.....	58
Photographie N°17: Recherche d' <i>E. coli</i> .....	60
Photographie N°18 : Appareil de friabilité .....	62
Photographie N°19 : Micromètre .....	63
Photographie N°20 : Dureté mètre .....	64
Photographie N°21 : une cuve et une pompe à vide.....	65
Figure 22 : produit fini ANEFOL 5mg.....	65
Photographie N°23 : Dissolu-test.....	68
Figure 24 : schéma récapitulatif des méthodes physicochimiques et microbiologiques de l'ANEFOL 5mg .....	71
Figure N°25 : Spectres IR du pic principal de la solution standard et la solution essai .....	76
Figure N°26: Chromatogramme de la solution témoin a pour le dosage de l'acide folique par HPLC .....	78
Figure N°27 : Chromatogramme de la solution à examiner pour le dosage de l'acide folique par HPLC .....	78
Photographie N° 28: Résultat du contrôle Microbiologique de matière première .....	82
Photographie N°29 : Résultat microbiologique de produit fini .....	89

## **Liste des tableaux**

Tableau N°1 : Catégories, Rôles et des Exemples sur les excipients .....	21
Tableau N°2 : Voies d'administration et formes pharmaceutiques associées (Bourdon, Brion et Conort, 2016).....	22
Tableau N°3 : les Formes orales sèches .....	23
Tableau 4 : Principales classes thérapeutiques de médicaments.....	25
Tableau N° 5 : Composition de l'ANEFOL ® 5mg.....	29
Tableau N° 6: Résultats physicochimique du principe actif .....	74
Tableau 7 : Résultat des impuretés spécifiques.....	80
Tableau N°8 : Résultat des impuretés non spécifiques .....	80
Tableau N°9 : Résultat du contrôle Microbiologique de la matière première .....	81
Tableau N°10 : Résultat du chromatogramme de standard de dosage .....	82
Tableau N°11 : Résultat du dosage de mélange (lot 38, 39et 40) .....	83
Tableau N° 12: Résultat de friabilité (lot38, 39 et 40). .....	83
Tableau N° 13 : Le résultat de l'épaisseur en mm lot (38, 39 et 40).....	84
Tableau N° 14 : Résultat de la dureté lot (38, 39 et 40) .....	84
Tableau N° 15 : Résultat du contrôle physicochimique du produit fini (lot38, 39 et 40) .....	85
Tableau N°16 : Résultat de chromatogramme de standard de dissolution .....	87
Tableau N°17 : Résultat de dissolution (lot 38 ,39 et 40).....	87
Tableau N°18 : Résultat microbiologique du produit fini .....	89

## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AF	Acide folique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN	Acide Ribonucléique
ATR	Atténuateur Total Réfléchi (méthode de spectroscopie infrarouge)
BASF	Badische Anilin- & Soda-Fabrik (fournisseur d'excipients)
BCG	Bacille de Calmette et Guérin (vaccin antituberculeux)
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDF	Date de Début de Fabrication
DDP	Date de Délivrance Prévue
DGAT	Dénombrement des Germes Aérobiques Totaux
DHFR	Dihydrofolate Réductase
DMLT	Dénombrement des Moisissures et Levures Totaux
DOC	Document
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EUR	Euro
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrarouge (spectroscopie)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LA	Libération Analytique
LP	Libération Prolongée (forme galénique)
ME	Matière Première
SCR	Substance de Référence Chimique
STD	Standard (solution étalon ou de référence)

**table des matières :**

Résumé	5
Abstract	6
الملخص	7
Liste des abréviations	10
Introduction	14
Chapitre I : Revue bibliographique	17
I. Généralités sur les médicaments	17
I.1 La pharmacologie	17
I.2. Définition d'un médicament	17
I.3 Origine des médicaments	17
I.4 Différents types des médicaments	18
I.5 Composition des médicaments	19
I.6 Les formes pharmaceutiques d'un médicament voies d'administration	21
I.7 Les différentes classes thérapeutiques de médicaments	25
II. Présentation de l'ANEFOL ® 5mg	27
II .1 Dénomination	28
II.2 Composition de l'ANEFOL ® 5mg	28
II.3 Mécanisme d'action de l'acide folique et son rôle dans l'organisme	32
II.4 Indications	33
II.5 Contre-indications de l'acide folique (Anefol)	34
II.6 Posologie et mode d'administration	34
II.7 Effets indésirables de l'acide folique (Anefol)	34
III. La fabrication	34
III.1 Définition de la fabrication	34
III.2 Étapes de fabrication d'un comprimé non enrobé	35
III.3 Conditionnement	37
IV. Assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique	38
IV.1 Définition de la qualité	38
IV.2 Assurance Qualité	38
IV.3 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	38
IV.4 Bonnes pratiques du laboratoire	39
IV.5 L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	39

IV.6 La pharmacopée	39
IV.7 Contrôle de qualité	39
Chapitre II : Matériels et méthodes	43
I. Lieu et période de l'étude	43
I.1 Présentation de la société BIOGALENIC	43
I .2 Différents compartiments de la société BIOGALENIC	44
II. Processus de fabrication d'ANEFOL 5mg	44
II .1 Matières premières	44
II .2 Les étapes de mélange	45
II .3 Compression	46
II.4 Conditionnement	46
II.4.1 Conditionnement primaire	46
II.4.2 Le conditionnement secondaire	47
III. Contrôle de Qualité	48
III .1 Echantillonnage	48
III.2 Contrôle de matière première (principe actif)	48
III. 3 Contrôle au cours de fabrication	60
III. 4 Contrôle de produit fini ANEFOL 5mg	65
Chapitre III : Résultat et discussion	73
I. Contrôle de la matière première (principe actif)	73
I.2. Contrôle de qualité Microbiologique du principe actif	81
II. Contrôle au cours de fabrication	82
III. Produit fini	84
Référence bibliographique	93
Annexe	97

# Introduction

### **Introduction**

Le médicament occupe une place centrale dans la stratégie thérapeutique moderne, contribuant à la prévention, au traitement et à la gestion des maladies tant aiguës que chroniques. Il constitue un produit de santé à haute valeur ajoutée, dont la fabrication est strictement réglementée afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation pour les patients.

L'industrie pharmaceutique est ainsi soumise à un encadrement rigoureux, reposant sur des normes nationales (comme les textes du ministère de la Santé) et internationales, telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), édictées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou l'Agence européenne des médicaments (**EMA**) (**OMS, 2014 ; EMA, 2022**). Parmi les formes galéniques les plus répandues, le comprimé occupe une place privilégiée en raison de sa simplicité d'administration, de sa bonne stabilité chimique et de la précision de son dosage (**Sarrami, Aslani, & Javadi, 2015**).

En Algérie, l'industrie pharmaceutique connaît un développement significatif depuis les années 2000, soutenu par une politique nationale visant à renforcer la production locale et à réduire la dépendance aux importations. Aujourd'hui, plus de 70 % des besoins en médicaments génériques sont couverts par la production nationale, grâce à la présence d'acteurs publics et privés tels que Saidal, Biopharm, Biogalenic, et d'autres (**Ministère de l'Industrie Pharmaceutique, 2023**). La mise en place de l'Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) et l'adoption de la loi n° 18-11 sur la santé ont renforcé le cadre réglementaire, en imposant des exigences accrues en matière de qualité, de traçabilité et de conformité aux normes internationales (**ANPP, 2022**). Ce contexte favorise la montée en compétence des professionnels et le développement d'infrastructures modernes répondant aux standards des BPF (**ANPP, 2022**).

L'acide folique (vitamine B9) est un élément essentiel à la synthèse de l'ADN et à la division cellulaire. Sous forme de comprimés dosés à 5 mg, il est largement prescrit pour la prévention et le traitement des carences en folates, en particulier chez les femmes enceintes pour réduire les risques d'anomalies du tube neural, mais aussi chez les personnes souffrant d'anémies mégaloblastiques ou de malabsorptions intestinales **Afssa, (2001)**.

## **Introduction**

---

Le médicament ANEFOL 5 mg, forme solide non stérile, ne requiert pas de conditions aseptiques comme les formes injectables, mais doit néanmoins répondre à des exigences rigoureuses en matière de pureté, d'uniformité de teneur et d'innocuité, conformément aux normes de la Pharmacopée européenne (**Ph. Eur., 2023**).

Notre travail est organisé en deux parties :

- La première partie est une synthèse bibliographique comprenant :
  - Introduction des notions générales sur les médicaments.
  - L'acide folique et le médicament **Anefol 5 mg**.
  - Les principes de fabrication des comprimés et les concepts de qualité appliqués dans
  - L'industrie pharmaceutique.
- La deuxième partie est expérimentale :  
Elle présente l'ensemble des étapes de production du médicament **Anefol 5 mg** observées chez **BIOGALENIC**, allant de la réception des matières premières jusqu'au produit fini, en incluant les méthodes de contrôle qualité mises en œuvre à chaque phase du processus.
- La troisième partie de notre mémoire est consacrée à :  
La présentation et à l'analyse des résultats obtenus au cours de notre stage de fin d'études.

# Chapitre I

## Revue

# bibliographique

### **Chapitre I : Revue bibliographique**

#### **I. Généralités sur les médicaments**

##### **I.1 La pharmacologie**

La pharmacologie est la branche de la médecine et de la biologie qui se consacre à l'étude de l'action des médicaments, c'est-à-dire de l'effet de substances chimiques ou biologiques sur les fonctions des êtres vivants, principalement dans un cadre thérapeutique.

Le domaine de la pharmacologie est divisé en plusieurs spécialités, mais les deux principales sont la pharmacodynamie et la pharmacocinétique (**Moulin et Coquerel, 2002**).

##### **I.2. Définition d'un médicament**

Le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il comprend également toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (**Académie Nationale de Pharmacie, 1997**).

##### **I.3 Origine des médicaments**

Les médicaments peuvent avoir diverses origines selon la nature de leur principe actif. On distingue principalement quatre grandes sources :

###### **I .3.1 Origine naturelle**

**Végétale** : De nombreuses substances actives sont extraites des plantes. Par exemple, la morphine provient du pavot (*Papaver somniferum*), et la quinine de l'écorce du quinquina.

**Animale** : Certaines hormones ou enzymes sont d'origine animale, comme l'insuline initialement extraite du pancréas de porc ou de bœuf.

**Minérale** : Certains sels ou composés minéraux (ex. : bicarbonate de sodium, sels de fer) sont utilisés à des fins thérapeutiques.

### **I.3.2 Origine synthétique**

Il s'agit de molécules créées artificiellement en laboratoire. Cela permet d'optimiser leur efficacité, leur stabilité, ou de limiter les effets indésirables. L'aspirine, par exemple, est une molécule de synthèse inspirée d'un principe actif végétal.

### **I.3.3 Origine hémisynthétique**

Ce sont des substances obtenues à partir de composés naturels modifiés chimiquement. Un exemple courant est l'amoxicilline, un antibiotique obtenu à partir de la pénicilline naturelle.

### **I.3.4 Origine biotechnologique**

Grâce aux techniques d'ingénierie génétique, il est possible de produire des protéines ou des anticorps monoclonaux à l'aide de cellules vivantes (bactéries, levures, cellules de mammifères). L'insuline recombinante humaine est aujourd'hui produite par des bactéries modifiées. Exemple : Vaccin BCG (contre la tuberculose), vaccin antigrippal (**Lagrange, 2018**).

### **I.3.5 Origine microbiologique**

Sont des substances obtenues directement à partir de micro-organismes (bactéries, champignons, levures), par extraction ou par fermentation, utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques (**Talber, Willoquet et Gervais 2009**).

## **I.4 Différents types des médicaments**

### **I.4.1 Médicaments princeps**

Le médicament princeps, également appelé médicament original, est le premier médicament développé et mis sur le marché contenant une molécule active donnée. Il est généralement protégé par un brevet qui assure au laboratoire pharmaceutique une exclusivité commerciale pendant une période déterminée (souvent 20 ans).

Avant sa commercialisation, le médicament princeps fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) fondée sur des études approfondies : précliniques (*in vitro, in*

*vivo*). Ces études permettent d'évaluer son efficacité, sa sécurité d'emploi et sa qualité pharmaceutique (**Duteil, 2020**).

### **I.4.2. Médicaments génériques**

« Un médicament générique est un médicament qui est commercialisé sous une dénomination commune internationale (DCI), sans nom de marque, contenant le même principe actif que le médicament de référence (princeps), sous une forme pharmaceutique identique, avec la même posologie, la même voie d'administration et démontrant une bioéquivalence avec le médicament de référence (**OMS, 2004**). On distingue trois types de génériques

#### **a. Copie-copie**

C'est une copie conforme du médicament original (même PA, même forme galénique, et mêmes excipients).

#### **b. Médicaments essentiellement similaires**

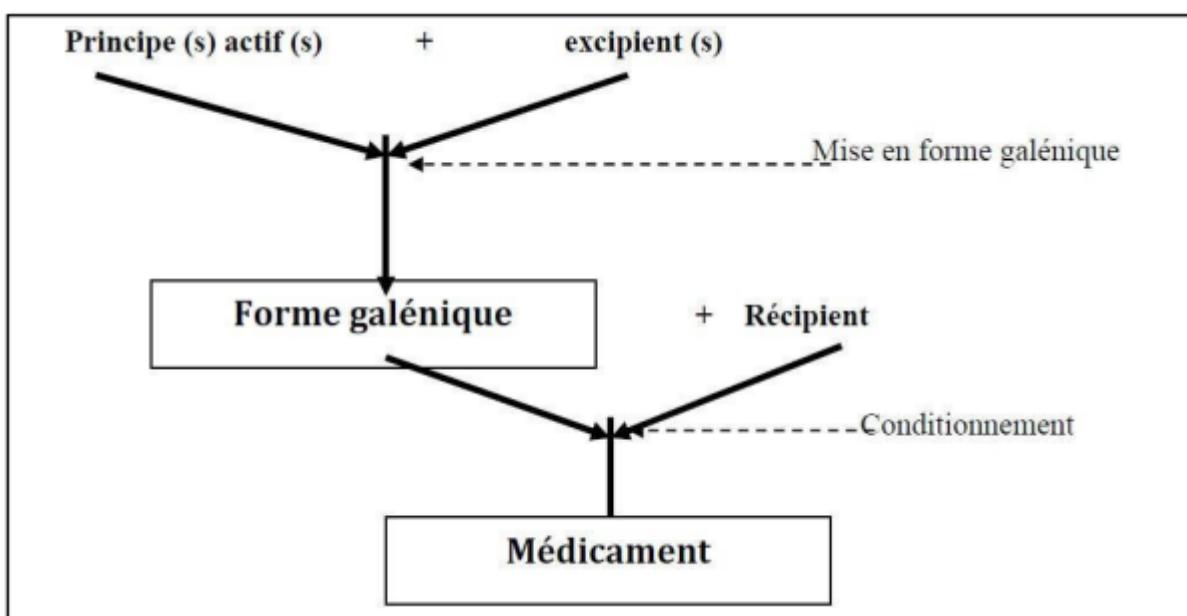
L'excipient change mais ni le PA, ni sa quantité, ni la forme galénique ne changent. Ces médicaments doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament de référence.

#### **c. Médicaments assimilables**

La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de PA change (un sel au lieu de base par exemple), ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament de référence (**Pasquier, 2017**).

### **I.5 Composition des médicaments**

Un médicament est un produit complexe composé de plusieurs substances qui interagissent pour garantir son efficacité, sa sécurité et sa stabilité. La composition d'un médicament comprend de deux grandes catégories de composants (figure 1) :



**Figure N°1 : Mise en forme d'un médicament (Talbert et al., 2001).**

### I.5.1 Principe actif

La substance active est la molécule responsable de l'effet thérapeutique recherché. Elle agit directement sur l'organisme pour prévenir, diagnostiquer, traiter ou atténuer une maladie.

Exemples :

- Le paracétamol dans les antalgiques.
- L'acide folique dans ANEFOL, utilisé pour prévenir ou traiter les carences en folates.

### I.5.2 Excipients

Les excipients sont des substances inactives d'un point de vue pharmacologique, mais indispensables pour la formulation du médicament. Ils améliorent la stabilité, la conservation, l'aspect, le goût, la solubilité, ou facilitent la fabrication et l'administration du médicament (**Marty, Favier et Larroutis, 2002**).

Les excipients peuvent être classés en plusieurs catégories (**Marty, Favier & Larroutis, 2002**)

**Tableau N°1 : Catégories, Rôles et des Exemples sur les excipients**

Catégories	Rôles	Exemples
<b>Excipients de forme</b>	Facilitent la fabrication du médicament sous la forme souhaitée (comprimé, gélule, sirop...).	Lactose, cellulose microcristalline
<b>Agents de charge ou diluants</b>	Augmentent le volume pour obtenir une dose administrable.	Phosphate de calcium, mannitol
<b>Liants</b>	Assurent la cohésion des poudres pour former un comprimé	Gomme arabique, polyvinylpyrrolidone
<b>Désintégrant</b>	Facilitent la désagrégation du comprimé après ingestion.	Amidon glycolate de sodium.
<b>Lubrifiants</b>	Évitent l'adhésion de la poudre aux machines de compression.	Stéarate de magnésium
<b>Colorants et arômes</b>	Améliorent l'aspect ou le goût.	Dioxyde de titane, arôme citron
<b>Conservateurs et antioxydants</b>	Prolongent la durée de vie du produit.	Acide ascorbique, parabènes

## I.6 Les formes pharmaceutiques d'un médicament voies d'administration

La **forme pharmaceutique**, aussi appelée **forme galénique**, désigne la **présentation physique finale** d'un médicament contenant un ou plusieurs principes actifs associés à des excipients.

Elle permet l'administration du médicament de manière sûre, efficace et acceptable pour le patient.

Le choix de la forme pharmaceutique dépend de plusieurs facteurs, notamment la nature du principe actif, la voie d'administration, la vitesse d'action souhaitée, la stabilité du produit et la facilité d'utilisation.

Les formes pharmaceutiques sont classées en fonction de leur **état physique** (solide, liquide, semi-solide, gazeux) et de leur **voie d'administration** (orale, parentérale, cutanée, etc.) (**Pharmacopée Européenne, 10ème édition**)

**Tableau N°2 : Voies d'administration et formes pharmaceutiques associées (Bourdon, Brion et Conort, 2016).**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques principales</b>
<b>Orale</b>	Comprimés (simples, enrobés, effervescents), gélules (dures ou molles), solutions buvables, suspensions, sirops.
<b>Parentérale</b>	Solutions ou suspensions injectables stériles (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée), perfusions, stylos ou seringues préremplies.
<b>Rectale</b>	Suppositoires, lavements (solutions ou suspensions rectales), mousses rectales.
<b>Vaginale</b>	Ovules, comprimés vaginaux, crèmes, gels ou solutions vaginales.
<b>Ophtalmique</b>	Collyres (solutions ou suspensions stériles), gels, pommades ophtalmiques, inserts.
<b>ORL (oto-rhino-laryngée)</b>	Gouttes auriculaires et nasales (solutions ou suspensions), sprays, pulvérisations, bains de bouche, poudres nasales.
<b>Percutanée (cutanée)</b>	Crèmes, pommades, gels, lotions, émulsions, patchs transdermiques.

## I.6.1 Formes destinées à la voie orale

La voie orale est la plus couramment utilisée pour l'administration des médicaments, en raison de sa simplicité, de son acceptabilité par le patient et de sa sécurité. Elle comprend plusieurs formes galéniques solides et liquides adaptés aux caractéristiques du principe actif, à la population cible (adultes, enfants, personnes âgées) et à la vitesse souhaitée d'action (**Bourdon, Brion et Conort, 2016**).

### I.6.1.1 Les formes orales sèches

Les **formes orales sèches** sont des formes pharmaceutiques solides qui nécessitent généralement une reconstitution avec un liquide avant leur administration ou qui sont destinées à être prises telles quelles sans modification. Voici les principales formes sèches destinées à la voie orale (**Pharmacopée Européenne, 10ème édition**).

