

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-Annaba-



جامعة باجي مختار - عنابة -

FACULTE : Sciences de l'Ingénierat  
DEPARTEMENT : Génie des Procédés

## MEMOIRE

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

**DOMAINE : Sciences et Techniques**

**FILIERE : Génie des Procédés**

**OPTION : Génie pharmaceutique**

## Thème

Etude comparative de fabrication, caractérisation et contrôle de  
NEUROVIT<sup>®</sup> 500mg et VITA-C<sup>®</sup> 500mg  
(Unite SAIDAL ANNABA)

**Présenté par :**

- NAMOUS Fatiha
- KASSA Assia

**Dirigé par :**

M<sup>lle</sup> LARBIL

**Jury de soutenance :**

**Examineur : Mr ABIDI . A.....MCA Université Badji Mokhtar Annaba**

**Examineur et Président du jury : Mr TOUBAL.A...Pr Université Badji Mokhtar Annaba**

**Promotion : Juin 2019**

## *Remerciements*

Nous remercions d'abord « الله عز وجل » le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la patience tout au long de la réalisation de ce modeste travail et pour le mener à terme.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadreur M<sup>elle</sup> LARBI de nous avoir accepté de diriger ce mémoire de fin d'études ; nous la remercions pour la confiance, ses conseils prodigieux et éclairés sur le sujet et sa réalisation nous ont gardés motivées et confiantes tout au long de notre recherche.

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos gratitudes à notre Pr TOUBAL et au notre Dr ABIDI qui nous ont fait l'honneur d'accepter d'être membres du jury

Ce manuscrit n'aurait pas abouti sans l'aide précieuse de notre Co-encadreur Madame ***ALICITA Wafa*** un gros merci pour son intérêt, son aide, sa bonne humeur, sa disponibilité permanente.

Nous remercions également tous les membres de l'unité SAIDAL ANNABA de nous avoir offert l'opportunité de faire ce travail.

Finalement, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

### Résumé :

Ce travail est une étude comparative de deux médicaments de la même classe (vitamines) fabriqués dans l'unité SAIDAL Annaba qui sont le NEUROVIT® et la VITA-C® ; ils ont aussi la même forme pharmaceutique (comprimé) et la même voie d'administration, mais ils sont différents dans leurs caractéristiques de leurs principes actifs. Dans ce sens, nous avons abordé une étude expérimentale sur la fabrication et le contrôle de qualité chimique et physico-chimique de chacun.

Les résultats ont montré que, malgré les méthodes de fabrication de NEUROVIT® et VITA-C® sont différentes, ils ont les mêmes méthodes de contrôle de qualité, mais que chacun possède ses propres normes.

هذا العمل عبارة عن دراسة مقارنة لدوائين من نفس الصنف مصنعين في وحدة صيدال عنابة و هما نوروفيت® و فيتا-س®, كما أن لديهما نفس الشكل الدوائي (أقراص) و نفس طريقة الأخذ, لكنهما يختلفان في خصائص العنصر النشط, ومن هنا تطرقنا إلى دراسة تطبيقية حول تصنيع و مراقبة الجودة الفيزيوكيميائية و الكيميائية لكل منهما,

حيث أظهرت لنا النتائج انه رغم اختلاف طريقة تصنيعهما, الدوائين يمتلكان نفس طرق مراقبة النوعية غير أن لكل واحد منهما المعايير الخاصة به.

This work is a comparative study of two drugs of the same class (vitamins) manufactured in the unit SAIDAL Annaba which are the NEUROVIT® and the VITA-C®, they also have the same pharmaceutical form (tablet) and the same route administration, but they differ in their characteristics of the active ingredients. And from there we approached an experimental study on the manufacture and control of chemical and physico-chemical quality of each.

The results showed that, despite the different manufacturing methods of NEUROVIT® and VITA-C®, they have the same quality control methods, but each has its own standards.

## **SOMMAIRE :**

REMERCIEMENTS.....	i
DEDICACES.....	ii
RESUME,	
ABSTRACT.....	iv
liste des tableaux.....	v
liste des figures.....	vi
INTRODUCTION GENERALE.....	1

### **Chapitre I : Généralités sur les comprimés**

I.1-INTRODUCTION.....	3
I.2. Definition des comprimés .....	3
I.3. Composition des comprimés .....	4
I.3.1. Principe actif .....	4
I.3.2. Excipients.....	4
I.4. Avantages et inconvénients de la forme comprimée .....	4
I.4.1. Avantages.....	6
I.4.2. Inconvénients.....	7
I.5. Opérations pharmaceutique de fabrication d'un comprimé .....	7
I.5.1. Le mélange.....	7
I.5.2. La granulation .....	8
I.5.2.1 Granulation par voie humide.....	9
I.5.2.2.Granulation par voie sèche .....	11
I.6. Avantages et inconvénients de la granulation par voie sèche.....	11
I.7. Le Séchage.....	12
I.7.1. Définition.....	12
I.7.2. Étude théorique de la dessiccation par évaporation.....	13
I.7.3. Appareils de séchage .....	14
I.8. La compression .....	15
I.8.1. Définition .....	15
I.8.2. Étude physique de la compression.....	16

I.9. Conclusion.....	16
----------------------	----

## **Chapitre II : Etude du NEUROVIT<sup>®</sup> et la VITA-C<sup>®</sup>**

II.1- INTRODUCTION.....	17
II .2. Etude du NEURONIT <sup>®</sup> .....	17
II.2.1.Présentation et propriétés pharmaceutiques du NEUROVIT <sup>®</sup> .....	17
II.2.2 Caractéristiques des principes actifs du NEUROVIT <sup>®</sup> .....	19
II.2.2.1. Vitamine B1 ou thiamine.....	19
II.2.2.2. vitamine B6 ou pyridoxine .....	21
II.2.3.Caractéristiques des excipients du NEUROVIT <sup>®</sup> .....	23
II.2..3.1. Polyvinylpyrrolidone K90 (P.V.P K90).....	24
II.2..3.2. Stéarate de magnésium.....	25
II.2..3.3. Talc .....	25
II.2..3.4. Alcool éthylique à 96° .....	25
II.3. Etude de la VITA-C <sup>®</sup> .....	26
II.3.1. Présentation et propriétés pharmacologiques de la VITA-C <sup>®</sup> .....	26
II.3.2 Caractéristiques du principe actif de la VITA-C <sup>®</sup> .....	29
II.3 .3. Caractéristiques des excipients VITA-C .....	33
II.4. Conclusion.....	34

## **Chapitre III Procédé technologique de fabrication du NEUROVIT<sup>®</sup> et VITA-C<sup>®</sup>**

III.1-Introduction.....	35
III.2. Présentation générale de l'unité SAIDAL-Annaba .....	35
III.3. Les bonnes pratiques de fabrication B.P.F .....	37
III.4. Les dix principes des B.P.F .....	37
III.5. Procédure de fabrication et contrôle du NEUROVIT <sup>®</sup> .....	38
III.5.1. Matériel .....	38
III.5.2. préparations du granulé de NEUROVIT <sup>®</sup> (voie humide).....	39
III.5.2.1.Pesée des matières premières .....	40

III.5.2.2. Les étapes de pesée .....	40
III.5.2.3. Préparation de la solution de mouillage .....	41
III.5.3. Mélange à sec .....	42
III.5.4. Mouillage et granulation .....	42
III.5.5. Séchage .....	43
III.5.6. Calibrage .....	43
III.5.6.1. Lubrification et mélange final .....	44
III.5.6.2. Pesée du granulé .....	44
III.5.7. Compression des grains de NEUROVIT .....	45
III.5.8. Conditionnement du NEUROVIT <sup>®</sup> .....	46
III.5.8.1. Conditionnement primaire .....	46
III.5.8.2. Conditionnement secondaire .....	46
III.6. Procédure de fabrication de VITA-C <sup>®</sup> .....	48
III.6.1 Matériel. ....	48
III.6.2. Préparations du granulé de VITA - C <sup>®</sup> .....	48
III.6.2.1. Pesée des matières premières .....	48
III.6.2.2. Chargement des matières premières dans la cuve du collette .....	49
III.6.3. Compression des grains de Vita-C <sup>®</sup> .....	50
III.6.4. Conditionnement de VITA-C <sup>®</sup> .....	50
III.7- Conclusion .....	51

## **CHAPITRE IV: Méthode de contrôle et caractérisation de la NEUROVIT<sup>®</sup> et VITA-C<sup>®</sup>**

IV.1-Introduction .....	52
IV.2. Analyse chimique des matières premières .....	53
IV.2.1. Identification et dosage des principes actifs de NEUROVIT <sup>®</sup> par HPLC .....	53
IV.2.2. pH de la solution B1 .....	55
IV.2.3. pH de la solution de B6 .....	55

IV.2.4. Analyse de l'acide ascorbique (VITA-C <sup>®</sup> ).....	56
IV.2.4.1. Identification chimique des constituants de l'acide ascorbique ..	56
IV.2.5. pH de la solution acide ascorbique .....	56
IV.3. Analyse physico-chimique des produits finis .....	56
IV.3.1. Test de la dissolution .....	56
IV.4. Analyse physico-chimique des matières premières .....	56
IV.4.1. Détermination de point de fusion.....	58
IV.4.2 .Test de solubilité.....	59
IV.5. Analyse physico-chimique des grains de NEUROVIT <sup>®</sup> .....	60
IV.5.1 Taux d'humidité.....	60
IV.5.2 Ecoulement .....	61
IV.5.3 Répartition granulométrique .....	62
IV.6. Analyse physico-chimique des comprimés de NEUROVIT <sup>®</sup> .....	63
IV.6.1. Tests sur les comprimés de NEUROVIT <sup>®</sup> .....	63
IV.6.1.1. Contrôle de la dureté .....	63
IV.6.1.2. Contrôle de la dimension (l'épaisseur, diamètre) .....	64
IV.6.1.3. Contrôle du poids .....	64
IV.6.1.4. Contrôle de l'uniformité de masse .....	65
IV.6.1.5. Contrôle de friabilité .....	65
IV.6.1.6. Contrôle de délitement.....	66
IV.7. Analyse physico-chimique des comprimés de VITA-C <sup>®</sup> .....	68
IV.7.1. Analyse par chromatographie par couche mince de VITA-C <sup>®</sup> .....	68
IV.7.2. Test sur les comprimés de VITA-C <sup>®</sup> .....	68
IV.8- Conclusion .....	69

## **CHAPITRE V : Résultats et discussion**

V.1-Introduction.....	70
V. 2- Résultats d'analyse de NEUROVIT <sup>®</sup> et VITA-C .....	70
V. 2.1. Dosage des principes actifs de NEUROVIT <sup>®</sup> par HPLC .....	70
V.2.2. Test de dissolutions de NEUROVIT <sup>®</sup> .....	71

V.2.3. Résultats d'analyse par CCM.....	72
V.3. Détermination de pH de la solution.....	74
V.4. Détermination des points de fusion .....	74
V.5. Détermination des tests de solubilité .....	75
V.6. Résultats des tests sur grain de Neurovit® .....	77
V.6.1. Perte à la dessiccation .....	77
V.6.2. Répartition granulométrique .....	77
V.7. Résultats des tests sur les comprimés .....	78
V.7.1. Dureté .....	78
V.7.2. Dimension (Diamètre et épaisseur) .....	79
V.7.3. Poids des comprimés .....	80
V.7.4. Uniformité de la masse.....	81
V.7.5. Friabilité .....	83
V.7.6. Délitement .....	84
V.8- Conclusion.....	84
CONCLUSION GENERALE.....	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE .....	88
ANNEXES.....	90



**LISTE DES TABLEAUX**

**Chapitre II**

Tab.II.1. Principe actif du NEUROVIT® .....	17
Tab.II.2. Excipients du NEUROVIT® .....	18
Tab. II.3. Sources de vitamine B1 (en mg pour 100g) .....	21
Tab. II.4.Principe actif de VITC® .....	27
Tab.II.5. Les excipients de VITA-C® .....	27
Tab.II.6. Composition de l'acide ascorbique dans la VITA-C®.....	30
Tab.II.7: Contenu en vitamine C de certains aliments .....	32

**Chapitre III**

Tab.III.1. formule de la fabrication d'un lot de NEUROVIT® .....	40
Tab.III.2. Schéma général de fabrication du NEUROVITE® .....	47
Tab.III.3 : Formule de fabrication d'un lot de VITA-C® .....	48
Tab.III.4 : Schéma de fabrication de VITA-C®.....	50

**Chapitre IV**

Tab.IV.1. écart limites de la masse moyenne .....	65
Tab. IV.2. Normes admises pour le NEUROVIT® .....	67
Tab. IV.3. Normes admises pour la VITA-C® .....	69

**Chapitre V**

Tab. V.1. Résultats dosage de NEUROVIT® .....	71
Tab. V.2. Résultats de test de dissolution de NEUROVIT® .....	72
Tab. V.3. Résultats de pH.....	74

Tab. V.4. Résultats des points de fusion .....	74
Tab. V.5. Volume pour 1 g de substance .....	75
Tab. V.6 . Repère de solubilité .....	76
Tab. V.7 résultats de solubilité .....	76
Tab. V.8 . Résultats du temps d'écoulement .....	77
Tab. V.9.Pourcentage du refus et de refus cumulé.....	78
Tab. V.10. Dureté des comprimés (Neurovit) .....	78
Tab. V.11. Dureté des comprimés (VITA-C).....	79
Tab. V.12. L'épaisseur et le diamètre (NEUROVIT) .....	79
Tab. V.13. L'épaisseur et le diamètre(VITA-C).....	80
Tab. V.14. Poids des comprimés (NEUROVIT).....	80
Tab. V.15. Poids des comprimés (VITA-C).....	81
Tab. V.16.Uniformité de la masse(NEUROVIT).....	81
Tab. V.17. Résultats .....	81
Tab. V.18. Uniformité de la masse (VITA-C) .....	82
Tab. V.19. Résultats .....	82
Tab. V.20. Résultats de friabilité pour le NEUROVIT® .....	83
Tab. V.21. Fiche compression NEUROVIT® .....	84
Tab. V.22. Fiche compression VITA-C® .....	85

## LISTES DES FIGURES

### **Chapitre II**

Fig. II.1. Formule développée de vitamine B1 .....	20
Fig. II.2. Structure chimique de vitamine B6 .....	22
Fig. II.3. Formule développée de PVP .....	24
Fig. II.4. Formule de VITA-C .....	30
Fig. II.5. Formule chimique de cellulose microcristalline .....	33

### **Chapitre III**

Fig.III.1. Le flux de matières.....	36
Fig.III.2. Salle de pesée .....	41
Fig.III.3. Mélangeur Granulateur (Colette).....	43
Fig.III.4. étuve à plateaux (OLSA).....	43
Fig.III.5. Calibreur Oscillant FRIWITT .....	44
Fig.III.6 Machine de compression.....	45

### **Chapitre IV**

Fig. IV.1. Appareil de dissolution (dissolutest).....	58
Fig. IV.2. Entonnoir normalisé.....	61
Fig. IV. 3. Appareil d'analyse de la granulométrie .....	63
Fig. IV.4. Duromètre .....	64
Fig. IV.5. Friabilimètre.....	66
Fig. IV.6. Appareil de délitement.....	67

### **Chapitre V**

Fig. V.1. Résultats de dosage de NEUROVIT <sup>®</sup> .....	70
Fig. V.2 Résultats de dissolution de NEUROVIT <sup>®</sup> .....	71
Fig. V.3. Chromatogramme de la vitamine C .....	73



En 1933, la vitamine fut passée du laboratoire de recherche à l'usine de fabrication grâce à Reichstein qui propose la production industrielle de la vitamine C.

Dans les années qui suivent, les découvertes concernent les propriétés des vitamines et les connaissances spectaculaires sur leur mode d'action.

En 1980, il a été prouvé qu'un statut vitaminique déficient est un facteur de risque de certaines maladies : cancer, maladies cardiovasculaires, pathologie osseuse, perturbations de l'immunité.

