

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*



**Université 8 Mai 1945 Guelma**

**Faculté des Sciences et de la Technologie**

**Département de Génie des Procédés**

**Filière : Génie des Procédés**

**Spécialité : Génie chimique**

**Mémoire de projet de fin d'Etudes**

**2<sup>ème</sup> Année Master**

***Etude comparative et élaboration de deux nouvelles formulations de vitamines B1 B6 à base de cellulose cristalline.***

**Présenté par :**

**NEILI Romaissa & REKKAB Hana**

**Sous la direction de :**

**Pr. BOUAKKAZ Samia**

**Co-encadreur : Dr.BENAYAHOUM ALI**

**JUIN 2024**

## *Dédicace*

*Pour chaque début il y a une fin, et ce que est beau dans toute fin c'est la réussite  
et l'atteinte du but.*

*C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie le fruit de ce modeste travail  
comme un geste de gratitude :*

*A tous ceux qui m'ont supporté, encouragé et soutenu.*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de  
l'enseignement supérieur*

*A mon très cher père LYAMIN*

*L'homme de ma vie, mon exemple éternel, l'école de mon enfance, mon soutien moral et  
source de joie et de bonheur, Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour  
mon éducation et ma formation*

*A mon très chère mère ZHAIRA*

*La lumière de mes jours, le symbole de tendresse, la source de mes efforts et la flamme de  
mon cœur. Mercie maman a tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils.*

*A mon soutien dans la vie et la source de ma force et de mon bonheur LOUEY*

*A ma belle sœur MALAK*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi*

*A mes frères AZDINE et MOUHAMED*

*A mon cher binôme REKKB HANA*

*Je n'oublie pas mes amies*

*SHAHLA, DJIHENE, ZINEB, ABIR, KHAWLA ,AMIRA*

*Et aussi mes collègues de la promotion 2024/ 2025.*

*NAILI ROMAISSA*

# **Dédicace**

*Enfin ; me voici à la fin du cursus de mes études supérieures avec de dieu tout puissant et miséricordieux de mes parents.*

*Je dédie ce modeste travail aux membres les plus proches de ma famille :*

*A mes très chers parents vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et respect que*

*J'ai toujours en pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et bien-être, ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A mes frères*

**Wail Dhiaa El din      et      Abd El Moumen**

*A mon adorable binôme*

**Romaissa**

*A tous mes amies plus particulièrement*

**Dounia                      ,                      Chaima                      ,                      zineb**

**HANA ....**

## *Remerciement*

*En premier lieu, nous tenons à remercier ALLAh, notre créateur, pour m'avoir donné la force pour accomplir ce modeste travail. Présenté dans ce mémoire de fin d'études pour l'obtention du de MASTER 2 option Génie Chimique.*

*Nous tenons à remercier en premier lieu notre promotrice Pr. BOUAKKEZ SAMIA, pour tous les efforts qu'elle a consisté tout au long de l'élaboration de ce travail, ses encouragements et ses précieux conseils.*

*Nous remercions également Mr. BENAYAHOU. Ali pour son appui et son soutien.*

*Nous présentons nos remerciements le plus distingués à Mme ALISITA Wafa, le chef service de contrôle de qualité de l'unité de SAIDAL Annaba, qui nous a donné son aide son appui.*

*Nos remerciements vont également aux membres de jury.*

*En fin, nos remerciements vont à tous nos amis et collègues du département Génie des procédés et de la faculté des sciences et technologie de l'université de Guelma.*

## **Résumé :**

La fabrication industrielle des comprimés est une opération simple dans la forme mais assez complexe dans sa mise en œuvre ; les excipients et les principes actifs sont mélangés, puis granulés afin d'améliorer l'écoulement. L'étape de la granulation est préconisée pour les composés ne pouvant être compressés directement, en vue de subir un traitement via compression. Durant ces opérations plusieurs problèmes peuvent survenir. Notre choix a été porté sur un médicament générique, à savoir la *Neurovit*<sup>®</sup>250mg-250mg.

Le but de ce travail est d'effectuer une étude comparative des analyses physiques et physicochimiques de différentes marques industrielles de vitamines B1 B6 nationalement commercialisées et élaboration de deux nouvelles formulations à base de cellulose.

**Mots clés :** *Neurovit*<sup>®</sup>, granulation humide, compression, PVP K 90, cellulose, gomme arabique.

## **Abstract :**

The industrial manufacture of tablets is a simple operation in form but quite complex in its implementation; the excipients and active ingredients are mixed, then granulated to improve flow. The granulation step is recommended for compounds that cannot be compressed directly, with a view to undergoing treatment via compression. During these operations several problems may arise. We chose a generic medication, namely *Neurovit*<sup>®</sup>250mg-250mg.

The aim of this work is to carry out a comparative study of the physical and physicochemical analyzes of different industrial brands of vitamins B1 B6 nationally marketed and development of two new formulations based on cellulose.

**Key words:** *Neurovit*<sup>®</sup>, wet granulation, compression, PVP K 90, cellulose, gum arabic.

## **ملخص :**

عملية بسيطة من حيث الشكل ولكنها معقدة للغاية؛ يتم خلط السواغات النشطة الصيدلانية للأدوية

والمكونات النشطة، ثم تحبيها للحبيبات الناعمة. يوصى بخطوة التحبيب للمركبات التي يمكن ضغطها مباشرة، بهدف الخضوع للمعالجة عن طريق الضغط. خلال هذه العمليات يُدعى العيوب من المشاكل. لؤد اخترنا دواءً عامًّا، وهو

نورنيت<sup>®</sup> 250مغ - 250مغ.

الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة مقارنة للعمليات التحبيبات والكيمياء الفيزيائية لمختلف العلاجات التجارية الصيدلانية للتأكد من أن ب1 ب6 المصنوعة على المستوى الوطني وتطوّر تركيبات جديدة من عدمان على السيلولوز.

**الكلمات المفتاحية :** نورنيت<sup>®</sup>، التحبيب الرطب، الضغط، PVP K90، السيلولوز، الصمغ العربي.

Dédicace	
Remerciements	
Résumé	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iv
Liste des abréviations	vi
Introduction générale	01

## **Chapitre I : Introduction de l'industrie pharmaceutique et du groupe SAIDAL**

I.1. Introduction	03
I.2. Présentation de l'industrie pharmaceutique et de l'entreprise SAIDAL	03
I.2.1. L'industrie pharmaceutique	03
I.2.1.1. L'évaluation pharmaceutique	04
I.2.1.2. L'industrie pharmaceutique mondiale	04
I.2.1.3. L'industrie pharmaceutique en Algérie	05
I.2.1.4. Les principaux investisseurs	06
I.2.2. Historique du group SAIDAL	06
I.2.2.1. Historique et origine du group SAIDAL	06
I.2.2.2. Organisation du group SAIDAL	07
I.2.2.2.1. La direction générale du groupe SAIDAL	07
I.2.2.2.2. Les sites de production	08
I.2.3. Site de production Annaba	09
I.2.3.1. Les sections d'unité SAIDAL Annaba	10
I.2.3.2. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL Annaba	13
Références bibliographiques	14

## **Chapitre II : Généralité sur les médicaments**

II.1. Introduction	15
II.2. Les médicaments	15

II.2.1. Définition	15
II.2.2. L'origine des médicaments	15
II.2.2.1. Médicaments d'origine végétale	15
II.2.2.2. Médicaments d'origine animale	16
II.2.2.3. Médicaments d'origine microbiologique	16
II.2.2.4. Médicaments d'origine minérale	16
II.2.2.5. Médicaments d'origine synthétique	16
II.2.2.6. Médicaments d'origine biotechnologique	16
II.2.3. Dénomination des médicaments	16
II.2.3.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)	16
II.2.3.2. Nom commercial	17
II.2.3.3. Nom chimique	17
II.2.4. Types des médicaments	17
II.2.4.1 Médicament original	17
II.2.4.2. Un médicament générique	17
II.2.5. Composition des médicaments	18
II.2.5.1. principe actif PA	18
II.2.5.2. Excipients (Adjuvants)	18
II.2.6. Les formes galéniques des médicaments	19
II.2.6.1. Les formes solides (sèches)	20
II.2.6.2. Les formes liquides	20
II.2.6.3. Formes semi-solides	21
II.2.7. Voies d'administration des médicaments	21
II.3. Les comprimés	22
II.3.1. Définition	22
II.3.2. Types de comprimés	22
II.3.3. Avantages et inconvénients des comprimés	23
II.3.4. Processus de fabrication	24
II.3.4.1. Différentes étapes de fabrication	24
II.3.4.1.1. Le mélange des poudres	24
II.3.4.1.2. La granulation	25
II.3.4.1.3. Le séchage	26
II.3.4.1.4. La compression	26
II.3.4.1.5. Compression à l'aide de Presse alternative	27

II.3.4.1.6. Conditionnement	27
II.3.4.1.7. Qualité d'un médicament	28
Références bibliographiques	29

### **Chapitre III : Présentation et procédé de fabrication de *Neurovit*<sup>®</sup>**

III.1. Introduction	30
III.2. Etude sur <i>Neurovit</i> <sup>®</sup>	30
III.2.1. Définition de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup>	30
III.2.2. La composition de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup>	30
III.2.2.1. Principes actifs	30
III.2.2.2. Les Excipients	31
III.3. Présentation de la formulation de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup>	31
III.3.1. Les Principes actifs	31
III.3.1.1. Chlorhydrate de Thiamine (vitamine B1)	31
III.3.1.2. Chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6)	32
III.3.2. Les excipients	33
III.3.2.1. Polyvinylpyrrolidone K90 (PVP K90)	33
III.3.2.2. Stéarate de magnésium	33
III.3.2.3. Talc	34
III.3.2.4. Alcool Ethylique	34
III.3.2.5. La cellulose	34
III.3.2.6. La gomme Arabique	35
III.4. Procédé industriel de fabrication de la <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> à SAIDAL Annaba	36
III.4.1. Matériel industriel utilisé	37
III.4.2. Les étapes de fabrication	38
III.4.2.1. Etape 0 : Préparation du matériau et des matières premières	38
III.4.2.2. Etape 1 : Le mélange	39
III.4.2.3. Etape 2 : Séchage	40
III.4.2.4. Etape 3 : Calibrage	40
III.4.2.5. Etape 4 : Lubrification	41

III.4.2.6. Etape 5 : La compression	41
III.4.2.7. Etape 6 : Conditionnement	42
Références bibliographiques	43

## Chapitre IV : Elaboration de deux nouvelles formulations de Neurovit<sup>®</sup>

IV.1. Introduction	45
IV.2. préparation des échantillons de nouvelles formulation de vitamine B1 B6 à l'échelle laboratoire.	46
IV.2.1. Préparation des échantillons de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> avec Cellulose (B1 B6 C)	46
IV.2.2. Préparation des échantillons avec cellulose et Gomme Arabique (B1 B6 CGA)	48
IV.3. Les analyses physiques	50
IV.3.1. Taux d'humidité des grains	50
IV.3.1.1. Le but	50
IV.3.1.2. Appareillage	50
IV.3.1.3. Mode opératoire	50
IV.3.2. Dureté et dimensions (épaisseur et diamètre)	51
IV.3.2.1. Le but	51
IV.3.2.2. Appareillage	51
IV.3.2.3. Mode opératoire	51
IV.3.3. Poids moyen	52
IV.3.3.1. Le but	52
IV.3.3.2. Appareillage	52
IV.3.3.3. Mode opératoire	52
IV.3.4. Uniformité de masse	52
IV.3.4.1. Définition	52
IV.3.4.2. Le but	52
IV.3.4.3. Mode opératoire	53
IV.3.5. Friabilité des comprimés	53
IV.3.5.1. Définition	53
IV.3.5.2. Le but	53
IV.3.5.3. Appareillage	53
IV.3.5.4. Mode opératoire	53

IV.3.6. Détermination du délitement (essai de désagrégation)	54
IV.3.6.1. Définition	54
IV.3.6.2. Le but	54
IV.3.6.3. Appareillage	54
IV.3.6.4. Mode opératoire	54
IV.4. Les analyses physicochimiques	55
VI.4.1. Test de dissolution	55
IV.4.1.1. Définition	55
IV.4.1.2. Le but	55
IV.4.1.3. Appareillage	55
IV.4.1.4. Mode opératoire	55
IV.4.2. Essai de Dosage des principes actifs de <i>Neurovit</i> ® par HPLC	57
IV.4.2.1. Définition de HPLC	57
IV.4.2.2. Le but	57
IV.4.2.3. Appareillage	58
IV.4.2.4. Mode opératoire	58
Références bibliographiques	61

## Chapitre V : Résultats et Discussion

V. 1. Introduction	62
V.2. Résultat du Contrôle physique des différentes vitamines B1 B6 étudiées	63
V.2.1. Test du taux d'humidité	63
V.2.2. Test de Dureté	63
V.2.3. Dimensions des Comprimés	64
V.2.4. Poids moyen	65
V.2.5. Uniformité de masse	66
V.2.6. Test de Friabilité	68
V.2.7. Test de Délitement ( Désagrégation)	69
V.3. Résultat du Contrôle physicochimique des différentes vitamines B1 B6 étudiées	70
V.3.1. Test de dissolution	70
V.3.1.1. Test pour solution standard	70
V.3.1.2. Test de dissolution des différents médicaments étudiés	71
V.3.2. Teste de dosage	77
V.3.2.1. Test pour dosage standard	77

## Liste des matières

V.3.2.2. Test d'identification et dosage des principes actifs par HPLC	77
Conclusion général	83
Références bibliographiques	84
Annexe A	I
Annexe B	VIII
Annexe C	X

## **Liste des figures**

<b>Figure I.1</b> : L'organigramme de l'unité SAIDAL Annaba.	10
<b>Figure I.2</b> : Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL.	13
<b>Figure II.1</b> : Mise en forme d'un médicament.	20
<b>Figure II.2</b> : Les différentes formes des médicaments.	20
<b>Figure II.3</b> : Différentes possibilités de fabrication des comprimés.	25
<b>Figure II.4</b> : Compression à l'aide d'une presse alternative.	26
<b>Figure III.1</b> : Le produit médical <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	30
<b>Figure III.2</b> : Structure chimique de la vitamine B1 (Thiamine).	32
<b>Figure III.3</b> : Structure de la vitamine B6.	33
<b>Figure III.4</b> : Stéarate de magnésium.	34
<b>Figure III.5</b> : Structure chimique de cellulose.	35
<b>Figure III.6</b> : Cellulose microcristalline.	35
<b>Figure III.7</b> : Gomme Arabique (GA).	36
<b>Figure III.8</b> : Structure de la gomme arabique.	36
<b>Figure III.9</b> : Schéma de fabrication du comprimé <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	37
<b>Figure III.10</b> : Solution liante dans un fut en inox.	39
<b>Figure III.11</b> : Préparation du mélange à sec dans la Collette.	39
<b>Figure III.12</b> : Séchage du granulat dans l'étuve OLSA.	40
<b>Figure III.13</b> : Calibreur oscillant FREWITT et Grilles d'ouverture de maille de 1,5mm.	41
<b>Figure III.14</b> : Dessiccateur utilisé au cours du contrôle.	41
<b>Figure III.15</b> : Compromise rotative KILIAN RTS/KILIAN RT 32.	42
<b>Figure IV.1</b> : La balance de pesée.	46
<b>Figure IV.2</b> : L'étuve utilisée dans notre étude.	47
<b>Figure IV.3</b> : Tamis.	47
<b>Figure IV.4</b> : La machine de compression du granulat en comprimés.	48
<b>Figure IV.5</b> : Comprimés avec GA.	50
<b>Figures IV.6</b> : Dessiccateur SARTORIUS.	50

<b>Figure IV.7 :</b> Duromètre ERWEKA.	51
<b>Figure IV.8:</b> Balance électronique.	52
<b>Figure IV.9 :</b> Friabilimètre ERWEKA.	53
<b>Figure IV.10 :</b> Déliter ERWEKA.	54
<b>Figure IV.11 :</b> Dissolu-test SOTAX.	55
<b>Figure IV.12 :</b> Appareille de HPLC (Water Alliance 2695).	58
<b>Figure IV.13 :</b> Echantillons à analyser par HPLC.	59
<b>Figure V.1 :</b> Différentes marques de vitamines B1 B6 étudiées : (a) <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> ; (b) Apirovit <sup>®</sup> B ; (c) Vitamine B1B6 <sub>BGL</sub> ; (d) Vitamines B1B6 Bayer.	62
<b>Figure V.2 :</b> Chromatogramme des standards pour <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> , Apirovit <sup>®</sup> B, Vitamine B1 B6 <sub>BGL</sub> , B1 B6 C et B1 B6CGA à 280 nm.	70
<b>Figure V.3 :</b> Chromatogramme à 280 nm des standards pour Vitamines B1 B6 Bayer.	70
<b>Figure V.4 :</b> Chromatogramme du test de dissolution de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	73
<b>Figure V.5 :</b> Chromatogramme du test de dissolution de l'Apirovit <sup>®</sup> B.	73
<b>Figure V.6 :</b> Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 <sub>BGL</sub> .	74
<b>Figure V.7 :</b> Chromatogramme du test de dissolution de Vitamines B1 B6 Bayer.	74
<b>Figure V.8 :</b> Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 C.	75
<b>Figure V.9 :</b> Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 CGA.	75
<b>Figure V.10 :</b> Chromatogramme HPLC à 280nm des standards pour dosage de : <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> , Apirovit <sup>®</sup> B, Vitamine B1 B6 <sub>BGL</sub> , B1 B6 C et B1 B6CGA.	77
<b>Figure V.11 :</b> Chromatogramme de dosage de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	79
<b>Figure V.12 :</b> Chromatogramme de dosage de l'Apirovit <sup>®</sup> B.	79
<b>Figure V.13 :</b> Chromatogramme de dosage de Vitamine B1 B6 <sub>BGL</sub> .	80
<b>Figure V.14 :</b> Chromatogramme de dosage de Vitamines B1 B6 Bayer.	80
<b>Figure V.15 :</b> Chromatogramme de dosage de B1 B6 C.	81
<b>Figure V.16 :</b> Chromatogramme de dosage de B1B 6 CGA.	81

### **Liste des tableaux**

<b>Tableau I.1</b> : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017.	05
<b>Tableau I.2</b> : Les comprimés produits par le site de production Annaba.	09
<b>Tableau II.1</b> :Types des médicaments génériques.	17
<b>Tableau II.2</b> : Voies et formes d'administration des médicaments.	21
<b>Tableau II.3</b> : Avantages et inconvénients des comprimés.	23
<b>Tableau III.1</b> : Principes actifs de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	31
<b>Tableau III.2</b> : Excipients de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	31
<b>Tableau III.3</b> : Matériel utilisé pendant la fabrication de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	38
<b>Tableau III.4</b> : Les quantités des matières premières pour un N° de lot 2983.	38
<b>Tableau IV.1</b> : Les quantités des matières premières.	46
<b>Tableau IV.2</b> : Les quantités des matières premières.	48
<b>Tableau V.1</b> : Taux d'humidité des Vitamines B1 B6 étudiées.	63
<b>Tableau V.2</b> : Dureté des comprimés des différents types de vitamines étudiées.	64
<b>Tableau V.3</b> : Dimensions de chaque type de médicament.	64
<b>Tableau V.4</b> : Le poids moyen des comprimés.	65
<b>Tableau V.5</b> : Pesée des comprimés de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> .	66
<b>Tableau V.6</b> : Pesée des comprimés d'Apirovit <sup>®</sup> B.	67
<b>Tableau V.7</b> : Pesée des comprimés de vitamine B1B6 BGL.	67
<b>Tableau V.8</b> : Pesée des comprimés de vitamines B1 B6 Bayer.	68
<b>Tableau V.9</b> : Perte de masse des 10 Comprimés de <i>Neurovit</i> <sup>®</sup> , Apirovit <sup>®</sup> B, Vitamine B1 B6 Vitamines B1 B6 Bayer, B1 B6 C et B1 B6 CGA.	69
<b>Tableau V. 10</b> : Résultats du test de délitement.	69
<b>Tableau V.11</b> : Les résultats de pourcentages de dissolutions des vitamines	71

d'un déchantillons de *Neurovit*<sup>®</sup>.

**Tableau V.12 :** Les résultats de pourcentages de dissolution de vitamines B6 72

d'un échantillon de *Neurovit*<sup>®</sup>.

**Tableau V.13 :** Pourcentages de B1 et B6 dissous pour les six comprimés de 76  
chaque médicament au cours du test de dissolution.

**Tableau V.14 :** Résultats de dosage de B1 et B6 de la *Neurovit*<sup>®</sup>. 78

**Tableau V.15 :** Résultats de dosage des différents types de médicaments. 82

**Liste des abréviations**

<b>PA</b>	Principe Actif
<b>®</b>	Registered mark (Une marque déposée ou marque enregistrée)
<b>API</b>	Algérien Pharmaceutical Institute
<b>IMS</b>	Ischémie Myocardique Silencieuse
<b>PFH</b>	Probabilité moyenne de défaillance par heure
<b>MDS</b>	Merck Sharp & Dohme.
<b>UNOP</b>	Union Nationale des Opérateurs de Pharmacie
<b>DA</b>	Dinar Algérien
<b>USD</b>	United States Dollar
<b>SNIC</b>	Société Nationale des Industries Chimiques
<b>ALN</b>	Armée de Libération Nationale
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>NC</b>	Non Communiqué
<b>CPS</b>	Code de la Santé Publique
<b>Ph</b>	Potentiel d'Hydrogène
<b>Cp</b>	Comprimés
<b>G</b>	Gramme
<b>L</b>	Litre
<b>ORL</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>TPP</b>	Thrombophlébite profonde.
<b>ATP</b>	Adénosine - Triphosphate
<b>PVP</b>	Polyvinyle Polyvidone
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer
<b>PN</b>	Pyridoxine
<b>PL</b>	Pyridoxal
<b>PM</b>	Pyridoxamine
<b>Tr</b>	Toure
<b>GA</b>	Gomme Arabique
<b>C</b>	Cellulose
<b>ARTAC</b>	Association pour la Recherche Thérapeutique Anticancéreuse

<b>Hm</b>	Humidité massique
<b>HPLC</b>	Chromatographie Liquide Haute performance
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>Kp</b>	Kilo pascal

# *Introduction générale*

### Introduction Générale

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises qui découvrent, développent, fabriquent et commercialisent des médicaments pour la santé humaine et animale. C'est l'une des industries économiques les plus importantes au monde.

L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cependant le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en pleine croissance et sur lequel il ne peut être mis qu'après avoir obtenu l'aval des autorités sanitaires.

En effet, 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.

La fabrication des médicaments est constituée par l'ensemble des opérations qui, à partir des matières premières diverses, substances actives (PA) et adjuvantes ou excipients, aboutissent à une préparation pharmaceutique exactement conforme à sa formule, efficace, sûre et fiable. Parmi les excipients, on cite la cellulose, un polymère présent dans la majorité des aliments que nous mangeons. La cellulose joue un rôle très important dans le maintien du bien-être du système digestif en faisant circuler plus rapidement les aliments dans le tube digestif, de plus, ça rassasie. Les fibres présentes dans cette matière soutiennent les processus métaboliques et la détoxification naturelle de l'organisme.

En Algérie, le domaine de fabrication et de contrôle qualité des médicaments a connu un développement remarquable, sachant que ce contrôle exige des laboratoires bien équipés et qui répondent aux normes internationales. Le contrôle de qualité de ces médicaments s'exerce à tous les stades, sur les matières premières, sur le produit au cours de la fabrication, et sur le produit fini.

Dans ce contexte nous nous sommes intéressées d'accomplir ce travail qui a été réalisé lors de notre stage de fin d'étude au laboratoire de contrôle de qualité du groupe SAIDAL, unité de production Annaba. Le but visé par ce travail était de :

- Réaliser un suivi de fabrication d'un médicament antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B (*Neurovit*<sup>®</sup> 250mg-250mg) sous forme sèche (comprimé),
- Faire une étude comparative des analyses physiques et physicochimiques de cette vitamine fabriquée par plusieurs entreprises pharmaceutiques nationales et étrangères.
- Etendre cette étude, dans une étape avancée, à l'élaboration à l'échelle laboratoire de deux nouvelles formulations de vitamine B1 B6 (B1B6 C, B1B6 CGA) exemptes d'excipients de synthèse et à la comparaison de leurs propriétés avec celles des marques pharmaceutiques industrielles commercialisées.

Pour la réalisation de ces différents travaux, on s'est focalisé sur les marques de ce médicament disponibles dans le marché Algérien : *Neurovit*<sup>®</sup> 250mg-250mg fabriquée par le Groupe SAIDAL, *Apirovit*<sup>®</sup>B 250mg-250mg fabriquée par les **laboratoires API**, la vitamine B1 B6<sub>BGL</sub> 250mg-250mg fabriquée par les laboratoires BIOGALENIC PHARMA et enfin VitamineS B1B6 Bayer fabriquée par un laboratoire étranger Bayer, groupe VIDAL.

Le mémoire résultant de cette étude, en outre de l'introduction et de la conclusion, est divisé en cinq chapitres :

- Le chapitre I : Dans ce chapitre, nous avons présenté le Groupe Industriel SAIDAL Annaba.
- Le chapitre II : Ce chapitre est consacré à des informations générales sur les médicaments, mettant en évidence leurs différents types, formes, ainsi que la manière dont ils sont fabriqués.
- Le chapitre III : Ce chapitre est un compromis entre une étude théorique effectuée sur les composantes et les caractéristiques de *Neurovit*<sup>®</sup>, produit pharmaceutique fabriqué à SAIDAL Annaba, et une étude expérimentale consistant au suivi du procédé industriel de fabrication de ce médicament au niveau de cette entreprise.
- Le chapitre VI : Dans le quatrième chapitre, nous avons exposé les différents appareils et méthodes utilisés dans les analyses physiques et physicochimiques effectuées sur les échantillons étudiés dans cette étude.
- Le chapitre V : Dans ce chapitre nous avons donné les résultats de contrôle de qualité des différents médicaments étudiés.

# ***Chapitre I***

## ***Présentation de l'industrie pharmaceutique et du groupe***

***SAIDAL***

## I.1. Introduction

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un outil réglementaire et normatif permettant d'assurer la qualité de ses produits selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade des médicaments présentant des garanties de qualité [1]. 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, sûre et fiable [2].

## I.2. Présentation de l'industrie pharmaceutique et de l'entreprise SAIDAL

### I.2.1. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique et stratégique qui regroupe des activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine. C'est l'un des secteurs d'activité les plus novateurs dans le monde. Elle est composée d'entreprises qui mettent au point et fabriquent des médicaments novateurs, des produits pharmaceutiques génériques et des médicaments en vente libre. L'activité de l'industrie pharmaceutique est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Cette industrie vacille plus que jamais vers un nouveau modèle économique, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur [3]. Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

- Les ateliers de production.
- Les ateliers de contrôle.

- ***Les ateliers de production***

Les ateliers sont en autant de formes à fabriquer :

- ✓ Formes sèches (comprimés, gélules).
- ✓ Formes liquides (sirops).
- ✓ Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

- ***Laboratoires de contrôle qualité***

Comportent aussi plusieurs départements :

- ✓ Département physicochimique

- ✓ Département galénique
- ✓ Département microbiologique
- ✓ Département toxicologie [4].

### **I.2.1.1. L'évaluation pharmaceutique**

L'évaluation pharmaceutique a pour objet de s'assurer de la qualité pharmaceutique. Autrement dit, le médicament tel qu'il est remis au malade, doit être bien ce qu'il prétend être. C'est le domaine par excellence de la pharmacie et des pharmaciens. On se borne ici à quelques indications succinctes.

La qualité pharmaceutique porte sur :

- ✓ L'origine des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
- ✓ Les méthodes de fabrication et de mise en forme pharmaceutique.
- ✓ Les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des ingrédients, la nature et la teneur maximale des impuretés.
- ✓ La conservation et la péremption, la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur [5].

### **I.2.1.2. L'industrie pharmaceutique mondiale**

En 2017, le marché mondial du médicament a dépassé le seuil des 1000 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 826 milliards d'euros), en croissance de 6 % par rapport à 2016.

Le marché Américain (Etats-Unis) reste le plus important, avec 45% du marché mondial, loin devant les principaux marchés Européens (Allemagne, France, Italie, Royaume Uni et Espagne) qui réalisent 16,5% de parts de marché, le Japon (7,8 %) et les pays émergents (Chine et Brésil) 10,7%.

Le classement mondial des entreprises leaders par secteur d'activité pharmaceutique, regroupe les listes des plus grandes entreprises recensées pour ce qui est de chiffre d'affaires. Le tableau I.1 présente les dix plus grandes entreprises dans le secteur des médicaments par chiffre d'affaires en 2017 selon IMS [6].

**Tableau I.1:** Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales en 2017 [6].

Classement	Entreprise	Chiffre d'affaires PFH'T (en MDS)	Part de marché
1	NOVARTIS (suisse)	54	5,3%
2	PFIZER (Etats-Unis)	51	5,0%
3	JONSON & JOHNSON (Etats-Unis)	49	4,8%
4	SANOFI (France)	45	4,4%
5	ROCHE (Suisse)	42	4,1%
6	MERCK & CO (Royaume-Uni)	42	4,1%
7	GLAXOSMITHKLINE	39	3,8%
8	ABBVIE	35	3,5%
9	GILEAD SCIENCES (Etats-Unis)	34	3,4%
10	LILLY (Etats-Unis)	28	2,8%

### I.2.1.3. L'industrie pharmaceutique en Algérie

En Algérie, On peut noter, à partir des différents documents produits par le Ministère de la santé, l'UNOP (Union nationale des opérateurs de la pharmacie), Un marché d'une valeur globale estimée en 2011 à quelques 300 Milliards de DA et qui connaît une croissance très rapide au cours de ces dernières années. Cette croissance a jusque-là été portée essentiellement par l'importation, dans la mesure où la facture étrangère du médicament a quasiment sextuplé dans une courte période de temps, passant de quelques 400 Millions USD en l'an 2000 à plus de 2,8 Milliards d'USD en 2011.

La production nationale, quant à elle, est en nette augmentation (doublée en cinq années) mais elle reste toujours en retrait de cette croissance rapide, elle occupe quelques 35% du marché actuel.

Selon une étude réalisée par l'UNOP, le marché Algérien du médicament continuera à évoluer. L'augmentation de la couverture médicale et des dépenses de santé par habitant, la hausse des investissements dans la production locale et les infrastructures de santé ainsi que dans le secteur hospitalier et les produits de spécialités (oncologie) et d'autre part, une pénétration plus importante des génériques, constitueront les principaux facteurs de croissance du marché national du médicament.

#### I.2.1.4. Les principaux investisseurs

Les plus importants investissements du secteur pharmaceutique en Algérie :

- Le français Sanofi-Aventis est numéro 1, avec 13 % de parts de marché (320 millions \$ en 2009).
- Hickman Pharma (164.863.013 dollars).
- SAIDAL (149.187.464 dollars).
- GSK (141.958.937 dollars).
- Novartis (129.138.999 dollars).
- Pfizer (111.323.448 dollars).
- Le Dunois Novo Nordis (85.264.536 dollars).
- L'Américain MSD (85.264.536 dollars).
- Le Français Roche diagnostics (85.264.536 dollars) et Astra Zeneca (85.264.536 dollars).

#### I.2.2. Présentation du groupe SAIDAL

SAIDAL est l'une des plus grandes sociétés Algériennes par action avec un capital de 2.500.000 DA, sa mission principale est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments, produits assimilés et réactifs ainsi d'approvisionner des quantités suffisantes pour la couverture du marché Algérien [7].

##### I.2.2.1. Historique et origine du groupe SAIDAL

La pharmacie centrale Algérienne a été créée en 1969 par une ordonnance présidentielle lui confiant la mission d'assurer le monopole, la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques. Dans le cadre de sa mission de production, elle a acheté en 1972 l'unité de production d El-Harrach et a racheté en deux étapes (1971 puis 1975) les unités Biotiques et Pharmal. Suite à la restructuration de la pharmacie centrale Algérienne, la branche de production fut érigée en entreprise nationale de production pharmaceutique par le décret 82/161. Le projet antibiotique de Médéa, qui appartenait à la SNIC, lui fut intégré officiellement en 1988.

L'entreprise nationale de production pharmaceutique avait pour mission d'assurer le monopole de la production et de la distribution des médicaments. Son objectif était

d'approvisionner de manière suffisante et régulière le marché Algérien, elle changea de dénomination en 1985 pour devenir SAIDAL.

En 1989, suite à la mise en œuvre des réformes économiques, SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion et fut choisie, parmi les premières entreprises nationales, pour acquérir le statut de société par actions.

En 1993 des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise lui permettant de participer à toutes les opérations industrielles et commerciales pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales. En 1997, l'entreprise a mis en œuvre une restructuration qui s'est traduite par sa transformation en groupe industriel le 02 février 1998.