**Tableau N°3 : les Formes orales sèches**

Forme pharmaceutique	Description	Exemple
<b>Comprimés</b>	Formes solides obtenues par compression d'un mélange de principe actif et d'excipients. À avaler avec de l'eau (sauf exceptions).	Comprimés d'acide folique (Anefol®)
<b>Comprimés effervescents</b>	À dissoudre dans l'eau ; libèrent du dioxyde de carbone pour faciliter l'ingestion et améliorer le goût.	Comprimés effervescents de vitamine C
<b>Comprimés dispersibles</b>	Se dispersent dans l'eau avant administration.	Comprimés dispersibles de paracétamol
<b>Comprimés orodispersibles</b>	Se désintègrent rapidement dans la bouche, sans besoin d'eau.	Comprimés orodispersibles de loratadine
<b>Comprimés gastro-résistant</b>	Résistent à l'acidité gastrique ; libèrent le principe actif dans l'intestin.	Comprimés gastro-résistants d'oméprazole

<b>Comprimés à croquer / à sucer</b>	À croquer ou à sucer directement, sans eau.	Comprimés à croquer de calcium
<b>Gélules</b>	Enveloppes solides (souvent en gélatine) contenant des poudres ou granulés. Peuvent être dures ou molles.	Gélules d'antibiotiques, gélules de fer
<b>Poudres orales</b>	Formes sèches à dissoudre ou suspendre dans de l'eau avant administration. Utilisées pour des substances instables en solution.	Poudre pour sirop de paracétamol
<b>Granulés</b>	Petites particules solides, à avaler directement ou à dissoudre. Certaines formes sont à libération prolongée.	Granulés de fer pour traitement de l'anémie

### a. Comprimés

Formes pharmaceutiques solides obtenues par compression d'une quantité précise de poudres ou de granulés. Ils sont destinés à être administrés par voie orale et peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs, ainsi que des excipients assurant leur cohésion, leur désintégration, leur libération ou leur goût (Le Hir, 2001).

#### a.1 Différents types de comprimés

Les comprimés représentent une forme galénique solide très répandue en pharmacie, et leur classification repose sur leurs caractéristiques physico-chimiques, leur mode d'administration et leur comportement dans l'organisme. On distingue principalement :

- Les comprimés non enrobés
- Les comprimés enrobés
- Les comprimés effervescents
- Les comprimés solubles
- Les comprimés dispersibles

- Les comprimés orodispersibles
- Les comprimés à libération modifiée
- Les comprimés gastrorésistants (**Aulton et Taylor, 2017**).

### a.1.1 Les comprimés non enrobés

Les **comprimés non enrobés**, également appelés **comprimés nus**, sont les formes les plus simples de comprimés solides. Ils sont obtenus par compression directe d'un mélange de principes actifs et d'excipients, sans ajout d'un revêtement externe. Leur fabrication est relativement économique et rapide, ce qui en fait une forme galénique largement utilisée (**Lachman, Lieberman et Kanig, 2009**).

## I.7 Les différentes classes thérapeutiques de médicaments

Les classes thérapeutiques regroupent les médicaments selon leur **indication principale** et leur **mode d'action** sur l'organisme. Cette classification facilite la compréhension de leur usage médical (**Bouchoux, 2021**):

**Tableau 4 : Principales classes thérapeutiques de médicaments**

Classe thérapeutique	Indication principale	Exemples de médicaments
Analgésiques	Douleurs légères à sévères	Paracétamol, Ibuprofène, Morphine
Antibiotiques	Infections bactériennes	Amoxicilline, Ciprofloxacine
Anti-inflammatoires	Réactions inflammatoires (douleur, rougeur, fièvre...)	Ibuprofène, Dexaméthasone
Antihypertenseurs	Hypertension artérielle	Enalapril, Amlodipine
Antidiabétiques	Diabète de type 1 ou 2	Metformine, Insuline
Anticoagulants / Antiagrégants	Prévention des caillots sanguins	Warfarine, Héparine, Aspirine
Antiviraux	Infections virales	Oseltamivir, Zidovudine, Aciclovir
Psychotropes	Troubles psychiques ou neurologiques	Diazépam, Fluoxétine, Halopéridol

Anticancéreux	Traitement des cancers	Cisplatine, Imatinib
Antiallergiques / Antihistaminiques	Reactions	Cétirizine, Loratadine
Médicaments du système digestif	Troubles gastro-intestinaux	Oméprazole, Phloroglucinol, Lactulose
Médicaments cardiovasculaires	Troubles cardiaques ou circulatoires	Digoxine, Furosémide
<b>Antianémiques</b>	<b>Anémies (carences en fer, folates, B12...)</b>	<b>Fer, Hydroxocobalamine, Acide folique</b>

### I.7.1 Les médicaments antianémiques

Substances thérapeutiques utilisées pour corriger les carences responsables de l'anémie, en favorisant la synthèse de l'hémoglobine ou la production de globules rouges. Ils agissent en apportant les éléments essentiels à l'érythropoïèse (fer, acide folique, vitamine B12) ou en stimulant directement cette production (**Bouchoux, 2021**).

#### I.7.1.1 Les vitamines

Les vitamines sont des substances organiques nécessaires en très faibles quantités au bon fonctionnement de l'organisme. Elles ne peuvent être synthétisées en quantité suffisante par le corps humain et doivent donc être apportées par l'alimentation. Elles jouent un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques telles que le métabolisme, la croissance, l'immunité et la reproduction (**Brazier et Marcel, 2020**).

##### a. La vitamine B9

La vitamine B<sub>9</sub>, autre nom de l'acide folique (folate, *folacine* ou vitamine M, acide pteroyl-L-glutamique, pteroyl-L-glutamate et acide pteroylmonoglutamique), est une vitamine hydrosoluble de la famille des vitamines B.

La vitamine B9 est retrouvée dans l'alimentation sous forme de folates alors que l'acide folique est la forme synthétique retrouvée dans les compléments alimentaires.

Les plantes, les champignons et levures, les bactéries et certains protozoaires sont capables de synthétiser des folates, contrairement aux animaux qui doivent trouver ce composé dans leur alimentation.

Les folates sont d'origine naturelle se trouvent dans l'alimentation, en particulier dans le foie animal, les légumineuses et les légumes vert foncé : épinards, asperges et choux sont les meilleures sources.

La carence en vitamine B12 et en folates (acide folique) nécessaires à la synthèse correcte de l'ADN lors de la production des cellules sanguines provoque une anémie mégaloblastique.

L'anémie mégaloblastique est une forme d'anémie caractérisée par la présence de globules rouges anormalement gros (macrocytaires) et immatures dans la moelle osseuse, appelés mégaloblastes (**Bruneton, 2016**).

Cette carence en vitamine B12 ou en folates est provoquée le plus souvent par un déficit de ces vitamines dans l'alimentation ou par une incapacité du tube digestif à les absorber.

C'est pour cette raison que l'acide folique est utilisé en complément alimentaire : c'est une forme plus stable pour apporter de la vitamine B9.

L'acide folique est la première forme de vitamine B9 à avoir été inventée et utilisée en supplémentation pour une raison très simple : les folates naturelles des aliments sont très instables.

### **II. Présentation de l'ANEFOL ® 5mg**

C'est un médicament antianémique sous forme de comprimés lisses ronds et bombés de couleur jaune sous plaquettes thermoformées conditionnées dans des boîtes de 60 unités de prises.

**ANEFOL® 5mg** est le nom commercial de la vitamine B9 fabriqué par BIOGALENIC ou l'acide folique est la substance active dosée à 5mg par comprimé.



Photographie N°2: Etui d'ANEFOL®5mg

### **II .1 Dénomination**

- ⊕ **Nom de la spécialité/ commercial :** ANEFOL BIOGALENIC® 5mg. La molécule reçoit son nom de la part du fabricant pharmaceutique qui la produit. Contrairement à la DCI, ce nom peut varier d'un pays à l'autre.
- ⊕ **Dénomination Commune International « DCI » :** ACIDE FOLIQUE.

La **Dénomination Commune Internationale (DCI)** est le **nom générique unique** attribué à une substance pharmaceutique ou à un principe actif, reconnu au niveau mondial. Elle est établie par l'**Organisation mondiale de la Santé (OMS)** afin de permettre une identification claire, universelle et non commerciale des médicaments. Contrairement au nom de marque (commercial), la DCI est utilisée pour favoriser la prescription rationnelle des médicaments et améliorer la communication entre professionnels de santé (**OMS, 2023**).

- ⊕ **Nom chimique :** Acide pteroïlmonoglutamique

Le **nom chimique** d'une substance correspond à la **désignation systématique de sa structure moléculaire**, basée sur des règles normalisées internationalement (notamment par **l'IUPAC**). Il décrit précisément la composition et la configuration des atomes qui constituent la molécule, permettant ainsi son identification sans ambiguïté dans le domaine scientifique (**Clayden et al., 2012**).

### **II.2 Composition de l'ANEFOL ® 5mg**

Le médicament ANEFOL® 5mg est composé d'un seul principe actif « acide folique » et de deux excipients : ludipress et le stéarate de magnésium, comme il est indiqué dans le tableau suivant (**Rowe, Sheskey et Quinn, 2009**).

**Tableau N° 5 : Composition de l'ANEFOL ® 5mg**

<b>Composant</b>	<b>Rôle</b>	<b>Formule moléculaire</b>
<b>Acide folique</b>	<b>Principe actif</b> il assure l'effet thérapeutique du médicament (prévention et traitement des carences en vitamine B9).	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>
<b>Ludipress®</b> (mélange de lactose monohydraté, povidone, crospovidone)	<b>Diluant, liant, désintégrant</b> il assure l'effet thérapeutique du médicament (prévention et traitement des carences en vitamine B9).	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> ·H <sub>2</sub> O (lactose), (C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO) <sub>n</sub> (povidone/crospovidone)
<b>Stéarate de magnésium</b>	<b>Lubrifiant</b> il facilite la compression et l'éjection des comprimés en réduisant les frottements avec les outils de la machine.	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> MgO <sub>4</sub>

### **II.2.1 Acide folique (principe actif)**

L'acide folique est une **poudre jaune orangé**, pratiquement **insoluble dans l'eau froide**.

Il s'agit de la forme synthétique et stable de la **vitamine B9**, appartenant au groupe des **vitamines hydrosolubles**.

Conjugué à de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et de l'acide glutamique.

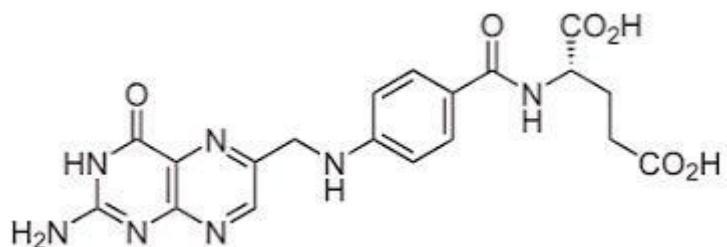


Figure N°3 : Formule chimique de l'acide folique

**Dénomination :** *Acidumfolicum*

Nom chimique : acide (2-(4-(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6 yl) méthylamino) benzoyl) amino) pentanedioïque).

**Formule brute :** C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

**Masse molaire :** 441,4 g/mol

**Stabilité :** sensible à la lumière, à l'humidité et à la chaleur (**Pharmacopée Européenne 11.0, 2023**).

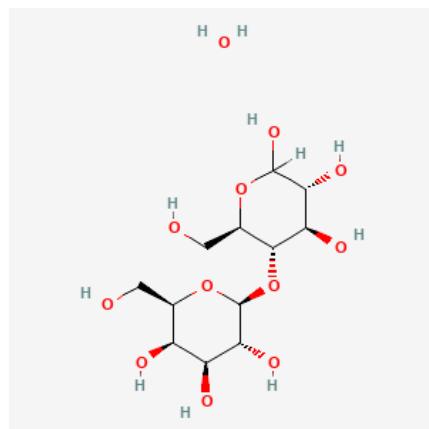
## II.2.2 Ludipress

C'est un excipient sous forme d'une poudre fluide, blanche à presque blanche, Co-traité composé de lactose monohydraté, de povidone (comme liant) et de crospovidone (comme désintégrant).

Il est destiné aux formulations de comprimés à compression directe, simplifiant le processus de fabrication en éliminant les étapes de granulation par voie humide ou sèche.

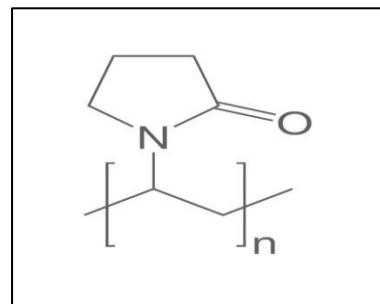
Ludipress améliore la fluidité de la poudre et la résistance mécanique des comprimés, ce qui le rend idéal pour les formulations à faible dose d'ingrédients actifs **(Rowe, Sheskey et Quinn, 2017)**.

**A. Lactose monohydraté (~93.4 %) diluant (facilite la prise de volume du comprimé).**



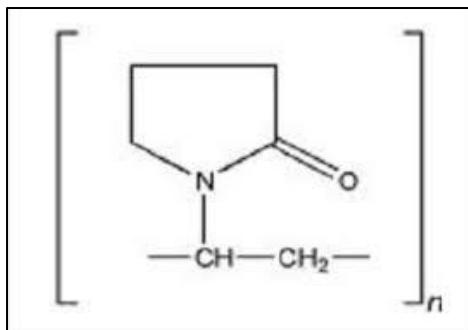
**Figure N°4 : Structure chimique de Lactose monohydraté**

**B. Povidone (~4.6 %) liant (assure la cohésion entre les particules)**



**Figure N°5 : la structure chimique de la povidone**

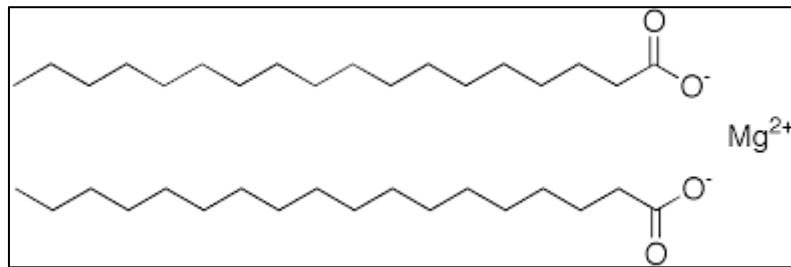
**C. Crospovidone (~2.0 %) désintégrant (favorise la désintégration rapide dans le tractus gastro-intestinal) (BASF Pharma Solutions, 2021).**



**Figure N°6 : la structure chimique de Crospovidone**

### **II.2. 3 Le stéarate de magnésium**

C'est le sel de magnésium d'un acide gras d'origine naturelle, principalement l'acide stéarique. C'est un lubrifiant très utilisé dans la formulation pharmaceutique, particulièrement dans la fabrication des comprimés, car il réduit la friction entre les particules de poudre et les parois des équipements de compression. Il est insoluble dans l'eau, et est généralement utilisé en faible concentration (généralement moins de 1 %). Son rôle est d'améliorer la fluidité des poudres et d'empêcher l'adhérence aux surfaces de l'équipement pendant la production (**Rowe,Sheskey et Weller, 2009**).



**Figure N°7 : la structure chimique de La stéarate de magnésium**

### **II.3 Mécanisme d'action de l'acide folique et son rôle dans l'organisme**

L'acide folique (acide pteroïlmonoglutamique) est la forme synthétique de la vitamine B9. C'est une vitamine essentielle que l'organisme ne peut pas synthétiser, et qui doit donc être apportée par l'alimentation ou par une supplémentation. Une fois administré par voie orale, il est absorbé au niveau de l'intestin grêle puis transformé dans les cellules en sa forme active appelée tétrahydrofolate (THF) par l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR).

La forme active (THF) intervient comme coenzyme dans le transfert des unités monocarbonées (C1), ce qui est essentiel dans plusieurs processus biologiques, notamment :

- La synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN), indispensable à la croissance et à la division cellulaire.
- La synthèse de certains acides aminés comme la méthionine et la sérine.
- La conversion de l'homocystéine en méthionine, en collaboration avec la vitamine B12, ce qui contribue à la prévention des maladies cardiovasculaires en réduisant les taux d'homocystéine.
- La formation des globules rouges dans la moelle osseuse, permettant ainsi de prévenir l'anémie mégaloblastique.

Ces fonctions sont particulièrement importantes durant les périodes de croissance rapide, notamment la grossesse, où l'acide folique joue un rôle crucial dans le développement du système nerveux de l'embryon et la prévention des malformations congénitales telles que le spina bifida.

Ainsi, l'acide folique est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, en particulier pour la prolifération cellulaire, l'hématopoïèse et le maintien de la santé neurologique (**Goodman & Gilman's, 2018**).

### **II.4 Indications**

Le médicament **ANEFOL 5 mg**, à base d'**acide folique**, est indiqué dans les situations suivantes :

- **Prévention et traitement des carences en acide folique**, notamment en cas de carence d'origine nutritionnelle, liée à une malabsorption digestive, ou secondaire à certains traitements médicamenteux (par exemple les anticonvulsivants ou le méthotrexate).
- **Prévention des anomalies du tube neural chez le fœtus**, notamment chez les femmes enceintes ou en désir de grossesse ayant des antécédents d'anomalies du tube neural. L'administration d'acide folique avant la conception et durant les premières semaines de grossesse est recommandée pour réduire ce risque.
- **Traitement des anémies mégaloblastiques dues à une carence en folates**, souvent observées dans les états de dénutrition, chez les personnes âgées, ou dans certaines pathologies chroniques (**ANSM, 2023**).

### **II.5 Contre-indications de l'acide folique (Anefol)**

- Hypersensibilité à l'acide folique ou à ses excipients.
- Anémie due à une carence en vitamine B12 non diagnostiquée, car l'acide folique peut masquer cette carence et aggraver les lésions neurologiques.
- Usage prolongé sans surveillance médicale.
- Prudence en cas de cancers pouvant utiliser l'acide folique pour proliférer (théoriquement) (**Stokstad & Patek, (2014)**).

### **II.6 Posologie et mode d'administration**

Selon le **Résumé des Caractéristiques du Produit** de l'acide folique 5 mg comprimé :

- **Traitemennt des carences en acide folique:**  
La posologie habituelle est de **5 mg d'acide folique par jour** (soit 1 comprimé), à adapter selon la gravité de la carence.
- **Prévention des anomalies du tube neural chez les femmes enceintes à risque élevé :**  
Une dose de **5 mg par jour** est recommandée. Le traitement doit être débuté **au moins un mois avant la conception** et poursuivi pendant **les 12 premières semaines de grossesse**.
- **Autres cas** (notamment anémies mégaloblastiques) :  
La posologie peut varier entre **5 mg et 15 mg par jour** selon les recommandations médicales.
- **Mode d'administration : voie orale (ANSM, 2023).**

### **II.7 Effets indésirables de l'acide folique (Anefol)**

- Réactions allergiques : éruptions cutanées, prurit, œdème, réactions hypersensibles.
- Troubles gastro-intestinaux légers : nausées, douleurs abdominales.
- Effets neurologiques rares : agitation, troubles du sommeil.
- Masquage d'une carence en vitamine B12 pouvant entraîner des complications neurologiques (**Ross et al., 2014**).

## **III. La fabrication**

### **III.1 Définition de la fabrication**

La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes telles, qu'elles sont définies par les bonnes pratiques (**VO, 1989**).

### **III.2 Étapes de fabrication d'un comprimé non enrobé**

La fabrication d'un comprimé non enrobé suit une séquence d'opérations techniques bien définies, visant à transformer les matières premières (principe actif + excipients) en une forme solide, homogène, stable et conforme aux exigences de qualité.

On distingue deux grandes méthodes de fabrication :

- **Mélange direct (la compression directe)**
- **Mélange à voie humide (la granulation)**

#### **III.2.1 Mélange direct**

La **compression directe** est une méthode de fabrication de comprimés dans laquelle le principe actif et les excipients sont directement compressés, **sans passer par une étape de granulation**. Cette méthode est simple, rapide et économique, à condition que les poudres aient de bonnes propriétés d'écoulement et de compressibilité (**Aulton & Taylor, 2018**).

