République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Yahia Fares De Médéa

Faculté de technologie

Département de Génie des Procédés et l'environnement

Filière : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de **Master** en **Génie des Procédés Pharmaceutique**

Reformulation le produit COBAMINE® solution injectable et buvable 1000µg/1ml

Réalisé Par :

- ENNOUAR LOKMANE ABDELHAK

Encadré Par :

- **Dr BELAISSA.Y**
- **Dr HENTABLI.M**

REMERCIEMENT

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude à Allah le Tout-Puissant pour m'avoir accordé la santé, la patience, la force et la volonté nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

J'adresse mes sincères remerciements à mon directeur de mémoire, Dr. ***Belaissa Yahia****, pour toute l'aide qu'il m'a apportée, ses précieux conseils, sa disponibilité et ses encouragements.*

J'exprime également ma profonde reconnaissance à mon co-directeur de mémoire, ***Dr. Hentabli Mohamed****, pour ses orientations judicieuses, sa disponibilité et sa patience.*

Un grand remerciement à la Directrice et ses collaborateurs de l'usine Antibiotical du groupe SAIDAL à Médéa, qui m'ont permis d'effectuer mon stage pratique.

Enfin, mes remerciements vont tout particulièrement à ma famille, mes amis et toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

À ma grand-mère MAMI, qui n'est plus parmi nous mais dont l'amour et la sagesse continuent de m'inspirer chaque jour. Tu as été une source de réconfort et de motivation, et c'est en pensant à toi que j'ai trouvé la force de mener à bien ce travail. Que ce mémoire soit un hommage à ta mémoire et à tout ce que tu m'as appris.

À mes parents, pour leur amour inconditionnel, leur soutien constant et leur foi inébranlable en moi. Vous êtes ma source d'inspiration et ma plus grande force.

À ma sœur LINA et mon frère SEDDIK, pour leur complicité, ses encouragements et les moments de rire partagés qui ont éclairé mes journées les plus sombres.

À mes amis DJALIL,ZINO,YOUNES et équipe de Hamou , pour leur compréhension, leur patience et les innombrables heures de discussions et de soutien moral. Merci d'avoir été là à chaque étape de ce voyage.

À mes collègues de GPP MANAR, CHAHINEZ, NAZIHA et MANEL, pour leur camaraderie, leur aide précieuse et les moments de solidarité partagés. Ce parcours n'aurait pas été le même sans vous.

Je remercie la pharmacie de Douakh pour l'aide et la patience qu'ils m'ont témoignées.

ملخص:
مشروعنا تم تنفيذه فيSAIDAL ، وحدة المدية، وكان الهدف منه إعادة صياغة COBAMINE فيتامين (B12 بجرعة 1000 ميكروغرام / 1 مل)، المتوفرة حاليًا في شكل حقن، إلى شكل جديد قابل للشرب وحقن، بجرعات 1000 ميكروغرام / 4 مل و1000 ميكروغرام / 2 مل.

لذلك، اعتمدنا على الدواء الأصلي وعلى تركيبته كما هو موصوف في دليل فيدال.

كان التحدي الأول يتمثل في تحديد كمية كلوريد الصوديوم اللازمة. لتحقيق ذلك، استخدمنا النمذجة بواسطة منحنى المعايرة، تلتها طريقة DA-SVMR للوصول إلى النتيجة المطلوبة.

لقد التزمنا أيضًا ببروتوكولات الدستور الأوروبي للأدوية (الإصدارين التاسع والعاشر، 2017) وكذلك بروتوكولات دستور الأدوية الأمريكي

الكلمات المفتاحية: الكوبامين، B12، فيدال، النمذجة، DA-SVMR، الدستور الدوائي الأوروبي، الدستور الدوائي الأمريكي.

Résumé :

Notre projet a été mené à SAIDAL, unité de Médéa, et avait pour objectif de reformuler la COBAMINE (vitamine B12) 1000 µg / 1ml, actuellement disponible en forme injectable, en nouvelle forme buvable et injectable, avec des dosages de 1000 µg / 4ml et 1000 µg / 2ml.

Pour cela, nous nous sommes basés sur le médicament princeps et sur sa composition telle que décrite dans le Vidal.

Le premier défi consistait à déterminer la quantité de chlorure de sodium nécessaire, pour cela nous avons utilisé la modélisation par courbe d'étalonnage, suivie de la méthode DA-SVMR pour y parvenir.

Nous avons également respecté les protocoles de la pharmacopée européenne (9^{e} et 10eme éditions, 2017) ainsi que ceux de la pharmacopée américaine.

Mots clés : Cobamine, B12, Vidal, Modélisation, DA-SVMR, pharmacopée européenne, pharmacopée américaine.

Abstract:

Our project was conducted at SAIDAL, Médéa unit, with the objective of reformulating COBAMINE (vitamin B12) 1000 µg / 1ml, currently available in injectable form, into a new oral and injectable form with dosages of 1000 µg / 4ml and 1000 µg / 2ml.

To achieve this, we based our work on the reference medication and its composition as described in the Vidal. The first challenge was to determine the necessary amount of sodium chloride. For this, we used calibration curve modeling, followed by the DA-SVMR method.

We also adhered to the protocols of the European Pharmacopoeia (9th and 10th editions, 2017) as well as those of the United States Pharmacopoeia.

Key words: Cobamine, Vidal, B12, modeling, DA-SVMR, European Pharmacopoeia, USP

SOMMAIRE

Introduction générale 13
Chapitre I.....16
1. Introduction : 17
2. Définition : 17
3. Composition d'un médicament : 18
3.1 Principe actif : 18
3.2 Excipient : 18
4 Formes galéniques : 19
5. Ampoules buvables et injectables :.....20
5.1 Définition l'ampoule : 20
5.1.1 Différents types d'ampoules :.....20
5.1.2 Fabrication de l'ampoule vide :.....20
5.1.3 Remplissage et scellage :.....20
5.1.4 Avantages et inconvénients de la forme ampoules buvables : 21
5.2 Préparation injectable :.....21
5.2.1 Définition :.....21
5.2.2 Avantages et inconvénients : 22
5.2.2.1 Avantages : 22
5.2.2.2 Inconvénients : 22
6. Conditionnement : 23
7. Médicament original : 23
8. Médicament générique : 24
9. Conclusion :.....24
Chapitre II 25
PARTIE I.....26
1. Introduction : 27
2. Définition de la vitamine B12 : 27
3. Comment obtenir la vitamine B12 :.....28
4. Indications de vitamine B12 :.....30
5. Les médicaments disponibles sur le marché : 31
5.1 GERDA (GERDA) : 31

5.2 DELGARANGE (ZENTIVA) : 32
5.3COBAVIT (BIOTHERA) : 33
5.4COBAMINE (SAIDAL) : 34
6. Posologie : 35
7. Contrôle de produit finis : 35
7.1 Validation : 35
7.1.1 Spécificité : 35
7.1.2 La fidélité : 36
7.1.3 La justesse : 36
7.1.4 La linéarité : 36
7.1.5 La stabilité : 36
8. Osmolarité : 36
8. STABILITÉ : 37
PARTIE II.....39
1. Introduction : 40
2. Apprentissage statistique : 40
3. SVM pour la régression : 41
4. Algorithme de Libellule (Dragon Fly Algorithme) : 42
Chapitre III 43
Matériels et méthodes 43
I . Matériel 44
II. MÉTHODE 45
1. Etude préliminaire : 45
1.2. Détermination et optimisation de la concentration de NaCl 45
1.3.Base de données expérimentale de l'osmolarité 46
1.4. La courbe d'étalonnage 47
1.5Modélisation 48
1.5.1 Conception de la topologie de SVM : 49
1.5.2 Optimisation de SVMR : 49
1.5.3 Interprétation des résultats de modélisation par SVM : 49
2. Formulation : 53
3. Contrôle de qualité (PRODUIT FINI) : 55
3.1 SPECIFICITE : 55

3 .2 DOSAGE DE IMPURETÉS : 56
Chapitre III 58
1. Formulation : 59
1.1 La préparation de COBAMINE de volume unitaire de 4ml : 59
1.2 La préparation de la solution de cobamine de 2ml : 61
1.3 Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps de 4ml : 62
1.4 Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps de 2ml : 62
2. Control de qualité : 64
2.1 SPECIFICITE : 64
2.2 Impuretés : 68
Conclusion : 70
Annexes 71
Annexe 1 : 71
Annexe 2 : 72
Références : 73

Liste des abréviations :

L'OMS : L'Organisation mondiale de la Santé.

pH : Potentiel hydrogène.

IV : Voie intraveineuse.

IM : Voie intramusculaire.

SC : Voie sous-cutanée.

DCI : Dénomination commune internationale.

EPPI : Eau pour préparations injectables.

UV-visible : Ultraviolet-visible.

mOsm : Concentration osmotique.

SVMR : Support Vector Machine Regression.

NaCl : Chlorure de sodium.

l'USP : United States Pharmacopeia.

RMSE : La racine de l'erreur quadratique moyenne.

$\mathbf{R^2}$: Coefficient de détermination.

STD : standard.

µg/ml : Microgramme par millilitre.

°C : Degré Celsius.

% : Pourcentages.

UV-visible : Ultraviolet-visible.

nm : Nanomètre.

N° : Numéro.

g : Gramme.

Tr : le temps de rétention

Trr : le temps de rétention relative

Liste des figures :

Figure 1:Les quatre voies d'injection.....22
Figure 2 : la structure chimique de cyanocobalamine 27
Figure 3: Comment obtenir la vitamine B12 28
Figure 4: L'absorption et la production de vitamine B12 chez l'humain 28
Figure 5:VITAMINE B12 GERDA 1 000 µg/4ml.....31
Figure 6:Vitamine B12 Delagrange 32
Figure 7:Cobavit.....33
Figure 8: COBAMINE 34
Figure 9: Osmolarité 37
Figure 10:Hyper-tube modélisant la fonction de régression. 42
Figure 11:graphe de chlorure de sodium /L d'eau en fonction de mOsmol/L de STD ...47
Figure 12:le graphe des valeurs expérimentales en fonction des valeurs calculées de g du chlorure de sodium /l d'eau.....48
Figure 13:l'organigramme 49
Figure 14: Graphe de SVMr 50
Figure 15: Interface utilisateur graphique 51
Figure 16:Interface utilisateur graphique pour calculer la valeur optimale de NaCl. 52
Figure 17:Préparation.....53
Figure 18:Mesure de pH 54
Figure 19:cyanocobalamine de STD 54
Figure 20:La dilution de 3 préparations.....54
Figure 21:une zone de remplissage et au scellage.....55
Figure 22:L'autoclavage.....55
Figure 23:lecture dans UV visible.....60
Figure 24:spectre UV-VISIBLE de la solution placébo. 64
Figure 25:spectre UV-VISIBLE de la solution standard 64
Figure 26:spectre UV-VISIBLE de la solution forme reconstituée (Solution échantillon). 65
Figure 27:: graphe récapitulatif des spectres UV-VISIBLE des solutions préparés.....65
Figure 28: Les spectre de cyanocobalamine 68

Liste des tableaux :

Tableau 1: Avantages et inconvénients de la forme " Ampoules buvables ". 21
Tableau 2: Les Références nutritionnelles en vitamine B12 (en µg/j) 29
Tableau 3:Conditions de Stockage et Fréquence de Prélèvements.....38
Tableau 4: De matériel 44
Tableau 5 : Comparaison entre B12 de Gerda, ZENTIVA et SAIDAL 45
Tableau 6:Base de données expérimentale 46
Tableau 7:Comparaisent entre les 2 méthodes.....51
Tableau 8:Formulation 53
Tableau 9:Identifiez les impuretés.....57
Tableau 10:Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps 4ml.....62
Tableau 11:Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps de 2ml.....62
Tableau 12: Rapport de cobamine.....66
Tableau 13: Rapport de placebo 67
Tableau 14: Des impuretés.....69

Introduction générale

L’industrie pharmaceutique :

L’industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables

Elle est considérée comme un secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus importantes économiquement, au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.[1]

En Algérie l’industrie pharmaceutique a connu une révolution importante durant ces dernières années.

La vitamine B12 est cruciale pour la formation des globules rouges, le système nerveux et la synthèse de l'ADN. Une carence peut causer l'anémie et des troubles neurologiques. Les sources principales sont d'origine animale, ce qui est important pour les végétariens et végétaliens.

Dans le marché algérien, il existe deux fabricants des médicaments génériques qui produisent la vitamine B12, à savoir : SAIDAL et BIOTHERA.

Le premier laboratoire fabrique la vitamine B12 sous forme posologique injectable, tandis que le second, produit un médicament similaire, mais buvable et injectable en même temps.

Dans le cadre d'une étude de commercialisation, nous avons mené un sondage en posant la question suivante : "Si vous deviez choisir entre la Cobamine et la Cobavit, lequel choisiriez-vous et pourquoi ?"

La majorité des pharmaciens qui vendent les deux produits ont indiqué qu'ils préfèrent vendre la Cobavit en raison de ses deux voies d'administration. La forme buvable et injectable de la Cobavit offre une plus grande indépendance aux patients, car l'administration injectable nécessite la présence et la qualification d'une tierce personne.

Il y a deux ans, le marché algérien a connu une rupture de stock de Cobavit (la vitamine B12) cela a révélé que les utilisateurs étaient réticentes d'utiliser la Cobamine de SAIDAL en raison de son administration exclusivement injectable.

En plus, cette étude a démontré que la vitamine B12 administrée par voie buvable et injectable est mieux adaptée et commercialisée que la vitamine B12 administrée par voie strictement injectable.

Pour éviter de perdre ce marché, SAIDAL a décidé de reformuler leur produit la vitamine B12 injectable aux exigences du marché algérien et de la produire sous la forme injectable et buvable. (L'étude a été menée par SAIDAL)

Le travail présenté dans ce mémoire, a est réalisé à « SAIDAL » ; et il a comme objectif de de reformuler le COBAMINE® (la vitamine B12) de la forme injectable 1000µg/1ml, à la forme buvable et injectable en deux volumes : 1000µg/4ml et 1000µg/2ml afin de répondre au besoin du marché algérien et conformément au marché mondial.