Les vitamines peuvent donc jouer un rôle de protection ; c'est précisément leur importance dans notre vie et à notre bien-être qui nous a suscité à réaliser le présent travail.

Lors de la fabrication de formes sèches telle que les comprimés vitaminés, le mélange nécessite une étape préliminaire appelée granulation, cette dernière a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grain [15].

Il existe deux technologies de granulation dans la fabrication des vitamines NEUROVIT® et VITA-C®.

La granulation par voie sèche est utilisée pour former des granulés sans utiliser de solution liquide, car le produit à granuler peut être sensible à l'humidité et à la chaleur et la granulation par voie humide consiste à ajouter une solution liquide aux poudres [16].

Dans le cadre de notre projet de fin d'études, on tentera de comparer deux processus différents de granulation de NEUROVIT® et VITA-C® ; on établira la comparaison entre la fabrication, la caractérisation et le contrôle de ces deux vitamines ; notre travail a été réalisé au niveau de l'unité SAIDAL ANNABA.

De ce fait, la rédaction de ces travaux s'est articulée autour de cinq chapitres :

- Dans le premier nous vous présentons une étude générale sur les comprimés et le procédé de fabrication d'un comprimé.
- Le deuxième chapitre traite une étude détaillée des médicaments « NEUROVIT® et VITA-C® » portant sur les caractéristiques de leurs propriétés pharmacologiques, leurs principes actifs et autres.
- Le troisième chapitre concerne le procédé technologique de fabrication de ces médicaments.

- Le quatrième chapitre porte précisément sur les méthodes de contrôle et de caractérisation de NEUROVIT<sup>®</sup> et VITA-C<sup>®</sup>.

- Le cinquième chapitre expose les résultats des différentes analyses chimiques et physico-chimiques pratiquées sur les matières premières, le granulé et les comprimés et leurs discussions.

Enfin, ce mémoire se termine par une conclusion générale faisant ressortir tous les résultats acquis.

**CHAPITRE I : GENERALITES SUR  
LES COMPRIMES**

### **I.1. Introduction :**

Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt. De nos jours, les médicaments existent majoritairement sous la forme de comprimé car c'est la forme galénique la plus utilisée parmi les préparations solides.

### **I.2- Définition des comprimés :**

Le comprimé a la forme d'aspect variable, souvent arrondi, solide et compact, formé d'un ou plusieurs principe actifs et excipients, le plus courant pour l'administration par voie orale.

Certains comprimés sont enrobés, c'est-à-dire recouverts de plusieurs couches de substance diverses, qui en facilitent la prise ou la conservation. Ils possèdent alors un aspect lisse et brillant mais ne peuvent être ni écrasés ni fractionnés. [1].

La monographie « comprimés » de la pharmacopée concerne essentiellement les comprimés destinés pour la voie orale. Les autres termes ont des propriétés particulières selon leurs voies d'administration.

Cette forme pharmaceutique est assez récente. En 1843, l'Anglais BROCKEDON fit breveter la première presse à comprimer, et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux USA par REMINGTON. Progressivement elle a remplacé la forme pilule.

C'est à la fin du dernier siècle que l'usage des comprimés a commencé à se généraliser. La première édition de la pharmacopée qui en fasse mention est celle en 1937.

Actuellement, nous devons considérer que la forme « comprimé » est l'une des plus importante forme pharmaceutique car elle représente environ la moitié des médicaments administrés sous cette forme.

### **I-3. Composition des comprimés**

Les comprimés sont constitués par un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires appelées excipients telles que : diluants, liants,



lubrifiants, désagrégeant ; ces composés peuvent modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif [2].

### **1.3.1. Principe actif**

Le principe actif est un produit minéral ou organique d'origine naturelle ou synthétique, qui confère au médicament son activité thérapeutique[2,3,4].

### **1.3.2. Excipients**

Ceux sont des matières premières inertes destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent de celui des principes actifs.

Les excipients correspondent soit à une entité chimique définie, soit à un mélange plus ou moins complexe, d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent. On distingue pour cela :

#### **1.3.2.1. Diluants**

Ceux sont des poudres inertes, que l'on choisit en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité.

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable, à titre indicatif, l'amidon, le lactose, le mannitol et les sels minéraux (carbonate de magnésium).

#### **1.3.2.2. Agglutinants ou liants**

Ils permettent de lier les particules entre elles, qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression, d'une part, et de réduire la force de compression

d'autre part ; à titre indicatif, la gomme arabique et adragante, le méthylcellulose, le polyvidone.

### **I.3.2.3. Lubrifiants**

Les lubrifiants jouent différents rôles dans la fabrication, soient :

- **Pouvoir glissant** : amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids comme exemples, l'astéarate de magnésium, la silice colloïdale, le talc, les huiles et graisses, végétales...
- **Pouvoir anti-adhérent** : diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice ; exemples: huiles végétales, huiles de silicone... [5].

### **I.3.2.4. Délitant ou désintégrant**

Ils accélèrent la désintégration du comprimé et donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs, ce sont soient :

- des produits de solubilité différentes du principe actif ; hydrosolubles si le principe actif est peu soluble et vice versa. On cite comme exemples les carboxyméthylcelluloses sodiques, le méthylcellulose et les alginates.
- des produits gonflants dans l'eau. La pénétration de l'eau dans le comprimé est favorisée et ce qui provoque l'écartement des grains. Les Exemples sont l'amidon, la pectine, la caséine, les carboxyméthylcelluloses et les méthylcelluloses.
- des mélanges effervescents. Lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau, il se produit un dégagement gazeux où le délitement est assuré. Les exemples à citer sont le bicarbonate sodique, le carbonate sodique...

### **I.3.2.5. Mouillants**

Les surfactifs comme mouillants sont ajoutés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants. Les exemples sont l'amidon de maïs, les polyvinylpyrrolidone, gomme arabique (suspension), gomme adragante...

### **I.3.2.6. Substances tampons**

Elles sont ajoutées, soit pour protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses, les exemples à évoquer : sel de calcium (carbonate, citrate), citrate de sodium, acides aminés (Glycocolle)...

### **I.3.2.7. Aromatisants**

Ils permettent d'atténuer les saveurs désagréables. On mentionne, comme exemples, l'arôme de fruit de la passion, l'arôme de vanille en poudre...

### **I.3.2.8. Absorbants et adsorbants**

Ils servent à retenir certains principes actifs volatils. On invoque le carbonate de magnésium, les aérosols...

### **I.3.2.9. Colorants**

Ils sont ajoutés soit pour améliorer l'aspect, soit pour éviter des confusions entre les saveurs différentes ; l'indigotine ; la riboflavine... sont cités comme exemples.

## **I.4. Avantages et inconvénients de la forme comprimée**

### **I.4.1. Avantages**

- Les comprimés sont facilement employés, car ils ont un volume réduit et sont suffisamment solides pour qu'ils subissent les manipulations de conditionnement et de transport.
- Le dosage est précis par unité de prise.

- Le milieu sec et condensé favorise une bonne conservation.
- La forme est particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles
- La fabrication industrielle est à grande échelle d'où un prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être complètement masquée par l'enrobage
- Les comprimés multicouches permettent de résoudre les problèmes d'incompatibilités
- (Principe actif dans des couches différentes) ou de libération prolongée.

#### **II.4.2. Inconvénients**

- Les comprimés constituent une forme concentrée, ce qui, si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif.
- La mise au point est délicate : le risque de ne pas se déliter dans le tube digestif lorsque le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié.
- Les principes actifs liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés.

### **I.5. Opérations pharmaceutiques de fabrication d'un comprimé :**

#### **I.5.1. Le mélange**

Le mélange est une opération fondamentale car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques.

##### **I.5.1.1. Définition**

L'opération de mélange consiste à séparer les uns des autres différents grains d'une poudre par brassage avec les particules d'une autre poudre, jusqu'à l'obtention d'une phase homogène, de composition constante par répartition régulière des grains des deux poudres.

Cette opération, qui ne réduit pas la dimension propre des différents grains, permet leur dilution en réalisant une interpénétration naturelle des particules entre elles.

Selon l'état physique des constituants, le produit obtenu est une solution vraie ou colloïdale, une émulsion, une suspension ou une poudre composée [2,6].

### **I.5.1.2. Les mélangeurs**

À l'officine, l'appareil le plus utilisé est encore le mortier mais on peut se servir de boîtes ou de flacons hermétiquement clos dans lesquels le mélange est obtenu par agitation. Cette dernière technique peut être préférée pour les poudres qui ont tendance à s'agglomérer et aussi pour les poudres volatiles ou toxiques.

Dans l'industrie, les mélangeurs proprement dits peuvent être classés en deux groupes:

- ❖ **les tambours mélangeurs** ou **mélangeurs à chute libre** ou à **retournement** sont des enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger. Ils tournent sur eux mêmes pour assurer le mélange. Ils peuvent être de formes très diverses: cylindres (les turbulences ici pouvant être augmentées par la présence de déflecteurs); parallélépipèdes ou cubes: mélangeurs en V ou en Y.
- ❖ **les mélangeurs malaxeurs**: dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses:

### **I.5.2. La granulation**

Lors de la formulation d'un médicament, l'étape de granulation représente une opportunité pour l'apparition de nouvelles formes cristallines. Le problème sera plus accentué si l'on a recours à la granulation par voie humide.

### **I.5.2.1. Définition**

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains [2].

Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses: force de Van der Waals, liaisons hydrogène...

Par rapport à un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantages:

- meilleur conservation de l'homogénéité,
- plus grande densité,
- facilité d'écoulement supérieure,
- plus grande aptitude à la compression.
- porosité supérieure et facilité de dissolution.

Ces différentes propriétés sont en fonction des adjuvants utilisés et du mode de préparation qui sont donc à choisir en tenant compte du type d'utilisation envisagé.

### **I.5.2.2. Différents modes de granulation**

#### **I.5.2.2.1. Granulation par voie humide :**

Il s'agit d'une technique d'accroissement de taille par agitation et collision ; un liquide de mouillage est pulvérisé sur la poudre en mouvement afin de créer des liaisons entre les particules. La granulation par voie humide est la plus courante en pharmacie, mais c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases [2, 6,7] :

- **Humidification ou mouillage:** la poudre à granuler est additionnée d'un liquide de mouillage. Ceci est réalisé dans des mélangeurs-malaxeurs (voir le mélange). Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur avec ou sans précaution particulière.

- **Granulation proprement dite:** cette opération s'effectue au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée.
  
- **Séchage:** le granulé humide subit un séchage de façon à avoir un taux d'humidité adapté à l'usage prévu.
  
- **Broyage et tamisage:** pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet en même temps que le tri de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux. Ce tamisage peut éventuellement être précédé d'un léger broyage pour réduire la taille des grains.
  - ❖ Un granulateur oscillant peut parfois convenir pour réaliser simultanément le broyage et le tamisage.
  - ❖ Granulation en turbine ou mélangeur: dans ce procédé, la poudre à granuler est placée dans une turbine d'enrobage, soit dans un mélangeur. Le liquide de mouillage est ajouté dans des conditions bien déterminées, ce qui permet d'obtenir directement, pour certains mélanges tout au moins, un granulé bien calibré qu'il suffit de sécher et de tamiser.
  - ❖ Granulation par fluidisation ; l'appareil utilisé est un séchoir à lit fluidisé. La poudre à granuler est placée dans le récipient à fond perforé à travers lequel passe un courant d'air qui la maintient sous agitation. Sur la poudre ainsi agitée il est pulvérisé un liquide de mouillage convenable. Les particules s'agglomèrent ainsi en grains qui sont ensuite séchés par un courant d'air chaud.

#### **I.5.2.2.2. Granulation par voie sèche**

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni humidité, ni le séchage par la chaleur ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre particules, il est généralement nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais sous forme de poudres sèches, la granulation par voie sèche comporte deux phases: la compression et le broyage-tamissage.

#### **I.5.2.2.3. Appareils de granulation**

En général, la granulation s'effectue dans les mêmes appareils de mélange; des mélangeurs granulateurs.

### **I.6. Avantages et inconvénients de la granulation par voie sèche :**

#### **I.6.1. Avantages :**

La granulation par voie sèche est une méthode de travail engageante à plus d'un titre :

- C'est une opération rapide : un lot de mélange peut être rendu prêt à comprimer en quelques heures.
- Elle ne nécessite qu'une main d'œuvre limitée du fait du peu de manipulations nécessaires.
- La perte en produit est réduite car les différentes étapes sont peu nombreuses.
- Elle permet de travailler en continu avec des rendements supérieurs à la granulation humide.
- Elle est la méthode incontournable en cas de produits sensibles à l'eau et/ou thermolabiles.

#### **I.6.2. Inconvénients :**

Ce procédé présente cependant quelques inconvénients :

- Le compactage peut entraîner des irrégularités de forme.



- Lors de ce procédé ; on génère beaucoup de poussières; ce qui accroît le risque de contamination croisée.
- Il ne permet pas une très bonne répartition d'un principe faiblement dosé.
- La cohésion des grains est inférieure à celle d'un granulé fabriqué par granulation humide.
- Le taux d'humidité peu élevé des grains peut entraîner des problèmes en compression : clivage ; décalottage des comprimés dus à des charges d'électricité statique trop importantes ; etc.

## **I.7. Le Séchage**

Cette opération intervient à de nombreux niveaux soit pour transformer un produit liquide ou pâteux en produit solide, soit pour éliminer l'eau facteur d'instabilité.

### **I.7.1. Définition**

La dessiccation a pour but de réduire la teneur en eau d'un mélange complexe.

C'est une opération pharmaceutique très importante ; elle résulte, en général, de l'apport d'un fluide ou d'un rayonnement capable d'effectuer un échange thermique en transmettant ses calories à la phase liquide à éliminer; elle lui fournit l'énergie nécessaire à son auto transformation en phase gazeuse [2,8].

L'eau à éliminer peut se trouver dans différents états qui sont schématiquement:

- ❖ L'eau de constitution ou eau de cristallisation liée chimiquement à la molécule est souvent difficile à enlever sans dénaturer le produit.
- ❖ L'eau d'adsorption: une substance placée dans une atmosphère à humidité relative déterminée acquiert une humidité en équilibre avec cette humidité atmosphérique.
- ❖ L'humidité d'équilibre étant fonction de l'humidité relative de l'air ambiant. On peut tracer à température constante une courbe dite "

isotherme d'adsorption" caractéristique de la substance. Chaque produit à sécher a donc son type de courbe qui permet de fixer les conditions de séchage optimales.

- ❖ L'eau libre imprégnant les substances à sécher.
- ❖ Les techniques de dessiccation sont excessivement nombreuses. Une classification est établie en fonction du mode d'élimination de l'eau.
- ❖ Les méthodes de dessiccation les plus courantes font toutes appel à la volatilisation de l'eau par évaporation. Elles sont divisées en quatre catégories: les méthodes d'évaporation par convection sous l'influence d'un fluide chaud, celles par conduction au contact de surfaces chaudes, celles par action de l'énergie calorifique d'un rayonnement, celles enfin par sublimation de la glace sous vide.

Auparavant, il semble opportun de rappeler brièvement l'aspect théorique du problème d'évaporation.

### **I.7.2. Étude théorique de la dessiccation par évaporation**

Lors de la dessiccation d'une substance, principalement si elle est solide et compact, il faut tenir compte de deux facteurs: la vitesse de cheminement de l'eau dans la substance et la vitesse de vaporisation à sa surface.

Lorsque l'eau passe sous forme de vapeur au sein d'une masse solide, elle doit cheminer de l'intérieur vers l'extérieur avant d'entrer en relation en surface avec les couches d'air ambiant dans lesquelles elle se disperse. La vitesse d'évaporation doit tenir compte de cette vitesse de diffusion.

Si l'évaporation superficielle est plus rapide que la diffusion interne, il se forme rapidement en surface une couche sèche, une gangue imperméable qui s'oppose au passage de la vapeur d'eau interne; la dessiccation s'arrête d'elle-même. Il est donc indispensable, connaissant la vitesse de diffusion de la vapeur d'eau dans la masse à dessécher, de calculer la vitesse d'évaporation pour qu'elle reste inférieure à celle de diffusion.

