

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJIMOKHTAR-ANNABAUNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté des Sciences de l'Ingéniorat

Année 2018

Département de Génie des Procédés

Spécialité: Génie pharmaceutique

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

**VALIDATION D'UN MEDICAMENT
NEUROVIT ET UN GENERIQUE B1 B6
BGL A L'UNITE SAIDAL ANNABA**

Présenté par :

ZAROURI KHOULOU

DIRECTEUR DE MEMOIRE : FERKOUS Hamza, Docteur, Université Badji Mokhtar-Annaba

Devant le jury :

Président : DERRADJI Ahmed, Professeur, Université Badji Mokhtar-Annaba

Membre : GUECHI Elkhamsa, MCB, Université Badji Mokhtar-Annaba

Promotion : Juin 2018

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère
Zarouri Abla.

A mon père Zarouri Mabrouk, école de mon enfance, qui a été mon ombre
durant

Toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie, à
m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Que dieu les gardes et les protège.

A mon mari.

Maydi Rezak

A toute ma famille Zarouri.

A mes frères.

Alaa Eddine, Aimen, Baset, Oussama, Fadi.

A mes Sœurs.

Yasmin, Nada, Amel, Sakina, Karima, Wahiba, Fadila, Mounia, Sabrina.

A mes amies

Sofia, Choubaila, Salwa, Ouarda, Sabra, Ahlem, Khawla, Linda

A mes collègues de la promotion 2015/2016

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

ZAROURI KHOULOU

REMERCIEMENTS

Avant de présenter ce travail, tout d'abord, je tiens à remercier notre grand seigneur Dieu tout puissant pour m'avoir donné la foi en Lui, d'avoir éclairé ma route et de m'avoir guidé dans le meilleur et le bon chemin.

J'exprime ma gratitude à Monsieur Boukachabia Abdel Malik, Ingénieur du groupe SAIDAL et un grand merci à tous les ingénieurs du processus de SAIDAL, Rafik, Chawki, Karim, Sofiane, Rima, Ahlem, Nadia et Chef de service du laboratoire Physico-chimie Mme Boussaha Nabila, qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail. Je les remercie pour leurs accueils et leurs précieux conseils.

Je tiens à exprimer ma profonde et respectueuse reconnaissance envers monsieur Ferkous Hamza, pour avoir dirigé ce mémoire, pour sa contribution scientifique et pour l'intérêt permanent qu'il a manifesté tout le long de ce travail.

Mes remerciements sont aux membres du jury de m'avoir honoré par leur présence et d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Je ne peux oublier toutes les personnes avec lesquelles on a partagé de merveilleux moments en dehors de ce mémoire et avec lesquelles j'ai noué une forte amitié. Il m'est impossible de les nommer tous, mais ils se reconnaîtront bien là. Je leur dis un grand merci pour les moments passés ensemble, ainsi que pour leur soutien durant les moments difficiles.

Grand merci enfin à toute la famille, à mes parents pour tout ce qu'ils ont fait pour moi et l'éducation qu'on a reçue de leur part.

TABLE DES MATIERE

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction	5
1. Historique et organisation du groupe SAIDAL	5
1.1. Historique du groupe SAIDAL	5
1.2. Organisation du groupe SAIDAL	6
2. Le marché pharmaceutique mondial et national	6
2.1. Le marché mondial du médicament	7
2.2. Le marché pharmaceutique national	8
2.2.1. L'évolution du marché pharmaceutique national	9
3. Le médicament	9
3.1. Définition des médicaments	9
3.2. Les médicaments homeopathiques	10
3.3. Les médicaments allopathiques	10
4. Les médicaments génériques	11
4.1. Définition des médicaments génériques	11
4.2. Classes des médicaments génériques	11
4.3. Rôles du médicament générique	Error! Bookmark not defined.
5. Composition du médicament	12
5.1. Principe actif	Error! Bookmark not defined.
5.2. Excipient	Error! Bookmark not defined.
5.3. Différentes classes d'adjuvants	13

5.3.1. Les diluants	14
5.3.2. Les liants	14
5.3.3. Les lubrifiant	14
5.3.4. Les agents d'écoulements.....	14
5.3.5. Les agents désintégrants	15
6. Les comprimés	15
6.1. Définition des comprimés	15
6.2. Avantages et inconvénients des comprimés pharmaceutiques	16
1. Classification	18
2.1. Les vitamines liposolubles	18
2.2. Les vitamines hydrosolubles	18
3. Etudes de la NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®	19
3.1. Propriété pharmacologiques du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®.....	19
3.2. Composition	19
3.2.1. Principes actifs.....	19
3.2.2. Excipients	20
3.2.3. Voie d'administration	20
3.2.4. Indications cliniques	20
3.2.5 Effets secondaires	20
4. Caractéristiques des principes actifs du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®.	21
4.1. Vitamine B1 (Thiamine).....	21
4.1.1. Aspect biochimiques	21
4.1.2. Structure.....	21
4.1.3. Métabolisme.....	21
4.1.4. Fonctions vitaminiques	22
4.2. Vitamine B6 (Pyridoxine).....	23
4.2.1. Aspect biochimiques	23

4.2.2. Structure.....	23
4.2.3. Métabolisme	24
4.2.4. Fonctions vitaminiques	25
5. Caractéristiques des excipients du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL	25
5.1. Le PVP K90 (Polyvinyle polyvidone).....	25
5.2. L'éthanol	26
5.3. Le Talc	26
5.4. Stéarate de magnésium.....	27
1. Les différentes étapes de fabrication	28
2.1. Mélange des poudres	28
2.2. La granulation	29
2.3. Le séchage	30
2.4. La compression.....	30
2.4.1. Press alternative.....	31
2.5. Conditionnement	32
2.5.1. Conditionnement primaire	32
2.5.2. Conditionnement secondaire	32
2.5.3. Conditionnement unitaire.....	33
3. L'aboratoire d'analyse.....	33
3.1. Test de friabilité	33
3.2. L'uniformité de masse	33
3.3. Test de dureté	33
3.4. Test de désintégration.....	33
3.5. Test d'uniformité de teneur	34
3.5.1. La méthode de HPLC.....	34
3.6. Test de dissolution	35
Conclusion	35

Chapitre 2: RESULTATS ET DISCUSSIONS

Résultat du NEUROVIT et Vitamine B1 B6 BGL	37
Discussions et interpritations	71
CONCLUSION GENERALE	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Historique de SAIDAL (1969-2014)	5
Tableau 2: Classe des médicaments génériques.....	11
Tableau 3: Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation des comprimés	16
Tableau 4: Principes actifs du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®	19
Tableau 5: Excipients du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®	20
Tableau 6: Les normes de contrôle du comprimé- in process	52
Tableau 7: Résultat du taux d'humidité d'un NEUROVIT®	53
Tableau 8: Résultat du test de friabilité d'un NEUROVIT®	54
Tableau 9: Résultat du test d'uniformité de masse d'un NEUROVIT®	55
Tableau 10: Résultat du test de délitement d'un NEUROVIT®	57
Tableau 11: Résultats d'analyses des échantillons du dosage du principe actif d'un NEUROVIT® (dosage de thiamine B1+dosage de pyridoxine B6)	58
Tableau 12: Résultat d'analyse d'échantillon du test de dissolution de (pyridoxine B6).....	60
Tableau 13: Résultat d'analyse d'échantillon du test de dissolution de (thiamine B1).....	61
Tableau 14: Résultat du test de friabilité d'un Vitamine B1 B6 BGL®	63
Tableau 15: Résultat du test d'uniformité de masse d'un Vitamine B1 B6 BGL® ...	64
Tableau 16: Résultat du test de délitement d'un Vitamine B1 B6 BGL®	65
Tableau 17: Résultats d'analyses des échantillons du dosage du principe actif d'un Vitamine B1 B6 BGL® (dosage de thiamine B1+dosage de pyridoxine B6).....	65
Tableau 18: Les poids des comprimé d'un Vitamine B1 B6 BGL®	67
Tableau 19: Résultat d'analyse d'échantillon du test de dissolution du Vitamine B1 B6 BGL® (thiamine B1)	67
Tableau 20: Résultat d'analyse d'échantillon de test de dissolution du Vitamine B1 B6 BGL® (pyridoxine B6)	68

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation du groupe SAIDAL.....	6
Figure 2: Partes de ventes mondiales à taux de change constants 2013	7
Figure 3: Composition des médicaments origine et forme.....	12
Figure 4: Les comprimés et son forme	15
Figure 5: Les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles.....	17
Figure 6: médicament NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®.....	19
Figure 7: Structure de la vitamine B1 (Thiamine).....	21
Figure 8: Implication de la Thiamine sous forme de Thiamine pyrophosphate dans les réaction de décarboxylation oxydative au cours du métabolisme intermédiaire	22
Figure 9: Structure de la Vitamine B6 (Pyridoxine)	24
Figure 10: Synthèse de la Vitamine B6 (Pyridoxine)	24
Figure 11: Polyvidone K90 (PVP K 90)	25
Figure 12: L'éthanol et les futs en inox	26
Figure 13: Schéma d'un feuillet de Talc (3D).....	27
Figure 14: Stéarate de magnésium	27
Figure 15: Processus de fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques	Error! Bookmark
Figure 16: Les différentes possibilités de la fabrication des comprimés	30
Figure 17: Compression à l'aide d'une presse alternative	Error! Bookmark not defined.
Figure 18: Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC.	Error! Bookmark not defined.
Figure 19: Représentation des Appareils de dissolution 1 et 2.....	35
Figure 20: Etuve OLSA type UPE/VS/FS.....	39
Figure 21: Calibreux auxiliaire FFREWIT et Grilles d'ouverture de maille de 1.5 mm	40
Figure 22: Compresse rotative KILIAN RTS/KILIAN RT 324	41
Figure 23: Machine semi-automatique de type KING	42
Figure 24: Fiabilimètre type pharma test RT FIR.....	44
Figure 25: Balance analytique.....	44
Figure 26: Appareil de délitage type SOTAX D3	45
Figure 27: La chromatographie liquide Haute performance (HPLC)	46
Figure 28: Préparation de la phase mobile.....	47
Figure 29: PH mètre	47
Figure 30: Les principes actifs d'un NEUROVIT	48

Figure 31: Préparation des échantillons des solutions standard et examiner d'un NEUROVIT	48
Figure 32: Les échantillons des solutions standard et examiner d'un NEUROVITet Vitamine B1 B6 BGL.....	49
Figure 33: Les échantillons des solutions examiner d'un NEUROVIT et Vitamine B1 B6 BGL	49
Figure 34: Vase de dissolution	50
Figure 35: Appareil de dissolution	51
Figure 36: Dessiccateur IR SARTORIUS	52
Figure 37: Friabilimètre.....	54
Figure 38: Echantillon d'un NEUROVIT.....	55
Figure 39: Duromètre type ERWEKA TBH 320 DT.....	56
Figure 40: Appareil de délitement type SOTAX D3.....	57
Figure 41: Dosage du principes actifs B1 et B6 du NEUROVIT® 250/250 mg	59
Figure 42: Dissolutest avec les comprimés d'un NEUROVIT.....	62
Figure 43: Résultats d'analyses des échantillons du test de dissolution d'un NEUROVIT® 250/250 mg (thiamine B1 + pyridoxine B6)	62
Figure 44: Dosage du principes actifs B1 et B6 du Vitamine B1 B6 BGL® 250/250mg	66
Figure 45: Résultats d'analyses des échantillons du test de dissolution d'un Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg (thiamine B1 + pyridoxine B6).....	69

Symboles et abréviations

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne

SNIC : Société National des Industries Chimiques

EPE : Entreprise Publique Economique

BRIC : Brésil, Russie, Chine, Inde

UNOP : Union Nationale des Opérateurs de la Pharmacie

USD: Dollar American (United States dollar).

PCH : Pharmacie Centrale des Hôpitaux

CSP : Code de la Santé Publique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PA : Principe Actif

pH : potentiel d'Hydrogène

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

H : Hydrogène

TPP: Thiamine Pyrophosphate

PEPCK: Phosphoénol Pyruvate Carboxykinase

PK: Pyruvate Kinase

PVP: Polyvinyle Polyvidone

HPLC : Chromatographie Liquide Haute performance

Min : minute

L : litre

g : gramme

°C : degré français

μ : Micro

Mm : millimètre

T : température °C

INTRODUCTION GENERALE

I .INTRODUCTION GENERALE

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 et adjuvantes, aboutissent à une préparation pharmaceutique exactement conforme à sa formule, efficace, sûre et fiable.

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est dotée d'un outil réglementaire et normatif permettant d'assurer la qualité de ses produits : les bonnes pratiques de fabrication, c'est un système d'assurance de la qualité obligatoire établie par la commission Européenne en 1992 afin de fabriquer et de contrôler les médicaments selon des règles et des procédures préétablies et systématiques permettant de mettre à la disposition du malade des médicaments présentant des garanties de qualité.

Lors de la conception d'un médicament, il faut penser à assurer sa conservation pendant tout le temps prévu pour son utilisation. Après sa conception, des études de stabilité sont réalisées sur cette nouvelle forme pharmaceutique. La stabilité du principe actif ou du médicament peut être altérée par plusieurs agents : physiques (lumière, chaleur, ..), chimiques (réaction avec le matériel de conditionnement,..) et biologiques comme les bactéries, les moisissures qui se développent dans les médicaments, d'où l'importance d'effectuer ces contrôles de différents types et à différentes étapes de production et du conditionnement, ainsi leur qualité est régie par des normes internationales et doit être de très haute perfection pour garantir la meilleure sécurité pour la santé des patients.

La qualité et l'innocuité des médicaments contribuent à garantir la santé publique en permettant aux médicaments de parvenir aux patients saine et sûre et cela en élaborant des règles, normes et lignes directrices en matière d'assurance de la qualité ; ceci peut également avoir lieu en faisant évoluer la Pharmacopée internationale; en établissant les substances chimiques internationales de référence et enfin en fournissant un appui aux pays en développement.

INTRODUCTION GENERALE

Ce travail a pour objet de réaliser un suivi de l'étude et fabrication d'un médicament antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B (NEUROVIT® 250/250mg) sous forme sèche (comprimé) produit par l'unité de SAIDAL (Annaba) et une comparaison avec un médicament générique utilisé dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle et contient aussi des vitamines du groupe B (Vitamine B1 B6 BGL 250/250mg) à une forme sèche (comprimé) produit par laboratoire BIOGALENIC.

- Cette étude consiste en :
 - Les étapes de fabrication d'un médicament sous forme sèche.
 - Des analyses physico-chimiques et microbiologiques des matières premières composant ce médicament (principes actifs et excipients) ainsi que le produit fini (début, milieu et fin de la fabrication).
- Ce document est structuré en trois parties :
 - Synthèse bibliographique : où l'on définit le médicament, les vitamines et présente le produit (NEUROVIT® 250/250 mg)
 - Matériel et méthodes : on parlera des différents tests effectués au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Annaba, Algérie), sur les composants du NEUROVIT® 250/250 mg (principes actifs et excipients) ainsi que sur le produit fini.
 - Résultats et interprétations; pour discuter de la qualité du NEUROVIT® 250/250 mg, puis la matière première jusqu'au produit fini.

Ce travail est structuré en deux volets ; le premier, est la partie théorique avec trois chapitres qui expriment respectivement une présentation du groupe SAIDAL, une présentation des vitamines du groupe B et une étude de NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL® et la fabrication industrielle d'un médicament. Le deuxième volet de la rédaction est consacré à l'étude expérimentale, représenté sous forme d'une étude analytique des médicaments. Enfin on termine notre rédaction par conclure le travail.