Toutes ces transformations statutaires appuyées par un management performant se sont traduites par une croissance régulière des résultats depuis une dizaine d'années. C'est ainsi qu'en 1990, la production a atteint un niveau record de 992 millions d'unités de vente, les ventes ont atteint une valeur de 4600 millions de dinars, soit une multiplication par dix en 10ans. Grâce à la compétitivité de ses produits, SAIDAL a signé divers contrats à l'exportation (Irak, Sénégal, etc.).

### **I.2.2.2. Organisation du groupe SAIDAL**

#### **I.2.2.2.1. La direction générale du groupe SAIDAL**

Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales

- Direction de l'Audit Interne.
- Direction de la Gestion des Programmes.
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation.
- Direction du Marketing et des Ventes.
- Direction du Centre de Recherche et Développement.
- Direction du Centre de la Bioéquivalence.
- Direction des Achats.
- Direction de l'Assurance Qualité.
- Direction des Affaires Pharmaceutiques.
- Direction des Systèmes d'Information.
- Direction des Finances et de la Comptabilité.

- Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux.
- Direction de la Communication Direction des Opérations.
- Direction du Développement Industriel.
- Direction du Personnel.
- Direction de la Formation.
- Direction Juridique [8].

#### **I.2.2.2.2. Les sites de production**

SAIDAL compte 09 usines de production :

##### **✓ Site de production de Dar El Beida**

L'unité de Dar el Beida est caractérisée par une capacité de production très importante (43 millions unités de vente par an). Aussi l'usine est dotée d'un laboratoire de contrôle de la qualité chargé de l'analyse Physicochimique et microbiologique et d'une surface de stockage.

L'activité de cette unité était limitée en la fabrication de quelques médicaments et produits cosmétiques, mais actuellement elle produit une gamme de médicaments très large dans plusieurs formes galéniques Comprimés, Gélules, Sirops (solutés buvables), Formes pâteuses (pommades, gel, crème), Suspension buvable, Sels, et Solution dermique.

##### **✓ Site de production de Médéa**

Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicillinique. Le Complexe Antibiotique, dont la production a démarré en 1988, produit les formes galéniques suivantes : Injectables, gélules, pommades, sirops et comprimés. Le site est caractérisé par une capacité de production importante dans la fabrication de matières premières en vrac et des spécialités pharmaceutiques et des laboratoires d'analyse permettant le contrôle complet de la qualité.

##### **✓ Site de production de Constantine**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes liquides des médicaments et se compose de deux ateliers de sirops.

##### **✓ Site de production d'El-Harrach**

L'usine El-Harrach dispose de quatre ateliers, un atelier sirops, un atelier solutions, un atelier comprimés et dragées et un atelier pommades avec une capacité de production de 20 millions d'unités de vente.

✓ **Site de production de Cherchell**

L'usine de Cherchell se compose d'un atelier de production. Unique producteur Algérien du concentré d'hémodialyse, il est doté d'un laboratoire contrôle de la qualité chargée du contrôle physico technique, microbiologique et pharmaco toxicologique.

✓ **Site de production de Batna**

Spécialisé dans la production des suppositoires avec une capacité de production de 3 millions d'unités de vente par ans.

✓ **Site de production d'Annaba**

Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).

✓ **Site de production de Constantine-unité d'Insuline**

Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire.

### I.2.3. Site de production Annaba

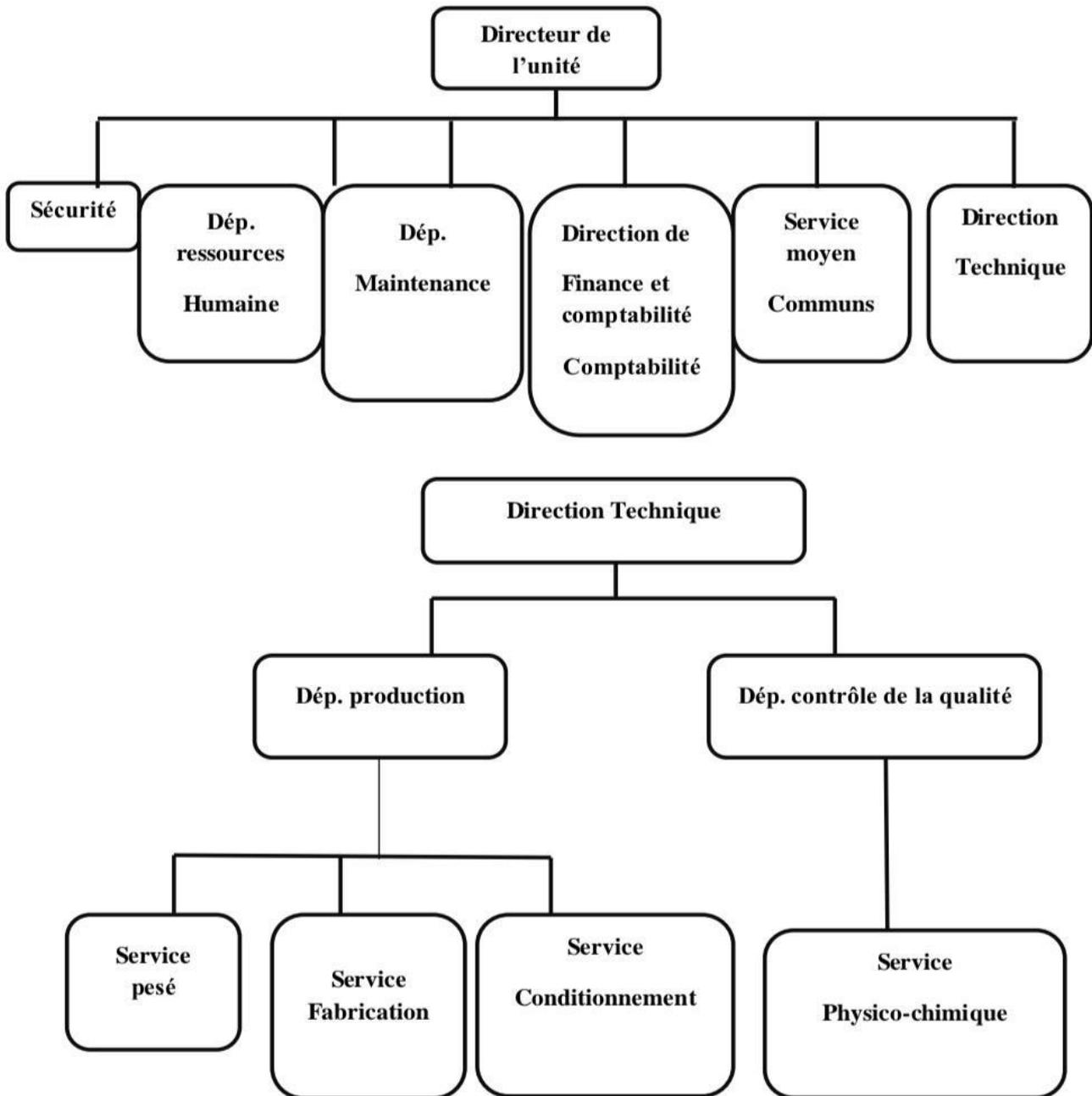
Cette usine se trouve à l'avenue de l'ALN-Annaba, elle est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés). Le tableau I.2 illustre les principaux médicaments produits dans cette usine.

**Tableau I.2:** Les comprimés produits par le site de production Annaba.

Médicament	DCI	Dosage (mg)
PARALGAN <sup>®</sup>	Paracétamol	500
<i>Neurovit</i> <sup>®</sup>	Chlorhydrate de Thiamine Chlorhydrate de pyridoxine	250-250
VITA-C <sup>®</sup>	Acide ascorbique	500
DIAPHAG <sup>®</sup>	Gliclaside	80
COPARALGAN <sup>®</sup>	Paracétamol Codéine	400-20

#### I.2.3.1. Les sections d'unité SAIDAL Annaba

L'organigramme de l'unité SAIDAL Annaba est représenté par le schéma suivant :



**Figure I.1 :** L'organigramme de l'unité SAIDAL Annaba.

L'unité SAIDAL est constituée de 3 sections :

✓ **Section 1**

**A. Description Des Locaux**

Selon les BPF, les locaux doivent être situés, conçus, construits et adaptés de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer et leur conception doit tendre d'une part à

minimiser les risques d'erreurs et d'autre part à permettre un nettoyage facile, en vue d'éliminer les sources de contamination croise entre médicaments.

L'unité SAIDAL de Annaba est composée de :

- Une zone de stockage.
- Une zone de production.
- Une zone contrôle de qualité.
- Des zones annexes.

### **A.1. La zone de stockage**

Elle est divisée en 3 magasins :

- Un magasin des matières premières.
- Un magasin des articles de conditionnement.
- Un magasin pour les produits finis.

Cette zone doit être en particulier propre, sèche et maintenue dans des limites acceptables de température. Elle est de superficie suffisante permettant un stockage ordonné des différentes catégories de produits : matières premières, articles de conditionnements, intermédiaires, vrac et finis, produits en quarantaines : libérés, refusés retournés rappelés.

### **A.2. Zone de production**

Elle est représentée par l'atelier de fabrications et deux lignes de conditionnements (pilulier et blister).

Le matériel et le les produits sont arrangés de façon ordonnée et logique pour éviter toute confusion et diminuer le risque d'omission ou l'erreur dans le déroulement de toute étape de fabrication ou de contrôle. Les surfaces intérieures (murs, plafond et sols) sont lisses, exemptes de fissures et de joints ouvertes, et ne libèrent pas de particules, elles permettent un nettoyage aisé et efficace.

Les zones de productions sont correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et filtration) adaptées à la fois aux produits manipulés aux opérations effectuées et à l'environnement. L'atelier de fabrication comporte plusieurs salles correspondant aux différentes étapes de la fabrication :

- Une salle de préparation.

- Une salle de compression.
- Une salle d'impression.
- Une salle laboratoire de contrôle in-process : laboratoire pharmaco technique où se fait le contrôle au cours de la fabrication.

### A.3. Les zones de contrôle

Les laboratoires sont séparés des zones de production, ils sont spacieux répondant aux exigences des BPF. A ce niveau se déroulent des analyses physicochimiques :

- ✓ Contrôle des matières premières et articles de conditionnement.
- ✓ Contrôle des produits (grains, comprimé et produit fini).

Les appareils sensibles sont protégés dans des locaux distincts.

### A.4. Les zones annexes

Les sanitaires ne communiquent pas directement avec les zones de production et les zones de stockage, les ateliers d'entretien sont isolés des zones de production. Le service de maintenance est l'ensemble d'action permettant de maintenir ou de rétablir un bien dans un état spécifique ou en mesure d'assurer un service déterminé. Les principaux domaines d'activité de responsable de maintenance dans l'unité SAIDAL Annaba sont :

- Maintenance des équipements.
- Amélioration de l'état du matériel.
- Approvisionnement et gestion des pièces détachées et fourniture.

#### ✓ Section 2

- Le matériel de fabrication et de contrôle est installé et entretenu en fonction de sa destination.

Il est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Les opérations de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les produits.

- Les balances et le matériel de mesure sont qualifiés et de précision appropriée aux opérations de production et de contrôle.

- Le matériel défectueux est retiré des zones de production et de contrôle et étiqueté.

#### ✓ Section 3 : ou section des Postes clés, il y a 3 postes clés :

1. Le directeur de site.
2. Le directeur technique : qui doit être un pharmacien.
3. Les responsables des structures.

### I.2.3.2. Le système de qualité au niveau d'unité SAIDAL Annaba

Les Activités résultants de la mise en œuvre d'un ensemble de systèmes, de procédures et de ressources selon une logique maîtrisée de conception, de réalisation, de vérification et d'amélioration continue. Le système de la qualité englobe notamment les systèmes de spécification, de documentation, de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité requis par les bonnes pratiques de fabrication. Elle est basée sur la règle de 5M (Figure I.2).

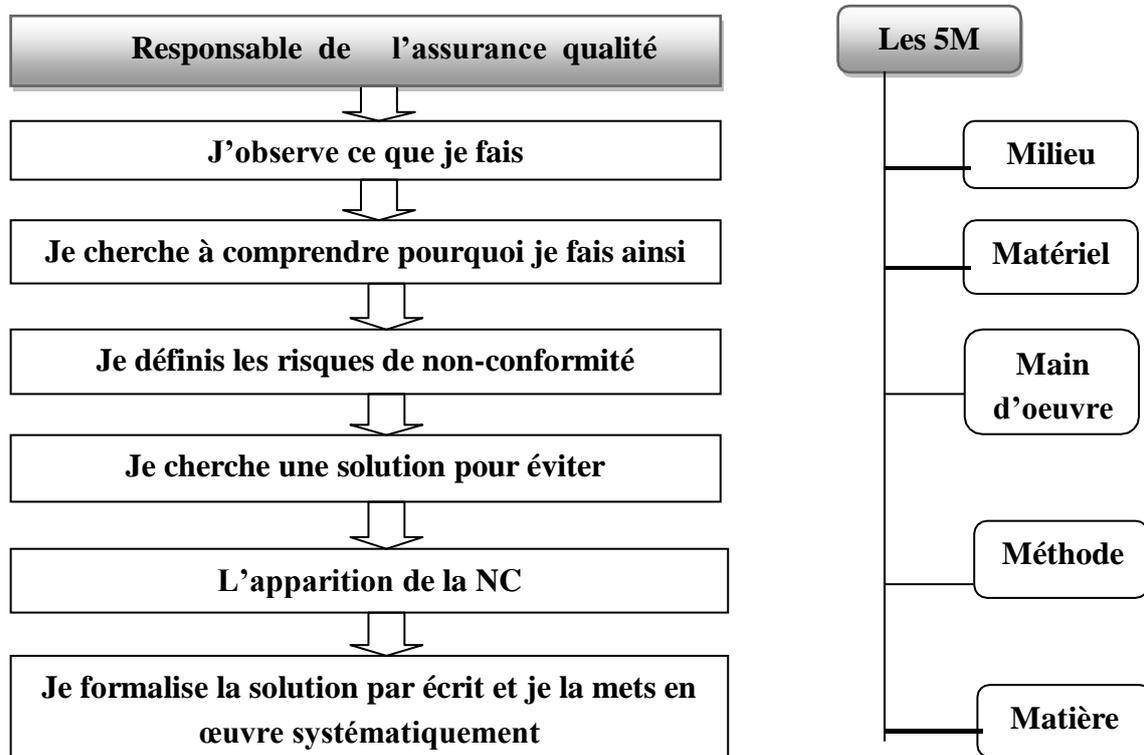


Figure I.2 : Le système de qualité au niveau de l'unité SAIDAL [9].

**Références Bibliographiques**

- [1] A. Nouar. Validation analytique d'un procédé de fabrication d'une forme sèche (VITA-C 500mg) - Génie Pharmaceutique. Mémoire de Master. Université Badji Mokhtar ANNABA, 76p, (2018).
- [2] A. Belkhir. Validation d'une méthode de dosage potentiométrique de Gliclazide dans le produit fini DIAPHAG à 80 mg - Génie Pharmaceutique. Mémoire de Master. Université Badji Mokhtar ANNABA, 57p, (2018).
- [3] Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne, L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, Rapports sectoriels enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie, (2011).
- [4] R. Denine, Cours de pharmacie galénique, OPU, Alger, (2008).
- [5] J. Dangoumau, pharmacologie générale, Université de Victor Segalen, Département de pharmacologie, Bordeaux2, (2006).
- [6] LEEM, bilan économique du secteur de médicament. La direction des affaires économiques avec l'appui de la direction de la communication. France, 12-34p, (2017).
- [7] A. Ounissi, Etude de l'évolution des ventes prévisionnelles des médicaments de l'entreprise SAIDAL-Mémoire du Master. Université Abou-Bekr Belkaid -Tlemcen, 91p, (2014).
- [8] Site officiel du groupe SAIDAL: <https://www.saidalgroup.dz> consulté le (15/3/2024).
- [9] M. Alssani. L'industrie pharmaceutique SAIDAL Génie des procédés organiques. Rapport de stage. École supérieure des sciences appliquées-Alger, 19p, (2018).

## ***Chapitre II***

# ***Généralité sur le médicaments***

**II.1. Introduction**

On appelle habituellement médicament une substance ou une préparation pouvant traiter ou prévenir une maladie. Anciennement, la majorité des médicaments étaient élaborés à partir de produits naturels. Grâce aux progrès réalisés au cours des deux derniers siècles, des médicaments chimiques, des substances biologiques et des thérapies génétiques élaborées par l'homme sont désormais disponibles. En outre, les nouvelles technologies ont élargi les possibilités, notamment le génie tissulaire qui utilise des cellules vivantes pour réparer des tissus ou des organes, et la nano médecine, qui utilise des particules ultrafines appelées nanoparticules dans divers contextes médicaux.

**II.2. Les médicaments****II.2.1. Définition**

La définition précise du médicament, inscrite à l'article L5111-1 du Code de la santé publique (CSP), est la suivante :

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas-elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments [1].

**II.2.2. L'origine des médicaments**

Selon leurs origines les médicaments sont regroupés en six catégories :

**II.2.2.1. Médicaments d'origine végétale**

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Ce type de médicament peut s'agir de plantes entières ou parties de plantes.

**II.2.2.2. Médicaments d'origine animale**

L'opothérapie est la thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques à l'aide des substances animales, tel que le foie pour traiter les anémies, la moelle osseuse fraîche pour les asthénies et même les testicules de taureau pour l'insuffisance masculine. Les produits opothérapiques peuvent provenir de toutes sortes d'animaux, mais il est aussi noté que la provenance d'un très grand nombre de produits opothérapiques est humaine.

**II.2.2.3. Médicaments d'origine microbiologique**

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués conférant, après injection, une immunité contre les infections correspondantes et certains antibiotiques par exemple, la pénicilline (découverte par Fleming en 1929) [2].

**II.2.2.4. Médicaments d'origine minérale**

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments. On cite : l'eau, l'argile, le bicarbonate de sodium comme correcteur de pH pour l'acidité gastrique, le silicate d'aluminium et de magnésium comme pansement gastro-intestinal et le sulfate de sodium et de magnésium comme purgatifs.

**II.2.2.5. Médicaments d'origine synthétique**

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique.

**II.2.2.6. Médicaments d'origine biotechnologique**

Ce sont des produits élaborés par des techniques de génie génétique tel que l'insuline.

**II.2.3. Dénomination des médicaments**

Le médicament est codifié selon trois critères :

**II.2.3.1. Dénomination Commune Internationale (DCI)**

Nom scientifique International attribué par l'organisation mondiale de la santé à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament, c'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde.

### II.2.3.2. Nom commercial

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

### II.2.3.3. Nom chimique

Correspond à la formule chimique de la molécule.

## II.2.4. Types des médicaments

Les médicaments sont classés en médicament princeps et générique.

### II.2.4.1 Médicament original

Un médicament dit « *princeps* » ou spécialité de référence est le *médicament d'origine* à partir duquel sont conçus les médicaments génériques. Il est composé d'un ou de plusieurs principes actifs ou « *substances actives* », responsable(s) de son effet thérapeutique, et d'excipients. Les principes actifs demeurent inchangés dans les médicaments génériques, seuls les excipients peuvent être modifiés par rapport à ceux du princeps.

### II.2.4.2. Un médicament générique

Utilise un principe actif déjà connu et déjà utilisé auparavant dans un princeps. Lorsque le brevet accordé pour l'exploitation d'un princeps est expiré n'importe quel laboratoire peut mettre au point un médicament qui le "copie" et utilise le même principe actif [3].

Le tableau II.1 montre les différents types des médicaments génériques ainsi que leurs caractéristiques [4].

**Tableau II.1** : Types des médicaments génériques [4].

Les médicaments copie-copie	Les médicaments essentiellement assimilables	Les médicaments assimilables
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Même molécule</li> <li>- Même dosage</li> <li>- Même forme galénique</li> <li>- Mêmes excipients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Même principe actif</li> <li>- Même dosage</li> <li>- Même forme galénique</li> <li>- Excipients différents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principe actif sous une autre forme chimique (sel au lieu de base)</li> <li>- Même dosage</li> <li>- Forme galénique différente</li> </ul>

### II.2.5. Composition des médicaments

Généralement les médicaments sont composés d'un principe actif PA et des excipients.

#### II.2.5.1. Principe Actif PA

Substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis. Le PA est susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [5].

#### II.2.5.2. Excipients (Adjuvants)

Les excipients sont des substances auxiliaires, inertes sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament. Les excipients facilitent la préparation, l'emploi et le conditionnement du médicament. Ils sont utilisés pour améliorer l'aspect ou le goût du médicament et aussi pour assurer sa conservation [5].

Les excipients sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent [5]. On distingue plusieurs types d'excipients tels que :

- **Les diluants**

Ils permettent l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la masse de principe actif ne permet pas d'obtenir les dimensions et volume souhaités. Ce sont des poudres inertes, choisies par la formulation pour leurs propriétés physiques ou chimiques annexes telles que leur granulométrie, leur solubilité, leur pouvoir absorbant, leur pH, etc... Ils peuvent représenter un pourcentage important dans la formule.

- **Les liants (ou agglutinants)**

Les liants ont la propriété de favoriser la formation de liaisons interparticulaires entre les particules lors de la compression, diminuant ainsi la force de compression.

- **Les lubrifiants**

Leur rôle est triple, ils permettent tout d'abord d'améliorer les propriétés rhéologiques du mélange, le principe actif ayant rarement un écoulement satisfaisant. Leur granulométrie est en général très faible et leur présence est souvent indispensable dans une formulation, car un mauvais écoulement serait synonyme de mauvais remplissage des chambres de compression, ce qui aboutirait à une mauvaise homogénéité de dose entre les unités thérapeutiques (gélules ou sachets).

- **Les agents désintégrants**

Ils permettent une désagrégation plus rapide du produit fini dans l'eau ou les sucs gastriques. Ils agissent le plus souvent par réaction physique (ex : gonflement) ou chimique au contact avec le milieu de dissolution, provoquant ainsi la désagrégation [6,7].

- **Colorants**

Ils ont pour but d'améliorer l'aspect ou la présentation d'un médicament, d'éviter la confusion entre deux dosages d'une même spécialité ou encore de donner une couleur correspondant au goût. Ils peuvent être naturels, synthétiques ou issus de minéraux inorganiques. Quelques exemples de colorants : Dioxyde de titane ; Oxydes de fer ; Jaune orange.

- **Agents de pelliculage**

Les agents de pelliculage peuvent avoir plusieurs rôles : protéger le principe actif de l'environnement, le protéger des poussières lors du conditionnement, masquer un mauvais goût ou encore modifier la libération d'un principe actif. Quelques exemples d'agents filmogènes : Dérivés cellulosiques ; Méthacrylates.

- **Mouillants**

Ils compensent les propriétés hydrophobes de certains principes actifs, améliorant ainsi leur vitesse de dissolution. Quelques exemples d'agents mouillants : Les polysorbates.

- **Solvants**

Quelques exemples de solvants : Eau purifiée, Alcool isopropylique, Alcool éthylique.

- **Conservateurs**

Ils ont un rôle de protection de la forme galénique tout au long de sa durée de conservation. Exemples de conservateurs : Les antioxydants [8].

## II.2.6. Les formes galéniques des médicaments

La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entrent dans sa composition. Dans la formulation, on distingue deux sortes de composés (Figure II.1) le principe actif et les excipients qui peuvent être mélangés sous différentes formes. La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique [9].

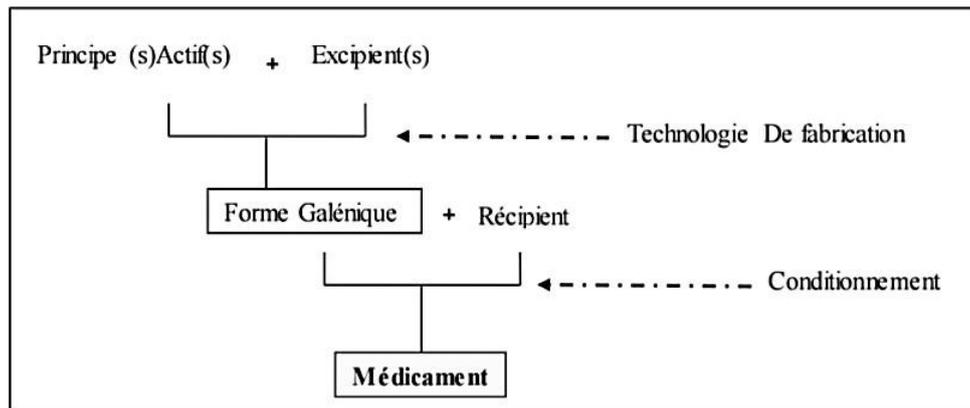


Figure II.1. : Mise en forme d'un médicament.

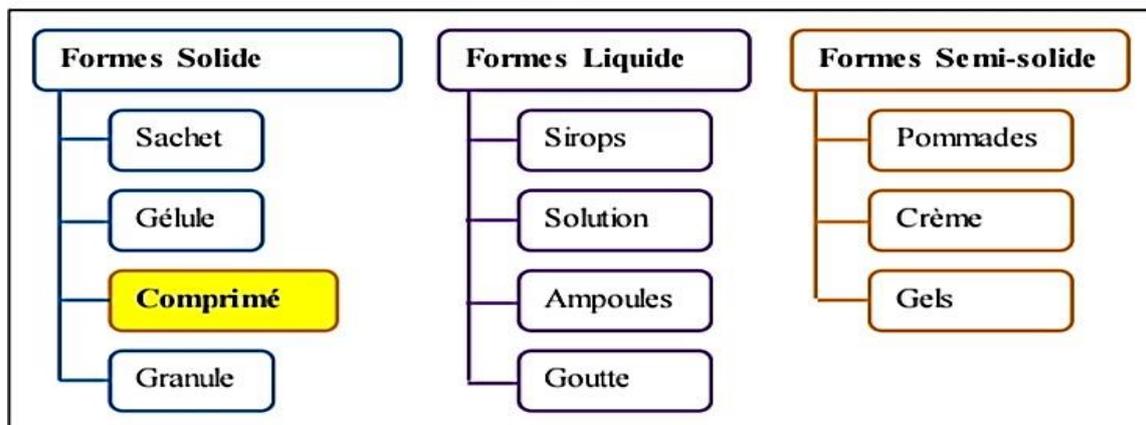


Figure II.2 : Les différentes formes des médicaments.

### II.2.6.1. Les formes solides (sèches)

Elles constituent 55 % des médicaments où la conservation du principe actif est la meilleure possible dans les produits secs [3]. On cite : Les sachets, les gélules ou capsules dures, les comprimés Cp, les granulés et les capsules molles (Figure II.2).

### II.2.6.2. Les formes liquides

Représentent environ 12 % des médicaments, elles ont une action rapide, car elles ne nécessitent pas de dissolution dans le tube digestif [10].

#### A. Formes multi doses

##### 1. Sirops

Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre/L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Il se conserve dans une bouteille bien close. La fabrication peut être officinale et industrielle [10].

## 2. Liquides pour admission orale

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. La fabrication peut être officinale et industrielle [9].

### B. Formes unitaires

#### 1. Ampoules buvables

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules (en verre jaune ; ampoule injectable : verre incolore). La fabrication est industrielle [9].

#### II.2.6.3. Formes semi-solides

**1. Pommade :** Ce sont de préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersées des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

**2. Crèmes :** Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide [3].

**3. Gels :** Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

#### II.2.7. Voies d'administration des médicaments

Il existe différentes voies d'administration des médicaments qui dépendent de la forme galénique comme indiqué dans le tableau II.2.

**Tableau II.2:** Voies et formes d'administration des médicaments.

Voies d'administration	Formes pharmaceutiques
<i>Orale</i>	Comprimés, gélules, solutions ou suspensions aqueuses.
<i>Parentéral</i>	Solutions et suspensions injectables
<i>Rectale</i>	Suspensions
<i>Vaginale</i>	Comprimés vaginaux, solution aqueuses, ovules
<i>Ophthalmique</i>	Solutions aqueuses
<i>ORL</i>	Solution aqueuses pulvérisées ou nom
<i>Percutanée</i>	Pommades et solutions

### II.3. Les comprimés

#### II.3.1. Définition

D'après la Pharmacopée Européenne : « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou bien par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée, l'état condensé est sec. En tant que préparation unidose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants [11].

#### II.3.2. Types de comprimés

La Pharmacopée distingue 11 catégories de comprimés destinés à la voie orale :

- **Comprimés non enrobés** : Les comprimés non enrobés sont des préparations solides administrées par voie orale et contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs.
- **Comprimés enrobés** : recouverts d'une ou de plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque l'enrobage est très mince (comprimé pelliculé).
- **Comprimés Castro-résistants (entéro-solubles)** : destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique.
- **Comprimés à libération modifiée** : Enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif.
- **Comprimés à libération prolongée** : dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prise journalière, ils ne doivent pas être écrasés.
- **Comprimés effervescents** : Les comprimés effervescents se dissolvent dans l'eau grâce à la réaction chimique entre un acide organique et un agent alcalin ; il en résulte une solution et un dégagement gazeux de dioxyde de carbone qui provoque des bulles. Cette forme liquide rend l'administration du médicament plus aisée.

- **Comprimés solubles** : Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration.
- **Comprimés dispersibles** : Qui se délitent dans l'eau avant leur administration grâce à la présence d'agents délitant dans leur formulation, ils forment alors une suspension [12].
- **Comprimés orodispersibles** : Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.
- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : Sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale des substances actives dans une partie définie de la cavité buccale [13].
- **Les lyophilisats oraux** : Sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

### II.3.3. Avantages et inconvénients des comprimés

Le tableau II.3 représente un aperçu global sur les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques comprimés.

**Tableau II.3.** : Avantages et inconvénients des comprimés [14, 15].

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage.</li> <li>• Utilisation de substances peu ou non-hydrosolubles.</li> <li>• Conservation facilitée (les matières premières sont dans un milieu sec et condensé).</li> <li>• Prix de revient peu élevé</li> <li>• Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etapes de développements pharmaceutiques délicates (Interaction des matières premières).</li> <li>• Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisée.</li> <li>• Pas de principe actif liquide.</li> <li>• Nécessite l'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.</li> </ul>
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosage par unité de prise précis.</li> <li>• Emploi facile.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possible irritation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal du patient.</li> <li>• Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps.</li> </ul>

### II.3.4. Processus de fabrication

La fabrication industrielle pharmaceutique met en œuvre des machines complexes, des procédures particulières et un personnel qualifié. Le bon déroulement de la fabrication nécessite une logistique rigoureuse permettant d'obtenir des médicaments de qualité satisfaisante pour le patient.

En ce qui concerne les comprimés, leur fabrication nécessite la réalisation de plusieurs étapes appelées opérations unitaires. Le nombre d'opérations unitaires va dépendre entre autres du type de comprimé à fabriquer, du mode de fabrication et des matières premières utilisées. Généralement, la fabrication est composée de trois grandes étapes qui sont : le mélange des poudres de matières premières, la granulation et la compression qui peut être suivie ou non d'une étape d'enrobage [14, 15, 16].

#### II.3.4.1. Différentes étapes de fabrication

##### II.3.4.1.1. Le mélange des poudres

Le mélange des poudres a lieu juste après la pesée des poudres des matières premières et s'effectue dans un mélangeur. On distingue trois types de mécanismes de mélange :

- ✓ **Mélange par diffusion** : un mécanisme lent dans lequel des particules sont déplacées puis redistribuées suite à l'initiation d'un choc.
- ✓ **Mélange par convection** : une force extérieure telle qu'une pale d'agitation permet de mettre en mouvement un ensemble de particules.
- ✓ **Mélange par cisaillement** : une action mécanique va permettre le mélange grâce à la création de plans de glissement de couches de particules.

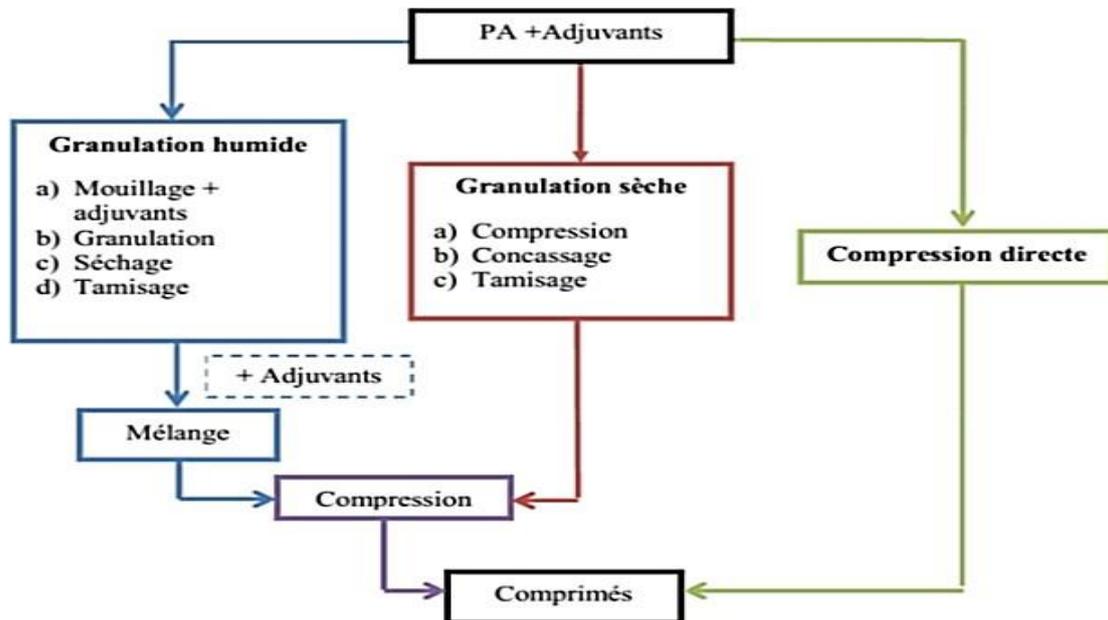
Dans la pratique, il est assez difficile de dissocier ces trois mécanismes. La nature des particules a une grande influence sur la prépondérance de l'un ou l'autre de ces mécanismes de même que sur le type de mélangeur utilisé.