L'évaporation est une fonction exponentielle qui tend vers une asymptote dont elle se rapproche indéfiniment sans pouvoir l'atteindre. L'évaporation ne

conduit donc jamais à des valeurs mathématiquement nulles, quelle que soit la durée du chauffage.

Si l'on soumet une matière poreuse humide à des conditions de séchage identiques dans le temps, et quel que soit le mode de séchage, la teneur en eau varie successivement de trois manières ; on distingue donc trois périodes de séchage :

- première période: mise en régime;
- deuxième période: le flux d'évaporation est constant, la teneur en eau diminue linéairement;
- troisième période: le flux d'évaporation diminue progressivement jusqu'au moment où l'air et la matière sont en équilibre.

### **I.7.3. Appareils de séchage**

- Séchoir à air chaud: utilisé en particulier pour les poudres et les granulés, deux types existent:
  - ❖ Séchoirs discontinus, ils reçoivent une charge complète de produit à dessécher :
    - ✓ les étuves à température constante.
    - ✓ les séchoirs à lit fluidisé.
  - ❖ Séchoirs continus : les substances arrivent de façon continue à une extrémité du séchoir et sortent sèche de l'autre extrémité ; l'air chaud circule en sens inverse.
- Les séchoirs infrarouges.
- Les séchoirs micro-ondes.
- Les séchoirs sous vide.
- La nébulisation.

## **I.8. La compression**

### **I.8.1. Définition**

La compression est une opération mécanique qui consiste à exercer, sur des substances sèches, une forte pression destinée à agglomérer ces substances avec disparition de l'état pulvérulent [8].

Lorsqu'elle s'exerce sur une ou plusieurs substances, elle a pour but de transformer la matière première médicamenteuse en une forme pharmaceutique particulière pourvue de multiple avantage: le comprimé.

Une étude préliminaire des facteurs de compression permet seule d'assurer la qualité et le rendement de la fabrication. Le produit terminé doit répondre à certains critères qui impliquent la connaissance, préalablement à l'opération, des qualités propres de la poudre et du mécanisme physique de la compression.

La compression des poudres résulte de leur tendance à l'agglomération sous l'influence d'une force qui se répartit sur les différents grains de la matière.

### **I.8.2. Étude physique de la compression**

La compression des poudres résulte de leur tendance à l'agglomération sous l'influence d'une force qui se répartit sur les différents grains de la matière.

#### **I.8.2.1. L'agglomération des poudres :**

Elle est la conséquence de nombreux phénomènes dont certains sont connus, mais dont l'explication précise et générale est encore impossible. Elle est facilitée par la forme sphérique des grains qui permet l'insertion des couches supérieures dans les couches inférieures.

La réaction de pression entre ces grains est, en effet, inversement proportionnelle à l'importance des zones de contact. Or, avec la forme sphérique, les contacts sont extrêmement réduits, théoriquement égaux à un point, en fait limités à une surface très étroite (les grains n'étant pas des sphères parfaites).

### **I.8.2.2. La connaissance de la répartition des efforts sur les grains de poudre:**

La connaissance de la répartition des efforts sur les grains de poudre est du plus grand intérêt.

Les constructeurs de machines n'indiquent qu'un effet total qui se manifeste à la base des comprimés. Ce renseignement précieux est insuffisant.

En effet, si la matrice était remplie d'un liquide, la pression exercée par le piston se répartirait uniformément à sa surface; mais les agglomérats qui garnissent le cylindre sont solides. Les efforts vont donc se répartir irrégulièrement; des différences se manifestent au niveau des parois de la matrice et de la tête du poinçon provoquant une différence dans la force de cohésion des granules, et cela en fonction des plans du comprimés et selon la direction de la force de compression. Cette répartition est intéressante à connaître pour contrôler la qualité du comprimé.

### **I.9-Conclusion :**

Nous avons mené une étude générale sur les comprimés et avons conclu que, malgré sa forme simple, il traverse plusieurs étapes successives liées à plusieurs facteurs qui déterminent leur procédé de fabrication.

**CHAPITRE II : ETUDE  
BIBLIOGRAPHIQUE DU NEUROVIT<sup>®</sup>  
ET DE LA VITA-C<sup>®</sup>**

### **II.1- Introduction :**

La mise point d'un médicament est longue. Elle commence par la découverte des principes actifs et les investigations cliniques visant à déterminer ces caractéristiques, elle se poursuit par la transposition industrielle pour obtenir le médicament. Le développement galénique d'un médicament est basé sur l'étude préliminaire des caractéristiques du principe actif et de la spécialité de référence.

### **II .2. Etude du NEUROVIT® :**

#### **II.2.1.Présentation et propriétés pharmaceutiques du NEUROVIT® :**

❖ **Dénomination commune internationale :**

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

❖ **Spécialité :** NEUROVIT®

❖ **Forme galénique :**

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

❖ **Composition :**

Le médicament est constitué de deux principes actifs présentés dans le tableau suivant :

**Tab. II.1.** Principe actif du NEUROVIT®

Nom du principe actif	Dose unitaire (mg)	Dose centésimale (%)
Chlohydrate de thiamine (B1)	250	48,07
Chlohydrate de pyridoxine(B6)	250	48,07

❖ **Excipients :**

**Tab. II.2. Excipients du NEUROVIT®**

<b>Nom du produit</b>	<b>Quantité mg/comp</b>	<b>Dose centésimale</b>	<b>Fonction</b>	<b>Référence</b>
Polyvinyle pyrrolidone k90	10	1.92	Liant	Pharmacopée française IX édition
Stéarate de magnésium	5.7	1.1	Lubrifiant	Pharmacopée française IX édition
Talc	5.7	1,1	Lubrifiant	Pharmacopée française IX édition
Alcool éthylique 96°	-	-	Solvant	Pharmacopée française IX édition

**Leur voie d'administration :**

Les comprimés de NEUROVIT® sont administrés par voie orale.

**Leur posologie :**

1 à 4 comprimés par jour



**Leurs indications cliniques :**

Prophylaxie et traitement des carences en vitamines du groupe B ;Proposé dans les cures de désintoxication ;A forte dose, dans les syndromes algiques d'origine rhumatismale ou neurologique.

**Leurs effets indésirables :**

Rares cas d'allergie ;A forte dose, la prise prolongée de la vitamine B6 peut donner certaines manifestations neurologiques périphériques.

**Mise en garde et précautions d'emploi :**

Ne pas associer la vitamine B6 à la levodopa sauf si celle-ci est associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase ;Ne pas dépasser la dose 2g (vitamine B6).

**Propriétés :**

Action synergique dans les métabolismes protidiques, glucidiques et lipidiques.

**Conditionnement :**

Pilulier en verre sodo-calcique coloré en jaune ambré avec SNAP capsule déshydratante, spiralée de 30 mm de diamètre contenant 20 comprimés [9].

**II.2.2 Caractéristiques des principes actifs du NEUROVIT®**

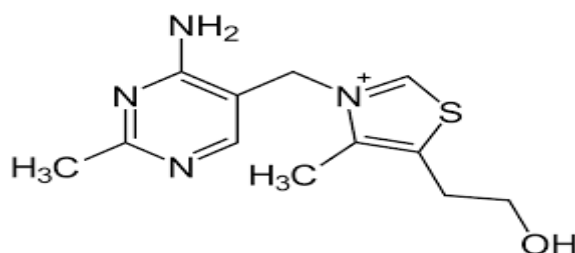
**II.2.2.1. Vitamine B1 ou thiamine :**

La vitamine B1 ou thiamine appelée autrefois est une des vitamines les plus anciennement connues. Elle fut isolée pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1910 par Casimir Funk à partir de cuticule de riz et isolé à partir de la levure par Lehmann et Schuster en 1937.

• **Structure chimique de la B1 :**

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

✓ **Formule développée :**



**Fig. II.1** Formule développée de vitamine B1

✓ **Masse molaire :** 337,3g/mole

• **Propriétés physicochimiques de B1 :**

✓ **Caractère :**

Le chlorhydrate de thiamine est une poudre cristallisée blanche ou sensiblement blanche ou incolore, possédant une odeur caractéristique et une saveur amère.

✓ **Solubilité :**

Sa solubilité varie selon la nature du solvant ; en effet, elle est facilement soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther et l'acétone.

✓ **Point de fusion :** il fond en se décomposant à 260 °C

✓ **pH :** le pH de la solution de B1 est compris entre (2,7 – 3,3)

✓ **stabilité :** Le chlorhydrate de thiamine est une substance thermolabile c'est-à-dire sensible à la chaleur. Il est dénaturé à 100 °C .Il est très stable en milieu acide mais instable en milieu alcalin.

• **Sources naturelles de B1 :**

De nombreux aliments contiennent la vitamine B1 mais le plus souvent en quantité limitée, en voici des exemples :

**Tab II.3.** Sources de vitamine B1 (en mg pour 100g)

Levure de bière	levure de boulanger	Germe de blé	Viande maigres	Noisettes	Riz non poli	foie	Pain complet	poisson	Œufs	Pommes de terre
12	2.5	2	0.6-1.15	0.6	0.4	0.35	0.35	0.2	0.10	0.10

• **Action physiologique de B1 :**

La vitamine B1 joue un rôle important dans tout le métabolisme énergétique.

Elle est nécessaire à la formation d'une enzyme qui permet par toute une série de réactions chimiques, l'assimilation des glucides qui sont les uniques fournisseurs d'énergie des cellules du système nerveux.

- ❖ Elle est également nécessaire au métabolisme de l'alcool et à l'anabolisme des lipides.
- ❖ Elle jouerait également un rôle de neurotransmetteur et participe à la production de l'acétylcholine et inhibition du cholinestérase.
- ❖ Elle intervient aussi dans le fonctionnement musculaire plus particulièrement le muscle cardiaque.
- ❖ Elle aide en cas de baisse de l'appétit de la croissance et à l'amélioration de la mémorisation [10].

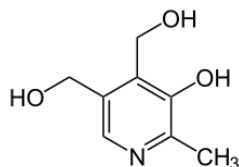
**II.2.2.2. vitamine B6 ou pyridoxine :**

La vitamine B6 est dérivée de la pyridine, sous terme, on regroupe trois substances qui ne se distinguent que par le groupement situé en position 4 et qui ont une activité vitaminique B6 identique, ceux sont :

- ✓ Pyridoxol (PN) ou pyridoxine : fonction alcool.
- ✓ Pyridoxal (PL) groupement aldéhyde.

✓ Pyridoxamine (PM) groupement amine.

- **Formule développée de B6 :**



**Fig. II.2.** Structure chimique de vitamine B6

- **Formule brute B6 :**  $C_8 H_{11} NO_3$

- **Masse molaire :** 205.6g/mole

- **Propriétés physicochimiques de B6 :**

- ✓ **Caractère :**

Le chlorhydrate de pyridoxine est une poudre cristallisée blanche de saveur acide, salée et légèrement amère.

- ✓ **Solubilité :**

Le chlorhydrate de pyridoxine est facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

- ✓ **Point de fusion :**

Il fond en se décomposant à 205 °C.

- ✓ **pH :**

Le pH de la solution de chlorhydrate de pyridoxine est compris entre (2,4 – 3).

- ✓ **Stabilité :**

Le chlorhydrate de pyridoxine est stable à la chaleur et à l'oxygène ; la pyridoxine est dégradée par la lumière en solution neutre ou alcaline, beaucoup moins en solution acide.

- **Sources naturelles de B6 :**

La vitamine B6 est présente dans les aliments suivants : la viande, le foie, les rognons, le poisson, la levure, les céréales, les fruits, les oléagineux, les légumes frais et secs, le lait, le cacao, le soja, les noisettes, les bananes, le suc de la pomme de terre.

- **Action physiologique de B6 :**

La vitamine B6 intervient dans un grand nombre de réaction enzymatique.

Elle est nécessaire dans :

- ❖ La dégradation et la synthèse des protéines et des acides aminés, notamment celle du tryptophane ;
- ❖ La formation des globules rouges et des anticorps c'est-à-dire contribue au renforcement de l'appareil immunitaire ;
- ❖ Les interférences entre les protéines et les glucides ;
- ❖ La synthèse des neurotransmetteurs dont la sérotonine, médiateur de l'humeur ;
- ❖ L'élimination de l'acide oxalique dont l'excès peut être la cause de calculs rénaux et dans de multiples autres réactions ;
- ❖ Dans le métabolisme de certaines hormones : œstrogènes, progestérone, testosérone [12].

### **II.2.3. Caractéristiques des excipients du NEUROVIT® :**

#### **II.2.3.1. Polyvinylpyrrolidone K90 (P.V.P K90)**

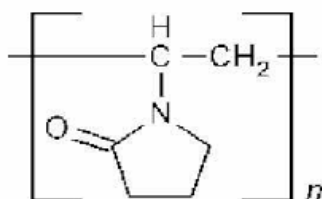
##### **II.2.3.1.1. Définition :**

Lapolyvinyle excipient contient au maximum 11,8 % et au maximum 53,0 % d'azote calculé par rapport à la substance desséchée.

##### **II.2.3.1.2. Structure chimique :**

- ❖ **Formule brute :**  $(C_6 H_9 NO)_n$

❖ **Formule développée :**



**Fig. II.3.** Formule développée de PVP

❖ **Masse molaire :** 111,1 g/mol

- ❖ **Caractères :** poudre fine, blanche ou à 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.

**II.2.3.1.3. Rôle :**

Le P.V.P K90 dans la NEUROVIT® joue le rôle d'un liant qui favorisent l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de compression. Dans ce cas, il est utilisé par voie humide.

**II.2.3.2. Stéarate de magnésium :**

**II.2.3.2.1. Définition :**

Le stéarate de magnésium est un mélange en proportions variables de stéarate de magnésium [(C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>COO)<sub>2</sub>Mg, de poids moléculaire de 591,3] et de palmitate de magnésium [(C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>COO)<sub>2</sub>Mg, poids moléculaire : 555,1] contenant au minimum 3,8 % et au maximum 5,0 % de magnésium calculé par rapport à la substance desséchée.

#### **II.2.3.2.2. Caractère :**

Poudre blanche très fine, légère, inodore ou de très faible odeur stéarique, insipide, onctueuse au toucher.

- ✓ Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol et dans l'éther.
- ✓ Le stéarate de magnésium peut être obtenu en volume apparent différent.

#### **II.2.3.2.3. Rôle :**

Le stéarate de Mg joue le rôle de lubrifiant qui empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement ; ils donnent aussi au comprimé un aspect brillant et non poussiéreux, ils sont ajoutés dans des proportions limitées (1 à 2 %) juste avant la compression.

#### **II.2.3.3. Talc :**

##### **II.2.3.3.1. Définition :**

Le talc est un silicate hydraté de magnésium naturel sélectionné et pulvérisé contenant une petite quantité de silicate d'aluminium. Sa formule est :



##### **II.2.3.3.2. Caractère :**

Poudre légère, sensiblement blanche, homogène, inodore et insipide grasse au toucher, pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solutions diluées, acides ou alcalines.

##### **II.2.3.3.3 Rôle :**

Le talc joue le rôle de lubrifiant

#### **II.2.3.4. Alcool éthylique à 96° :**

Alcool officinal.

**II.2.3.4.1. Composition :**

A la température de 15 °C, 100 volumes de cet alcool renferment 96 volumes d'éthanol et 5 volumes d'eau contractés en 100 volumes.

**II.2.3.4.2. Caractère :**

Liquide incolore, mobile, complètement volatil, d'odeur pénétrante de saveur brulante, il est inflammable et brule sans fumée avec une flamme bleue.

**Solubilité :**

L'alcool officinal est miscible à l'eau en toutes proportions avec un dégagement de chaleur sensible et une contraction de volume, il est miscible avec l'acétone, le chloroforme, l'éther, le glycérol et un volume égale d'huile ricin.