#### **III.2.2 Etapes de fabrication par mélange direct**

##### **A. Pesée et contrôle des matières premières**

Comme pour toute fabrication pharmaceutique, les matières premières (principe actif et excipients) sont pesées selon la formule, en respectant les tolérances définies. Chaque matière est identifiée et vérifiée avant utilisation.

##### **B. Pré-mélange**

Le principe actif est mélangé avec les excipients nécessaires à la formulation. Les principaux excipients utilisés en compression directe sont :

- Diluant compressible : ex. cellulose microcristalline (Avicel®)
- Désintégrant : ex. crospovidone

- Agent d'écoulement : ex. silice colloïdale
- Lubrifiant : ex. stéarate de magnésium

Le mélange est réalisé dans un mélangeur adapté (turbula, V-blender), de manière à obtenir une homogénéité parfaite, en particulier pour les formulations contenant de faibles doses de principe actif comme l'acide folique.

### **C. Tamisage du pré-mélange**

Après le premier mélange, un **tamisage** est effectué pour :

- Casser les agglomérats éventuels,
- **Homogénéiser la granulométrie** du mélange,
- Améliorer l'**écoulement** vers la presse à comprimés

Tamis généralement utilisé : maille de 0,8 mm à 1,25 mm selon la formulation. Cette étape est cruciale pour garantir une bonne régularité lors de la compression.

### **D. Mélange finale**

Les excipients sensibles à la friction ou à l'humidité, comme le **lubrifiant**, sont souvent ajoutés à la fin, pour éviter :

- La perte d'efficacité du désintégrant (surlubrification),
- Une mauvaise cohésion des comprimés.

### **E. Compression**

Le mélange final est transféré dans une presse à comprimés rotative. Chaque cavité (matrice) est remplie, puis le mélange est compressé entre un poinçon supérieur et inférieur.

Les paramètres critiques de cette étape sont :

- **Poids du comprimé**
- **Force de compression**
- **Dureté et friabilité**
- **Temps de désintégration**

Cette méthode exige que les poudres aient une bonne fluidité et une capacité de compactage élevée.

### **F. Contrôle en cours de fabrication**

Pendant la compression, des échantillons sont prélevés régulièrement pour vérifier :

- Le poids moyen,
- La variation individuelle de poids,
- La dureté des comprimés,
- La friabilité,
- Le temps de désintégration.

Ces contrôles garantissent la conformité du lot et permettent d'ajuster les paramètres si nécessaire (**Aulton et Taylor, 2018**).

## **III.3 Conditionnement**

Le conditionnement pharmaceutique (ou "packaging") est l'un des constituant du dossier de demande d'AMM et l'ensemble des opérations visant à **protéger, conserver, identifier et distribuer** le médicament jusqu'à son utilisation par le patient. Il joue un rôle **technique, réglementaire et marketing**.

Ces conditionnements se divisent en deux catégories selon leur fonction par rapport au produit semi-fini, ce qui nous amène à distinguer les conditionnements primaires des conditionnements secondaires.

### **A. Conditionnement primaire**

C'est le matériau qui est **en contact direct avec le comprimé**. Il doit garantir :

- **La protection** contre l'humidité, la lumière, l'oxygène ou les chocs,
- **L'innocuité** (pas de migration de composants),
- **La compatibilité** avec le produit.

### **Exemples pour comprimés non enrobés**

- **Blister aluminium/PVC ou Alu/Alu** : très utilisé pour l'acide folique. Il protège contre l'humidité et la lumière.
- **Flacon en PEHD ou verre ambré** : avec déshydratant (silice) si nécessaire (**Allen, Popovich et Ansel, 2020**).

### **B. Conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire concerne les emballages extérieurs tels que les cartons, les étiquettes, les notices et les accessoires. Leurs objectifs sont de préserver le produit contre les dommages physiques, la lumière, l'humidité et les polluants environnementaux. En outre, ces conditionnements peuvent intégrer des données cruciales sur le produit, comme les indications de dosage, les contre-indications et les effets secondaires, afin de veiller à une utilisation sûre et adaptée du médicament (**Laurent et Nadine, 2016**).

## **IV. Assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique**

### **IV.1 Définition de la qualité**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), détermine la qualité du médicament, par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, et par conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques (**WHO, 2000**).

### **IV.2 Assurance Qualité**

L'assurance qualité est un ensemble de mesures planifiées et systématiques mises en œuvre dans le système qualité pour garantir qu'un médicament répond aux exigences définies en termes de sécurité, d'efficacité et de qualité, tout au long de son cycle de vie, depuis la fabrication jusqu'à la distribution.

L'assurance qualité englobe l'ensemble des bonnes pratiques, des contrôles de qualité, des autorisations de mise sur le marché et des normes de pharmacopée (**Keravec, 2004**).

### **IV.3 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)**

Selon l'OMS, les bonnes pratiques de fabrication sont définies comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de

façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leurs utilisations et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) » (**OMS, 2014**).

### **IV.4 Bonnes pratiques du laboratoire**

Selon l'OCDE les BPL concernent l'organisation du laboratoire, les conditions dans lesquelles les études sont planifiées, réalisées, suivies, consignées et archivées. Elles visent à assurer que les données d'essai sont de qualité reconnue, fiables, reproductibles et vérifiables (**Organisation de Coopération et de Développement Economique, 1998**).

### **IV.5 L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un acte administratif délivré par une autorité de santé nationale ou supranationale, qui certifie qu'un médicament peut être commercialisé après évaluation de sa qualité pharmaceutique, de sa sécurité (toxicologie, effets secondaires) et de son efficacité (données cliniques). L'AMM repose sur un dossier technique complet appelé *dossier d'enregistrement*, et engage la responsabilité du titulaire quant au respect des exigences réglementaires, notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Elle précise les indications thérapeutiques autorisées, la posologie, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les obligations de pharmacovigilance (**Bruneton, 2016**).

### **IV.6 La pharmacopée**

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire, national ou international, qui décrit les exigences de qualité applicables aux médicaments, matières premières, excipients et préparations. Elle fixe les monographies, méthodes de contrôle, tolérances et spécifications permettant d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments (**Sarramonet Carbon, 2006**).

### **IV.7 Contrôle de qualité**

#### **IV.7.1 Définition**

Le contrôle qualité est l'ensemble des opérations, effectuées avant, pendant et après la fabrication, qui visent à vérifier que les produits finis sont conformes aux spécifications préétablies. Il inclut les tests, les mesures et les inspections destinés à assurer la conformité et la sécurité du produit (**Lachman, Lieberman et Kanig, 1986**).

Le contrôle qualité est une obligation juridique imposée à tout fabricant de médicament. Il concerne 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**).

Pour garantir un contrôle efficace, il est essentiel d'avoir des laboratoires bien équipés, avec la présence de pharmaciens analystes dans au moins deux départements de base (des essais physico-chimiques et des essais microbiologiques). Cela permet d'assurer une surveillance rigoureuse et une qualité optimale dans la production et la distribution des produits pharmaceutiques.

### **IV.7.2 Contrôles de qualité physico chimique**

Le contrôle physico-chimique regroupe l'ensemble des essais analytiques réalisés sur les matières premières, les produits en cours de fabrication et les produits finis, permettant de vérifier leur conformité aux spécifications définies dans le dossier d'AMM ou dans la Pharmacopée (**Sarramon et Carbon, 2006**).

#### **Exemples d'essais décrits dans la Pharmacopée Européenne :**

- Identification (UV, IR, HPLC)
- Dosage du principe actif (HPLC ou titrimétrie)
- Uniformité de contenu et de masse
- Temps de désagrégation
- Profil de dissolution
- Humidité résiduelle
- Aspect visuel (**Pharmacopée Européenne, 11e édition**).

### **IV.7.3 Contrôle Microbiologique**

Le contrôle microbiologique a pour but de démontrer que le médicament ne contient pas de micro-organismes indésirables et que la charge microbienne totale reste dans les limites acceptables. Il comprend la recherche de germes pathogènes et la détermination des micro-organismes aérobies totaux (**Aulton et Taylor, 2018**).

**Conformément à la Pharmacopée Européenne**, les essais peuvent inclure :

- Détermination de la contamination microbienne totale DGAT et DMLT
- Recherche de micro-organismes spécifiques
  - *Escherichia coli*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Salmonella spp.*
  - *Pseudomonas aeruginosa* (**Pharmacopée Européenne, 11e édition**).

# Chapitre II

## Matériels et méthodes

### **Chapitre II : Matériels et méthodes**

#### **I. Lieu et période de l'étude**

Notre étude a été réalisée au sein du laboratoire physico-chimique et Microbiologique et du laboratoire de contrôle qualité de l'unité de production de la société SARL BIOGUALENIC de Constantine.

L'étude s'est déroulée sur une période d'un mois de février à mars 2025 et portée sur le suivi de la production et Contrôle de la conformité d'un médicament : AFNEFOL 5mg (l'acide folique ou vitamine B9) (**Biogalenic DRH, 2025**).

##### **I.1 Présentation de la société BIOGALENIC**

Fondé en 1999, BIOGALENIC s'étend aujourd'hui sur 8000 m<sup>2</sup> comptant une large gamme de 114 produits avec un effectif de 478 employés, lui permettant de produire pas moins de 35 millions d'unités de vente par an. Biogalenic met à disposition des patients des produits innovants dans plus de 12 spécialités différentes.

La « SARL BIOGALENIC » se situe dans LA ZONE INDUSTRIELLE ZIGHOUD YOUSEF 25200 CONSTANTINE (figure 01). Le site est éloigné des habitations, des points d'eau et des dépôts de carburants et aisément accessible à tout véhicule (fournisseur, client, secours ...etc.).



**Figure N°8: localisation de la société BIOGALENIC**

### **I .2 Différents compartiments de la société BIOGALENIC**

La répartition des espaces au niveau de « S.A.R.L BIOGALENIC » est comme suit (voir annexe N° 6) :

- ❖ Département commercial.
- ❖ Département assurance.
- ❖ Atelier de maintenance.
- ❖ Hangar de production.
- ❖ Laboratoires
- Laboratoire de contrôle qualité
- Laboratoire de recherche et de développement
  - ❖ Atelier de maintenance (**Biogalenic DRH 2025**).

### **II. Processus de fabrication d'ANEFOL 5mg**

Le processus de fabrication et de contrôle de qualité d'un comprimé pharmaceutique désigne l'ensemble des étapes techniques et scientifiques permettant de transformer des matières premières en comprimés finis, tout en garantissant leur sécurité, efficacité et conformité aux normes.

Ce processus inclut la pesée, le mélange, la compression et le conditionnement, suivis de contrôles rigoureux (physico-chimiques et microbiologiques) pour assurer la qualité du produit final.

#### **II .1 Matières premières**

Après la réception et le contrôle qualité de la matière première en entame à l'étape de fabrication du mélange

**Principe actif** : acide folique

**Excipient** : ludipress, stéarate de magnésium

### **II .2 Les étapes de mélange**

Pour notre produit on a utilisé la méthode du mélange direct. On effectue une pesée précise des matières premières selon la formule de fabrication (5mg d'acide folique par comprimé)

#### **Préparation avant pesée**

- ✓ Vérification et nettoyage de la zone de pesée ;
- ✓ Calibrage de la balance ;
- ✓ Port de l'équipement de protection individuel ;
- ✓ Identification des matières premières ;
- ✓ Principe actif : Acide folique ;
- ✓ Excipients : ludipress et stéarate de magnésium.

#### **Opération de pesée**

- ✓ Pesée de l'acide folique et les excipients
- ✓ Teneur de l'acide folique matière première = 91,33 %

Dosage souhaité par comprimé = 5 mg d'acide folique pur

Pour les calculs de pesée (voir annexe N°1).

#### **Pré mélange**

- ✓ Peser 6,44kg d'acide folique et 192,38kg de Ludipress prévue pour le lot.
- ✓ Introduire le principe actif acide folique et 50 % de l'excipient Ludipress dans le mélangeur rotatif.
- ✓ Fermer hermétiquement l'équipement.
- ✓ Effectuer le mélange pendant 20 minutes, afin d'obtenir un pré mélange homogène.

#### **Tamisage**

Après le mélange, procéder au tamisage du pré mélange à travers un tamis de 0,8 mm (800 µm), afin d'éliminer les agglomérats éventuels et d'homogénéiser la granulométrie du mélange.

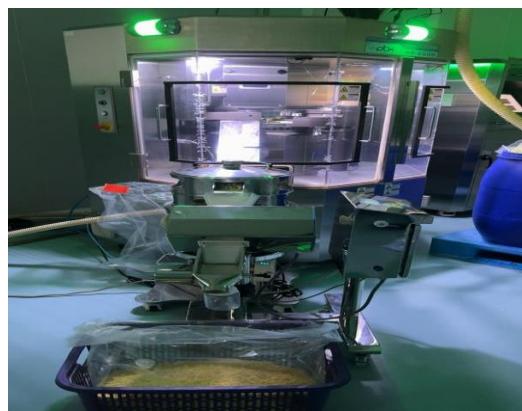
#### **Mélange final**

- ✓ Ajouter dans le mélangeur rotatif la seconde moitié de l'excipient Ludipress (96kg).
- ✓ Fermer le mélangeur et effectuer le mélange final pendant 30 minutes afin d'obtenir un mélange homogène.
- ✓ Ajouter 1,176 kg de stéarate de magnésium comme un 2ème excipient.

- ✓ Introduire dans le mélangeur rotatif contenant le mélange final.
- ✓ Mélanger pendant 5 minutes.

### **II .3 Compression**

- ✓ Comprimer le mélange obtenu avec des poinçons, de 8 mm de diamètre de façon à obtenir des comprimés, ronds et bombes pesant 170.00 mg.
- ✓ Vérifier périodiquement la masse moyenne et l'uniformité de masse, la dureté, l'épaisseur, la friabilité, le temps de désagrégation et l'aspect des comprimés pendant toute la durée de la compression.
- ✓ Stocker les comprimés dans des containers propres et secs convenablement étiquetés et fermant hermétiquement.
- ✓ Faire un prélèvement statistique et soumettre un échantillon au laboratoire d'analyse pour libération du lot.



**Photographie N° 9 : appareil de compression**

Apres avoir vérifier la conformité de tous les tests précédents en passe au conditionnement de notre produit fini.

### **II.4 Conditionnement**

#### **II.4.1 Conditionnement primaire**

Cette étape a pour objectif de former un blister complet composé de PVC, comprimés d'Anefol 5 mg, et feuille d'aluminium.

- ✓ Une **feuille de PVC thermoplastique non transparent** est d'abord déroulée et acheminée sous un moule chauffant. Sous l'effet de la chaleur, le PVC s'adoucit et est

thermoformé en **alvéoles** selon les dimensions spécifiques des comprimés d'acide folique. Ces alvéoles sont ensuite refroidies afin de se solidifier et conserver leur forme.

- ✓ Le PVC formé avance ensuite vers la **station de remplissage**, où les comprimés d'Anefol 5 mg sont manuellement déposés dans les alvéoles. Après remplissage, la bande continue est dirigée vers la **station de thermo-scellage**.
- ✓ En parallèle, des **feuilles d'aluminium imprimées** (portant les informations légales et techniques du produit) sont déroulées et amenées vers la même station de scellage. À cette étape, l'aluminium est scellé au PVC à l'aide de **chaleur et pression contrôlées**, assurant ainsi une fermeture hermétique des blisters.
- ✓ Les blisters scellés sont ensuite transférés vers la **station de découpe**, où ils sont découpés selon le format final prévu (nombre de comprimés par blister, forme, etc.)
- ✓ Une fois les blisters formés, remplis, scellés et découpés, ils sont transportés par **convoyeur mécanique** vers **l'encartonneuse**, où commence le **conditionnement secondaire ref.**

### **II.4.2 Le conditionnement secondaire**

Le conditionnement secondaire des comprimés d'acide folique (Anefol 5 mg) consiste à regrouper les blisters déjà scellés et découpés dans des boîtes en carton, accompagnés de leur notice d'information. Cette opération est réalisée à l'aide d'une encartonneuse automatisée. Les blisters sont acheminés par un convoyeur jusqu'à la station d'alimentation, où ils sont orientés puis insérés mécaniquement dans des étuis en carton. En parallèle, une notice d'information pliée est insérée dans chaque boîte, conformément aux exigences réglementaires.

Une fois le contenu placé, les boîtes sont automatiquement fermées, puis dirigées vers la station d'étiquetage où sont imprimées les informations essentielles telles que le numéro de lot, la date de péremption (DDP) et la date de fabrication (DDF). Les boîtes conformes sont ensuite

regroupées, conditionnées dans des cartons de transport, étiquetées, puis transférées vers la zone de quarantaine, en attente de libération finale par le service Assurance Qualité



**Figure 10 : Encartonneuse**

### **III. Contrôle de Qualité**

#### **III .1 Echantillonnage**

Des échantillons représentatifs ont été prélevés à différentes étapes :

1. Matière première (poudre d'acide folique) ;
2. Au cours de la production ;
3. Produit fini (comprimés d'acide folique).

Les prélèvements ont été effectués selon les procédures standards internes en respectant les bonnes pratiques de fabrication.

##### **Matière première**

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

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

##### **Produit fini**

Le prélèvement est réalisé à la fin de la production (après conditionnement). Les comprimés sont échantillonnés dans des flacons en verre marron foncé sur lesquels on colle des étiquettes précisant la date de l'essai, le numéro du lot, le nom du produit fini et son dosage.

#### **III.2 Contrôle de matière première (principe actif)**

### **III.2.1 Contrôle physicochimique**

Le Protocole suivi et les techniques utilisées sont celles recommandées par Pharmacopée Européenne (**PE 11.0, 2023**).

L'objectif de ces tests est de confirmer l'identité d'une substance par une comparaison avec les normes.

#### **A. Caractères**

Ces essais consistent à déterminer l'aspect et la solubilité de la substance à examiner dans les différents solvants.

##### **A.1 Aspect**

Consiste à une vérification visuelle de la substance à examiner, présentée sous forme de poudre cristalline de couleur jaunâtre ou orangée.



**Photographie N°11 : Matière première**

##### **A.2 Solubilité**

La solubilité est définie comme la quantité maximale d'une substance qui peut se dissoudre dans un solvant donné à une température et une pression spécifique pour former une solution homogène (**USP United States Pharmacopeia 2020**).

#### **Mode opératoire**

Ajouter une quantité croissante de l'eau purifiée (1L) à 1g de d'acide folique, jusqu'à dissolution complète à température ambiante, éventuellement avec agitation douce.

**Les critères :** **Très soluble** : moins de 1 ml de solvant pour 1 g de substance, **Facilement soluble** : 1 à 10 ml **Soluble** : 10 à 30 ml, **Peu soluble** : 30 à 100 ml, **Très peu soluble** : 100 à 1000 ml, **Pratiquement insoluble** : plus de 1000 ml.

L'acide folique est pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques et il est soluble dans les acides dilués et dans les solutions alcalines.

### **B. Test d'identification**

#### **B.1 Détermination du pouvoir rotatoire**

Le **pouvoir rotatoire** est une **propriété optique** d'une substance chirale qui correspond à sa capacité à faire dévier le **plan de polarisation de la lumière polarisée plane** lorsqu'elle est dissoute dans un solvant et placée dans un polarimètre (**Ph Eur 11, 2023**).



**Photographie N°12 : Polarimètre**

#### **Mode opératoire**

Dissolvez 0,25 g d'acide folique hydraté dans une solution d'hydroxyde de sodium à 4,2 g/l et complétez à 25,0 ml avec la même solution.

On effectue un essai à blanc avec l'hydroxyde de sodium.

Après agitation, on met la solution à examiner dans la cellule du polarimètre.