Ce manuscrit est structuré en trois chapitres. Après une introduction générale, le premier chapitre présente une revue bibliographique sur l'industrie pharmaceutique en Algérie, suivie d'une brève présentation des formes injectable et buvable de la vitamine B12. Un sondage a été réalisé pour comprendre les besoins du marché et les différentes formes commercialisées de la vitamine B12. Le deuxième chapitre aborde la modélisation par SVM pour la régression, visant à prédire la valeur d'osmolarité et à établir une corrélation avec la concentration en NaCl. Le troisième chapitre est consacré à la partie expérimentale. Enfin, les principaux résultats sont présentés dans le dernier chapitre. En conclusion, nous rappelons les résultats essentiels obtenus et l'intérêt des nouvelles formulations, tout en proposant des perspectives pour de futurs travaux dans ce domaine.

Chapitre I
Généralités sur les médicaments

1. Introduction :

Le médicament, comme la médecine, semble aussi vieux que l'humanité, on en trouve trace dans les civilisations les plus anciennes, depuis les temps les plus reculés, l'homme a cherché dans la nature non seulement sa nourriture, mais des remèdes pour soulager ou guérir ses maux, et a appris à discerner les poisons. Jusqu'à une période relativement récente, les médicaments ont été uniquement naturels, tirés des trois règnes (minéral, végétal et animal), et les drogues étaient utilisés en nature et sous forme d'extraits complexes, la notion de « Principes actifs » et leur extraction datent du XIXe siècle ; en même temps, les progrès de la physiologie expérimentale permettaient de donner une base plus rationnelle à l'emploi des médicaments, jusque-là souvent mêlé de pratiques magiques ou religieuses.

Au début du XXe siècle, n'étaient considérés comme médicaments qu'une douzaine de produits de synthèse, et une centaine de produits naturels, au début du XXIe siècle, nous utilisons une centaine de substances synthétiques et il ne reste que très peu de remèdes courants d'origine exclusivement naturelle [2]

Dans ce chapitre, nous allons présenter une revue bibliographique sur les médicaments

2. Définition :

Selon l'OMS : « on entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques, ils proviennent des végétaux, d'animaux, de microorganismes ou de la chimie fine (synthèse) »[3]

Le médicament est un produit de consommation soumis à une réglementation très stricte et encadré. Le circuit de fabrication des médicaments est hautement qualifié et surveillé ; le médicament est le résultat de nombreuses années de recherche ; en passant par les essais chimiques sur les animaux jusqu'à son application sur l'homme ; le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile.[4]

Le médicament est un produit de consommation utilisé en vue d'une thérapie à court ou à long terme, sa conception, sa fabrication et son administration doivent répondre à des normes de sécurité strictes.[5]

3. Composition d'un médicament :

La fabrication des médicaments est constituée par l'ensemble des opérations qui, à partir des matières premières diverses, substances actives et adjuvants, aboutissent à une préparation pharmaceutique exactement conforme à sa formule, efficace, sure et fiable. La forme finale d'un médicament comporte deux éléments fondamentaux : le principe actif et l'excipient, l'ensemble étant contenu dans un récipient [6]

3.1 Principe actif :

Le principe actif est une molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriés et comparatifs, sa structure chimique est le plus souvent connue [7]

3.2 Excipient :

Selon la pharmacopée européenne : « l'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif ».

C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicamenteux, son principe de qualité est l'inertie vis-à-vis du principe actif, de l'emballage et des organismes.

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent, on peut citer :

- **Les diluants :** ce sont des substances qui permettent de compléter le volume de poudre afin de réaliser la forme voulue
- **Les liants :** ils améliorent la cohésion entre les particules et apportent une résistance mécanique suffisante.
- **Les édulcorants, les aromatisant et /ou les colorant :** ils sont utilisés afin de modifier l'aspect et la saveur des comprimés.

Les excipients sont donc utilisés pour assurer les fonctions suivantes :

- Faciliter l'administration des principes actifs : c'est le cas des solvants des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, etc. Mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants.
- Améliorer l'efficacité du principe actif en augmentant la durée de l'activité du principe actif.
- Assurer la stabilité : c'est le cas des conservateurs (antiseptiques, antifongiques, anti- oxygène…) et aussi des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH [8].

4 Formes galéniques :

Une forme pharmaceutique (également appelée frome galénique) doit garantir que le principe actif atteint sa cible le plus rapidement et le plus efficacement possible. Il s'agit d'une partie importante de la médecine car la bonne méthode d'administration donne de meilleurs résultats et moins d'effet secondaire.

La forme du médicament est choisie par le médecin en fonction du site d'action, du mo ment de l'action (immédiate, différée) et du patient (adulte, enfant).

Il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques. Les plus usuelles sont les formes :

Orales administrées par la bouche,

Injectables administrées par injection,

Dermiques appliquées sur la peau,

Inhalées administrées par aérosols,

Rectales introduites par le rectum.

5. Ampoules buvables et injectables :

5.1 Définition l'ampoule :

Est un emballage primaire, c'est-à-dire un emballage qui est directement en contact avec le principe actif du médicament. De ce fait, la composition du verre dont sont constituées les ampoules est réglementée par les différentes pharmacopées.

5.1.1 Différents types d'ampoules :

La Pharmacopée européenne prévoit, pour les récipients, les types de verres suivants :

1. Type I : récipient réalisé en verre neutre dans la masse ;
2. Type II : récipient dont la neutralité est obtenue par un traitement de surface ;
3. Type III : récipient en verre ordinaire ;

5.1.2 Fabrication de l'ampoule vide :

Les ampoules actuelles sont généralement d'une capacité comprise entre 1 et 20 ml (plus rarement 40 ou 50 ml).

Les ampoules sont principalement de deux types :

1. Ampoules à deux pointes (produit typiquement français) ;
2. Ampoules « bouteilles ».

Dans les deux cas, les ampoules sont fabriquées dans une verrerie, et livrées vides au laboratoire qui les remplit et les scelle.

5.1.3 Remplissage et scellage :

Deux techniques différentes de remplissage sont utilisées :

1. Le remplissage par le vide pour les ampoules à pointes fines (ampoules à deux pointes et ampoules bouteilles pointe fine).
2. Le remplissage à l'aiguille pour les ampoules à col large qui se subdivisent en deux catégories :
    - Ampoules ouvertes.
    - Ampoules fermées, qu'il faudra, au préalable, ouvrir.

Le remplissage est immédiatement suivi du scellage des ampoules. Suivant les cas, les ampoules peuvent être lavées et/ou stérilisées avant remplissage, ou bien utilisées directement. Souvent, les ampoules sont stérilisées ou appertisées après remplissage. [9]

5.1.4 Avantages et inconvénients de la forme ampoules buvables :

Tableau 1: Avantages et inconvénients de la forme " Ampoules buvables ".

Avantages	incovenients
• C'est la forme unitaire liquide pour voie orale la mieux acceptée par une grande majorité de malades.	• Le conditionnement est fragile et nécessite des précautions dans les manipulations notamment Lors de l'ouverture.
• Assure au médicament une excellente conservation tant au point de vue chimique que microbiologique afin d'éviter les risques de contamination.	• Les ampoules représentent un volume de stockage plus important que dans le cas du médicament en vrac.
• L'ampoule buvable augmente la précision et la régularité de la prise.	• Le coût de la présentation unitaire est plus élevé et la fabrication implique un équipement spécialisé de la Pharmacie.
• L'étiquetage individuel de chaque ampoule facilite son identification.	• L'administration requiert un geste qui peut représenter un obstacle pour certains malades et pour le personnel soignant : l'ouverture de l'ampoule.
• La coloration du verre a un effet protecteur vis à vis de la lumière.	

Les avantages et les inconvénients des ampoules sont représentés au **Tableau 1**[10]

5.2 Préparation injectable :

5.2.1 Définition :

Ce sont des solutions, des émulsions, des suspensions, des liposomes, des microsphères/microcapsules et des nano systèmes, stériles, destinées à être introduites dans l'organisme par voie transcutanée. Elles sont conditionnées dans des récipients clos et transparents. On peut leur ajouter les poudres destinées à être mises en solution ou en suspension au moment de l'emploi ainsi que les implants.

Les préparations injectables sont présentées sous forme unidoses et multidoses.

- Les préparations unidoses : Leur contenu doit être injecté en une seule fois.
- Les préparations multidoses : doivent contenir un conservateur antimicrobien, à moins que la préparation ait des propriétés antimicrobiennes adéquates.

5.2.2 Avantages et inconvénients :

L'administration des médicaments par voie parentérale a les avantages et les inconvénients suivants :

5.2.2.1 Avantages :

- Rapidité d'action : surtout par voie intraveineuse.
- Pas d'effets nuisibles de certains médicaments sur le tube digestif.
- Pas de destruction de certains médicaments par les sucs digestifs.
- Pas d'effet de 1er passage hépatique.
- Utilisation en cas de déglutition impossible.
- Absorption intégrale du médicament assurée.
- Utilisation chez les malades inconscients.
- Certains médicaments sont inactifs par voie digestive pas par voie parentérale : sérums, vaccins.

5.2.2.2 Inconvénients :

- Administration au moyen d'appareillage adéquat par un personnel qualifié.
- Exigences particulières : stérilité, absence de substances pyrogènes.
- Voie invasive, parfois douloureuse.
- Risque d'infection, risque d'hématome.
- Coût élevé de fabrication.

5.2.3 Les quatre voies d'injection :

Quatre voies principales sont le plus souvent utilisées : Voie intraveineuse (IV), voie intramusculaire (IM), voie sous-cutanée (SC), voie intradermique (Fig-1). [9]

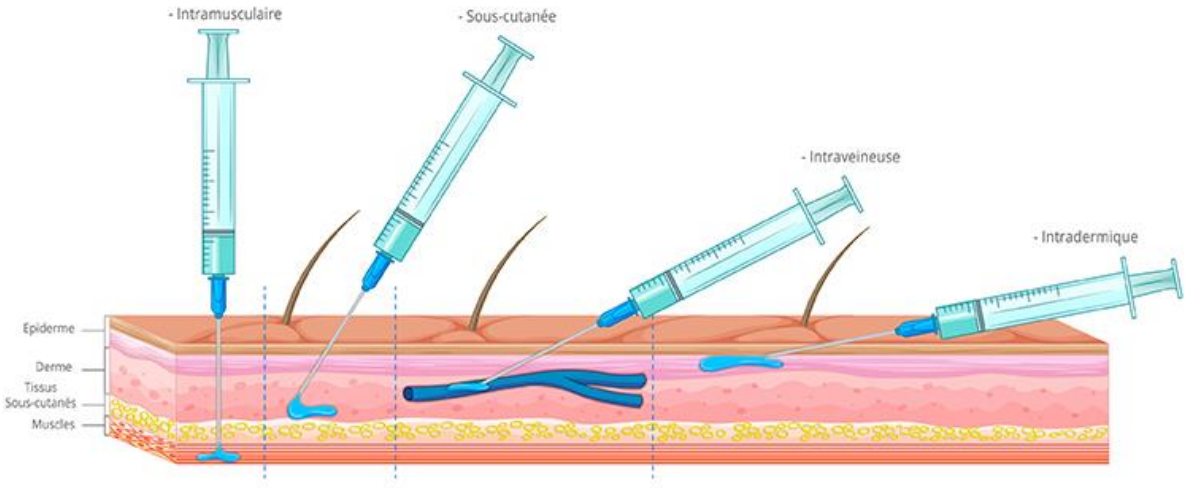


Figure 1:Les quatre voies d'injection

6. Conditionnement :

Le conditionnement est conçu pour protéger et conserver le médicament, mais aussi pour faciliter l'utilisation de ce dernier, on distingue :

- **Le conditionnement primaire :** en contact direct avec le produit, il augmente la sécurité d'utilisation des médicaments et comporte un étiquetage et des notices avec mode d'emploi, précautions à prendre, numéro de lot de fabrication, etc. Il doit être d'une bonne résistance physique, léger, peu encombrant et doit rester imperméable aux constituants du médicament et aux facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière).
- **Le conditionnement secondaire :** est défini comme étant tout ce qui n'est pas en contact direct avec le médicament et qui contribue à son identification, on retrouve les étiquettes, les notices et les étuis.
- **Le conditionnement tertiaire :** est destiné à assurer le regroupement des étuis issus du conditionnement secondaire dans des emballages appropriés pour la logistique.

Les informations devant figurer sur le conditionnent d'un médicament varie selon le type de son conditionnement (conditionnement primaire, secondaire ou tertiaire). Pour un conditionnement primaire par exemple doivent figurer : [[11], [12]

- La DCI,
- La forme galénique,
- Le dosage,
- Le numéro du lot,
- La date de péremption

La figure 2 présente les informations figurantes sur le boitier d'un médicament dont le nom commercial est COBAMINE, la DCI : cyanocobalamine.

7. Médicament original :

Un médicament original ou princeps est un médicament découvert par un laboratoire qui en garde l'exclusivité. Après plusieurs années, d'autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce princeps : Fabriqué avec la même molécule, ce médicament est appelé générique.[13]

8. Médicament générique :

Les médicaments génériques sont des copies de médicaments originaux qui ne bénéficient plus d'une exclusivité commerciale (levée du brevet d'invention). Ils sont destinés à se substituer au médicament original. Le code de la santé publique définit le médicament générique comme : « …celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées… ». On distingue plusieurs types des médicaments génériques à savoir :

- **Copie-copie** : ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.
- **Médicaments essentiellement similaires :** dans ce médicament, l'excipient n'est pas le même, en revanche le principe actif, la forme galénique changent. Ces génériques doivent prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.
- **Médicaments assimilables :** dans ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original[13].

9. Conclusion :

En conclusion, les médicaments, par leur composition et leur mode d'action, constituent un ensemble complexe pouvant engendrer à la fois des effets bénéfiques et indésirables. Il est donc essentiel de mettre en place un suivi rigoureux et un contrôle de qualité constant de ces produits.