**II.2.3.4.3. Rôle :**

Il joue le rôle de solvant dans la préparation de la solution liante.

**II.3. Etude de la VITA-C®**

**II.3.1. Présentation et propriétés pharmacologiques de la VITA-C® :**

**Dénomination commune internationale :**

Acide ascorbique.

**Spécialité :** VITA-C®

**Forme galénique :**

Comprimé blanc, légèrement bombé de 12 mm diamètre.



**Composition :**

❖ **Principe actif :**

**Tab.II.4.** Principe actif de VITA-C®

Principe actif	Dose unitaire (mg)	Dose centésimale (%)
Acide ascorbique	500	94,45

❖ **Excipients :**

**Tab.II.5.** Les excipients de VITA-C®.

Nom de produit	Quantité mg/comp	Dose centésimale	Fonction	Référence
Cellulose microcristalline (avicel pH=101)	28,47	4,90	Désintégrant- Liant	Pharmacopée française IX édition
Stéarate de magnésium	4,05	0,7	Lubrifiant	Pharmacopée française IX édition

**Voie d'administration :**

Voie orale.

**Posologie :**

Adulte 1 à 2 comprimés par jour.

Il est préférable de ne pas dépasser 1 g par jour.

**Indication cliniques :**

✓ **Traitement préventif :**

- ❖ Dans certaines situations particulières, on peut être amené à administrer la vitamine C sous forme médicamenteuse ;
- ❖ La nutrition parentérale : l'absence de supplémentation constitue une carence totale d'apport, celle-ci est prévenue par 0.5 mg/kg/jour chez l'adulte ;
- ❖ L'hémodialyse : cette technique entraîne des pertes qui doivent être compensées par l'administration d'environ 100 mg par jour.

✓ **Traitement curatif :**

- ❖ Le scorbut est traité par l'acide ascorbique par voie parentérale ou par voie orale selon l'existence ou non d'une mal absorption.
- ❖ La vitamine C utilisée comme traitement adjuvant car elle augmente l'absorption intestinale du fer.
- ❖ A dose élevée (500 mg par jour) : traitement des asthénies.
- ❖ Etats grippaux, convalescence, grossesse, ossification.

✓ **Contre indication :**

Il n'y a pas de contre indication pour des doses inférieures à 100 mg/jour.

- ❖ Des doses supérieures ne doivent pas être administrées en cas de lithiase urinaire oxalique, d'insuffisance rénale, de dialyse ou long cours d'hémochromatose.
- ❖ Des études épidémiologiques ont montré que les apports alimentaires bas ou les statues biologiques défavorables en vitamines C sont corrélés à une augmentation du risque de cataracte.
- ❖ Le risque de développer une cataracte est quatre fois supérieur chez les personnes ayant les apports les plus élevés.
- ❖ On a également observé que la concentration en vitamine C dans le cristallin est deux fois moindre en cas de cataracte.

- ❖ Les personnes ayant pris une supplémentation en vitamine C (300 à 600 mg/ jour) ont présenté un risque de cataracte quatre fois moindre.

**Effets indésirables :**

Les doses élevées (supérieures à 1 g) favorisent chez certains sujets l'apparition de troubles digestifs ou urinaires et peuvent provoquer une hémolyse chez les sujets d'hémochromatose.

✓ **Mis en garde et précaution d'emploi :**

En raison d'un effet légèrement stimulant, il est préférable de ne pas prendre ce produit en fin de journée.

✓ **Interactions avec les dosages biologiques :**

Consommé à forte dose (plus de 2 g par jour) l'acide ascorbique peut interférer avec les tests biologiques suivants : créatinémies, glycémie et glycosurie.

✓ **Conditionnement :**

Piluliers en verre sodo-calcique en jaune ambré avec SNAP capsule déshydratante, spiralée de 30 mm de diamètre contenant 20 comprimés.

**II.3.2 Caractéristiques du principe actif de la VITA-C® :**

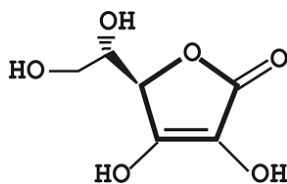
La vitamine C (vitamine antiscorbutique) est la star des vitamines, c'est celle dont nous avons besoin en plus grande quantité. C'est une vitamine hydrosoluble qui est synthétisée par la plus part des végétaux et des animaux.

• **Formule chimique :**

-Formule brute :  $C_6 H_8 O_6$

-Masse molaire : 176,1 g/mol

-Formule développée :



**Fig. II.4.** Formule de VITA-C

Il existe sous deux formes :

- ✓ Lévygyre (L) : (acide L. ascorbique)
- ✓ Dextrogyre (D) : acide D ascorbique ou acide iso ascorbique ou erythorbique

La vitamine C existe dans le corps sous forme oxydée également c'est l'acide déhydroascorbique.

**Tab.II.6.** Composition de l'acide ascorbique dans la VITA-C® :

Acide ascorbique	90%	Principe actif
✓ Amidon de maïs ✓ Lactose	10%	Matrice interne d'enrobage

**Propriétés physiques :**

✓ **Caractère :**

La vitamine C est une poudre cristalline blanche à sensiblement blanche ou cristaux incolores.

✓ **Solubilité :**

Elle est soluble dans l'éthanol et l'eau, pratiquement insoluble dans l'éther

✓ **pH :**

Le pH d'une solution d'acide ascorbique est compris entre (2,4 – 2,8).

✓ **Point de fusion :**

Le point de fusion de l'acide ascorbique est 190 °C.

✓ **Stabilité :**

La vitamine C est la plus fragile, elle est :

- ❖ Altérable à la lumière
- ❖ Stable à la chaleur (sans O<sub>2</sub>)

❖ Sensible à l'oxydation

**Propriétés chimiques :**

- ✓ Test dus aux groupements ène-diol ;
- ✓ Vitamine C (acide-L ascorbique) et l'acide déhydroascorbique ont les mêmes propriétés antiscorbiques mais représentent surtout les deux formes oxydée et réduite d'une synthèse d'oxydoréduction réversible. En effet, l'acide ascorbique est facilement oxydé en acide déhydroascorbique lequel peut être à nouveau réduit en acide ascorbique, c'est un élément essentiel de la régulation de potentiel d'oxydoréduction cellulaire qui n'explique pas cependant les activités physiologiques de la vitamine C.
- ✓ **Sources naturelles de vitamine C :**

**Origines végétales :**

La vitamine C est très répondeuse parmi les végétaux, tous en contiennent mais en quantité très variable. Les variations sont particulièrement importantes au sein d'un même aliment selon l'espèce, la maturité, la durée et le type de stockage après récolte. Les végétaux les plus riches en vitamine C sont :

**Tab.II.7:** Contenu en vitamine C de certains aliments ((mg)/ portion d'aliments crus)

Contenu en vitamine C de certains aliments ((mg)/ portion d'aliment crus)	
125 g de cassis	163 à 175
150 g de kiwi	120 à 300
200 g de fraises et de pamplemousse	60 à 140
100 g de choux, choux –fleurs	50 à 70
150 g de l'agrumes(orange, mandarine)	45 à 105
100 g de légumes de couleurs vertes (petits poids)	30 à 50
100 g d'autres légumes et pomme de terre	5 à 40
1 c.à café de persil	5

**Origine animale :**

La vitamine C est présentée surtout dans les viandes d'animaux et dans la chair de certains poissons comme le saumon, le thon ou l'anguille. Dans le lait maternel, où elle se trouve en faible quantité (3 à 6 mg/100 ml).

**Action physiologique de la vitamine C :**

La vitamine C est un puissant antioxydant, elle joue un rôle dans de nombreux processus vitaux :

- ❖ Freine le vieillissement des cellules : par son action antioxydant la vitamine C bloque l'effet néfaste des radicaux libres, elle a une action régénérant sur la vitamine E retardant ainsi le vieillissement de nos cellules.

- ❖ Augmente la résistance aux infections : la vitamine C favorise la synthèse de l'interféron, substance responsable de la lutte contre l'invasion microbienne et virale de nos cellules.
- ❖ Combat l'anémie : la vitamine C favorise l'absorption du fer dans l'intestin.
- ❖ La vitamine C pourrait jouer un rôle protecteur en augmentant le HDL cholestérol, et en diminuant la tension artérielle ainsi que l'agrégation plaquettaire.
- ❖ Réduit la circulation de l'histamine permettant ainsi de réduire les risques d'allergie et de certains accidents de la grossesse.

### II.3.3. Caractéristiques des excipients VITA-C :

#### II.3.3.1. Stéarate de magnésium :

Voir excipient NEUROVIT®

#### II.3.3.2. Cellulose microcristalline :

##### II.3.3.2.1 Définition :

La cellulose microcristalline est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, elle est préparée par le traitement avec les acides minéraux de l'alpha cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse.

##### II.3.3.2.2. Formule chimique :

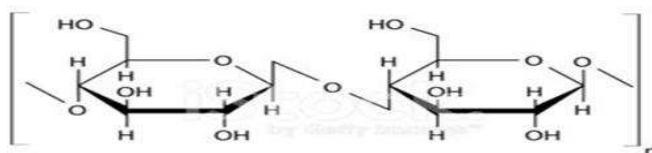


Fig. II.5. Formule chimique de cellulose microcristalline

#### **II.3.3.2.3 Caractère:**

Poudre blanche fine ou granuleuse, pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétone, l'éthanol, toluène dans les acides dilués et dans une solution de NaOHa 50 g/l.

#### **II.3.3.2.4 Rôle :**

Elle joue le rôle d'un désintégrant et liant, ils favorisent la désintégration du comprimé, ils agissent de différentes façons :

- par capillarité en laissant l'humidité.
- par gonflement puis éclatement.
- Ainsi l'adhésion entre les grains.

#### **II.4. Conclusion :**

De point de vue industrielle, le principe de fabrication de médicament est très simple, mais la réalisation reste complexe, il est nécessaire que les composants (principes actif, excipients) aient certaines propriétés qui doivent répondre au type de fabrication [18].

Après avoir étudié les caractères de chaque médicament, nous avons constaté qu'ils différaient dans leur structure (principe actif) et dans la plupart de leurs propriétés physiques, mais ils sont communs dans certains excipients.



**Chapitre III : Procédé technologique  
de fabrication du NEUROVIT® et  
VITA-C®**

### **III.1-Introduction :**

Ce chapitre regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments NEUROVIT® et VITA-C®). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant la qualité des produits fabriqués [17].

### **III.2. Présentation générale de l'unité SAIDAL-Annaba :**

Depuis la restructuration de l'entreprise SAIDAL en groupe industriel le 02 février 1998, elle est constituée de trois filiales. Pharmal représentant l'une d'entre elles dispose de 3 usines de production : Dar El Beida, Constantine et Annaba.

L'unité d'Annaba est spécialisée dans la production et le conditionnement des formes sèches (PARALGAN®), (DIAPHAG®), (NEUROVIT®et VITA-C®). Elle est composée de :

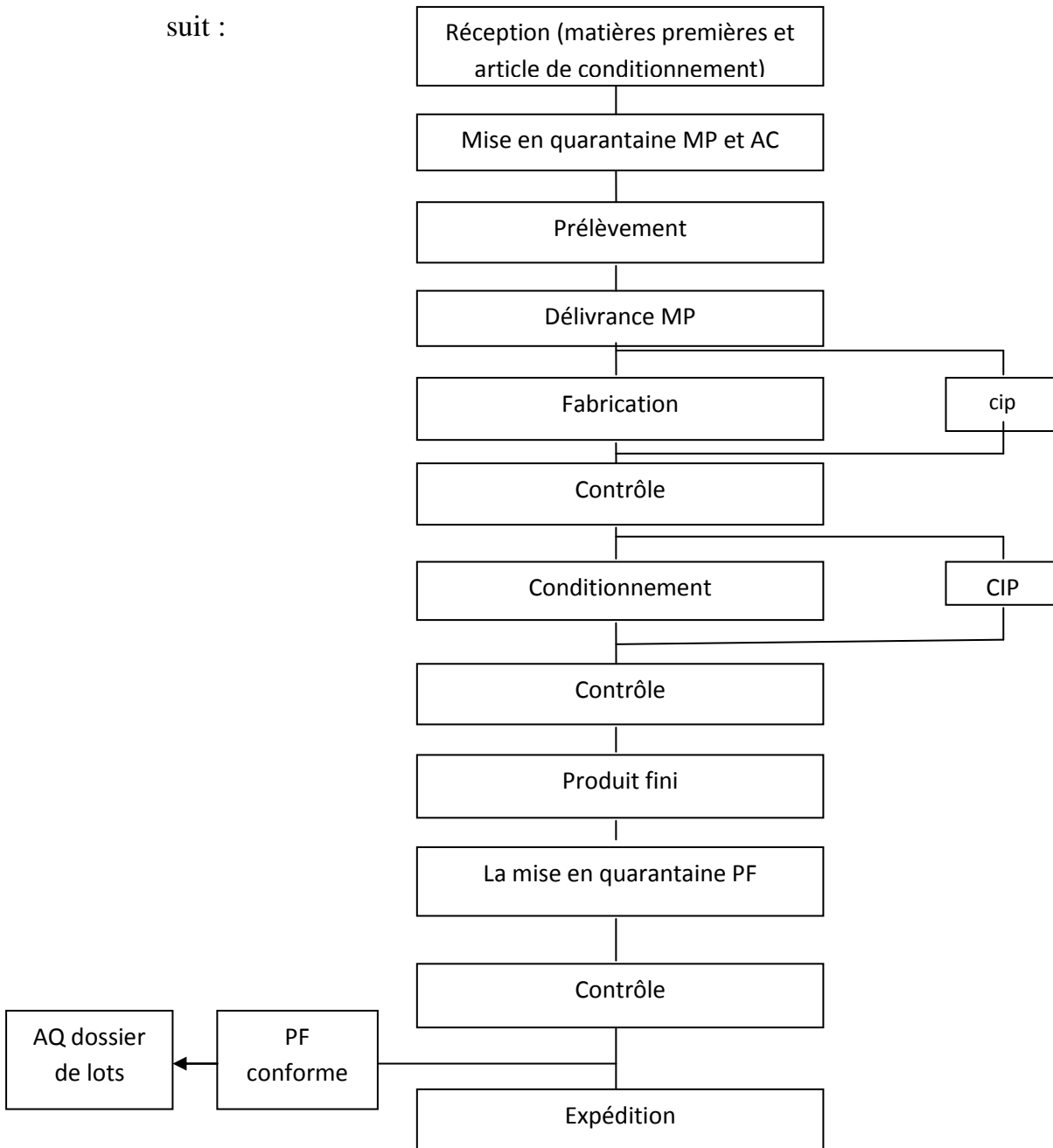
- **Zone de stockage :** il s'agit de stockage de matières premières, articles de conditionnement et produit fini mis en quarantaine ou conforme.
- **Zone de production :** ne sont autre que les zones de fabrication, Conditionnement primaire et secondaire.
- **Zone de contrôle de qualité et l'analyse :** correspond aux laboratoires :
  - laboratoire pharmaco technique
  - laboratoire physico-chimique : où se fait le contrôle de l'aspect physique : Aspect extérieure, dimension, dureté, friabilité et délitement des comprimés. Le plus important contrôle s'y opérant est le dosage par spectrophotomètre UV/VIS.

Le contrôle de qualité de fait sur les matières premières, produit semi-fini et produit fini

- **Service maintenance :** dont les principaux domaines d'activité sont :

- ✓ Maintenance des équipements de production à savoir : le contrôle de climatisation, ainsi que tout le matériel de laboratoire ;
- ✓ Amélioration du matériel ;
- ✓ Approvisionnement et gestion des pièces détachées et fournitures
- ✓ entretien général.
- ✓ travaux neufs ;

Le flux général de l'unité est présenté sous forme d'organigramme comme suit :



**Fig.III.1** : Le flux de matières

### **III.3. Les bonnes pratiques de fabrication B.P.F :**

C'est la partie de l'assurance de la qualité qui a pour but de s'assurer que les produits fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Dans toute industrie pharmaceutique, le médicament doit obéir aux règles des bonnes pratiques de fabrication qui sont dictées par O.M.S (organisation mondiale de la santé). De ce fait, le médicament doit obéir aux impératifs principaux suivants :

Un médicament est conforme à l'usage auquel il est destiné, uniquement si c'est :

- Le bon produit ;
- Le bon dosage ;
- Il est exempt de contamination ;
- Il est ni altéré ni endommagé ;
- Il est dans le bon conditionnement ;
- Il est correctement étiqueté ;
- Il est hermétiquement scellé dans son conditionnement et protégé contre toute contamination.