La lecture est faite par la stabilité de l'ongle de rotation, le pouvoir rotatoire est ensuite calculé par la formule suivante

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{1000 \times \alpha}{L \times C}$$

$\alpha$  = angle de rotation en degrés lu à 20 °C

L = longueur en décimètres du tube polarimétrique

C = la concentration de la solution g/l

T = la température

$\Lambda$  = la longueur d'onde de la raie D du sodium souvent 597nm

### **Limite : +18 à +22**

L'acide folique a un pouvoir rotatoire spécifique connu. Si la solution donne un angle proche, cela confirme sa présence.

### **Interprétation**

- Si la valeur trouvée est positive et proche de la référence, on a de l'acide folique pur.
- Si la valeur est différente, cela peut indiquer :
  - ✓ Une impureté ;
  - ✓ Un isomère différent ;
  - ✓ Une mauvaise concentration.

## **B.2 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge**

La spectrophotométrie est utilisée dans le but d'identifier l'acide folique en poudre sèche par spectroscopie IR-ATR, en comparant le spectre obtenu à celui du standard.

### **Mode opératoire**

- ✓ Déposer une petite quantité de poudre d'acide folique directement sur le cristal ATR.
- ✓ Appliquer une pression uniforme à l'aide du bras de pression.
- ✓ La pression doit être suffisante pour assurer un bon contact entre la poudre et le cristal.
- ✓ On envoie un rayonnement infrarouge sur un échantillon.

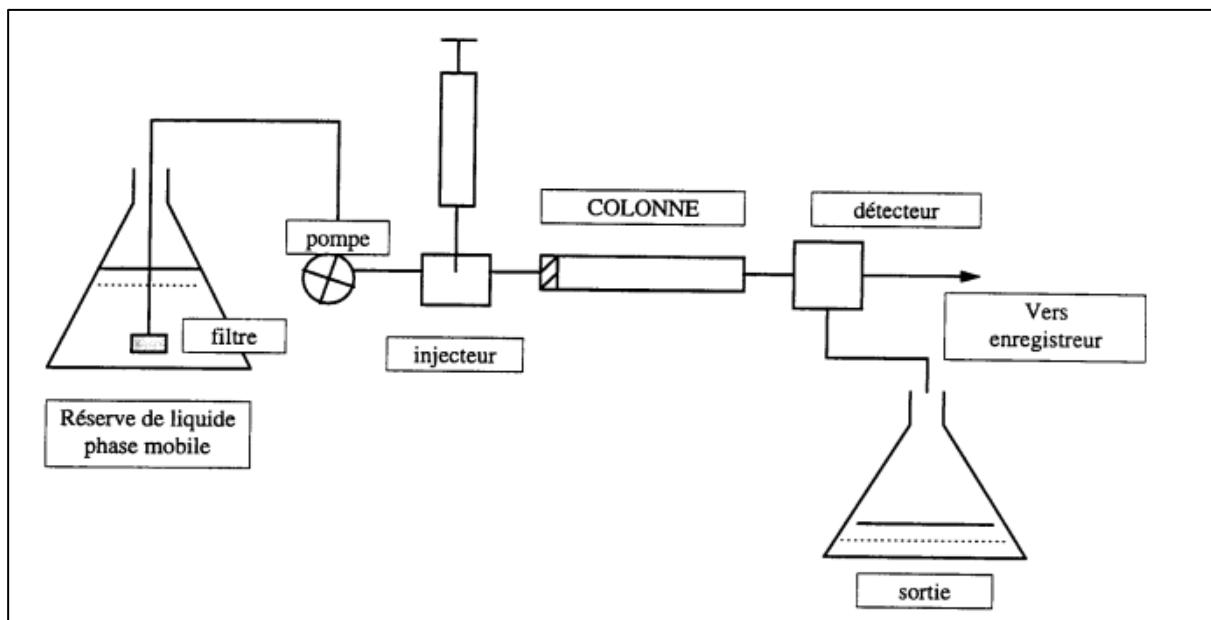
## **C. Essai**

### **C.1. Chromatographie Liquide A haute Performance (HPLC)**

HPLC est un outil essentiel pour le développement de médicaments et le contrôle qualité.

### **Principe**

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) repose sur le principe de la séparation des constituants d'un mélange en fonction de leurs interactions différentielles avec deux phases : une phase mobile liquide, qui transporte les composés à travers la colonne, et une phase stationnaire, généralement constituée de silice modifiée (ex. C18). Lorsqu'un mélange de substances pharmaceutiques est injecté dans le système, chaque composé interagit différemment avec ces deux phases en fonction de sa polarité et de son affinité chimique, ce qui entraîne une migration à des vitesses différentes à travers la colonne. Ainsi, chaque molécule est séparée et détectée à un temps de rétention spécifique à sa nature. Un détecteur, le plus souvent UV/Vis, enregistre ces composés à la sortie de la colonne sous forme de pics sur un chromatogramme. L'aire sous chaque pic est proportionnelle à la concentration du composé correspondant. Pour effectuer le dosage, on compare ces aires à celles obtenues à partir de solutions témoin de concentrations connues, ce qui permet une quantification précise et fiable des différents principes actifs présents dans le mélange pharmaceutique analysé.



**Figure N°13 : Principe de fonctionnement de HPLC**



Photographie N°14 : Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

### ✚ Matériel et réactifs

#### Matériel

- Système HPLC avec détecteur UV
- Colonne chromatographique C18, 150 x 4,6 mm, 5µm
- Filtres seringue **0,45 µm**
- Fioles jaugées (1 ml à 100 ml), pipettes graduées, bêchers, agitateur magnétique, flacons d'échantillons HPLC.

#### Réactifs

- Acide folique hydraté
- Substances de référence : **impuretés A, C, D, E, G, H**
- Phosphate monopotassique
- Phosphate dipotassique
- Eau purifiée (HPLC grade)

### ✚ Conditions chromatographiques

- Dimension de la colonne I= 0,25 m Ø = 4mm
- Débit : 0,6ml/min
- Volume d'injection 5µL de solution à examiner.
- Détection spectrophotomètre à 280 nm

- Phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R ( $5\mu\text{m}$ ) à particules sphériques.
- Temps de rétention : 8min.

### **✓ La phase mobile**

Mélangez 12 volumes de méthanol Ret 88 volume d'une solution contenant 11.16 g/l de phosphate monopotassique R et 5.5 g/l de phosphate dipotassique R, ajuster à pH à 6.4 avec de l'acide phosphorique diluée

### **✓ La phase stationnaire**

Gel de silice octylsilylé pour chromatographie R ( $5\mu\text{m}$ ) a particules sphériques

#### **✓ Préparation des solutions**

**✓ Solution A** : Solution de carbonate de sodium 28,6 g/l

**✓ Solution étalon d'acide folique (Solution témoin (a))**

Dissolvez 50,0 mg d'acide folique SCR dans 2 ,5 ml de solution A (carbonate de sodium 28,6 g/l) et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile.

Prélevez 2,0 ml de cette solution et complétées 10 ml avec la phase mobile.

#### **✓ Solutions des substances apparentées**

Les substances apparentées sont les impuretés de synthèse et des produits de dégradation ou composés similaires à l'acide folique.

**Solution témoin (b)** : témoin contient les impuretés C, E, G et H

**Solution témoin (d)** : témoin contient l'impureté A

**Solution témoin (E)** : témoin contient l'impureté D

**Solution témoin (F)** : témoin contient l'impureté I

Les témoins sont préparés selon le protocole de la Pharmacopée Européenne (PE 11.0) (voir annexe N° 2)

#### **✓ Solution à examiner**

Dissolvez 50,0 mg d'acide folique hydraté dans 2,5 ml de solution A et compléter 50,0 ml avec la phase mobile.

Prélevez 2ml de cette solution et compléter à 10,0 ml avec la phase mobile.

### **✓ Injection et analyse**

- Injecter successivement : les solutions standards, les témoins d'impuretés et l'échantillon.
- Analyser les temps de rétention des pics
- Identifier les impuretés par comparaison avec les témoins
- Quantifier par rapport à l'aire du pic de l'étalon

### **✓ Identification des impuretés**

Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté A ;

Utilisez le chromatogramme fourni avec l'acide folique pour conformité du système SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C, E, G et H ;

Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier le pic dû à l'impureté D ;

Utilisez le chromatogramme fourni avec l'acide folique pour identification de l'impureté I SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) pour identifier le pic dû à l'impureté I.

## **C.2 La teneur en eau**

### **Principe**

La détermination de la teneur en eau se fait par un appareil appelé « Karl Fischer » dont laquelle on introduit 0.15g d'acide folique (AF).

L'eau réagit de manière spécifique et quantitative avec le réactif de **Karl Fischer** (iode, dioxyde de soufre, base et un solvant comme le méthanol) dans un milieu anhydre. La quantité d'iode consommée est directement proportionnelle à la quantité d'eau présente.

**Limite : 5% à 8,5%.**



**Photographie N°15 : Titrateur Karl Fischer**

### **C.3 Les cendres sulfuriques**

L'échantillon est incinéré pour éliminer la matière organique, puis traiter avec de l'acide sulfurique pour transformer les minéraux restants en sulfates stables à haute température. Ces résidus représentent les **cendres sulfatées**.

#### **Mode opératoire**

On chauffe un creuset en silice dans un four à moufle à 600°C pendant 30min, on laisse refroidir dans un dessiccateur et on pèse le creuset vide, ensuite on introduit 1g d'acide folique dans le creuset vide et on mouille la substance à examiner avec quelques gouttes d'acide sulfurique pure (généralement 1ml). On place l'ensemble dans un minéralisateur jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches puis on calcine à 600°C jusqu'à incinération complète du résidu. Après ce temps on pèse à nouveau le creuset après refroidissement dans le dessiccateur. On calcule le pourcentage du résidu. Le taux de cendres sulfuriques est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Cendres sulfurées \%} = \frac{\text{peusee final} - \text{peusee vide}}{\text{peusee d'échantillon}} \times 100$$

**Limites : au maximum 0,2 %**

### **C.4 Dosage de l'acide folique**

Le **dosage de l'acide folique** en tant que **matière première pharmaceutique** consiste à déterminer quantitativement la teneur en acide folique dans un lot de substance active brute, afin de s'assurer qu'elle est conforme aux spécifications établies par la pharmacopée. Cette analyse permet de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des formes pharmaceutiques contenant cette vitamine.

Le dosage est généralement réalisé par **chromatographie liquide à haute performance (HPLC)** en raison de la précision et de la sensibilité requises pour cette vitamine photosensible et thermolabile.

#### Mode opératoire

Selon les indications de l'essai des substances apparenté, avec la modification suivante

**Injection** : solution à examiner et solution témoin (a)

#### Formule du calcul

$$T = \frac{\text{la moyenne des aires de pic d'acide folique (ex)}}{\text{la moyenne des aires de pic d'acide folique (Ta)}} \times \frac{C_{ta}}{C_{ex}} \times \text{teneur de standar}$$

**Limites** : 96% à 102%

### **III. 2.2 Contrôle Microbiologique de la matière première**

Le **contrôle microbiologique de l'acide folique** est une étape essentielle visant à vérifier l'absence ou la présence en quantité acceptable de micro-organismes (bactéries, levures, moisissures) dans la matière première. Ce contrôle permet d'assurer que le produit est conforme aux normes de sécurité microbiologique, garantissant ainsi la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament destiné à la consommation humaine.

Les méthodes utilisées pour le contrôle microbiologique de l'acide folique sont celles préconisées par Ph Eur 11<sup>ème</sup> édition

L'analyse doit réaliser le contrôle de pureté microbienne par :

- ✓ **Dénombrement des germes aérobies viables totaux : DGAT.**
- ✓ **Dénombrement des moisissures et levures totaux : DMLT.**
- ✓ **Recherche du germe spécifique : *Escherichia coli*.**

### A. Dénombrement microbien

C'est une technique utilisée pour **déterminer la charge microbienne totale** (bactéries aérobies totales, levures et moisissures) dans un échantillon pharmaceutique. Il s'effectue par des méthodes culturelles, telles que l'ensemencement sur gélose, afin de **compter les unités formant colonies (UFC)** présentes dans une quantité donnée de produit (**Ph. EUR. 11e édition – Chapitre 2.6.12**).

### Mode opératoire

#### Préparation de l'échantillon

Transférer aseptiquement 10g d'acide folique, dans 100 ml de solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7, 0 (**TSE**).

Homogénéiser, on obtient ainsi la solution mère ou la dilution  $10^{-1}$ .

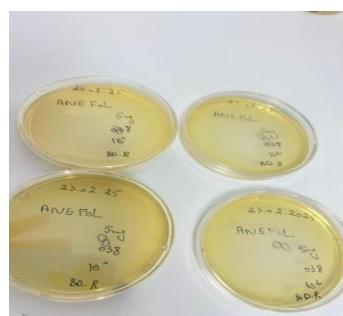
Transférer à l'aide d'une pipette stérile 10 ml de la dilution  $10^{-1}$  dans 90 ml de solution tampon peptone au chlorure de sodium pH 7,0, homogénéiser, on obtient ainsi la dilution  $10^{-2}$ .

#### A.1 Dénombrement des germes DGAT/DMLT

Introduire aseptiquement 1 ml de la dilution  $10^{-1}$  dans 02 boites de Pétri stériles.

Introduire aseptiquement 1 ml de la dilution  $10^{-2}$  dans 02 boites de Pétri stériles.

- Trier 02 boites de Pétri par milieu et par niveau de dilution.
- Verser 15-20 ml du milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (**TSA**) en surfusion dans 02 boites
- Verser 15-20 ml du milieu gélosé Sabouraud (**SAB**) en surfusion dans 02 boites.
- Incuber les boites de milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour le DGAT dans une étuve réglée à 30-35° C pendant 5 jours.
- Incuber les boites de milieu gélosé Sabouraud pour le DMLT dans une étuve réglée à 20-25° C pendant 7 jours.



Photographie N° 16 : Dénombrement des germes aérobies totaux

### Lecture

Lors de la lecture, on procède d'abord à la sélection des boites contenant un nombre de colonies compris entre 30 et 300UFC.

On fait par la suite, la moyenne arithmétique des dénombremens des deux boites de la dilution sélectionnée et on calcule le nombre d'UFC (Unité Formant Colonie) par gramme de produit selon la formule suivante :

$$N = m \times \left[ \frac{1}{V \times D} \right]$$

*N* : Nombre de colonie (UFC/g).

*m* : Nombre moyen de colonie.

*V* : Volume ensemencé (ml).

*D* : Dilution utilisée.

### B. Recherche de micro-organismes spécifiques : *Escherichia coli* (*E. coli*)

*Escherichia coli* est une bactérie en forme de bâtonnet, à Gram négatif, appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Elle fait partie de la flore intestinale normale de l'homme et des animaux à sang chaud. Bien que la plupart des souches soient inoffensives, certaines peuvent être pathogènes et provoquent des infections intestinales (comme des diarrhées), urinaires, voire systémiques (Murray, 2000).

#### Mode opératoire

##### ✓ Pré-enrichissement

- Utiliser le même échantillon préparé précédemment (dilution 10<sup>-1</sup>).
- Introduire 10 ml de la dilution 10<sup>-1</sup> dans 100 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (TSB).
- Homogénéiser et incuber à 30-35°C durant 18-24 h.

##### ✓ Enrichissement

- Agiter puis transférer 1 ml du TSB inoculé dans 100 ml de milieu liquide de MacConkey.
- Incuber en plaçant le récipient dans une étuve réglée à 42-44°C durant 24-48 h.

##### ✓ Isolement

- A partir des tubes positifs, effectuer un repiquage en surface sur milieu gélosé de MacConkey coulé en boite, en utilisant une anse de platine bouclée.
- Incuber les boites de Pétri ensemencées à 30-35°C durant 18-72 h.



**Photographie N°17: Recherche d'*E. coli***

**Pré-enrichissement dans (TSB) Enrichissement dans milieu liquide MacConkey  
Isolement sur géloseMacConkey**

✓ **Lecture**

Sur gélose MacConkey, *E. coli* forme des colonies roses à rouge vif, parfois entourées d'un halo précipité de sels biliaires ce qui indique la fermentation du lactose

### **III. 3 Contrôle au cours de fabrication**

✓ **Échantillonnage pour contrôle qualité**

Trois échantillons représentatifs ont été prélevés à la fin du mélange et envoyé au laboratoire pour analyse de la teneur en principe actif, homogénéité,

- Un échantillon a été prélevé **à gauche** du mélangeur.
- Un échantillon a été prélevé **à droite** du mélangeur.
- Un échantillon a été prélevé **au centre** du mélangeur.

#### **III. 3.1 Contrôle du mélange**

##### **A. La teneur en acide folique du mélange (dosage)**

Méthode **chromatographie liquide à haute performance HPLC**

##### **Matériel et réactif**

- Filtres seringues 0,45 µm
- Di Hydrogénophosphate de potassium « KH<sub>2</sub>P0<sub>4</sub> »
- Di Potassium Hydrogénophosphate « K<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub> »

- Méthanol HPLC
- Eau purifiée
- Acide folique (standard et mélange)
- Carbonate de sodium

✓ **Préparation des solutions**

✓ **Solvant de dilution**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 2.86 g de sodium carbonate, dissoudre et diluer au volume avec l'eau purifiée.

✓ **Tampon**

Dans une fiole jaugée de 1000 ml, introduire 11.16 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  et 5.5 g de  $\text{K}_2\text{HP}_0_4$ , dissoudre et diluer au volume avec l'eau purifiée.

✓ **Phase mobile**

Tampon / Méthanol pour HPLC : 88V / 12V Filtrer.

✓ **Solution témoin**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 107 mg d'acide folique standard de travail. Ajouter 5 ml du solvant de dilution. Mettre dans l'ultrason durant 10 minutes, et ajuster au volume avec la phase mobile.

Prélever 1 ml de la solution ainsi préparée, les introduire dans une fiole de 100 ml et diluer au volume avec la phase mobile.

✓ **Solution essai**

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 340 mg du mélange. Ajouter 5ml du solvant de dilution et mettre dans l'ultrason durant 10 minutes. Ajouter 40 ml de la phase mobile, agiter magnétiquement durant 15 minutes, ajusté au volume avec la phase mobile.

Prélever 5 ml de la solution, les introduire dans une fiole de 50 ml et diluer au volume avec la phase mobile

### Formule du calcul :

$$T = \frac{A_{ess}}{A_{std}} \times \frac{P_{std}}{P_{ess}} \times \frac{\text{titre}\%}{100} \times P_{moy}$$

**A<sub>ess</sub>** : air de pic de l'acide folique dans la solution essai

**A<sub>std</sub>** : air de pic dans la solution standard

**P<sub>std</sub>** : prise d'essai de l'acide folique standard de travail

**P<sub>ess</sub>** : prise d'essai de la solution essai

**P<sub>moy</sub>** : prise d'essai du mélange

**Limites** : 5mg ± 10% (4,5mg à 5,5mg)

### III. 3.2 Contrôle au cours de la compression

#### A. Friabilité

Echantillonage début, milieu et fine compression. Contrôle à effectuer sur 20 comprimés.

Utiliser l'appareil de friabilité :

#### Principe

Le **test de friabilité** est un essai de **contrôle qualité** réalisé sur les **comprimés** pour évaluer leur **résistance à l'usure mécanique** lors de la fabrication, du conditionnement, du transport et de la manipulation. Il fait partie des essais obligatoires sur le **produit fini** dans l'industrie pharmaceutique.



Photographie N°18 : Appareil de friabilité

#### Mode opératoire

- ✓ Prélever un échantillon de 10 comprimés.
- ✓ Placer les comprimés sur un tamis rond.
- ✓ Eliminer les poussières libres au moyen d'air comprimé

- ✓ Pesar précisément les comprimés sur balance de précision : on obtient la masse d'échantillon avant essai.
- ✓ Placer les comprimés dans le tambour, fixer le tambour sur l'arbre et appuyer sur le bouton start.
- ✓ A l'arrêt de l'appareil : sortir les comprimés du tambour.
- ✓ Eliminer les poussières libres comme indiqué précédemment.

Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, les peser, on obtient la masse d'échantillon après essai.