Chapitre II

PARTIE I
VITAMINE B12

1. Introduction :

Les vitamines sont des molécules n'étant pas synthétisées par un organisme et qui doivent être trouvées dans sa nourriture. Chez les humains, une carence en vitamines peut conduire à l'apparition de maladies. Un régime végétarien ou végétalien procure de nombreux avantages pour la santé humaine et pour l'environnement mais peut conduire à une carence en vitamine B12. Celle-ci est absente des végétaux et provient principalement de la consommation de viande.[14]

2. Définition de la vitamine B12 :

La vitamine B12 également appelée cobalamine est la plus complexe et la plus grosse vitamine du groupe B**,** elle est hydrosoluble et obtenue via l'alimentation**.** Elle possède un noyau avec un atome de cobalt au centre (acide cobyrique) et une boucle nucléotidique, d'où le nom de cobalamine, contraction de "cobalt" et "amine". L'atome de cobalt lui donne sa couleur rouge-rosée en solution. On distingue plusieurs formes de vitamine B12[15]

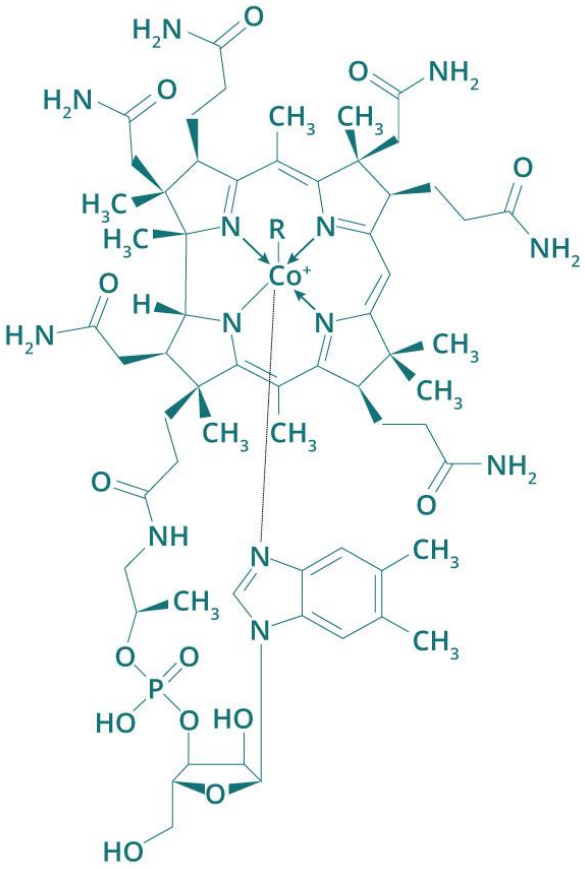


Figure 2 : la structure chimique de cyanocobalamine

3. Comment obtenir la vitamine B12 :

La vitamine B12 est produite uniquement par des micro-organismes (bactéries et archées). De faibles concentrations de la vitamine B12 sont trouvées dans des champignons ou des algues ce qui peut s'expliquer par la croissance de bactéries à leur surface. Des micro-organismes produisant la vitamine B12 se trouvent aussi dans le système digestif d'animaux. Cela permet à ces animaux d'acquérir la vitamine B12 nécessaire à leur croissance[16].

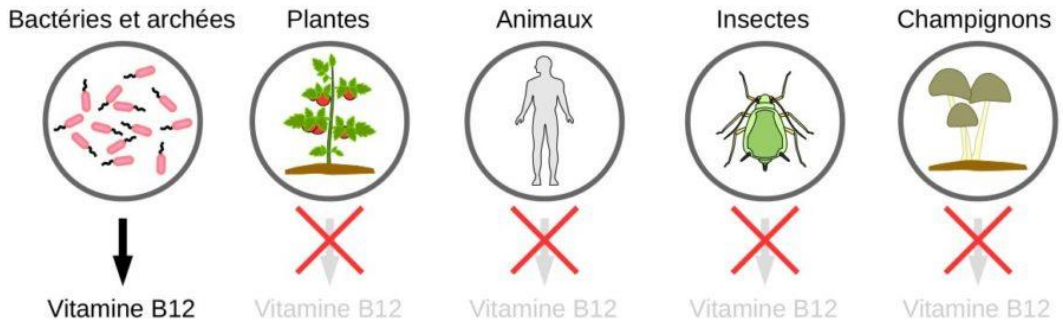


Figure 3: Comment obtenir la vitamine B12

Chez l'humain, la production de vitamine B12 par les bactéries de l'intestin (microbiome intestinal) n'est pas suffisante pour subvenir aux besoins journaliers. L'absorption de cette vitamine a lieu au niveau de l'intestin grêle (iléon) tandis que la production bactérienne est réalisée plus loin au niveau du gros intestin (colon). La production ayant lieu en aval de la zone d'absorption, elle est inutilisable.[17]

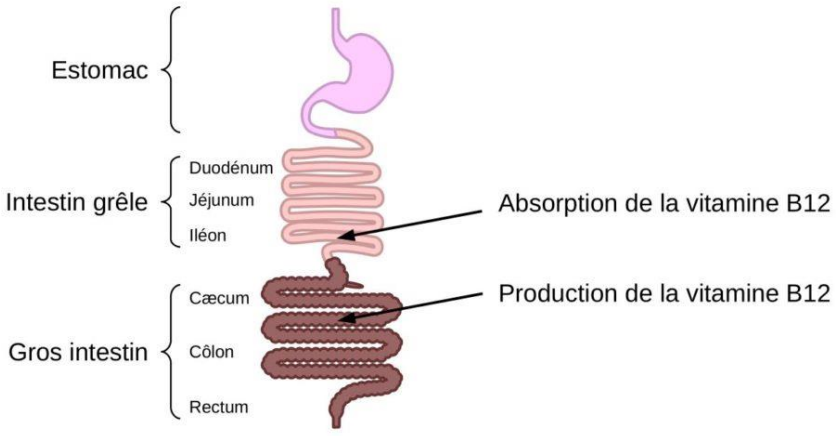


Figure 4: L'absorption et la production de vitamine B12 chez l'humain

De plus, les bactéries présentes dans l'intestin utilisent aussi cette molécule pour leur croissance. En procédant ainsi, elles modifient la vitamine B12 pour former des analogues qui

sont adaptés à leurs besoins. Les analogues de la vitamine B12 ainsi produits ne sont pas assimilables par les humains.

La principale source de vitamine B12 chez les humains vient donc de l'alimentation que ce soit par de la viande ou des plats fermentés.

La vitamine B12 est la seule vitamine systématiquement absente des aliments d'origine végétale. Les meilleures sources de vitamine B12 sont les abats (notamment le foie), la viande, la volaille, le poisson, les fruits de mer et les produits laitiers. Exceptions, les œufs et le lait de chèvre et les produits qui en sont issus en contiennent peu.[17]

Les aliments les plus riches en vitamine B12 sont :

- Les abats : foie (18,7 µg pour 100g), rognons (37 µg à 77 µg pour 100g de rognons d'agneau, de dinde et de veau).
- Les poissons : maquereaux (19 µg), sardines (8,94 µg), saumon (3,05 µg).
- Les produits de la mer : huîtres (15,6 µg), crevettes (1,49 µg), crabe (6,79 µg), palourdes (jusqu'à 99 µg pour 100g), poulpe (15 µg), moules (17,6 µg pour 100g)
- Les œufs (1,1 µg), Les viandes (0,6 µg), Le lait (0,5 µg), Les fromages (0,8 µg). [18]

Tableau 2: Les Références nutritionnelles en vitamine B12 (en µg/j)

Age / état	**Apports Suffisants**
Nourrissons de moins de 6 mois	0,4
Nourrissons de 6 mois et plus	1,5
Enfants de 1 à 3 ans	1,5
Enfants de 4 à 10 ans	1,5
Adolescents de 11 à 17 ans	2,5
Hommes et femmes de 18 ans et plus	4
Femmes enceintes	4,5

4. Indications de vitamine B12 :

- **Anémie Mégaloblastique**

L'anémie mégaloblastique est un type d'anémie causée par une carence en vitamine B12, où les globules rouges deviennent grands et immatures. Cette condition peut être détectée par un test sanguin.

- **Neuropathie périphérique**

La carence en vitamine B12 peut entraîner des lésions nerveuses, entraînant des symptômes tels que des picotements, des engourdissements, et une faiblesse dans les extrémités.

- **Prévention et traitement des troubles neuropsychiatriques**

Des niveaux bas de vitamine B12 sont associés à des troubles neuropsychiatriques comme la dépression, les troubles de la mémoire et les troubles cognitifs

- **Végétariens et végétaliens**

Les personnes suivant un régime végétarien ou végétalien strict peuvent être à risque de carence en vitamine B12, car cette vitamine se trouve principalement dans les produits d'origine animale.

- **Personnes Âgées**

Avec l'âge, la capacité d'absorber la vitamine B12 diminue.

Les compléments de la vitamine B12 sont recommandés pour les personnes à risque de carence ou celles qui ont des besoins accrus. Ils permettent de garantir un apport suffisant de cette vitamine essentielle, particulièrement pour ceux dont l'alimentation ou la capacité d'absorption est insuffisante. [19]

5. Les médicaments disponibles sur le marché :

Les médicaments de la vitamine B12 disponibles en Algérie et en Europe sous forme d'ampoules, administrée par voie injectable et buvable ou seulement par voie injectable :

5.1 GERDA (GERDA) :

Le premier médicament de la vitamine B12 est fabriqué par le laboratoire de Gerda d'un dosage de 1000 µg/4ml, dans une boite de 6 ampoules. Il est commercialisé en Europe.

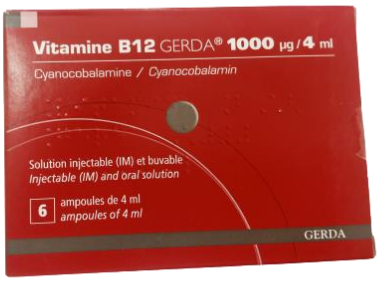


Figure 5:VITAMINE B12 GERDA 1 000 µg/4ml

PRINCIPE ACTIF :

Dénomination commune internationale (DCI) :

Cyanocobalamine

Dosage unitaire : 1000µg/4ml.

EXCIPIENTS :

Chlorure de sodium.

Acide chlorhydrique 0,1 N.

EPPI

5.2 DELGARANGE (ZENTIVA) :

La vitamine B12 du laboratoire ZENTIVA, de dosage 1000 µg/2ml, dans une boite de 6 ampoules, est commercialisée en Europe.



Figure 6:Vitamine B12 Delagrange

PRINCIPE ACTIF :

Dénomination commune internationale (DCI) :

Cyanocobalamine

Dosage unitaire : 1000µg/2ml.

EXCIPIENTS :

Chlorure de sodium.

Acide chlorhydrique 0,1 N.

EPPI

5.3COBAVIT (BIOTHERA) :

La vitamine B12 générique est produite par le laboratoire BIOTHERA, de dosage 1000 µg/2ml, dans une boite contenant 5 ampoules, et commercialisée en Algérie.



Figure 7:Cobavit

PRINCIPE ACTIF :

Dénomination commune internationale (DCI) :

Cyanocobalamine

Dosage unitaire : 1000µg/2ml.

EXCIPIENTS :

Chlorure de sodium.

Acide chlorhydrique 0,1 N.

EPPI.

5.4COBAMINE (SAIDAL) :

Nous avons notre médicament de SAIDAL Cobamine qui et on forme Injectable IM seulement



Figure 8: COBAMINE

PRINCIPE ACTIF :

Dénomination commune internationale (DCI) :

Cyanocobalamine

Dosage unitaire : 1000µg/1ml.

EXCIPIENTS :

Alcool.

Chlorure de sodium.

Acide chlorhydrique 0,1 N.

EPPI.

6. Posologie :

- En injection :
  - 1 ampoule par jour ou 3 fois par semaine en traitement d'attaque.
  - 1 ampoule par mois en traitement d'entretien.
- Par voie orale :
  - 1 ampoule par jour pendant 15 jours à 1 mois en traitement d'attaque.
  - 2 ampoules par semaine en traitement d'entretien.[20]

7. Contrôle de produit finis :

7.1 Validation :

Toute analyse chimique nécessite des procédures de mise au point de méthodes de dosage, et de validation des résultats. La démarche « Qualité » a pour objectif d'assurer la fiabilité et la traçabilité des résultats [21].

Voici les principaux critères à considérer pour valider une méthode analytique :

7.1.1 Spécificité :

La spécificité est la capacité à établir l'existence de la substance à analyser en présence d'autres composants présents. Il s'agit de démontrer que la substance analysée au sein est bien l'analyte recherché. La spécificité se fonde sur une absence d'interférences provenant des excipients, des impuretés ou des produits de dégradation.

Un système UV-Visible est dit spécifique si parmi les nombreux constituants à identifier, la méthode ne fournit qu'un signal pour le seul constituant à mesurer (Principe actif) bien séparé des autres constituants par un temps de rétention connu.
Cette définition renvoie à plusieurs aspects :

1. Identification : Il s'agit de vérifier l'identité de la substance analysée.
2. Pureté : Il s'agit de vérifier si les analyses permettent de déterminer avec exactitude la teneur en impuretés de la substance analysée (recherche des substances apparentées, métaux lourds, résidus de solvants, etc.)

3. Dosage (teneur ou activité) : Il s'agit d'obtenir un résultat indiquant exactement la concentration ou l'activité de la substance analysée dans l'échantillon.

Si la méthode d'analyse est insuffisamment spécifique, cette déficience peut être compensée par la spécificité de l'une ou de plusieurs des autres analyses complémentaires.

7.1.2 La fidélité :

Ce test va permettre à l'analyste d'estimer la dispersion associée à la mesure (erreur aléatoire). Elle peut être évaluée dans plusieurs conditions, de répétabilité (intra-série ou intra-jour), de fidélité intermédiaire (inter-jours). Dans cette approche, nous n'avons traité que les conditions de répétabilité et de fidélité intermédiaire.

7.1.3 La justesse :

La justesse est l'étroitesse de l'accord entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essai et une valeur vraie (valeur de référence). Elle s'exprime généralement en termes de taux de recouvrement et de son intervalle de confiance.

7.1.4 La linéarité :

La linéarité est « *la capacité d'une méthode à donner des résultats directement proportionnels à la concentration de l'analyte dans l'échantillon* ». Elle est établie sur l'intervalle de mesure [21].

7.1.5 La stabilité :

Ce paramètre est apparenté à la stabilité de l'analyte au cours du temps. Evaluer la stabilité permet de vérifier la conservation des échantillons au cours du temps pour réaliser la méthode.

8. Osmolarité :

La membrane cellulaire se comporte comme une membrane semi-perméable. Les mouvements transmembranaires d'eau et d'électrolytes entre les secteurs extra- et intracellulaires régissent les concentrations plasmatiques des électrolytes. Leur mesure est capitale pour le diagnostic et le traitement des anomalies de l'hydratation.