INTRODUCTION

Le groupe SAIDAL est leader sur le marché national, il reste le premier producteur du médicament générique en Algérie. L'unité d'Annaba est spécialisée dans la production et le conditionnement des formes sèches (comprimés et gélules) : « PARALGAN®, DIAPHAG®, NEUROVIT®, CO PARALGAN® et VITA-C® »

NEUROVIT est un antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B, substances indispensables au métabolisme.

Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle).

1. Historique et organisation du groupe SAIDAL

1.1. Historique du groupe SAIDAL

Actuellement, SAIDAL est une Société par actions, au capital de 2,5 milliards de dinars algériens. 80 % du capital du Groupe SAIDAL sont détenus par l'État et les 20 % restants ont été cédés en 1999 à des investisseurs institutionnels et à des personnes physiques. [1] [2]

Tableau 1 : Historique de SAIDAL (1969-2014)

1969	•-Création de la pharmacie centrale algérienne (PCA) par ordonnance présidentielle et ayant pour mission d'assurer le monopole de l'Etat sur l'importation, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques à usage humain.
1971 - 1975	•-Réalisation de l'unité de production d'el Harrach et rachat en deux étapes (1971 puis 1975) les unités de Biotic et Pharmal par la (PCA)
1982	•-Création de SAIDAL suite à la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine
1988	•-Intégration officielle du complexe antibiotique de Médéa, qui appartenait alors à la SNIC (Société National des Industries Chimiques).
1989	•-SAIDAL devint une EPE (entreprise publique économique) dotée d'autonomie de gestion suit à la mise en œuvre des reformes économiques.
1997	•-Restructuration de l'entreprise SAIDAL et la transformation en groupe industriel le 2 février 1998 auquel sont rattachées trois filiales (Pharmal, Biotique et Antibiotical).
2014	•-SAIDAL adopte une nouvelle organisation par la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC détenues à 100 %

1.2 Organisation du groupe SAIDAL

Le Groupe SAIDAL a procédé en janvier 2014 à la fusion, par voie d'absorption, des filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC. Cette décision approuvée par ses organes sociaux a donné lieu à une nouvelle organisation comportant [1], [2], [3].

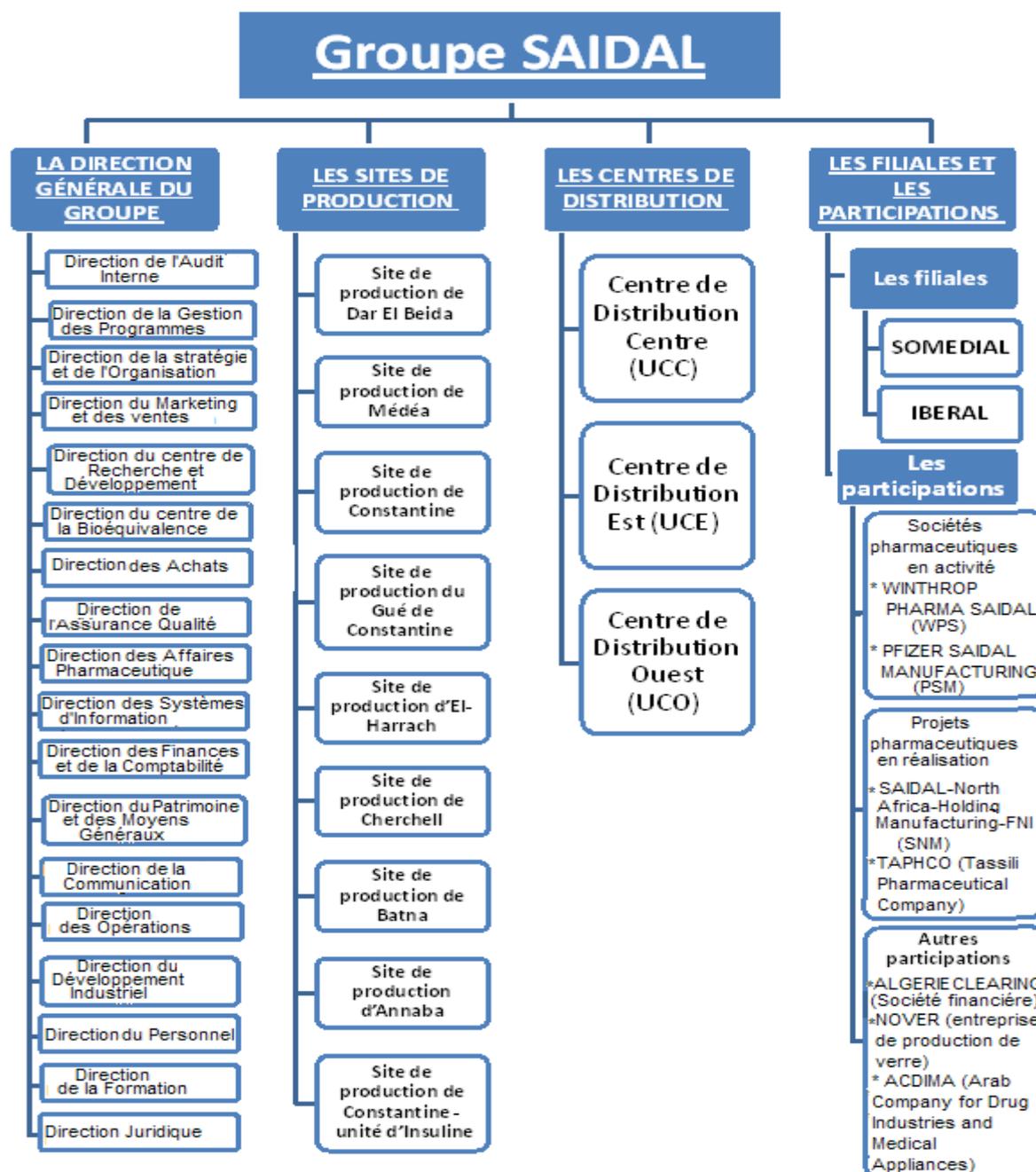


Figure 1 : Organisation du groupe SAIDAL.

2. Le marché pharmaceutique mondial et national

2.1. Le marché mondial du médicament

Le marché mondial est d'environ 1 000 milliards de dollars (770 milliards d'euros) en 2012, le marché devrait ainsi grimper à quelque 1 175 milliards de dollars en 2016, l'essentiel de cette augmentation reviendra au :

- 1- Pays émergents, dont les marchés devraient croître de 150 à 160 milliards de dollars, du chiffre d'affaires.
- 2- Nouveaux médicaments (115 à 125 milliards de dollars) et de l'évolution du marché des génériques (45 à 50 milliards d'euros).

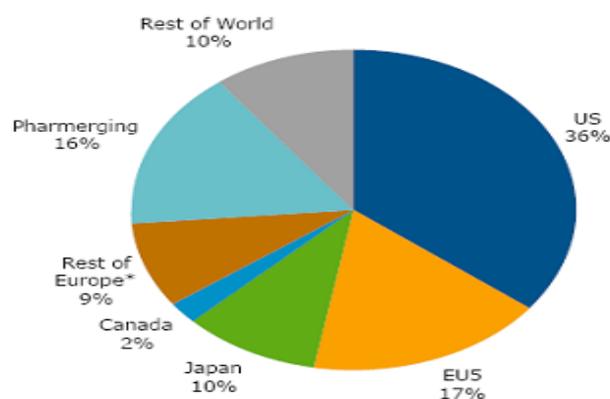


Figure 2 : Parts de ventes mondiales (A taux de change constantes)

Le marché pharmaceutique mondial poursuivra son rythme enregistré il y a quelques années. Désormais, ce dernier est à deux vitesses :

Les pays industrialisés

Représentés par : l'Amérique du nord, l'Europe de l'ouest et le Japon verront à l'avenir, à quelques exceptions près, leur industrie s'installer dans une récession durable, avec des reculs de leur marché respectif de - 1 à - 4%.

Les pays émergents

Particulièrement ceux des BRIC (Brésil, Russie, Chine, Inde) verront de leur côté les croissances de leur marché pharmaceutique s'envoler à des taux que connaissaient les pays développés il y a à peine une dizaine d'années.

Lentement mais sûrement, le glissement s'opère entre les régions du monde, un transfert entre zones qui porte la marque de l'évolution économique actuelle et dont ont, d'ores et déjà, pris acte les « BIG PHARMA » dans leur propre stratégie.

En 2012, le marché pharmaceutique mondial a affiché une croissance de 3% par rapport à 2011, cette progression va se poursuivre au cours des prochaines années, tirée par les marchés émergents, dont la croissance annuelle devrait être comprise entre 11 et 14% d'ici 2016 [4].

2.2. Le marché pharmaceutique national

Les données générales concernant le marché national du médicament sont relativement bien cernées et connues. 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 qui peut être 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 un 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 avec, pourtant, des équipements récents et aux normes internationales, tournés vers des produits tombés dans le domaine public depuis longtemps et donc à faible valeur ajoutée.

- Le médicament générique représente moins de 35% de la consommation globale en valeur contre 65% de médicaments princeps, ceci alors qu'un pays en développement comme L'Algérie a besoin plus que d'autres d'optimiser l'utilisation de ses ressources financières tout en stimulant l'accès du citoyen au médicament et aux soins de base.

Selon une étude récente réalisée par l'UNOP, le marché algérien du médicament continuera à évoluer. Les ventes, en valeur, passeront de 2,8 milliards de dollars en 2011 à plus de 3,5 milliards de dollars en 2015. 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.

2.2.1. L'évolution du marché pharmaceutique national

Durant les années 1980, l'activité de production ou de commerce de gros de produits pharmaceutiques était tout entière aux mains du secteur public, elle a du se transformer en profondeur dans le cadre de la libéralisation de l'économie nationale, au cours des dernières années.

Les intervenants publics se situent ainsi aux quatre échelons suivants :

1. Le segment production représenté par SAIDAL.

2. Le segment distribution de gros représenté par Digromed, qui a repris à partir de l'année 1997 le réseau des anciennes entreprises publiques importatrices, au cours des dernières années, Digromed a entrepris de se diversifier dans l'activité de production de génériques, en partenariat avec une société espagnole.

3. Le segment distribution de détail avec Endimed, une entreprise à laquelle a été confiée la gestion du réseau des anciennes officines pharmaceutiques publiques.

4. La Pharmacie Centrale des Hôpitaux(PCH) établissement public à caractère industriel et commercial mis en place pour coordonner et rationaliser les programmes d'approvisionnement des hôpitaux publics. [5]

3. Le médicament

3.1. Définition du médicament

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 toutes 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 physiologique 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.

Lorsque, en égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ». [6]

3.2. Les médicaments homéopathiques

Le médicament homéopathique, qui n'est qu'une composante de l'homéopathie, est défini par la réglementation en vigueur comme « tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un Médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes ». (Cf. article L.5121-1 1 du Code de la Santé Publique). [7]

3.3. Les médicaments allopathiques

« L'allopathie désigne un ensemble de traitements médicaux qui utilisent des substances dont les propriétés permettent de contrecarrer les symptômes de la maladie. Il y a donc les traitements que nous avons l'habitude d'utiliser et que nous appelons plus communément « les médicaments ».par exemple les

antibiotique, l'insuline ou encore les anti-inflammatoires sont des traitements allopathiques ». [8]

4. Les médicaments génériques

4.1 Définition des médicaments génériques

« On entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché » Article L5121-1 du CSP [7]

4.2. Classes des médicaments génériques

On peut distinguer 03 grandes classes des génériques

Tableau 2 : Classe des médicaments générique

AUTO-GENERIQUE	ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	ASSIMILABLE
Même PA	Même PA	Même PA, sous une autre forme chimique
Même dosage	Même dosage	Même dosage
Même forme galénique	Même forme galénique	Forme galénique différents
Même (s) excipient (s)	Excipients différents	

Néanmoins, il faut différencier du générique la notion de « générique plus » (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme

galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments « me-too » (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d'enregistrement complet [9].

4.3. Rôle du médicament générique

Les contraintes financières associées aux impératifs sanitaires amènent les systèmes de santé à favoriser les génériques. Dans les pays du Nord, la régulation du médicament se focalise vers le générique tandis que dans les pays du Sud, les politiques de générique déjà en vigueur se renforcent car elles permettent l'accès aux soins à des populations qui en seraient privées sinon. Tout en tentant par tous les moyens de défendre leurs brevets, les « BIG PHARMA » se résignent à développer de nouvelles stratégies de produit [10].

5. Compositions du médicament

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (figure 3). [11]

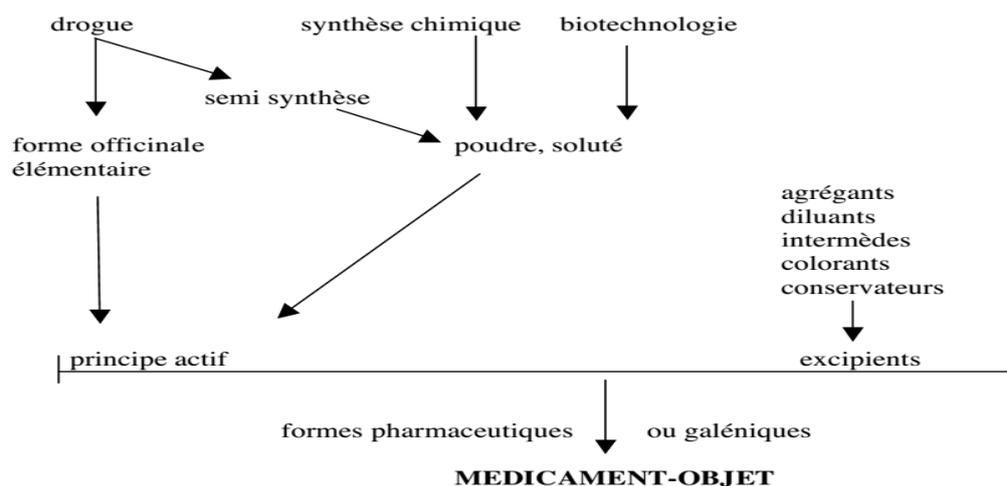


Figure 3 : Composition des médicaments, origine et formes.

Ils sont constitués de principes actifs qui agissent sur la cible, d'excipients et d'additifs pour les caractères organoleptiques.

5.1. Principe actif

Le principe actif est la molécule biologique, minérale ou organique, naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique. L'activité biologique et la toxicité de cette molécule sont appréciées par des tests appropriés et comparatifs. Sa structure chimique est le plus souvent connue. [12]

5.2. Excipient

C'est une substance inactive par elle-même sur la maladie, mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe actif médicamenteux. Son principe de qualité est l'inertie vis-à-vis du principe actif, de l'emballage et de l'organisme. [13]

La pharmacopée européenne définit un excipient comme « tout composant, autre que le (s) principe (s) actif (s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur au (x) principe (s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication » [14]

5.3. Différentes classes d'adjuvants

Il existe différents types d'excipients selon la fonction qu'ils remplissent dans la formulation. Cinq catégories principales d'excipients sont indispensables à la formulation de formes sèches [15] [13] :

- Les diluants,
- Les liants,
- Les lubrifiants,
- Les agents d'écoulement,
- Les agents désintégrant.