##### II.3.4.1.2. La granulation

La granulation permet la préparation de granulés dont certains peuvent être destinés à la fabrication de comprimés. De manière générale, la modification de la texture initiale de poudre permet l'obtention des caractéristiques suivantes [14,15] :

- ✓ Un meilleur écoulement.
- ✓ Une meilleure conservation de l'homogénéité.
- ✓ Une porosité supérieure qui favorise la dissolution.

Néanmoins, il est important de préciser que les caractéristiques citées ci-dessus dépendent des matières premières utilisées pour la fabrication du médicament. La granulation peut s'effectuer selon différents procédés ; on parle de granulation par voie sèche ou par voie humide comme l'indique la figure II.3.



**Figure II.3 :** Différentes possibilités de fabrication des comprimés.

#### II.3.4.1.3. Le séchage

##### ❖ Approche pharmaceutique

En règle générale, en pharmacie, le séchage entre principalement en jeu dans le cadre de la fabrication de formes comprimés ou granulés après l'étape de granulation humide.

C'est une opération destinée à éliminer les solvants, le plus fréquemment l'eau ou l'éthanol jusqu'à atteindre une humidité résiduelle adaptée à la suite du procédé (compression-conditionnement). De nombreuses autres applications de séchage sont exploitées en pharmacie, parmi lesquelles : l'atomisation d'excipients, la préparation d'extraits de poudres, le séchage des extraits de plantes et la lyophilisation [14].

#### II.3.4.1.4. La compression

L'étape finale conduisant à l'obtention de comprimés pharmaceutiques est la compression. C'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimés par réduction du volume de lit de poudre en éliminant une partie de l'air inter particulaire. Ceci a pour conséquence d'augmenter la surface de contact entre les particules et de faciliter les

liaisons inter particulières. Il s'agit ici de mécanismes induisant des points solides ou des forces d'attraction entre les particules du mélange.

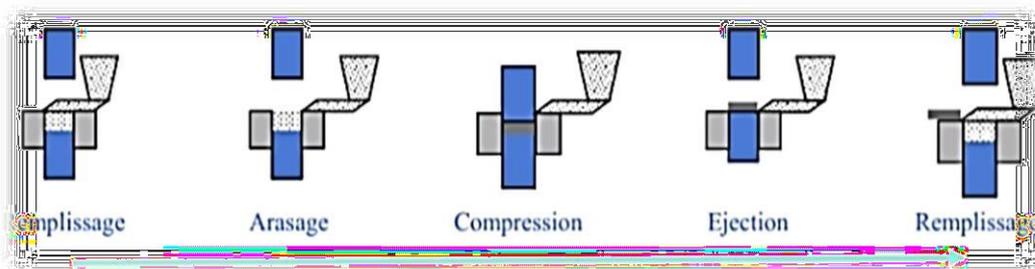
La compression de poudres se décline en quatre étapes de procédé de mise en forme par compression simple en matrice. Plus précisément, on distingue l'étape d'alimentation de la poudre dans la matrice, l'arasage de cette poudre, la compression et l'éjection du comprimé [15, 16].

Les paramètres à prendre en considération pour l'étape de compression sont nombreux. Des paramètres liés aux caractéristiques intrinsèques des particules de la poudre comme leurs tailles, leurs formes et leurs comportements mécaniques (fragile ou ductile), et des paramètres des procédés tels que la vitesse de compression, la forme des poinçons, et le temps d'application de la force influant aussi sur les propriétés des comprimés.

#### II.3.4.1.5. Compression à l'aide de Presse alternative

Une presse à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux (Figure II.4) : la matrice (pièce percée destinée à recevoir le mélange à comprimer), les poinçons, la trémie et le sabot. La position du poinçon inférieur fixe le volume de poudre à comprimer et donc le poids du comprimé. La dureté du comprimé se règle au niveau du poinçon supérieur avec la hauteur de compression. Dans le cas des machines à comprimés alternatives, le poinçon inférieur reste fixe et le rendement horaire est compris entre 1500 à 6000 comprimés [17]. Les presses alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions

La Figure II.4 représente la compression à l'aide d'une presse alternative :



**Figure II.4 :** Compression à l'aide d'une presse alternative.

#### II.3.4.1.6. Conditionnement

De manière globale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit se définit comme :

- 1- Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriquée industriellement.
- 2- Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport et l'expédition.
- 3- Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours.

Dans le monde du médicament, on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

#### II.3.4.1.7. Qualité d'un médicament

L'assurance de la qualité d'un médicament comprend :

##### ✓ **Bonnes pratiques de fabrications (BPF)**

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) visent à promouvoir les dispositions prises pour que les produits soient constamment fabriqués et contrôlés selon les normes appropriées à leurs usages en conformité avec les exigences de l'autorisation de mise sur le marché. Dans le domaine pharmaceutique des règles de BPF ont été proposées afin de valoriser les études scientifiques destinées à définir les propriétés des produits pharmaceutiques. Le personnel, les locaux et le matériel des laboratoires doivent être adaptés aux tâches imposées par la nature et à l'importance des fabrications [6].

##### ✓ **Contrôle de la qualité**

Le contrôle des matières premières et des produits finis est obligatoire et pour qu'il puisse être exercé efficacement il faut que la conjugaison du laboratoire soit bien équipée par des pharmaciens analystes dans deux départements de base :

- Département des essais physicochimiques.
- Département des essais microbiologiques.

**Références bibliographiques**

- [1] CSP (Code de la santé publique), Article L5111-1. Définition du médicament, Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- [2] A. MAMERI, H.SEKHANE Techniques d'analyse et contrôle qualité microbiologique et physico-chimique d'un produit pharmaceutique, Mémoire de master, Université des frères MENTOURI Constantine 1, (Origine des médicaments), p 45, (2017).
- [3] Pharmacologie, Module de, "forme pharmaceutique " (2006).
- [4] M. BERROUAG, H.GANDI, "Contrôle de qualité physico-chimique, microbiologique et toxicologique de l'Acide folique", Mémoire de Master, Université M. BOUGARA Boumerdes, (2017).
- [5] H. Gherrarba, Z.Imoudane. «Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nauseidum», [éd.], Mémoire de master, Université Djilali Bounaâma, Khemis Miliana, 1- p 37 , (2015).
- [6] Z. Orphee. "Contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry", [éd.] thèse de doctorat, s.l : Université de Ghinia, pp 44-54 , (2008).
- Maroua, Mouamine. Optimisation d'un des composants (l'excipient ) d'une antipyrétique et antalgique : Le paralgan . Mémoire de Master [éd.] , Université Badji Mokhtar Annaba , pp 5-8, (2018).
- [7] F. CHEMACHE, K. KHARMENE, Etude comparative de profil de dissolution du Métronidazole générique/ princeps Mémoire de master, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, p 03 , (2016).
- [8] Jeff. santé médecine, s.l, édition juin, (2015).
- [9] Pharmacologie, Module de, "Forme pharmaceutique ", (2006).

- [10] M. Borret Céline, Troubles de la déglutition en gériatrie optimisation de l'administration des formes orales solides. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en
- [11] Pharmacopée européenne 6e édition supplément, (32 ,33 types des comprimés), (2009).
- [12] Le Hir A., Chaumeil J.-C. et Brossard D. Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments [Livre] - [s.l.] : Elsevier Masson, Vol. 9 ème Édition (2009).
- [13] An B.K., Tanaka K., Ohtani S. Effects of dietary vitamin B6 levels on lipid concentration and fatty acid composition in growing chicks. Asian-Australian Journal of Animal Sciences, 1995, 8: 6, 627-633. Poultry Diseases. 4th edition.London, GB. : W.B. Saunders Company, p 546 , (1996).
- [14] Aiache J, M. [Et al.] Initiation à la connaissance du médicament [Livre], Issy-les Moulineaux : Elsevier Masson, (2008).
- [15] Wehrlé P, et al Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique [Livre], Paris : Maloine, (2012).
- [16] Castel B. Mise en forme des solides, Procédés et appareils, In : Techniques de l'ingénieur [en ligne], J3382, Paris : Editions T.I, p 26, (1996), Disponible sur : [http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives\\_h12/archivesoperations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/mise-en-forme-des-solides-j3382/](http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives_h12/archivesoperations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/mise-en-forme-des-solides-j3382/),
- [17] Z. Orphee, "contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée -cas de la ville de Conakry", [éd.] thèse de doctorat, s.l , Université de Ghinia, pp 44-54, (2008).

## ***Chapitre III***

# ***Présentation et procédés de fabrication du Neurovit<sup>®</sup>***

### III.1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est la présentation et la description du procédé industriel de fabrication d'un médicament générique : le produit pharmaceutique *Neurovit*<sup>®</sup> médicament fabriqué à SAIDAL de Annaba.

### III.2. Etude sur *Neurovit*<sup>®</sup>

#### III.2.1. Définition de *Neurovit*<sup>®</sup> 250mg-250mg

*Neurovit*<sup>®</sup> est un médicament qui contient une combinaison de deux vitamines : B1 et B6. Ces vitamines jouent un rôle crucial dans le fonctionnement du système nerveux, et leur déficience peut entraîner divers problèmes de santé, y compris des troubles neurologiques (Annexe A.1).

- **Forme galénique et présentation** : comprimé blanc non enrobé, plat et sécable, avec un diamètre de 12mm : boîte de 20 Cp.
- **DCI** : Thiamine chlorhydrate (vitamine B1) / Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6).
- **Dosage** : 250mg-250mg.
- **Nom commercial** : *Neurovit*<sup>®</sup>
- **Conditionnement** (Figure III.1) : Pilulier en verre coloré en jaune ambré de 25 ml contenant 20 comprimés avec bouchon type SNAP-CAP (SC 30) (Capsule déshydratante, spiralée de 30 mm de diamètre) [1].



Figure III.1 : Le produit médical *Neurovit*<sup>®</sup>.

#### III.2.2. La composition de *Neurovit*<sup>®</sup>

##### III.2.2.1. Principes actifs

Les principes actifs de *Neurovit*<sup>®</sup> sont récapitulés dans le tableau III.1 :

**Tableau III.1** : Principes actifs de *Neurovit*<sup>®</sup>.

Produits	Quantité mg/Cp (mg)	Dose (%)
Chlorhydrate de Thiamine (Vitamine B1)	250	48,08
Chlorhydrate de Pyridoxine (Vitamine B6)	250	48,08

### III.2.2.2. Les Excipients

Les excipients de *Neurovit*<sup>®</sup> sont récapitulés dans le tableau III.2 :

**Tableau III.2** : Excipients de *Neurovit*<sup>®</sup>.

Produits	Quantité (Kg)	Dose (%)	Rôle
Polyvinyle pyrrolidone K90 (PVP)	4	1,92	Liant
Stéarate de magnésium	2	0,96	Lubrifiant
Talc	2	0,96	Lubrifiant
Alcool éthylique 96°	-	-	Solvant

## III.3. Présentation de la formulation de *Neurovit*<sup>®</sup>

### III.3.1. Les Principes actifs

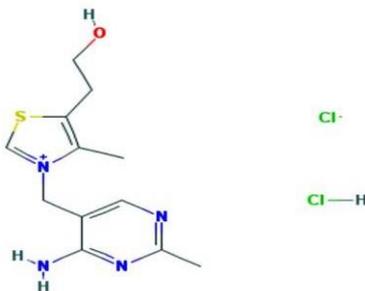
#### III.3.1.1. Chlorhydrate de Thiamine (vitamine B1)

##### Définition

La vitamine B1 appelée thiamine ou encore l'aneurine, de formule :  $C_{12}H_{17}N_4OS$  est la vitamine la plus sensible à la chaleur en milieu aqueux et alcalin. Elle est sensible à l'oxydation, à l'acidité et à l'ionisation. Son absorption est très perturbée par l'excès d'alcool et de café. Son absorption diminue chez les personnes âgées et diminue chez les personnes souffrant de diarrhées, cancers et des maladies hépatiques. Elle ne s'accumule pas dans notre corps, il est donc indispensable d'en consommer quotidiennement [2].

### ✚ Structure

La thiamine ou vitamine B1 est une substance hydrosoluble composée d'un noyau pyrimidique et d'un noyau thiazole reliés par un pont méthylène. Pour être active, elle doit d'être phosphorylée et transformée en pyrophosphate de thiamine (ou carboxylase) [3].



**Figure III.2 :** Structure chimique de la vitamine B1 (Thiamine) [4].

L'identification, les propriétés physicochimiques et le rôle de la vitamine B1 sont donnés avec larges détails en Annexe A.2.

#### III.3.1.2. Chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6)

##### ✚ Définition

La vitamine B6 a été identifiée en 1934 et isolée en 1938 par plusieurs groupes de chercheurs travaillant séparément et fut synthétisée en 1939. En 1945, un chercheur identifie deux autres formes naturelles de la pyridoxine : le pyridoxal et la pyridoxamine [5]. Cette vitamine résiste à la chaleur et aux acides et est détruite par les alcalins et la lumière, elle résiste à l'oxydation, et est soluble dans l'eau. Elle existe en majorité dans le foie puis dans le cerveau, le plasma, et les globules rouges [6]. La vitamine B6 est connue sous 3 formes convertibles entre elles :

##### 1. Pyridoxine (PN)

Forme primaire de formule brute  $C_8H_{11}NO_3$  (Chimiquement un alcool) sous laquelle la vitamine B6 est présente dans les végétaux et compléments vitaminés.

##### 2. Pyridoxal (PL)

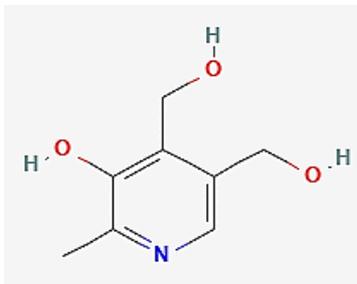
Forme dérivée de formule brute  $C_8H_9NO_3$  (chimiquement un aldéhyde) existant dans les cellules vivantes.

##### 3. Pyridoxamine (PM)

De formule brute  $C_8H_{12}N_2O_2$ , se distingue des deux précédentes par un groupe amine.

Ces trois molécules sont converties dans l'organisme en phosphate de pyridoxal (PLP) ou pyridoxal 5'phosphate, qui est la forme biologiquement active de cette vitamine [7].

#### ✚ Structure



**Figure III.3** : Structure de la vitamine B6 [4].

L'identification, les propriétés physicochimiques et le rôle de la vitamine B6 sont donnés en Annexe A.3.

### III.3.2. Les excipients

#### III.3.2.1. Polyvinylpyrrolidone K90 (PVP K90)

##### ✚ Définition

Également appelé polyvidone ou povidone de formule brute  $(C_6H_9NO)_n$ , est un polymère soluble dans l'eau, c'est un excipient utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que polymère synthétique véhicule pour la dispersion et la mise en suspension de médicaments. Il a de multiples utilisations, notamment :

- Comme liant pour les comprimés et les gélules.
- Comme agent filmogène pour les solutions ophtalmiques.
- Comme adjuvant pour les liquides aromatisants et les comprimés à mâcher.
- Comme adhésif pour les systèmes transdermiques.

L'identification et les propriétés physico-chimiques de PVPK90 sont donnés en Annexe A.4. Le PVPK90 est utilisé par voie humide et joue le rôle d'un liant qui favorise l'adhésion entre les grains et empêche le phénomène de clivage et permet aussi de réduire la force de compression [8].

#### III.3.2.2. Stéarate de magnésium

##### ✚ Définition

Le stéarate de magnésium de formule brute :  $C_{36}H_{70}MgO_4$  est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique  $[(C_{17}H_{35}COO)]$  et d'acide

palmitique [(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>COO)] [8]. L'identification et les propriétés physicochimiques de PVPK90 sont donnés en Annexe A.5.

Le stéarate de magnésium (Figure III.4) joue le rôle de lubrifiant qui empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement, il donne aussi au comprimé un aspect brillant, lisse et non poussiéreux, il est ajouté dans des proportions limitées (1 à 2 %) juste avant la compression [8].



**Figure III.4 :** Stéarate de magnésium.

### III.3.2.3. Talc

#### ✚ Définition

Le talc est un silicate de magnésium hydraté (en feuillets) naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer, il est hydrophobe et est utilisé comme lubrifiant de compression (anti-adhérent et antifricition) qui facilite l'écoulement [9]. Sa formule brute est : Mg 3Si<sub>4</sub>O<sub>10</sub>(OH)<sub>2</sub>. L'identification et les propriétés physicochimiques du talc sont donnés en Annexe A.6.

### III.3.2.4. Alcool Ethylique

#### ✚ Définition

L'éthanol en différentes concentrations est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la formulation des spécialités pharmaceutiques, presque dans toutes les formes galéniques, les injectables, les formes sèches et liquides orales, les formes liquides locales (gouttes) et les formes pâteuses. Principalement il est utilisé comme solvant ou comme conservateur antimicrobien.

Dans les formes sèches orales, il est particulièrement utilisé comme agent de mouillage dans la granulation par voie humide ou comme agent d'enrobage des comprimés, il disparaît au cours du procédé de fabrication.

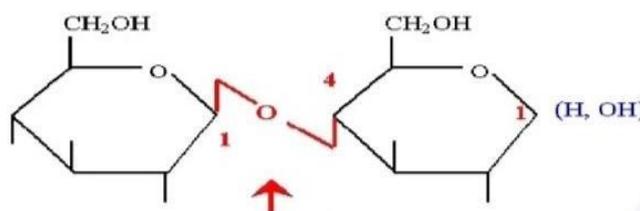
### III.3.2.5. La cellulose

#### ✚ Définition

La cellulose est un polymère naturel ou comme on appelle un biopolymère [10], c'est le principal constituant de la paroi des cellules végétales, y compris du bois [11].

La cellulose dont la structure chimique est illustrée dans la figure III.5, constitue 35 à 50 % de la biomasse végétale terrestre devant l'hémicellulose (30 à 45 %) et la lignine (15 à 25 %), formant ainsi la première famille de composés par ordre d'abondance dans les plantes et dans les écosystèmes terrestres où domine la biomasse végétale morte ou vivante [12].

La formule brute de la cellulose est :  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , ses propriétés physicochimiques sont représentées en Annexe A.7.



**Figure III.5 :** Structure chimique de cellulose.

Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant, provoquant l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé (Figure III.6).



**Figure III.6 :** Cellulose microcristalline.

### III.3.2.6. La gomme Arabique

#### ✚ Définition

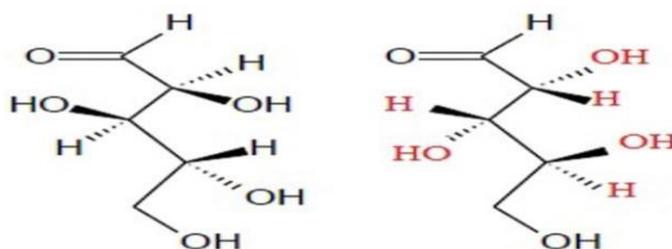
La gomme arabique (Figure III.7) est un Exsudat de sève solidifié, qui est extrait suite à l'incision sur le tronc ou au pied d'arbres de la famille des acacias. Elle est comestible, à usage médicinal, artisanal et de nos jours industriels. La gomme arabique est la plus ancienne et la plus connue des gommes.



**Figure III.7:** Gomme Arabique (GA).

#### ✚ La Structure

La gomme arabique de Formule brute :  $(C_{12}H_{18}O_9)_n$  (Figure III.8) se compose principalement de sels de calcium, de magnésium et de potassium qui donnent de l'arabinose, du glucuronique après hydrolyse. Les compositions chimiques de la GA peuvent varier légèrement selon la source, la saison et l'âge de l'arbre, ses propriétés physicochimiques sont représentées en Annexe A.8.



**Figure III.8:** Structure de la gomme arabique.

La gomme arabique est un ingrédient polyvalent largement utilisé dans les industries : alimentaire, pharmaceutique, cosmétique et industrielle en raison de ses nombreuses propriétés bénéfiques :

- Elle stabilise les émulsions pour créer des textures lisses et crémeuses.
- Elle est utilisée pour former des films minces ; protecteur et brillants sur des surfaces alimentaires, pharmaceutiques et industrielles.
- Elle améliore la texture et la consistance des produits alimentaires et pharmaceutiques.
- Elle est utilisée comme agent thérapeutique, notamment pour ses effets apaisants sur les muqueuses.

#### III.4. Procédé industriel de fabrication de la *Neurovit*<sup>®</sup> à SAIDAL Annaba

Les étapes de fabrication du médicament sont indiquées dans la figure III.9.

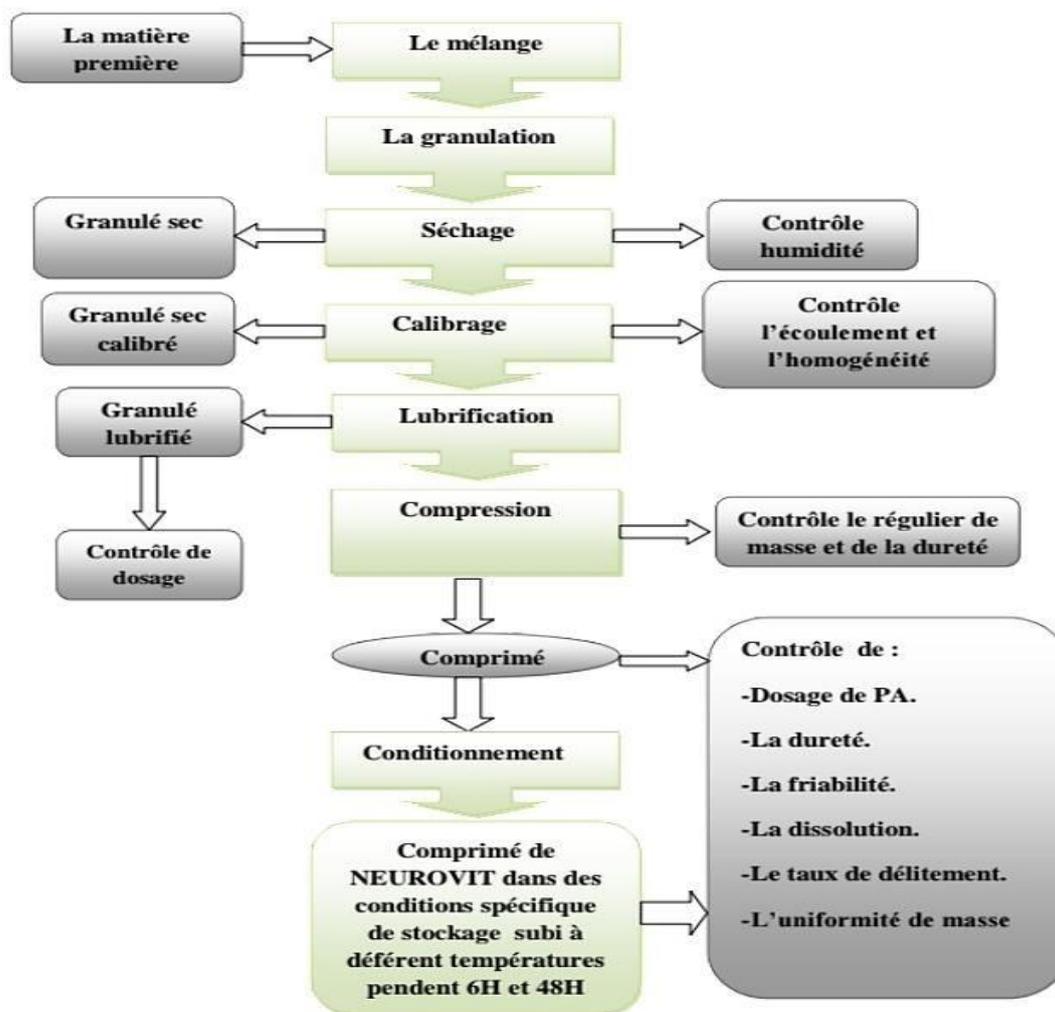


Figure III.9 : Schéma de fabrication du comprimé *Neurovit*<sup>®</sup>.

La fabrication industrielle pharmaceutique met en œuvre des machines complexes, des procédures particulières et un personnel qualifié. Le bon déroulement de la fabrication nécessite une logistique rigoureuse permettant d'obtenir des médicaments de qualité satisfaisante pour le patient.

#### III.4.1. Matériel industriel utilisé

**Tableau III.3** : Matériel utilisé pendant la fabrication de *Neurovit*<sup>®</sup>.

Selon la fabrication	Selon le contrôle au cours de la fabrication
Balance de portée 150Kg.	Balance de porte 310g.
Mélangeur- Granulateur COLLETTE	Friabilimètre
Calibreur oscillant FREWITT. Grilles d'ouverture de maille de 1.5mm.	Duromètre.
Etuve OLSA	Appareil de délitement.
Presse à comprimé rotative	Humidimètre.
Sacs en polyéthylène	HPLC.
Plateaux -Papier blanc. Futs en inox-Agitateur électrique.	Dissolu test.

### III.4.2. Les étapes de fabrication

Généralement, la fabrication est composée de quatre grandes étapes qui sont : le mélange des poudres de matières premières, la granulation, le séchage et la compression qui peut être suivie ou non d'une étape d'enrobage [13].

#### III.4.2.1. Etape 0 : Préparation du matériau et des matières premières

- Vérification de la date des matières premières.
- Demande d'analyse d'eau déminéralisée.
- Vérification de la qualité du nettoyage.
- Effectuer la pesée comme indiqué dans le tableau III.4.

**Tableau III.4** : Les quantités des matières premières pour un N° de lot 2983.

Compositions	Matières premières	Quantités
<b>Principes Actifs</b>	Chlorhydrate de Thiamine	100kg
	Chlorhydrate de Pyridoxine	100kg
<b>Les excipients</b>	P.V.P K90	4kg
	Stéarate de magnésium	2kg
	Talc	2kg
	Alcool éthylique à 96°	60 litres
<b>Total</b>	208 kg de matières sèche	

➤ *Préparation de la solution liante*

Dans un fut en inox de capacité 100 litres introduire :

- 60 litres d'alcool éthylique et ajouter lentement 4 Kg de PVP K 90.
- Agiter jusqu' à parfaite dissolution à l'aide d'un agitateur manuel (Figure III.10).
- Laisser reposer toute la nuit.



**Figure III.10** : Solution liante dans un fut en inox.

### III.4.2.2. Etape 1 : Le mélange

➤ *Mélange à sec*

-Introduire dans le mélangeur granulateur Collette (Figure III.11) :

- 100Kg de Chlorhydrate de Thiamine.
- 100Kg de Chlorhydrate de Pyridoxine.

-Mélanger pendant 5 minutes à la vitesse (99 à 105 tr/min). Le but de cette étape est d'arriver à avoir un système homogène c'est-à-dire obtenir la meilleure distribution possible entre les composants du mélange.



**Figure III.11** : Préparation du mélange à sec dans la Collette.

➤ *Mouillage et granulation*

- Mettre le mélangeur Collette en marche en incorporant par pulvérisation la solution de mouillage préparée ;
- Mélanger pendant 15 minutes à une vitesse du mélangeur  $V1=102$  tr/min.

Le but de la granulation est de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité et pour qu'il y'ait le moins d'air possible entre les particules. Ça consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains. Les particules étant liées entre elles grâce au liant ajouté.

### III.4.2.3. Etape 2 : Séchage

En pharmacie, le séchage entre principalement en jeu dans le cadre de la fabrication de formes comprimés ou granulés après l'étape de granulation humide. C'est une opération destinée à éliminer les solvants, le plus fréquemment l'eau ou l'éthanol jusqu'à atteindre une humidité résiduelle adaptée à la suite du procédé (compression -conditionnement) [14].

- Etaler le granulé sur des plateaux recouverts de papier blanc sans les trop charger ;
- Laisser sécher dans l'étuve OLSA à une température 40°C, en remuant le granulé toutes les 6 à 8 heures (Figure III.12).



Figure III.12 : Séchage du granulat dans l'étuve OLSA.

### III.4.2.4. Etape 3 : Calibrage (Figure III.13)

Le calibrage a pour but de concasser et broyer les cristaux après séchage, pour l'obtention d'une poudre de granulation homogène. Cette opération permet d'obtenir des grains de dimensions bien déterminées et séparer ceux qui ont pu se coller entre eux au cours du séchage. Le granulé séché est transféré sur le calibre oscillant FREWITT ayant une ouverture de maille de 1,5mm. Le temps de calibrage étant évalué à 45 minutes.



**Figure III.13 :** Calibreur oscillant FREWITT et Grilles d'ouverture de maille de 1,5mm.

#### III.4.2.5. Etape 4 : Lubrification

- Transférer le granulé calibré dans la Collette et ajouter :
  - Le stéarate de magnésium 2 Kg.
  - Le talc 2 Kg.



**Figure III.14 :** Dessiccateur utilisé au cours du contrôle.

- Mélanger pendant 3 minutes à la vitesse  $V1=102$  tr/min.
- Recueillir le granulé dans des futs en inox munis de sac en polyéthylène.
- Prélever un échantillon pour une analyse avant compression. Contrôler ainsi l'humidité résiduelle sur 10 g de granulé à 100°C pendant 15 minutes elle doit être comprise entre 2 et 3 % à l'aide d'un dessiccateur (Humidimètre) comme illustré dans figure III.14.

#### III.4.2.6. Etape 5 : La compression

- Le grain est comprimé sur machine rotative KILLIAN RTS/ KILLIAN RTS32 (Figure III.15) équipée de poinçons plats de 12 mm de diamètre et un poids moyen de 520 mg.
- Le contrôle physique est effectué après la compression par le prélèvement régulier au cours de la compression.
- Recueil des comprimés dans des futs en inox munies de sac en polyéthylène.
- Etiquetage des futs.



**Figure III.15:** Machine rotative KILIAN RTS/KILIAN RTS 32.

### **III.4.2.7. Etape 6 : Conditionnement**

#### ***A. Conditionnement primaire***

Réalisé par une machine semi-automatique de type KING dans un pilulier en verre ambré de 25 ml fermé par un bouchon type SNAP-CAP (Sc. 30) avec la vérification de :

- L'aspect du conditionnement.
- Le marquage du numéro de lot c'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations.
- Date d'expiration.

#### ***B. Conditionnement secondaire***

Il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade, contenant :

- Prospectus.
- Pilulier de 20 comprimés.
- Vignette.

**Références Bibliographiques**

- [1] Pharmacopée Européenne, 9<sup>ème</sup> Edition, (2017).
- [2] Mémoire pour l'obtention d'un diplôme D'Ingénieur Commercial, Le contrôle de qualité de la production du Neurovit® 250-350mg.  
[https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?Doc=vitamine-b1\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?Doc=vitamine-b1_nu) (consulter le 2/05/2024).
- [3] LEGRUSSE J., WATIER B. Les vitamines. Données biochimiques, Nutritionnelles et cliniques. La thiamine, Centre d'étude et d'information sur les vitamines, (1993).
- [4]<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fpubchem.ncbi.nlm.nih.gov%2Fcompound%2Fvitamin>( consulter le 10/05/2024) .
- [5] [Ponroy.com/plantes/V/la-vitamine-b6.pdf](https://ponroy.com/plantes/V/la-vitamine-b6.pdf).
- [6] Additifs alimentaires, Médicalistes Hébergeur associatif de listes de discussion, [en ligne]. Disponible sur : <https://additifs-alimentaires.net/> (consulter le 13/05/20224) .
- [7] Le PVP –K-90-100, Ulprospector, [En Ligne]. Disponible Sur <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/305/13898/PVP-K-90-100-Powder>, (consulter le 158/05/2024).
- [8] Mémoire pour l'obtention d'un diplôme D'Ingénieur Commercial, POLITIQUE DE DISTRIBUTION B to B, [en ligne]. Disponible sur : [https://www.memoireonline.com/12/12/6546/m\\_Distribution-B-to-B-Cas-de-Saidal-groupe-pharmaceutique-0.html](https://www.memoireonline.com/12/12/6546/m_Distribution-B-to-B-Cas-de-Saidal-groupe-pharmaceutique-0.html),(consulter le 20/05/2024) .
- [9] Le talc : un minéral aux multiples usages, [en ligne]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/planete/dossiers/geologie-talc-plus-grandecarriere-monde-769/page/4/>, Claire König,(consulter le 24/05/2024).
- [10] <https://www.inrae.fr/actualites/materiaux-stimulables-partir-cellulose> (consulter le 24/05/2024).