Ainsi les bonnes pratiques de fabrication représentent tous les soins et l'attention nécessaire à l'obtention de médicament de qualité depuis le début et tout le long de la chaîne de fabrication.

### **III.4. Les dix principes des B.P.F :**

- ✓ Assurez-vous avant de commencer tout travail d'avoir les bonnes instructions écrites ;
- ✓ Suivez toujours ces instructions exactement et non à peu près ;
- ✓ Assurez-vous que vous utilisez les bonnes matières premières ;
- ✓ assurez-vous que vous utilisez l'appareillage et que celui-ci est propre;
- ✓ Évitez les contaminations et les mélanges;
- ✓ Veuillez toujours à ne pas faire d'erreur d'étiquetage;
- ✓ Travaillez toujours avec précision exactitude;
- ✓ Soignez la propriété et l'ordre;

- ✓ Prenez garde aux risques d'erreur et aux mauvaises pratiques et signalez-les immédiatement;
- ✓ Rédigez les rapports clairs et précis sur ce qui a été fait et sur les contrôles qui ont été effectués.

### **III.5. Procédure de fabrication et contrôle du NEUROVIT®:**

Au niveau de l'unité de production pharmaceutique SAIDAL-Annaba chaque matière première subit plusieurs étapes de fabrication selon un protocole bien déterminé pour obtenir un médicament qualifié.

Au cours de la fabrication il faut prendre en considération les précautions suivantes :

- ✓ tout matériel en contact avec le produit doit être en acier inoxydable
- ✓ le porte des blouses, de gants, de masques, de charlottes sont obligatoires lors de la manipulation de travail.

#### **III.5.1. Matériel :**

- ✓ 02 balances de portée 16 kg et 150 kg type Satorius QS Metter Toledo 150;
- ✓ Mélangeur- Granulateur Collette type GRAL 600 litre;
- ✓ Calibreur oscillant FREWITT;
- ✓ Grilles de 1,5 mm;
- ✓ Presse à comprimer rotative KILANRT 114/RONCHI AR 18;
- ✓ Sacs en polyéthylène;
- ✓ Fût en inox;
- ✓ Étuve type Olsa type UPE / VS /Fs
- ✓ Papier blanc
- ✓ Nous avons suivi la méthode de fabrication du lot qui porte le N° [2174]

Date de fabrication Mars 2019

Date de péremption Mars 2021

Le principe de préparation du NEUROVIT®est :

- ✓ Préparation d'un granulé par **voie humide**;
- ✓ Compression.

### **III.5.2. préparations du granulé du NEUROVIT® (voie humide)**

#### **III.5.2.1. Pesée des matières premières:**

Pour chaque lot à fabriquer, les quantités des matières premières nécessaires sont mesurées dans un local proche du magasin central.

La salle de pesée c'est un lieu à hauts risques car les produits s'y succèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre.

Cette opération est effectuée par une personne qualifiée qui doit veiller à ne rien contaminer et bien protéger.

Des précautions sont à prendre avant, pendant et après la pesée, il faut donc:

#### **Avant :**

- ✓ Vérifier les étiquettes et l'état des emballages ;
- ✓ Préparer le matériel: balance, instruments, récipient et étiquettes ainsi que les protections nécessaires (masques, gants et lunettes) ;
- ✓ Pour la préparation de la balance, il faut compter au moins une demi-heure avant de démarrer les opérations de pesée.
- ✓ Pour la préparation de la salle de pesée :
- ✓ Ouvrir la porte de la salle
- ✓ Vérifier que la salle est propre et vide
- ✓ Vérifier que la balance fonctionne
- ✓ Refermer la porte pour permettre au système de s'équilibrer à l'intérieur de la salle.

#### **Pendant :**

- ✓ Ne pas débrancher la balance pour ne pas varier l'étalonnage de l'appareil qu'on a déjà fait ;
- ✓ Ne pas déplacer la balance ;
- ✓ Ne pas nettoyer la balance avec l'eau ou l'alcool le risque de reste des gouttes qui peuvent influencer sur le poids;

- ✓ Pour éviter de perdre des réglages d'imprimante préalablement effectuer, il faut que l'imprimante soit reliée au secteur pendant l'opération de remplacement des piles;
- ✓ Et en exécuter les instructions appropriées produit par produit.
- ✓ **Après :**
- ✓ On ferme et étiquettes les récipients au fur et à mesure.

### III.5.2.2. Les étapes de pesée :

- Vérifier la propreté des locaux ;
- Vérifier la propreté du matériel ;
- Il faut le bon de commande pour ramener la quantité d'un lot qui doit être signé par le directeur de Production;
- Peser le principe actif et les excipients à la centrale des pesées ;

Selon la formule de la fabrication suivante pour un lot de 208,56 kg soit 400.000 comprimés.

**Tab.III.1.** formule de la fabrication d'un lot de NEUROVIT®

Matière première	lot standard 208,56
• thiamine chlorhydrate	100.000 kg
• Pyridoxine chlorhydrate	100.000 kg
• PVP K90	04.000 kg
• Stéarate de magnésium	02.280 kg
• Talc	02.280 kg
• Alcool éthylique à 96%	70.000 L

- Remplir les étiquettes de pesée et les attacher sur chaque sac pesé ;
- après la pesée des matières premières, il faut mentionner dans le cahier de vie le temps de travail de la balance et on mentionné dans le registre de pesée.

**Remarque :**

Dans la préparation de NEUROVIT ® la pesée se fait seulement pour les excipients, pour les deux principes actifs B1, B6 sont réceptionnés dans des sacs spécifiques de poids 20 kg pour chaque sac.



**Fig.III.2** Salle de pesée

**III.5.2.3.Préparation de la solution de mouillage :**

Dans un fut en inox introduire:

- ✓ introduire 70 Litre d'Alcool éthylique à 96%, Incorporer progressivement 4 kg PVPK90 pour éviter l'apparition des grandes quantités liée entre eux ;
- ✓ agiter jusqu'à parfaite dissolution à l'aide d'un agitateur manuel pendant 10 minute a enfin, fermer bien fut en inox et laisser reposer toute une nuit.

**III.5.2.4.Chargement des matières dans la cuve du Colette :**

Avant de faire le changement des matières dans la cuve du Colette, il y a des opérations nécessaires:

**Le nettoyage de matériel utilisé :**

Le nettoyage de la cuve du Colette:

- Se fait par l'eau potable puis le soufflage par l'air comprimé.



- Encore un rinçage par l'eau déminéralisée enfin, on la sèche par l'air comprimé.
- On fait la même opération pour tout le matériel: spatule, Mélangeur, couteau
- On fait un titrage isométrique pour vérifier que le nettoyage est bien et ne reste aucune trace de produit précédent.

**Mode opératoire de dosage isométrique :**

Dans un erlenmeyer, on met l'échantillon qu'on a prélevé après le nettoyage de la Colette quelque soit sa quantité, après on fait le titrage par une solution 0,1N d'iode jusqu'à coloration bleu persistante.

**Observations:**

On observe la couleur bleue persistante à 1,5 ml d'iode donc il n'y a pas de traces de VITA-C ® dans la Colette.

Les agents qui travaillent dans la zone de production commencent leur travail lorsque les résultats de labo sont négatifs.

**III.5.3. Mélange à sec:**

Introduire dans le Mélangeur Granulateur Colette les poudres principes actifs :

- ✓ Thiamine chlorhydrate (100Kg) et Pyridoxine chlorhydrate (100Kg).
- ✓ Mélanger pendant 05 min à la vitesse 1 (correspond: 99 à 105 T=t/min).

**III.4.4. Mouillage et granulation :**

Mettre le Mélangeur Colette en marche en incorporant la solution de mouillage préparée:

-Mélanger pendant 10 minutes

-Vitesse mélangeur (V1 = 102 t/min)

Enclencher l'émetteur pendant 05 minutes

-Vitesse de l'émetteur (V1)



**Fig.III.3.** Mélangeur Granulateur (Colette)

### **III.5.5.Séchage :**

Étaler le granulé sur les plateaux recouverts de papier blanc sulfurisant à la chaleur et l'humidité sans trop la charger.

Laisser sécher dans l'étuve (OLSA) à une température comprise entre 40 et 45 degré C, en remuant le granulé toutes les 05 heures pour bien assurer le séchage. Le temps de séchage est de 18 h.



**Fig.III.4.** étuve à plateaux (OLSA)

### **III.5.6.Calibrage :**

Avant le calibrage des grains, on fait le nettoyage du Calibreur oscillant FREWITT par air comprimé et le nettoyage des accessoires par l'eau potable puis l'eau déminéralisée ensuite on les chauffe dans l'étuve à air chaud.

On commence le calibrage en transférant le granulé séché par 2 plateaux sur le Calibreur oscillant FRIWITT avec une ouverture de maille de 1,5 mm poursuivrez l'opération de calibrage. Temps de calibrage: 45 min.

Après le calibrage de toute la quantité du lot, on fait l'analyse d'humidité et le dosage de B1 et B6.



**Fig.III.5.** Calibreur Oscillant FRIWITT

#### **III.5.6.1.lubrification et mélange final:**

- Transférer le granulé calibré dans le Colette ; incorporer le Stéarate de magnésium et le Talc. Mélanger pendant 03 min à la vitesse V1 =102 t/min.
- Recueillir le granulé dans des fûts en inox munie de sacs en polyéthylène.
- Prélever un échantillon pour une analyse physico-chimique avant compression.

#### **III.5.6.2.Pesée du granulé :**

- Recueillir le granulé dans des fûts en inox munie de sacs en polyéthylène.
- Étiqueter les fûts
- Tracer les fûts
- Masse nette du granulé obtenu: 207 kg
- Poids ordonnancé = 208,56 kg .

### III.5.7.Compression des grains de NEUROVIT:

Le grain est comprimé sur machine rotative KILLIANRT 114/RONCHI AR18 Équipée de 18 paires de poinçons avec un diamètre 12 mm plat au poids moyen de 520 mg.

Bien sûr on règle la force de compression, l'uniformité du poids et la dureté.

- Le contrôle physique est effectué après la compression, vérifier par les prélèvements régulières au cours de la compression et relever sur la carte de contrôle.
- Recueillir les comprimés dans des futs en inox munis des sacs en polyéthylène.
- Etiqueter des futs
- Prélèvement pour l'uniformité des titres
- Tracer des futs
- Masse nette des comprimés : 203 ,00kg



**Fig.III.6** Machine de compression

### **III.5.8. Conditionnement du NEUROVIT® :**

#### **III.5.8.1. Conditionnement primaire :**

Le conditionnement primaire est réalisé sur machine semi-automatique de type dans :

- 01 pilulier en verre ambré de 25 ml
- Bouchons type SNAP-CAP (SC 30)
  - Vérifier le vide de ligne et remplir la fiche correspondante.
  - Vérifier la conformité des matériaux de conditionnement.
  - Vérifier :
    - ✓ L'aspect du conditionnement
    - ✓ Le marquage de n° de lot
    - ✓ Date d'expiration

#### **III.5.8.2. Conditionnement secondaire :**

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

- 01 prospectus
- 01 pilulier de 20 comprimés chacun
- 01 vignette

Vérifier :

- L'aspect de conditionnement
- La conformité de la vignette (40\* 20)[13].

**Tab.III.2.** Schéma général de fabrication du NEUROVITE®

Chronologie des opérations	étapes	Contrôle en cours
<pre> graph TD     A[Mélange de la phase interne] --&gt; B[Granulation]     A --&gt; C[Préparation de solution liante]     B --&gt; D[Séchage du grain]     D --&gt; E[Calibrage du grain]     E --&gt; F[Lubrification]     F --&gt; G[Répartition en unité de prise]     G --&gt; H[Conditionnement primaire]     H --&gt; I[Conditionnement secondaire]                     </pre>	0	-Matériel, pesée, nettoyage et préparation
Granulation	I	-Viscosité
Séchage du grain	II	- Dureté - vitesse
Calibrage du grain	III	-Durée, mesure de l'humidité résiduelle
Lubrification	IV	- Aspect
Répartition en unité de prise	V	-Duré, vitesse, écoulement
Conditionnement primaire	VI	-Contrôle masse moyenne, contrôle
Conditionnement secondaire		masse individuelle

Phase interne : chlorhydrate de thiamine, chlorhydrate de pyridoxine

Solution liante : PVPK90- Alcool 96°

n.q.a : Niveau de qualité acceptable

Phase externe : stéarate de Mg- talc.

### **III.6. Procédure de fabrication de VITA-C®:**

#### **III.6.1 Matériel :**

On utilise le même matériel de la fabrication de NEUROVIT® sauf :

-les poinçons de 12mm de diamètre, légèrement bombés

Nous avons suivi la méthode de fabrication sur un lot qui porte le N° 376

Date de fabrication : Mars 2019

Date de péremption : Mars 2021

Le principe de préparation de la VITA-C® consiste à :

- Préparation d'un granulé par voie sèche
- Compression

#### **III.6.2. Préparations du granulé de VITA - C® :**

##### **III.6.2.1.Pesée des matières premières :**

On prend les mêmes précautions de la pesée de matières premières de NEUROVIT®

La pesée effectuée pour la VITA-C ® pour un lot de 233 kg soit 40172 comprimés est comme suit :

**Tab III.3** : Formule de fabrication d'un lot de VITA-C®

Matières premières	Lot standard 208,58 kg
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acide ascorbique</li> </ul>	200.000 kg
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cellulose micro cristalline (Avicel PH 101)</li> </ul>	11.380 kg
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stéarate de magnésium</li> </ul>	1.620

**III.6.2.2.Chargement des matières premières dans la cuve du collette :**

Avant de faire le chargement des matières dans la cuve du collette, il faut utiliser les mêmes opérations de nettoyage du matériel (cuve de collette, pastille, mélangeur, couteau,...), puis on prend un échantillon d'eau de rinçage dans un bécher pour faire les analyses dans le laboratoire.

**III.6.3. Mélange à sec :**

- ✓ Introduire dans le mélangeur granulateur Colette l'ensemble des poudres :
  - Acide ascorbique enrobé a 90%
  - Avicel PH 101
  - Stéarate de magnésium
- ✓ Mélanger pendant 05 min a la vitesse 1
- ✓ Recueillir le mélange dans les futs en inox de sacs en polyéthylène
- ✓ Prélever un échantillon pour analyse physico-chimique avant compression.

- **Pesée de mélange :**

Procéder de la même façon que pour le NEUROVIT®



### III.6.4.Compression des grains de Vita-C® :

Le mélange est comprimé sur machine rotative RONCHI AR18 équipée de 18 poinçons, diamètre 12mm, r= 22mm bombé, au poids moyen de 580 mg. Le reste des étapes est similaire à celle du NEUROVIT®.

### III.6.5.Conditionnement de VITA-C® :

On utilise le même conditionnement primaire et secondaire de NEUROVIT® pour la VITA-C®.

**Tab.III.4** : schéma de fabrication de VITA-C®

Chronologie des opérations	Étapes	Contrôle en cours
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 5px;">Mélange du grain avec la phase externe</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 5px;">Répartition en unité de prise par compression</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 5px;">Conditionnement primaire</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;">Conditionnement secondaire</div>	<p>0</p> <p>I</p> <p>II</p> <p>III</p>	<p>-Matériel, pesée, nettoyage et préparation</p> <p>-Durée, vitesse, écoulement -contrôle masse moyenne -contrôle masse individuelle</p> <p>-conformité n.q.a</p> <p>-conformité n.q.a</p>

Mélange des grains avec les excipients externe : acide ascorbique enrobé à 90°C ;

Avicel PH101- stéarate de magnésium.

n.q.a : niveau de qualité acceptable.