5.3.1. 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 souhaité. Ce sont des poudres inertes, choisies par le formulateur pour leurs propriétés physiques ou

chimiques annexes telles que leur granulométrie, leur solubilité, leur pouvoir absorbant ou adsorbant, leur pH, etc... ils peuvent représenter un pourcentage important dans la formule

5.3.2. Les liant (ou agglutinants)

Les liants ont la propriété de favoriser la formation de liaison interarticulaires entre les particules lors de la compression, diminuant ainsi la force de compression. Certains créent un enchevêtrement entre les particules à agglomérer, tandis que d'autres forment des ponts inter particulaires lors de l'élévation de température induite par la compression.

5.3.3. 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)

5.3.4. Les agents d'écoulements

L'ajout d'agents d'écoulement dans un mélange de poudres permet de diminuer les forces de cohésion inter particulaires, de supprimer les forces d'interaction électrostatique, et d'améliorer le déplacement en masse des particules sur leur support et entre elles. Il en résulte un meilleur écoulement du mélange lors de la fabrication, ce qui assure un bon remplissage de la chambre de compression, et donc une meilleure homogénéité entre les unités thérapeutique.

5.3.5. 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. [15] [13].

6. Les comprimés

6.1. Définition du comprimé

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 8^{ème} édition, 2014), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives.

Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation uni dose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants. [16]



Figure 4 : les comprimés et son forme.

6.2. Avantages et inconvénients des comprimés pharmaceutiques

Le tableau 3 résume les avantages et les inconvénients de la fabrication et de l'utilisation des comprimés pharmaceutiques. [17]

Tableau 3 : Avantages et inconvénients liés à la fabrication et l'utilisation des comprimés [17]

	Avantages	Inconvénients
Fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Conservation facilitée (les matières premières sont dans un milieu sec et condensé). • Utilisation de substances peu ou non-hydrosolubles. • Masquage du goût désagréable des matières premières grâce à l'enrobage. • Prix de revient peu élevé (exception faite des lyophilisats). • Procédés de fabrication connus et contrôlés par les industriels. 	<ul style="list-style-type: none"> • Étapes du développement pharmaceutique délicates (interaction des matières premières). • Grande variété de poudres pharmaceutiques pouvant être utilisées
Utilisation	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage par unité de prise précis. • Emploi facile (Le Hir, et al. 2009). 	<ul style="list-style-type: none"> • Possible irritation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal du patient. • Dosage fixe ne pouvant pas être modifié au cours du temps

Les vitamines sont des substances organiques indispensables à l'organisme, sans valeur énergétique propre. L'homme ne pouvant les synthétiser en quantité suffisante, elles doivent être fournies par l'alimentation. Elles sont un groupe de substances chimiques très hétérogènes.

Le terme « vitamine » vient du latin « Vita » qui signifie vie, et du suffixe « amine » ; les chimistes croyant pouvoir classer ce type de substance parmi les amines, ce qui s'avéra faux par la suite. [18]

Treize substances répondent à cette définition :

- Vitamine A ou rétinol
- Vitamine D ou calciférol
- Vitamine E ou tocophérol
- Vitamine K
- Vitamine C
- Vitamine B1 ou thiamine
- Vitamine B2 ou riboflavine
- Vitamine B3 ou PP ou niacine
- Vitamine B5 ou acide pantothénique
- Vitamine B6 ou pyridoxine
- Vitamine B8 ou biotine
- Vitamine B9 ou acide folique
- Vitamine B12 ou cobalamine



Figure 5 : les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles

1. Classification

Les vitamines sont classées en deux groupes selon leur solubilité. On oppose les vitamines liposolubles (A, D, E et K) et les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B5, B6, B8 B9, B12 et C). Cette différence de solubilité a des conséquences sur le métabolisme des vitamines, en particulier sur leur absorption et leur stockage [20].

2.1. Les vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E et K ; elles sont solubles dans les lipides et les solvants organiques. Les matières grasses de la ration assurent leur transfert et leur absorption, selon les mêmes mécanismes que les lipides. Elles sont ensuite stockées en quantité relativement importante (variable en fonction de l'apport alimentaire) dans le tissu adipeux et le foie ; elles peuvent donc être administrées de façon discontinue.

Cette capacité de stockage présente à la fois l'avantage de fournir régulièrement à l'organisme les quantités nécessaires à ses besoins, mais aussi l'inconvénient d'une toxicité potentielle si l'accumulation est excessive, donc une altération de la santé des animaux et de leurs performances.

Le mode d'action de ces vitamines est lié à leur caractère liposoluble (insertion membranaire, modulation de l'expression de différents gènes). Il existe plusieurs structures ayant une activité vitaminique A, D, E ou K : cette hétérogénéité structurale conduit à parler des vitamines A, des vitamines D, des vitamines E et des vitamines K. [21, 22]

2.2. Les vitamines hydrosolubles

En plus de leur solubilité en milieu aqueux, les vitamines hydrosolubles ont en commun la propriété biochimique d'être des cofacteurs enzymatiques (sauf la choline), et d'intervenir ainsi dans le métabolisme cellulaire. Leur activité dépend étroitement de leur structure : la moindre modification peut conduire à une totale inactivation [23].

Contrairement aux vitamines liposolubles, la plupart ne s'accumulent pas dans l'organisme. Un apport quotidien suffisant est donc nécessaire au maintien de bonnes performances ; en outre, un apport excessif de vitamines hydrosolubles est quasiment dépourvu d'effet toxique en raison d'une élimination rapide.

2. Etude de la NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®



Figure 6: le médicament NEUROVIT®

3.1. Propriétés pharmacologiques du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®

3.1.1. Dénomination commune internationale

Chlorhydrate de thiamine/chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B1/B6)

3.1.2. Dénomination commerciale

NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®

3.1.3. Forme galénique

Comprimé blanc non enrobé, plat et sécable avec chanfrein de 12 mm de diamètre.

3.2. Composition

2.2.1. Principes actifs

Tableau 4 : principes actifs du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®

Produits	Quantité MG/CP	DOSE EN %
Chlorhydrate de thiamine (vitamine B1)	250	48.08
Chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6)	250	48.08

2.2.2. Excipients

Tableau 5 : excipients du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®

Produits	Quantité MG/CP	Dose en %	ROLE
Polyvinyle pyrrolidone K90	10	1.92	Liant
Stéarate de magnésium	5.7	0.96	Lubrifiant
Talc	5.7	0.96	Lubrifiant
Alcool éthylique 96°	-	-	Solvant

2.2.3. VOIE D'ADMINISTRATION

Les comprimés de NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL® sont administrés par voie orale.

2.2.4. POSOLOGIE

1 à 4 comprimés par jours, avalé sans croquer avec un verre d'eau.

2.2.5. INDICATIONS CLINIQUES

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

2.2.6. EFFETS SECONDAIRES

- A. Rares cas d'allergie.
- B. Arrêt de la lactation : à fortes doses.
- C. Trouble de la mémoire : à fortes doses.
- D. A forte dose, la prise prolongée de la vitamine B6 peut donner certaines manifestations neurologiques périphériques.

3. Caractéristiques des principes actifs du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®

4.1. Vitamine B1 (thiamine)

Aspect Biochimiques

4.1.1. Structure [23, 21, 24, 25, 26]

La vitamine B1 a été isolée en 1910 par Funk ; sa structure et sa synthèse ont été découvertes en 1936.

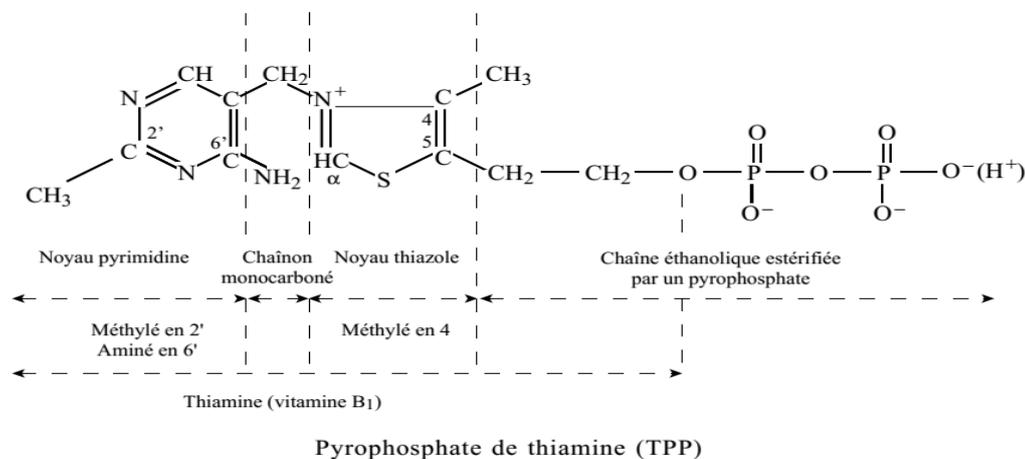


Figure 7 : Structure de la vitamine B1 (Thiamine)

La thiamine est très soluble dans l'eau et dans l'éthanol ; elle est stable en milieu acide jusqu'à un pH de 4 en raison de la charge positive de l'atome d'azote. La perte de l'atome d'hydrogène sous forme de H par l'atome de carbone en α de l'atome d'azote conduit à la formation de l'anion correspondant ; la forme de carbanion est la forme active de TPP comme coenzyme. Elle est sensible à la chaleur, à l'humidité et à un pH neutre ou alcalin [20].

L'activité B1 est exprimée en mg de chlorhydrate de thiamine.

4.1.2. Métabolisme [21] :

La thiamine est absorbée assez rapidement au niveau du duodénum et il y a alors formation du pyrophosphate de thiamine par intervention successive de deux kinases.

On la retrouve ensuite dans le sang et les tissus en faible quantité, mais surtout dans les tissus pour lesquels les métabolismes intermédiaires glucidiques (voie des pentoses) et/ou lipidiques (synthèse des acides gras nécessitant NADPH) sont particulièrement intenses. Ainsi, le cœur, les globules rouges, les cellules acineuses de la mamelle ont des besoins en thiamine supérieurs à ceux du foie, puis du système nerveux et enfin à ceux des adipocytes. Elle est ensuite dégradée dans le rein en acide thiamine-carbonique (ou carbothiaminique) et en pyramine (ou 2,5- diméthyl 4-aminopyrimidine), éliminés dans les urines

4.1.3. Fonctions Vitaminiques [21]

La TPP intervient tout d'abord dans des réactions de décarboxylation oxydative des acides α cétoniques des métabolismes intermédiaires et glucidiques. La vitamine B1 Est un coenzyme de transfert sous la forme pyrophosphate de thiamine : elle transporte un groupement aldéhyde provenant de la décarboxylation d'acides α cétoniques (cf fig. 5).

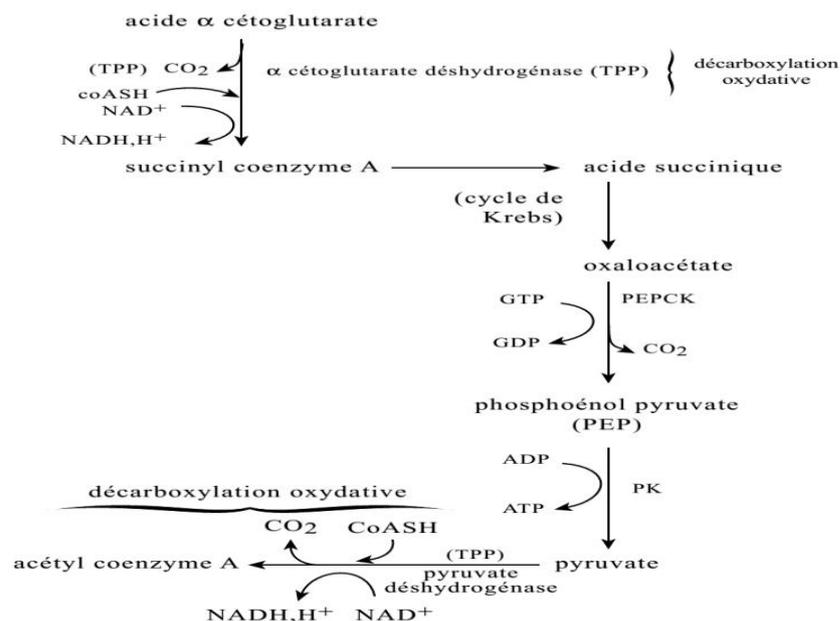


Figure 8 : implication de Thiamine sous forme de Thiamine pyrophosphate dans les réactions de décarboxylation oxydative au cours du métabolisme intermédiaire

TPP: thiamine pyrophosphate PEPCK: phosphoénol pyruvate carboxykinase

PK: pyruvate kinase

4.2. La vitamine B6 (pyridoxine)

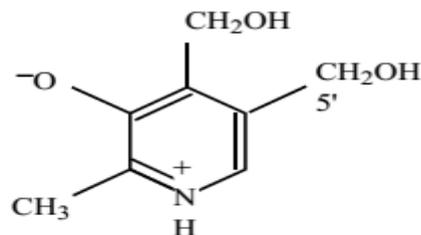
4.2.2. Aspects Biochimiques

4.2.3. Structure

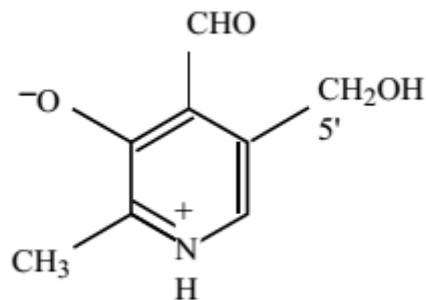
Une carence en vitamine B6 ne provoque ni symptôme ni maladie spécifique, d'où sa découverte tardive par Gjorgyi en 1935.

Trois composés dérivant de la pyridine (le noyau pyridine est basique donc à $\text{pH} \geq 7$, il se protonne pour former un noyau pyridinium très stable) ont une activité vitaminique B6 pratiquement identique :

* la pyridoxine ou pyridoxol, avec une fonction alcool primaire en para de l'atome d'azote.



Le pyridoxal avec une fonction aldéhyde en para de l'atome d'azote.



La pyridoxamine avec un groupement aminé primaire en para de l'atome d'azote.

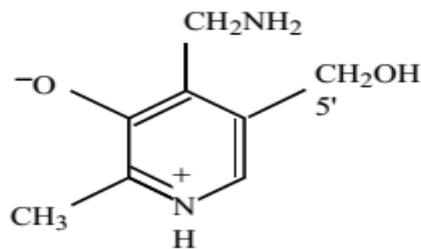


Figure 9 : Structure de la vitamine B6 (pyridoxine)

La vitamine B6 est très soluble dans l'eau ; elle est sensible à la lumière, surtout en pH neutre ou alcalin [21]. 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. [23, 21, 24, 25, 26]

4.2.4. Métabolisme

Après absorption, la pyridoxine est surtout oxydée en pyridoxal ou aminée en pyridoxamine, et elle est transportée dans le sang sous forme liée pour un tiers à l'albumine ou autres globulines et pour deux tiers de façon intraérythrocytaire.

Elle subit une phosphorylation dans les tissus sur le carbone 5' pour donner le pyridoxal 5' phosphate (forme active) ou la pyridoxamine 5' phosphate (forme de réserve).