La concentration osmolaire totale d'une solution, ou osmolarité, est définie comme le nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution, c'est-à-dire, plus exactement, le nombre de moles en solution qui interviennent dans la pression osmotique

s'exerçant sur une membrane lorsque le phénomène d'osmose se produit. L'osmolarité plasmatique (POsm) est d'environ 295 mOsm · L -1.[22]

L'osmolarité des solutions injectables doit être proche de celle du plasma sanguin pour éviter des effets indésirables. L'osmolarité normale du plasma est d'environ 275 à 295 mOsm/L.[22]

On mesure l'osmolarité par les osmomètres et les micro-osmomètres (mètres osmotiques). Ces appareils servent à mesurer l'osmolalité (concentration osmotique ou force osmotique) de solutions aqueuses.



Figure 9: Osmolarité

8. STABILITÉ :

Les études de stabilité sont impératives pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques (médicaments) tout au long de leur durée de vie. Ces études permettent de déterminer les conditions de stockage appropriées et la durée de conservation des produits.

Dans l'industrie pharmaceutique, les études de stabilité des médicaments permettent de détecter les dégradations potentielles et de définir des conditions de stockage optimales. Elles

influencent directement la date de péremption et les recommandations de stockage, assurant que les produits pharmaceutiques restent sûrs et efficaces jusqu'à la fin de leur durée de vie[23].

Tableau 3:Conditions de Stockage et Fréquence de Prélèvements

Condition de stockage	Température	Humidité Relative (HR)	Fréquence de Prélèvement
Longue durée	25°C	60%	T0, T3, T6, T9, T_{12}, T18, T24, T36 mois
Condition intermédiaire	30°C	65%	T0, T3, T6, T9, T12 mois
Condition accélérées	40°C	75%	T0, T3, T6 mois

PARTIE II
Modélisation

1. Introduction :

Pendant l'étude, le choix de la quantité adéquate du NaCl s'est avéré délicat pour les raisons suivantes : l'absence de l'osmomètre dans le laboratoire de SAIDAL ce qui orientait vers les laboratoires privés, le cout élevé du principe actif pour faire l'ensemble des tests, le nombre de tests élevé à effectuer pour trouver la formule optimale. Pour palier a cet obstacle, la modélisation par SVMR et DragonFly s'est révélée une solution intéressante.

2. Apprentissage statistique :

La théorie d'apprentissage statistique étudie les propriétés mathématiques des apprentissages de la machines. Ces propriétés représentent les propriétés de la classe de fonctions ou modèles que peut implémenter la machine. L'apprentissage statistique utilise un nombre limité d'entrées (appelées exemples) d'un système avec les valeurs de leurs sorties pour apprendre une fonction qui décrit la relation fonctionnelle existante, mais non connue, entre les entrées et les sorties du système.

On suppose premièrement que les exemples d'apprentissage, appelés aussi exemples d'entrainement, sont générés selon une certaine probabilité inconnue (mais fixe) c'est-à-dire indépendants et identiquement distribués (iid). C'est une supposition standard dans la théorie d'apprentissage. Les exemples sont de dimension m $\in \Re^m$) et dans le cas d'apprentissage supervisé, accompagnés d'étiquettes caractérisant leurs types ou classes d'appartenance. Si ces étiquettes sont dénombrables, on parle de classification sinon on parle de régression.

Une machine d'apprentissage est dite efficace quand elle apprend de l'ensemble d'entrainement une fonction qui minimise les erreurs de classification sur l'ensemble lui-même. Soit D = {(x_1, y1) …. (x_n, y_n)} l'ensemble des exemples d'entrainement ; avec $x_i \in \Re^m$ et $y_i = \pm 1$, et soit *f(x)* la fonction apprise par la machine d'apprentissage.

Puisque l'ensemble D ne représente qu'une simple partie de tout l'espace d'exemples, la fonction apprise f, qui minimise le risque empirique, peut se comporter mal avec les nouveaux exemples non vus à l'entrainement. C'est un phénomène très connu en apprentissage automatique appelé le sur-apprentissage ou apprentissage par cœur. Pour garantir que *f*, prenne en charge même les exemples non jamais vus, il faut contrôler sa capacité de généralisation mesurée souvent sur un autre ensemble d'exemples appelé ensemble de test réservé uniquement pour tester la machine apprise. La fonction *f* recherchée doit donc minimiser les erreurs de classification sur les deux ensembles : d'entrainement et de

test.

Trouver la fonction optimale *f* revient toujours à un problème d'optimisation, ce qui explique la forte relation entre l'apprentissage et l'optimisation. Avant de rechercher la fonction *f*,

Dans le cas des machines à vecteurs support, la fonction recherchée est de forme linéaire. Les SVMs sont, donc, des systèmes d'apprentissage qui utilisent un espace d'hypothèses de fonctions linéaires dans un espace de caractéristique à haute dimension. Cette stratégie d'apprentissage introduite par Vapnik et ses co-auteurs est une méthode très puissante. Elle a pu, en quelques années depuis sa proposition, conquérir la plupart des autres systèmes d'apprentissage dans une grande variété de domaines d'application

3. SVM pour la régression :

Dans leur origine, les SVMr ont été développées pour des problèmes de classification. Cependant, leur nature leur permet de résoudre également des problèmes de régression. La régression est un cas particulier de classification où les classes des exemples ne sont pas dénombrables c-à-d. continues. Le problème consiste à trouver, en utilisant $D = \{(x_1, y_1), \dots (x_n, y_n)\}$, une fonction $\hat{f} : \Re^m \rightarrow \Re$ qui rapproche le plus possible des y_i, en d'autres termes qui minimise la différence entre les $\hat{f}(x_i)$ et les y_i.

Souvent, $\hat{f}$ est considérée comme fonction linéaire : $\hat{f} = (w, x) + b$ où w est un vecteur et b est un scalaire. Le problème revient donc à trouver un hyperplan caractérisé par w^* et b^* qui minimise l'écart global entre $\hat{f}$ et les y_i (équation III.21).

$$(w^*, b^*) = argmin_{w,b} \sum_{i=1}^{n} (y_i - \langle w, x_i \rangle - b)^2 \qquad \text{(III.21)}$$

Pour résoudre ce problème, les SVMr utilisent de modéliser la fonction de régression par un hyperplan qui se situe au centre d'un hyper-tube de largeur 2ε contenant tous les exemples d'entrainement (figure III.6).

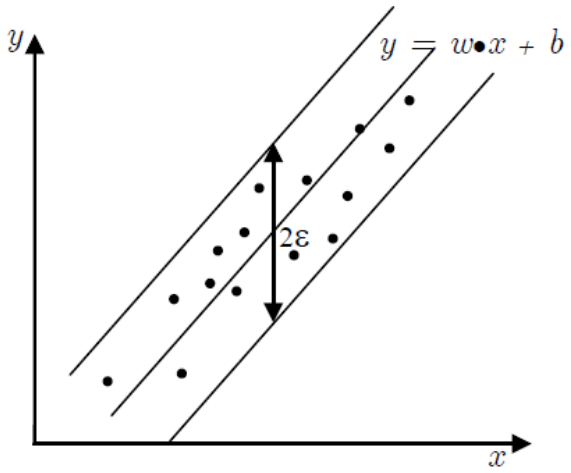


Figure 10:Hyper-tube modélisant la fonction de régression.

Plusieurs hyper-tubes, de largeur 2ε contenant tous les exemples d'entrainement, peuvent exister. L'hyper-tube optimal est celui qui minimise la distance entre les exemples d'entrainement et ses frontières, autrement dit, qui maximise la distance des exemples de l'hyperplan du centre (figure 11).

La détermination de l'hyper-tube optimal On doit donc rechercher un hyper-tube de marge maximale avec tous les exemples d'entrainement à l'intérieur. Par une analyse similaire à celle du problème de classification, la solution du problème de régression est réduite à la résolution du problème dual d'optimisation quadratique de l'équation

$$\begin{cases} Maximiser\ \alpha, \alpha' -\frac{1}{2}\sum_{i,j=1}^{n}(\alpha_i - \alpha_i')(\alpha_j - \alpha_j')\langle x_i, x_j\rangle \\ -\epsilon\sum_{i=1}^{n}(\alpha_i + \alpha_i') + \sum_{i=1}^{n} y_i(\alpha_i + \alpha_i') \\ SousContraintes \\ \sum_{i=1}^{n}(\alpha_i + \alpha_i') = 0 \\ 0 \le \alpha_i + \alpha_i' \le C \end{cases} \qquad \text{(III.22)}$$

4. Algorithme de Libellule (Dragon Fly Algorithme) :

L'algorithme de Libellule (Dragon Fly Algorithme) est une méthode d'optimisation inspirée du comportement des libellules en essaim. Cet algorithme, développé par Seyed Ali Mirjalili en 2015, simule le comportement des libellules pour rechercher et exploiter des solutions optimales dans un espace de recherche.

Le code de l'algorithme de Libellule et déjà excité dans Matlab nos avant adapter notre fonction de calcul et la fonction objective selon notre problème.

Chapitre III
Matériels et méthodes

I . Matériel

Tableau 4: De matériel

Matériel	Verrerie	Réactif et produits chimiques
pH-mètre, Plaque chauffante agitateur, Balance analytique, Spectrophotomètre UV-visible, Hplc.	Becher, Spatula, Papier aluminium, Fiole jaugée, Pipette, Ampoule type 1transparante	Cyanocobalamine, Chlorure de sodium, Eau pour préparation injectable, Acide chlorhydrique.

II. MÉTHODE

1. Etude préliminaire :

Nous avons commencé cette étude par une comparaison de médicament générique COBAMINE 1000µg/1ml de SAIDAL avec les médicaments des princeps existant dans la bibliothèque VIDAL des autres laboratoires qui produisent la vitamine B12, à savoir : GERDA et ZENTIVA, avec dosage unitaire de 1000µg/4ml et 1000µg/2ml respectivement, cette comparaison touche la compositions (la formulation), la voie, le dosage par millilitre et le packaging primaire.

Tableau 5 : Comparaison entre B12 de Gerda, ZENTIVA et SAIDAL

Laboratoire	GERDA	ZENTIVA	SAIDAL
Principe actif	Cyanocobalamine		
Formulation	Acide chlorhydrique Chlorure de sodium Eppi	Acide chlorhydrique Chlorure de sodium Eppi	Acide chlorhydrique Chlorure de sodium **Alcool** Eppi
Dosage unitaire	1000 µg		
Volume unitaire	4ml	2ml	1ml
La voie	Injectable et buvable	Injectable et buvable	Injectable
Packaging primaire	Type 1 transparente	Type 1 transparente	Type 1 ombrée

Cette différence est due au fait que SAIDAL utilise l'alcool pour améliorer la conservation alors que GERDA et ZENTIVA ne l'utilisent pas, malheureusement l'alcool présente une toxique lors du passage hépatique, nous dûmes reformuler le COBAMINE® produit en omettant l'alcool de la formule.

Concernant les ampoules, les laboratoires de princeps utilisent l'ampoule de type 1 transparente tandis que SAIDAL utilise l'ampoule type 1 ombrée.

Dans le VIDAL, la dose du principe actif le cyanocobalamine dans la composition de vitamine B12 est connu dans les deux doses, à savoir ; 1000µg/4ml et 1000µg/2ml ; tandis que la dose du chlorure de sodium (NaCl) n'est pas mentionnée.

1.2. Détermination et optimisation de la concentration de NaCl

Pour déterminer la dose optimale du NaCl expérimentalement, nous avons trouvé plusieurs obstacles notamment le coût élevé du principe actif cyanocobalamine pour réaliser

un nombre nécessaire d'essais ; le laboratoire de SAIDAL ne disposant pas d'osmomètre, cela nous a empêché de mesurer l'osmolarité en interne. Enfin, pour mesurer l'osmolarité, il était impossible de nous tourner vers des laboratoires privés pour chaque essai.

Pour surmonter l'obstacle de la concentration optimale de NaCl, nous nous appuyons sur la valeur de l'osmolarité de l'injectable, qui varie entre 275 et 295 mOsm · L^{-1}.[22]

Dans le chapitre général « 785 » de US pharmacopée, nous avons trouvé une base des donné comme base d'étalonnage de calcul la valeur de l'osmolarité.

1.3.Base de données expérimentale de l'osmolarité

Nous sélectionné la valeur de l'osmolarité égale 285 mOsm · L -1 ± 10 selon [22]. Pour déterminer la dose optimale de NaCl qui à donner la valeur cible de l'osmolarité, nous avons utilisé cette la base de données de l'USP.

Tableau 6:Base de données expérimentale

mOsmol/L de STD	g de chlorure de sodium / L d'eau	mOsmoL/L De STD	g de chlorure de sodium / L d'eau
50	1.530	1600	51.39
100	3.098	1700	54.58
150	4.683	1800	57.76
200	6.278	1900	60.92
250	7.880	2000	64.08
300	9.487	2200	70.36
350	11.10	2300	73.48
400	12.71	2400	76.59
450	14.33	2500	79.69
500	15.94	2600	82.78
550	17.56	2700	85.85
600	19.18	2800	88.91
650	20.80	2900	91.95
700	22.41	3000	94.98
750	24.03	3100	98.00
800	25.65	3200	101.00
850	27.27	3300	103.99
900	28.89	3400	106.96
950	30.50	3500	109.92
1000	32.12	3600	112.86
1100	35.35	3700	115.79
1200	38.57	3800	118.70
1300	41.79	3900	121.60
1400	45.00	4000	124.48
1500	48.20		

Après l'analyse de cette base n'avons pas trouvé la valeur de cible ni trouvé une valeur proche de celle-ci. Afin résoudre ce problème, nous avons décidé d'utiliser la modélisation de la basse des données USP.