### **III.7. Conclusion :**

La fabrication de ces deux médicaments est donc un enchaînement d'étapes qui permettent la transformation des matières premières en médicaments puis leur conditionnement à leur sortie de l'usine. Ces étapes sont étroitement surveillées afin d'éviter tout dysfonctionnement et surtout tout médicament défectueux, car ils pourraient être un danger s'ils étaient commercialisés. Les deux médicaments sont fabriqués par deux technologies de granulation différentes, cela est dû à la nature et aux caractéristiques de chaque principe actif.

**CHAPITRE IV: Méthode de contrôle et  
caractérisation de la  
NEUROVIT® et VITA-C®**

#### **IV.1. Introduction :**

Dans l'unité SAIDAL d'Annaba, l'analyse joue un rôle important. Elle a pour but de caractériser et contrôler les matières premières, produits semi-fini, afin d'assurer les bonnes conditions de travail du processus, ainsi que la qualité exigée du produit fini.

Il existe plusieurs méthodes d'analyse : chimique et physico-chimique effectués dans des :

**Laboratoire physico-chimique** : où se fait le contrôle de l'aspect physique des comprimés. En cours de la fabrication, les paramètres étudiés sont :

- poids chaque 15 minute pendant toute la durée de compression).
- uniformité de masse (chaque 1heure a toute la durée de compression).
- Dimension (épaisseur, diamètre), (chaque 30 min)
- Dureté (chaque 30 min pendant toute la durée de compression
- friabilité (chaque 30 minute pendant toute la durée de compression).
- Désagrégation (délitement), (au démarrage de la compression).

Remarque : Le test de délitement effectué pour une seule fois au début de la compression, mais si la compression dure jusqu'à le jour suivant, un autre test est obligatoire.

**Laboratoire de qualité** : réalise les analyses chimiques sur le produit semi-ouvré (PSO) et sur les comprimés après compression (une seule fois sur chaque lot à la fin de compression), les analyses effectuées sont :

- Détermination du titre (dosage des grains).
- Détermination du titre (dosage des comprimés).
- Perte à la dessiccation (taux d'humidité) lors de la granulation par voie humide.
- Poids
- Uniformité de masse
- Friabilité.
- Désagrégation (délitement)

## **IV.2. Analyse chimique des matières premières :**

### **IV.2.1. Identification et dosage des principes actifs de NEUROVIT® par HPLC :**

#### **IV.2.1.1. Principe de la chromatographie à haute performance :**

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinités des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chaque phase.

Au départ, le mélange est déposé en une couche mince au sommet d'une colonne où s'entasse la phase stationnaire sous forme de particules de petite taille. L'échantillon à analyser est poussé par un débit élevé de la phase mobile, ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système.

A l'extrémité de la colonne, la phase mobile traverse un dispositif de détection qui permet de déceler la présence des composés dans la phase mobile et de tracer un chromatogramme (évolution des pics à une longueur d'onde donnée en fonction du temps).

#### **IV.2.1.2. Identification des principes actifs :**

L'identification des principes actifs (Vitamine B1 et Vitamine B6) dans le produit fini NEUROVIT® comprimé à 250 mg est réalisée par chromatographie en phase liquide. Celui du chlorhydrate de thiamine dans la solution échantillon correspond à celui du chlorhydrate de thiamine dans la solution standard.

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

#### **IV.2.1.3. Dosage des principes actifs :**

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

**Réactifs :**

- Triméthylamine R
- Acide sulfurique R

**Appareillage :**

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

**Préparation des solutions :**

**Acide sulfurique 1N** : dissolvé 28 ml d'acide sulfurique R dans l'eau R et compléter à 100 ml avec le même solvant.

**IV.2.1.4.Mode opératoire :**

**Solution témoin :**

- 250 mg chlorhydrate de thiamines B1
- 250 mg de chlorhydrate de pyridoxine B6

Dans 100 ml d'eau.

Prélever 1,5 ml de chaque solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec l'eau distillé.

**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 70 ml d'eau distillée, bien agiter puis compléter au volume avec le même solvant.
- Filtrer la solution sur le papier filtre, 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 l'eau distillée.

Le dosage a été déterminé par la formule suivante :

$$T = \frac{S_{ech}}{S_{st}} \times \frac{PE_{st}}{PE_{ech}} \times \frac{MM}{D} \times t \dots(1)$$

Dans laquelle :

$S_{ech}$  : 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'essais de solution standard

$MM$  : poids moyen de 10 comprimés.

$D$  : dose théorique.

$T$  : titre de matière première (mg/cl)

**Norme :**

Teneur en B1 et en B6 : 235-265 mg/Cp.

**IV.2.2. pH de la solution B1 :**

On dissout 0,25 g de chlorhydrate de thiamine dans l'eau et on complète à 10 ml avec le même solvant (solution S), on mesure le pH à l'aide d'un pH-mètre.

Le pH de la solution S devra être compris entre 2,7 et 3,3.

**IV.2.3. pH de la solution de B6 :**

On dissout 2,50 g de chlorhydrate de pyridoxine dans l'eau et on complète à 50 ml avec le même solvant (solution S).

Le pH de la solution S devra être compris entre [2,3- 3,5].

#### **IV.2.4. Analyse de l'acide ascorbique (VITA-C ®) :**

##### **IV.2.4.1. Identification chimique des constituants de l'acide ascorbique :**

A 1 ml de la solution S qui est indiquée dans le pH, ajoutez 0,2 ml d'acide nitrique dilué R et 0,2 ml de solution de nitrate d'argent R2, il se forme un précipité gris, ce qui permet d'identifier l'acide ascorbique.

- **Amidon de maïs :**

Dissolvez 1 g d'acide ascorbique à 90% dans 50 ml d'eau. Ajoutez quelque gouttes d'iode 0,1 N, il se développe une coloration bleu foncée.

- **Lactose :**

Dissolvez 1 g d'acide ascorbique à 90% dans 10 ml d'eau. Ajoutez 2 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 N et trois gouttes de solution de sulfate de cuivre. La solution devient bleue. Chauffez à ébullition, il se forme un précipité rouge.

##### **IV.2.5. pH de la solution acide ascorbique :**

Dissolvez 1,0 g d'acide ascorbique dans l'eau exempte de carbone R et compléter à 20 ml avec le même solvant (solution S).

Le pH de la solution devra être compris entre [2,4- 2,8].

#### **IV.3. Analyse physico-chimique des produits finis :**

##### **IV.3.1. Test de la dissolution :**

###### **IV.3.1.1.Principe :**

La dissolution est le processus physico-chimique par lequel un soluté est dissout dans un solvant pour former un mélange homogène appelé solution. Formellement, la dissolution est définie comme le mélange de deux phases avec formation d'une nouvelle phase homogène.



#### **IV.3.1.2.Mécanisme de la dissolution :**

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) [12].

#### **IV.3.1.3.Mode opératoire :**

- Verser 900 ml de l'eau distillée au milieu de dissolution
- Régler la vitesse d'agitation a 50 trs/min.
- Fixer la température a  $37 \pm 0.5$  °C
- Méthode de dosage utilisé HPLC

Limite d'acceptation  $\geq 75$  % au bout de 45 min.

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

#### **Préparation des échantillons :**

- Peser individuellement 06 comprimés et établir leur poids moyen ;
- Dans chaque vase rempli avec 900 ml de milieu de dissolution chauffé préalablement à  $37 \pm 0,5$  °C ;
- Introduire un comprimé de 250 mg/ 250mg du produit NEUROVIT, dans chaque vase ;
- Après 45 min d'agitation, prélever 10 ml et filtrer a travers des filtres de  $0,45\mu\text{m}$ .

#### **IV.3.1.4. Appareillage :**

L'élément agitateur dans cet appareil est une palette constituée d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme.

La détermination du pourcentage du principe actif libéré a été réalisée par HPLC fixons les paramètres suivants :

- Longueur d'onde 280 nm
- Nature de la colonne : C18 (250mm, 4,6mm, 5 $\mu$ )
- Débit 1ml/min
- Température de la colonne : 30°C
- Volume injecté : 2 $\mu$ l
- Phase mobile : 0,15 ml de triméthylamine dans un litre d'eau distillée, ajuster le pH à 2,7 avec l'acide sulfurique 1N.

Le pourcentage du principe actif libéré est donné par la relation suivante :

$$X(\%) = \frac{A_{ech}}{A_e} \times \frac{P_{et}}{P_{ech}} \times MM \times 100 \quad (2)$$

Telle que :

$A_{ech}$  : aire de l'échantillon

$A_e$  : aire de l'étalon

$P_e$  : prise d'essais d'échantillon

$P_{std}$  : prise d'essais de l'étalon

MM : poids moyen



**Fig.IV.1.** Appareil de dissolution (dissolutest)

#### **IV.4. Analyse physico-chimique des matières premières :**

##### **IV.4.1. Détermination de point de fusion :**

Méthode de la fusion instantanée :

Le point de fusion instantané est donné par l'expression :

$$T = \frac{(T_1+T_2)}{2} \quad (3)$$

D'où :  $T_1$  : la première température relevée

$T_2$  : la seconde dans les conditions fixées.

#### **IV.4.1.1.Mode opératoire :**

L'appareil utilisé est le banc kofler.

L'appareillage est constitué par un bloc de métal inattaquable (par exemple le laiton) un bon conducteur de la chaleur, dont la face supérieure plane est soigneusement polie. Le bloc est chauffé uniformément dans toute sa masse à l'aide d'une micro-rampe à gaz ou d'un dispositif électrique permettant d'un réglage très précis de la température. Le bloc comporte une cavité cylindrique de diamètre suffisant pour contenir un thermomètre qui doit être inséré à la même hauteur pendant l'étalonnage de l'appareil et la détermination du point de fusion.

Pour déterminer un point de fusion, on projette le long du bloc chauffé de petites quantités de substance à étudier. Notons la température  $T_1$  à laquelle le produit fond instantanément. Arrêtons le chauffage pendant le refroidissement, on projette régulièrement quelques particules de substance en nettoyant la surface après chaque essai. Notons la température  $T_2$  à laquelle la substance cesse de fondre instantanément dès son contact avec le métal.

Point de fusion théorique des vitamines :

- Pour la thiamine  $\approx 260$  °C
- Pour la pyridoxine  $\approx 205$  °C
- Pour l'acide ascorbique  $\approx 109$ °C

#### **IV.4.2.Test de solubilité :**

Les tests de solubilité sont réalisés pour les produits (principe actif) dans les solvants suivants : l'eau distillée, l'éthanol, chloroforme et éther. En pratique,

on prend 1 g de chaque produit dans 1 ml de ces solvants et on complète progressivement jusqu'à la dissolution complète. La valeur qui est indiquée permet de qualifier le type de solubilité.

#### **IV.5. Analyse physico-chimique des grains de NEUROVIT® :**

##### **IV.5.1 Taux d'humidité :**

- **But :**

C'est le contrôle du taux d'humidité résiduel du granulé ; il est déterminé à l'aide d'un dessiccateur infrarouge.

Le taux d'humidité résiduel de granulé (Lubrifié) c'est-à-dire la quantité d'eau qui se trouve dans les grains lubrifié après la 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.

- **Mode opératoire :**

Avant la pesée :

Après mise en chambre dans l'analyseur d'humidité, il faut compter au moins une demi-heure avant de démarrer l'analyse.

Préparation du lieu de l'analyse :

- Vérifier que le local soit propre ;
- Vérifier que l'analyseur fonctionne.

Utilisation du dessiccateur :

- Ouvrir la chambre à échantillon et peser le verre de montre puis tarer pour éliminer son poids
- Répartir l'échantillon à analyser (10gdegrainB1+B6+solution liante)
- Fermer la chambre à échantillon

- On programme : le temps (15 min), la température finale (105°C), la date et l'heure.
- Après un délai de 2 secondes l'entête du procès-verbal est imprimé.
- La perte d'humidité est affichée.
- L'opération s'achève automatiquement.
- Le taux d'humidité doit être compris entre [2-3].

**Aspect :**

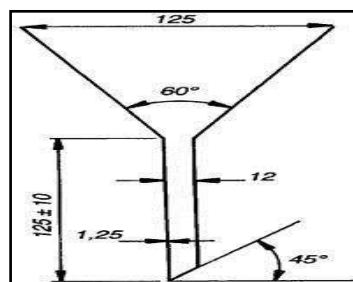
Le grain doit être blanc ; cette analyse se fait visuellement.

**IV.5.2 Ecoulement :**

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer dans des conditions définies, l'aptitude des solides diverses (poudres, granulés,...) à s'écouler verticalement.

**IV.5.2.1.Appareillage :**

Il s'agit d'un entonnoir normalisé selon les propriétés d'écoulement du produit à examiner, des entonnoirs avec et sans tige, d'angle et des diamètres d'orifice différent sont utilisés (Fig.III.2). L'entonnoir est maintenu verticalement par un dispositif approprié, l'ensemble doit être protégé des vibrations :



**Fig.IV.2 :** entonnoir normalisé

#### **IV.5.2.2. Mode opératoire :**

Dans l'entonnoir sec dont l'orifice d'écoulement a été préalablement obturé à l'aide d'un moyen approprié, introduisez sans tasser une prise d'essai pesée avec une précision de 0,5%. La quantité de l'échantillon dépend de son volume apparent et de l'appareil utilisé.

Libérez l'orifice de l'entonnoir et mesurez le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon, effectuez trois déterminations.

Le temps ne doit pas être supérieur à 10 s.

#### **IV.5.2.3. Expression des résultats :**

L'aptitude à l'écoulement est exprimée en seconde, par rapport à 100 g d'échantillon. Les résultats dépendent des conditions de conservation du produit à examiner. Le résultat peut être exprimé par :

- La moyenne de ces déterminations à condition qu'aucune des valeurs individuelles ne s'écarte de plus de 10 % de la valeur moyenne.
- Les deux valeurs extrêmes, si les valeurs individuelles s'écartent de plus de 10 % de la valeur moyenne.
- Sous forme de graphique (masse en fonction du temps et d'écoulement)
- Temps infini si la totalité de l'échantillon ne s'écoule pas.

#### **IV.5.3 Répartition granulométrique :**

Le but de cet essai est de déterminer le taux des poudres les plus fines [15].

##### **IV.5.3.1. Mode opératoire :**

- Peser chaque tamis vide (on a 6 tamis+ un récepteur) (T1, T2.....T7)
- peser 100 g de NEUROVIT en poudre.
- verser la totalité de l'échantillon dans l'Analysette 3.
- Régler le temps à 10 min
- type de vibration : intervalle
- Amplitude : 4,5 secondes

- Démarrage de la machine.
- Après 10 min peser les tamis (T1, T2,...T7).



**Fig.IV. 3.** Appareil d'analyse de la granulométrie

#### **IV.6. Analyse physico-chimique des comprimés de NEUROVIT<sup>®</sup> :**

##### **IV.6.1. Tests sur les comprimés de NEUROVIT<sup>®</sup> :**

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés sur les échantillons. On vérifie que ni le poids ni la dureté et ni la friabilité ne varient.

##### **IV.6.1.1. Contrôle de la dureté :**

On peut tout simplement vérifier que les comprimés se cassent bien entre les doigts mais il est préférable d'utiliser un Duromètre.

- **Mode opératoire :**

Préparation du lieu de l'analyse :

- Vérifier que le local soit propre
- Vérifier que le duromètre fonctionne ;

- **Utilisation de duromètre :**
- Sélectionner le nombre de comprimés destiné pour l'analyse (on prend 10 comprimés) ;
- Introduire les comprimés au niveau de cellules de charge et o le programme a 10 comprimés.
- Le duromètre mesure la dureté maximum, minimum et moyenne des comprimés dans ce cas on prend simplement la moyenne.
- la dureté des comprimés de Neurovit® doit être dans l'intervalle [8 à 10 KP].