**Résultat :** La friabilité est calculée de la façon suivante :

$$\text{Friabilité} = \frac{(\text{masse d'échantillon avant essai} - \text{masse d'échantillon après essai}) \times 100}{\text{masse d'échantillon avant essai}}$$

**Norme :** < 1%

### B. Epaisseur (Dimension)

Prélever 10 comprimés représentatifs, mesurer verticalement l'épaisseur de chaque comprimé avec micromètre calibré sans exercer de pression excessive.

**Norme :** 340 mm±0,10mm



**Photographie N°19 : Micromètre**

### C. Dureté

#### ✚ Principe

Le test consiste à appliquer une force croissante sur le comprimé, généralement entre deux mâchoires ou plaques, jusqu'à ce que le comprimé se casse. La force nécessaire pour le casser est enregistrée comme la dureté du comprimé. Ce test fait partie des contrôles de qualité

effectués sur le produit fini pour s'assurer de la résistance mécanique du comprimé durant le conditionnement, le transport, le stockage et la manipulation.

### **Mode opératoire**

- ✓ Utiliser un appareil de test de dureté calibré.
- ✓ Placer chaque comprimé individuellement et enregistrer la force nécessaire pour le casser



**Photographie N°20 : Dureté mètre**

**Norme : supérieur à 3.00 kg**

### **III.3.3 Contrôle au cours du conditionnement**

#### **A. Test d'étanchéité des blisters**

##### **Principe**

À la fin du conditionnement primaire, des essais d'étanchéité ont été réalisés pour vérifier que les blisters sont **hermétiquement scellés**, c'est-à-dire que **ni l'humidité, ni l'air, ni les micro-organismes** ne peuvent pénétrer dans les alvéoles contenant les comprimés. Cela permet de garantir la **stabilité** du produit jusqu'à la date de péremption

##### **Mode opératoire**

Un échantillon de blisters est immergé dans une cuve remplie d'eau, puis une dépression est appliquée à l'aide d'une pompe à vide. L'apparition de bulles indique une fuite d'air provenant d'un défaut de scellage, et entraîne le rejet immédiat de l'unité concernée.



**Photographie N°21 : une cuve et une pompe à vide**

### **III. 4 Contrôle de produit fini ANEFOL 5mg**

Le contrôle du produit fini comprend la description, test pharmaco-techniques et les tests physico-chimiques (voir annexe N°5).

#### **Echantillonnage**

Prélèvement échantillon 20 comprimés chaque heure.

#### **III. 4. 1 Description**

##### **A. Couleur : Jaune**

**B. Aspect des comprimés :** Comprimé rond bombé aucun comprimé cassé, collé, sale, clivé, ébréché fissuré marbré ou avec des points noirs.



**Figure 22 : produit fini ANEFOL 5mg**

### **III. 4. 2 Tests pharmaco-techniques**

Sont l'ensemble des contrôles appliqués aux formes galéniques afin d'évaluer des paramètres tels que la masse, le temps de désagrégation, la dissolution, l'uniformité de teneur affectent la libération du principe actif dans le corps, conformément aux exigences des pharmacopées (**Ph. Eur 11eme édition**).

#### **A. Désagrégation**

Le test est effectué sur un échantillon de 6 comprimés dans un appareil de délitement conforme à la Pharmacopée européenne, dans de l'eau purifiée à une température de 37°C (Ph. Eur 11eme édition.)

Le temps de désagrégation est inférieur ou égale à 15 minutes.

#### **Objectif**

Ce test permet de vérifier que la forme galénique (comprimé, gélule...) se désagrège correctement dans le tube digestif afin de libérer rapidement et efficacement le principe actif pour son absorption (**Ph. Eur 11ème**)

#### **Mode opératoire**

##### **✓ Préparation de l'appareil**

L'appareil de désagrégation est constitué de six tubes, chacun équipé d'un disque permettant de faciliter la désagrégation des comprimés.

##### **✓ Milieu de test**

L'ensemble des tubes est immergé dans un bêcher 800ml rempli d'eau distillée. La température du milieu aqueux est maintenue de manière constante à 37°C.

##### **✓ Procédure**

- Un comprimé est placé dans chacun des six tubes.
- Les disques sont ensuite introduits dans les tubes au-dessus des comprimés.
- L'appareil est mis en marche : il soumet les comprimés à un mouvement d'agitation régulier.
- Ce mouvement est maintenu jusqu'à la désagrégation complète de chaque comprimé.
- Le temps de désagrégation est alors relevé pour chaque tube.

### **Critère de conformité**

Le temps de désagrégation ne doit pas dépasser 15 minutes.

### **B. La masse moyenne et l'uniformité de masse**

#### **Protocole**

- ✓ Pesar individuellement les comprimés.
- ✓ Enregistrer la masse de chaque comprimé.
- ✓ Calculer la masse moyenne.

#### **Les limites**

La masse moyenne est comprise entre 161,5 à 178,5 mg

#### **Uniformité de masse**

- . Pour 18 comprimés : masse moyenne entre 157,25mg à 182,75mg
- . Pour 20 comprimés : masse moyenne entre 144,5mg à 195,5mg

### **C. Dissolution**

Le test de dissolution permet de déterminer la quantité du principe actif dissous dans l'organisme en fonction du temps *in vitro*.

La libération du principe actif à partir des comprimés est contrôlée par une méthode de dissolution répondant aux conditions suivantes :

- ✓ Milieu de dissolution : eau purifiée
- ✓ Volume du milieu : 900ml
- ✓ Système d'agitation : palettes
- ✓ Vitesse d'agitation : 75 tr/min
- ✓ Température : 37°C
- ✓ Temps de dissolution : 60 minutes
- ✓ Identification / quantification du principe actif : HPLC

#### **Matériel**

- ✓ Appareil de dissolution type multiposte.
- ✓ Acide folique standard de travail.

- ✓ Eau purifiée.
- ✓ Di Hydrogénophosphate de potassium « KH<sub>2</sub>P0<sub>4</sub> »
- ✓ Di Potassium Hydrogénophosphate « K<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub> »
- ✓ Sodium carbonate « Na<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> »
- ✓ Méthanol pour HPLC
- ✓ Balance analytique.
- ✓ Chromatographe liquide à haute performance



Photographie N°23 : Dissolu-test

### ■ Préparation des solutions

- ✓ Solvant de dilution

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 2,86 g de sodium carbonate, dissoudre et diluer au volume avec l'eau purifiée

- ✓ Tampon

Dans une fiole jaugée de 1000ml, introduire 11,16g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> et 5,5g de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, dissoudre et diluer un volume avec l'eau purifiée.

- ✓ Phase mobile

Tampon / Méthanol pour HPLC : 88Y/12V Filtrer et dégazer pendant 10 minutes

- ✓ Solution témoin

Dans une fiole jaugée de 100ml, introduire 59,4mg d'acide folique standard de travail. Ajouter 5ml du solvant de dilution. Mettre dans l'ultrason durant 10 minutes, reposer et ajuster au volume avec la phase mobile.

Prélever 1 ml de la solution ainsi préparée. Les introduire dans une fiole de 100 ml et diluer au volume avec la phase mobile.

### ✓ Solution essai

A la fin du temps de dissolution prélever 20 ml de chaque vase de dissolution et filtrer à travers un filtre seringue de 0.45 µm.

### ⊕ . Protocole

- ✓ Dans chacun des 6 vases de l'appareil de dissolution, introduire 900 ml d'eau purifiée
- ✓ Température à 37 °C
- ✓ Introduire un comprimé du produit fini dans chaque vase et actionner les palettes à la vitesse de 75 tours/minutes pendant 60 minutes.
- ✓ La détermination de la quantité de l'acide folique dissoute est réalisée par HPLC
- ✓ Injecter 25 µl de chaque solution témoin et essai

### ⊕ Résultat

Calculer par la formule suivante le pourcentage de dissolution de l'Acide folique.

### Formule de calcul

$$Q\% = \frac{A_{ess}}{A_{std}} \times \frac{P_{std}}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{900}{5} \times \text{titre}\%$$

**A<sub>ess</sub>** : air de pic de l'acide folique dans la solution essai

**A<sub>std</sub>** : air de pic dans la solution standard

**P<sub>std</sub>** : prise d'essai de l'acide folique standard de travail

### D. Uniformité de teneur

Ce test est fait pour vérifier que chaque comprimé contient **la même quantité de principe actif** (Pharmacopée Européenne Ph. Eur. 11eme édition)

-Pour le test d'uniformité de teneur on applique le même protocole précédent (dissolution) sauf :

### ⊕ Solution témoin

Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 107 mg d'acide folique standard de travail. Ajouter 5ml du solvant de dilution. Mettre dans l'ultrason durant 10 minutes, et ajuster au volume avec la phase mobile.

Prélever 1 ml de la solution préparée, les introduire dans une fiole de 100 ml et diluer au volume avec la phase mobile.

### **Solution essai**

Introduire un comprimé dans chacune des dix fioles de 100 ml. Ajouter 5 ml du solvant de dilution dans chaque fiole.

Placer les fioles dans un bain à ultrasons pendant 10 minutes.

Ajouter ensuite 40 ml de phase mobile, puis agiter magnétiquement pendant 10 minutes.

Compléter le volume à 100 ml avec la phase mobile.

Prélever 5 ml de la solution obtenue et les introduire dans une fiole jaugée de 25 ml. Compléter au trait avec la phase mobile

### **Les limites**

La teneur individuelle d'une unité au plus se situe en dehors des limites de [85-115%] de la teneur moyenne et elle ne se situe pas en dehors des limites de [75-125] % de la teneur moyenne.

### **Formule de calcul**

$$T\% = \frac{A_{ess}}{A_{std}} \times P_{std} \times \frac{titre\%}{100}$$

*A<sub>ess</sub>* : air de pic de l'acide folique dans la solution essai

*A<sub>std</sub>* : air de pic dans la solution standard

*P<sub>std</sub>* : prise d'essai de l'acide folique standard de travail

## **III. 4. 3 Tests physico-chimique**

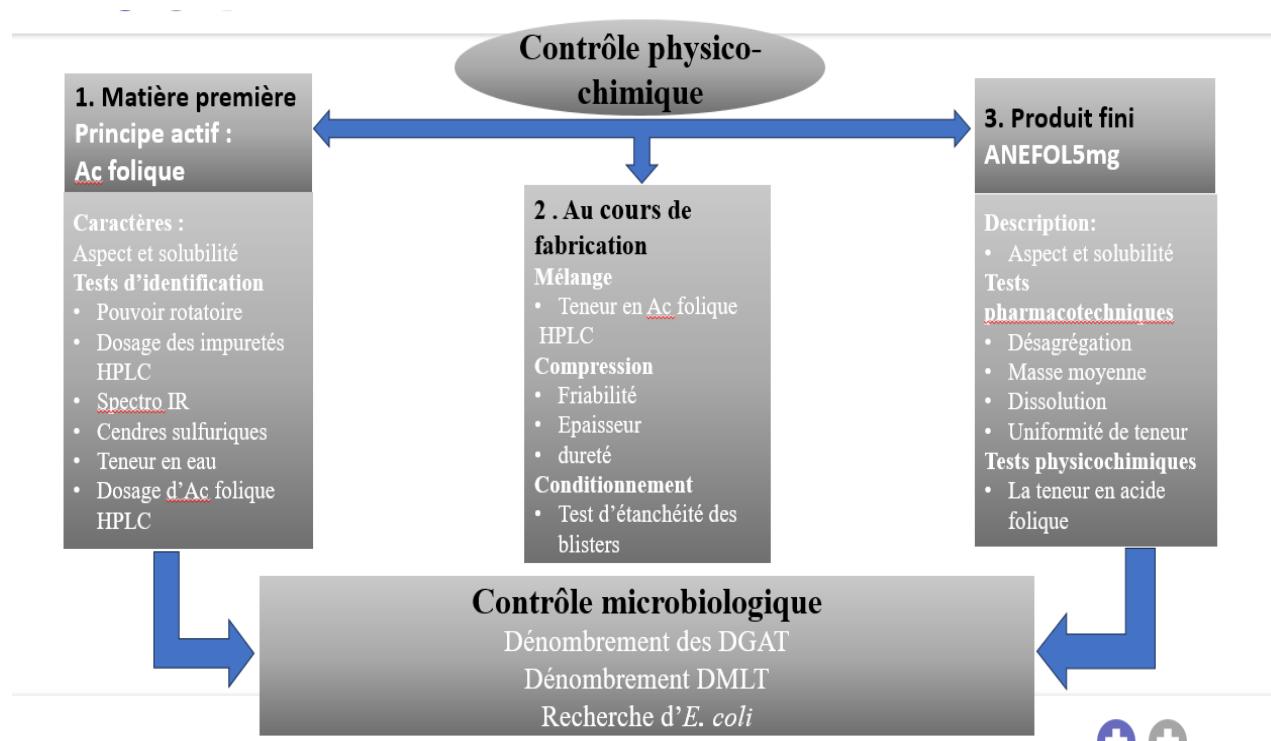
### **A. La teneur en acide folique**

Le même protocole de la détermination de la teneur en acide folique (dosage du mélange)

**Limites :** 5mg  $\pm$ 10% (4,5 à 5,5 mg par comprimé)

### III.4.4 Contrôle Microbiologique

Pour le contrôle microbiologique on a fait la même méthode pour le contrôle microbiologique de la matière première sauf l'échantillonnage on a travaillé avec des comprimés 58 comprimés soit l'équivalent de 10g du produit.



**Figure 24 : schéma récapitulatif des méthodes physicochimiques et microbiologiques de l'ANEFOL 5mg**

# Chapitre III

## Résultat et discussion

### **Chapitre III : Résultat et discussion**

Les résultats obtenus ont été comparés avec les normes en vigueur de la pharmacopée européenne 2023 dont les monographies définissent des exigences de qualités auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments.

#### **I. Contrôle de la matière première (principe actif)**

##### **I.1 Contrôle de qualité physico chimique**

Les contrôles physico-chimiques réalisés sur le médicament **ANEFOL 5mg**, dont le principe actif est l'acide folique, ont pour objectif de vérifier la qualité pharmaceutique du produit conformément aux exigences de la **Pharmacopée Européenne, édition 2023**.

Ces analyses permettent d'évaluer les caractères organoleptiques des formes pharmaceutiques (telles que l'aspect et la solubilité), d'identifier et de doser avec précision le principe actif, de détecter la présence éventuelle d'impuretés et de les quantifier, ainsi que de déterminer certains paramètres pharmaco-techniques essentiels comme la désagrégation, la dissolution ou encore le dosage.

La qualité d'ANEFOL est ainsi assurée tout au long de la chaîne de production, grâce à des contrôles rigoureux appliqués aux matières premières, aux étapes intermédiaires de fabrication, ainsi qu'au produit fini.

Dans ce contexte, nous présenterons les résultats des contrôles physico-chimiques effectués sur ANEFOL, afin d'évaluer sa conformité aux spécifications définies par la Pharmacopée Européenne.

Les résultats obtenus suite à un contrôle physicochimique du principe actif (acide folique) sont présentés dans le (tableau N° 6). Ces résultats sont concernés :

**Les caractères** : aspect et solubilité

**Les tests d'identification** : pouvoir rotatoire, spectrophotométrie en IR

**Les essais** : dosage HPLC, cendres sulfuriques et la teneur en eau

**Tableau N° 6: Résultats physicochimique du principe actif**

Test		Résultat	Normes (PE 2023)	Conformité
<b>Caractères</b>	<b>Aspect</b>	Poudre cristalline jaunâtre	Poudre cristalline jaunâtre ou orangée	Conforme
	<b>Solubilité</b>	Insoluble	Pratiquement insoluble	Conforme
<b>Identification</b>	<b>Pouvoir rotatoire</b>	+21,72	+18 à +22	Conforme
	<b>Spectrométrie IR</b>	949	Valeur proche de 1000	Conforme
<b>Essais</b>	<b>Dosage HPLC</b>	99,79%	96% à 102%	Conforme
	<b>Cendres sulfuriques</b>	0.2	$\leq 0,2$	Conforme
	<b>Teneur en eau</b>	8,22%	5% à 8,5%	Conforme

### I.1.1 Caractères

On constate que l'acide folique étudié se présente sous forme d'une poudre cristalline jaunâtre. Leur aspect correspond donc à la Pharmacopée Européenne (2023).

Concernant la solubilité, on constate que l'acide folique est pratiquement insoluble dans l'eau.

Bien que la vitamine B9 soit classée parmi les vitamines hydrosolubles, sa forme synthétique (l'acide folique) est peu ou insoluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques. Cependant il est soluble dans les acides dilués et les solutions alcalines (**Faure P., 1993**).

Cette insolubilité apparente s'explique par sa **structure chimique oxydée et monoglutamylée** qui limite la solubilité à pH neutre. Par contre la vitamine B9 naturelle (les folates) présents dans les aliments, sont des **dérivés réduits et polyglutamylés** qui sont **plus solubles dans l'eau** (**CAMARA Dj, 2011**).

Toutefois dans l'organisme ou dans les conditions basiques la solubilité de l'acide folique est nettement améliorée, justifiant ainsi son inclusion parmi les vitamines hydrosolubles

### I.1.2 Le pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire établie est de +21,72 il montre donc une conformité à la norme (il doit être entre +18 et +22) selon la Pharmacopée Européenne (2023).

Le pouvoir rotatoire est la capacité d'une molécule optiquement active à dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée. C'est une caractéristique des composés chiraux.

En chimie, une substance chirale est une substance dont la molécule ne peut pas être superposée à son image dans un miroir. Cette propriété, appelée chiralité, est due à l'absence de plan ou de centre de symétrie dans la molécule. Les molécules chirales existent donc en deux formes non superposables, appelées énantiomères, qui sont des images l'une de l'autre dans un miroir

L'acide folique est une molécule chirale, ce qui signifie qu'elle existe sous deux formes isomères (l'énanthiomère D et l'énanthiomère L). Ces deux formes possèdent des propriétés biologiques différentes. L'énanthiomère L est biologiquement actif, c'est-à-dire qu'il peut être utilisé par l'organisme.

L'acide folique possède un atome de carbone asymétrique (un atome de carbone attaché à quatre groupes différents), ce qui lui donne une configuration asymétrique et lui confère cette propriété de chiralité. <https://filab.fr/nos-prestations/analyse/analyses-chimiques/laboratoire-mesure-pouvoir-rotatoire>

La mesure du pouvoir rotatoire de l'acide folique a permis de confirmer sa nature optiquement active, en lien avec la présence de centres asymétriques dans sa structure. La valeur obtenue

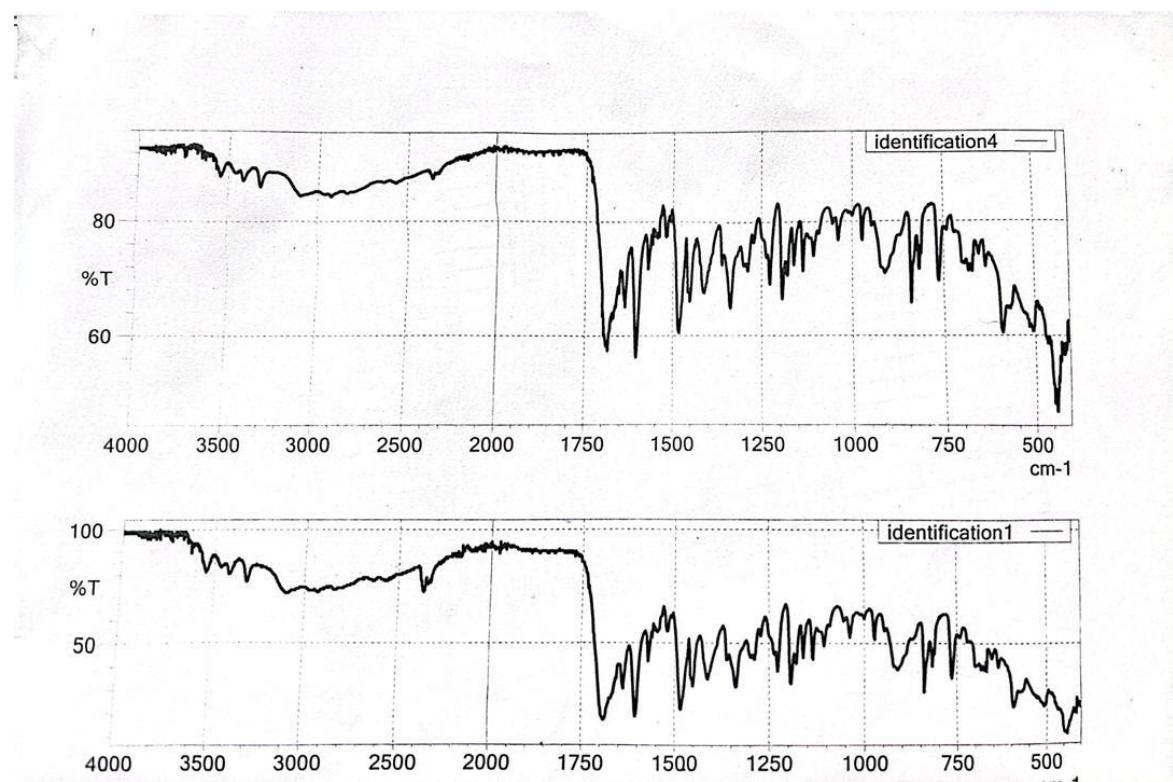
correspond à celle attendue pour la forme pure, ce qui reflète une bonne pureté optique de la substance analysée et la chiralité de l'acide folique.