1.4. La courbe d'étalonnage

Nous avons tracé une courbe à partir de la base des donné de l'osmolarité. En trace la quantité g de chlorure de sodium/L d'eau en fonction d'osmolarité de la base de données ont généré une équation d'étalonnage voire la figure

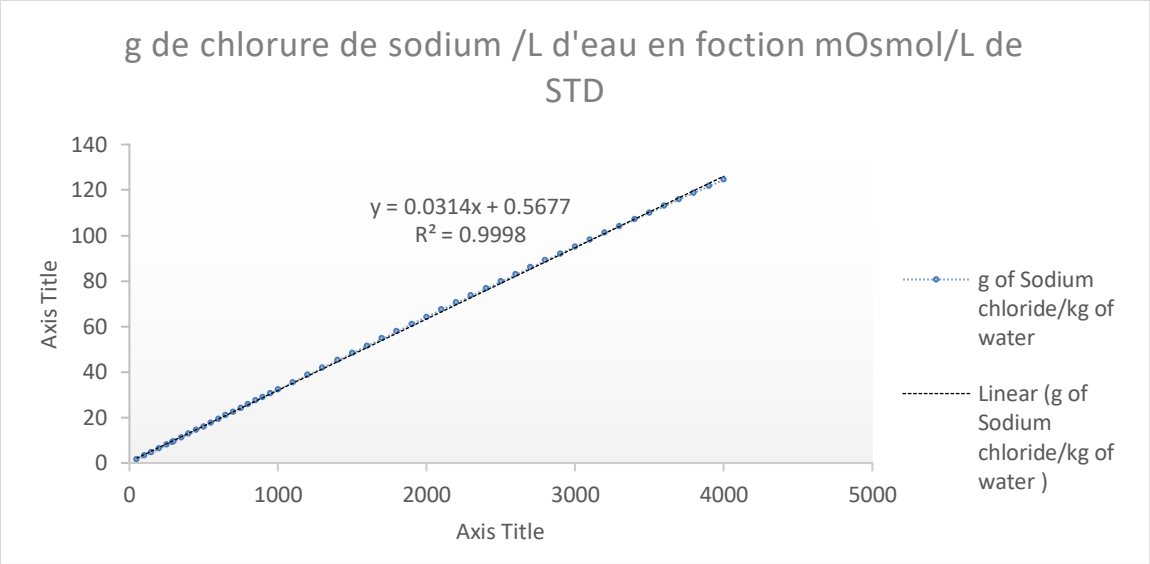


Figure 11:graphe de chlorure de sodium /L d'eau en fonction de mOsmol/L de STD

L'équation de la courbe

$$g\ de\ chlorure\ de\ sodium/kg\ d'eau\ cal = \ 0.03134 \times mOsmol\ +\ 0.5677$$

L'analyse statistique de chlorure de sodium calculé par l'équation de la courbe d'étalonnage (voir le tableau annexe 1) donne des résultats acceptables avec une forte corrélation mesuré par coefficient de détermination trié proche d'unité et une racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) égale 0,08021.

La fonction de la racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) pour les valeurs expérimentales et calculées est sous la forme de :

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(qe_i^{exp} - qe_i^{cal}\right)^2}{n}} \qquad (1)$$

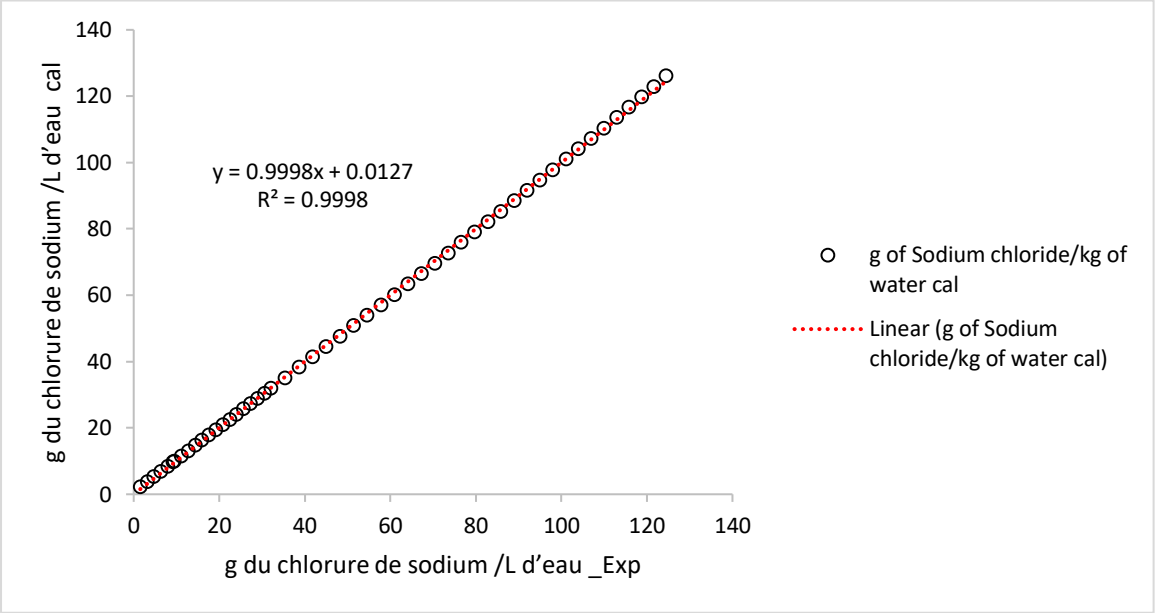


Figure 12:le graphe des valeurs expérimentales en fonction des valeurs calculées de g du chlorure de sodium /l d'eau

Nous avons examiné la fiabilité de cette équation d'étalonnage par testé une valeur dans le tableau 6 et comparé avec la valeur expérimentale. Prenons l'exemple la valeur de 300 mOsm/L, la valeur de NaCl est déterminée par la fonction suivante

$$g\ de\ chlorure\ de\ sodium/kg\ d'eau\ cal = \ 0.03134 \times mOsmol \ + \ 0.5677$$

$$0.03134 \times 300 \ + \ 0.5677 = \ 9{,}97$$

Nous avons trouvé une valeur de NaCl calculé et 9,97 et supérieur à la valeur expérimentale 9,48. Cette quantité de NaCl donne une osmolarité proche de 350.

Nous devrions donc chercher une méthode de calcul de valeurs optimales de NaCl où les valeurs calculées seront égales aux valeurs expérimentales $NaCl_{calculé} = NaCl_{exp}$, et avec le RMSE qui devrait être proche de 0 afin de minimiser l'erreur.

Cette méthode ne semble pas adaptée pour notre travail, nous avons donc décidé de nous orienter vers modélisation par l'intelligence artificielle qui devrait donner des valeurs plus exactes.

1.5Modélisation

L'apprentissage statistique utilise un nombre d'entrées (osmolarité) d'un système avec les valeurs de leurs sorties (la dose de chlorure de sodium) pour apprendre une fonction qui trouvé la relation fonctionnelle existante dans les entrées et les sorties du système.

Pour cela, nous avons utilisé les deux méthodes les machine à vecteur du support pour régression (SVMr) et l'algorithme de Drangofly à l'aide de logiciel MATLAB® R2020a.

1.5.1 Conception de la topologie de SVM :

La méthodologie choisie peut être schématisée conformément à l'organigramme de la Figure ci-dessous et qui comporte les étapes suivantes :

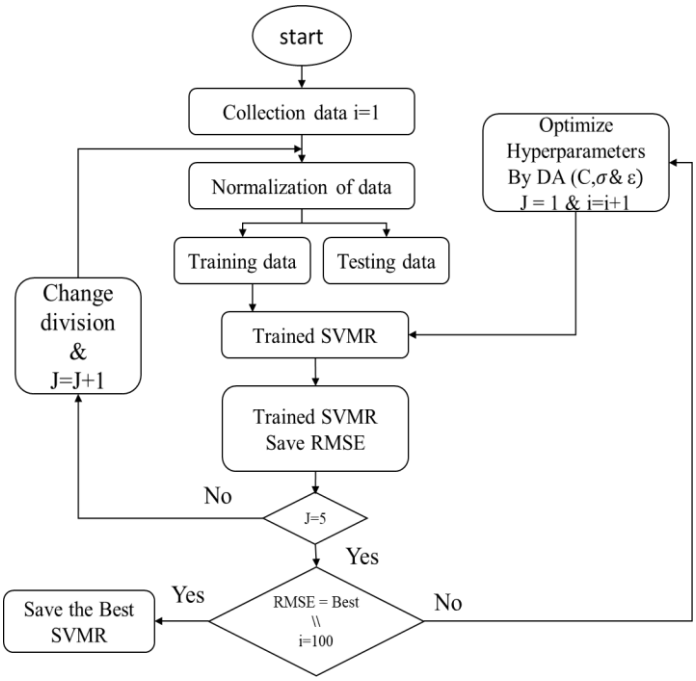


Figure 13:l'organigramme

1.5.2 Optimisation de SVMR :

Dans cette partie nous avons optimisé le SVMR par la méthode de libellule (Dragonfly). Dans ce programme hybride appelé (DA-SVM), nous avons fixé les itérations à 30 et le nombre d'agents à 10 pour la recherche des paramètres.

Le programme contrôle les paramètres d'hyper plan (C, ε , n & σ) dans certains domaines voire C ∈ [1e-3,1e3], σ∈[1e-3,1e3], ε ∈[0,1], Ordre de polynôme « n » [2,5] et des fonctions de noyau 'Gaussien', 'linéaire', et 'polynomial'.

1.5.3 Interprétation des résultats de modélisation par SVM :

Nous avons divisé la base des donnés en deux parties une 80 % pour l'apprentissage et une autre de 20% pour le test, pour évaluer la capacité prédictive de model DA-SVM, celui-ci doit être testé pour des données qui ont été exclues de la base d'apprentissage. Par conséquent le vecteur de régression linéaire des sorties calculées par le modèle SVMR optimal et les sorties cibles (expérimentales) avec le tracé de cette régression, la racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) Eq (1) et coefficient de détermination (R^2) ont été utilisés

comme critère d'évaluation et de mesure de la capacité prédictive du model optimale. Ceux-ci sont obtenus facilement à l'aide de la fonction ***postreg*** de MATLAB® R2020a.

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{res}}{SS_{tot}} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n}\left(qe_i^{exp} - qe_i^{cal}\right)^2}{\sum_{i=1}^{n}\left(qe_i^{exp} - qe_{moy}\right)^2} \quad (4.2)$$

Avec
qe_i^{exp} : quantité NaCl expérimentale
qe_i^{cal} : quantité NaCl calculée
qe_{moy} : quantité NaCl moyenne
n : nombre des points

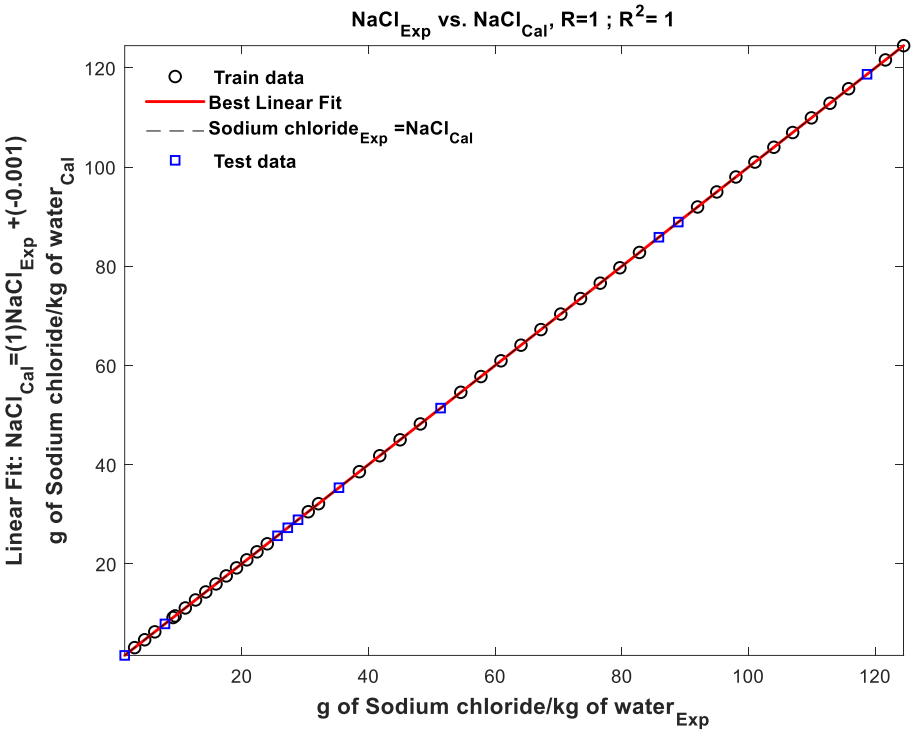


Figure 14: Graphe de SVMr

Le graphe de la modélisation par DA-SVMr de MATLAB confirme que cette méthode a donné des résultats très satisfaisants pour calculer toutes les valeurs de NaCl, de même que les valeurs de NaCl calculées par cette méthode sont identiques aux valeurs expérimentales : NaCl $_{calculé}$ = NaCl $_{exp}$ et on a trouvé les résultats de la racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) égale 0,002, proche de 0, et le coefficient de détermination $R^2 = 1$.

Nous avons testé le modèle de SVMR par la même valeur d'osmolarité qui égale 300, la valeur de la quantité de NaCl calculé par le modèle donné une valeur identique que la valeur expérimentale de NaCl.