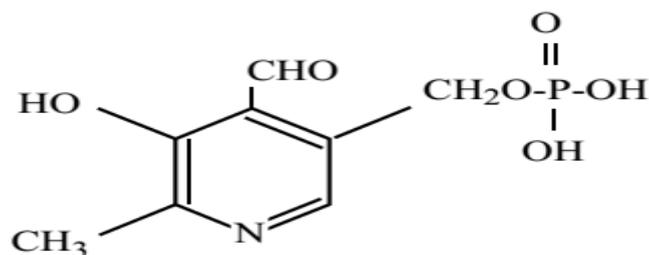


Figure 10 : Synthèse de la vitamine B6 (pyridoxine)

Le pyridoxal 5' phosphate est un groupement prosthétique lié à l'apoenzyme spécifique par des liaisons ioniques et covalentes.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire sous forme d'acide pyridoxique qui est le métabolite principal. [21]

4.2.5. Fonctions Vitaminiques

La pyridoxine entre dans la composition de diverses enzymes qui contrôlent le métabolisme des acides aminés. Chez les poulets en croissance, la vitamine B6 participe aussi au métabolisme des acides gras : elle augmente indirectement la biosynthèse des lipides car elle interviendrait en tant que coenzyme dans le catabolisme des acides α aminés cétogènes qui conduit à la formation d'acétyl coA. Une carence entraîne donc une augmentation de la cholestérolémie (cholestérol libre et estérifié), et une baisse de la concentration plasmatique en triglycérides [27] car les enzymes impliquées dans les réactions de désaturation et d'élongation des acides gras sont alors anormales. De même, dans le foie, une avitaminose modifie les proportions entre triglycérides et acides gras [27].

5. Caractéristiques des excipients du NEUROVIT® et Vitamine B1 B6 BGL®

5.1. Polyvinyle polyvidone K90 (P.V.P K90)

La polyvidone (polyvinyle polyvidone, PVP K30, PVP K17, PVP K90) est utilisée dans l'industrie pharmaceutique en tant que véhicule polymère synthétique pour la dispersion et la mise en suspension de médicaments.

- **La formule brute**

(C₆H₉N₀)

- **Masse molaire**

111.1g/mole.

- **Caractère**

Poudre fine, blanche ou légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur, sans point de fusion défini, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther et dans le benzène.



Figure 11: Polyvinyle polyvidone K90 (P.V.P K90)

5.2. Éthanol, excipient

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), les formes pâteuses et les transdermes. Principalement il est utilisé comme solvant ou comme conservateur antimicrobien. L'éthanol améliore la pénétration trans-muqueuse des principes actifs, c'est pour cette raison qu'il est souvent utilisé dans les préparations topiques, gels, pommades, crèmes, solutions dermiques etc. 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.



Figure 12: l'éthanol et les futs en inox

5.3. Le talc

Est un silicate de magnésium hydraté (en feuillets) de formule $Mg_3 Si_4 O_{10} (OH)_2$. Le feuillet élémentaire est composé d'une couche d'octaèdres de magnésium-oxygène/hydroxyle, prise en sandwich entre deux couches de tétraèdres de silicium-oxygène. Les surfaces principales ou basales de ce feuillet élémentaire ne contiennent pas de groupes hydroxyles ou d'ions actifs, ce qui explique le caractère hydrophobe et inerte du talc.

Le talc est pratiquement insoluble dans l'eau, dans les acides et les bases faibles. Il n'est ni explosif, ni inflammable. Malgré sa très faible réactivité chimique, le talc possède une affinité marquée pour certaines substances chimiques organiques, il est en fait organophile. Au-dessus de $900^\circ C$, le talc perd progressivement ses groupes hydroxyles, et au-dessus de $1050^\circ C$, il recristallise sous différentes formes

d'enstatite (silicate anhydre de magnésium). Le point de fusion du talc est de 1500°C.

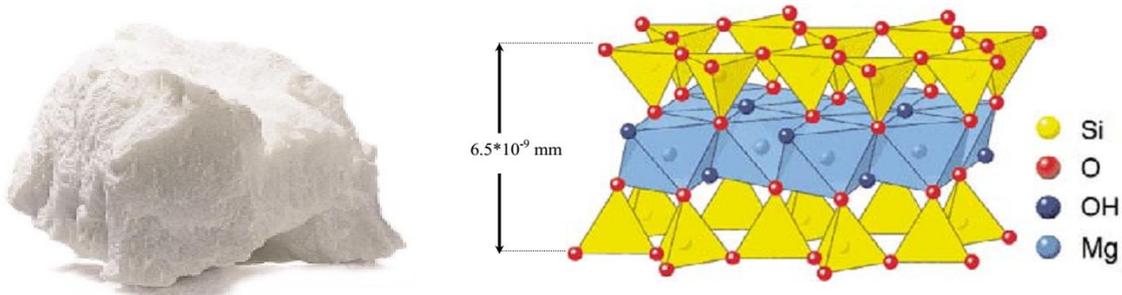


Figure 13 : Schéma d'un feuillet de Talc.

5.4. Stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg ; PM : 591.3]$ et d'acide palmitique $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg ; PM : 535.1]$ et en moindre proportions d'autres acides gras. Il contient au minimum 4.0% et maximum mg, calculé par rapport à la substance desséchée.

La fraction des acides gras contient au minimum 40.0 % d'acides stérique et la somme des acides stéarique et palmitique n'est pas inférieure à 90.0 %



Figure 14 : Stéarate de magnésium

Caractère

Poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool

La fabrication industrielle pharmaceutique met en œuvre des machines complexes, des procédures particulières et un personnel qualifié nombreux. Le bon déroulement de la fabrication nécessite une logistique rigoureuse permettant d'obtenir des médicaments de qualité satisfaisante pour le patient. Les étapes de fabrication du médicament sont indiquées dans la figure 8.

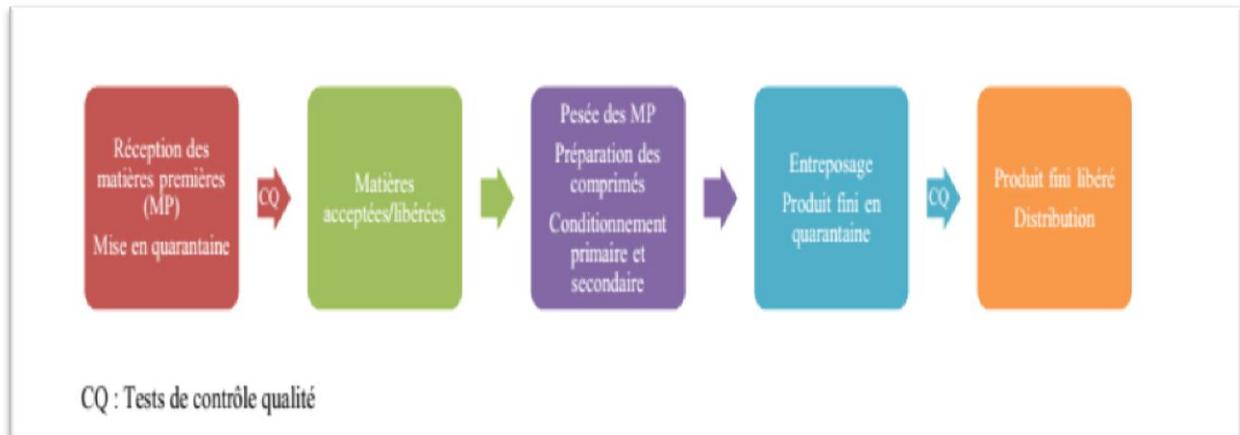


Figure 15 : Processus de fabrication industrielle de comprimés pharmaceutiques

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. [28, 17, 29]

1. Différentes étapes de fabrication

2.1. 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 [30]. 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 pâle 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.

La ségrégation, aussi appelée dé mélangé, est le processus inverse du mélange. Ce phénomène de ségrégation n'est pas souhaitable pour les industriels, car il conduit souvent à des rejets de lots. Néanmoins, il est possible de l'éviter grâce au procédé de granulation.

2.2. 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 [28], [31], [17] :

- 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 9.

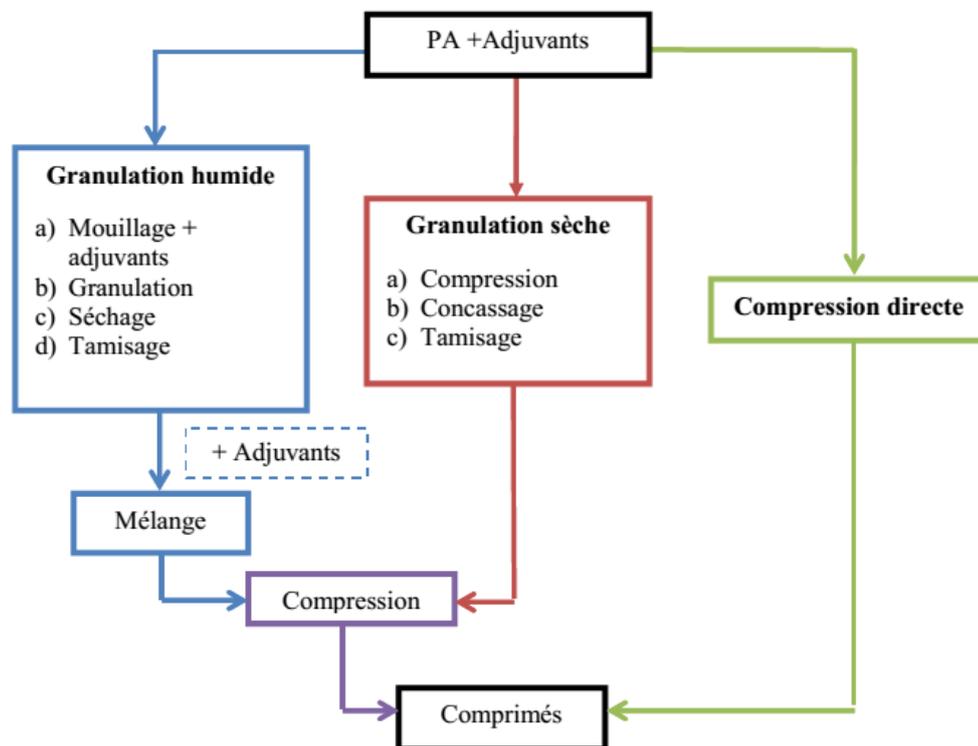


Figure 16 : Les différentes possibilités de la fabrication des comprimés

2.3. 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 dans ce cas 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 du séchage sont exploitées en pharmacie, parmi les quelles l'atomisation d'excipients, la préparation d'extraits de poudres, le séchage des extraits de plantes et la lyophilisation. [32]

2.4. La compression

L'étape finale conduisant à l'obtention de comprimés pharmaceutiques est la compression.

La compression 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 particulaires. La cohésion du comprimé résultera donc de mécanismes de liaisons.

Il s'agit ici de mécanismes induisant des points solides ou des forces d'attraction entre les particules du mélange. L'importance de ces mécanismes varie en fonction de la nature des particules.

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. [33] [34]

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) sont importants. Les paramètres des procédés tels que la vitesse de compression, la forme des poinçons, et le temps d'application de la force influent aussi sur les propriétés des comprimés.

2.4.1. Presse alternative

Une presse à comprimés alternative est constituée de quatre éléments principaux (Figure 10) : 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 [35], [36]. Les presses alternatives sont adaptées à la compression à hautes pressions [37].

Principe de fonctionnement/ Presse alternative

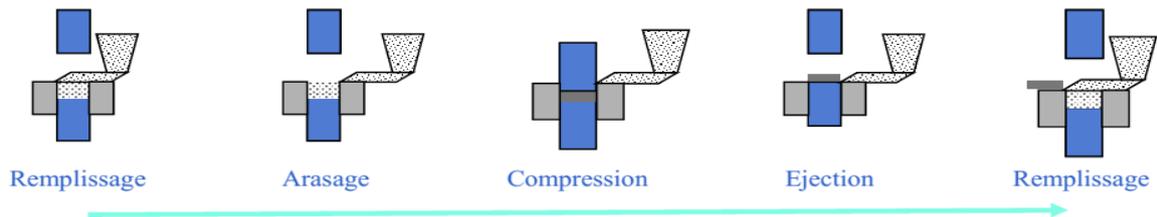


Figure 17 : compression à l'aide d'une presse alternative

De manière globale, le conditionnement équivaut à l'emballage d'un produit en général. Le conditionnement appliqué au médicament se définit comme :

2.5. Conditionnement

- 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 fabriqué industriellement [38].
- 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 [39] [40].
- 3) Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours [41].

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.

2.5.1. Conditionnement primaire Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule) [41] [42] [43].

2.5.2. Conditionnement secondaire Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans

lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui) [42] [43].

2.5.3. Conditionnement unitaire Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient uni dose, destinée à l'administration au patient [43].

3. Laboratoire d'analyses

3.1. Test de friabilité

Le test de friabilité vérifie la perte de masse d'un comprimé soumis à des agressions mécaniques normalisées.

Conformes aux pharmacopées internationales BP, DAB, JP et aux normes USP.

Un tambour en plexiglas est animé d'un mouvement de rotation.

Les comprimés y sont introduits et pesés avant et après essais.

Minuterie 4 minutes.

Vitesse réglable de 20 à 25 tr/min.

3.2. L'uniformité de masse

L'uniformité de masse est évaluée selon deux techniques :

Détermination de la masse moyenne :

20 comprimés du médicament sont pesés individuellement. La masse moyenne est évaluée selon un modèle statistique qui détermine Max, Min et la moyenne puis on trace la courbe d'uniformité de masse selon les limites indiquées.

3.3. Test de dureté

Souvent associé aux mesures de longueur et de diamètre, la dureté consiste à exercer une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture. Deux méthodes existent : à vitesse constante ou à force constante.

3.4. Test de désintégration

La désintégration consiste à faire aller et venir un comprimé dans un panier jusqu'à la désintégration complète de ce dernier. Pour les applications simples, un bain

manuel sera idéal, l'option sortie automatique des paniers sera elle utile pour les comprimés Castro-résistants, et pour les comprimés dont les excipients opacifient le milieu, la détection automatique vous permettra d'obtenir des résultats précis et répétables.

3.5. Test d'uniformité de teneur

La vérification de la teneur en principe actif d'un comprimé est l'un des tests les plus importants avant la libération des lots. Si l'analyse chromatographique (HPLC) est relativement simple à mettre en œuvre, la difficulté majeure du test provient de la préparation de l'échantillon. Ainsi il est fréquent de constater des écarts importants entre les différents opérateurs alors que la méthode HPLC est la même.

3.5.1. La méthode de HPLC

La Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) est une technique très utilisée dans les laboratoires d'analyse. Elle permet de séparer les composés en solution afin entre autres de déterminer leurs teneurs. Il s'agit d'une méthode de migration différentielle des constituants d'un mélange, par entraînement au moyen d'une phase mobile et passage sur une phase stationnaire qui manifeste des affinités distinctes pour chacun des composés à séparer. [44] [45].