### I.1.3. Spectrophotométrie en IR

Pour l'identification par spectrophotométrie en IR le score enregistré 949 est proche de 1000 donc il est considéré conforme ainsi la figure 25 montre que les spectres IR du pic principal de la solution standard et la solution essai de l'acide folique sont identiques, On constate que la matière première est conforme.

L'analyse spectrale en IR de l'acide folique montre des bandes caractéristiques des groupes fonctionnels attendus comme les liaisons OH, NH et C=O.

Le score obtenu de 949 indique une excellente concordance avec le spectre de référence, ce qui confirme l'identité de la molécule analysée.



**Figure N°25 : Spectres IR du pic principal de la solution standard et la solution essai**

Observation de la figure N° 24 montre que les deux spectres sont quasiment superposables en forme et en intensité de pics ce qui est un excellent indicateur d'identité. Cela signifie que l'échantillon contient le même profil fonctionnel que l'acide folique de référence.

Les principales bandes observées selon la même figure sont :

✓ **Bandé à environ 3400 cm<sup>-1</sup>:**

Correspond aux vibrations des groupes hydroxyle (O-H) et amine (N-H).

✓ **Bandé à environ 1700 cm<sup>-1</sup>:**

Liée à la vibration de la liaison carbonyle (C=O) du groupe acide carboxylique.

✓ **Bandé à environ 1500- 1600 cm<sup>-1</sup>:**

Associée aux vibrations de déformation des liaisons N-H et aux vibrations des liaisons C=C.

✓ **Bandes dans la plage 1000-1250 cm<sup>-1</sup>:**

Série de pics provoqués par les vibrations des liaisons C-N et des liaisons simples C-O.

✓ **Nombreux petits pics 500-700**

Mouvements de squelette (cycle aromatique)

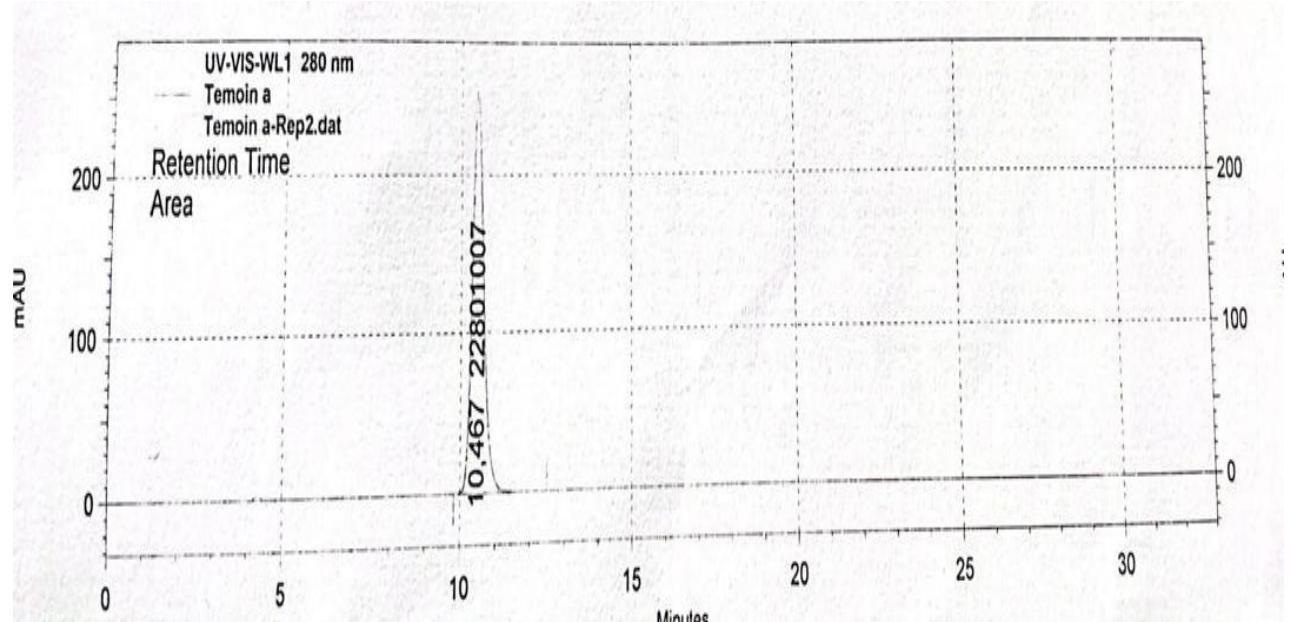
L'échantillon est donc conforme au profil spectral attendu de l'acide folique, ce qui valide son identification par spectroscopie IR.

### I.4 Dosage par HPLC

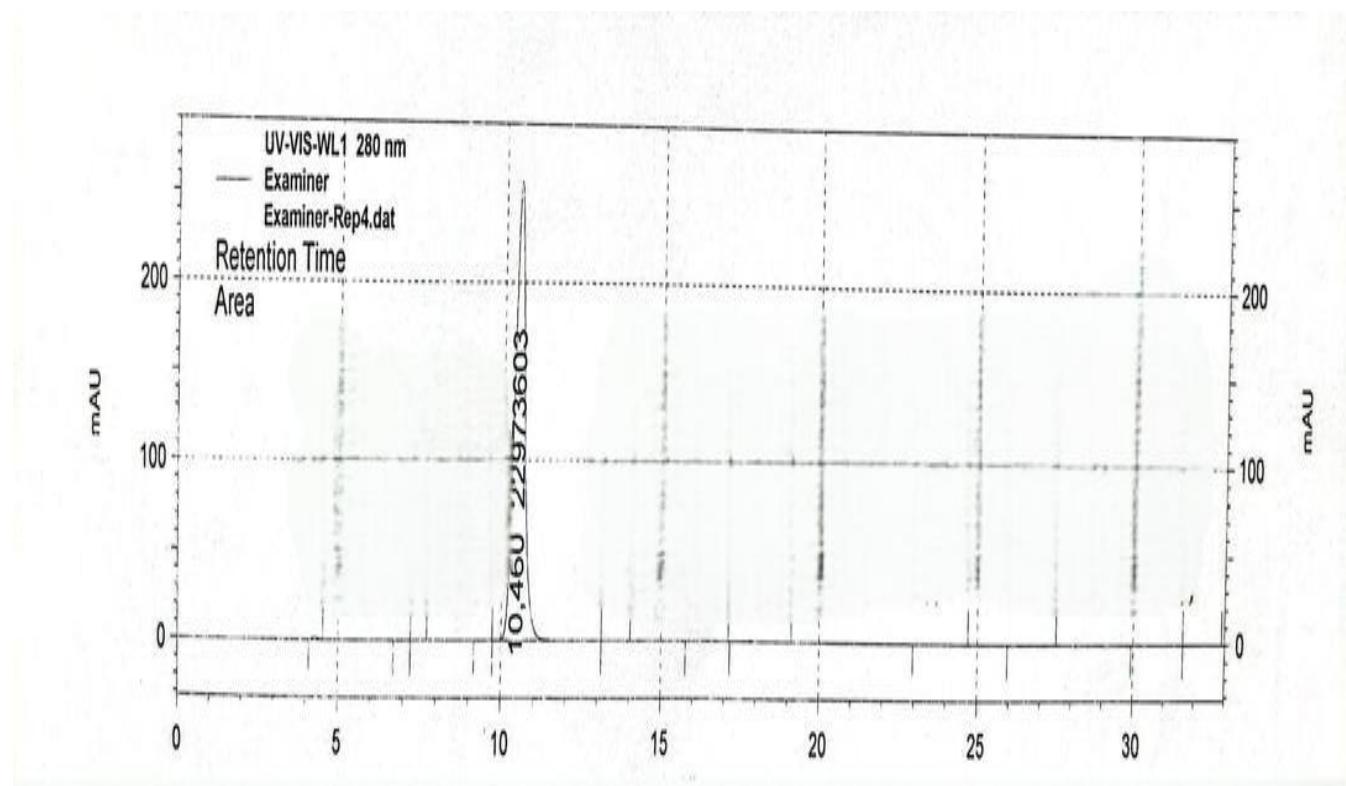
Les chromatogrammes de dosage de l'acide folique par HPLC montrent une similitude entre le pic de la solution témoin (a) et celui de la solution à examiner (figure N° 26 et 27). C'est-à-dire que le principe actif a presque le même temps de rétention pour les deux solutions, comportant donc le même chiffre avant la virgule (10,47min pour le témoin(a) et 10,46min pour l'examiner), ce qui prouve la pureté de l'acide folique.

Le résultat du dosage de l'acide folique est de 99,79%, il est donc conforme à la norme (la norme exige qu'il soit compris entre 96% et 102%) selon la Pharmacopée Européenne (2023). Ce résultat traduit une excellente pureté du principe actif et l'absence significative d'impuretés (présence en quantité négligeable) confirmant ainsi la qualité du principe actif analysé.

## Résultats et discussion



**Figure N°26: Chromatogramme de la solution témoin a pour le dosage de l'acide folique par HPLC.**



**Figure N°27 : Chromatogramme de la solution à examiner pour le dosage de l'acide folique par HPLC.**

### I.1.5 Cendres sulfuriques

Pour le taux des cendres sulfuriques, le résultat obtenu est de 0,2%. On constate que ce résultat est conforme à la norme qui est  $\leq 0,2$ , selon la Pharmacopée Européenne (2023).

Le résultat obtenu pour les cendres sulfuriques soit la valeur limite maximale fixé par la Pharmacopée Européenne ( $\leq 0,2$ ). Ce résultat indique que la teneur en impuretés inorganiques reste conforme mais souligne l'importance de maintenir un bon contrôle qualité de la matière première.

Analyse des cendres sulfuriques est essentielle pour évaluer la pureté des matières premières en particulier pour s'assurer de l'absence de contaminants indésirables.

### I.1.6 Teneur en eau

Concernant la teneur en eau, le résultat obtenu est de 8,22%. On constate que ce résultat est conforme à la norme qui est de 5% à 8,5% selon la Pharmacopée Européenne (2023).

Cette teneur en eau est proche de la limite maximale autorisé, il est donc important d'assurer une bonne conservation du principe actif pour éviter toute augmentation d'humidité et donc éviter la contamination microbienne.

### I.1.7 Identification par dosage des impuretés HPLC

Les résultats de la présence éventuelle d'impuretés spécifiques et non spécifiques et de les quantifier ont été présentés dans les tableaux N°7 et N° 8.

#### Les impuretés spécifiques

L'analyse chromatographique effectuée sur le principe actif a permis de détecter la présence d'impuretés spécifiques connues du principe actif acide folique A, B, C et G (tableau N°7) mais à des concentrations très faibles, toutes inférieures aux limites maximales établies par la pharmacopée européenne. Ce qui confirme la conformité du principe actif sur le plan de pureté.

La présence de ces impuretés peut être due à une légère dégradation de l'acide folique en présence de lumière ou chaleur. Les conditions de stockage peuvent aussi expliquer la faible présence d'impuretés, en effet même des écarts légers de température et d'humidité peuvent favoriser la formation d'impuretés.

## Résultats et discussion

Cependant cette présence d'impuretés peut être donc attribuée à la stabilité relative de l'acide folique notamment en cas d'exposition prolongée à la lumière ou l'humidité.

La détection de ces impuretés à très faibles doses témoigne aussi de la sensibilité et la fiabilité de la méthode analytique utilisée HPLC.

**Tableau 7 : Résultat des impuretés spécifiques**

<b>Les impuretés</b>	<b>Temps de rétention (min)</b>	<b>Résultat</b>	<b>La norme</b>	<b>Conformité</b>
<b>Impureté A</b>	4.28	0.23%	$\leq 0.5\%$	Conforme
<b>Impureté C</b>	9.43	0.028%	$\leq 0.3\%$	Conforme
<b>Impureté D</b>	17.84	0.17%	$\leq 0.4\%$	Conforme
<b>Impureté E</b>	Non détecter	Non détecter	$\leq 0.3\%$	Conforme
<b>Impureté G</b>	26.56	0.025%	$\leq 0.3\%$	Conforme
<b>Impureté H</b>	30.61	0.03%	$\leq 0.15\%$	Conforme
<b>Impureté I</b>	23.49	0.044%	$\leq 0.15\%$	Conforme

### Les impuretés non spécifiques

L'analyse chromatographique de l'acide folique a révélé la présence de trois impuretés non spécifiques, détectés à des concentrations inférieures aux seuils de déclaration imposée par la pharmacopée ( $\leq 0,05\%$ ) Ce qui reflète une bonne stabilité du principe actif.

**Tableau N°8 : Résultat des impuretés non spécifiques**

<b>Les impuretés</b>	<b>Temps de rétention (min)</b>	<b>Résultat</b>	<b>La norme</b>	<b>Conformité</b>
<b>Impureté 1</b>	7	0,011%	$\leq 0.05\%$	Conforme
<b>Impureté 2</b>	13 ,40	0 ,024 %	$\leq 0.05\%$	Conforme
<b>Impureté 3</b>	16,41	0,018%	$\leq 0.05\%$	Conforme

### Total

Seuil de déclaration > **0,05%**

**Total** =  $0,23+0,17= 0,4\%$

**La norme :**  $\leq 1,2 \%$

L'origine de ces impuretés non spécifiques peut être une dégradation mineure du principe actif (oxydation, hydrolyse ou exposition prolongée à la lumière ou à l'humidité), ou une légère sensibilité chimique dans certaines conditions.

Sur le plan physico-chimique les tests d'identification (IR, HPLC) ont permis de confirmer la présence de l'acide folique en tant que principe actif, avec un spectre et un temps de rétention conformes à ceux du standard de référence. Le dosage réalisé par HPLC a révélé une teneur en principe actif dans les limites spécifiées (95-105%), témoignant de la justesse de la formulation.

Les autres tests de contrôle de qualité (solubilité présence des impuretés.) ont également été vérifiés. Les valeurs obtenues respectent les limites imposées par la pharmacopée européenne ce qui indique une bonne stabilité et une pureté satisfaisante du produit.

### I.2. Contrôle de qualité Microbiologique du principe actif

Les résultats du contrôle Microbiologique de la matière première sont illustrés dans le tableau N° 9 et la figure N° 28.

**Tableau N°9 : Résultat du contrôle Microbiologique de la matière première**

	Résultat	Norme	Conformité
DGAT	<b>Abs 0 UF/g</b>	<b><math>\leq 1000</math> UFC/g</b>	<b>Conforme</b>
DMLT	<b>Abs 0 UF/g</b>	<b><math>\leq 100</math> UFC/g</b>	<b>Conforme</b>
<i>E. coli</i>	<b>Abs</b>	<b>Abs</b>	<b>Conforme</b>

## **Résultats et discussion**

Les résultats du contrôle microbiologique montrent une absence totale des germes aérobies mésophiles DGAT ainsi qu'une absence de moisissures et levures DMLT dans le principe actif testé.

Cette absence traduit une bonne qualité microbiologique de la matière première et bonne stabilité et bonne conservation du principe actif. Elle confirme que le principe actif est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne et il est donc adapté à une utilisation dans les formes orales non stériles.

Elle atteste du respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) en particulier l'hygiène, le contrôle de l'environnement et le conditionnement adéquat.



**Photographie N° 28: Résultat du contrôle Microbiologique de matière première**

## **II. Contrôle au cours de fabrication**

### **II.1 Teneur en acide folique de mélange**

Le résultat de la teneur en acide folique (dosage) dans le mélange est illustré dans les tableaux N°10 et N°11.

**Tableau N°10 : Résultat du chromatogramme de standard de dosage**

Standard	Aire de pic
	<b>754</b>
	<b>754</b>
	<b>753</b>
Astd(moy)	<b>753,7</b>
Pstd(mg)	<b>106,9</b>
Pmoy	<b>170</b>

## **Résultats et discussion**

L'analyse par chromatographie HPLC réalisée au cours du mélange a permis de quantifier précisément la teneur en acide folique dans le mélange au cours de fabrication. Les résultats obtenus pour les trois lots testés avec trois échantillons pour chacun (G Gauche O centre D Droite) varient de 4,49 mg à 5,26 mg.

Ce test permet de vérifier homogénéité de la répartition du principe actif dans le mélange et de contrôler la conformité de la teneur par rapport à la norme  $5\text{mg} \pm 10\%$  (4,5mg à 5,5mg).

La répétabilité sur trois lots et trois emplacements indique une bonne homogénéité.

**Tableau N°11 : Résultat du dosage de mélange (lot 38, 39 et 40)**

Essai	D			O			G		
Lot	38	39	40	38	39	40	38	39	40
Pess (mg)	338 ,3	343,3	342,6	344,5	340,7	338,3	340,5	339,4	338,9
A ess 1	774	796	790	782	792	760	790,9	782,2	808,8
A ess 2	773	795	790	782,3	791,8	759,6	791,2	780,2	808,7
A ess (moy)	773,45	795,5	790	782,05	791,9	759,8	791,05	781,2	808,75
Résultat (mg)	5,03	5,10	5,08	5	5,12	4,49	5,12	5,07	5,26

La norme :  $5\text{mg} \pm 10\%$  (4,5mg à 5,5mg)

### **II .2 Friabilité**

Le résultat de friabilité au cours de fabrication est illustré dans le tableau N°12.

**Tableau N° 12: Résultat de friabilité (lot38, 39 et 40).**

Echantillon	Poids début			Poids fini			Pourcentage		
Lot	38	39	40	38	39	40	38	39	40
Début	3414,5	3411,5	3400,9	3408,9	3396,2	3396,5	0,16%	0,44%	0,13%
Milieu	3407,6	3413,1	3408,5	3398,2	3402,3	3399,9	0,28%	0,31%	0,25%
Fin	3412,3	3409,4	3410,6	3401 ,5	3398	3401 ,2	0,32%	0,33%	0,27%

Le taux de friabilité varie de **0,13%** à **0,44%**, il est donc conforme à la norme ( $\leq 1\%$ ) exigée par la pharmacopée européenne. Ces faibles taux donnent une forte sécurité contre les chocs mécaniques au moment du conditionnement, du transport et de la distribution du médicament.

### II 3 Epaisseur

Le résultat de l'épaisseur au cours de fabrication est illustré dans le tableau N°13.

**Tableau N° 13 : Le résultat de l'épaisseur en mm lot (38, 39 et 40)**

Cps	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Lot 38</b>	3,37	3,48	3,42	3,38	3,35	3,47	3,4	3,39	3,45	3,48
<b>Lot 39</b>	3,46	3,5	3,39	3,42	3,46	3,4	3,38	3,46	3,47	3,38
<b>Lot 40</b>	3,49	3,36	3,47	3,37	3,49	3,39	3,42	3,45	3,43	3,35

L'épaisseur des dix comprimés des trois lots a révélé des valeurs comprises entre 3,35mm et 3,49mm elles sont conformes aux normes données par la pharmacopée européenne qui sont mm

### II.4 Dureté

Le résultat de la dureté au cours de compression est illustré dans le tableau N°14.