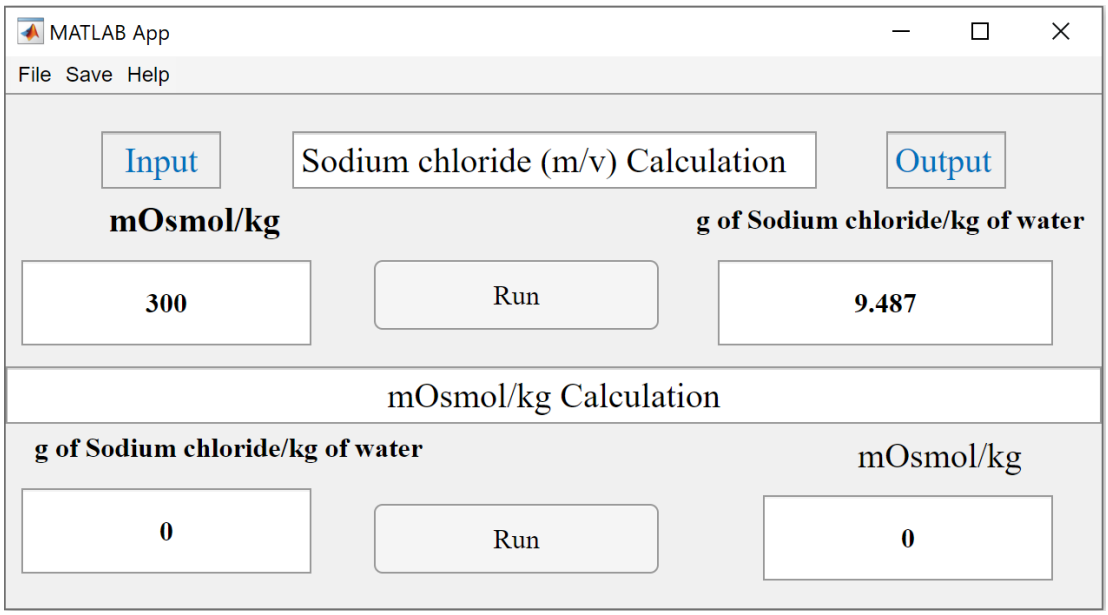


Figure 15: Interface utilisateur graphique

1.5.4 Comparaisent entre les 2 méthodes :

Tableau 7:Comparaisent entre les 2 méthodes

Méthode	Courbe d'étalonnage	DA-SVMr
Valeur de osmolarité (mOsmol/kg)	300	300
NaCl expirementale (g/l l'eau)	9,487	9,487
NaCl Calculé (g/l l'eau)	9,97	9,487

Selon le Vidal, nous avons constaté que l'osmolarité injectable D'environ se situe entre 275 et 295 mOsms · L -1. Nous avons donc choisi la valeur moyenne de 285 mOsms · L -1. En utilisant notre modèle, nous trouvons la valeur optimale de NaCl égale à 9mg/ml.

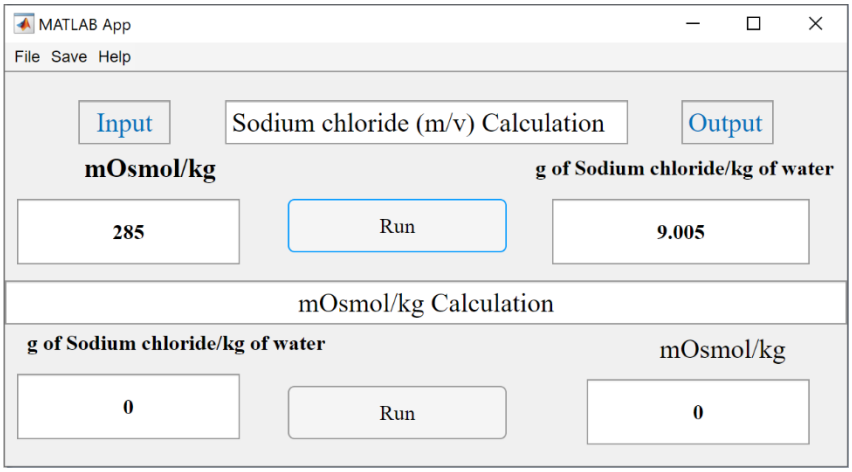


Figure 16:Interface utilisateur graphique pour calculer la valeur optimale de NaCl.

2. Formulation :

2.1 Formulation de COBAMINE s de 4ml et 2ml

Nous avons préparé 250ml de cobamine buvable avec une dose de 1000µg/4ml et 1000µg/2ml :

Tableau 8: Formulation de vitamine B12

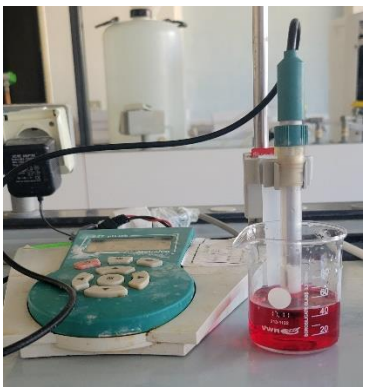
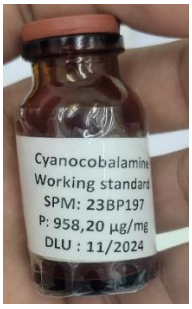
Etape 1	- Nous prenons 2 doses de NaCl 0,6% et 0,9% dans ¨les deux préparations. - Utilisé la Balance analytique pour la pesée de NaCl. - Dans 150 ml de l'eau (EPPI) on ajoute la quantité de NaCl. - Mettez le mélange dans un bain marie sur agitation magnétique jusqu'à la dissolution complète de NaCl.
Etape 2	- Pesée de Cyanocobalamine pour les 2 préparation avec la même dose - Dissolvez la dose de cyanocobalamine dans le mélange et on complète jusqu'au 240 ml avec EPPI - Nous mettons sur agitateur pendent 30 min jusqu'à la dissolution totale de cyanocobalamine 
Etape 3	- Mesure de pH pour avoir un mélange final a ph dans les limites de 4,5 a 7 - En utilisant la solution de HcL 0,01N pour l'ajuster - nous ajoutons avec prudence un volume de 0,02ml après plusieurs essais 

Figure 17:Préparation

	Figure 18:Mesure de pH
Etape 4	- Préparation de STD - Pesée de 30mg de cyanocobalamine de STD - Après ont ajouté la pesée dans un fiole de 100ml et complété par EPPI  **Figure 19:cyanocobalamine de STD**
Etape 5	- La dilution de 3 préparations de 10ml sur 100ml pour la lecture de UV-VISIBLE - Déterminer les absorbances des deux solutions dans une cellule de 1cm à la longueur d'onde d'absorption maximale d'environ 361 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre d'absorption UV/VIS, en utilisant l'eau distillée comme blanc  **Figure 20:La dilution de 3 préparations**

<table>
<tr><td>Etape 6</td><td>- Dans une zone dédiée au remplissage et au scellage.
- Les ampoules de 5 ml sont remplies avec des préparations de 4 ml, tandis que les ampoules de 3 ml reçoivent des préparations de 2 ml.
- Cette étape est réalisée par des ingénieurs qualifiés.

Figure 21:une zone de remplissage et au scellage</td></tr>
<tr><td>Etape 7</td><td>- L'autoclavage des ampoules consiste à stériliser les ampoules remplies en les exposant à une chaleur élevée sous pression dans un autoclave, garantissant ainsi l'absence de contaminants et la sécurité du produit.

-
Figure 22:L'autoclavage</td></tr>
</table>

3. Contrôle de qualité (PRODUIT FINI) :

3.1 SPECIFICITE :

La spécificité d'une méthode permet de s'assurer que le spectre UV et les maximums d'absorbances obtenus dans les conditions opératoires retenues, provient seulement de la substance à analyser, sans les interférences provenant des excipients, et/ou des produits de

dégradation, et/ou des impuretés, et/ou des réactifs utilisé pour l'analyse.

3.1.1 Protocole d'évaluation de la spécificité

Après préparation de la solution du standard, de la solution de la forme reconstituée et de la solution placébo ; la lecture de la densité optique dans l'intervalle (300 nm à 550 nm) donne ce qui suit :

- Solution placebo : le spectre UV-VISIBLE et les maximums d'absorbances ne sont pas identiques à ceux obtenus avec la solution standard.
- Solution de la forme reconstituée (solution échantillon) :

    1. Le spectre UV-VISIBLE et les maximums d'absorbances identiques à ceux obtenus avec la solution standard dans la bande (300 nm à 550 nm).
    2. Le rapport A_{361}/A_{550} de la solution échantillon doit être compris entre 3,15 et 3,40.

3 .2 DOSAGE DE IMPURETÉS :

Le contrôle des impuretés par utilisation du chromatographe on phase lique au mode de graduant d'élution, selon la méthode décrite par la pharmacopée américainne. Pour cela la Phase mobile a été préparé mélanger 26,5 volumes de méthanol R et 73,5 volumes d'une solution d'hydrogénophosphate disodique dodécahydraté R à 10 g/L ajusté à pH 3,5 avec de l'acide phosphorique R et utiliser dans les 2 jours. (USP)[24]

Solution d'essai : Dissoudre 10,0 mg de la substance à examiner dans la phase mobile et diluer à 10,0 ml avec la phase mobile. Utiliser dans 1 h.

Préparé la solution A :

- Solution adaptée à l'impureté (A) : Dissoudre 25 mg de cyanocobalamine dans 10 ml d'eau, en réchauffant si nécessaire. Laisser refroidir, ajouter 5 ml d'une solution à 1,0 g/L de tosylchloramide sodique et 0,5 ml d'acide chlorhydrique 0,05 M, puis diluer avec de l'eau jusqu'à 25 ml. Agiter et laisser reposer 5 min. Diluer 1,0 ml de cette solution avec la phase mobile à 10 ml et injecter immédiatement.

Détermination de limite de quantification :1 µg/ml de Cyanocobalamine en phase mobile.

Solution échantillon a été préparé comme suit p 1 mg/ml de cobamine en phase mobile. Utiliser dans 1 h.

Identifiez les impuretés répertoriées dans le tableau et mesurez les réponses maximales.

Calculer le pourcentage d'impuretés individuelles dans la portion de cyanocobalamine prise

$$\text{Résultat} = (R_u/R_t) \times 100$$

R_u = réponse maximale de chaque impureté de la solution échantillon

R_t = somme de toutes les réponses maximales de la solution échantillon

Critères d'acceptation : Voir le tableau 9.

Tableau 9:Identifiez les impuretés

Nom	Temps de rétention relatif	Critères d'acceptation, NMT (%)
Cyanocobalamine	1.0	-
7β,8β-Lactocyanocobalamin	1.2	1.0
50-Carboxycyanocobalamin	1.4	0.5
34-Methylcyanocobalamin	1.5	2.0
32-Carboxycyanocobalamin	1.6	1.0
8-epi-Cyanocobalamin	2.5	1.0
Toute autre impureté non identifiée	-	0.5
Impuretés totales	-	3.0

Chapitre III

Résultats et discussion

Résultat

1. Formulation :

1.1 La préparation de COBAMINE de volume unitaire de 4ml :

Etape 1 :

Pour la quantité de NaCl on prend 6mg par 1ml pour la préparation 1(P1).

Et 9mg par ml pour la préparation 2(P2).

Etape 2 :

Dans le dossier pharmaceutique de cyanocobalamine fourni par le fournisseur, sa pureté est indiquée à 95,82 %. Cette pureté est prise en considération pour la nouvelle pesée.

Pour les 2 préparation on a 250 µg par 1ml :

250 µg ⟶ 95,82 %

260µg ⟶ 100 %

Donc pour 250ml :

260µg ⟶ 1 ml

65mg ⟶ 250ml

Etape 3 :

On mesure le pH d'un produit semi-fini et on obtient une valeur comprise entre 7 et 7,5. Pour ajuster le pH a une valeur de 7, nous utilisons une solution de HCL à 0,01M. Après plusieurs essais, nous avons ajouté prudemment un volume de 0,02 ml de HCL, ce qui a permis de fixer le pH dans une plage de 6,2 à 6,8.

Etape 5 :

Dans la lecture de UV visible nous avons trouvé les valeurs suivantes

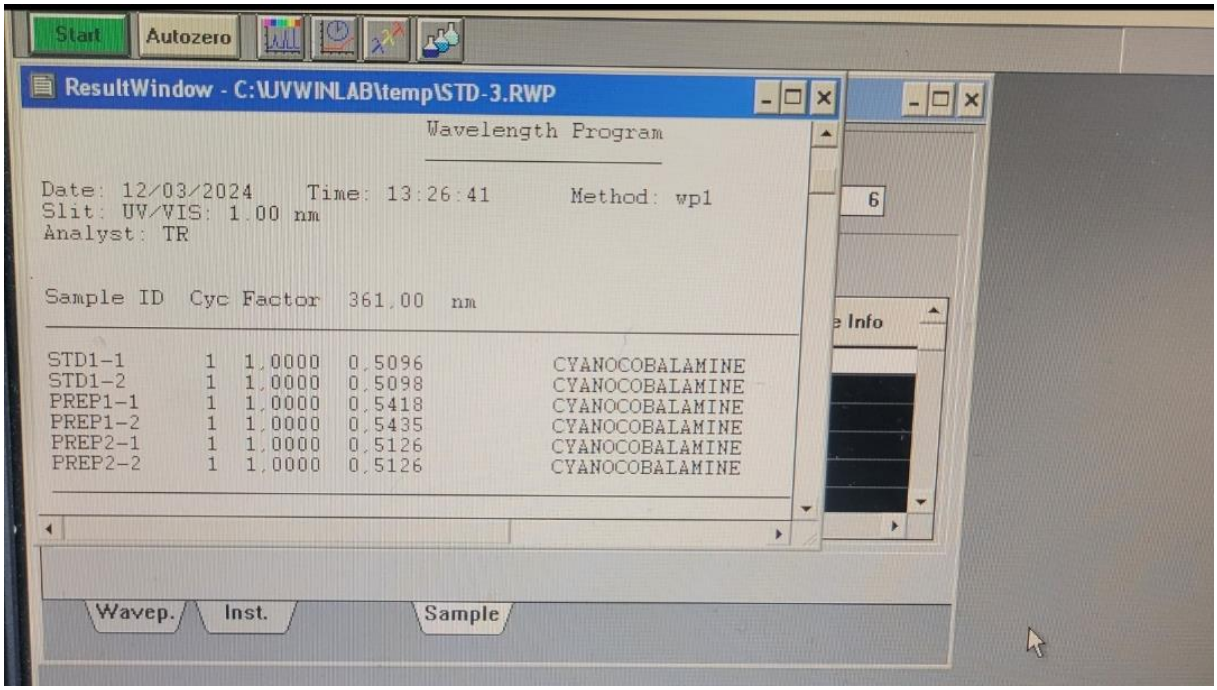


Figure 23:lecture dans UV visible

On fait 2 lectures pour chaque préparation nous avons pris la moyenne :

STD =0.5418

$P1_{0,6\%}$ =0,5097

$P2_{0,9\%}$ =0,5126

Le titre de les 2 préparation et selon USP

$$T = \frac{Aech}{Ast} \times \frac{Mst}{V} \times \frac{Vst}{Vd} \times \frac{Vech}{Vd} \times P$$

A_{ech}= Absorbance de la solution échantillon.

A_{st}= Absorbance de la solution standard.

T= Titre en cobalamine (%).

P= Puissance de standard.

m_{st} = la masse de standard.

V= volume de standard.

V_{st}= volume de dilution de standard.

V_d= volume de dilution.

V_{ech}= volume de dilution d'échantillon.