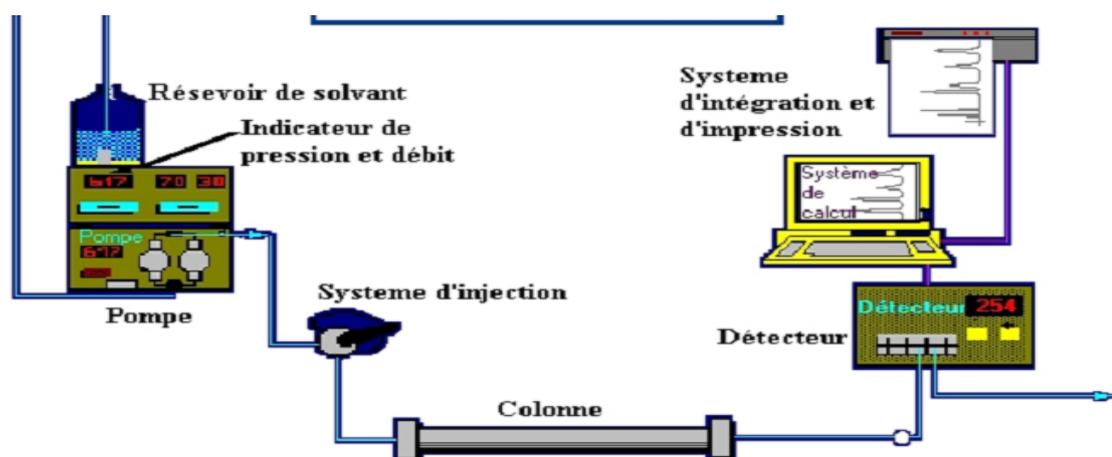


Figure 18 : Schéma de principe d'une chaîne d'HPLC

3.6. Test de dissolution :

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire dans un liquide. La dissolution est due à la solvatation des molécules individuelles par le liquide. À l'issue de la dissolution, une phase unique homogène appelée solution est créée. Cette solution est constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant. [17, 45]

Le test de dissolution utilisé en industrie pharmaceutique permet d'évaluer la cinétique de dissolution du principe actif dans des formes galéniques orales solides (comprimés, gélules), mais également dans des formes à usage topique (pommades, crèmes, gels, systèmes transdermiques) ou encore dans des suppositoires. Nous nous intéresserons dans ce manuscrit au test de dissolution de comprimés pharmaceutiques.

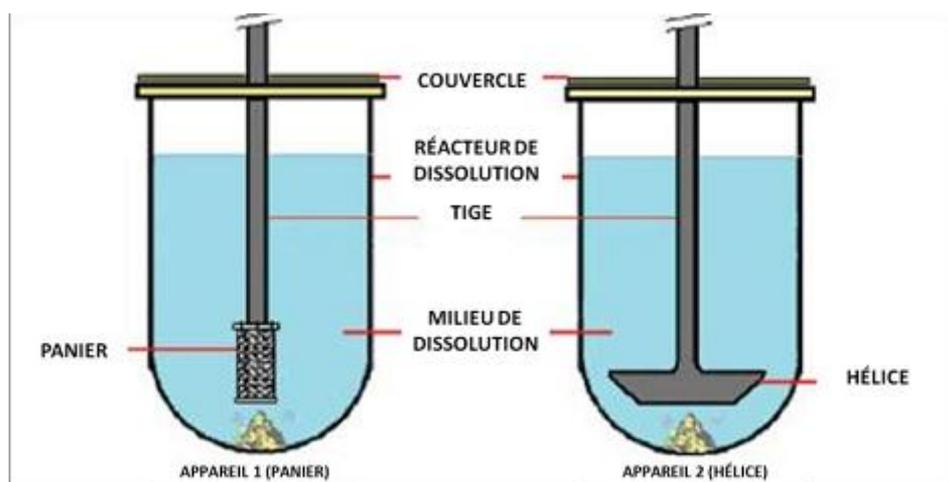


Figure 19 : Représentations des appareils de dissolution 1 et 2

Conclusion :

Comme c'est présenté avant, le groupe SAIDAL de Annaba, avec sa grande superficie et ses grandes installations, Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèche et Nous avons étudié les déférentes étapes de fabrication d'un NEUROVIT et tous les tests d'analyses du NEUROVIT et le Vitamine B1 B6 BGL

Introduction

Dans ce chapitre nous avons présenté les étapes de fabrication d'un médicament NEUROVIT et les tests d'analyses au niveau de laboratoire physico-chimique de SAIDAL Annaba et on le compare avec un générique Vitamine B1 B6 BGL

NEUROVIT®

1. INDICATIONS

Ce médicament est un antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B, substances indispensables au métabolisme. Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle). Thiamine chlorhydrate (vitamine B1)/ Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6)

2. DOSAGE

250mg /250mg

3. FORMES ET PRÉSENTATIONS

Comprimé sécable. Boite de 20

4. PA et Excipients

CHL	Thiamine (B ₁)	} PA
CHL	Pyridoxine (B ₆)	
PVP	k 90	} Excipients
Ethanol à 96°		
Talc		
Stéarate de magnésium		

5. La Fabrication**5.1. Matériel de fabrication**

- 2 balances de portée 16 Kg et 150Kg type SERTORIUS QS .METTLER TOLDO 150Kg
- Une balance de portée de 50Kg TESTUT 504 Mélangeur- granulateur COLLETTE type GRAL 600 litres
- Calibreux auxiliaire FREWITT

- Grilles d'ouverture de maille de 1.5mm
- Compromise rotative KILIAN RTS / KILIAN RT 324
- Sac en polyéthylène
- Futs en inox
- Etuve OLSA type UPE /VS /FS
- Papier blanc

Contrôle en cours de fabrication

- 01 balance de portée 310 gr type SATORTUS BL310
- Friabilimètre type pharma test PTF IR
- Duro mètre type ERWEKA TBH 320 DT
- Appareil de délitement type SOTAX D3
- Thermomètre SATORIUS CP 323-S-OCE
- Dessiccateur IR SARTORIUS

6. Les étapes de la fabrication des médicaments

6.1. Pesé

- Vérifier la propreté des locaux
- Vérifier la propreté et l'état du matériel
- Pesé le PA et les excipients à la centrale de pesé
- Remplir les étiquettes de pesé et les attacher sur chaque sac pesé
- Pesée à effectuer

○ Chlorhydrate de Thiamine	100.000 Kg.
○ Chlorhydrate de Pyridoxine.....	100.000 Kg.
○ P.V.P K 90.....	04.000 Kg.
○ Stéarate de magnésium.....	02.000 Kg.
○ Talc.....	02.000 Kg.
○ Alcool éthylique à 96°	70.000 L.
○ Total.....	208.000 Kg.

• Préparation

- dans un fut en inox capacité de 100 litres introduire :
 - 70 litres d'alcool éthylique à 96° et ajouter lentement le 04 Kg de PVP K 90
 - Agiter jusqu' à parfaite dissolution à l'aide d'un agitateur manuel

- Laisser reposer tout une nuit

6.2. Mélange à sec

- Introduire dans le mélangeur granulater COLLETTE
- Chlorhydrate de Thiamine 100.00 Kg
- Chlorhydrate de Pyridoxine 100.00 Kg

Mélanger pendant 5 minutes à la vitesse (1) (99à 105 tr/min)

6.3. Solution liante

- Mettre le mélangeur COLLETTE en marche en incorporant par pulvérisation la solution de mouillage préparé en
- Mélanger pendant 10 minutes
- Vitesse du mélangeur $V_1=102$ tr/min

En clenche le moteur pendant 5 min

6.4. Séchage

- Etaler le granulé sur des plateaux recouverts de papier blanc sans les trop chargé .Laisser sécher dans l'étuve à une température 40°C, en remuant le granulé toutes les 4-6 heures.



Figure 20 : Etuve OLSA type UPE /VS /FS

5.1. Calibrage

- Transférer le granulé séché sur le calibreur oxillant FREWITT avec une ouverture de maille de 1.5 mm pour suivre l'opération de calibrage

Le temps de calibrage 45 min

- En contrôlé l'humidité résiduel sur 10g de granulé à 100°C pendant 15 min elle doit être comprise entre 2 à 3 %



Figure 21: Calibreux auxiliaire FREWITT et Grilles d'ouverture de maille de 1.5mm

5.2. Lubrification

- Transférer le granulé calibré dans le COLLETTE incorporer
 - Le stéarate de magnésium 02.00 Kg
 - Le talc 02.00 Kg

Mélangé pendant 3 min à la vitesse $V_1=102$ tr/min

- Recueillir le granulé dans des futs en inox munis de sac en polyéthylène
- Prélever un échantillon pour une analyse physicochimique avant compression

Pesé du granulé

- Recueillir le granulé dans des futs en inox munis de sac en polyéthylène
- Etiqueter les fûtes
- Tarer les fûtes
- **Rendement du mélange final**

$98\% \leq (\text{masse nette du granulé obtenu} / \text{poids ordonnancé}) * 100 \leq 102\%$

$R = (207\text{Kg} / 208\text{Kg}) * 100 = 99.5\%$

5.3. Compression



Figure 22: Compromise rotative KILIAN RTS / KILIAN RT 324

- Le grain est comprimé sur machine rotative KILLIAN RTS / KILLIAN RT 34 équipée de poinçons plats de 12 mm de diamètre et au poids moyen de 520 mg
- Le contrôle physique effectué après la compression vérifier par le prélèvement régulier au cours de la compression et relever sur la carte de contrôle.
- Recueillir les comprimés dans des futs en inox munies De sac en polyéthylène.
- Etiqueter des futs

Rendement de compression

$98\% \leq (\text{masse nette des comprimé obtenus} / \text{masse nette du granulé}) * 100 \leq 102\%$

$R = (202.5 \text{ Kg} / 207 \text{ Kg}) * 100 = 97.82\%$

5.4. Conditionnement

A. Conditionnement primaire

Est réalisé sur une machine semi-automatique de type KING dans :

- 1 pilulier en verre ambré de 25 ml
- Bouchons type SNAP-CAP (Sc. 30)
- Vérifier le vide de ligne et remplir la fiche correspondant
- Vérifier la conformité des matériaux de conditionnement

Vérifier

- L'aspect du conditionnement
- Le marquage du numéro du lot
- Date d'expiration

B. Conditionnement secondaire

Conditionnement pour la présentation de 20 comprimés réalisés en étuis cartonnés contenant :

- Prospectus
- Pilulier de 20 comprimés
- Vignette

Vérifier :

- L'aspect de conditionnement
- La conformité des vignettes



Figure 23: Machine semi-automatique de type King

Rendements du conditionnement

- Nombre de boîtes livrées au conditionnement = masse nette des comprimés divisée par la masse moyen d'un comprimé le tout divisée par 20

$99 \% \leq (\text{nombre de boîtes livrées au magasin} / \text{nombre de boîtes livrés au conditionnement}) * 100 \leq 101 \%$

$$R = (19278 / 19471) * 100 = 99\%$$

ANALYSE DE LA NEUROVIT®

1. Définition

Ce mode opératoire permet de fixer le protocole à suivre pour le contrôle de la NEUROVIT® (GRAIN, CP)

2. Matériel

- 1) Fiole 25ml, 50ml, 100ml, 1000ml
- 2) Papier filtre 0.45 µl
- 3) Becher 100 ml
- 4) Seringue
- 5) Pipette, micropipette
- 6) Pompe à vide
- 7) Agitateur
- 8) Délateur
- 9) Friabilimètre
- 10) Dissolutest
- 11) Balance analytique
- 12) HPLC

3. Méthode

3.1 Détermination des caractères organoleptique

- Aspect : comprimé plat sécable
- Couleur : blanc à blanc crème

3.2 Détermination de la friabilité

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5 g



Figure 24 : Friabilimètre type pharma test PTF IR

- Peser les comprimés prélevés noté le poids P1
- Mettre dans le friabilimètre à raison de 25 tr/min pendant 4 minutes
- Récupérer les comprimés par la formule $F = ((P1 - P2) / P1) * 100$
- norme $\leq 1\%$

3.3 Détermination du poids moyen

- Prélever 10 comprimés, noter le poids moyen
- Balance analytique



Figure 25: Balance analytique

- Norme : 494...à....546mg/CPS

3.4 Détermination du délitement



Figure 26:Appareil de délitement type SOTAX D3

- Surveiller la température à 37 °C
- Mettre 6 comprimés dans 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

3.4 identification et dosage du principe actif

Identification des principes actifs

L'identification des principes actifs (vitamine B₁ et vitamine B₆) dans le produit fini NEUROVIT® comprimé à 250mg-250mg est réalisée par chromatographie en phase liquide.

Le temps de rétention du chlorhydrate de thiamine dans la solution échantillon correspond à celui du chlorhydrate de thiamine dans la solution standard.

Le temps de rétention du chlorhydrate de pyridoxine dans la solution échantillon correspond à celui du chlorhydrate de pyridoxine dans la solution standard.

- **Dosage des principes actifs**

Le dosage des deux principes actifs chlorhydrate de thiamine et chlorhydrate de pyridoxine se fait simultanément par HPLC

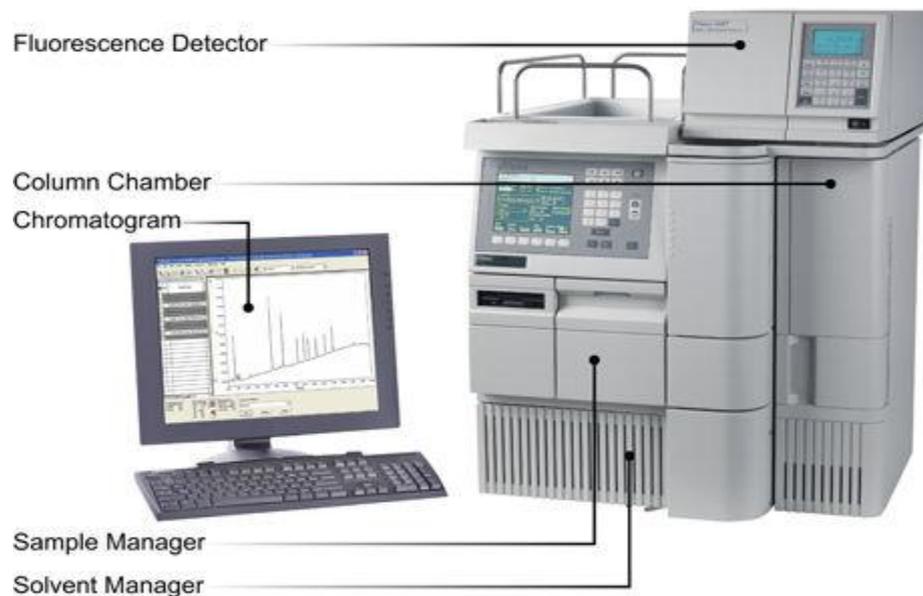


Figure 27: La Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC)

Réactifs

- Triéthylamine R
- Acide sulfurique R

Appareillage

- Balance analytique de précision
- HPLC équipée d'un four

Préparation de la solution

Acide sulfurique 1N : Dissolvez 28 ml d'acide sulfurique R dans de l'eau R et compléter à 1000 ml avec le même solvant.

On fait le réglage des options HPLC selon les conditions chromatographiques suivantes :

- Conditions chromatographiques
- Colonne : colonne octadécylsilylé C18 (250 mm*4.6 mm ; d=5 μ m)

- Phase mobile : 0.15 ml de Triéthylamine dans un litre d'eau distillée, ajusté le PH à 2.7 avec l'acide sulfurique 1N.



Figure 28: Préparation de la phase mobile



Figure 29: PH mètre

- Longueur d'onde : 280 nm
- Volume d'injection : 20 μ l
- Débit : 1 ml/min
- Température : 30°C

Remarque :

La température et la pression sont constantes

Mode opératoire

➤ Solution standard

Solution étalon de vitamine B1 : 62.5 (250) mg dans 25(100) ml d'eau distillée

Solution étalon de vitamine B6 : 62.5(250) mg dans 25 (100) ml d'eau distillée



Figure 30: Les principes actifs d'un NEUROVIT

Prélever 1.5 ml de chaque solution et introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec de l'eau distillée



Figure 31: Préparation des échantillons des solutions standard et examiner d'un NEUROVIT



Figure 32: Les échantillons des solutions standard et examiner d'un NEUROVIT et Vitamine B1 B6 BGL

➤ **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 100 ml
- 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 μm .
- Prélever 1.5 ml du deuxième filtrat dans une fiole de 50 ml et diluer au volume avec de l'eau distillée



Figure 33: Les échantillons des solutions examiner d'un NEUROVIT et Vitamine B1 B6 BGL

Remarque :

Toutes les solutions doivent être préparées dans des fioles ambrées.