Concernant la dureté des dix comprimés des trois lots les valeurs enregistrées sont comprises entre 5,69KP et 6,23KP donc elle est conforme à la norme établie par la pharmacopée européenne 2023 (norme).

**Tableau N° 14 : Résultat de la dureté lot (38, 39 et 40)**

Cps	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Lot 38</b>	5,82	5,34	5,89	5,98	5,72	6,19	5,47	5,74	6,22	5,69
<b>Lot 39</b>	5,76	5,91	5,45	5,81	6,01	5,6	5,73	5,64	6,09	6
<b>Lot 40</b>	5,8	5,49	6,12	5,56	5,9	6,23	5,36	5,78	5,69	6

### II.5 Test d'étanchéités des blisters

Tous les échantillons analysés ont démontré une étanchéité satisfaisante des blisters, assurant ainsi un conditionnement adéquat lors du stockage. Cette observation permet de conclure que le produit est conforme aux normes établies par la Pharmacopée Européenne.

## III. Produit fini

### III.1 Contrôle physicochimique

Les Résultat du contrôle physicochimique du produit fini (ANEFOL 5mg) ont été présentés dans le tableau N°15.

## Résultats et discussion

**Tableau N° 15 : Résultat du contrôle physicochimique du produit fini (lot38, 39 et 40)**

Description	Test	Résultat				Normes	Conformité	
	Couleur	Jaune				Jaune	Conforme	
	Aspect et forme	Comprimé rond bombé				Comprimé rond bombé	Conforme	
Test pharmaco-techniques	Désagrégation	<b>Lot38 :</b> 2min44sec <b>Lot39 :</b> 2min18sec <b>Lot40 :</b> 3min32sec				$\leq 15\text{min}$	Conforme	
		Masse moyenne	Lot	Masse min	Masse max	Masse moyenne		Conforme
			<b>38</b>	<b>164,2</b>	<b>173,6</b>	<b>70,98</b>		
			<b>39</b>	<b>169,3</b>	<b>172,6</b>	<b>170,93</b>		
			<b>40</b>	<b>168,7</b>	<b>174,8</b>	<b>171,87</b>		
	Uniformité de teneur		Lot	Min	Max	Moy	[85-115%]	Conforme
			<b>38</b>	99,46	103,62	102,23		
			<b>39</b>	100,85	103,17	102,05		
			<b>40</b>	101,72	104,15	102,70		
	Dissolution	Voir tableau						
	Teneur en acide folique	<b>Lot38 : 5,15</b> <b>Lot39 : 5,19</b> <b>Lot 40 : 5,23</b>						
Test physicochimique						4,5mg À 5,5mg	Conforme	

### **III.1.1 Description**

L'observation visuelle des comprimés du produit fini ANEFOL 5mg a montré qu'il s'agit de comprimé jaune, rond bombé et qu'ils sont identiques aux critères prescrits par la PE 2023.

### **III.1.2 Tests pharmaco-techniques**

#### **A. Désagrégation**

Les comprimés de ANEFOL 25mg testés présentent un temps de désagrégation inférieur à 15 minutes, ce qui est conforme aux exigences de la PE2023.

Ce test permet de vérifier que le comprimé se désintègre correctement dans l'organisme pour permettre la libération du principe actif, ce qui garantit une absorption rapide du médicament.

C'est un paramètre essentiel de qualité pharmaceutique, garantissant que les formes orales solides libèrent leur contenu de manière efficace dans l'organisme.

#### **B. Masse moyenne et uniformité de masse**

Après avoir pesé les 20 comprimés pour chaque lot, Les résultats sont présentés dans le tableau N°.

La masse moyenne des trois lots est de 170,98, 170,93, 171,81 respectivement pour Lot1, Lot2 et Lot3. Les résultats obtenus sont compris dans l'intervalle des normes revendiqués par la pharmacopée européenne 11 ( $170 \pm 5\%$ ) (161,5 à 178,5).

Les résultats obtenus répondent aux normes : deux comprimés au maximum peuvent s'écartez de contenu moyen  $\pm 7,5\%$  et aucun comprimé ne doit s'écartez de contenu moyen  $\pm 15\%$  ce qui confirmer l'identité des comprimés ANEFOL 5mg, et sont satisfait aux critères de la pharmacopée européenne 11 -ème édition.

#### **Limite**

Deux comprimés au maximum peuvent s'écartez de  $170\text{mg} \pm 7,5\%$  (157,25mg a 182,75mg)

Aucun comprimé ne doit s'écarte de  $170 \pm 15\%$  (144,5mg a 195,5mg)

La masse moyenne dans l'intervalle de  $170 \pm 5\%$  (161,5 à 178,5)

#### **Dissolution**

## Résultats et discussion

Les résultats de dissolution sont illustrés dans les tableaux N°16 et N° 17.

**Tableau N°16 : Résultat de chromatogramme de standard de dissolution**

Standard	Lot 38	Lot 39	Lot 40
	2805078	2805078	2781874
Aire de pic	2803354	2803354	2779848
	2802997	2802997	2775467
Astd (moy)	2803809,67	2803809,67	2779063
Pstd (mg)	59,5	59,5	59,6

**Tableau N°17 : Résultat de dissolution (lot 38 ,39 et 40)**

Comprimé	1	2	3	4	5	6	Q%(moy)
Aess	<b>Lot38</b>	2618024	2584780	2625179	2634850	2670995	2662907
	<b>Lot39</b>	2580763	2624590	2642870	2671900	2651268	2677329
	<b>Lot40</b>	2830592	2866473	2844882	2792751	2841926	2828724
<b>Q% lot(38)</b>	92,14	90,97	92,39	92,74	94,01	93,72	92,66
<b>Q% lot (39)</b>	90,83	92,37	93,02	94,04	93,31	94,23	92,97
<b>Q% lot (40)</b>	100,68	101,96	101,19	99,33	101,08	100,61	100,81

**La norme : ≥ 75%**

Le test de dissolution a pour but d'évaluer la vitesse et la quantité de principe actif libérée dans un milieu de dissolution donnée stimulant les conditions gastro-intestinales.

Les trois lots étudiés montrent une libération de plus de 75% du principe actif ce qui est conforme aux exigences de la pharmacopée européenne 11<sup>ème</sup> édition.

Les résultats de la dissolution montrent que les comprimés de ANEFOL 5mg assurent une libération rapide et efficace de l'acide folique. Cela garantit une biodisponibilité adéquate du principe actif après administration orale. Le processus de fabrication est donc maîtrisé et reproductible.

### D. Uniformité de teneur

Les résultats d'Uniformité de teneur sont illustrés dans le tableau N°15.

## **Résultats et discussion**

---

Tous les comprimés contiennent une uniformité de teneur de principe actif (acide folique) qui varie entre 85 % et 115%. Ce test est conforme à la norme mentionnée dans la Pharmacopée Européenne 11ème édition, ce qui démontre que la quantité de principe actif est constante dans chaque comprimé d'ANEFOL 5mg

### **Limites**

La teneur individuelle d'une unité au plus se situe en dehors des limites de [85-115%] de la teneur moyenne et elle ne se situe pas en dehors des limites de [75-125] % de la teneur moyenne.

### **III.1.3 Test physico-chimique**

#### **Dosage de la teneur en acide folique**

Les résultats de dosage sont illustrés dans le tableau N° 15.

Le dosage de l'acide folique dans le produit fini des trois lots 38, 39 et 40 a donné respectivement 5,15 5,19 et 5,23 mg, ce qui est conforme à la teneur exigée par la PE2023.

Ce résultat confirme la conformité des lots testés, la précision du procédé de fabrication et l'efficacité du contrôle qualité. Le produit fini peut être considéré comme efficace et conforme aux exigences réglementaires.

Les résultats des analyses réalisés sur le produit fini ANEFOL 5mg, ont montré une conformité globale satisfaisante aux exigences de qualité pharmaceutique.

Les caractères organoleptiques aspect, couleur étaient normaux et homogènes.

Les tests pharmaco-techniques (désagrégation, dissolution, masse moyenne, uniformité de teneur) ont donné des valeurs dans les normes indiquant ainsi une bonne performance mécanique, une désintégration rapide et une libération adéquate du principe actif

Le dosage de l'acide folique dans le produit fini a révélé une teneur de 5,15 mg conforme à la formule déclarée assurant ainsi la précision du procédé de fabrication et biodisponibilité du principe actif.

### **III.2. Contrôle Microbiologique**

## Résultats et discussion

Les résultats microbiologiques du produit fini sont illustrés dans le tableau N°18 et la figure N°29.

**Tableau N°18 : Résultat microbiologique du produit fini**

	Résultat	Norme	Conformité
<b>DGAT</b>	<b>Abs 0 UFC/g</b>	<b>≤1000 UFC/g</b>	<b>Conforme</b>
<b>DMLT</b>	<b>Abs 0 UFC/g</b>	<b>≤100 UFC/g</b>	<b>Conforme</b>
<b><i>E. coli</i></b>	<b>Abs</b>	<b>Abs</b>	<b>Conforme</b>



**Photographie N°29 : Résultat microbiologique de produit fini**

Les données présentées dans les tableaux N°18 et les figures 28 indiquent l'absence des germes viables totaux, des levures, des moisissures et des germes pathogènes *Escherichia coli*. Ces résultats sont conformes aux normes requises par la Pharmacopée Européenne 11ème édition, ce qui confirme la bonne qualité microbiologique de la matière première et du produit fini.

Sur le plan microbiologique, les analyses ont confirmé l'absence de contamination fécale par absence d'*E. coli* ce qui confirme l'absence des germe pathogènes. Par ailleurs, la charge microbienne totale comprenant les bactéries aérobie mésophiles DGAT ainsi que les levures et moisissures DMLT était nettement inférieur à la norme ( $10^3$  UFC/g et  $10^2$  UFC/g respectivement pour DGAT et DMLT). Ces résultats traduisent une bonne maîtrise des

conditions de fabrication et une conformité aux bonnes pratiques de fabrication BPF garantissant la sécurité du produit à usage.

En égard des résultats obtenus lors de cette analyse, nous avons constaté que la bonne déshydratation du produit fini empêche toute prolifération microbienne.

Cette bonne qualité microbiologique du produit peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment :

- ✓ **Respect des bonnes pratiques de fabrication** : la fabrication dans des environnements contrôlés (zones propres, l'état hygiénique des équipements et réactifs utilisés) ce qui limite fortement le risque de contamination
- ✓ **Qualité de la matière première** (absence des impuretés) l'utilisation de matière première de bonne qualité constitué un facteur clé dans la prévention de toute contamination.
- ✓ **Stabilité de la molécule** l'acide folique est une molécule peu favorable à la prolifération microbienne lorsqu'elle est sèche.
- ✓ **Condition d'hygiène lors de la fabrication et conditionnement** : le personnel formé et les équipements aseptiques et les contrôles des surfaces de l'air et eau participent à la réduction du risque de contamination microbiologique
- ✓ **Procédures de nettoyage et de désinfection efficaces**
- ✓ **Conditions de stockage** le respect des conditions recommandées (température, absence de lumière, humidité) contribue à préserver la qualité microbiologique au cours du temps.

Les résultats de contrôle qualité physicochimique et microbiologiques valident la qualité pharmaceutique globale de ANEFOL 5mg et son aptitude à l'usage thérapeutique.

### **Conclusion**

En conclusion, l'importance des médicaments dans la préservation de la santé humaine impose aux fabricants une vigilance constante et un respect strict des normes de qualité. Parmi les formes galéniques les plus répandues, la voie orale demeure privilégiée en raison de sa facilité d'administration, de sa bonne acceptabilité par les patients et de sa praticité, malgré certaines limites telles que la variabilité de la biodisponibilité ou les effets digestifs.

Notre stage au sein de la société pharmaceutique BIOGALENIC a constitué une expérience formatrice et enrichissante, nous permettant d'entrer concrètement dans le monde professionnel et d'approfondir nos compétences dans le domaine pharmaceutique. Cette immersion a favorisé une compréhension claire et détaillée des processus industriels liés à la fabrication des médicaments.

Dans le cadre de ce travail, nous avons suivi l'ensemble des étapes de production du médicament **ANEFOL® 5 mg**, à base d'acide folique : de la pesée des matières premières à la compression directe, jusqu'au conditionnement primaire et secondaire. Parallèlement, nous avons participé aux contrôles de qualité rigoureux, aussi bien physico-chimiques que microbiologiques, réalisés selon les exigences de la Pharmacopée Européenne. Ces contrôles visaient à garantir la pureté, la conformité et l'efficacité du produit fini.

Les résultats des analyses ont confirmé que le produit final répond pleinement aux spécifications requises, témoignant de la maîtrise du processus de fabrication et de l'efficacité du système d'assurance qualité appliqué par BIOGALENIC. Ce respect des normes permet la mise sur le marché d'un médicament fiable, sûr et efficace, destiné à la prévention et au traitement des carences en vitamine B9.

Ce stage a non seulement enrichi nos connaissances scientifiques et techniques, mais il a aussi mis en lumière l'importance capitale de la rigueur, de la traçabilité et du contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique. Il nous a permis de mieux appréhender les enjeux de santé publique associés à la production de médicaments et de nous projeter avec plus de conviction dans notre future carrière professionnelle.

# Référence bibliographiques

## Référence bibliographique

- (ANPP (2022). Guide réglementaire des établissements pharmaceutiques en Algérie. Agence nationale des produits pharmaceutiques).
- (Aulton, M.E., & Taylor, K., (2018). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5th Edition, Churchill Livingstone).
- Académie Nationale de Pharmacie (1997). Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Éditions Louis Pariente.
  - Afssa., (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd.
  - Allen LV., Popovich N G., Ansel H.C., (2020). Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (11<sup>e</sup>édition). Wolters Kluwer Health.
  - ANSM (2023). Résumé des caractéristiques du produit.
  - ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (2023) .Résumé des caractéristiques du produit)
  - Aulton M. E., & Taylor, K. M. G. (2017). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines (5<sup>e</sup> éd.). Elsevier.
  - Aulton M.E. & Taylor K.M.G. (2018). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines (5<sup>e</sup>éd.). Elsevier Health Sciences.
  - Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (2013). Remington: The science and practice of pharmacy (22<sup>e</sup> éd.). Pharmaceutical Press.
  - BASF Pharma Solutions (2021). Ludipress® – Direct Compression Excipient. Technical Data Sheet.
  - Bouchoux, C., (2021). Pharmacologie. 5<sup>e</sup> édition. Elsevier Masson.
  - Bourdon O., Brion, F., & Conort, O. (2016). Pharmacie galénique – Bases fondamentales et applications (2<sup>e</sup> éd.). Elsevier Masson.
  - Bruneton, J. (2016). Pharmacognosie – Phytochimie – Plantes médicinales. 6<sup>e</sup> édition. Lavoisier-Tec & Doc.
  - Bruneton, J. (2016). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 6e édition, Éditions Lavoisier, Paris.
  - Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P. (2012). Organic Chemistry. Oxford University Press.

- Duteil, D., 2020. Réglementation et organisation de la pharmacie et du médicament, 7<sup>e</sup> édition. Éditions Maloine
- Goodman & Gilman's (2018). The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13<sup>e</sup> édition.
- Jean-Louis Brazier& Henri Marcel, Pharmacologie, 9<sup>e</sup> édition, Éditions Elsevier Masson, 2020.
- Keravec, J., 2004. Assurance qualité des médicaments. Management Sciences for Health.
- Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., 1986. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition, Varghese Publishing House)
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L., 2009. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (3<sup>e</sup> éd.). Varghese Publishing House.
- Lagrange, F., 2018. Initiation à la pharmacologie générale. Éditions Maloine, 6<sup>e</sup> édition.
- Laurent, C., Nadine, D. (2016). Méga guide pharmaco infirmier
- Le Hir P., 2001. Pharmacie galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments. 7<sup>e</sup> édition. Masson, Paris.
- Le Hir, A., Chaumeil, J.-C., Brossard, D., Crauste-Manclat, S., 2009. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Masson.
- Marty J.P., Favier M., & Larroutis D., 2002. Pharmacie galénique : Bases physico-chimiques de la formulation (2<sup>e</sup> éd.). Lavoisier-Tec & Doc.
- Moulin M., Coquerel A., 2002. Pharmacologie. 2<sup>e</sup> édition.
- OCDE., 1998. Série sur les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.
- OMS., 2014. Bonnes pratiques de fabrication, série de rapports techniques n° 986.
- OMS., 2023. Dénominations communes internationales (DCI) pour les substances pharmaceutiques.
- Organisation mondiale de la santé (OMS) (2004). Définition des médicaments génériques.
- Pasquier A., 2017. Thèse de doctorat : Étude descriptive des effets indésirables médicamenteux liés à une substitution générique. France.
- Pharmacopée Européenne 11.0 Monographie n° 0271 – Acidumfolicum (Folicacid))
- Pharmacopée Européenne, 10<sup>e</sup> édition (Ph. Eur.), monographie générale 2619.
- Pharmacopée Européenne, 11e édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg
- Reference (Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), 11e édition, Conseil de l'Europe, Direction européenne de la qualité du médicament (EDQM), 2023.)
- Ross, A.C., Caballero, B., Cousins, R.J., Tucker, K.L., Ziegler, T.R. (2014). Modern Nutrition in Health and Disease. 11<sup>e</sup> édition.

- Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. (2017). Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8<sup>e</sup> éd., Pharmaceutical Press.
  - Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009
  - Sarramon, JP., & Carbon, C., 2006. Qualité du médicament. Éditions TEC & DOC Lavoisier.
  - Sarrami, F., Aslani, A., & Javadi, N., 2015. Tablet as a Pharmaceutical Dosage Form: Formulation
  - Sarramon, JP., & Carbon, C., 2006. Qualité du médicament. Paris : Éditions TEC & DOC Lavoisier.
- 
- Considerations. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 5(3), 160–167).
  - Stokstad E.L.R., & Patek, A.J. (2014). Folic Acid in Clinical Practice in: Shils et al., Modern Nutrition in Health and Disease, 11<sup>e</sup> édition.
  - Talbert, M., Willoquet, G., & Gervais, R. (2009). Le guide pharmaco clinique. Wolters Kluwer France.
  - Vo M., (2015). Les comprimés, une forme d'avenir. Thèse de Docteur en Pharmacie. Université de Lorraine.
  - WHO. (2000). Stratégie pharmaceutique de l'OMS : Cadre d'action pour les médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques.

# Annexes

**Annexe 1****Calcule de quantité**

Il faut peser une quantité de matière première qui contienne exactement 5 mg d'acide folique pur :

$$5\text{mg} \rightarrow 91,33\%$$

$$X \rightarrow 100\%$$

$$X = \frac{5 \times 100}{91,33} = 5,474\text{mg}$$

Pour un comprimé (170mg) pour une quantité

$$\text{Acide folique : } 5,474\text{mg} \rightarrow \alpha$$

$$\text{Stéarate de magnésium : } 1\text{mg} \rightarrow \gamma$$

$$\text{Ludipress : } X \rightarrow \beta$$

$$\text{Pour un comprimé : } X = 170 - (5,474 + 1) = 163,526\text{mg}$$

$$\text{Pour une quantité de 200kg : } \alpha = \frac{200 \times 5,474}{170} = 6,44 \text{ kg}$$

$$\gamma = \frac{200 \times 1}{170} = 1,176 \text{ kg}$$

$$\beta = \frac{200 \times 163,526}{170} = 192,38 \text{ kg}$$

**Annexe 2****Préparation des solutions témoins (HPLC)****Solution témoin (b) :**

Dissolvez 5 mg d'acide folique pour conformité du système SCR (contenant les impuretés C, E, G et H) dans 1 ml de solution A et complétez à 25 ml avec la phase mobile.