- [11] Geoffrey M. Cooper, La cellule. Une approche moléculaire, De Boeck Supérieur, p 503, (1999).
- [12] Commission of the European Communities, Biomass for energy, UK Section of the International Solar Energy Society, p 73, (1979).
- [13] Wehrlé P. et al. Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique [Livre] – Paris : Maloine, (2012).
- [14] N'Dri-Stempfer B, Oulahna D. et Lafon D. Impact of the Granulation Process on Color Texture of Compacts [Revue] // Particular System Characterization, (2004).

## ***Chapitre IV***

***Elaboration de deux nouvelles  
formulations de Neurovit<sup>®</sup>***

### IV.1. Introduction

Polyvinyle pyrrolidone est un produit de synthèse et plus précisément un polymère (**E1201**), appelé aussi povidone ou PVP. C'est un additif synthétique, utilisé couramment dans les denrées alimentaires (vinaigres, concentrés pour boissons aromatisées, édulcorants de table et compléments alimentaires), dans les produits cosmétiques (fixateur capillaire, liant, antistatique, émulsifiant, etc.), et est également inséré dans certains produits pharmaceutiques (agent d'enrobage, agent de dispersion, émulsifiant, et stabilisant). Le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC) liste le Polyvinylpyrrolidone comme inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme [1], tandis que l'Association pour la Recherche Thérapeutique Anticancéreuse (ARTAC, France) le liste parmi les additifs certainement cancérigènes. Certaines sources [2] affichent que sa toxicologie est mal étudiée. A hautes doses par ingestion, le PVP crée des dommages aux poumons ou aux reins. En outre c'est un produit extrêmement toxique pour la vie aquatique [2].

L'idée dans cette étude était alors d'élaborer une nouvelle formulation de la *Neurovit*® à l'échelle laboratoire en substituant ce polymère synthétique par un biopolymère « Cellulose » dont le potentiel est également très connu par les industriels pharmaceutiques dans les enrobages/enveloppes de comprimés, gélules, poudres, etc. De telles fibres biopolymères sont également utilisées dans la fabrication de pansements médicaux.

La gomme arabique est principalement composée de polysaccharides, polymères constitués de plusieurs glucides liés entre eux par des liaisons covalentes. Vu l'importance de ce biopolymère pour la santé humaine une quantité a été également été intégrée dans notre composition.

Tous les médicaments sont soumis à plusieurs analyses avant d'être utilisés et consommés par le patient afin de garantir l'efficacité thérapeutique du médicament sans aucun défaut dans sa composition ou son processus de fabrication, afin que le patient ou le consommateur ne soit exposé à aucun risque ou préjudice qui pourrait nuire à son état de santé.

Nous exposons dans ce chapitre avec larges détails les différentes étapes d'élaboration de *Neurovit*®, médicament fabriqué par le groupe SAIDAL ainsi que les deux nouvelles formulations, le matériel utilisé et le mode opératoire des deux types d'analyses effectuées sur le médicament à citer : analyses physiques et physicochimiques [3].

## IV.2. Préparation des échantillons de nouvelles formulations de vitamine B1 B6 à l'échelle laboratoire

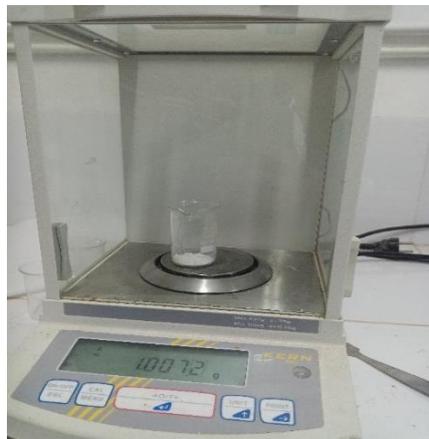
### IV.2.1. Préparation des échantillons avec Cellulose (B1 B6 C)

La préparation se fait suivant les étapes suivantes :

#### *Etape 1 : La pesée des matières premières sèches*

**Tableau IV.1** : Les quantités de matières premières.

Compositions	Matières premières	Pourcentage (%)	Quantités
<b>Principes Actifs</b>	Chlorhydrate de Thiamine	48,08	8g
	Chlorhydrate de Pyridoxine	48,08	8g
<b>Les excipients</b>	Cellulose	2,88	480mg
	Alcool éthylique		4,8ml
	Stéarate de magnésium	0,96	160 mg
<b>Total</b>		100	16640 mg



**Figure IV.1:** La balance de pesée.

#### *Etape 2 : Préparation de la solution liante*

Dans un bécher introduire :

- 4,8 ml d'alcool éthylique et ajouter 480 mg de cellulose.
- Agiter jusqu'à parfaite dissolution à l'aide d'une spatule manuelle.
- Laisser reposer toute la nuit 24 heures.

#### *Etape 3 : Le mélange*

- Préparation du Mélange à sec

- Introduire dans le bécher
  - 8g de Chlorhydrate de Thiamine.
  - 8g de Chlorhydrate de Pyridoxine.
- Mélanger pendant 05 minutes.
- **Mouillage et granulation**
- Mettre dans un bécher le mélange à sec en incorporant par pulvérisation la solution de mouillage préparée ; mélanger pendant 15 minutes par une spatule.

#### ***Etape 4 : Séchage***

- Laisser le mélange sécher dans l'étuve à la température 40°C, en remuant le granulé chaque 10 minutes.



**Figure IV.2:** L'étuve utilisée dans notre étude.

#### ***Etape 5 : Calibrage***

- Transférer le granulé séché sur le Tamis (Figure IV.3) en inox avec une ouverture de maille de 1,5 mm pour suivre l'opération de Calibrage.



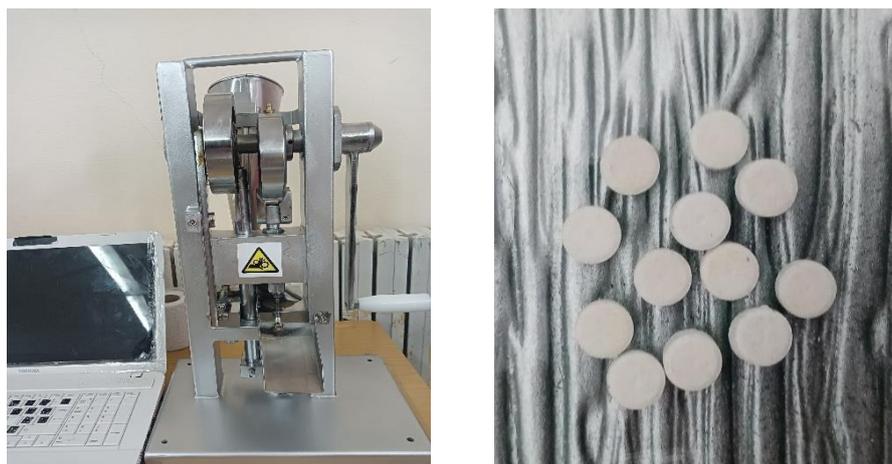
**Figure IV.3 :** Tamis.

**Etape 6 : Lubrification**

- Transférer le granulé calibré dans le bécher et ajouter 160 mg de stéarate de magnésium.
- Mélanger pendant 3 minutes.

**Etape 7 : La compression**

Le granulat obtenu est comprimé dans une presse à comprimés (Figure IV.4) équipée de poinçons plats de 8 mm de diamètre.



**Figure IV.4 :** La machine de compression du granulat en comprimés.

**VI.2.2. Préparation des échantillons avec cellulose et Gomme Arabique (B1 B6 CGA)**

La préparation se fait selon les mêmes étapes du comprimé cellulose avec quelques différences dans la pesée :

**Etape 1 : La pesée des matières premières sèches**

**Tableau IV.2:** Les quantités des matières premières.

Composition	Matières premières	Pourcentage(%)	Quantité
<b>Principes Actifs</b>	Chlorhydrate de thiamine	47,62	8g
	Chlorhydrate de pyridoxine	47,62	8g
<b>Les excipients</b>	Cellulose	1,90	320 mg
	Alcool éthylique		4,8 ml
	Eau distillée		10 ml
	Stéarate de magnésium	0,95	160 mg
	Gomme arabique	1,90	320 mg
<b>Total</b>		100	16800 mg

**Etape 2 : Préparation de la solution liante**

Dans un bécher introduire :

- 4,8 ml d'alcool éthylique et ajouter le 320 mg de cellulose.
- Agiter jusqu' à parfaite dissolution à l'aide d'une spatule manuelle.
- Mettre 320 mg de GA dans 10ml d'eau distillée et chauffer avec agitation continue à 50°C jusqu'à dissolution complète.
- Ajouter le mélange alcoolique de cellulose au mélange aqueux de GA.
- Laisser reposer toute la nuit 24 heures.

**Etape 3 : Le mélange****➤ Préparation du Mélange à sec**

-Introduire dans le bécher

- Chlorhydrate de Thiamine 8g.
- Chlorhydrate de Pyridoxine 8g.

-Mélanger pendant 5 minutes.

**➤ Mouillage et granulation**

-Mettre dans un bécher le mélange à sec en incorporant par pulvérisation la solution de mouillage préparée et mélanger pendant 15 minutes par une spatule.

Les étapes de séchage et calibrage sont les mêmes que celles de la formulation avec cellulose.

**Etape 6 : Lubrification**

- Transférer le granulé calibré dans le bécher et ajouter :

- 160 mg de stéarate de magnésium.

- Mélanger pendant 3 minutes.

**Etape 7 : La compression**

Le grain est comprimé dans presse à comprimés équipée de poinçons plats de 8 mm et les comprimés obtenus sont montrés dans la figure IV.5.



**Figure IV.5 :** Comprimés avec Cellulose et GA.

### **IV.3. Les analyses physiques**

#### **IV.3.1. Taux d'humidité des grains**

##### **IV.3.1.1. Le but**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le taux d'humidité des grains lubrifiés, c'est-à-dire la quantité d'eau qui se trouve dans les grains lubrifiés après granulation par voie humide.

##### **IV.3.1.2. Appareillage**

Un humidimètre de type SARTORIUS (Figure IV.6) a été utilisé pour la mesure du taux d'humidité :



**Figures IV.6 :** Dessiccateur SARTORIUS.

##### **IV.3.1.3. Mode opératoire**

Pour déterminer l'humidité de la substance et savoir si le séchage est conforme ou non, 10g des grains ont été introduites dans l'humidimètre (dessiccateur infrarouge SARTORUIS) durant 15 minutes à la température 105 °C.

La formule utilisée pour déterminer le pourcentage d'humidité est la suivante :

$$H \% = (M1 - M2) / M1 * 100 \quad (IV.1)$$

✓ *Norme* : 2-3%

### IV.3.2. Dureté et dimensions (épaisseur et diamètre)

#### IV.3.2.1. Le but

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, d'un autre terme la force nécessaire pour provoquer leur écrasement. Les mesures sont effectuées sur 10 comprimés prélevés au hasard.

#### IV.3.2.2. Appareillage

Cet essai a été effectué via un Duromètre de type ERWEKA comme il est illustré dans la figure IV.7.



Figure IV.7 : Duromètre ERWEKA.

#### IV.3.2.3. Mode opératoire

Cette analyse consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à son écrasement, et ça s'effectue suivant les étapes décrites ci-dessous :

- Prélever 10 Cp du lot de chaque boîte à contrôler, mesurer leur diamètre à l'aide du duromètre.
- Placer ensuite un comprimé dans le duromètre constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une mobile se déplaçant vers l'autre fixe.
- Introduire la valeur du diamètre du Cp dans la mémoire de l'appareil, lancer la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture du Cp et noter au moment de la rupture la force exercée en kp.
- Eliminer tout débris de Cp entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination.

✓ *Normes* :

- **Dureté** : 6-12 kp
- **Epaisseur** : 3,8 – 4,4mm
- **Diamètre** : 12mm.

### IV.3.3. Poids moyen

#### IV.3.3.1. Le but

La mesure du poids moyen permet de connaître le poids de chaque comprimé, et grâce à ce poids, nous pouvons préparer la solution à examiner.

#### IV.3.3.2. Appareillage

Comme indiqué dans la figure IV.8, une balance électronique a été utilisée pour mesurer le poids moyen de 10 Cp.



**Figure IV.8:** Balance électronique.

#### IV.3.3.3. Mode opératoire

Cet essai est effectué sur 10 comprimés prélevés au hasard, et ça consiste à peser individuellement les 10 comprimés pour chercher le poids moyen à l'aide d'une balance de haute précision.

✓ *Norme* : 494-546 mg.

### IV.3.4. Uniformité de masse

#### IV.3.4.1. Définition

L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet d'assurer au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre, en unités de prises (chaque Cp), et ça doit être suffisamment uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en principe actif (unidose), et ce, pour l'ensemble des comprimés du même lot.

#### IV.3.4.2. Le but

Ça permet de vérifier que la variation entre chaque prise de comprimé soit minimale n'entraînant pas d'effets néfastes sur la santé du patient. Notons qu'actuellement, les comprimés font partie des formes galéniques les plus utilisées.

#### IV.3.4.4. Mode opératoire

Cet essai est effectué sur 20 comprimés pris au hasard, et ça se base sur le prélèvement de la pesée des 20 Cp individuellement et notation du poids de chaque comprimé.

#### IV.3.5. Friabilité des comprimés

##### IV.3.5.1. Définition

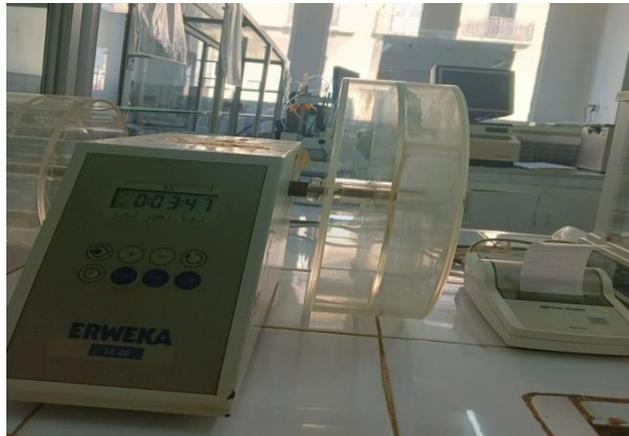
Cet essai vise à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

##### IV.3.5.2. Le but

Vérifier la perte de masse d'un comprimé soumis à des agressions mécaniques normalisées.

##### IV.3.5.3. Appareillage

Pour mesurer la friabilité on a utilisé un friabilimètre de type ERWEKA (Figure IV.9).



**Figure IV.9 :** Friabilimètre ERWEKA.

##### IV.3.5.4. Mode opératoire

- Prélever un nombre de comprimés entiers.
- Peser les comprimés prélevés.
- Noter le poids P1.
- Mettre en rotation dans le friabilimètre à raison de 25 t/min pendant 4 minutes.
- Récupérer les comprimés, peser une 2<sup>ème</sup> fois le poids P2.

- Déterminer la friabilité par la formule :

$$F (\%) = (P1-P2) / P1 * 100 \quad (IV.2)$$

- ✓ *Norme* :  $F \leq 1 \%$ .

### IV.3.6. Détermination du délitement (essai de désagrégation)

#### IV.3.6.1. Définition

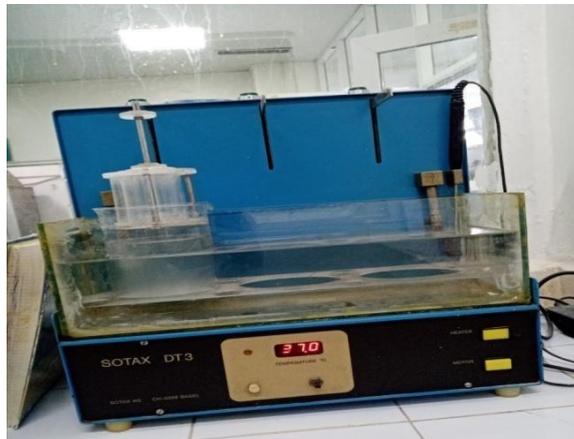
Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit.

#### IV.3.6.2. Le but

Mesure du temps nécessaire pour la désintégration des comprimés et la libération de principes actifs qu'ils contiennent.

#### IV.3.6.3. Appareillage

Comme indiqué dans la figure IV.10, l'appareillage utilisé pour mesurer la désagrégation est un Déliter de type ERWEKA.



**Figure IV.10:** Déliter ERWEKA.

#### IV.3.6.4. Mode opératoire

- Stabiliser la température d'essai à 37°C.
- Mettre 6 comprimés dans les colonnes du déliteur.
- Recouvrir les comprimés avec des pastilles.
- Mettre en marche le déliteur jusqu'à désagrégation complète.
- Noter le temps de désagrégation.
- ✓ *Norme* : < 30 min [4].

## IV.4. Les analyses physicochimiques

### VI.4.1. Test de dissolution

#### IV.4.1.1. Définition

Ce test est effectué afin de déterminer la concentration du principe actif libéré à des moments précis (lorsque le médicament à une libération prolongée), dans un milieu de dissolution qui vise le milieu aqueux de l'organisme.

#### IV.4.1.2. Le but

Globalement, les tests de dissolution vont permettre d' :

- Optimiser l'efficacité thérapeutique du médicament au cours du développement du produit et l'évaluation de sa stabilité.
- Évaluer la qualité et la production du produit pour assurer l'uniformité entre les lots.
- Évaluer la disponibilité biologique à partir de lots distincts de produits d'un ou de différents fabricants.

#### IV.4.1.3. Appareillage

Un Dissolu-test SOTAX (Figure IV.11) a été utilisé pour mesurer la dissolution.



**Figure IV.11** : Dissolu-test SOTAX.

#### IV.4.1.4. Mode opératoire

##### Milieu de dissolution

- Composition du milieu de dissolution : eau distillée.
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml
- Type d'agitation : palette.
- Vitesse d'agitation : 50 tr/min

- Température :  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Méthode de dosage : HPLC
- Limites d'acceptation  $\geq 75\%$  au bout de 45 minutes.

#### **Préparation de l'étalon de Neurovit<sup>®</sup>**

- Dans une fiole ambrée de 100 ml de volume, faire dissoudre 27,77mg de vitamine B1 et 27,77 mg de vitamine B6 dans l'eau distillée puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même milieu.

#### **Préparation de l'étalon de Bayer**

- Dans une fiole ambrée de 100 ml de volume, faire dissoudre 27,77mg de vitamine B1 et 3,88 mg de vitamine B6 dans l'eau distillée puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même milieu.

#### **Préparation de l'talon des deux nouvelles formulations B1 B6 C et B1 B6 CGA**

##### **Pour la formulation B1 B6 C**

- Dans une fiole ambrée de 100 ml, faire dissoudre 17,67 mg de vitamine B1 et 17,67 mg de vitamine B6 dans l'eau distillée puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même milieu.

##### **Pour la formulation B1 B6 CGA**

- Dans une fiole ambrée de 100 ml, faire dissoudre 17,80mg de vitamine B1 et 17,80 mg de vitamine B6 dans l'eau distillée puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même milieu.

#### **Préparation des échantillons**

- Peser individuellement 6 comprimés et déterminer leur poids moyen ;
- Mettre dans six vases, chacune séparément, 900ml de milieu de dissolution chauffé préalablement à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .
- Introduire les 6 comprimés, dans chaque vase.
- Après 45minutes d'agitation, prélever 10ml de chaque vase et filtrer à travers des filtres de  $0,45\mu\text{m}$  [4].

La détermination du pourcentage du principe actif libéré en chaque temps a été réalisée par la Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance HPLC (Waters Alliance 2695), couplée avec la spectrophotométrie UV/visible (Waters 2489). Des vials ont été remplis avec les solutions préparées et filtrées précédemment, puis placés dans le carrousel d'HPLC, Les paramètres de la colonne utilisée pour HPLC sont :

- Longueur d'ondes : 280 nm
- Nature de la colonne : C18 (250nm, 4,6nm, 5 $\mu\text{m}$ )
- Débit 1ml/min

- Température de la colonne : 30°C
- Volume injecté : 20 µl

**Préparation de la Phase mobile :** 0,15 ml de triméthylamine dans un litre d'eau distillée, ajuster le pH à 2,7 avec l'acide sulfurique 1N.

La formule suivante a été utilisée pour le calcul de X :

$$X(\%) = \frac{A_{ech}}{Ae} * \frac{A_{et}}{P_{ech}} * \frac{dy}{dx} * MM * 10 \quad (IV.3)$$

Dans laquelle :

- **X :** Le pourcentage du principe actif libéré.
- **A<sub>ech</sub> :** aire de l'échantillon.
- **Ae :** aire de l'étalon,
- **P<sub>ech</sub> :** prise d'essai échantillon = Px/V.
- **V :** volume du milieu ;
- **Px :** poids de chaque comprimé ;
- **P<sub>et</sub> :** prise d'essai de l'étalon = Pet/V.
- **MM :** poids moyen.

**Norme :** Selon la Pharmacopée Européenne: X ≥ 75% au bout de 45 minutes.

#### IV.4.2. Essai de Dosage des principes actifs de Neurovit® par HPLC

##### IV.4.2.1. Définition de HPLC

La chromatographie en phase liquide permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. La chromatographie HPLC a permis de réaliser des analyses qui n'étaient pas auparavant possibles avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse [5].

##### IV.4.2.2. Le but

Les pharmacopées proposent dans la monographie de chaque préparation, une méthode analytique validée qui permet de doser le PA avec spécificité et précision. La méthode analytique la plus préconisée par les pharmacopées est l'HPLC.

Le test du dosage du Principe actif permet de s'assurer que la quantité moyenne du principe actif déterminée sur un certain nombre de comprimés d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique

escompté.

#### IV.4.2.3. Appareillage

L'appareil utilisé pour le dosage des comprimés de *Neurovit*<sup>®</sup> est illustré dans la figure ci-dessous et le principe est donné en Annexe B.



Figure VI.12 : Appareil HPLC (Waters Alliance 2695).

#### IV.4.2.4. Mode opératoire

##### *Solution témoin de Neurovit<sup>®</sup>*

- Solution étalon de vitamine B1 : 250 mg
- Solution étalon de vitamine B6 : 250 mg

Dans 100 ml d'eau, Prélever 1,5 ml de solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec l'eau distillée.

##### *Solution témoin de vitamine B1 B6 Bayer*

- Solution étalon de vitamine B1 : 250 mg
- Solution étalon de vitamine B6 : 35 mg

Dans 100 ml d'eau, Prélever 1,5 ml de solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec l'eau distillée.

##### *Solution témoin de la formulation B1 B6 C*

- Solution étalon de vitamine B1 : 159,08 mg
- Solution étalon de vitamine B6 : 158,08mg

Dans 100 ml d'eau, Prélever 1,5 ml de solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec l'eau distillée.

**Solution témoin de la formulation B1 B6 C GA**

- Solution étalon de vitamine B1 : 160,24 mg
- Solution étalon de vitamine B6 : 160,24 mg

Dans 100 ml d'eau, Prélever 1,5 ml de solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec l'eau distillée

**Solution à examiner**

- Déterminer le poids moyen de 10 comprimés du produit fini, les broyer en poudre fine.
- Introduire l'équivalent du poids moyen dans une fiole jaugée de 100ml.
- Dissoudre en ajoutant 70ml d'eau distillée, bien agiter puis compléter au volume avec le même solvant.
- Filtrer la solution sur un papier filtre, la filtrer une deuxième fois sur un filtre millipore de 0,45 $\mu$ m.
- Prélever 1,5ml du deuxième filtrat dans une fiole de 50ml et diluer au volume avec de l'eau distillée.



**Figure IV.12:** Echantillons à analyser par HPLC.

Le dosage a été déterminé selon la formule suivante :

$$T(\text{mg/cl}) = \frac{S_{ech}}{S_{st}} * \frac{PE_{st}}{PE_{ech}} * \frac{MM}{D} * t \quad (IV.4)$$

Dans laquelle :

- **T** : Dosage de principe actif.
- **S<sub>ech</sub>** : Surface du pic de la vitamine dans la solution à examiner.
- **S<sub>st</sub>** : Surface de pic de la vitamine dans la solution standard.
- **PE<sub>st</sub>** : Prise d'essai du standard.
- **PE<sub>ech</sub>** : Prise d'essai de l'échantillon.
- **MM** : Poids moyen de 10 comprimés.
- **D** : Dose théorique.
- **t** : Titre du standard utilisé.

✓ **Norme :**

- **Teneur en B1** : 235-265 mg/ Cp.
- **Teneur en B6** : 235-265 mg/Cp [6].

**Références bibliographiques**

[1] [http://www.artac.info/fic\\_bdd/pdf\\_fr\\_fichier/Classification\\_de\\_additifs\\_13299194710.pdf](http://www.artac.info/fic_bdd/pdf_fr_fichier/Classification_de_additifs_13299194710.pdf).

[2] <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal7bup/6215>.

[3] O. BECHIRI, production industriel des médicaments à forme sèche, mémoire de master Université BadjiMokhtar Annaba, p19. (2018).

[4] <https://www.pharma-gdd.com/fr>.consulté le (5/4/2024).

[5] <http://hplc.chem.shu.edu/HPLC/index.html>.consulté le (6/4/2024).

[6] <https://www.futura-sciences.com/sante>.  
Consulté le (6/4/2024).

# ***Chapitre V***

## ***Résultats et discussions***

V. 1. Introduction

Le médicament étudié ou plutôt la vitamine B1 B6, une adjonction de deux vitamines, largement consommé par la population Algérienne pour traitement d'asthénie est fabriqué en Algérie par plusieurs laboratoires pharmaceutiques nationales sous plusieurs nominations.

Le but de notre travail était de faire une étude comparative des analyses physiques et physicochimiques de ce médicament fabriqué par plusieurs entreprises pharmaceutiques nationales et étrangères. On s'est limité à : *Neurovit*<sup>®</sup> 250mg-250mg fabriqué par le Groupe SAIDAL (figureV.1a), *Apirovit*<sup>®</sup> B 250mg-250mg fabriqué par les laboratoires API (Algerian Pharmaceutical Institute) (figure V.1b) et la vitamine B1 B6 BGL 250mg-250mg fabriquée par les laboratoires BIOGALENIC PHARMA (figure V.1c).



a



b



c



d

**Figure V.1 :** Différentes marques de vitamines B1 B6 étudiées : (a) *Neurovit*<sup>®</sup>; (b) *Apirovit*<sup>®</sup> B ; (c) Vitamine B1B6 BGL ; (d) Vitamines B1B6 Bayer.

Par curiosité de comparaison, on s'est procuré le même médicament mais fabriqué par un laboratoire étranger reconnu par la Pharmacopée Européenne, groupe VIDAL, nommé Vitamines B1B6 Bayer (Figure V.1d).

Puis dans une étape avancée notre étude s'est étendue à l'élaboration à l'échelle laboratoire Génie des procédés université 8 mai 1945 de deux nouvelles formulations de vitamine B1 B6 et à la comparaison de leurs propriétés avec celles des marques pharmaceutiques industrielles commercialisées.

## V.2. Résultat du Contrôle physique des différentes vitamines B1 B6 étudiées

### V.2.1. Test du taux d'humidité

Ce test a été effectué selon le protocole expérimental indiqué en chapitre IV et la formule IV.1 et les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant :

**Tableau V.1 :** Taux d'humidité des Vitamines B1 B6 étudiées.

Vitamines	Taux d'humidité	Norme (%)	Observation
Neurovit®	2,37	2-3	Conforme
B1 B6 C	2,51		Conforme
B1B6 CGA	2,51		Conforme

D'après le tableau V.1 on constate que pour les échantillons étudiés, le taux d'humidité est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. Il est à noter que :

1. Si l'humidité est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage).
2. Si l'humidité est trop faible : la cohésion des comprimés serait insuffisants, les comprimés seront plus friables et se cliveront facilement.

### V.2.2. Test de Dureté

Ce test a été effectué selon le protocole expérimental indiqué en chapitre IV et les résultats sont représentés dans le tableau V.2.

D'après les résultats obtenus, on remarque que les comprimés de Vitamines B1 B6 Bayer, B1 B6 BGL, et B1 B6 CGA sont plus durs donc elles sont hors normes alors que les comprimés de Neurovit<sup>®</sup>, Apirovit<sup>®</sup> B et B1 B6 C sont conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne.

**Tableau V.2 :** Dureté des comprimés des différents types de vitamines étudiées.

	Dureté des comprimés (kp)	Norme (kp)	Observations
Neurovit <sup>®</sup>	9,2	6-12	Conforme
Apirovit <sup>®</sup> B	8,15		Conforme
Vitamine B1B6 BGL	13,52		Hors Norme
Vitamines B1B6 Bayer	19		Hors Norme
B1 B6 C	7,08		Conforme
B1 B6 CGA	16,08		Hors Norme

### V.2.3. Dimensions des Comprimés

Les résultats des dimensions des comprimés pour chaque type de médicament étudié sont résumés dans le tableau V.3.

**Tableau V.3 :** Dimensions de chaque type de médicament.

Analyse	Résultats (mm)		Norme (mm)		Observations		
	Epaisseur	Diamètre	Epaisseur	Diamètre	Epaisseur	Diamètre	
Neurovit <sup>®</sup>	3,67	12	3,8 - 4,4	12	Conforme	Conforme	
Apirovit <sup>®</sup> B	5,18	12			Hors norme	Conforme	
VitamineB1B6BGL	3,99	12			Conforme	Conforme	
VitamineB1B6Bayer	5,19	12			Hors norme	Conforme	
B1 B6 C	3,13	8			8	Conforme	Conforme
B1 B6 CGA	3,13	8				Conforme	Conforme

D'après les valeurs des diamètres des différents comprimés, toutes les valeurs sont conformes aux normes, alors qu'en ce qui concerne la mesure de l'épaisseur des deux médicaments Apirovit® B et Vitamines B1B6 Bayer, elle n'est pas conforme. Non plus pour B1 B6 C et B1 B6 CGA puisque la compression a été effectuée par un autre appareil différent de celui de SAIDAL.

#### V.2.4. Poids moyen

Les résultats du poids moyen des comprimés sont présentés dans le tableau V.4.

**Tableau V. 4** : Le poids moyen des comprimés.

Comprimés	Poids moyen (mg)	Norme (mg)	Poids théorique (mg)	Observations
Neurovit®	519,1	494-546	520	Conforme
Apirovit® B	671,5			Hors Norme
VitamineB1B6 <sub>BGL</sub>	596,3			Hors Norme
VitaminesB1B6 Bayer	555,3			Hors Norme
B1 B6 C	318,16	304-336	320	Conforme
B1 B6 CGA	320,48			Conforme

Les comprimés fabriqués industriellement des deux vitamines ont un poids moyen fluctuant dans l'intervalle 494-546 mg, Donc d'après les valeurs présentées dans le tableau V.4, les résultats de *Neurovit*®, B1 B6 C et B1 B6 CGA sont dans les normes. Alors que pour l'Appirovit® B, la Vitamine B1 B6<sub>BGL</sub> et Vitamines B1 B6 Bayer le poids moyen est hors norme. Dans le cas des comprimés de Vitamines B1 B6 bayer ça peut être expliqué par le fait que dans la fabrication de ce médicament par les laboratoires Bayer ils n'utilisent pas la même concentration en pyridoxine que les laboratoires pharmaceutiques Algériens, ils utilisent la dose 250mg-35mg. On conclut alors que la différence en poids détectée peut être due à l'augmentation de la quantité d'excipients ajoutés.

Pour les comprimés de B1 B6 C et de B1 B6 CGA, ils ont été façonnés à l'échelle laboratoire Génie des procédés par une presse à comprimés fournissant les comprimés avec un diamètre limité à 8mm, c'est pourquoi leur poids est inférieur mais reste dans les normes du diamètre correspondant fourni. Si on veut avoir les comprimés de ces nouvelles formulations suivant les normes internationales exigées (494mg-546mg /Cp), il faudrait se procurer une presse comprimée fournissant les comprimés de même dimensions normées.

### V.2.5. Uniformité de masse

#### A) Neurovit<sup>®</sup>

La masse de 20 comprimés de *Neurovit*<sup>®</sup> pesés séparément est présentée dans le tableau V.5.

**Tableau V.5 :** Pesée des comprimés de *Neurovit*<sup>®</sup>.

Les 20 comprimés		Uniformité de masse (mg)		Norme (mg)	Observations
1	11	509	516	494-546	Conforme
2	12	519	519		Conforme
3	13	520	529		Conforme
4	14	511	519		Conforme
5	15	524	518		Conforme
6	16	535	529		Conforme
7	17	510	526		Conforme
8	18	506	515		Conforme
9	19	521	531		Conforme
10	20	520	510		Conforme

Les comprimés de *Neurovit*<sup>®</sup> ont presque une même masse et donc une même teneur en Principe Actif pour l'ensemble des comprimés testés, donc les résultats sont dans les normes.