**Fig.IV.4.** Duromètre

#### **IV.6.1.2. Contrôle de la dimension (l'épaisseur, diamètre) :**

On vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide de duromètre.

L'épaisseur doit être comprise entre 3,4 et 4 mm.

#### **IV.6.1.3. Contrôle du poids :**

On vérifie le poids d'un échantillon qui est effectué sur 10 comprimés toutes les 15 min pendant la durée de compression à l'aide d'une balance.

Poids moyen des comprimés de NEUROVIT® :

$520 \pm 5\%$ ; ( $494mg \leq PM \leq 546mg$ ).



#### IV.6.1.4. Contrôle de l'uniformité de masse :

Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage [15].

**Tab.IV.1.** Ecartes limites de la masse moyenne

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés	$\leq 80\text{mg}$	10
	$> 80\text{mg et } < 250\text{mg}$	7,5
	$\geq 250\text{ mg}$	5

Au moins 18 comprimés doivent avoir un poids individuel dans l'intervalle suivant :

$$494\text{mg} \leq PU \leq 546 (520 - 5\% \leq PU \leq 520 + 5\%)$$

#### IV.6.1.5. Contrôle de 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 où présente des signes d'abrasion ou rupture sous l'effet de chocs mécanique.

- **Appareillage :**

On utilise un tambour rotatif d'un diamètre intérieur de 283 mm à 291 mm et d'une hauteur de 36 mm à 40 mm. Constitués d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas l'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible et chaque rotation, les comprimés

sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure selon une trajectoire curviligne de rayon intérieur compris entre 75,5 mm et 85,5 mm.

Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est  $25 \pm 1$  tour/min.

Par conséquent, à chaque rotation les comprimés roulent, glissent et tombent sur la paroi les uns sur les autres.

Normes : la friabilité doit être inférieure ou égale 1%.

- **Mode opératoire :**

-peser 10 comprimés et noter le poids P1 puis mettre dans le friabilimètre à raison de 45 T/min pendant 4 min.

-récupérer les 10 comprimés, peser une deuxième fois le poids P2

-Déterminer la friabilité par la formule :

$$F = \frac{P1-P2}{P1} \times 100 \quad (4)$$

Norme pour le NEUROVIT®  $\leq 1\%$ .



**Fig.IV.5.** Friabilimètre

#### **IV.6.1.6. Contrôle de délitement :**

La partie principale de l'appareil est constituée par :

- un ensemble rigide supportant 6 tubes cylindriques en verre, chaque tube a une longueur et diamètre bien déterminé.
- chacun de ces tubes est pourvu d'un disque cylindrique en matière plastique transparente.
- les trous sont équidistants du centre de la plaque également espacés entre eux.
- une tige métallique verticale située à la périphérie qui permet de relier cet assemblage et à assurer un mouvement vertical alternatif et régulier dont l'amplitude est comprise entre 50 à 60 mm.
- le nombre de déplacements complets, montée et descente est 28 à 32 par minute.
- l'appareil est placé de préférence dans un vase à précipiter d'un litre ou dans tout autre récipient convenable, le volume du liquide à verser dans le récipient est tel que le tamis est situé en position haute au moins 25 mm de fond.
- Un dispositif adéquat maintient la température de l'ensemble entre 36°C et 38°C.



**Fig.IV.6.** Appareil de délitement

- **Mode opératoire :**

- Surveiller la température à 37°C et mettre 6 comprimés dans les colonnes .recouvrir les comprimés avec des pastilles pour mettre en marche le déliteur jusqu'à désagrégation complète.
- Noter le temps de désagrégation
- Norme pour le NEUROVIT® le temps de désagrégation  $\leq 30 \text{ min}$ .

**Tab.IV.2.** Normes admises pour le NEUROVIT®

Teste	Dureté (Kp)	Dimension (mm)	Poids moyen (mg)	Uniformité de masse (mg)	Friabilité %	Délitement (min)
norme	8-10	3,4-4	520±5%	520±10%	≤ 1	≤ 30

#### **IV.7. Analyse physico-chimique des comprimés de VITA-C® :**

##### **IV.7.1. Analyse par chromatographie par couche mince de VITA-C® :**

###### **IV.7.1.1. Principe de CCM :**

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire constituée d'un matériau approprié est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque) de verre, métal ou de plastique.

Les solutions d'analyse sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'absorption, de partage, d'échange d'ion ou sur une combinaison de ces mécanismes et elle s'effectue par migration (développement) de solutés (solution d'analyse) à travers la couche mince (phase stationnaire) dans un solvant ou un mélange de solvant appropriée (phase mobile).

###### **IV.7.1.2. Objectif de l'analyse :**

Pour l'acide ascorbique l'objectif est de comparer le Rf de vitamine C synthétique à celle naturelle extraite de différents jus.

- phase stationnaire : Gel de SiO<sub>2</sub> avec indicateur fluorescent.
- phase mobile : l'eau
- indicateur fluorescent : lampe UV 254 nm.

Trois échantillons sont étudiés simultanément :

E1 : solution préparée comme suit :

-prélever une quantité de poudre au moins équivalent à 1 g de principe actif de VITA-C® c'est-à-dire d'acide ascorbique. La dissoudre dans 10 ml d'eau distillée (première tâche).

E2 : Goutte de jus de citron (deuxième tâche)

E3 : goutte de jus d'orange (troisième tâche)

#### IV.7.2. Test sur les comprimés de VITA-C® :

Les tests effectués sur les comprimés sont les mêmes que ceux de la NEUROVIT®, toute fois les normes sont différentes.

**Tab.IV.3** Normes admises pour la VITA-C® :

Teste	Dureté (Kp)	Dimension (mm)	Poids moyen (mg)	Uniformité de masse (mg)	Friabilité %	Délitement (min)
Norme	5-7	4,4	580±2,5%	580±5% [551-609]	≤ 1	≤ 15

#### IV.8.Conclusion :

L'assurance de qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des matières premières (principes actifs et excipients), la mise en application des B.P.F dans toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages [16].

Dans ce chapitre, nous nous sommes rendu compte que, malgré la différence de fabrication des médicaments, ils ont les mêmes méthodes de contrôle, sauf que Vita-C® ne contient pas de contrôle de taux d'humidité parce qu'il est fabriqué par la granulation sèche donc elle n'est pas passée par l'étape de mouillage.

## **CHAPITRE V : Résultats et discussions**

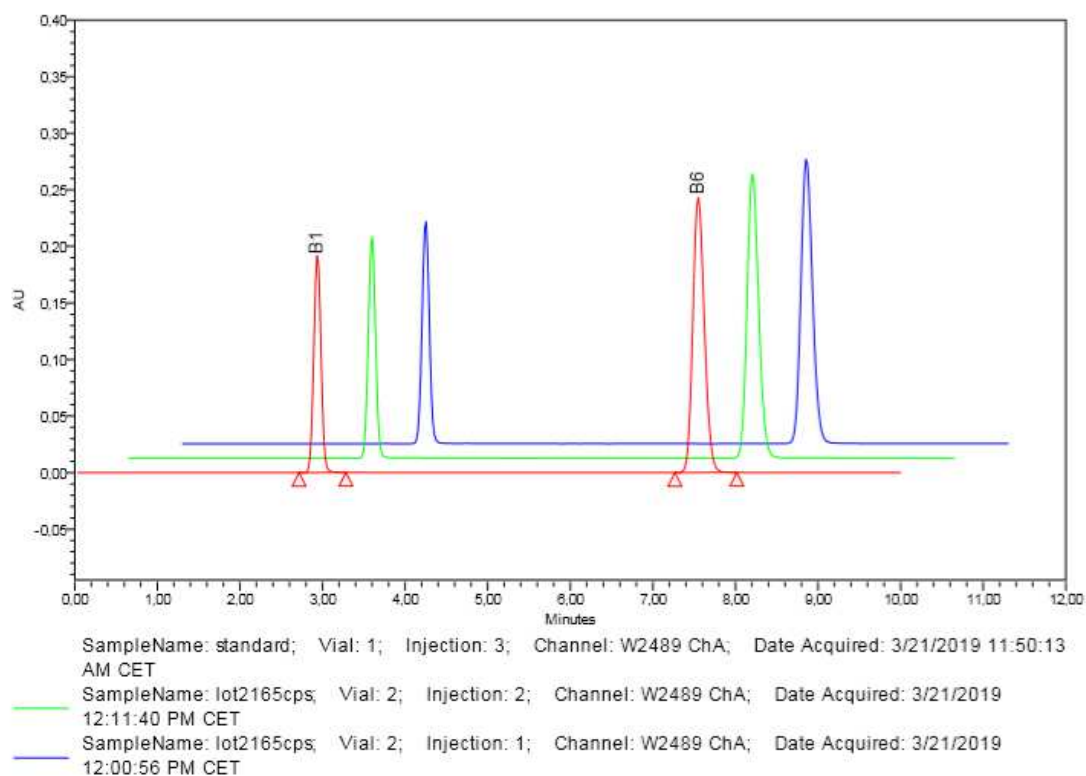
### V.1. Introduction :

Cette partie renferme les résultats des différentes analyses qui ont été effectuées dans le but de vérifier la conformité des comprimés fabriqués.

Les résultats acquis à partir des différentes analyses chimiques et physico-chimiques pratiquées du NEUROVIT® et de la VITA-C® sont récapitulés et discutés dans ce qui suit :

## V. 2. Résultats d'analyse de NEUROVIT® et VITA-C® :

### V. 2.1. Dosage des principes actifs de NEUROVIT® par HPLC:



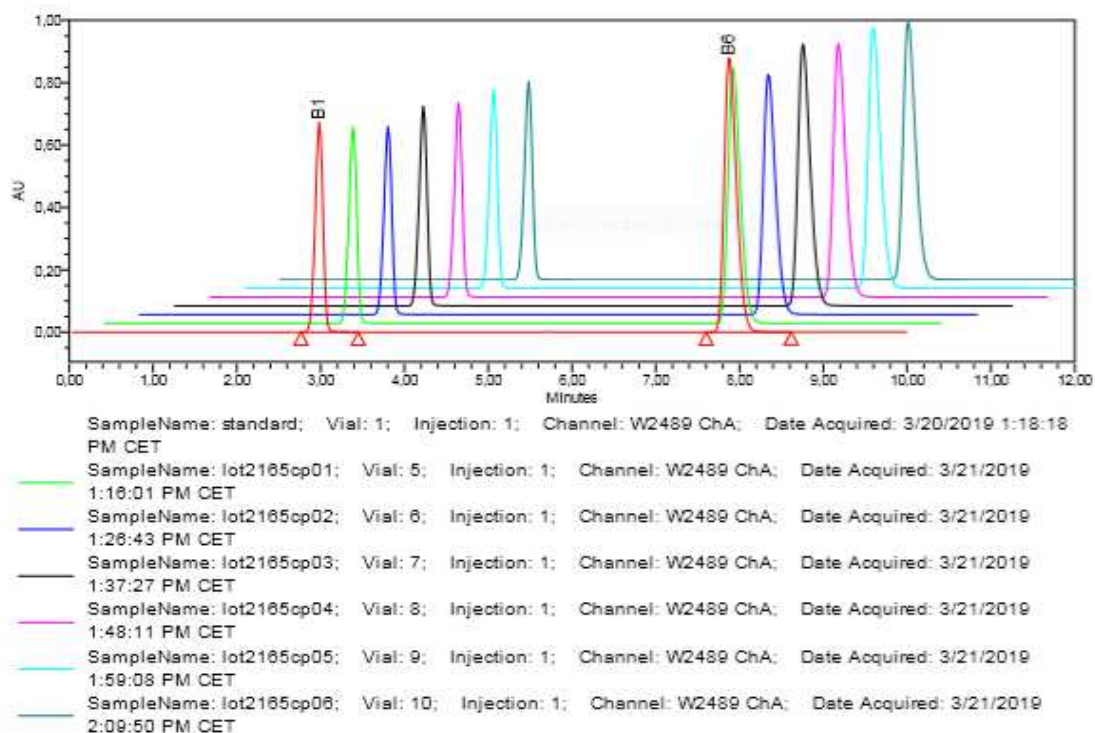
**Fig.V.1.**Résultats de dosage de NEUROVIT®

Les résultats mentionnés dans le tableau (V.1) sont calculés par la formule (1)

**Tab.V.1.** Résultats dosage de NEUROVIT® :

Echantillon	Surfaces		Résultats	
	B1	B6	B1	B6
1	1176191	2368337	129220.000	129221.040
2	1199585	2445712	253.442	256.621
Témoin	1196499	2441141	252.790	256.141

**V.2.2. Test de dissolutions de NEUROVIT® :**



**Fig.V.2**Résultats de dissolution de NEUROVIT®

Les résultats mentionnés dans le tableau (V.2) sont calculés par la formule (2)



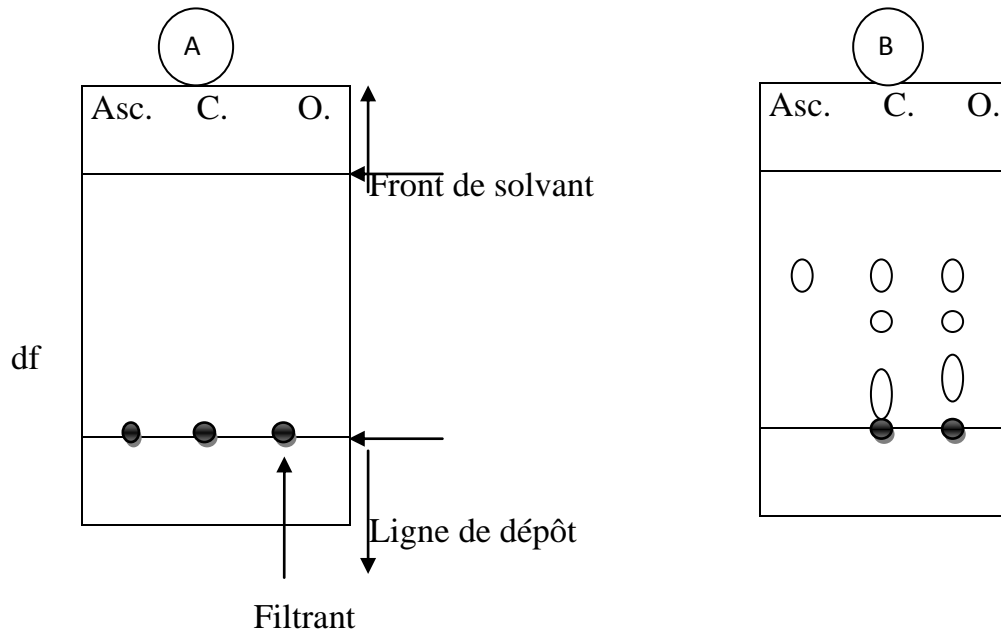
**Tab.V.2.** Résultats de test de dissolution de NEUROVIT® :

Echantillons	Surfaces		Résultats	
	B1	B6	B1	B6
1	4193741	8425767	96.986	94.746
2	3973437	7894877	89.592	86.555
3	4270895	8654516	96.188	94.775
4	4144736	8366270	97.128	95.329
5	4254972	8631927	95.248	93.954
Témoin	4222937	8541242	96.601	95.003

**V.2.3. Résultats d'analyse par CCM :**

- **Vitamine C :**

Le chromatogramme est obtenu à partir d'un dépôt de 3 échantillons : jus citron, jus d'orange et acide ascorbique comme témoin. Il est schématisé dans la figure suivante :



**Fig.V.3.** Chromatogramme de la vitamine C

- a) Au dépôt
- b) Après développement et révélation

On remarque que pour chacun des deux jus il y a plus de 2 taches donc plus de 2 composés. Le 1<sup>er</sup> se déplaçant de manière similaire à celle de l'acide ascorbique, le dernier retenu fortement par la phase stationnaire et les composés intermédiaires présentent une affinité moyenne avec la phase mobile.