✚ Calcul :

$$T \text{ (mg/cl)} = [S_{ech}/S_{st}] * [PE_{st}/PE_{ech}] * [D_{ech}/D_{st}] * PM * t$$

S_{ech} : surface de pic de la vitamine dans la solution à examiner

S_{st} : surface de pic de la vitamine dans la solution standard

PE_{st} : prise d'essai du standard

PE_{ech} : prise d'essai de l'échantillon

D_{ech} : dilution de la solution échantillon.

D_{st} : dilution de la solution standard

PM : poids moyen de 10 comprimés

t : titre du standard utilisé

T : dosage des principes actifs

Identification et dosage des excipients

Identification et dosage des conservateur : NA

Essai d'indentification des colorants autorisées : NA

Identification des excipients à effets notoires : NA

Autre :

Aspect : comprimé plat blanc à blanc crème, sécable

Poids moyen : poids des 10 comprimés / 10

Le poids moyen du comprimé doit être compris entre 494.0 mg à 546.0 mg

Test de dissolution

Milieu de dissolution

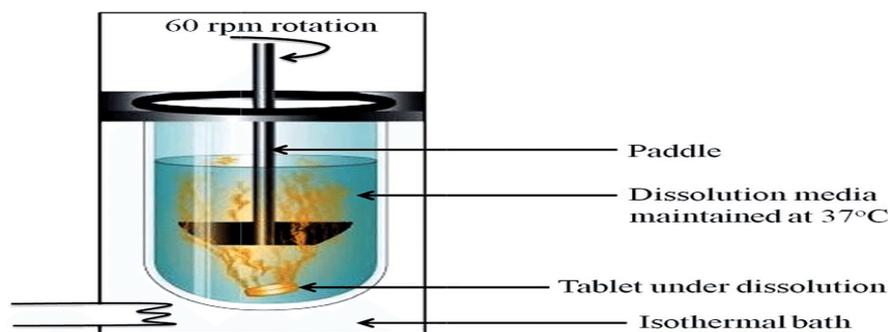


Figure 34: Vase de dissolution

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 $\geq 37\%$ au bout de 45 min

Conditions chromatographiques

Longueur d'onde : 280nm

Nature de la colonne : C 18 (250 nm, 4.6 nm, 5μ)

Débit 1 ml/min

Température de la colonne : 30°C

Volume injecté : $2 \mu\text{l}$

Phase mobile 0.15 ml de Triéthylamine dans un litre d'eau distillée, ajuster le ph à 2.7 avec l'acide sulfurique 1 N.

Dans une fiole ambrée de 100 ml, faire dissoudre 27.77 mg de vit B1 et 27.77 mg de vit B6 dans l'eau distillée puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même milieu.

Préparation des échantillons



Figure 35:Appareil de dissolution

Peser individuellement 06 comprimés et établir leur poids moyen

Dans chaque vase rempli avec 900 ml de milieu de dissolution chauffé préalablement à $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$

Introduire un comprimé de 250 mg / 250 mg du produit NEUROVIT, dans chaque vase

Après 45 minutes, d'agitation, prélever 10 ml et filtrer à travers des filtres de $0.45 \mu\text{m}$

Calcul :

Le calcul du pourcentage X (%) dissout en PA est donné par la formule suivante :

$$X (\%) = A_{ech} / A_{et} * P_{et} / P_{ech} * P_{moy} / D * 100$$

X (%): pourcentage dissout en PA

A_{ech} : surface de pic de la vitamine dans la solution à examiner

A_{st} : surface de pic de la vitamine dans la solution standard

PE_{st} : prise d'essai du standard

PE_{ech} : prise d'essai de l'échantillon

D_{ech} : dilution de la solution échantillon.

D_{st} : dilution de la solution standard

PM : poids moyen de 10 comprimés

Les résultats

Tableau 6 : Les normes de contrôle du comprimé - in processus

NEROVITE	PM de CPS (mg)	PU de 20 CPS (mg)	Friabilité %	Dureté Kp	Epaisseur Mm	Diamètre	Tps- DEL Min	T H S
250mg - 250mg	494- 546	494- 546	<01	(6-12)	3.8-4.4	12	<= 15	(2-3)

1. Contrôle du taux d'humidité



Figure 36: Dessiccateur IR SARTORIUS

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le taux d'humidité des grains lubrifiés, c'est-à-dire la qualité d'eau qui se trouve dans les grains lubrifiés après granulation par voie humide : si elle trop élevée l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage). Si elle trop faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables et se cliveront facilement

Avec le dessiccateur :

MODE OPÉRATOIRE

Avant la pesée et après la mise en marche de l'analyseur d'humidité il faut compter au moins une demi-heure avant de déterminer l'analyse.

On pèse 10 g du grain lubrifié (B1+B6)

- Vérifier que le local est propre
- Vérifier que l'analyseur est fonctionne

La perte au dessiccateur doit être conforme à la norme (2-3) %

T=105°C à 15 minutes

Tableau 7 : Résultat du taux d'humidité d'un NEUROVIT®

Poids initial	10.036 g
Poids final	9.796 g
Taux d'humidité	2.39 %
La norme	(2-3) %

2. Friabilité

Cet essai est destiné 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 cet essais est effectué à une masse de 6.5 g.



Figure 37: friabilimètre

$$P_1 = 6.7897 \text{ g}$$

$$P_2 = 6.7394 \text{ g}$$

$$F = ((P_1 - P_2) / P_1) * 100$$

$$F = (6.7897 - 6.7394) / 6.7897 * 100$$

$$F = 0.74\%$$

Tableau 8: Résultat du test de friabilité d'un NEUROVIT®

Friabilité (%)	La norme
0.74	< 01

D'après le tableau précédent le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini NEUROVIT® 250/250 mg, Friabilité est conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Annaba).

3. Uniformité de masse :

Cet essai est effectué sur 20 comprimés prélevés au hasard, pour déterminer la masse individuelle de chaque comprimé.



Figure 38: échantillon d'un NEUROVIT

Tableau 9 : Résultat du test d'uniformité de masse d'un NEUROVIT®

Essais	Poids (mg)
P1	520.5
P2	521.6
P3	523.5
P4	522.3
P5	522.4
P6	522.4
P7	516.9
P8	516.2
P9	528.1
P10	526.6
P11	522.3
P12	530.4
P13	526.7
P14	518.6
P15	526.1
P16	524.5
P17	517.1
P18	522.8
P19	521.2
P20	516.3

Poids moyen	522.325
-------------	---------

Uniformité de masse	
Poids moyen	522.325 mg
La norme	PU de 20 comprimés [494-546] (mg)

D'après le tableau précédent le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini NEUROVIT® 250/250 mg, Uniformité de masse est conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Annaba).

4. La dureté

Cet essai est effectué chaque 30 minutes toute la durée de compression, les mesures sont effectuées sur 10 comprimés prélevés au hasard

La dureté = 11.76 k Pa

Diamètre = 12.48 mm



Figure 39: Duro mètre type ERWEKA TBH 320 DT

D'après le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini NEUROVIT® 250/250 mg, Dureté est conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Annaba).

5. Détermination du délitement

La résistance gastrique et le délitement entérique sont deux des principales qualités d'un enrobage gastro-résistant, entéro-soluble.

Cet essai est destiné à la détermination du temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide.

T= 37°C

Le temps de désagrégation :



Figure 40:Appareil de délitement type SOTAX D3

t.DEL= 9 min

Tableau 10 : Résultat de test de délitement d'un NEUROVIT®

Temps de délitement	La norme
9 min	< 30 min

D'après le tableau précédent le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini NEUROVIT® 250/250 mg, le délitement des comprimés est conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Annaba).

6. Dosage des principes actifs : Neurovit®

Cet analyse destinée à déterminer la teneur de la vitamine B1 et B6 dans les comprimés de la NEUROVIT® dans ce cas on pèse l'équivalent du poids moyen de 10 comprimés après broyage.

- Résultats

Tableau 11: Les résultats d'analyses des échantillons du dosage du principe actif d'un NEUROVIT® (dosage de thiamine B1 + dosage de pyridoxine B6)

Neurovit					
dosage B1	1	2	dosage B6	1	2
A ech	1163685	1164593	A ech	2537472	2539597
A st	1166546	1166546	A st	2505887	2505887
PM (mg)	520	520	PM	520	520
Pe ech	5,2	5,2	Pe ech	5,2	5,2
Pe st	2,5	2,5	Pe st	2,5	2,5
poids échantillons (mg)	520	520	poids échantillons	520	520
poids standard (mg)	250	250	poids standard	250	250
volume st (ml)	100	100	volume st	100	100
volume échantillon (ml)	100	100	volume échantillon	100	100
Titre	100,67	100,67	Titre	100,67	100,67
Dosage	251,05776	251,25365	Dosage	254,84719	255,06061

La norme : [235-265 mg]

D'après le tableau précédent les résultats du contrôle physico-chimique du dosage du principes actifs B1 et B6 du NEUROVIT® 250/250 mg, sont conformes aux normes décrites par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL (Annaba).

Les résultats du dosage en principes actifs (B1 et B6) du produit fini (NEUROVIT® 250/250mg) par HPLC sont illustrés dans la figure 13 qui suit.

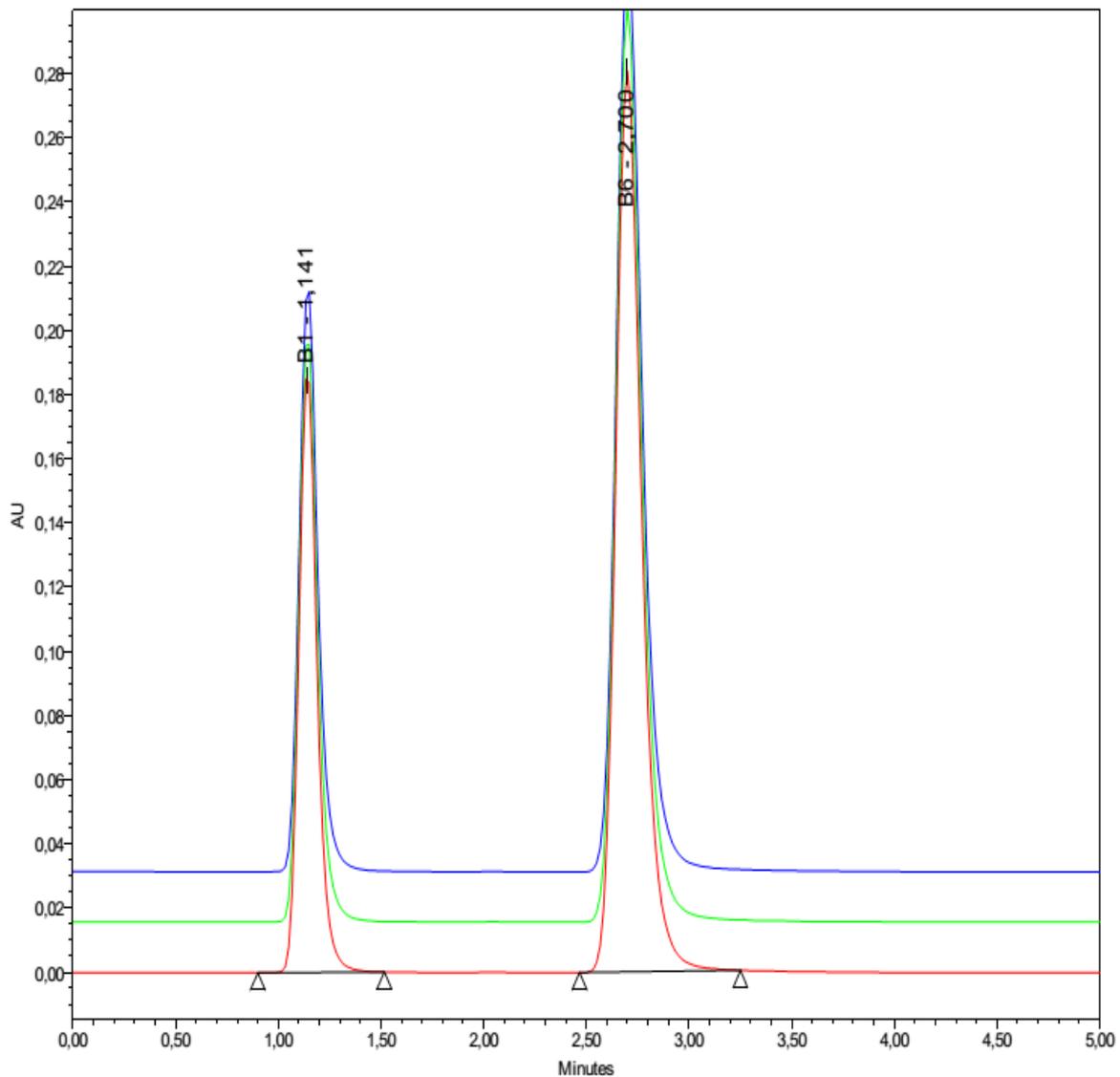


Figure 41: Dosage du principes actifs B1 et B6 du NEUROVIT® 250/250mg

— Sample Name: standard dsg; Date Acquired: 11/03/2018 12:55:21 AM CET;
Vial: 49; Injection: 3

— Sample Name: cps lot 1967; Date Acquired: 11/03/2018 1:47:00 AM CET;
Vial: 54; Injection: 1

— Sample Name: cps lot 1967; Date Acquired: 11/03/2018 1:52:44 AM CET;
Vial: 54; Injection: 2

7. Test de dissolution

Cet essai est réalisé sur six comprimés, en utilisant un appareil (méthode de la palette tournante) dans 900 ml de milieu de dissolution à $37,0 \pm 0,5$ °C, il permet

de mesurer le temps de diffusion du principe actif dans le liquide d'épreuve : milieux gastrique et intestinal artificiels.

Tableau 12 : Résultat d'analyse de l'échantillon du test de dissolution de (pyridoxine B6)

NEUROVIT dissolution B6						
N comprimé	1	2	3	4	5	6
A ech	9207415	9399701	9315649	9419985	9419985	9229285
A st	9335694	9335694	9335694	9335694	9335694	9335694
PM (mg)	520	570	570	570	570	570
Poids ST (mg)	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7
volume essai (ml)	900	900	900	900	900	900
volume témoin (ml)	100	100	100	100	100	100
poids ech (mg)	520	520	520	520	520	520
Pe ech	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333
Pe ST	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277
D	250	250	250	250	250	250
X%	98.598314	100.65742	99.757346	100.87467	98.832511	97.273515

Tableau 13 : Résultat d'analyse de l'échantillon du test de dissolution de (thiamine B1)

NEUROVIT dissolution B1						
N comprimé	1	2	3	4	5	6
A ech	4279616	4332536	4305912	4281683	4297327	4226485
A st	4363344	4363344	4363344	4363344	4363344	4363344
PM (mg)	520	570	570	570	570	570
Poids ST (mg)	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7
volume essai (ml)	900	900	900	900	900	900
volume témoin (ml)	100	100	100	100	100	100
poids ech (mg)	520	520	520	520	520	520
Pe ech	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333
Pe ST	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277
D	205	205	205	205	205	205
X%	97,806478	99,015913	98,407447	97,853717	98,211245	96,59222

La norme : $X(\%) = [94, 106]$

D'après les tableaux précédents les résultats du contrôle physico-chimique du test de dissolution du NEUROVIT® 250/250 mg, sont conformes aux normes décrites par le dossier pharmaceutique et analogues à celles trouvées par le laboratoire de contrôle de qualité de l'unité SAIDAL Annaba).