#### B) Apirovit<sup>®</sup> B

La masse de 20 comprimés d'Apirovit<sup>®</sup> B pesés séparément est présentée dans le tableau V.6.

**Tableau V.6** : Pesée des comprimés d'Apirovit<sup>®</sup> B.

Les 20 comprimés		Uniformité de masse (mg)		Norme (mg)	Observations
1	11	618	623	494-546	Hors norme
2	12	623	619		Hors norme
3	13	622	616		Hors norme
4	14	623	611		Hors norme
5	15	620	614		Hors norme
6	16	606	622		Hors norme
7	17	614	609		Hors norme
8	18	613	620		Hors norme
9	19	618	614		Hors norme
10	20	615	620		Hors norme

Comme indiqué dans le tableau V.6 les valeurs d'uniformité pour l'Apirovit<sup>®</sup> B sont hors normes.

### C) Vitamine B1B6<sub>BGL</sub>

La masse de 20 comprimés de la vitamine B1B6<sub>BGL</sub> pesés séparément est présentée dans le tableau V.7.

**Tableau V.7** : Pesée des comprimés de vitamine B1B6<sub>BGL</sub>.

Les 20 comprimés		Uniformité de masse (mg)		Norme (mg)	Observations
1	11	568	570	494-546	Hors Norme
2	12	570	561		Hors Norme
3	13	570	572		Hors Norme
4	14	566	571		Hors Norme
5	15	573	575		Hors Norme
6	16	569	568		Hors Norme
7	17	582	573		Hors Norme
8	18	554	571		Hors Norme
9	19	566	569		Hors Norme
10	20	563	570		Hors Norme

Les valeurs d'uniformité pour la vitamine B1B6<sub>BGL</sub> sont hors normes.

### C) Vitamines B1 B6 Bayer

La masse de 20 comprimés de vitamine B1 B6 Bayer pesés séparément est présentée dans le tableau V.8.

**Tableau V.8** : Pesée des comprimés de vitamines B1 B6 Bayer.

Les 20 comprimés		Uniformité de masse (mg)		Norme (mg)	Observations
1	11	560	560	494-546	Hors norme
2	12	567	556		Hors norme
3	13	555	558		Hors norme
4	14	550	552		Hors norme
5	15	552	550		Hors norme
6	16	557	555		Hors norme
7	17	560	568		Hors norme
8	18	567	562		Hors norme
9	19	557	550		Hors norme
10	20	567	555		Hors norme

Comme indiqué dans le tableau V.8, les valeurs d'uniformité pour vitamines B1 B6 Bayer sont hors norme par ce qu'ils n'utilisent pas les mêmes concentrations que Neurovit®, ils utilisent la dose 250mg-35mg, l'excès de poids est le plus probablement dû à une augmentation de la quantité des excipients ajoutés.

#### V.2.6. Test de Friabilité

Ce test a été effectué selon le protocole expérimental indiqué en chapitre IV en utilisant la formule IV.2 et les résultats obtenus sont donnés dans le tableau V.9 :

#### Exemple de calcul :

$$F\% = (P1 - P2) / P1 * 100 \quad \Longrightarrow \quad \frac{(6,7361 - 6,7294)}{6,7361} * 100 = 0,09$$

**Tableau V.9 :** Perte de masse des 10 Comprimés de Neurovit<sup>®</sup>, Apirovit<sup>®</sup> B, Vitamine B1 B6<sub>BGL</sub>, Vitamines B1 B6 Bayer, B1 B6 C et B1 B6 CGA.

Médicament	P1(g)	P2(g)	Friabilité (%)	Norme (%)	Observations
Neurovit <sup>®</sup>	6,7361	6,7294	0,09	≤ 1	Conforme
Apirovit <sup>®</sup> B	6,7432	6,7180	0,37		Conforme
Vitamine B1 B6 <sub>BGL</sub>	6,852	6,835	0,24		Conforme
Vitamines B1 B6 Bayer	6,6710	6,6676	0,05		Conforme
B1 B6 C	2,3684	2,1406	9,16		Hors Norme
B1 B6 CGA	3,340 0	3,3150	0,74		Conforme

D'après les résultats du test de friabilité de B1 B6 C, elle est hors norme (supérieure à 1). Donc ça prouve que notre formulation nécessite une matière liante (c'est le manque de talc), c'est pourquoi on a introduit un bio-liant qui est la gomme arabique au dépend du talc, produit de synthèse. Les autres résultats étaient bien conformes aux normes.

### V.2.7. Test de délitement (Désagrégation)

Ce test a été effectué selon le protocole expérimental indiqué en chapitre IV et les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant :

**Tableau V.10 :** Résultats du test de délitement.

Médicament	Résultats (min)	Norme (min)	Observations
Neurovit <sup>®</sup>	5	≤ 15	Conforme
Apirovit <sup>®</sup> B	9		Conforme
Vitamine B1 B6 <sub>BGL</sub>	5		Conforme
Vitamines B1 B6 Bayer	9		Conforme
B1 B6 C	2		Conforme
B1 B6 CGA	7,30		Conforme

On constate que le temps de délitement de tous les médicaments est conforme aux normes de la pharmacopée européenne.

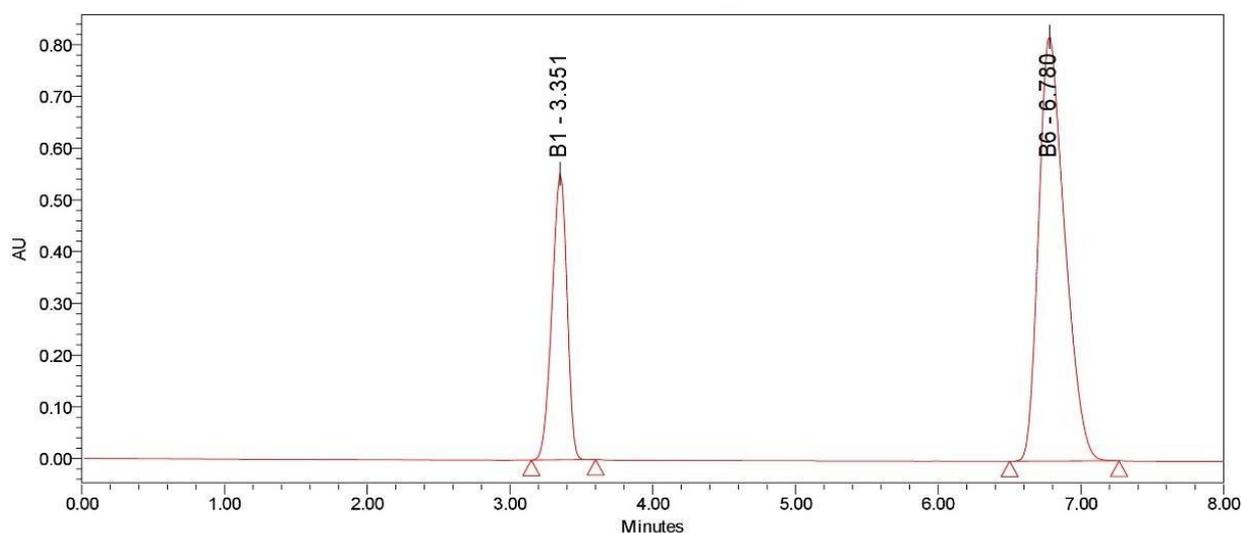
Dans le cas de la cellulose, le comprimé s'est dissout rapidement et n'a pas pris de temps, ça peut être expliqué par sa grande friabilité puisque ça manquait de matière liante.

### V.3. Résultat du Contrôle physicochimique des différentes vitamines B1 B6 étudiées

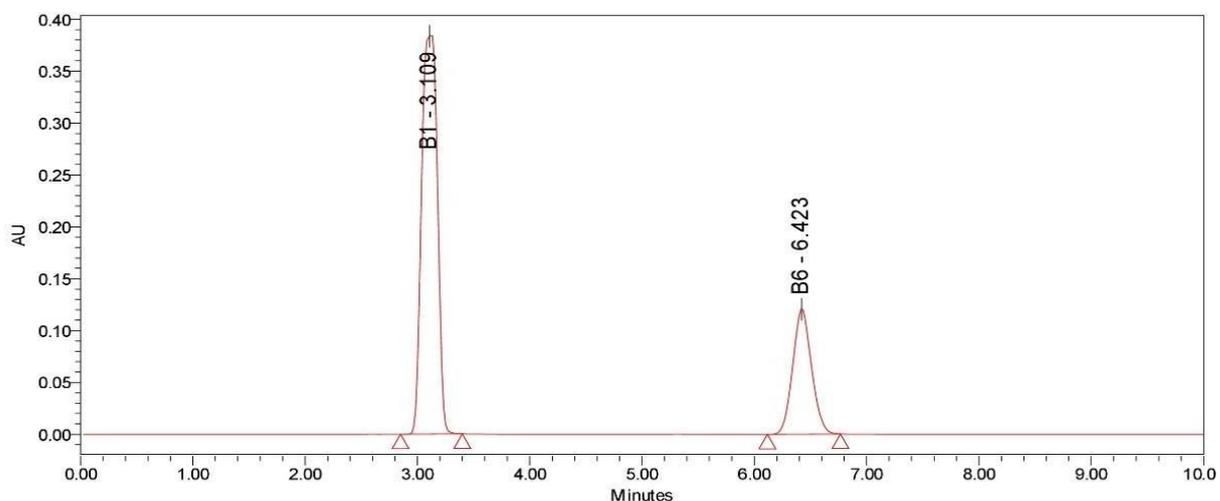
#### V.3.1. Test de dissolution

##### V.3.1.1. Test de dissolution pour l'échantillon standard

Avant d'effectuer ce test pour les différents médicaments étudiés ; un test standard pour les deux vitamines introduites pures a été pris comme solution témoin.



**Figure V.2 :** Chromatogramme des standards pour Neurovit<sup>®</sup>, Apirovit<sup>®</sup> B, Vitamine B1 B6<sub>BGL</sub>, B1 B6 C et B1 B6CGA à 280 nm.



**Figure V.3 :** Chromatogramme à 280 nm des standards pour Vitamines B1 B6 Bayer.

Comme il est illustré dans les figures V.2 et V.3, le temps de rétention pour la thiamine est de 3 minutes près alors que celui de la pyridoxine est aux alentours de 6,5 minutes.

### V.3.1.2. Test de dissolution des différents médicaments étudiés

Pour effectuer le test de dissolution des différents échantillons étudiés, on a utilisé le protocole indiqué dans le chapitre IV. Le test a été fait en utilisant la chromatographie à haute performance en phase liquide HPLC et des chromatogrammes (Annexe C.1) à une longueur d'onde de 280nm pour chaque type de comprimé ont été obtenus.

#### *Exemple de calcul de pourcentage de dissolution pour Neurovit<sup>®</sup>*

Comme exemple de calcul, nous donnons les tableaux de valeurs ci-dessous (Tableau V.11 et Tableau V.12) correspondant aux résultats de calcul du pourcentage de dissolution pour les vitamines B1 et B6 respectivement dans le cas de *Neurovit<sup>®</sup>*. Comme déjà mentionné le logiciel se base sur la formule IV.3.

**Tableau V.11** : Les résultats du test de dissolution de vitamine B1 d'un échantillon de *Neurovit<sup>®</sup>*.

N° comprimé	1	2	3	4	5	6
<b>A ech</b>	3901641	3932079	3925764	396987	3899138	3941554
<b>A st</b>	4031607	4031607	4031607	4031607	4031607	4031607
<b>PM (mg)</b>	520	520	520	520	520	520
<b>Poids st (mg)</b>	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7
<b>Volume essai (ml)</b>	900	900	900	900	900	900
<b>Volume témoin(ml)</b>	100	100	100	100	100	100
<b>Poids ech</b>	520	570	520	520	520	520
<b>Pe ech</b>	0,577	0,633	0,577	0,577	0,577	0,577
<b>Pe ST</b>	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
<b>X (%)</b>	<b>96,776</b>	<b>97,531</b>	<b>97,375</b>	<b>97,653</b>	<b>96,714</b>	<b>97,766</b>

**Tableau V.12** : les résultats de pourcentage de dissolution de vitamine B6 d'un échantillon de *Neurovit*<sup>®</sup>.

N° comprimé	1	2	3	4	5	6
<b>A ech</b>	10418196	10446467	10334550	10311110	10383158	10485999
<b>A st</b>	10424019	10424019	10424019	10424019	0424019	10424019
<b>PM</b>	520	520	520	520	520	520
<b>Poids st</b>	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7
<b>Volume essai</b>	900	900	900	900	900	900
<b>Volume témoin</b>	100	100	100	100	100	100
<b>Poids ech</b>	520	570	520	520	520	520
<b>Pe ech</b>	0,577	0,63 3	0,633	0,633	0,633	0,633
<b>Pe st</b>	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
<b>X (%)</b>	<b>99,944</b>	<b>100,215</b>	<b>99,142</b>	<b>98,917</b>	<b>99,608</b>	<b>100,595</b>

De la même manière, le pourcentage de dissolution des deux vitamines B1 et B6, contenues dans les différentes marques de médicaments étudiés a été déterminé suivant la formule IV.3 et les résultats sont donnés dans le tableau V.13. Les chromatogrammes obtenus pour les différents échantillons étudiés sont donnés dans les figures ci-après.

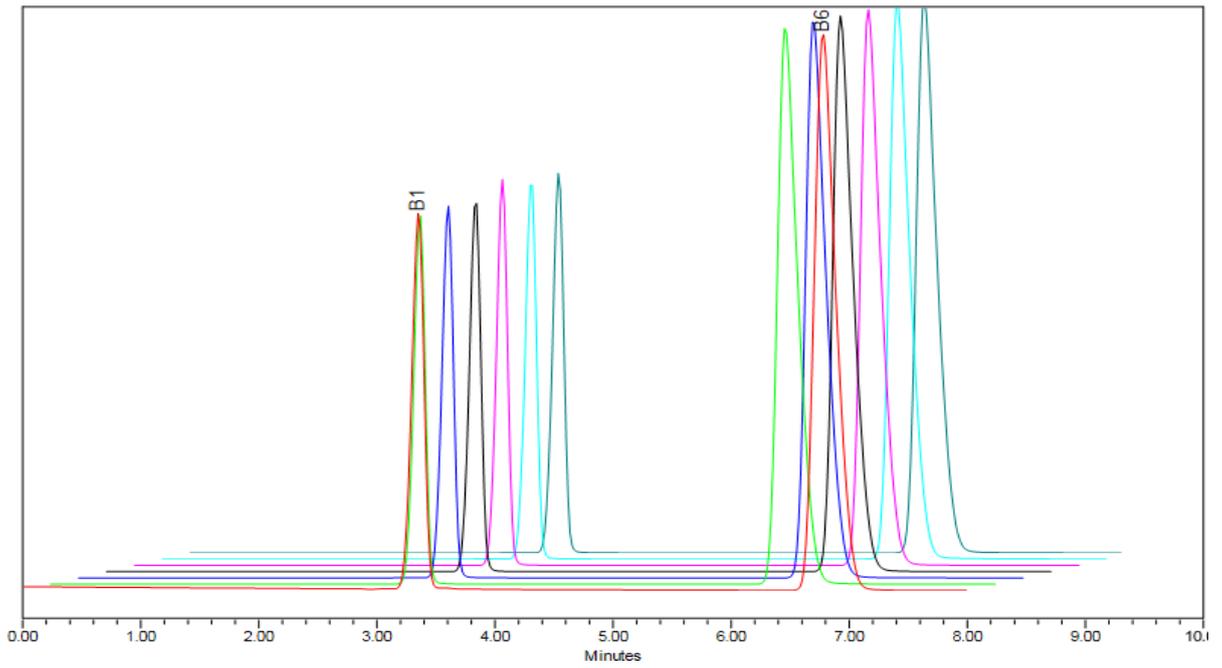


Figure V.4 : Chromatogramme du test de dissolution de *Neurovit*<sup>®</sup>.

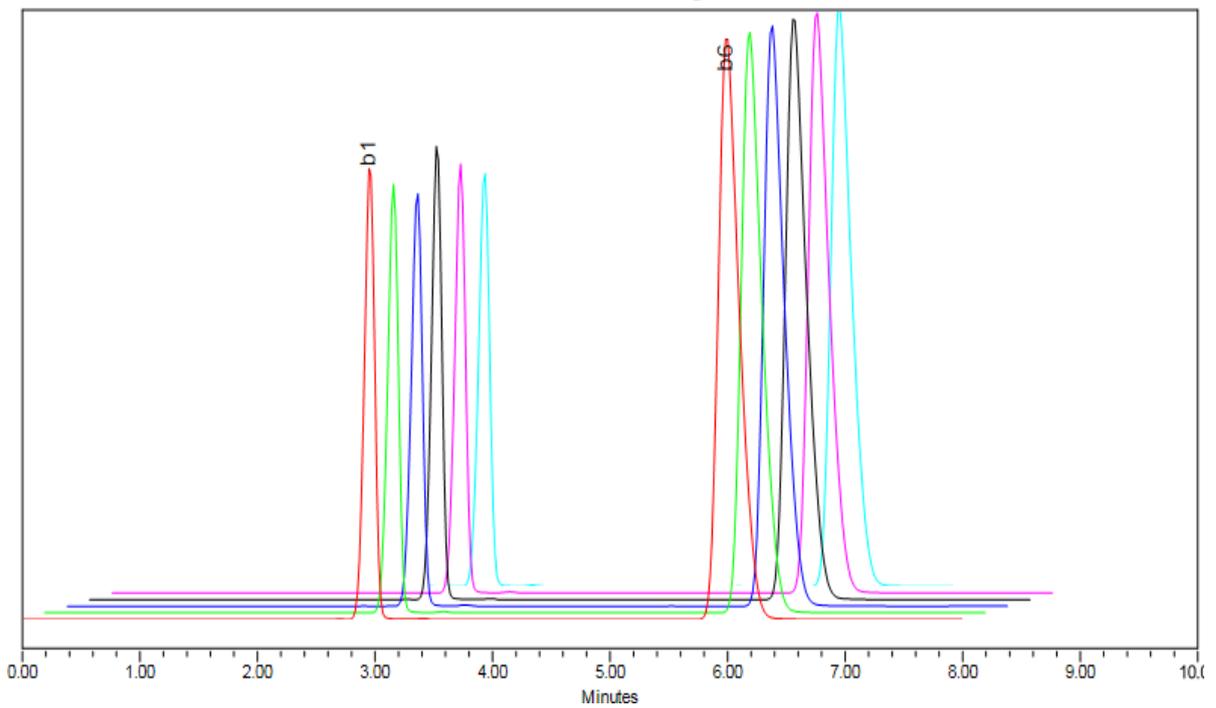


Figure V.5 : Chromatogramme du test de dissolution de l'Apirovit<sup>®</sup> B.

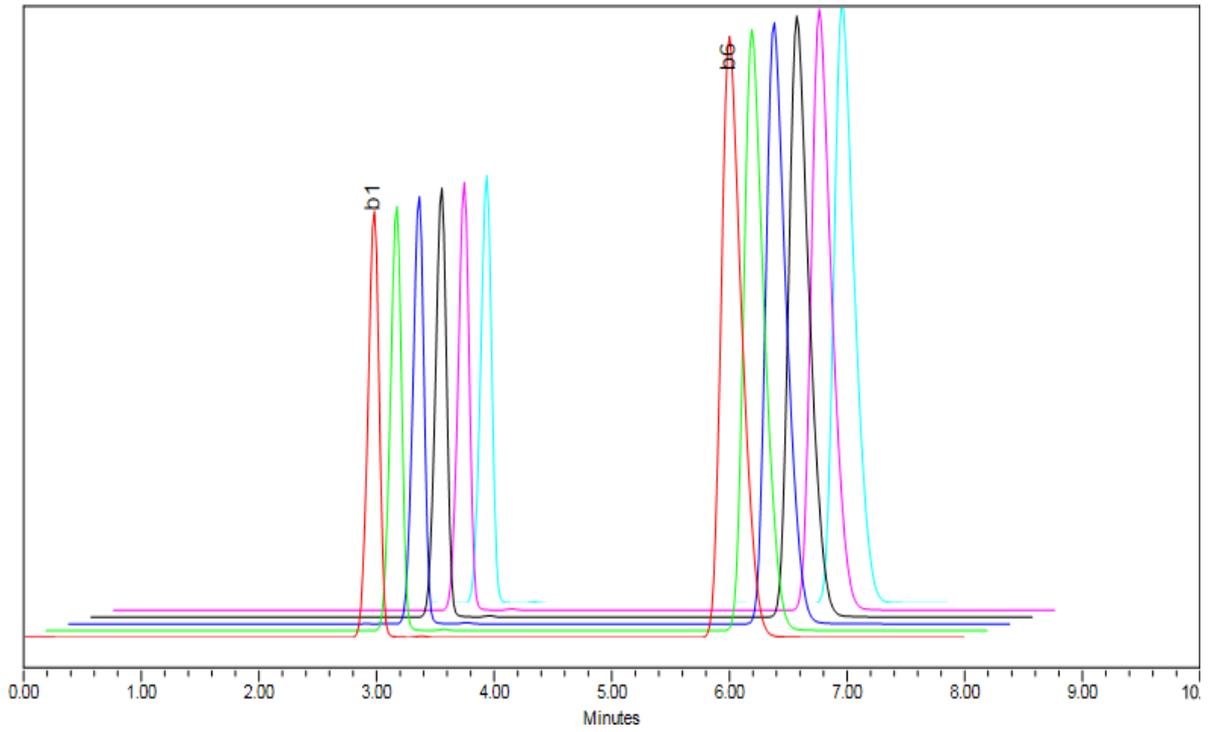


Figure V.6 : Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 BGL.

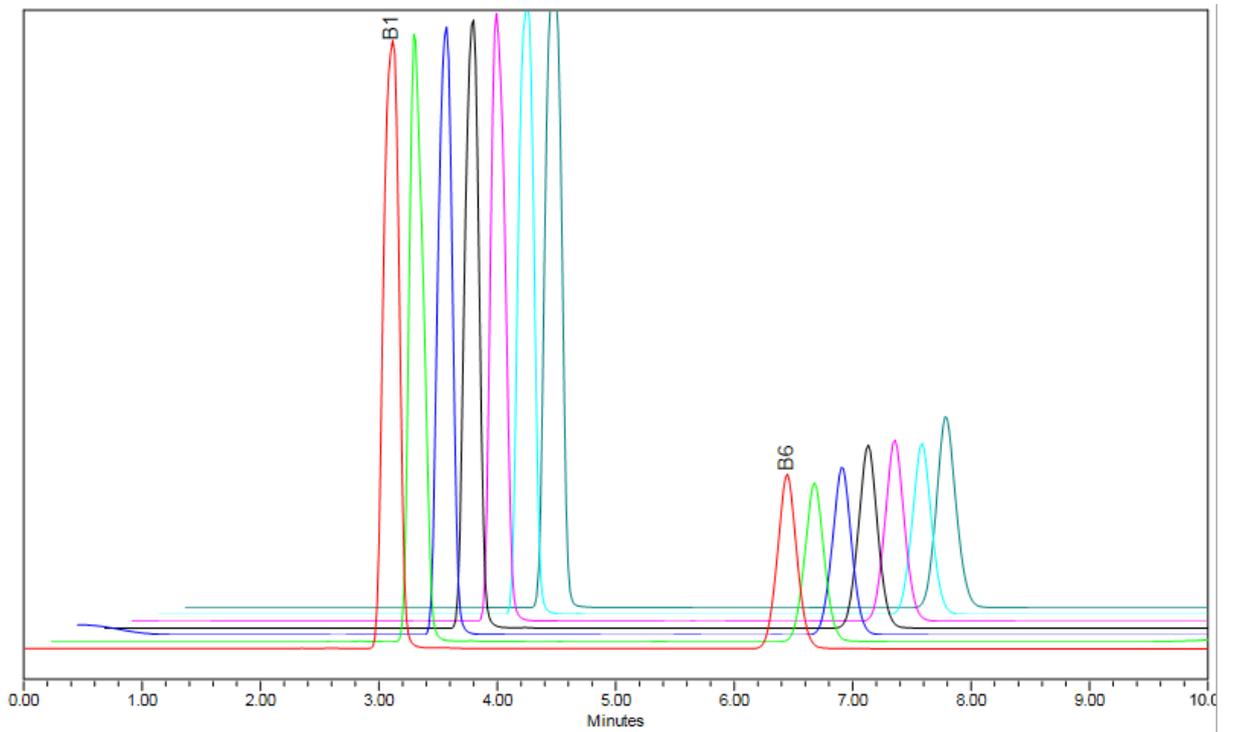


Figure V.7 : Chromatogramme du test de dissolution de Vitamines B1 B6 Bayer.

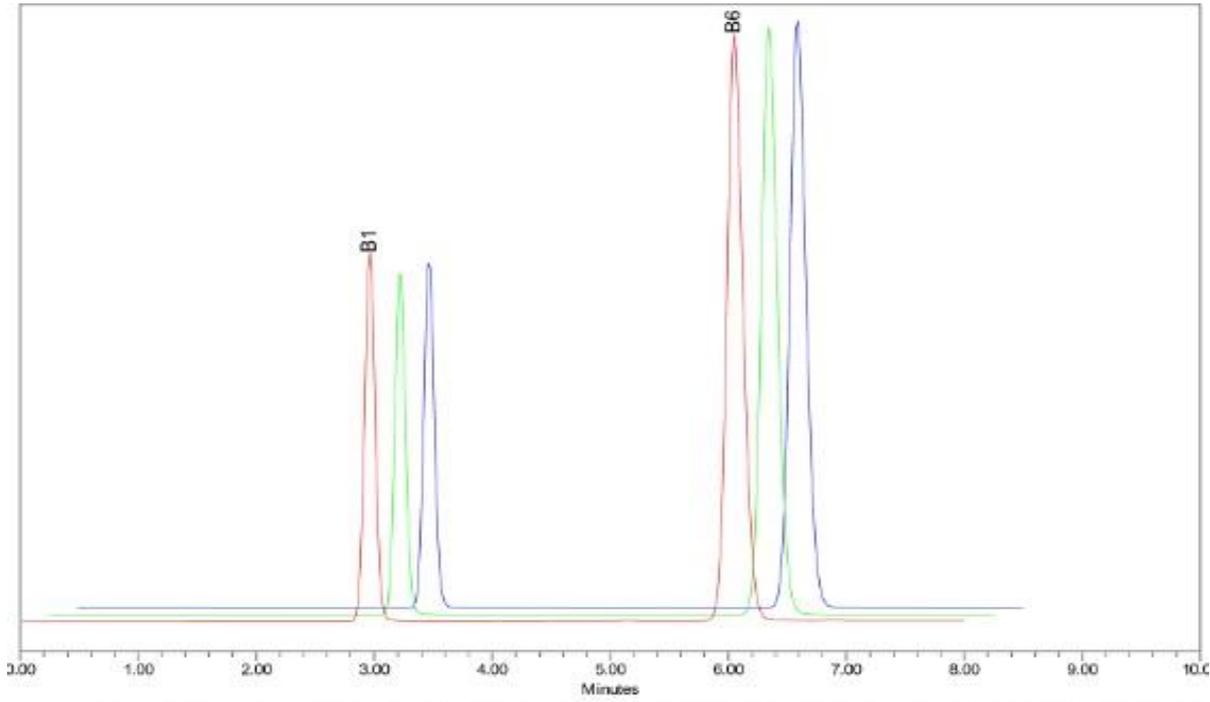


Figure V.8 : Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 C.

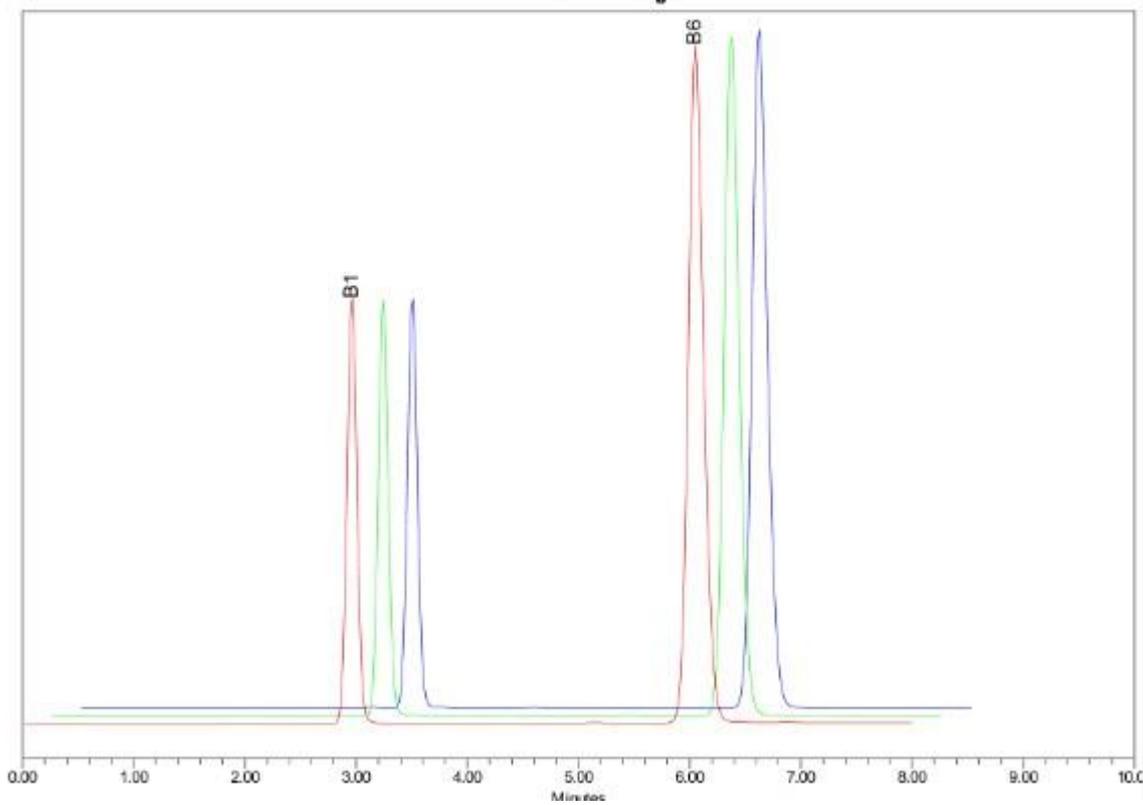


Figure V.9 : Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 CGA.

**Tableau V.13 :** Pourcentages des vitamines B1 et B6 dissoutes pour chaque médicament au cours du test de dissolution.

Comprimés	B1 (%)	B6(%)	Observations	Norme (%)
<b>Neurovit®</b>	96 ,776	99,944	Conforme	Aucune unité n'est inférieure à $X + 5\% = 75\%$
	97,531	100,215	Conforme	
	97,375	99,142	Conforme	
	97,653	98,917	Conforme	
	96,714	99,608	Conforme	
	97,766	100,595	Conforme	
	97 ,302	99,736	Conforme	
<b>Apirovit® B</b>	109,689	106,627	Conforme	
	109,792	106,686	Conforme	
	106,327	103,857	Conforme	
	106,315	103,772	Conforme	
	104,825	102,009	Conforme	
	104,848	102,081	Conforme	
	106,966	104,172	Conforme	
<b>VitamineB1B6<sub>BGL</sub></b>	106,072	102,271	Conforme	
	106,110	102,263	Conforme	
	103,404	99,463	Conforme	
	103,389	99,406	Conforme	
	103,810	99,800	Conforme	
	103,832	99,913	Conforme	
	104,436	100,519	Conforme	
<b>VitaminesB1B6 Bayer</b>	81,804	101,647	Conforme	
	78,132	97,918	Conforme	
	66,963	86,371	Non conforme	
	65,648	92,802	Non conforme	
	74,003	102,715	Non conforme	
	81,893	99,900	Conforme	
	74,741	96,892	Conforme	
<b>B1 B6 C</b>	83,582	90,035	Conforme	
	84 ,081	90,607	Conforme	
	84,081	90,321	Conforme	
<b>B1 B6 CGA</b>	85,662	88,195	Conforme	
	102,736	107,884	Conforme	
	94,199	98,039	Conforme	

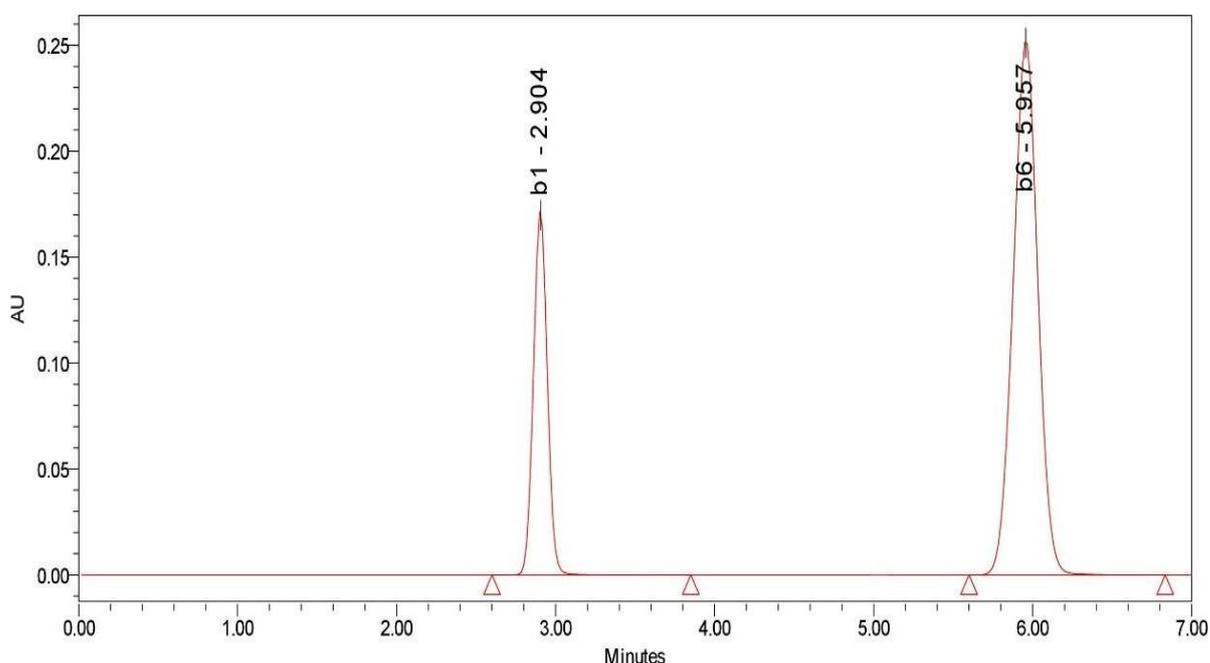
Par manque de matière première, ce test a été effectué seulement sur trois comprimés au lieu de 6 comprimés pour chacun des échantillons B1 B6 C et B1 B6 CGA.