**Solution témoin (c) :**

Prélevez 1,0 ml de solution à examiner et compléter à 100,0 ml avec la phase mobile.

Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

**Solution témoin (d) :**

Dissolvez 10.0 mg d'impureté A d'acide folique SCR dans 1 ml de solution A et complétez à 100.0 ml avec la phase mobile, Prélevez 1.0 ml de Cette solution et complétez 100.0 ml avec la phase mobile

**Solution témoin (e) :**

Dissolvez 4mg d'impureté D d'acide folique SCR dans la solution A.

Prélevez 1,0 ml de cette solution et complète 100.0 ml avec la phase mobile.

**Solution témoin (f) :**

Dissolvez 5 mg d'acide folique pour identification d'impureté I SCR dans 1 ml de solution A et complétez à 25 ml avec la phase mobile

Calcul des teneurs pour cent :

- pour l'impureté A, utilisez la concentration de l'impureté A dans la solution témoin (d),

$$\text{Imp. A} = \frac{\text{airdepicdel' impurte A (EX)}}{\text{airdepicdel' impurte A (Td)}} \times \frac{C_{td}}{C_{ex}} \times 100$$

- pour l'impureté D, utilisez la concentration de l'impureté D dans la solution témoin (e),

$$\text{Imp. D} = \frac{\text{air de pic de l'impurteD (EX)}}{\text{air de pic de l'impurteD (Te)}} \times \frac{C_{te}}{C_{ex}} \times 100$$

- pour les impuretés autres que A et D, utilisez la concentration de l'acide folique hydraté dans la solution témoin (C).

$$\text{Imp. C} = \frac{\text{airdepicdel' impurteC (EX)}}{\text{airdepicdel' acidefolique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

$$\text{Imp. I} = \frac{\text{airdepicdel' impurteI (EX)}}{\text{airdepicdel' acidefolique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

$$\text{Imp. G} = \frac{\text{airdepicdel' impurteG (EX)}}{\text{airdepicdel' acidefolique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

$$\text{Imp. H} = \frac{\text{airdepicdel' impurteH (EX)}}{\text{airdepicdel' acidefolique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

**Limites :**

- impureté A : au maximum 0,5 %
- impureté D : au maximum 0,4 %
- impuretés C, E, G : pour chaque impureté, au maximum 0,3 %
- impuretés H : pour chaque impureté, au maximum 0,15 %
- impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,10 %
- total : au maximum 1,2 %
- seuil de déclaration : 0,05 %.

### **Calcul des teneurs pour cent**

Pour l'impureté A, utilisez la concentration de l'impureté A dans la solution témoin (d),

$$\text{Imp. A} = \frac{\text{air depic del' impur\`e A (EX)}}{\text{air depic del' impur\`e A (Td)}} \times \frac{C_{td}}{C_{ex}} \times 100$$

Pour l'impureté D, utilisez la concentration de l'impureté D dans la solution témoin (e),

$$\text{Imp. D} = \frac{\text{air de pic de l' impur\`e D (EX)}}{\text{air de pic de l' impur\`e D (Te)}} \times \frac{C_{te}}{C_{ex}} \times 100$$

Pour les impuretés autres que A et D, utilisez la concentration de l'acide folique hydraté dans la solution témoin (C).

$$\text{Imp. C} = \frac{\text{air de pic de l' impur\`e C (EX)}}{\text{air de pic de l' acide folique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

$$\text{Imp. I} = \frac{\text{air depic del' impur\`e I (EX)}}{\text{air depic del' acide folique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

$$\text{Imp. G} = \frac{\text{air depic del' impur\`e G (EX)}}{\text{air depic del' acide folique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

$$\text{Imp. H} = \frac{\text{air depic del' impur\`e H (EX)}}{\text{air depic del' acide folique (Tc)}} \times \frac{C_{tc}}{C_{ex}} \times 100$$

### **Limites**

Impureté A : au maximum 0,5 %

Impureté D : au maximum 0,4 %

Impuretés C, E, G : pour chaque impureté, au maximum 0,3 %

Impuretés H : pour chaque impureté, au maximum 0,15 %

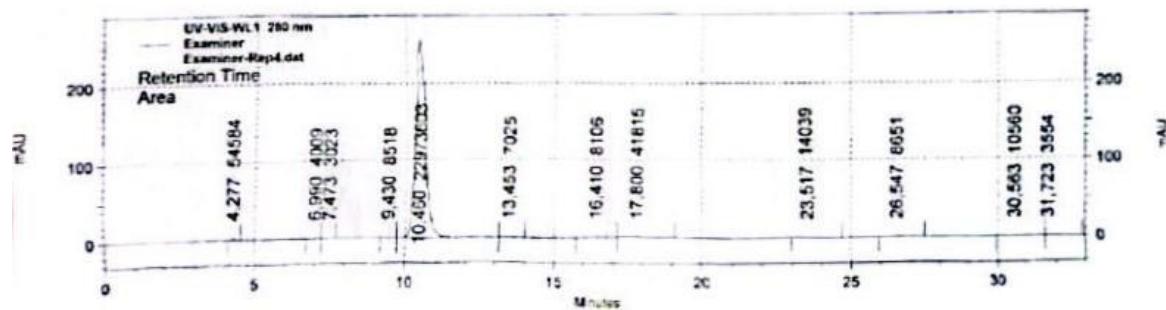
Impuretés non spécifiées : pour chaque impureté, au maximum 0,10 %

Total : au maximum 1,2 %

Seuil de déclaration : 0,05 %.

## Annexe 3

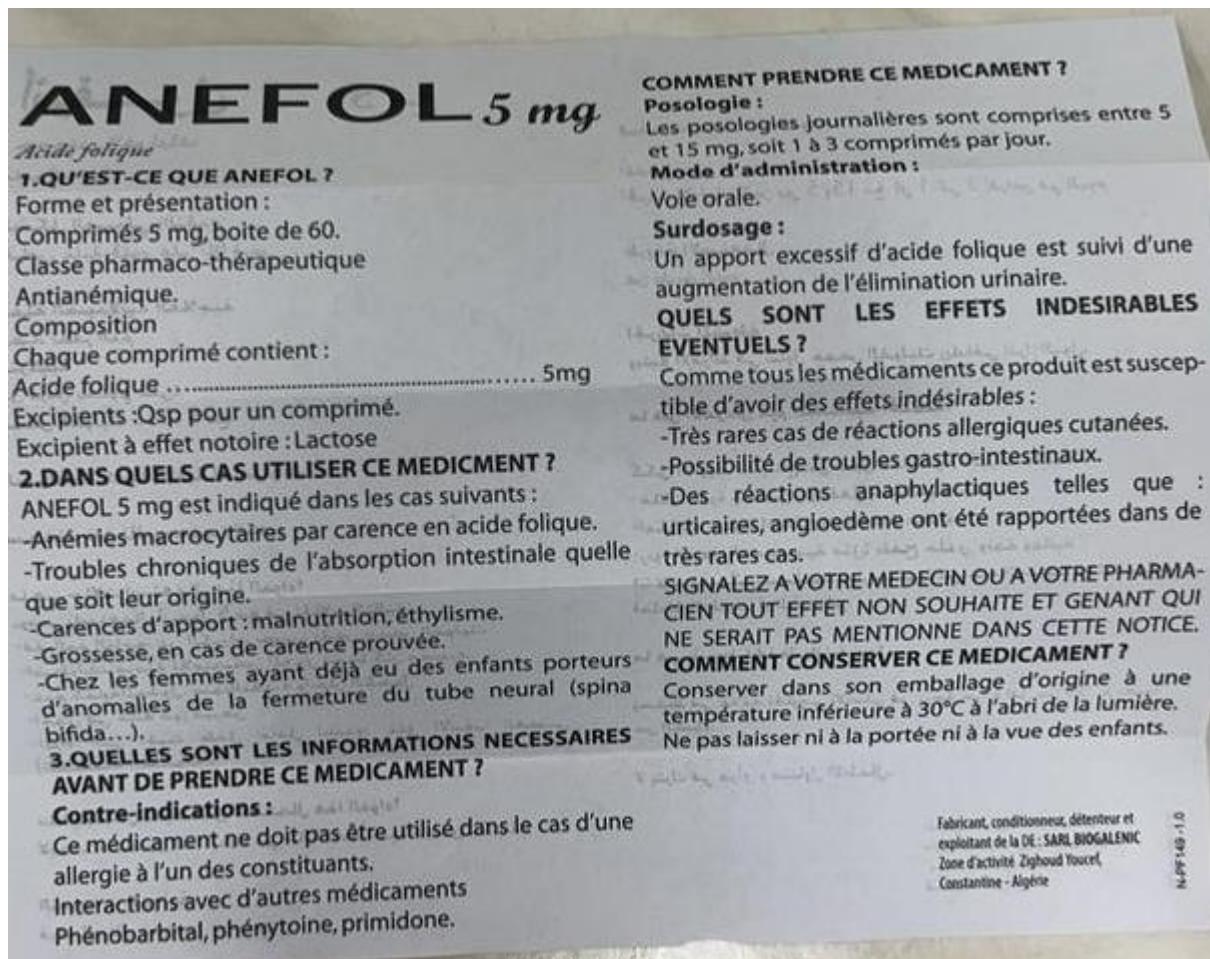
Résultat dosage HPLC de solution a examiner

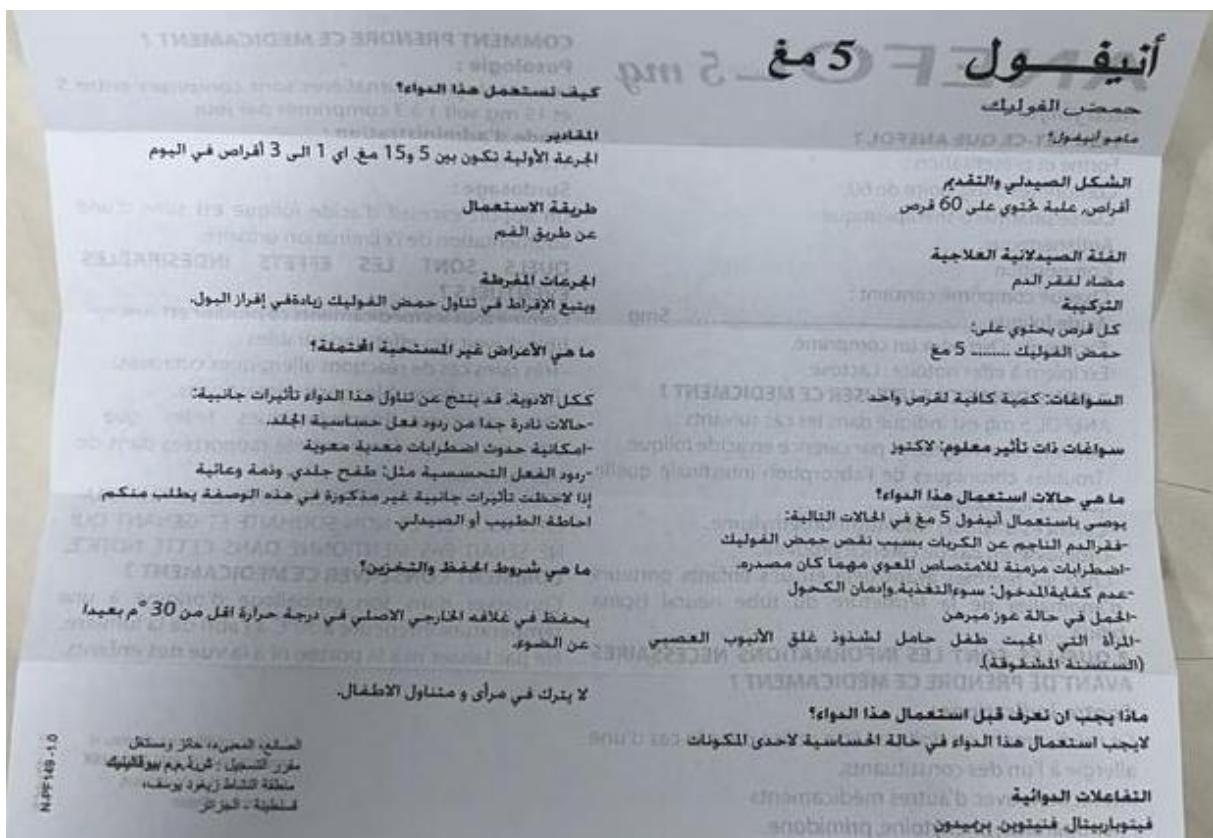


UV-VIS-WL1 280 nm Results		
Name	RT	Area
imp A	4,28	54584
	6,99	4009
imp B	7,47	3023
imp C	9,43	8518
Acide folique	10,46	22973603
	13,45	7025
imp E	16,41	8106
imp D	17,80	41815
imp I	23,52	14039
imp G	26,55	8651
imp H	30,56	10560
	31,72	3554

**Annexe 4 :**

La notice de ANEFOL





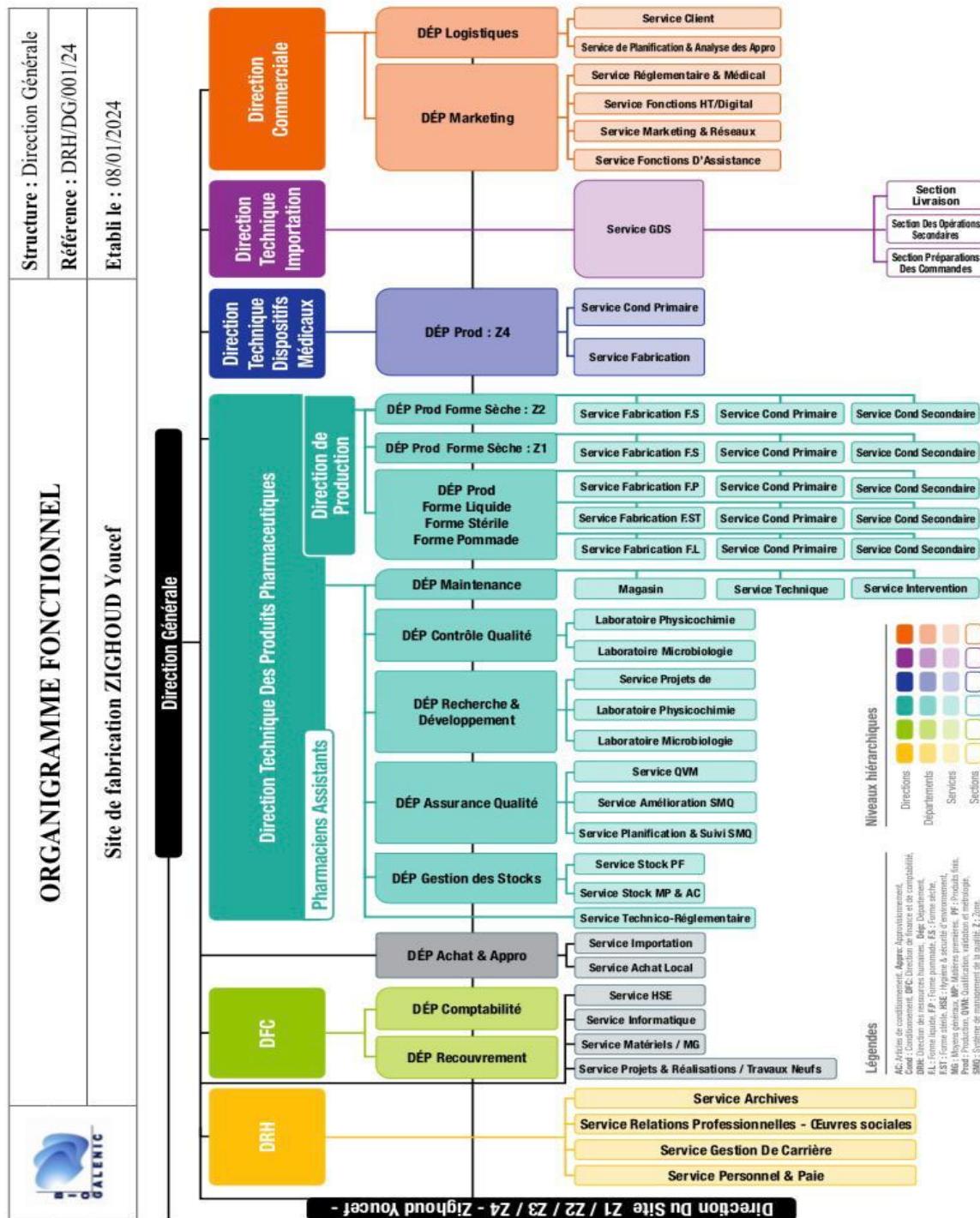
**Annexe 5**

Les différents test du produit fini de l'Anefol

Tests	Spécifications
Description	
1. Couleur	Jaune
2. Aspect et forme	Comprimé rond bombé
Tests pharmacotechniques	
1. Désagrégation	Max 15 minutes
2. Masse moyenne	170mg ±5% (161,5 à 178,5 mg)
3. Uniformité de masse	Mm±7,5% (02/20) Mm±15% (00/20)
4. Dissolution	Q ≥ 75 % en 60 minutes
5. Uniformité de teneur <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour 9cps</li> <li>• Pour 10 cps</li> </ul>	±15% ±25%
Tests physico-chimiques	
1. Identification de l'Acide folique	Temps de rétention identique à celui du témoin
2. Teneur en Acide folique	5mg±10% soit (4,5 à 5,5) mg/cp
3. Impuretés : Produits issus d'hydrolyse :	
- N-4aminobenzoyl-L-glutamic acid	Max 2.0%
-4-aminobenzoïque	Max 0.5%

## Annexe 5

## Organisation Fonctionnelle de Biogalenic



# Suivi de fabrication et contrôle de qualité d'un médicament :

## AFNEFOL 5mg

### Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biotechnologie et contrôle qualité

#### Résumé :

Les médicaments, qu'ils soient d'origine synthétique ou naturelle, sont essentiels pour prévenir, traiter et corriger les déséquilibres physiologiques. Leur développement exige une rigueur scientifique et technique pour garantir leur sécurité, leur efficacité et leur qualité. Pour cela, ils sont soumis à des contrôles qualité stricts tout au long de leur cycle de vie, de la fabrication à la mise sur le marché.

Ce mémoire s'intéresse aux différentes étapes de la production du comprimé **ANEFOL® 5 mg**, à base d'acide folique (vitamine B9) et le contrôle de la conformité du produit, fabriqué par la société **BIOGALENIC** à Constantine. **ANEFOL® 5 mg** est utilisé principalement pour **prévenir et traiter les carences en folates** et les **anémies mégaloblastiques**, notamment chez les femmes enceintes.

La production commence par la réception, la vérification et la pesée précise des matières premières (principe actif et excipients), suivies d'un **mélange homogène par compression directe**, méthode adaptée aux poudres présentant de bonnes propriétés d'écoulement. La compression permet d'obtenir des comprimés ronds, lisses et stables, dosés à 5 mg d'acide folique.

Chaque lot produit est soumis à des **tests de contrôle qualité approfondis**, incluant des analyses **physico-chimiques** (aspect, identification, dosage par HPLC, désintégration, dureté, teneur en eau) et **microbiologiques** (dénombrement microbien, recherche de germes pathogènes). Tous ces contrôles sont réalisés conformément aux normes de la **Pharmacopée Européenne** et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les résultats de l'étude confirment la **conformité d'ANEFOL® 5 mg** aux exigences réglementaires en vigueur, garantissant un médicament sûr, stable et efficace pour répondre aux besoins thérapeutiques en acide folique.

**Mots-clefs :** ANEFOL® 5 mg, Acide folique, Contrôle qualité, Pharmacopée Européenne, Comprimé BIOGALENIC, Vitamine B9, Anémie mégaloblastique.

**Laboratoires de recherche :**laboratoire de BIOGALENIC (Constantine).

**Président du jury :** Mme. Dr Boudjemaa Sonia (Dr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** Mme. Dr ADOUI Mounira (Dr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examinateur(s) :** Mme. Dr. Belloum Zahia (U Constantine 1 Frères Mentouri).

.