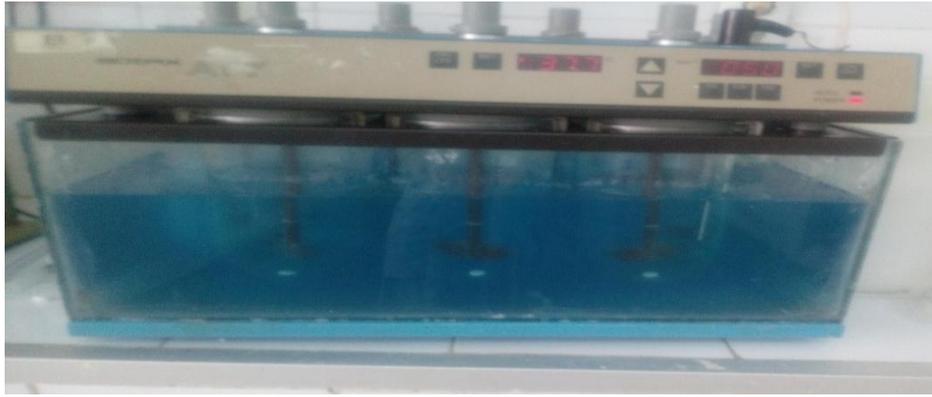


Figure 42 : Dissolutest avec les comprimés d'un NEUROVIT

Les résultats du dosage en principes actifs (B1 et B6) du test de dissolution du produit fini (NEUROVIT® 250/250mg) par HPLC sont illustrés dans la figure 14 qui suit.

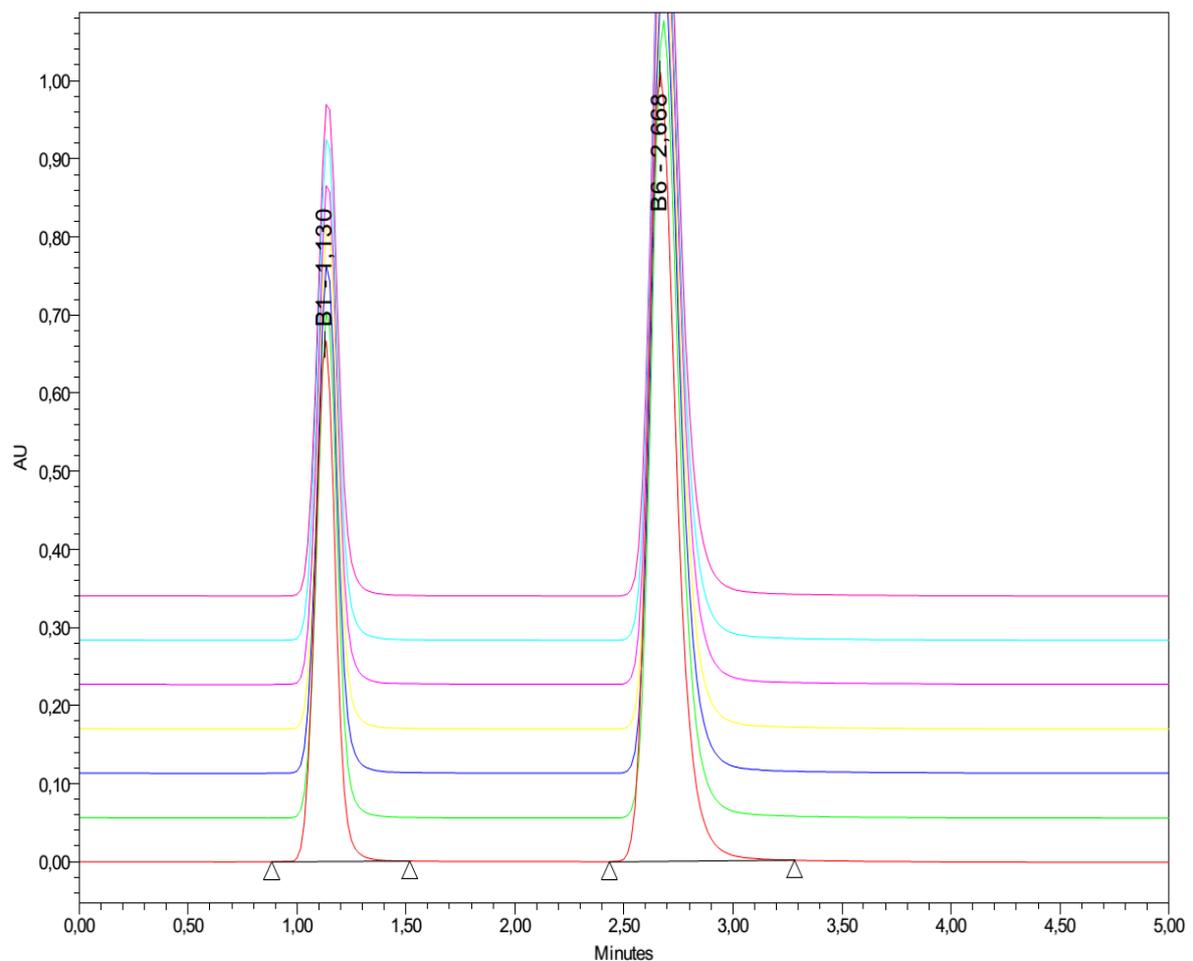


Figure 43 : Résultats d'analyses des échantillons du test de dissolution d'un NEUROVIT® 250/250 mg (thiamine B1 + pyridoxine B6)

— Sample Name: standard diss; Date Acquired: 12/03/2018 9:44:58 PM CET;
Vial: 97; Injection: 3

— Sample Name: lot 1967 cp 01; Date Acquired: 12/03/2018 12:09:02 AM CET;
Vial: 26; Injection: 1

— Sample Name: lot 1967 cp 02; Date Acquired: 12/03/2018 12:14:46 AM CET;
Vial: 27; Injection: 1

— Sample Name: lot 1967 cp 03; Date Acquired: 12/03/2018 12:20:31 AM CET;
Vial: 28; Injection: 1

— Sample Name: lot 1967 cp 04; Date Acquired: 12/03/2018 12:26:16 AM CET;
Vial: 29; Injection: 1

— Sample Name: lot 1967 cp 05; Date Acquired: 12/03/2018 12:32:01 AM CET;
Vial: 30; Injection: 1

— Sample Name: lot 1967 cp 06; Date Acquired: 12/03/2018 12:37:44 AM CET;
Vial: 31; Injection: 1

Vitamin B1 B6 250MG 250MG

1. Friabilité

$P_1 = 6.7627 \text{ g}$

$P_2 = 6.7169 \text{ g}$

$F = ((P_1 - P_2) / P_1) * 100$

$F = (6.7627 - 6.7169) / 6.7627 * 100$

$F = 0.68\%$

Tableau 14: Résultat du test de friabilité d'un Vitamine B1 B6 BGL®

Friabilité (%)	La norme
0.68	< 01

D'après le tableau précédent le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg, Friabilité est conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et la pharmacopée européenne.

2. Uniformité de masse

Tableau 15 : Résultat du test d'uniformité de masse d'un Vitamine B1 B6 BGL®

Essais	Poids (mg)
P1	570.5
P2	564.8
P3	570.0
P4	563.5
P5	568.8
P6	559.7
P7	571.5
P8	567.9
P9	557.3
P10	557.0
P11	566.8
P12	557.2
P13	565.0
P14	560.4
P15	565.2
P16	564.5
P17	554.9
P18	567.5
P19	569.1
P20	563.1
Poids moyen	564.28

Uniformité de masse	
Poids moyen	564.28
La norme	PU de 20 comprimés [494-546] (mg)

D'après le tableau précédent le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg, d'uniformité de masse est n'est pas conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et la pharmacopée européenne parce que le Vitamine B1 B6 BGL.

3. La dureté

La dureté = 8.76 kp (conforme)

Diamètre = 12.41 (conforme)

4. Détermination du délitement

T= 37°C

Le temps de désagrégation :

Tableau 16 : Résultat du test de délitement d'un Vitamine B1 B6 BGL®

Temps de délitement	10 min
La norme	< 30 min

D'après le tableau précédent le résultat du contrôle physico-chimique du produit fini Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg, du test de délitement est conforme à la norme décrite par le dossier pharmaceutique et la pharmacopée européenne.

5. Dosage des principes actifs : Vitamine B1 B6 BGL

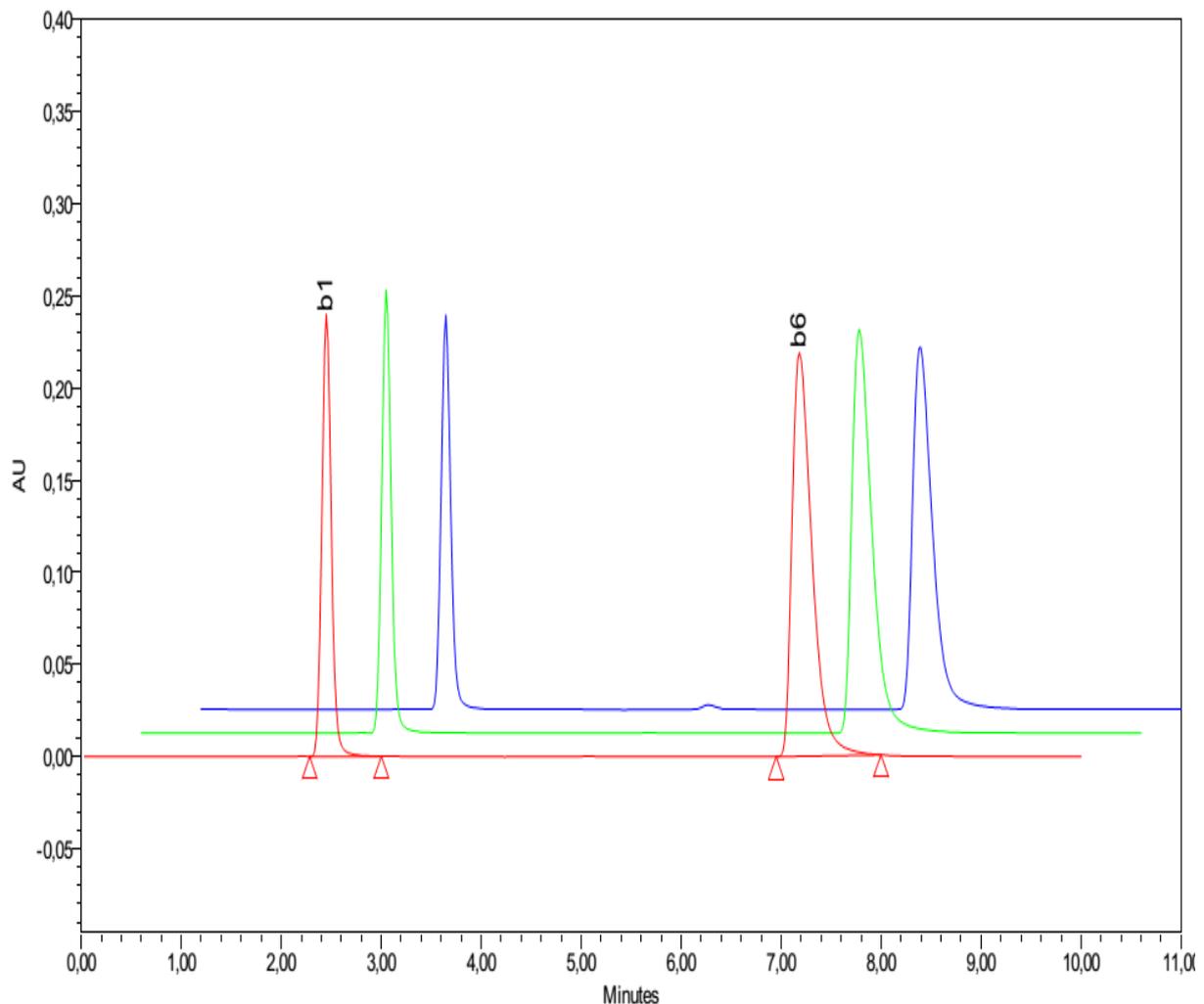
Tableau 17: Résultats d'analyses des échantillons du dosage du principe actif d'un Vitamine B1 B6 BGL ® (dosage de thiamine B1 + dosage de pyridoxine B6)

dosage B1	1	2	dosage B6	1	2
A ech	1359121	1360001	A ech	2599979	2598150
A st	1420728	1420728	A st	2680870	2680870
PM (mg)	570	570	PM (mg)	570	570
Pe ech	5,7	5,7	Pe ech	5,7	5,7
Pe st	2,5	2,5	Pe st	2,5	2,5
poids échantillons (mg)	570	570	poids échantillons (mg)	570	570
poids standard (mg)	250	250	poids standard (mg)	250	250
volume st (ml)	100	100	volume st (ml)	100	100
volume échantillon (ml)	100	100	volume échantillon (ml)	100	100
Titre	100,67	100,67	Titre	100,67	100,67
Dosage	240,76162	240,91751	Dosage	244,08111	243,9094

La norme : [235-265 mg]

D'après le tableau précédent les résultats du contrôle physico-chimique du dosage du principes actifs B1 et B6 du Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg, sont conformes aux normes décrites par le dossier pharmaceutique et la pharmacopée européenne.

Les résultats du dosage en principes actifs (B1 et B6) du produit fini Vitamine B1 B6 BGL® 250/250mg) par HPLC sont illustrés dans la figure 15 qui suit.



**Figure 44 : Dosage du principes actifs B1 et B6 du Vitamine B1 B6 BGL®
250/250mg**

— Sample Name : neurovit B1.B6; Vial 63 ; injection : 2 ; Channel : W2489
ChA ; Date Acquired : 4/3/2018 4 :33 :02 PM CET

— Sample Name : neurovit B1.B6 ; Vial 63 ; injection : 1 ; Channel : W2849
ChA ; Date Acquired : 4/3/2018 4 :22 :20 PM CET

— Sample Name : neurovit B1.B6 ; Vial : 62 ; injection : 3 ; Channel : W2489
ChA ; Date Acquired : 4/3/2018 4/11/34 PM CET

Test de dissolution Les poids des comprimés :

Tableau18 : Les poids des comprimés d'un Vitamine B1 B6 BGL ®

Essais	Poids (mg)
P1	564.9
P2	564.4
P3	566.7
P4	559.3
P5	563.9
P6	561.0

Tableau 19 : Résultat d'analyse de l'échantillon du test de dissolution du Vitamine B1 B6 BGL ® (thiamine B1)

Vitamine B1 B6 dissolution B1						
N comprimé	1	2	3	4	5	6
A ech	4377427	5013918	4708751	3562506	4880930	4908414
A st	4844539	4844539	4844539	4844539	4844539	4844539
PM (mg)	570	570	570	570	570	570
Poids ST (mg)	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7
volume essai	900	900	900	900	900	900

(ml)						
volume témoin (ml)	100	100	100	100	100	100
poids ech (mg)	570	570	570	570	570	570
Pe ech	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333
Pe ST	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277
D	250	250	250	250	250	250
X%	90,104966	103,2065	96,92494	73,33063	100,46907	101,0348

Tableau 20 : Résultat d'analyse de l'échantillon du test de dissolution du Vitamine B1 B6 BGL ® (pyridoxine B6)

Vitamine B1 B6 dissolution B6						
N comprimé	1	2	3	4	5	6
A ech	9475475	9831381	8178726	8126229	8438927	9179683
A st	8812107	8812107	8812107	8812107	8812107	8812107
PM (ml)	570	570	570	570	570	570
Poids ST (mg)	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7	27,7
volume essai (ml)	900	900	900	900	900	900
volume témoin (ml)	100	100	100	100	100	100
poids ech (mg)	570	570	570	570	570	570
Pe ech	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333	0,6333333
Pe ST	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277
D	250	250	250	250	250	250
X%	107,22684	111,25436	92,552503	91,958434	95,497002	103,87958

D'après les tableaux précédents les résultats du contrôle physico-chimique du test de dissolution du Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg, sont conformes aux normes décrites par le dossier pharmaceutique et la pharmacopée européenne.