La dissolution de B1 B6 Bayer est hors norme de la pharmacopée européenne, on peut expliquer ça par l'enrobage des comprimés qui retarde leur dissolution. Comme indiqué sur le tableau V.13, les résultats du test pour nos deux formulations élaborées au niveau du laboratoire (B1 B6 C / B1 B6 CGA) sont bien conformes aux normes internationales exigées.

### V.3.2. Test de dosage

#### V.3.2.1. Test pour standard de dosage

Avant d'effectuer ce test, une solution témoin est préparée pour les deux vitamines et un test pour les standards purs est effectué, le chromatogramme obtenu est le suivant.



**Figure V.10 :** Chromatogramme HPLC à 280nm des standards pour dosage de : Neurovit<sup>®</sup>, Apirovit<sup>®</sup> B, Vitamine B1 B6<sub>BGL</sub>, B1 B6 C et B1 B6CGA.

#### V.3.2.2. Test d'identification et de dosage des principes actifs par HPLC

Le dosage et l'identification des deux principes actifs (Chlorhydrate de thiamine / Chlorhydrate de pyridoxine) des différents médicaments étudiés dans ce travail ont été fait par la chromatographie à haute performance en phase liquide (HPLC) et les chromatogrammes obtenus représentent le pourcentage d'absorption en fonction du temps de rétention.

Le dosage des principes actifs contenus dans les comprimés a été obtenu suivant la formule IV.4 et les résultats sont donnés dans le tableau V.15. Les chromatogrammes à 280 nm des différents échantillons (Annexe C.2) sont illustrés dans les figures numérotées de figure V.11 à figure V.16 pour les différents médicaments testés.

**Exemple de calcul de dosage pour la Neurovit<sup>®</sup>**

Pour le calcul de la concentration en B1 et B6, comme déjà cité, le logiciel se base sur la formule IV.4 et le tableau V.14 illustre un échantillonnage de calcul dans le cas de *Neurovit<sup>®</sup>*:

**Tableau V.14** : Résultats de dosage de B1 et B6 de la *Neurovit<sup>®</sup>*.

	<i>Neurovit<sup>®</sup></i>	
	Dosage de B1	Dosage de B6
<b>A st</b>	1092971	2801239
<b>A ech</b>	1048614	2771325
<b>PM(mg)</b>	520	520
<b>Pe st</b>	2,5	2,5
<b>Pe ech</b>	5,2	5,2
<b>Poids échantillon(mg)</b>	519,1	519,1
<b>Poids standard (mg)</b>	250	250
<b>Volume st (ml)</b>	100	100
<b>Volume ech</b>	100	100
<b>Dosage(mg/cl)</b>	<b>258,664</b>	<b>257,421</b>

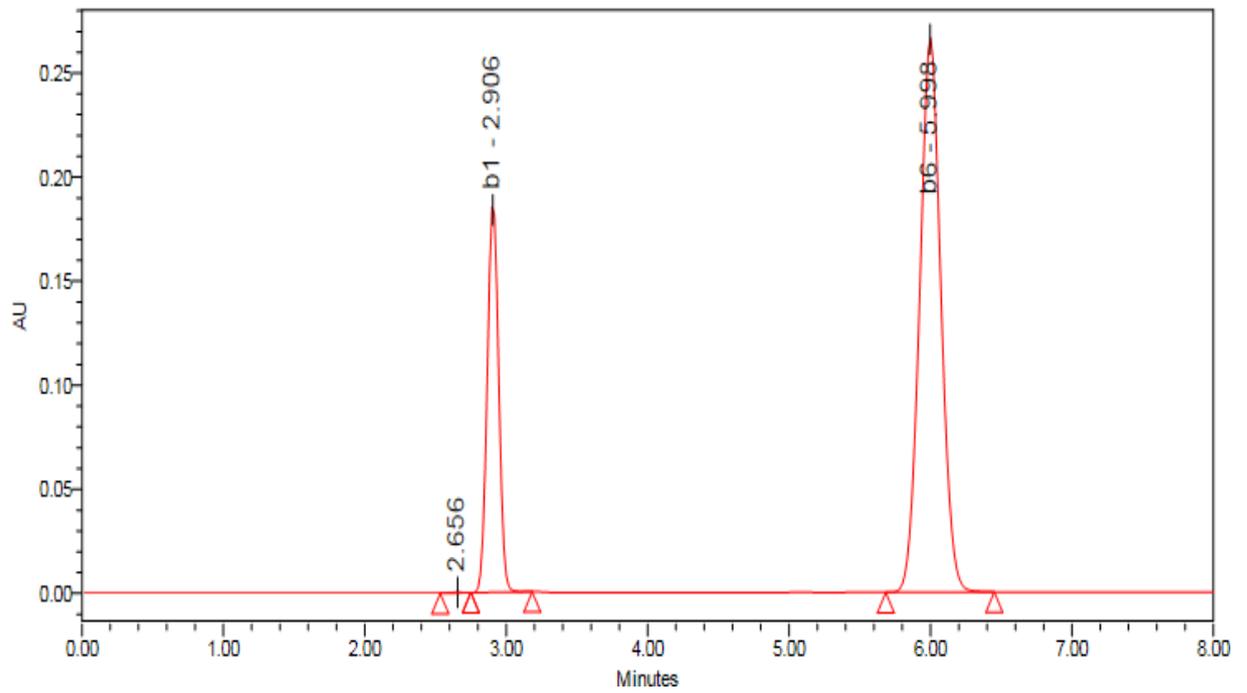


Figure V.11 : Chromatogramme de dosage de Neurovit<sup>®</sup>.

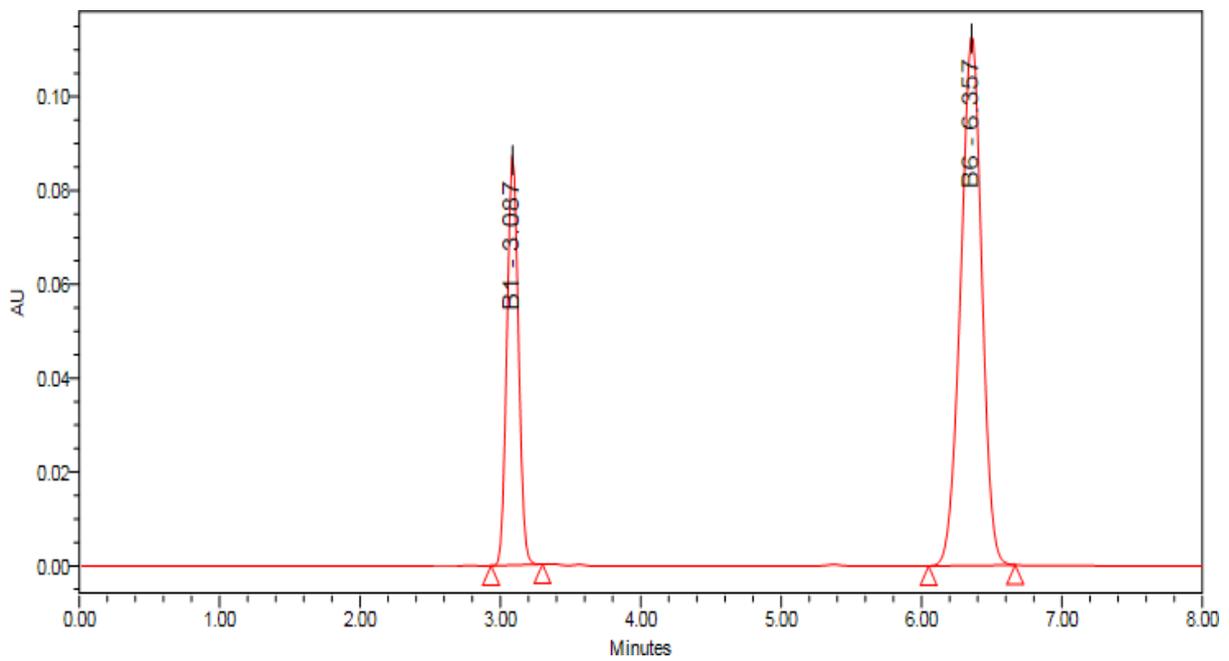


Figure V.12 : Chromatogramme de dosage de l'Apirovit<sup>®</sup> B.

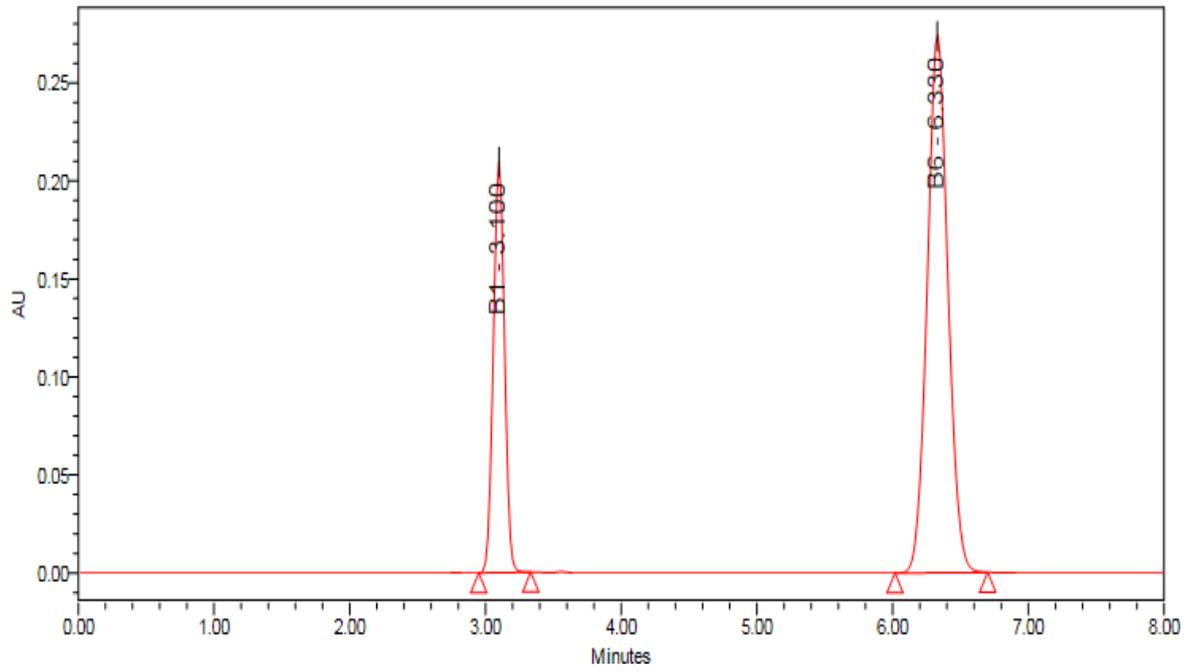


Figure V.13 : Chromatogramme de dosage de Vitamine B1 B6 BGL.

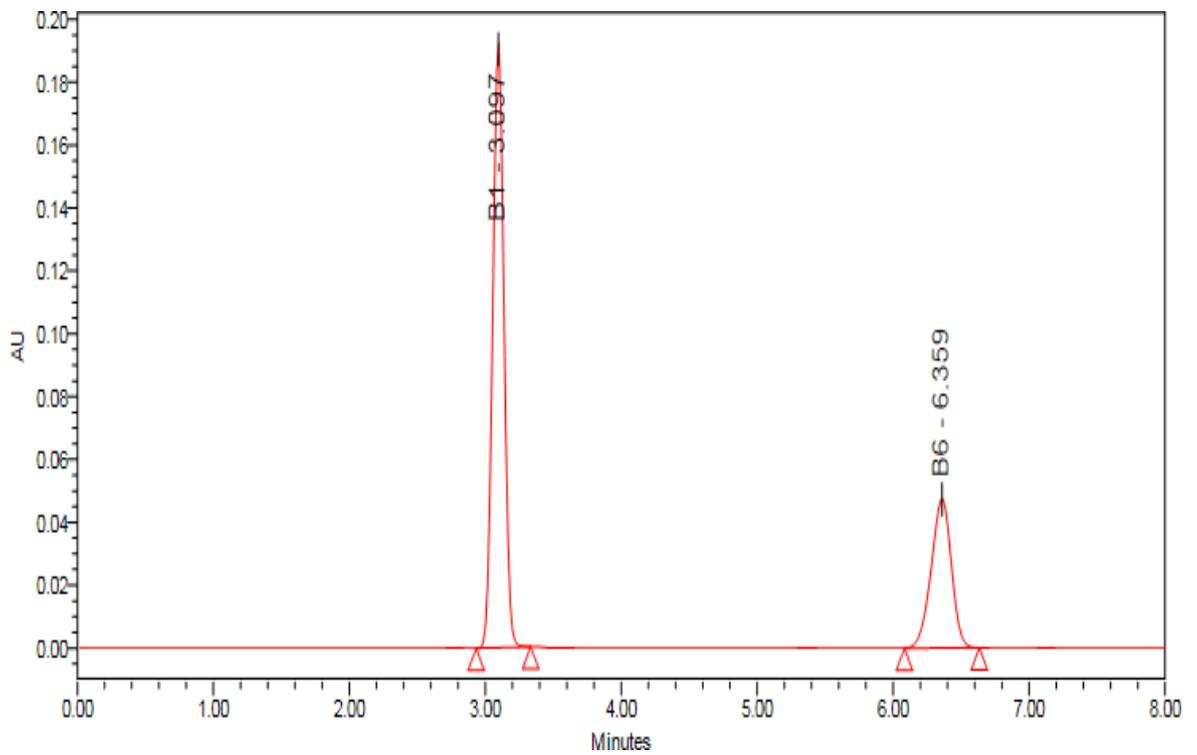


Figure V.14 : Chromatogramme de dosage de Vitamines B1 B6 Bayer.

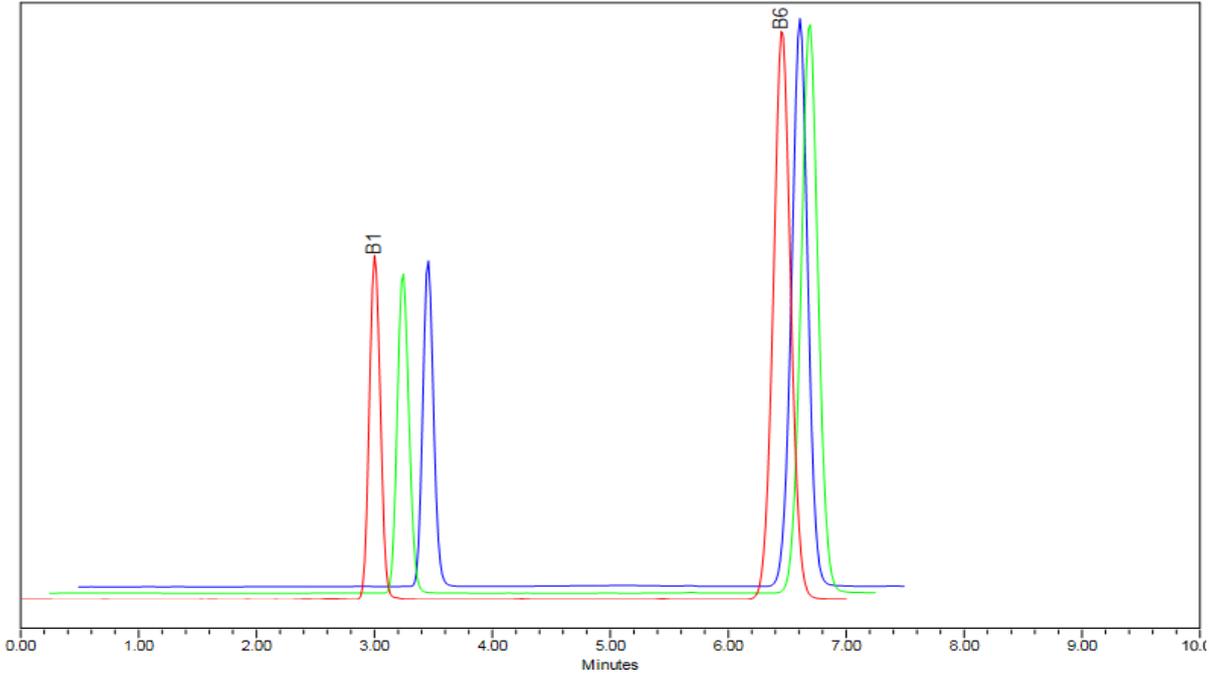


Figure V.15 : Chromatogramme de dosage de B1 B6 C.

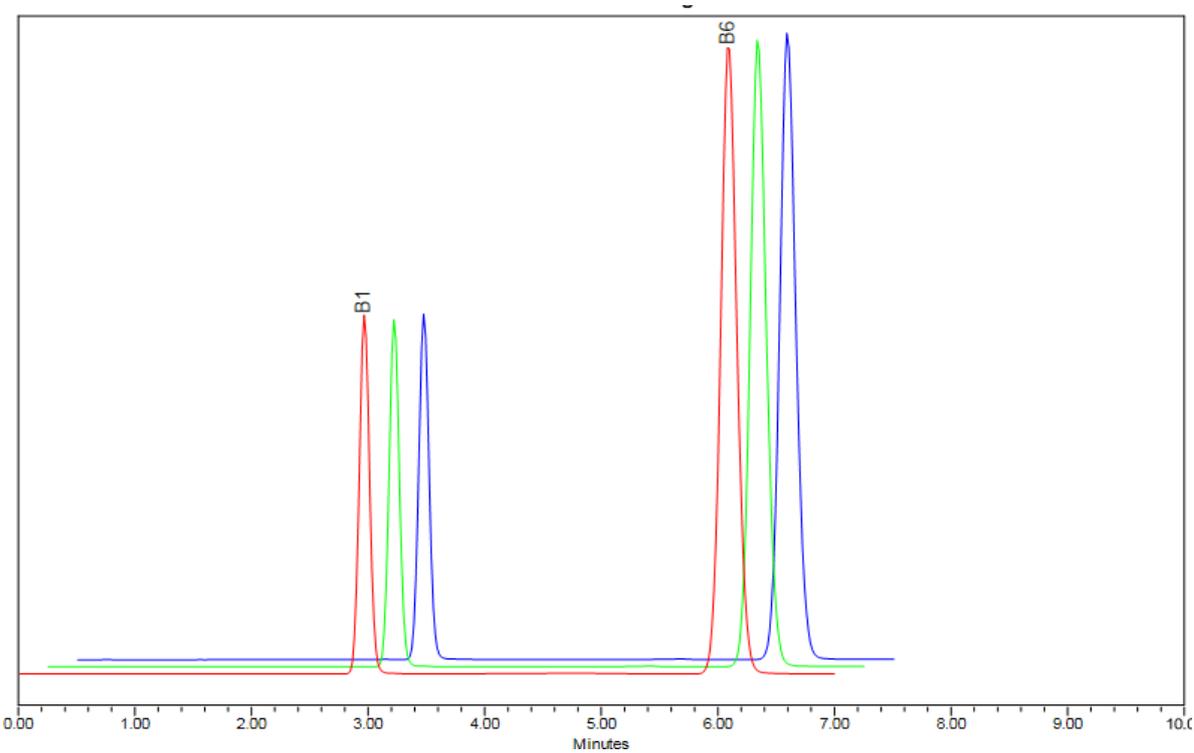


Figure V.16 : Chromatogramme de dosage de B1B 6 CGA.

**Tableau V.15** : Résultats de dosage des différents types de médicaments.

Comprimés	Résultats (mg/Cp)		Observations	Norme (mg/Cp)
	B1	B6		
Neurovit <sup>®</sup>	258,664	257,421	Conforme	235-265
Apirovit <sup>®</sup>	113,644	105,367	Non conforme	
Vitamine B1 B6 BGL	273,337	258,92	Conforme	
Vitamines B1 B6 Bayer	240,586	41,134	Conforme	
B1 B6 C	163,555	162,76	Conforme	149-172
B1 B6 CGA	157,652	162,450	Conforme	

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus les résultats du dosage des deux principes actifs (B1 B6) des différents types de comprimés sont conformes à la norme de la pharmacopée européenne à l'exception de l'Apirovit<sup>®</sup> B (hors norme), L'obtention du pic de la vitamine B6 dans le chromatogramme de B1 B6 Bayer avec absorption et aire inférieures à celles des autres est expliquée par la dose en B6 (35 mg) qui est bien inférieure à celle utilisée dans les laboratoires pharmaceutiques Algériens (250 mg).

# ***Conclusion générale***

### **Conclusion**

*Neurovit*<sup>®</sup> 250-250mg, est un antiasthénique contenant des vitamines du groupe B, Chlorhydrate de thiamine (vitamine B1) et Chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6), fabriqué par l'unité de SAIDAL (Annaba).

La *Neurovit*<sup>®</sup> est un médicament très sensible vu sa composition basée sur les vitamines B1 et B6, facilement dégradables par la chaleur, l'humidité et la lumière. Parmi les excipients utilisés dans sa fabrication le polyvinylpyrrolidone ou E1201 et le talc qui ne présentaient pas de danger pour la santé humaine, mais par principe de précaution, il serait préférable de limiter la consommation d'aliments contenant de tels excipients synthétiques. Les préparations bio seraient une meilleure alternative.

La cellulose et la gomme arabique, toutes deux sont des matières naturelles bénéfiques pour l'organisme. La cellulose est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, lubrifiant et désintégrateur, elle fait éclater les comprimés en gonflant lorsqu'ils entrent en contact avec l'eau, et sa structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau dans le comprimé. Elle améliore également le tractus intestinal et a un effet laxatif. Alors que la gomme arabique est un additif naturel provenant du Sahel, utilisé comme émulsifiant et liant dans l'industrie agroalimentaire. Au Sahel, elle est réputée pour avoir des vertus contre les maux de ventre, et on lui reconnaît des propriétés de fibre prébiotique pouvant renforcer le système immunitaire.

Dans ce travail, nous avons suivi la fabrication industrielle d'un médicament sous forme sèche : *Neurovit*<sup>®</sup> 250mg-250mg, un antiasthénique, fabriqué par l'unité SAIDAL (Annaba) et nous avons comparé ses propriétés avec celles de deux autres marques nationales commercialisées Vitamine B1 B6 BGL et Apitovit<sup>®</sup> B, avec une marque étrangère vitamines B1 B6 Bayer et avec deux nouvelles formulations B1B6 C et B1B6 CGA que nous avons élaboré à l'échelle laboratoire Génie des procédés et Laboratoire de Chimie Appliquée (LCA).

La substitution de produits synthétiques PVP et Talc par nos substituants naturels Cellulose et gomme arabique a donné lieu à deux nouvelles formulations B1 B6 C et B1 B6 CGA. Les analyses physiques et physicochimiques ont montré que les comprimés de B1 B6 CGA ont donné des propriétés comparables et même meilleures que celles de *Neurovit*<sup>®</sup>.

Pour cette raison, nous recommandons :

- ❖ D'effectuer des analyses biologiques et de les comparer avec celles du médicament *Neurovit*® fabriqué par SAIDAL et nous les envisageons meilleures vu l'utilisation de nos excipients substituants cellulose et gomme arabique, matériaux naturels non manufacturés présentant des effets bénéfiques sur la santé du consommateur.
- ❖ De reconsidérer la quantité de vitamine B6 utilisée dans le médicament *Neurovit*®, et cela est dû à de nombreux méfaits, notamment, d'après une étude Américaine, prises à fortes doses pendant 10 ans, les vitamines B6 et B12 augmentent le risque de cancer du poumon chez les hommes [1]. Donc c'est un appel sur le respect des doses recommandées puisque nous constatons que la plupart des pays du monde utilisent la pyridoxine en petites quantités, comme le montre le tableau suivant :

<b>Pays</b>	<b>Dosage de vitamines B1 B6</b>
<b><i>EUROPE (France)</i></b>	<b><i>Nom commercial : Bayer Dosage : (250mg-35mg)</i></b>
<b><i>TUNISIE</i></b>	<b><i>Nom commercial : Bioherbs Dosage : (250mg-35mg) B1 varie (5,5mg-250mg) B6 varie de (5mg-35mg).</i></b>
<b><i>MAROC</i></b>	<b><i>Nom commercial : Bayer Dosage : (250mg-35mg)</i></b>
<b><i>ETATS-UNIS</i></b>	<b><i>B1 et B6 vitamines compléments alimentaires (97mg-50mg)</i></b>

### Références Bibliographiques

- [1] [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu) › press › news Valeurs nutritionnelles de référence : conseils sur la vitamine B6 – EFSA .

# ***Annexes***

## **Annexe A**

### **Les propriétés pharmacologiques et cliniques de la Neurovit®**

#### **A.1. Propriétés pharmacologiques et cliniques**

##### **A.1.1. Propriétés pharmacologiques**

Les différentes propriétés pharmacologiques de *Neurovit*® sont récapitulées dans le tableau suivant :

**Tableau A.1** : Propriétés pharmacologiques de *Neurovit*® 250-250mg.

<b>Dénomination Commune Internationale</b>	Chlorhydrate de thiamine/chlorhydrate de pyridoxine (vitamines B1/B6).
<b>Dénomination Commerciale</b>	<i>Neurovit</i> ®.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Antiasthénique.
<b>Indications thérapeutiques</b>	Ce médicament est utilisé dans le cas de traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
<b>Forme Galénique</b>	Comprimé blanc non enrobé, plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre.
<b>Voie D'administration</b>	Voie orale.
<b>La Posologie</b>	1 à 4 comprimés par jour, avalé sans croquer avec un verre d'eau.
<b>Contre-indications</b>	Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas d'hypersensibilité à l'un des constituants des comprimés.

##### **A.1.2. Les indications cliniques**

- Prophylaxie et traitement des carences en vitamines du groupe B.
- Proposé dans les cures de désintoxication.
- A forte dose dans les syndromes algique d'origine rhumatismale ou neurologique.
- Névrites et polynévrites d'origine carencielle, alcoolique infectieuse, ou toxique.

##### **A.1.3. Effets secondaires**

- Rares cas d'allergie.

- Arrêt de la lactation : à fortes doses.
- Troubles de la mémoire : à fortes doses.
- A forte dose, la prise prolongée de la vitamine B6 peut donner certaines manifestations neurologiques périphériques.

## A.2. Identification et propriétés de la vitamine B1

✚ **Nom UICPA :** 3- [3- [(4-amino- 2-méthyl-pyrimidin- 5-yl) méthyl] - 4-méthyl- thiazol- 5-yl] éthanol.

✚ **Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>OS.

✚ **Masse molaire :** 265,355 ± 0,017 g/mol.

### ✚ Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physicochimiques de B1 sont représentées dans le tableau III.2.

**Tableau A.2 :** Propriétés physicochimiques de B1.

<b>Aspect</b>	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, possédant une odeur caractéristique et une saveur amère.
<b>Solubilité</b>	Sa solubilité varie selon la nature du solvant en effet, - Elle est facilement soluble dans l'eau et dans le glycérol. - Elle est peu soluble dans l'alcool. - Pratiquement insoluble dans l'éther et l'acétone.
<b>pH</b>	Le pH de la solution de B1 est compris entre (2,7 et 3,3).
<b>Point de fusion</b>	Fond en se décomposant à 260 °C.
<b>Conservation</b>	En récipient non métallique et bien fermé, à l'abri de la lumière.
<b>L'activité</b>	L'activité de B1 est exprimée en mg de chlorhydrate de thiamine.

### ✚ Le rôle de la vitamine B1

La thiamine est transformée dans le foie en pyrophosphate de thiamine (TPP), qui est la forme active de la vitamine B1. Les principaux rôles physiologiques de la vitamine B1 sont les suivants :

- Elle participe à la dégradation de l'alcool.
- Elle est indispensable au bon fonctionnement du cerveau et de l'ensemble du système nerveux, qui utilisent essentiellement des glucides en guise de carburant.
- Elle participe à l'intégrité de la fonction cardiaque ainsi que des tissus nerveux et digestifs.
- Elle joue le rôle de coenzyme dans le métabolisme des glucides lipides et protides de l'alimentation.
- Cette vitamine est fondamentale dans le fonctionnement du système nerveux central (cerveau et nerfs).

- Elle intervient également dans le fonctionnement musculaire plus particulièrement le muscle cardiaque.

### A.3. Identification et propriétés de la vitamine B6

L'identité des 3 formes convertibles de la vitamine B6 est illustrée dans le tableau suivant :

**Tableau A.3** : Identification de vitamine B6.

La molécule	Nom UICPA	Formule brute	Masse molaire
<b>Pyridoxine (PN)</b>	4, 5-bis (hydroxyméthyl)-2-méthylpyridin-3-ol	$C_8H_{11}NO_3$	$169,1778 \pm 0,0083\text{g/mol}$
<b>Pyridoxal (PL)</b>	3-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)-2-méthylpyridine-4-carbaldéhyde	$C_8H_9NO_3$	$167,162 \pm 0,0081\text{g/mol}$
<b>Pyridoxamine (PM)</b>	4-(aminométhyl) -5-(hydroxyméthyl)-2-méthylpyridin-3-ol	$C_8H_{12}N_2O_2$	$168,1931 \pm 0,0082\text{g/mol}$

### Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques de la vitamine B6 sont représentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau A.4** : Propriétés physicochimiques de B6.

<b>Aspect</b>	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, de saveur acide, salée et légèrement amère
<b>Solubilité</b>	Facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.
<b>Stabilité</b>	La vitamine B6 est relativement stable à la chaleur mais elle craint l'oxydation de lumière en milieu alcalin. La mouture des céréales entraîne une réduction de 90 % de la teneur en vitamine B6 de la farine. La congélation des légumes peut provoquer des pertes de 25 %. Lors de la cuisson des aliments les pertes les plus importantes (10 à 15 %) sont dues à sa solubilité dans l'eau.
<b>pH</b>	Le PH de la solution de chlorhydrate de pyridoxine est entre (2,4 et 3)
<b>Point de fusion</b>	B6 fond en se décomposant vers 205°C.
<b>Conservation</b>	A l'abri de la lumière.
<b>L'activité</b>	L'activité B6 est exprimée en mg de chlorhydrate de pyridoxine : 1 mg de chlorhydrate de pyridoxine = 0,82 mg de pyridoxol, pyridoxal ou pyridoxamine.

#### **Le rôle de la vitamine B6**

Cette vitamine est nécessaire pour :

- Le bon fonctionnement du système nerveux, au métabolisme des protéines, des glucides et des lipides. En effet, cette vitamine intervient dans plus de soixante systèmes enzymatiques permettant le métabolisme des protéines.
- La synthèse des neurotransmetteurs dont la sérotonine, médiateur de l'humeur.
- Le métabolisme de certaines hormones : œstrogènes, progestérone, testostérone.
- La formation des anticorps, chez les patients atteints de cancer et les séropositifs.
- La régulation de l'humeur.

Elle est également efficace contre les convulsions et dans certains cas d'épilepsie et participe aussi à la synthèse des acides aminés, ainsi qu'à la production d'insuline et intervient dans la synthèse d'hémoglobine.

#### **A. 4. Identification et propriétés de Polyvinylpyrrolidone K90 (PVP K90)**

 **Nom UICPA :** 1-éthénylpyrrolidin-2-one.

 **Formule brute :** (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO) n

 **Propriétés physico-chimiques**

L'identification et les propriétés physico-chimiques de PVPK90 sont donnés dans le tableau A.5.

**Tableau A.5 :** Propriétés physicochimiques de PVPK90.

<b>Caractères</b>	Poudre fine, blanche ou légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur.
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther et dans le benzène.