Préparation 1 :

$$0{,}2704 = \frac{0{,}5097}{0{,}5418} \times \frac{30}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{10}{100} \times 95{,}82$$

$$108{,}27 = \frac{0{,}2704}{0{,}25} \times 100$$

T= 107,69%

(95- 115) %

Préparation 2 :

$$0{,}271 = \frac{0{,}5126}{0{,}5418} \times \frac{30}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{10}{100} \times 95{,}82$$

$$108{,}79 = \frac{0{,}271}{0{,}25} \times 100$$

T= 108,79 %

Nous avons le titre pour les deux préparations, qui se situe dans l'intervalle de 95 à 115 % conformément à la pharmacopée européenne.

1.2 La préparation de la solution de cobamine de 2ml :

Etape 1 :

Pour la quantité de NaCl on prendre 9 mg par 1ml

Etape 2 :

Dans le dossier pharmaceutique de cyanocobalamine fourni par le fournisseur, sa pureté est indiquée à 95,82 %. Cette pureté est prise en considération pour la nouvelle pesée.

Etape 5 :

On fait 2 lectures pour chaque préparation nous avons pris la moyenne :

STD =0.5390

P1 =1,018

Préparation 1 :

$$0{,}5430 = \frac{1{,}018}{0{,}5390} \times \frac{30}{100} \times \frac{10}{100} \times \frac{10}{100} \times 95{,}82$$

$$108{,}6 = \frac{0{,}5430}{0{,}5} \times 100$$

T= 108,6 %

Nous avons le titre pour les deux préparations, qui se situe dans l'intervalle de 95 à 115 % conformément à la pharmacopée européenne.

1.3 Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps de 4ml :

Tableau 10:Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps 4ml

Laboratoire	Gerda	SAIDAL
pH	6,56	6,4
T	110,39 %	107,69%

1.4 Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps de 2ml :

Tableau 11:Comparaison entre notre médicament générique et les médicaments de princeps de 2ml

Laboratoire	ZENTIVA	SAIDAL
pH	5,9	6,4
T	109,9 %	108,6 %

Pour confirmer le résultat d'osmolarité, un échantillon a été envoyé à un laboratoire privé pour confirmer la valeur de l'osmolarité. Le résultat trouvé donne une valeur d'osmolarité égale 285 mOsms L -1, identique à la valeur de l'osmolarité trouvé par la modèl SVMr.

2. Control de qualité :

2.1 SPECIFICITE :

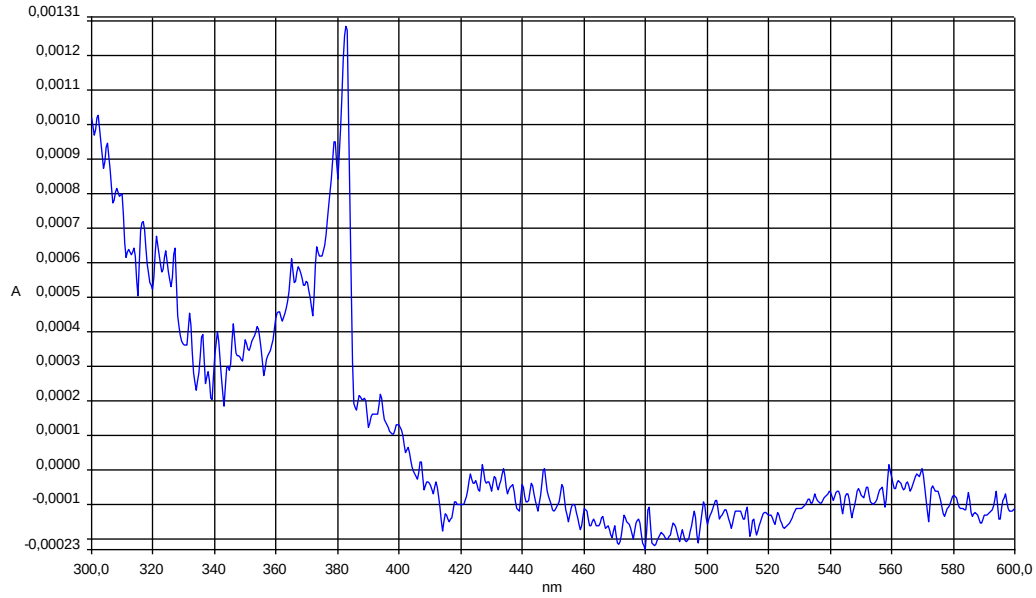


Figure 24:spectre UV-VISIBLE de la solution placébo.

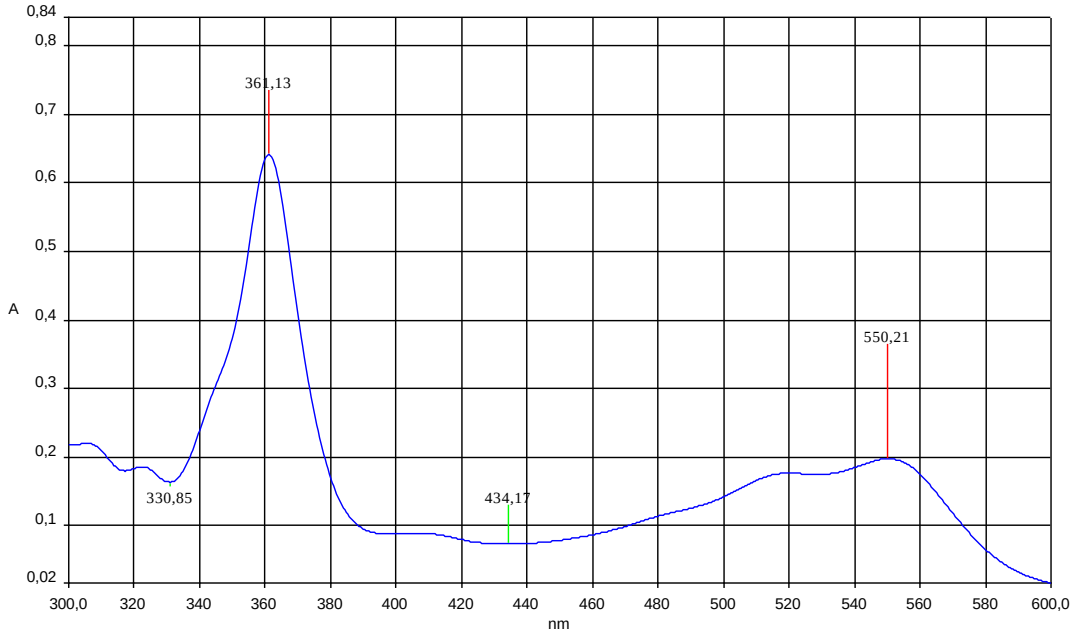


Figure 25:spectre UV-VISIBLE de la solution standard

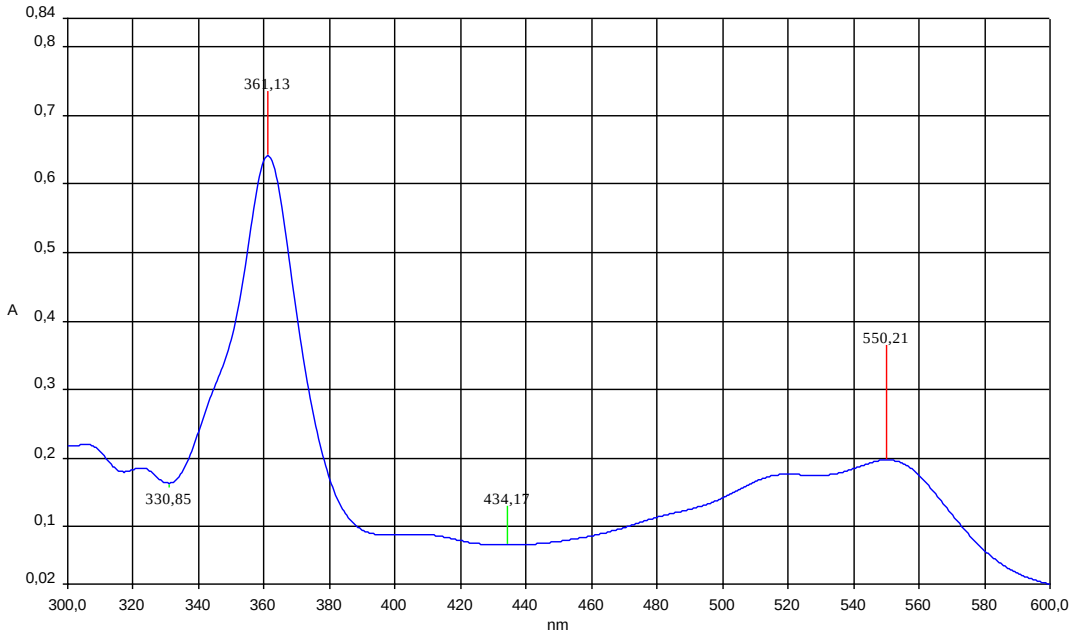


Figure 26:spectre UV-VISIBLE de la solution forme reconstituée (Solution échantillon).

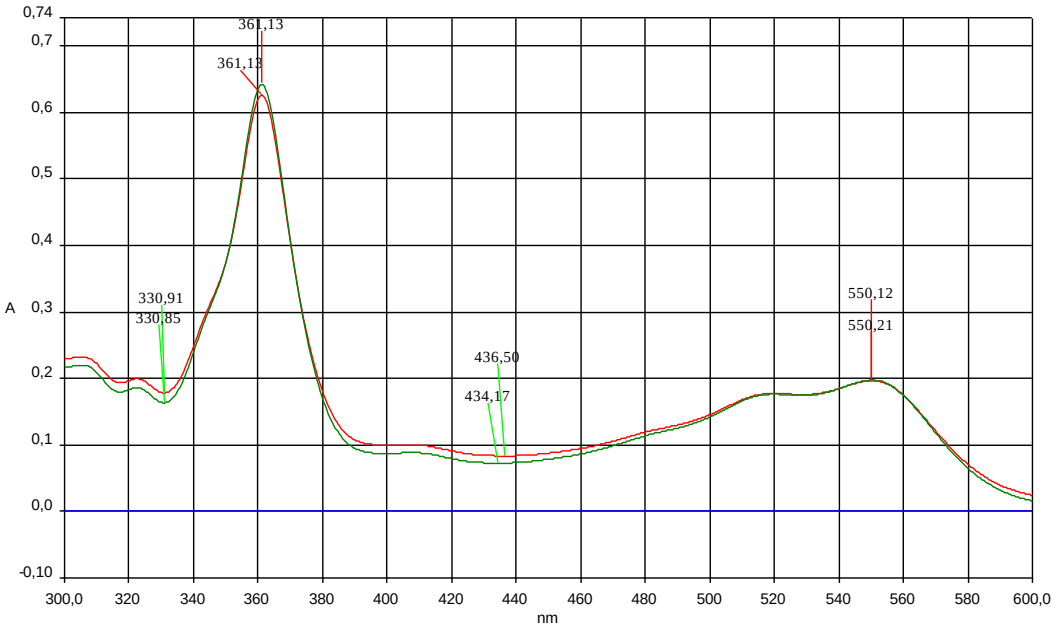


Figure 27:: graphe récapitulatif des spectres UV-VISIBLE des solutions préparés

Spectre UV-VISIBLE de la solution placébo.

Spectre UV-VISIBLE de la solution forme reconstituée.

Spectre UV-VISIBLE de la solution standard.

Tableau 12: Rapport de cobamine

Essais	Lectures	ABS a 361 nm	ABS a 550 nm	Moyen ABS a 361 nm	moyen ABS a 550 nm	rapport A361nm/A550NM
Sol ech essai (01)	lecture 1	0,6365	0,1951	0,6363	0,1951	3,26
	lecture 2	0,6359	0,1951			
	lecture 3	0,6366	0,1950			
Sol ech essai (02)	lecture 1	0,6305	0,1921	0,6308	0,1922	3,28
	lecture 2	0,6306	0,1922			
	lecture 3	0,6312	0,1922			
Sol ech essai (03)	lecture 1	0,6378	0,1962	0,6376	0,1961	3,25
	lecture 2	0,6376	0,1960			
	lecture 3	0,6375	0,1960			
Sol ech essai (04)	lecture 1	0,6331	0,1933	0,6325	0,1931	3,28
	lecture 2	0,6329	0,1932			
	lecture 3	0,6315	0,1927			
Sol ech essai (05)	lecture 1	0,6317	0,1932	0,6311	0,1932	3,27
	lecture 2	0,6308	0,1928			
	lecture 3	0,6307	0,1936			
Sol ech essai (06)	lecture 1	0,6340	0,1939	0,6343	0,1940	3,27
	lecture 2	0,6344	0,1941			
	lecture 3	0,6345	0,1941			
moyen M						3,27