Les résultats du dosage en principes actifs (B1 et B6) du test de dissolution du produit fini (Vitamine B1 B6 BGL® 250/250mg) par HPLC sont illustrés dans la figure 16 qui suit.

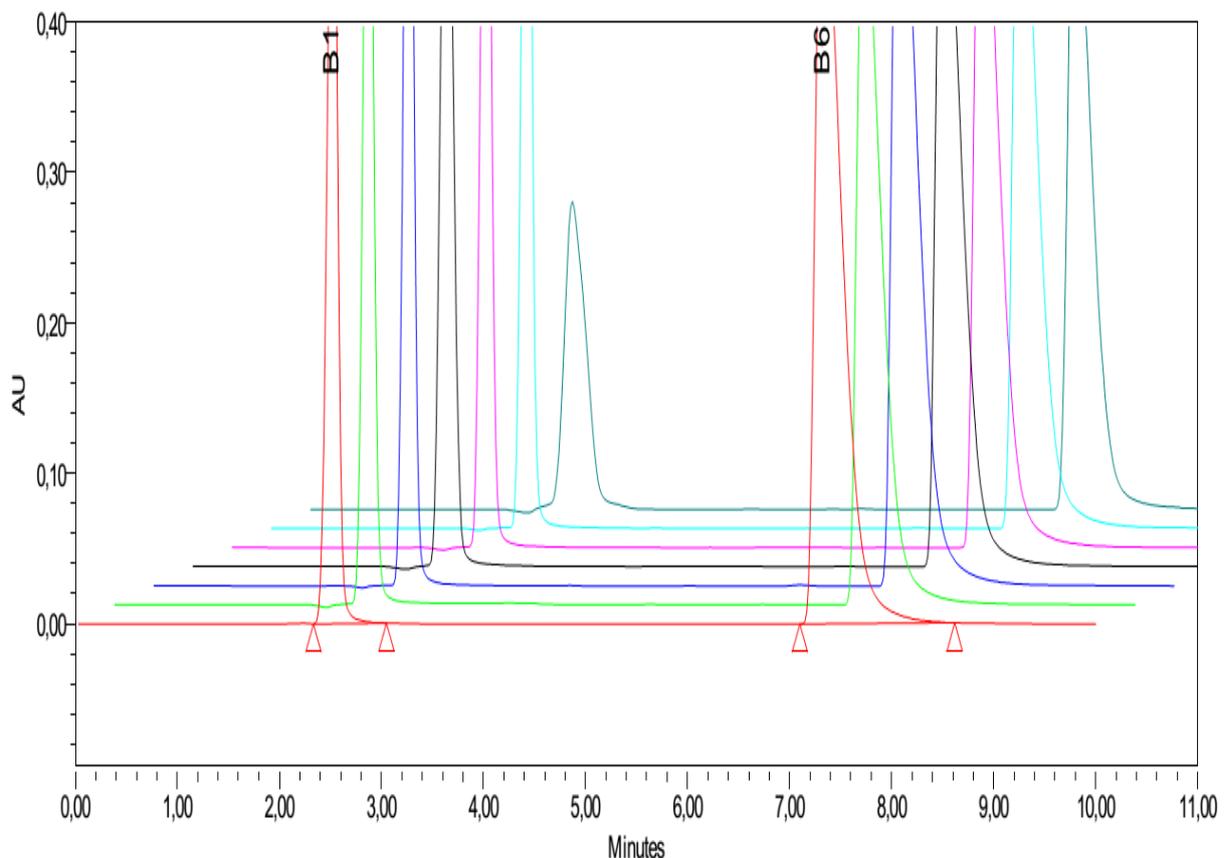


Figure 45 : Résultats d'analyses des échantillons du test de dissolution d'un Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg (thiamine B1 + pyridoxine B6)

— Sample Name: standard diss; Date Acquired: 4/4/2018 12:25:54 PM CET; Vial: 23; Injection: 2; Channel: W2489 ChA

— Sample Name: BGL d5; Date Acquired: 4/4/2018 1:20:21 PM CET; Vial: 66; Injection: 1; Channel: W2489 ChA

— Sample Name: BGL d6; Date Acquired: 4/4/2018 1:31:06 PM CET; Vial: 65; Injection: 1 Channel: W2489 ChA

— Sample Name: BGL d2; Date Acquired: 4/4/2018 12:47:47 PM CET; Vial: 69;
Injection: 1; Channel: W2489 ChA

— Sample Name: BGL d1; Date Acquired: 4/4/2018 12:37:01 PM CET; Vial: 70;
Injection: 1; Channel: W2489 ChA

— Sample Name: BGL d3; Date Acquired: 4/4/2018 12:58:46 PM CET; Vial: 68;
Injection: 1; Channel: W2489 ChA

— Sample Name: BGL d4; Date Acquired: 4/4/2018 1:09:33 PM CET; Vial: 67;
Injection: 1; Channel: W2489 ChA

Discussions et interprétations

- ✓ D'après les résultats obtenus on observe que, les valeurs des taux d'humidités, friabilités, uniformité des masses, la dureté et délitement d'un NEUROVIT[®], adaptent les normes de la pharmacopée européenne.
- ✓ D'après les analyses d'un Vitamine B1 B6 BGL[®] on observe que, les valeurs des friabilités, la dureté, test de délitement, adaptent les normes de la pharmacopée européenne sauf dans le test d'uniformité des masses supérieures à la norme à cause d'un plus des excipients dans la préparation d'un Vitamine B1 B6 BGL[®], par conséquent la masse de vitamine B1 B6 BGL[®] est entre 564 et 570 mg.
- ✓ Le dosage des principes actifs du NEUROVIT[®] et Vitamine B1 B6 BGL à été déterminé par HPLC. Le taux de ces deux principes actifs est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne. De même, l'obtention des pics spécifiques à ses deux composants confirme leur identité et l'absence totale d'impuretés.
- ✓ Le test de dissolution du NEUROVIT[®] est réalisé sur six comprimés, en utilisant un appareil (méthode de la palette tournante) dans 900 ml de milieu de dissolution à $37,0 \pm 0,5$ °C, on a permet de mesurer le temps de diffusion du principe actif dans le liquide d'épreuve, on remarque que le NEUROVIT[®] dissout en PA est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne et l'obtention des pics est spécifiques, dans le test de Vitamine B1 B6 BGL[®], on remarque que il dissout en PA est conforme à la norme de la Pharmacopée Européenne et l'obtention du pic du vitamine B6 est spécifiques par contre le pic du vitamine B1 est inferieure à l'état normal.

CONCLUSION GENERALE

Depuis sa fabrication, sa présentation, sa commercialisation et jusqu'à son utilisation, le médicament est un produit très sensible et très fragile. Des mesures préventives s'avèrent nécessaires pour garantir la sécurité d'emploi du médicament.

Dans ce travail, on a réalisé la fabrication d'un médicament sous forme sèche : NEUROVIT® 250/250 mg, antiasthénique contient des vitamines du groupe B, fabriqué par l'unité de SAIDAL (Annaba) et une comparaison avec un médicament générique contient aussi des vitamines du groupe B et de même dosage, sous forme sèche : Vitamine B1 B6 BGL®.

Au cours de notre travail nous avons suivi le protocole complet incluant les méthodes d'analyses physico-chimiques des deux médicaments.

Les éléments techniques d'un système de contrôle de la qualité devraient englober les normes de qualité, des tests simplifiés et des règles de bonne pratique de fabrication et de distribution

L'obtention de résultats conformes aux normes nationales et internationales permet d'accentuer l'assurance qualité du produit mais aussi d'approuver « les bonnes pratiques de fabrication ».

Les différents tests établis sur les principes actifs présentent des résultats de solubilité et une couleur caractéristique conforme. La vérification de leur identité est semblable au témoin pur. La révélation de la pureté a été montrée par l'aspect des solutions, l'absence de contamination par les métaux lourds. De même que l'absence d'impuretés illustrée par la perte à la dessiccation.

La caractérisation de l'excipient à l'aide de différents paramètres a montré qu'il est pur et donc n'a été contaminé par aucune impureté.

Le produit fini issu de la matière première contrôlée, présente des propriétés physicochimiques de bonne qualité : uniformité de masse, excellente résistance à la friabilité et bonne dissolution, ce qui permet la libération des principes actifs afin qu'ils soient absorbés.

Le dosage en principes actifs du NEUROVIT® 250/250 et Vitamine B1 B6 BGL® 250/250 mg a été déterminé par HPLC. Le taux de ses deux principes actifs du deux médicament est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne. De même l'obtention uniquement de pics spécifiques à ses deux composants, confirme leur identité et l'absence totale d'impuretés.

Ressources et Références bibliographiques

- [1] Site officiel du groupe SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz/>.
- [2] Bulletins d'informations internes du Groupe SAIDAL, « SAIDAL NEWS »
- [3] Rapports de gestion du Groupe SAIDAL 2004, 2009, 2010, 2013.
- [4] Rapport de l'IMS « IMS Market Prognosis », édition 2012.
- [5] Rapport publié par le Ministère de la Santé MSPRH « État sanitaire ».
- [6] CSP (Code de la santé publique). Article L5111-1. Définition du médicament. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- [7] CSP. Article L5121-1. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>
- [8] Pharmacie en ligne française sur : la santé.net
- [9] Andriollo O*, Machuron1 L, Videau1 J.Y, Abelli2 .C, Piot2 .S et Muller .D, « Approvisionnements pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multi source ». S.T.P. PHARMA PRATIQUES, 1997.
- [10] Abecassis, P. et Coutinet, N « Le développement des médicaments d'automédication : enjeux pour les firmes, les institutions de régulation et les consommateurs ». (2007)
- [11] Jacques Dangaumau, Pharmacologie général, Université, Victor Segalen-BORDEAUX 2 édition 2006.
- [12] Moulin M, Abrégé en pharmacologie. Edition Masson, Paris, p.390, 1998.
- [13] Le Hir A, Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments 8^{ème} édition Masson, Paris. P.253-260, 2001.
- [14] Pharmacopée Européenne, 5 ème édition, addendum 5.3, conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
- [15] Ribet J, thèse de docteur de l'université de Limoges, Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et du saccharose, juillet 2003.
- [16] Pharmacopée Européenne. 8 ème édition, 2014.
- [17] Le Hir A., Chaumeil J.-C. et Brossard D. Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments [Livre] - [s.l.] : Elsevier Masson, 2009. - Vol. 9^{ème} Édition.

- [18] Médart J. Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative. Bruxelles, De Boeck. 2009
- [19] Gadoud R., Joseph M.M., Jussiau R. et al. Nutrition et alimentation des animaux d'élevage. 2 volumes, 286 p et 222 p. Collection INRAP Enseignement agricole/Formation professionnelle .Paris, France : Foucher, 1992.
- [20] Jordan F.T.W., Pattison M. Poultry Diseases. 4th edition. London, GB. : W.B. Saunders Company, 1996. 546 p.
- [21] Larbier M., Leclercq B. Nutrition et alimentation des volailles. Paris, France: ESTEM, 1992. 352 p
- [22] Olkowski A.A., Classen H.L. The study of thiamine requirement in broiler chickens. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 66: 4, 332-341, 1996.
- [23] Duphar Vitamin Guide For Feedmen and Veterinarians. Amsterdam, Netherlands: Duphar Philips B.V.103 p, 1974.
- [24] Louisot P. Biochimie générale et médicale, structurale, métabolique, sémiologique. Villeurbanne, France : SIMEP . 4 volumes, 1 011 p, 19
- [25] Munnich A., Ogier H., Saudubay J.M. et al. Les vitamines: aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques. Paris, France : Masson, 428 p.1987.
- [26] Murray, Granner Précis de biochimie de Harper. Paris, France : De Boeck & Larcier s.a. dépt De Boeck Université, 918 p.1995
- [27] 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, 1996. 546 p.
- [28] Aiache J.-M. [Et al.] Initiation à la connaissance du médicament [Livre]. - Issy-les Moulineaux : Elsevier Masson, 2008. - 5e.
- [29] Wehrlé P. et al. Pharmacie Galénique, formulation et technologie pharmaceutique [Livre]. - Paris : Maloine, 2012.
- [30] Boudiaf Y. Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide [Livre]. - Nancy : Université Henri Poincaré, 2009.
- [31] Drying, the theory and practice of industrial pharmacy Rankelli AS, Lieberman HA, Schiffman RF .pp 327.Editions Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.

[32] N'Dri-Stempfer B., Oulahna D. et Lafon D. Impact of the Granulation Process on Color Texture of Compacts [Revue] // Particular System Characterisation. - pp. 24-30.2004.

[33] Kadiri M.S. Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage, Analyse expérimentale et outillage numérique [Livre].- Albi : [s.n.], 2004.

[34] Ribert J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et saccharoses. Thèse de doctorat d'université en Sciences Biologie Santé. Limoges : Université de Limoges, 263 p.2003.

[35] Castel B. Mise en forme des solides -Procédés et appareils. In : Techniques de l'ingénieur [en ligne]. J3382. Paris : Editions T.I., 1996, 26 p. Disponible sur : http://www.techniques-ingenieur.fr/bases-doc.univ-lorraine.fr/base-documentaire/archives_th12/archivesoperations-unitaires-genie-de-la-reaction-chimique-tiajb/mise-en-forme-des-solides-j3382/ (Consulté le 18 octobre 2013).

[36] République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p19029, texte n° 23.

[37] Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques. Paris : Edition Louis Pariente, 1650 p.2001.

[38] Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout. La Revue Prescrire, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703.

[39] Conditionnements des médicaments : un élément de choix d'un traitement. La Revue Prescrire, Août 2011 ; 334 (31) : pp 577-578.

[40] Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités. La Revue Prescrire, Février 2007 ; 280 (27) : pp 150-10-11.

[41] Conseil des Communautés Européennes. Directive 92/27/CE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain.

[42] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé ». Version 10 : pp 1-18 ; Juillet 2007.

[43] G. Burgot, JL. Burgot, Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications : méthodes chromatographiques, électrophorèses, méthodes spectrales et méthodes thermiques, édition Tec, Paris : 3^{ème} édition, 2011.

[44] F. Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, Analyse chimique : méthodes et techniques instrumentales modernes : cours et exercices, édition Dunod, Paris : 6^{ème} édition, 2004.

[45] Dressman J. Krämer J. Pharmaceutical Dissolution Testing [Livre]. - [s.l.] : Medical, 2005.