### A.5. Stéarate de magnésium

✚ **Nom IUPAC :** magnésium ; octadécanoate.

✚ **Formule brute :**  $C_{36}H_{70}MgO_4$ .

✚ **Masse molaire :**  $591,2436 \pm 0,0355$  g/mol.

✚ **Propriétés physicochimiques**

Les propriétés physicochimiques de stéarate de magnésium sont représentées dans le tableau A.6.

**Tableau A.6 :** Propriétés physicochimiques de Stéarate de magnésium.

<b>Caractère</b>	Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.
<b>Solubilité</b>	Pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.
<b>T° de fusion</b>	88°C.

### A.6. Identification et propriétés du Talc

✚ **Masse molaire :**  $379,2657 \pm 0,0067$  UMA .

✚ **Formule brute :**  $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$

✚ **Propriétés physicochimiques**

Les propriétés physicochimiques du talc sont représentées dans le tableau A.7.

**Tableau A.7 :** Propriétés physicochimiques du Talc.

<b>Caractère</b>	Le talc est très mou, homogène, sous forme de poudre légère est sécable blanche ou sensiblement blanche. Il n'est ni explosif, ni inflammable malgré sa
------------------	---

	très faible réactivité chimique.
<b>Solubilité</b>	Le talc est pratiquement insoluble dans l'eau, dans les acides et les bases faibles.

#### A.7. Identification et propriétés de la Cellulose

✚ **Masse molaire** : 162,16 g/mol.

#### ✚ **Propriétés physicochimiques**

Les propriétés physicochimiques de la cellulose sont représentées dans le tableau A.8

**Tableau A.8** : Les propriétés physicochimiques de la Cellulose.

<b>Caractère</b>	Poudre pure blanche sans aucun goût ou odeur.
<b>Solubilité</b>	Insolubles dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques.
<b>Point de fusion</b>	Elle n'a pas un point de fusion stable [200-240 C°].
<b>Stabilité</b>	Chimiquement stable, ce qui la rend résistante à la dégradation
<b>pH</b>	Son pH varie en fonction de son état, généralement un pH neutre.

#### A.8. Identification et propriétés de la GA

✚ **Formule brute** :  $(C_{12}H_{18}O_9)_n$

✚ **Masse molaire** : 240000 g/mol.

✚ **Masse Volumique** : 1,35g/cm<sup>3</sup>.

#### ✚ **Propriétés physicochimiques**

Les propriétés physicochimiques de la gomme arabique sont représentées dans le tableau A.9.

**Tableau A.9** : Les propriétés physicochimiques de la Gomme Arabique.

<b>Caractère</b>	Poudre inodore blanche à jaune- blanche.
<b>Solubilité</b>	Soluble dans l'eau et incompatible avec l'alcool
<b>Points de fusion</b>	Elle ne possède pas de point de fusion au sens strict, mais plutôt une température de décomposition estimée à environ 200 à 220 C°
<b>Stabilité</b>	Elle est stable dans large pH (entre 2 et 10).

## Annexe B

Par chromatographie en phase liquide, le liquide traverse la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on appelle la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Le schéma de principe d'une chaîne d'HPLC est le suivant :

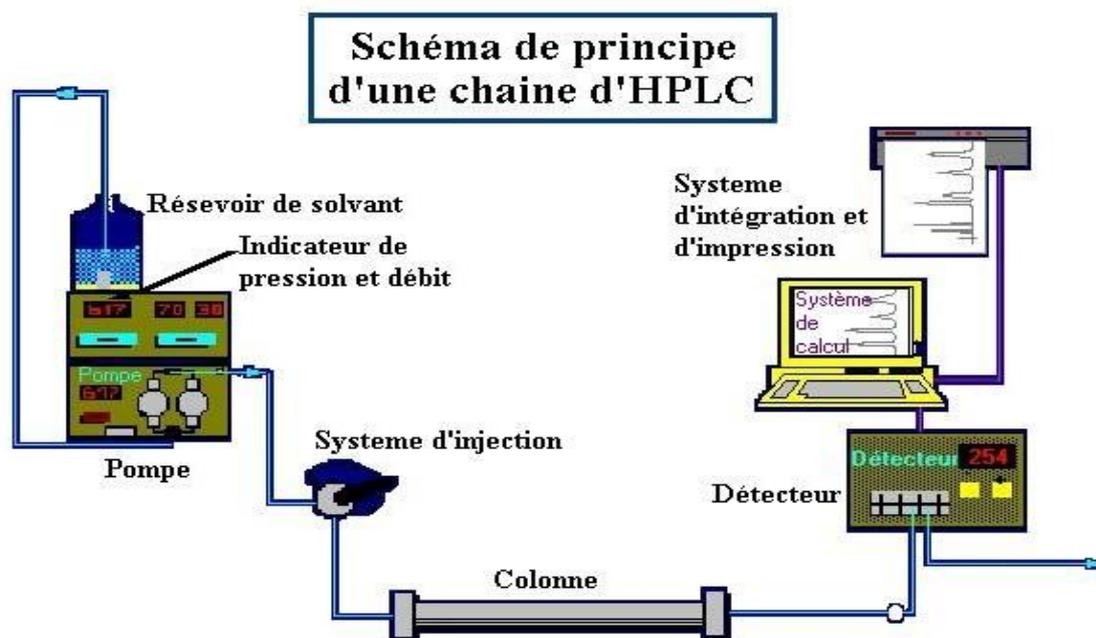


Figure B.1 : Schéma de principe d'une chaîne HPLC.

### *a- Réservoir de la phase mobile (solvant)*

Le plus souvent ce réservoir est une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec une extrémité filtrante en téflon.

### *b- Pompe*

Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux.

### *c- Injecteur*

Le type d'injecteur le plus couramment utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50  $\mu\text{L}$ ...). Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.

#### ***d- Colonne***

En mode analytique, les colonnes en inox ont généralement un diamètre interne de 4,6mm. La longueur est de 5, 10, 15, ou 25cm. Le remplissage (en silice, silice greffée ou particules polymériques) a une granulométrie de 3, 5, ou 10 $\mu$ m. Le diamètre interne d'une colonne est usuellement de 4 ou 4,6 mm.

#### ***e- Détecteur***

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés. Pour détecter, on utilise différents phénomènes physico-chimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule. Le détecteur le plus utilisé en HPLC est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible (190-600 nm) relié à la sortie de colonne.

#### ***f- Intégrateur***

La chromatographie est une méthode de séparation utilisée en vue d'un dosage. Il faut donc avant tout chercher à séparer correctement les pics avant de les intégrer. Une intégration consiste à mesurer la surface sous un pic. La détection d'un pic chromatographique par l'intégrateur, dépend de 2 paramètres :

- \* la largeur attendue des pics
- \* le seuil d'intégration (sensibilité)

La largeur de pic est à peu près prévisible en fonctions de la technique d'analyse et des conditions opératoires, elle détermine la fréquence d'échantillonnage du signal. Le pic est alors découpé en tranches. Le seuil d'intégration est la valeur du signal à partir de laquelle le calculateur repère un début de pic.

## ***Annexe C***

### ***Tests de dissolution et dosage Des Vitamines B1 et B6 des différents médicaments étudiés***

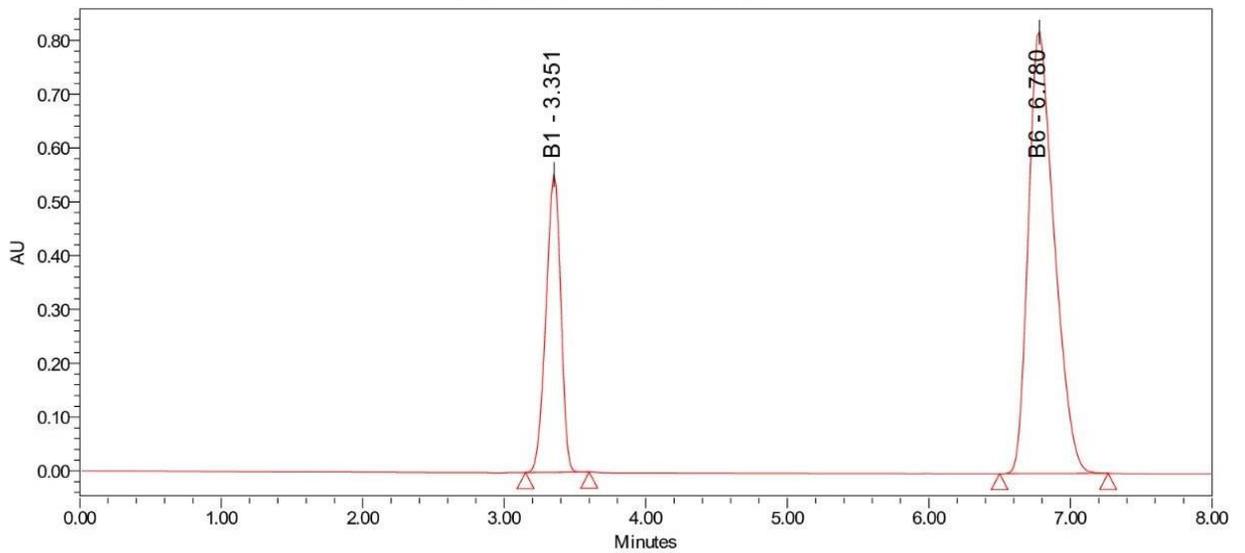
#### **C.1. Test de dissolution**

##### **C.1.1. Test de dissolution pour les standards**

Les chromatogrammes du test standard obtenu par HPLC pour les deux vitamines pures des différents échantillons étudiés sont donnés dans les figures suivantes:

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	std diss	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	06032024
Vial:	6	Acq. Method Set:	neurovit MS
Injection #:	1	Processing Method:	NEUR PRO
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	8.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 280nm
Date Acquired:	3/6/2024 9:10:46 AM CET		
Date Processed:	3/6/2024 3:22:00 PM CET		

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1 B1	3.351	4031607	553324	52000.000	%
2 B6	6.780	10424019	821888	52000.000	%

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

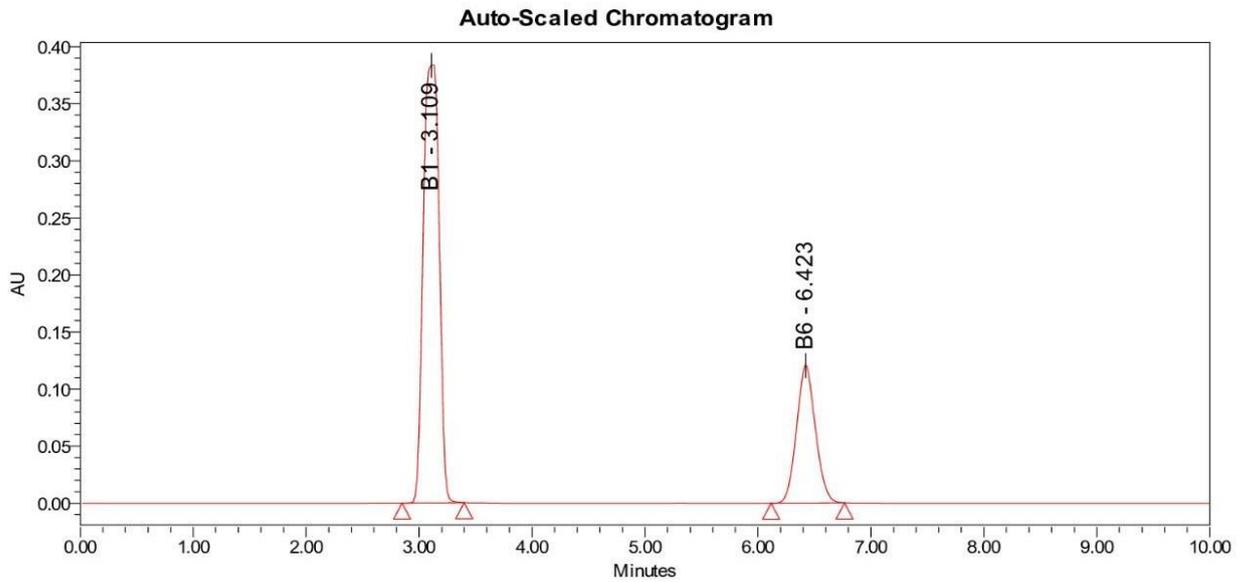
	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	std diss	1	W2489 ChA	6	52000.000	52000.000
Mean					52000.000	52000.000
Std. Dev.						
% RSD						

Reported by User: System  
Report Method: Default report  
Report Method ID: 5880  
Page: 1 of 1

Project Name: NEUROVIT 250mg  
Date Printed: 3/12/2024  
11:22:59 AM Africa/Algiers

**Figure C.1** : Chromatogramme du test de dissolution obtenu pour les standards de la Neurovit®, l'Apirovit® B, Vitamine B1 B6<sub>BGL</sub>, B1 B6 C et B1 B6 CGA.

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	standard bayer	Acquired By:	System
Sample Type:	Standard	Sample Set Name:	07032024
Vial:	11	Acq. Method Set:	neurovit MS
Injection #:	1	Processing Method:	NEUR PRO
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	10.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 280nm
Date Acquired:	3/7/2024 2:39:04 PM CET		
Date Processed:	3/7/2024 3:29:48 PM CET		



**Peak Results**

Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1 B1	3.109	3759803	386267	55444.500	%
2 B6	6.423	1400532	120924	71357.143	%

**Amount Summarized by Name**  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	standard bayer	1	W2489 ChA	11	55444.500	71357.143
Mean					55444.500	71357.143
Std. Dev.						
% RSD						

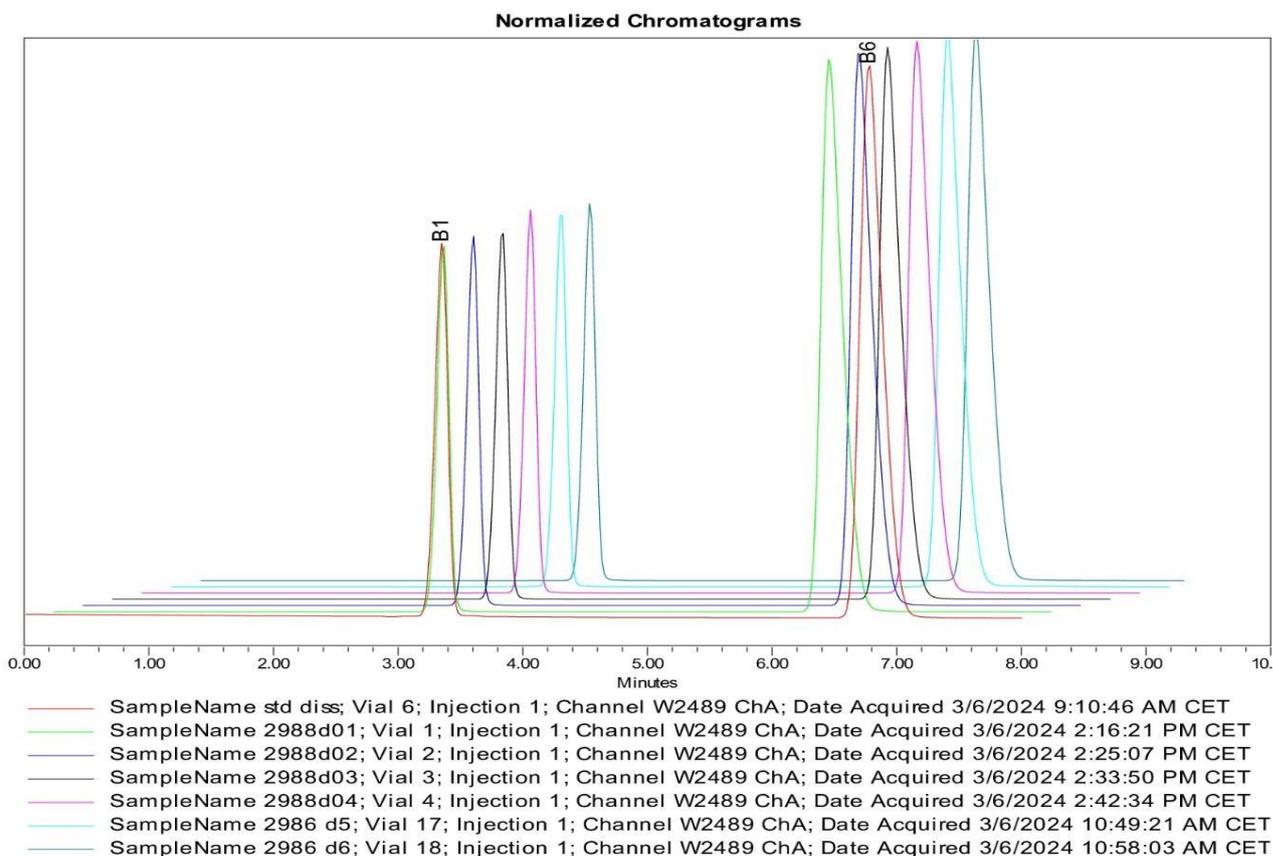
Reported by User: System  
 Report Method: Default report  
 Report Method ID: 5880  
 Page: 1 of 1

Project Name: NEUROVIT 250mg  
 Date Printed:  
 3/12/2024  
 10:55:25 AM Africa/Algiers

**Figure C.2 :** Chromatogramme du test de dissolution obtenu pour les standards de Vitamines B1 B6 Bayer.

### C.1.2. Test de dissolution des différents médicaments étudiés

Les chromatogrammes du test de dissolution obtenus par HPLC pour les différents échantillons de vitamines (B1 et B6) étudiés sont donnés dans les figures suivantes :



**Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA**

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	2988d01	1	W2489 ChA	1	96.776	99.944
2	2988d02	1	W2489 ChA	2	97.531	100.215
3	2988d03	1	W2489 ChA	3	97.375	99.142
4	2988d04	1	W2489 ChA	4	97.653	98.917
5	std diss	1	W2489 ChA	6	52000.000	52000.000
6	2986 d5	1	W2489 ChA	17	96.714	99.608
7	2986 d6	1	W2489 ChA	18	97.766	100.595
Mean					7511.974	7514.060

Printed 11:26:09 AM Africa/Algiers  
Waters Project Name and Version:

3/12/2024

Page: 1 of 2

**Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA**

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
Std. Dev.					19617.376	19616.456
% RSD					261.1	261.1

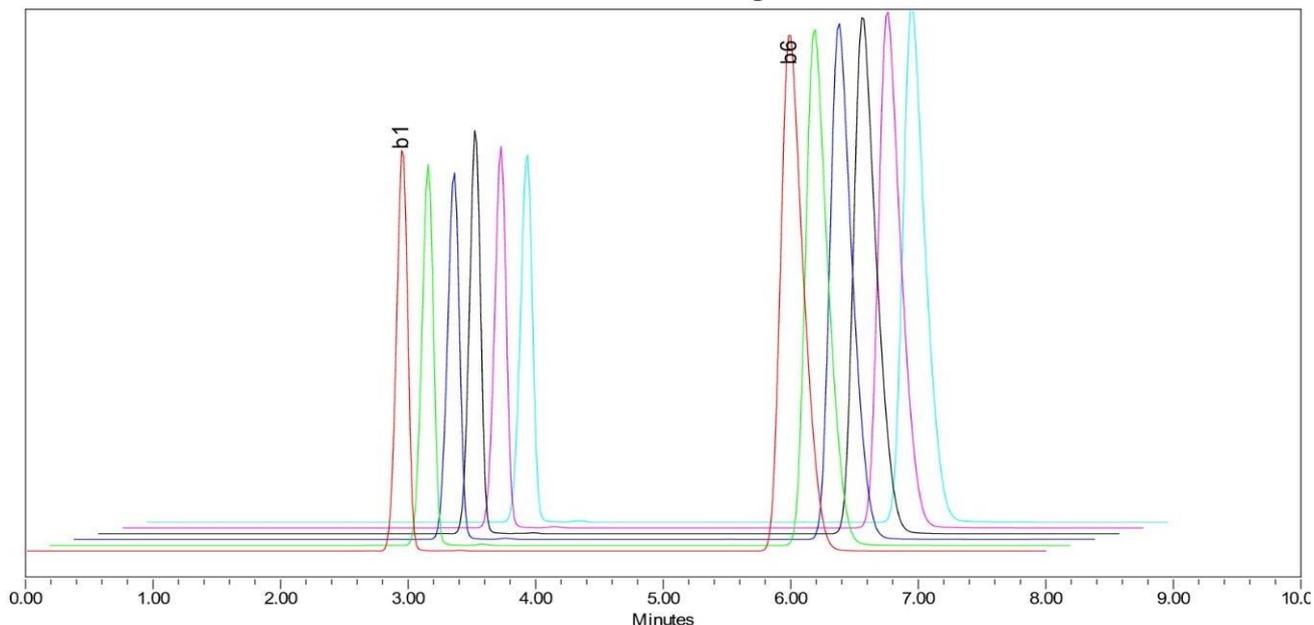
Printed 11:26:09 AM Africa/Algiers  
Waters Project Name and Version:

3/12/2024

Page: 2 of 2

**Figure C.3** : Chromatogramme du test de dissolution de Neurovit®.

Normalized Chromatograms



- SampleName apirovite cp1; Vial 103; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:47:02 AM CET
- SampleName apirovite cp2; Vial 104; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:55:45 AM CET
- SampleName apirovite cp3; Vial 105; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 12:04:43 PM CET
- SampleName apirovite cp4; Vial 103; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 12:13:28 PM CET
- SampleName apirovite cp5; Vial 104; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 12:22:09 PM CET
- SampleName apirovite cp6; Vial 105; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 12:30:53 PM CET

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

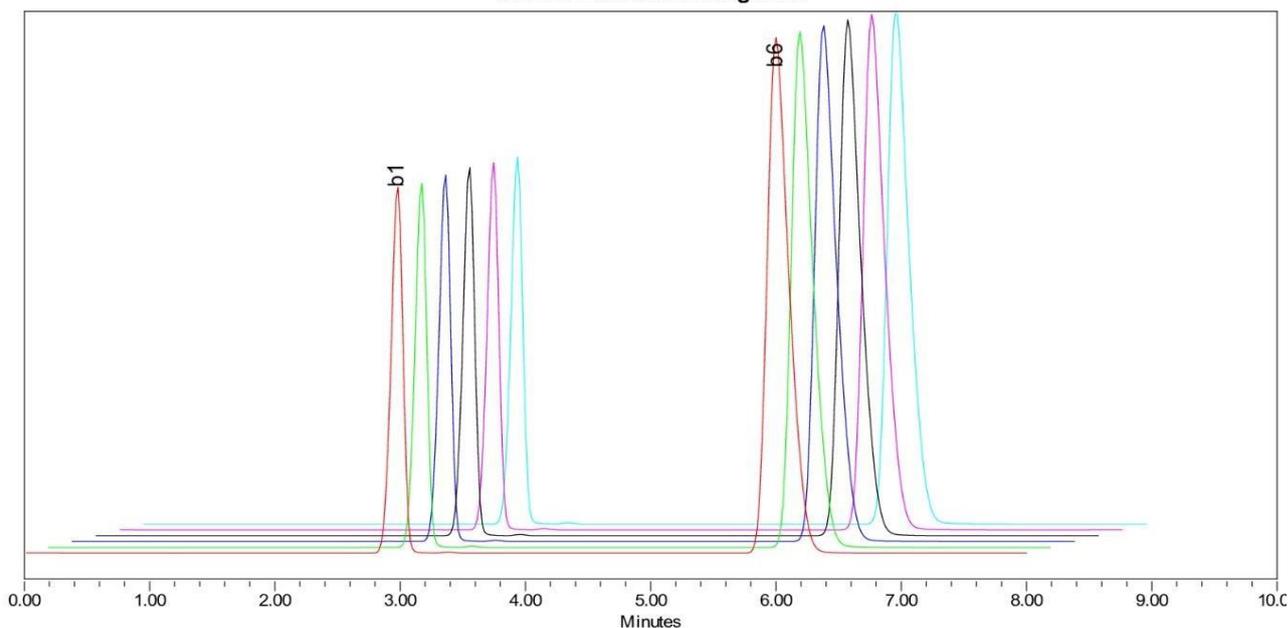
	SampleName	Inj	Channel	Vial	b1	b6
1	apirovite cp1	1	W2489 ChA	103	109.689	106.627
2	apirovite cp4	1	W2489 ChA	103	109.792	106.686
3	apirovite cp2	1	W2489 ChA	104	106.327	103.857
4	apirovite cp5	1	W2489 ChA	104	106.315	103.772
5	apirovite cp6	1	W2489 ChA	105	104.825	102.009
6	apirovite cp3	1	W2489 ChA	105	104.848	102.081
	Mean				106.966	104.172
	Std. Dev.				2.250	2.081

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	b1	b6
% RSD					2.1	2.0

Figure C.4 : Chromatogramme du test de dissolution de l’Apirovit® B.

Normalized Chromatograms



- SampleName biogalinc cp1; Vial 100; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 10:54:37 AM CET
- SampleName biogalinc cp3; Vial 102; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:12:04 AM CET
- SampleName biogalinc cp4; Vial 100; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:20:50 AM CET
- SampleName biogalinc cp5; Vial 101; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:29:36 AM CET
- SampleName biogalinc cp6; Vial 102; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:38:19 AM CET
- SampleName biogalinc cp2; Vial 101; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/4/2024 11:03:21 AM CET

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	b1	b6
1	biogalinc cp1	1	W2489 ChA	100	106.072	102.271
2	biogalinc cp4	1	W2489 ChA	100	106.110	102.263
3	biogalinc cp2	1	W2489 ChA	101	103.404	99.463
4	biogalinc cp5	1	W2489 ChA	101	103.389	99.406
5	biogalinc cp6	1	W2489 ChA	102	103.810	99.800
6	biogalinc cp3	1	W2489 ChA	102	103.832	99.913
Mean					104.436	100.519
Std. Dev.					1.296	1.367

Printed 11:46:48 AM Africa/Algiers  
Waters Project Name and Version:

3/12/2024

Page: 1 of 2

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	b1	b6
% RSD					1.2	1.4

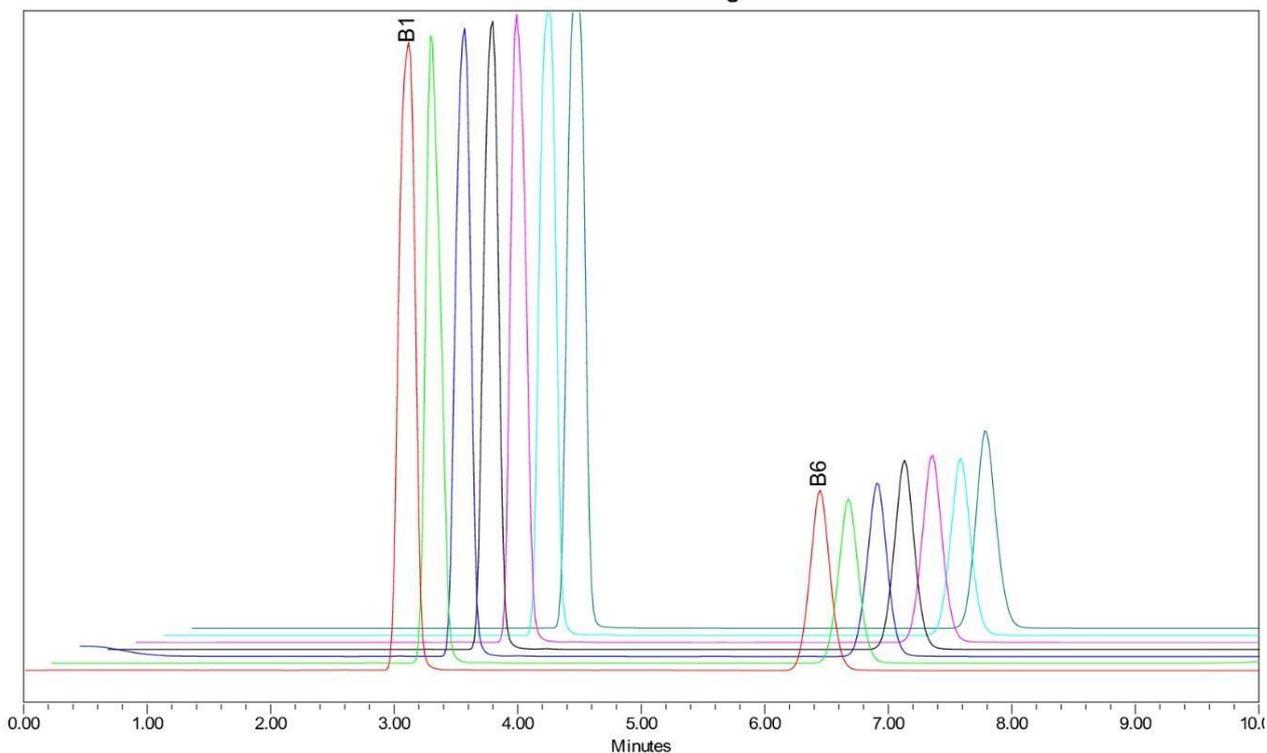
Printed 11:46:48 AM Africa/Algiers  
Waters Project Name and Version:

3/12/2024

Page: 2 of 2

Figure C.5 : Chromatogramme du test de dissolution de Vitamine B1 B6 BGL.