Tableau 13: Rapport de placebo

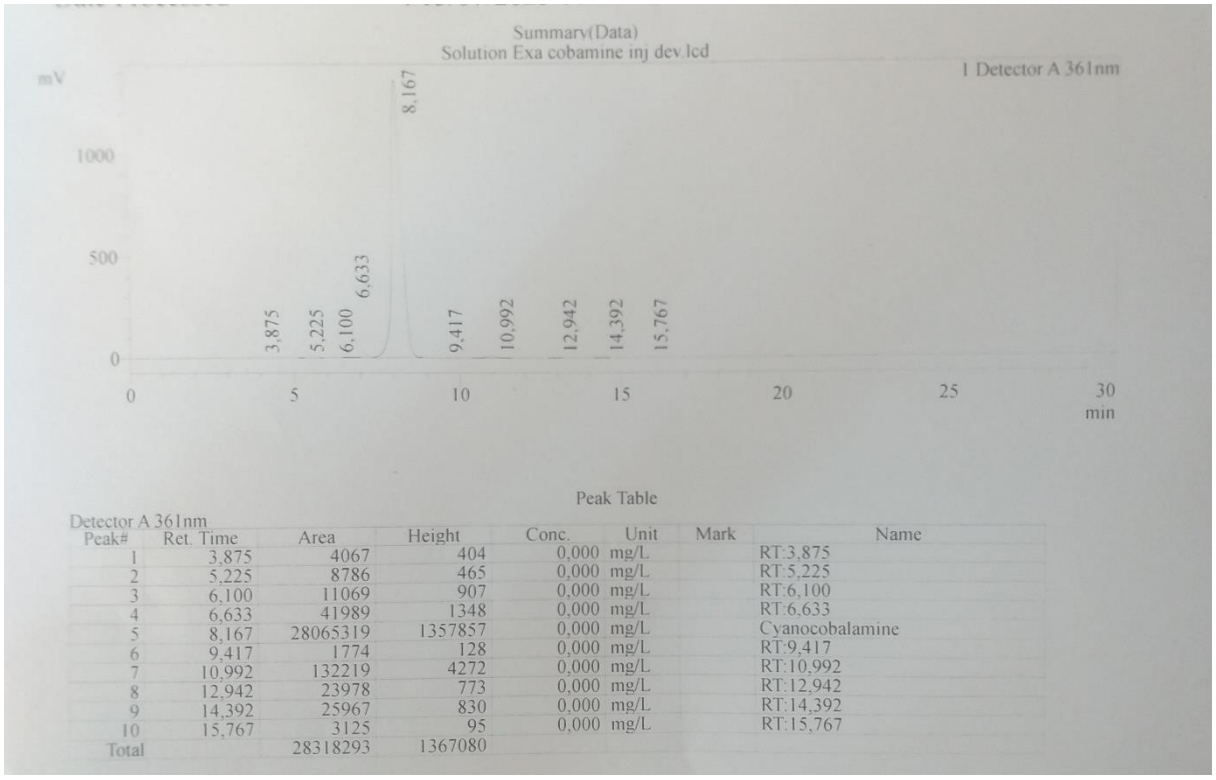
Essais	Lectures	ABS a 361 nm	ABS a 550 nm	Moyen ABS a 361 nm	Moyen ABS a 550 nm
Sol Placebo essai (01)	Lecture 1	0,0000	0,0000	0,0003	0,0000
	Lecture 2	0,0000	0,0000		
	Lecture 3	0,0001	0,0000		

INTEPPRETATION :

- Le spectre UV-VISIBLE de la solution placebo dans la bande (300 à 600) nm ne présente aucun maximum d'absorbance à 361nm et 550nm.
- Le spectre UV-VISIBLE de la solution dans la bande (300 à 600) nm présente deux maximums d'absorbance à 361nm et 550nm.
- Spectre UV-VISIBLE et maximums d'absorbances identiques à ceux obtenus avec la solution standard dans la bande (300 nm à 550 nm) et rapport A_{361}/A_{550} de la solution échantillon compris entre 3,15 et 3,40.

L'analyse des résultats de la spécificité du placebo montre que la méthode d'identification du principe actif cyanocobalamine dans le produit COBAMINE par spectrophotomètre d'absorption UV/VIS est spécifique.

2.2 Impuretés :



Peak Table

Detector A 361nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	3,875	4067	404	0,000	mg/L		RT:3,875
2	5,225	8786	465	0,000	mg/L		RT:5,225
3	6,100	11069	907	0,000	mg/L		RT:6,100
4	6,633	41989	1348	0,000	mg/L		RT:6,633
5	8,167	28065319	1357857	0,000	mg/L		Cyanocobalamine
6	9,417	1774	128	0,000	mg/L		RT:9,417
7	10,992	132219	4272	0,000	mg/L		RT:10,992
8	12,942	23978	773	0,000	mg/L		RT:12,942
9	14,392	25967	830	0,000	mg/L		RT:14,392
10	15,767	3125	95	0,000	mg/L		RT:15,767
Total		28318293	1367080				

Figure 28: Les spectre de cyanocobalamine

Normalisation des aires

On a déterminé le temps de rétention relative par la division de temps de rétention de tous les pics par le rets time de cyanocobalamine

Trr = tous les temps de rétention / le temps de rétention de cyanocobalamine

Après on a identifié les impuretés selon le Trr on comparaisse avec le tableau de USP, et on a ajouté les limites de chaque pic et les pics qui ne sont pas identifié, nous avons fixé la valeur de 0,5 comme valeur limite selon USP.

Et on a Calculer le pourcentage d'impuretés individuelles dans l'échantillon de cyanocobalamine prise selon la méthode de normalisation des aires

$$\text{Résultat} = (R_u/R_t) \times 100$$

R_u = réponse maximale de chaque impureté de la solution échantillon

R_t = somme de toutes les réponses maximales de la solution échantillon

Tableau 14: Des impuretés

Peak	Tr	Area	Tr relative	Identification	limite	calcule
1	3,875	4067	0,5	-	0,5	0,01
2	5,225	8786	0,6	-	0,5	0,03
3	6,1	11069	0,7	-	0,5	0,04
4	6,633	41989	0,8	-	0,5	0,15
5	8,167	28065319	1,0	Cyanocobalamine	-	98,76
6	9,417	1774	1,2	7β,8β-Lactocyanocobalamin	1	0,01
7	10,992	132219	1,3	-	0,5	0,47
8	12,942	23978	1,6	32-Carboxycyanocobalamin	1	0,08
9	14,392	25967	1,8	-	0,5	0,09
10	15,767	3125	1,9	-	0,5	0,01
TOTAL		28418293	0			100

En conclusion, le taux d'impuretés de notre produit qui est égale à 1,24 % est admissible, puis qu'il est nettement inférieur à 3% exigé par l'USP. Le test de ce médicament est donc validé.

Substances apparentées HPLC

Totale impuretés =1,24 <

Conclusion :

L'objectif de ce travail est de reformuler le médicament COBAMINE® (la vitamine B12) de la forme injectable 1000µg/1ml, à la forme buvable et injectable en deux volumes : 1000µg/4ml et 1000µg/2ml afin de répondre au besoin du marché algérien et conformément au marché mondial.

Pour déterminer la quantité du chlorure de sodium, la méthode de modélisation SVMr a été employée en se basant sur la base de données de la pharmacopée américaine. Cette approche s'est révélée efficace. Elle a permis de gagner du temps et a évité de réduire le nombre d'essais.

Une fois la quantité du chlorure de sodium déterminé, deux volumes de la nouvelle vitamine B12 ont été réalisés en suivant le protocole de formulation de COBAMINE appliqué par SAIDAL. Les valeurs obtenues pour le titre et le pH de cette nouvelle formule se situaient dans l'intervalle requise par la pharmacopée européenne. Aussi, ces valeurs étaient proches de ceux des princeps. L'issue de cette comparaison a été satisfaisante.

À la lumière des résultats obtenus par le protocole de validation, l'analyse de la spécificité du placebo et de la forme reconstituée, nous pouvons conclure que la méthode de dosage du principe actif « CYANOCOBALAMINE » dans le produit fini, sous forme de solution injectable et buvable dosée à 1000 µg/4 ml et 1000 µg/2 ml, est jugée spécifique.

Le taux d'impuretés de ce nouveau produit est acceptable puisqu'il est bien inférieur au seuil requis par la pharmacopée américaine. Par conséquent, le test de ce médicament est validé.

En conclusion, cette nouvelle forme d'administration **buvable** et injectable de la vitamine B12, offrant une autonomie aux patients, s'avère prometteuse. SAIDAL peut désormais commercialiser ce produit après avoir réalisé le test de stabilité et complété le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Annexes

Annexe 1 :

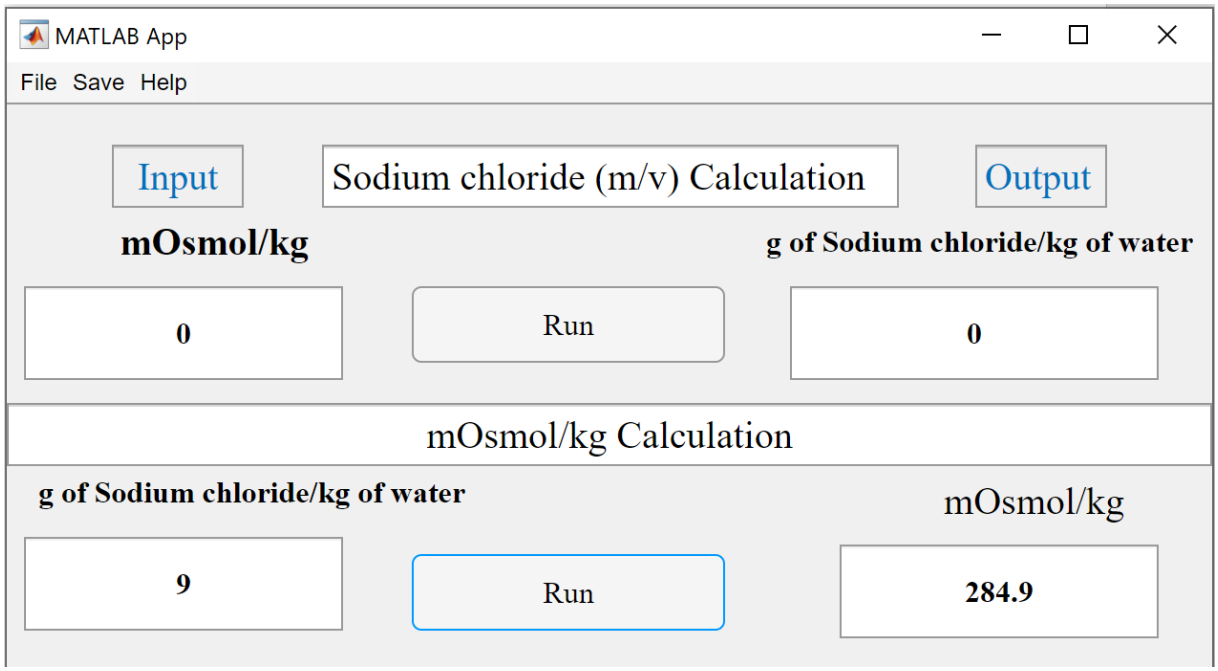
L'analyse statistique de chlorure de sodium calculé par l'équation de la courbe d'étalonnage.

g of Sodium chloride/kg of water	g of Sodium chloride/kg of water cal
1,53	2,163
3,098	3,731
4,683	5,299
6,278	6,867
7,88	8,435
9,487	10,003
11,1	11,571
12,71	13,140
14,33	14,708
15,94	16,276
17,56	17,844
19,18	19,412
20,8	20,980
22,41	22,548
24,03	24,116
25,65	25,684
27,27	27,252
28,89	28,820
30,5	30,388
32,12	31,957
35,35	35,093
38,57	38,229
41,79	41,365
45	44,501
48,2	47,637
51,39	50,773
54,58	53,910
57,76	57,046
60,92	60,182
64,08	63,318
67,23	66,454
70,36	69,590
73,48	72,727
76,59	75,863
79,69	78,999
82,78	82,135
85,85	85,271
88,91	88,407
91,95	91,544

94,98	94,680
98	97,816
101	100,952
103,99	104,088
106,96	107,224
109,92	110,361
112,86	113,497
115,79	116,633
118,7	119,769
121,6	122,905
124,48	126,041

Annexe 2 :

Exemple de calcul de l'osmolarité en fonction la quantité de chlorure de sodium



Références :

[1] "Agius, 1989; Naumann et coll., 1996; Sargent et Kirk, 1988; Teichman, Fallon et Brandt-Rauf, 1988).".

[2] "Écrit par Paul-Étienne BARRAL , Encyclopædia Universalis , Hélène MOYSE , Jean-Yves NAU , Michel PARIS et René Raymond PARIS".

[3] "Grassier J et HAZIZ C-M, 2000. Biologie, nutrition, alimentation. Science médicosociale. Edition Masson, Paris p.370.".

[4] "https://fr.scribd.com/document/423092152/cv".

[5] Gaignault, "Gaignault (G.-A.). 1982, Principe de la recherche du médicament, Edition Masson, Paris, pp : 75.".

[6] "https://fr.scribd.com/document/423092152/cv".

[7] "https://www.studocu.com/row/document/universite-mouloud-maameri-de-tizi-ouzou/pharmacologie/lecture-notes/cour-le-medicament-generalites/3017927/view [12].https://fr.scribd.com/document/423092152/cv".

[8] "Le Hir A, 2001, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments8ème Edition Masson, Paris. P.253-260".

[9] Youcef Ettoumi Kh, " Youcef Ettoumi Kh,2 eme A Master GP pharmaceutique Pharmacie /Forme liquide Ampoules+injectables !!galénique ," *2 eme A Master GP pharmaceutique Pharmacie galénique* .

[10] "CHRISTEN I .(1987).Formulation et présentation en ampoules d'une solution buvable de Morphine.ThèsePrésentée pour obtenir le grade de : Docteur en pharmacie. Faculté de médecine.L'université scientifique technologique et médicale.".

[11] "ANGOUD Hayet, MERSELLAB Sabrina, soutenue : 2015, « Contrôle Physico-chimique, Microbiologique et Toxicologique d'une solution injectable Clofenal 75mg/3ml, mémoire de master, Analyses biologiques et biochimiques, université de Djilali BOUNAMA.".

[12] "https://www.studocu.com/row/document/universite-mouloud-maameri-de-tizi-ouzou/pharmacologie/lecture-notes/cour-le-medicament-generalites/3017927/view".

[13] " Code de la santé publique.2005. 19ème édition. Paris. Edition Dalloz.".

[14] "Dinu, M., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Sofi, F. (2016). Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 57(17), 3640–3649. doi:10.1080/10408398.2016.1138447".

[15] “Nef C, Leblanc C, Leblanc C, Garnier M. Métabolisme et interactions bactériennes en lien avec la vitamine B12 chez la microalgue haptophyte Tisochrysis lutea. Published online 2019.”.

[16] “Pereira, J., Simões, M., & Silva, J. L. (2019). Microalgal assimilation of vitamin B12 toward the production of a superfood. Journal of Food Biochemistry, e12911. doi:10.1111/jfbc.12911”.

[17] “Degnan, P. H., Taga, M. E., & Goodman, A. L. (2014). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. Cell Metabolism, 20(5), 769–778. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.002”.

[18] Laboratoire LESCUYER, “https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/top-aliments-riches-en-vitamine-b12”.

[19]. “LE MANUEL MSD VERSION POUR LE GRAND PUBLIC”.

[20] “la notice de GERDA - VITAMINE B12”.

[21] “https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q2r1-fra.pdf”.

[22] “https://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/hyperosmolarite_sfar99.pdf”.

[23] “https://www.metropack.fr/normes/ich/etude-de-stabilite-selon-la-norme-ich ”.

[24] “file:///C:/Users/ADMIN/Downloads/cyanocobalamin%20(1).html”.