### Normalized Chromatograms



- SampleName bayer d01; Vial 12; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 11:08:01 AM CET
- SampleName bayer d02; Vial 13; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 11:18:43 AM CET
- SampleName bayer d03; Vial 14; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 11:29:27 AM CET
- SampleName bayer d04; Vial 15; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 11:40:11 AM CET
- SampleName bayer d05; Vial 16; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 11:50:55 AM CET
- SampleName bayer d06; Vial 17; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 12:01:39 PM CET
- SampleName standard bayer; Vial 11; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 3/7/2024 2:39:04 PM CET

#### Amount Summarized by Name Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	standard bayer	1	W2489 ChA	11	55444.500	71357.143
2	bayer d01	1	W2489 ChA	12	81.804	101.647
3	bayer d02	1	W2489 ChA	13	78.132	97.918
4	bayer d03	1	W2489 ChA	14	66.963	86.371
5	bayer d04	1	W2489 ChA	15	65.648	92.809
6	bayer d05	1	W2489 ChA	16	74.003	102.715
7	bayer d06	1	W2489 ChA	17	81.893	99.900
Mean					7984.706	10276.929

Printed 10:51:29 AM Africa/Algiers  
Waters Project Name and Version:

3/12/2024

Page: 1 of 2

#### Amount Summarized by Name Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
Std. Dev.					20927.803	26933.843
% RSD					262.1	262.1

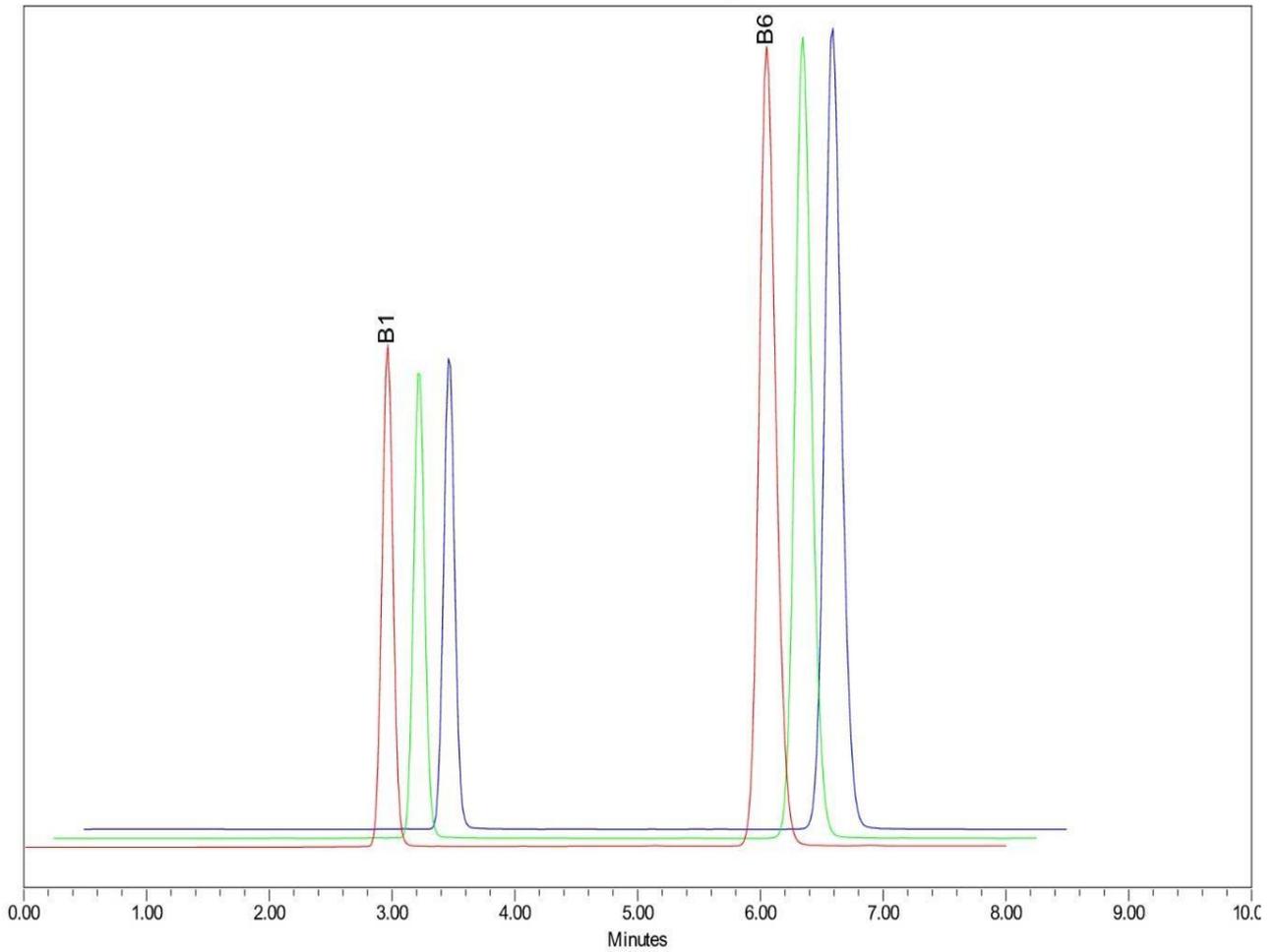
Printed 10:51:29 AM Africa/Algiers  
Waters Project Name and Version:

3/12/2024

Page: 2 of 2

**Figure C.6:** Chromatogramme du test de dissolution de Vitamines B1 B6 Bayer.

Normalized Chromatograms



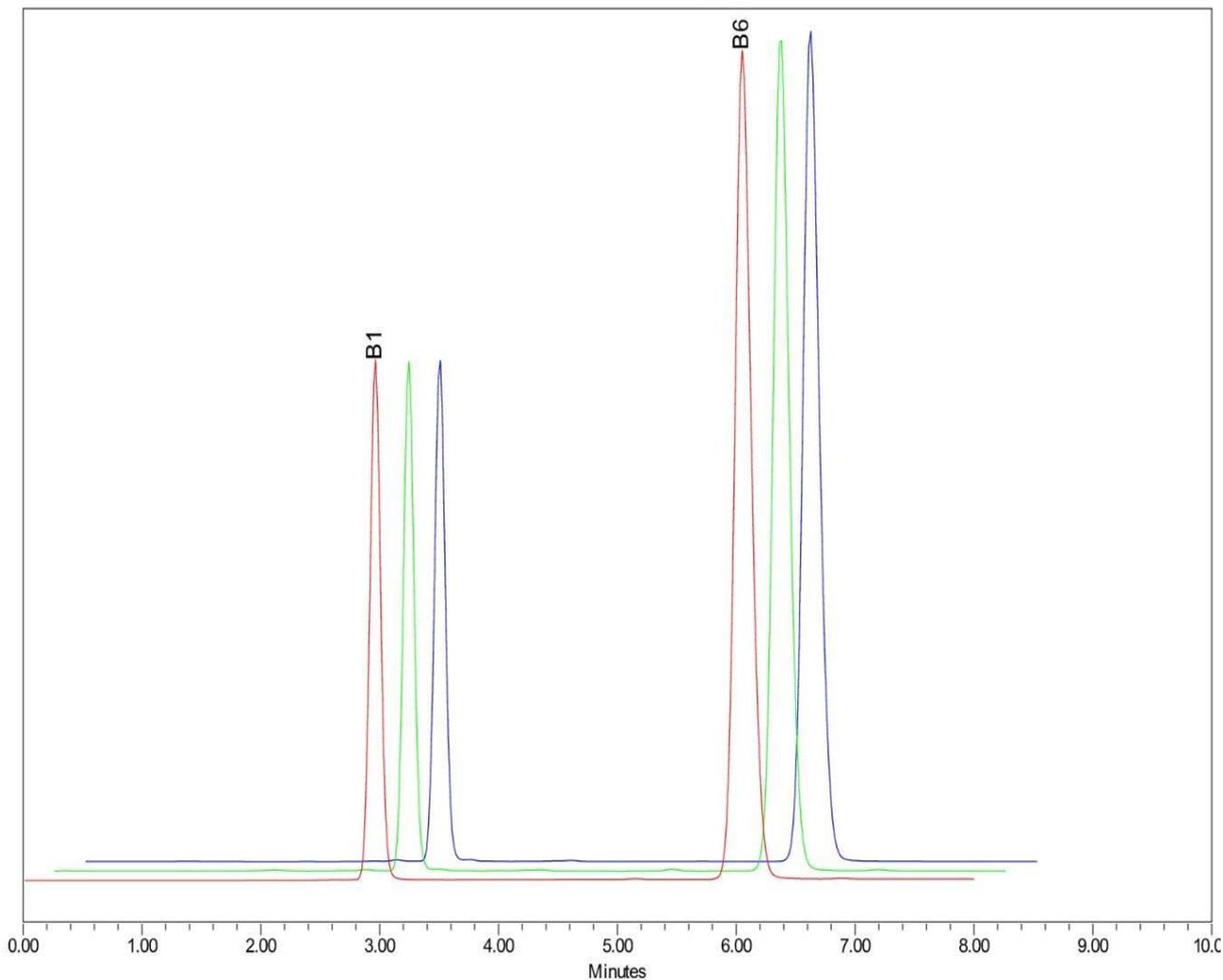
- SampleName standrad stg; Vial 33; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 5/6/2024 12:19:53 PM CET
- SampleName diss cellulose; Vial 5; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 5/6/2024 10:20:53 AM CET
- SampleName diss cellulose; Vial 6; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 5/6/2024 10:29:36 AM CET

**Amount Summarized by Name**  
**Channel: W2489 ChA**

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	diss cellulose	1	W2489 ChA	5	83.582	90.035
2	diss cellulose	1	W2489 ChA	6	84.580	90.607
3	standrad stg	1	W2489 ChA	33	29751.064	29751.064
Mean					9973.075	9977.235
Std. Dev.					17128.240	17124.638
% RSD					171.7	171.6

**Figure C.7 :** Chromatogramme du test de dissolution de B1 B6 C.

### Normalized Chromatograms



- SampleName standrad stg; Vial 33; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 5/6/2024 12:19:53 PM CET
- SampleName diss gomme; Vial 2; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 5/6/2024 9:54:44 AM CET
- SampleName diss gomme; Vial 3; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 5/6/2024 10:03:27 AM CET

#### Amount Summarized by Name Channel: W2489 ChA

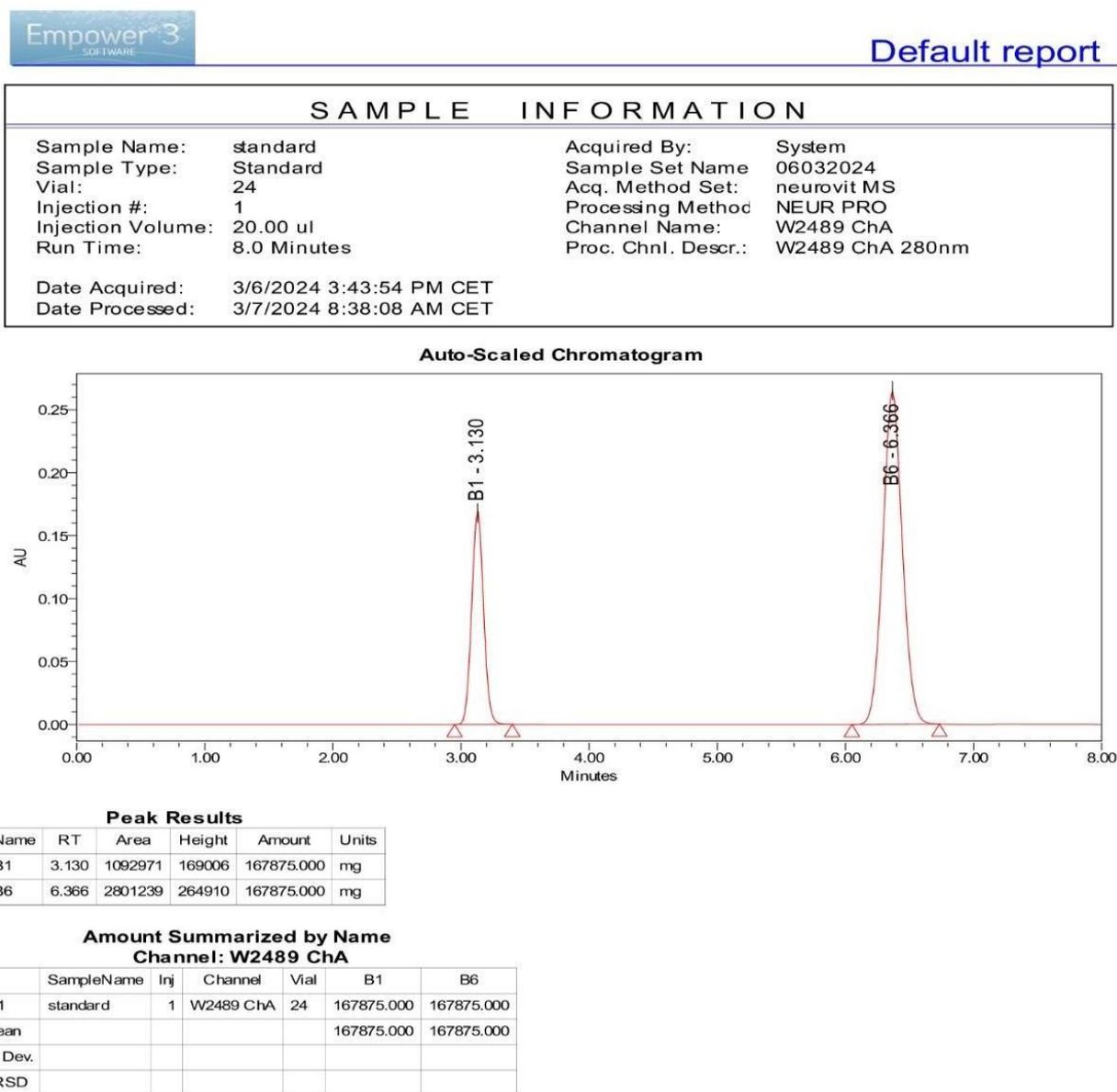
	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	diss gomme	1	W2489 ChA	2	85.662	88.195
2	diss gomme	1	W2489 ChA	3	102.736	107.884
3	standrad stg	1	W2489 ChA	33	33021.771	33021.771
Mean					11070.056	11072.616
Std. Dev.					19010.744	19008.528
% RSD					171.7	171.7

**Figure C.8 :** Chromatogramme du test de dissolution de B1 B6 CGA.

## C.2. Test de dosage

### C.2.1. Test pour les échantillons standards

Les chromatogrammes obtenus par HPLC pour les deux vitamines avec une concentration 250mg-250mg comme solution standard sont donnés dans les figures suivantes :



Reported by User: System  
 Report Method: Default report  
 Report Method ID: 5880  
 Page: 1 of 1

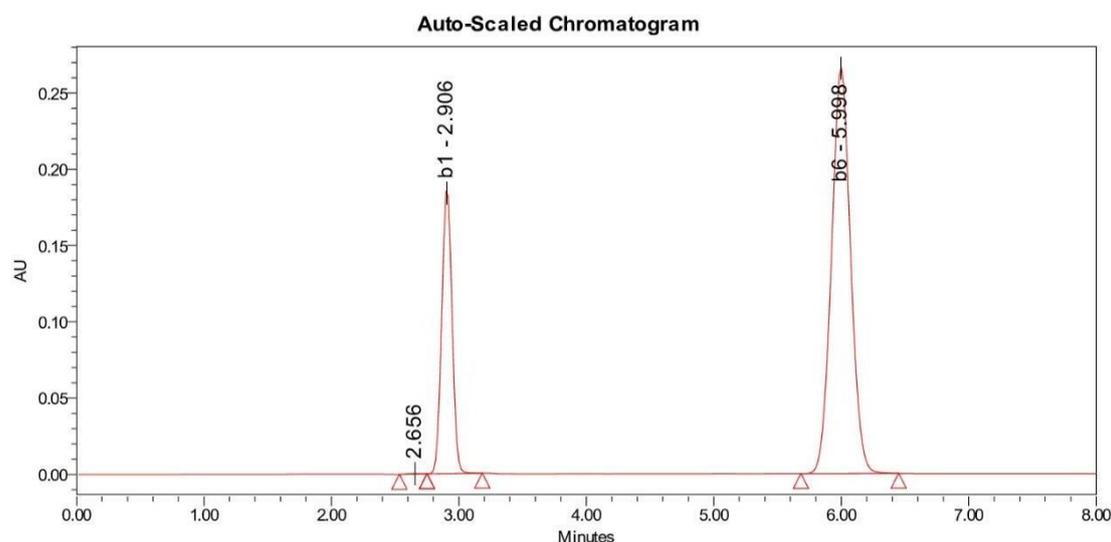
Project Name: NEUROVIT 250mg  
 Date Printed: 3/12/2024  
 10:56:05 AM Africa/Algiers

**Figure C.9 :** Chromatogramme obtenu pour l'identification et le dosage de B1 et B6 comme solution standard de Neurovit®, Apirovit® B, Vitamine B1 B6<sub>BGL</sub>, B1 B6 C et B1 B6 CGA.

## C.2.2. Test d'identification et de dosage des principes actifs par HPLC

Les chromatogrammes du test d'identification et dosage obtenus par HPPLC pour les différents échantillons de vitamines (B1 et B6 ) étudiés sont donnés dans les figures suivant :

SAMPLE INFORMATION		Default report	
Sample Name:	2986 cp dosage	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	05032024
Vial:	4	Acq. Method Set:	neurovit MS
Injection #:	2	Processing Method:	06032024
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	8.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 280nm
Date Acquired:	3/5/2024 1:23:01 PM CET		
Date Processed:	3/6/2024 10:17:10 AM CET		



### Peak Results

Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1	2.656	1937	266		
2	b1	1048614	185682	258.664	mg
3	b6	2771325	266152	257.421	mg

### Amount Summarized by Name

Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	b1	b6
1	2986 cp dosage	2	W2489 ChA	4	258.664	257.421
Mean					258.664	257.421
Std. Dev.						

Reported by User: System  
 Report Method: Default report  
 Report Method ID: 5880  
 Page: 1 of 2

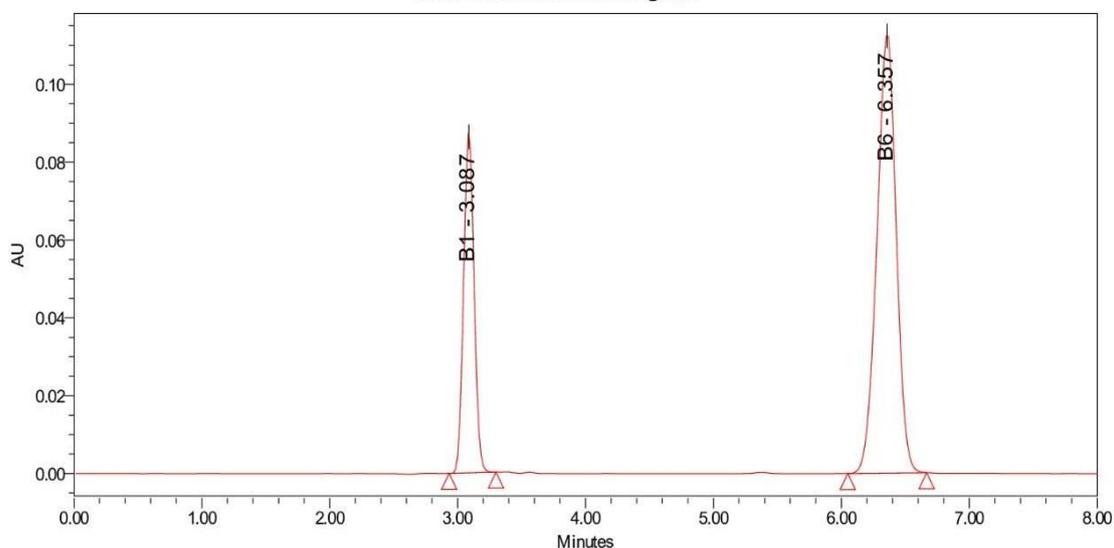
Project Name: NEUROVIT 250mg  
 Date Printed: 3/12/2024  
 11:16:37 AM Africa/Algiers

**Figure C.10** : Chromatogramme HPLC à 280 nm pour dosage de la Neurovit®.

SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	aprovit	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name	06032024
Vial:	30	Acq. Method Set:	neurovit MS
Injection #:	2	Processing Method	NEUR PRO
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	8.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 280nm
Date Acquired:	3/6/2024 1:31:59 PM CET		
Date Processed:	3/7/2024 8:38:08 AM CET		

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1 B1	3.087	496839	86963	113.644	mg
2 B6	6.357	1180630	112920	105.367	mg

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6	
1	aprovit	2	W2489 ChA	30	113.644	105.367
Mean				113.644	105.367	
Std. Dev.						
% RSD						

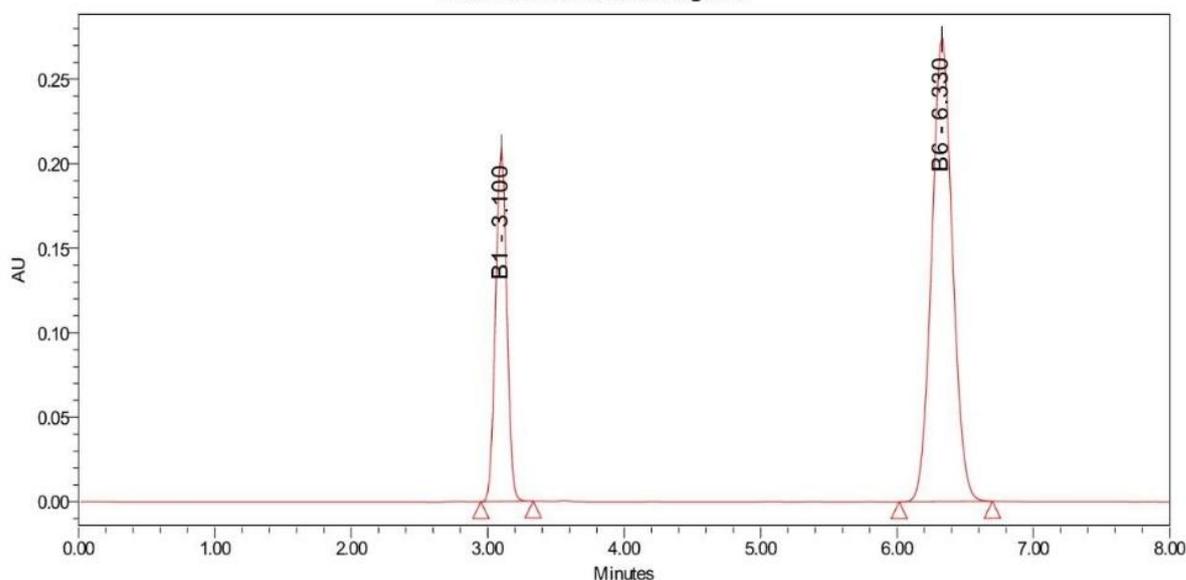
Reported by User: System  
Report Method: Default report  
Report Method ID: 5880  
Page: 1 of 1

Project Name: NEUROVIT 250mg  
Date Printed:  
3/7/2024  
3:39:46 PM Africa/Algiers

Figure C.11 : Chromatogramme HPLC à 280 nm pour dosage de l’Apirovit® B.

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	biogalinic	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	06032024
Vial:	31	Acq. Method Set:	neurovit MS
Injection #:	2	Processing Method:	NEUR PRO
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	8.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 280nm
Date Acquired:	3/6/2024 1:49:42 PM CET		
Date Processed:	3/7/2024 8:41:19 AM CET		

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1 B1	3.100	1194999	208273	273.337	mg
2 B6	6.330	2901257	274453	258.926	mg

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	biogalinic	2	W2489 ChA	31	273.337	258.926
Mean					273.337	258.926
Std. Dev.						
% RSD						

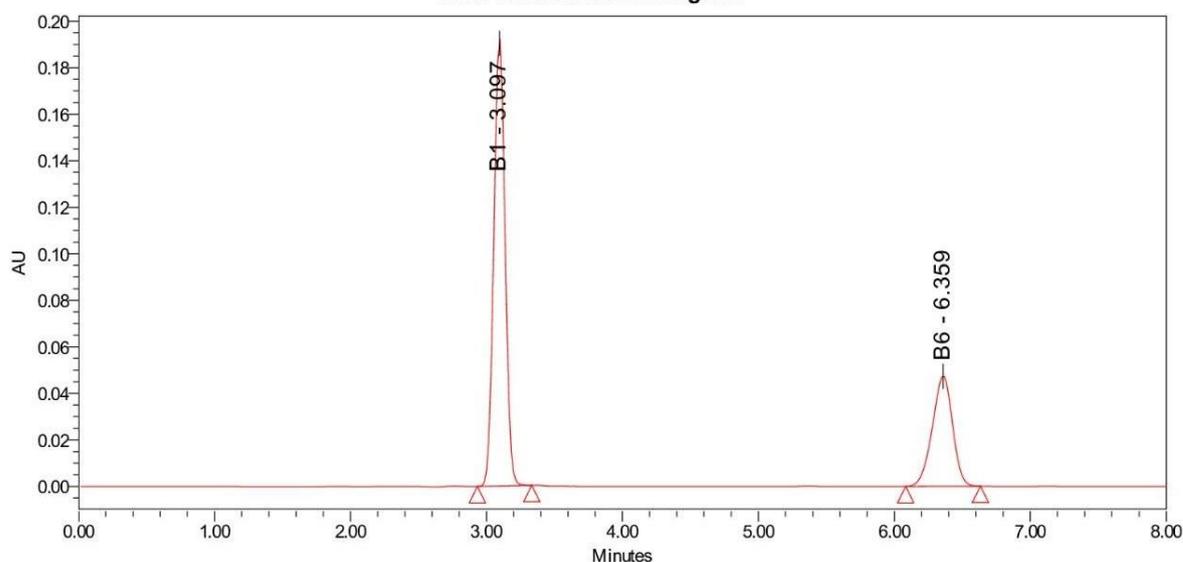
Reported by User: System  
Report Method: Default report  
Report Method ID: 5880  
Page: 1 of 1

Project Name: NEUROVIT 250mg  
Date Printed: 3/7/2024  
3:38:55 PM Africa/Algiers

Figure C.12 : Chromatogramme HPLC à 280 nm pour dosage de Vitamine B1 B6 BGL .

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	bayer	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name	06032024
Vial:	32	Acq. Method Set:	neurovit MS
Injection #:	2	Processing Method	NEUR PRO
Injection Volume:	20.00 ul	Channel Name:	W2489 ChA
Run Time:	8.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	W2489 ChA 280nm
Date Acquired:	3/6/2024 2:07:06 PM CET		
Date Processed:	3/7/2024 3:35:14 PM CET		

Auto-Scaled Chromatogram



Peak Results

Name	RT	Area	Height	Amount	Units
1 B1	3.097	1102629	191494	240.586	mg
2 B6	6.359	489914	47556	41.134	mg

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

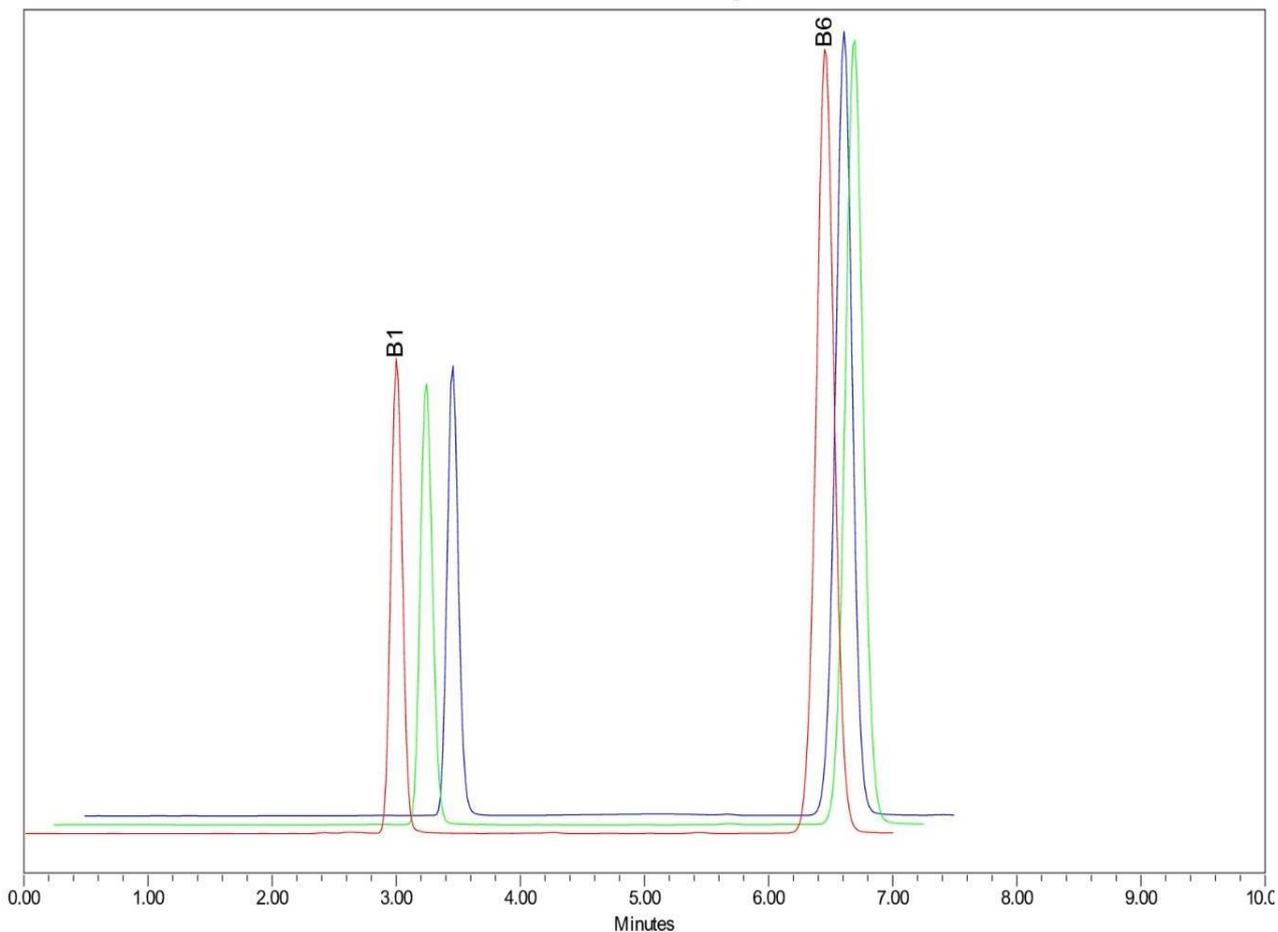
	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	bayer	2	W2489 ChA	32	240.586	41.134
Mean					240.586	41.134
Std. Dev.						
% RSD						

Reported by User: System  
Report Method: Default report  
Report Method ID: 5880  
Page: 1 of 1

Project Name: NEUROVIT 250mg  
Date Printed:  
3/7/2024  
3:37:51 PM Africa/Algiers

Figure C.13: Chromatogramme HPLC à 280 nm pour dosage de Vitamines B1 B6 Bayer.

Normalized Chromatograms



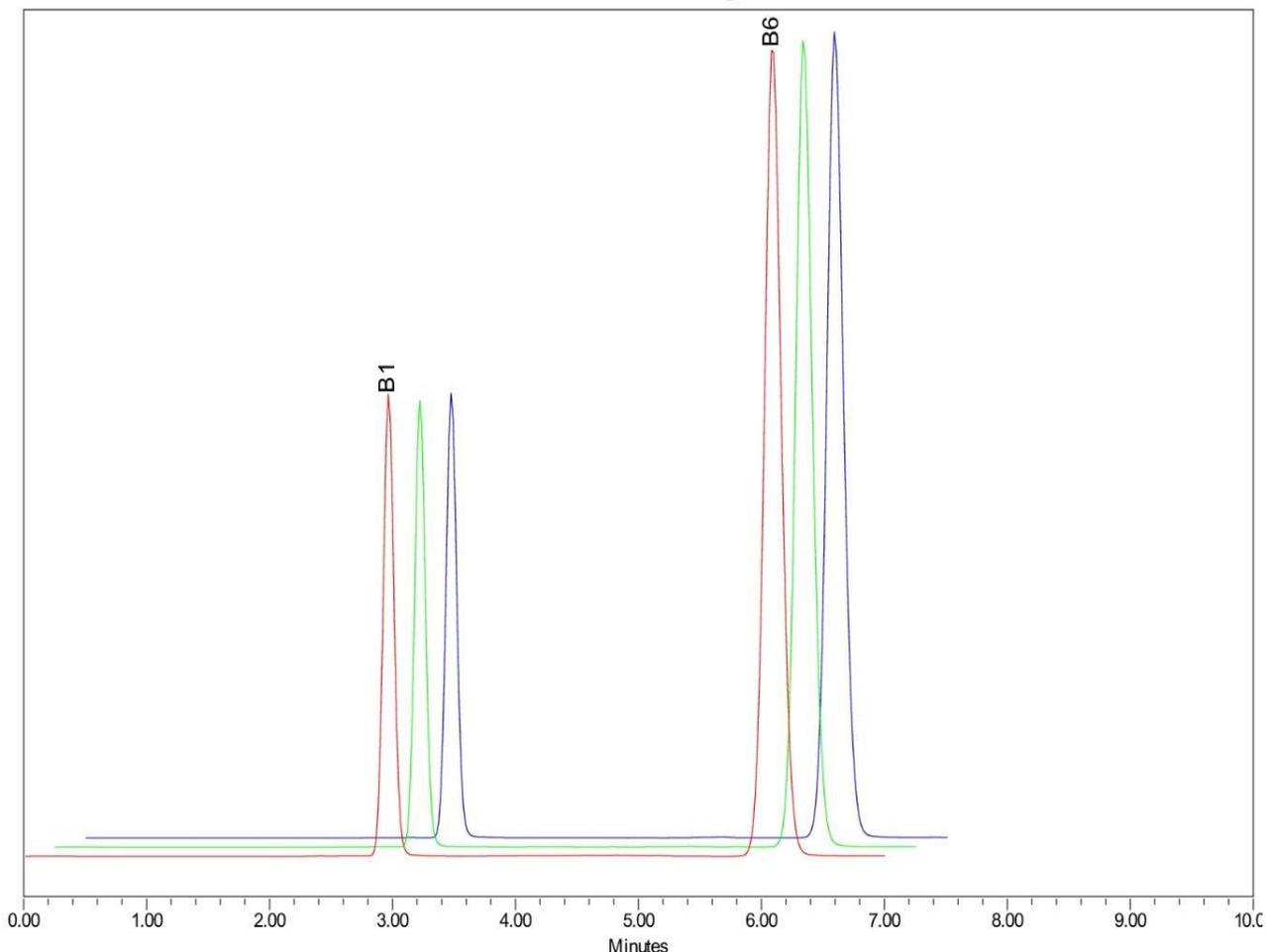
- SampleName std cellulose; Vial 49; Injection 2; Channel W2489 ChA; Date Acquired 4/29/2024 1:09:17 PM CET
- SampleName essai cellulose; Vial 50; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 4/29/2024 1:17:02 PM CET
- SampleName essai cellulose; Vial 50; Injection 2; Channel W2489 ChA; Date Acquired 4/29/2024 1:24:44 PM CET

**Amount Summarized by Name**  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	std cellulose	2	W2489 ChA	49	45880.000	45880.000
2	essai cellulose	1	W2489 ChA	50	163.370	162.884
3	essai cellulose	2	W2489 ChA	50	163.555	162.768
Mean					15402.308	15401.884
Std. Dev.					26394.455	26394.823
% RSD					171.4	171.4

**Figure C.14** : Chromatogramme HPLC à 280 nm pour dosage de B1 B6 C.

Normalized Chromatograms



— SampleName std gomme; Vial 53; Injection 2; Channel W2489 ChA; Date Acquired 4/29/2024 2:11:20 PM CET  
— SampleName essai gomme; Vial 52; Injection 1; Channel W2489 ChA; Date Acquired 4/29/2024 1:48:12 PM CET  
— SampleName essai gomme; Vial 52; Injection 2; Channel W2489 ChA; Date Acquired 4/29/2024 1:55:56 PM CET

Amount Summarized by Name  
Channel: W2489 ChA

	SampleName	Inj	Channel	Vial	B1	B6
1	essai gomme	1	W2489 ChA	52	157.608	162.421
2	essai gomme	2	W2489 ChA	52	157.652	162.450
3	std gomme	2	W2489 ChA	53	46472.000	46472.000
Mean					15595.753	15598.957
Std. Dev.					26739.614	26736.839
% RSD					171.5	171.4

Figure C.15 : Chromatogramme HPLC à 280 nm pour dosage de B1 B6 CGA.