Pour le calcul des Rf nous avons :

- Acide ascorbique :  $d = 5.9 \text{ cm}$   
 $d_{\text{acide}} = 4.3$  donc  $Rf_{\text{acide.asco}} = 0.73$
- Jus de citron :  $d_c = 4.2 \text{ cm}$   
 $d = 5.9$  donc  $Rf_c = 0.71$
- Jus d'orange :  $d_o = 4.4 \text{ cm}$   
 $d = 5.9$  donc  $Rf_o = 0.74$
- Rf relative :  $\left| \frac{\Delta Rf_c}{\Delta Rf_{as}} \right| = 3\%$        $\left| \frac{\Delta Rf_o}{\Delta Rf_{as}} \right| = 1\%$

On remarque que les Rf des 3 composés sont légèrement différents, ce qui est dû comme le montre le chromatogramme aux dépôts à des niveaux légèrement différents ainsi qu'à la concentration variable sachant que  $d_{\text{composé}}$  est calculé par rapport au centre de la tâche et que si celle-ci est de taille différente, la distance parcourue le sera automatiquement. Par conséquent, on peut négliger ces variations et conclure que réellement la vitamine C naturelle et synthétique n'est autre que l'acide ascorbique.

### V.3. Détermination de pH de la solution :

Les valeurs obtenues pour différentes solutions étudiées sont les suivantes :

**Tab.V.3:** Résultats de pH

Solution de	pH mesuré	Norme
Chlorhydrate de thiamine	2,74	2,7-3,3
Chlorhydrate de pyridoxine	2,70	2,3-3,5
Acide ascorbique	2,76	2,4-2,8

La comparaison des valeurs mesurées avec celles des normes permises prouve leur conformité, ce qui représente déjà une forme d'identification des principes actifs.

### V.4. Détermination des points de fusion :

**Tab.V.4 :** Résultats des points de fusion :

Principe actifs	Point de fusion mesurée	Point de fusion théorique
Chlorhydrate de thiamine	207 °C	205 °C
Chlorhydrate de pyridoxine	>250 °C	260 °C
Acide ascorbique	190.5 °C	190 °C

Les valeurs des points de fusion de ces différentes substances sont légèrement différentes des valeurs théoriques probablement à cause de l'imprécision de l'appareil ( $\pm 2^\circ$ ). Pour le chlorhydrate de thiamine, on ne peut donner la valeur exacte car la limite de l'appareil est  $250^\circ\text{C}$  et l'échantillon ne fond pas toujours à cette température.

#### V.5.Détermination des tests de solubilité :

Les volumes de solvants nécessaires à la dissolution d' 1 g de chaque principe actif ont permis le calcul de solubilité.

**Tab.V.5:** Volume pour 1 g de substance

Substance \ Solvant	Eau distillée		Ethanol	
	Volume ml	Solubilité g/l	Volume ml	Solubilité g/l
Chlorhydrate de thiamine	1.7	588.23	105	9.52
Chlorhydrate de pyridoxine	5	200	101	9.9
Acide ascorbique	6	166.66	60	16.66

Pour l'éther et le chloroforme malgré l'ajout de quantités importantes de solvant à ces échantillons, ils restent insolubles.

Le tableau suivant représente un repère permettant de qualifier la solubilité.

**Tab.V.6** : Repère de solubilité.

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvant en ml/g de substance
Très soluble	Inférieur à 1
Facilement soluble	1 à 10
Soluble	10 à 30
Assez soluble	30 à 100
Peu soluble	100 à 1000
Très peu soluble	1000 à 10000
Pratiquement insoluble	Plus de 10000

La comparaison des volumes avec les valeurs tabulées dans ce repère de solubilité permet de déduire les faits suivants qui sont tous conformes aux prédictions théoriques de solubilité.

**Tab.V.7**: Résultats de solubilité.

Solvant / Principe actif	Eau distillée	Ethanol	Ether	chloroforme
Chlorhydrate de thiamine	Facilement Soluble	Peu Soluble	Insoluble	Insoluble
Chlorhydrate de pyridoxine	Facilement Soluble	Peu Soluble	Insoluble	Insoluble
Acide ascorbique	Facilement Soluble	Peu Soluble	Insoluble	Insoluble

**V.6. Résultats des tests sur grain de NEUROVIT® :**

**V.6.1. Perte à la dessiccation :**

Le taux d'humidité mesuré est évalué à 2,2 % c'est-à-dire inférieur à 3 - 4 % qui est le max admis. Donc c'est un très bon résultat, conforme à la norme.

- **Aspect :**

Le grain obtenu : blanc donc il est conforme.

- **Écoulement :**

Les résultats d'écoulement sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tab.V.8 : Résultats du temps d'écoulement**

N° test	N°1	N°2	N°3
Temps	8,38	8,26	8,23

On a temps moyen :  $\frac{\Sigma temps}{3} = 8; 29 \text{ sec}$

On conclut d'après le résultat que le temps d'écoulement de ce lot se trouve dans la norme exigée ( $\leq 10 \text{ sec}$ )

**V.6.2. Répartition granulométrique :**

- **calculs :**

% derefus =  $C_n = P'_n - P_n$  (n= 1....7)

% de refus cumulé =  $C'_n = C_n + C_{n+1}$  (n = 1....6)

Taux des poudres les plus fines = C7

$C_n$  : % de refus

$C'_n$  : % de refus cumulé

$P_n$ : poids du tamis vide

$P'_n$  : poids du tamis plein

n : nombre des tamis

**Tab.V.9:** Pourcentage du refus et de refus cumulé

N°	Ouverture de maille (mm)	P <sub>n</sub> (g)	P' <sub>n</sub> (g)	%de refus	% de refus cumulé
1	2	676	676	00,00	00,00
2	0,8	553	576	23	23
3	0,5	516	536	20	43
4	0,315	581,6	492	10,5	53,5
5	0,2	565	473	8	61,5
6	0,125	421	426,5	5,5	67
Récepteur	-	415,5	448	32,5	99,5

Le taux des poudres les plus fines est égal à 32,5 % ; résultat qui n'est pas conforme aux normes (< 20 %), il faut donc vérifier la machine de calibrage et régler la machine de compression pour cette valeur.

### V.7. Résultats des tests sur les comprimés :

#### V.7.1. dureté :

- pour Neurovit<sup>®</sup> :

**TabV.10:** Dureté des comprimés

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureté (kp)	7.10	8.33	8.77	8.47	7.10	7.06	6.87	8.13	6.90	7.90

Les duretés de quelques essais ne sont pas conformes aux normes (8 à 10 kp), donc il faut procéder au réglage nécessaire au niveau de la compresseuse.

La dureté moyenne caractéristique du lot est déterminée par :

$$D_{\text{moy}} = \frac{\sum D_i}{10} = 7.66 \text{ kp}$$

- **Pour la Vita-C® :**

**Tab.V.11:** Dureté des comprimés.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureté (kp)	6.94	6.10	6.13	6.56	4.31	6.60	6.03	7.00	7.00	6.59

La dureté de chacun des comprimés est conforme aux normes (5 – 7kp) sauf l'essai 5.

La valeur reportée sur le lot est :

$$D_{\text{moy}} = \frac{\sum D_i}{10} = 6.33 \text{ kp}$$

#### **V.7.2. Dimension (Diamètre et épaisseur) :**

- **Pour Neurovit® :**

**Tab.V.12 :** L'épaisseur et le diamètre.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Epaisseur (mm)	3.69	3.65	3.62	3.70	3.70	3.69	3.70	3.65	3.65	3.65
Diamètre (mm)	12.2	12.2	12.1	12.1	12.2	12.1	12.1	12.2	12.1	12.2

Ces résultats nous permettent de conclure que ces comprimés ont des dimensions conformes aux normes et cela conduit à un conditionnement de bonne qualité.

$$E_{\text{moy}} = \frac{\sum_{i=1}^{10} E_i}{10} \Rightarrow E_{\text{moy}} = 3.67 \text{ mm}$$



$$d_{\text{moy}} = \frac{\sum_{i=1}^{10} d_i}{10} \Rightarrow d_{\text{moy}} = 12.15 \text{ mm}$$

- **Pour la Vita C® :**

**Tab.V.13** : L'épaisseur et le diamètre

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Epaisseur (mm)	4.02	4.01	4.02	4.02	4.25	4.06	4.04	4.03	4.15	4.09
Diamètre (mm)	11.9	12.0	11.89	11.85	11.92	11.03	11.78	11.82	12.01	12.01

Ces résultats nous permettant de conclure que ces comprimés ont des dimensions qui ne sont pas conformes aux normes ( $\approx 4,4$ ). Ceci doit être pris en considération pour résoudre le problème pendant le procédé de fabrication au niveau adéquat (comprimeuse).

$$E_{\text{moy}} = 4.1 \text{ mm} \quad \text{et} \quad d_{\text{moy}} = 11.82 \text{ mm}$$

### V.7.3. Poids des comprimés :

- **Pour Neurovit® :**

**Tab.V.14** : Poids des comprimés.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Poids (mg)	520	520	520	510	520	520	520	510	520	520

Les poids de tous les comprimés sont conformes aux normes.

$$494 \leq \text{PM} \leq 546 \text{ mg}$$

Et la valeur moyenne :  $P_{\text{moy}} = 518 \text{ mg}$

- **Pour Vita-C® :**

**Tab.V.15 :** Poids des comprimés.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Poids (mg)	570	570	570	570	570	570	570	570	580	570

Les poids pour chaque essai sont conformes aux normes.

$$565,5 \leq PM \leq 594.5 \text{ mg}$$

Et la valeur moyenne :  $P_{\text{moy}} = 571 \text{ mg}$

#### V.7.4. Uniformité de la masse :

- **Pour Neurovit® :**

**Tab.V.16:** Uniformité de la masse.

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P (mg)	510	520	510	510	520	520	510	540	510	520
Comprimés	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P (mg)	520	520	510	510	520	510	510	520	520	520

Les poids de tous les comprimés sont conformes aux normes qui sont:

Au moins 18 comprimés doivent être dans l'intervalle  $494 \leq PU \leq 546 \text{ mg}$ .

Et la valeur moyenne :  $PU_m = 516.5 \text{ mg}$

**Tab.V.17 :** Résultats

N	x (g)	S (g)	$\Sigma x$ (g)	Min (g)	Max (g)	Diff (g)
20	0.516	0.008	10.31	0.500	0.540	0.04

A savoir :

n = nombre de comprimé

$\bar{x}$  : poids standard

S : donnée par l'expression suivante :  $S = \sqrt{\frac{\sum(x-Pi)^2}{n_i}}$

$\Sigma x$  : poids total de 20 comprimés

Min : poids minimum

Max : poids maximum

Diff : différence entre le poids max et le poids min.

Les résultats du tableau V-16 montrent que tous les poids présentent une uniformité de masse.

- **Pour Vita-C®:**

**Tab.V.18:** Uniformité de la masse.

Comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
P (mg)	570	560	580	580	580	570	570	580	570	570
Comprimés	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P (mg)	580	570	570	590	590	570	560	570	580	590

Les poids de tous les comprimés sont conformes aux normes qui sont :

$$551 \leq PU \leq 609 \text{ mg.}$$

Et la valeur moyenne :  $PU_{\text{moy}} = 575 \text{ mg}$

**Tab.V.19 :** Résultats

N	$\bar{x}$ (g)	S (g)	$\Sigma x$ (g)	Min (g)	Max (g)	Diff (g)
20	0.575	0.0058	11.5	0.56	0.59	0.03

Les résultats du tableau V-18 montrent que tous les poids présentent une uniformité de masse.

**V.7.5. Friabilité :**

- **Pour la NEUROVIT® :**

La friabilité est calculée selon la formule suivante :

$$F_i = [(p_1 - p_2) \times 100] / P_1(\%)$$

Où

$P_1$  : poids avant l'essai de friabilité

$P_2$  : poids après l'essai de friabilité

$$F_{\text{moy}} = \frac{\sum F_i}{N} \text{ où } N : \text{ est le nombre d'essais effectués.}$$

**Tab.V.20** : Résultats de friabilité pour le Neurovit®.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$P_1$ (mg)	536	519	523	527	527	533	519	521	518	527
$P_2$ (mg)	533.3	516.5	519.9	525.3	524.7	530.2	516.5	518.4	514.7	525.4
Friabilité (%)	0.510	0.490	0.950	0.320	0.440	0.530	0.490	0.500	0.650	0.310

$$F_{\text{moy}} = 0.48 \% .$$

Les résultats obtenus étant inférieurs à 1 ( $F_i \leq 1\%$ ) donc sont conformes aux normes.

**V.7.6. Délitement :**

- **Pour Neurovit® :**

On mesure au début de délitement de chaque 6 comprimé de Neurovit®.

- Les résultats sont 8,31min
- Le résultat obtenu étant inférieur à 30 min, il est conforme aux normes ( $\leq 30$  min).

- **Pour Vita-C® :**

On mesure au début de délitement de chaque 6 comprimé de Vita-C®.

- Le résultat est 10,8 min
- Le résultat obtenu étant inférieur à 15 min, il est conforme aux normes ( $\leq 15$  min).

### V.8. Conclusion

- **Pour Neurovit® :**

**Tab.V.21** : Fiche de compression Neurovit® :

Test	Norme	Résultats
Dureté	8 à 10 kp	7.66 kp
Epaisseur	3.4 à 4 mm	3.67 mm
Poids moyen	520 $\pm$ 5%	518 mg
Uniformité de masse	520 $\pm$ 10 %	516.5 mg
Friabilité	$\leq 1$ %	0.48 %
Délitement	$\leq 30$ min	8,31

- **Pour Vita-C® :**

**Tab.V.22** : Fiche compression VITA-C® :

Test	Norme	Résultats
Dureté	5 à 7 kp	6.33 kp
Epaisseur	$\approx 4.4$ mm	4.1 mm
Poids moyen	580 $\pm$ 2.5%	571 mg
Uniformité de masse	551 < PU < 609 mg	575 mg
Friabilité	$\leq 1$ %	0.48%
Délitement	$\leq 15$ min	10,8

D'après ces tableaux, on trouve que nos résultats sont conformes avec les normes demandées.

Cette partie renferme les résultats des différentes analyses qui ont été effectuées sur les produits fabriqués. L'étude à montré que pour le NEUROVIT®, les résultats sont conformes aux normes alors que pour la VITA-C® des suggestions de réglage au niveau de la compression sont proposées afin de corriger le problème de dimension.

# **CONCLUSION GENERALE**

**CONCLUSION :**

Ce travail a été effectué au niveau de l'unité SAIDAL- ANNABA. Il nous a permis de concrétiser certaines notions théoriques apprises durant notre parcours universitaire dans la spécialité de Génie des Procédés Pharmaceutiques.

Grâce à cette étude, on peut conclure les faits suivants :

- La fabrication de ces deux médicaments vitaminés « NEUROVIT® » et « VITA-C ® » constitue une série d'étapes successives différentes. En effet alors que la NEUROVIT suit la granulation par voie humide avant compression, la VITA-C suit un procédé par voie sèche c'est-à-dire compression directe parce que le principe actif ne supporte ni l'humidité ni le séchage à la chaleur ou qu'il est très soluble dans l'alcool et l'eau.
- Enfin, après toute ces étapes, il y a lieu de la libération des lots, dernier contrôle, d'ordre national, qui vérifie que le travail fait par l'usine a été réalisé dans les normes prescrites dans le cahier des charges du médicament. Les analyses physico-chimiques dans l'unité sont pratiquées à différentes étapes de processus, elles concernent les grains et les comprimés.

Les résultats que nous avons obtenus nous ont permis d'une part de contrôler le processus de fabrication.

En effet, pour le NEUROVIT®, les résultats sont conformes aux normes alors que pour la VITA-C des suggestions de réglage au niveau de la compression sont proposées afin de corriger le problème de dimension.

En plus de ceci, nous avons apporté par ce travail une contribution personnelle qui consiste à l'identification des principes actifs par plusieurs techniques à savoir :

- Détermination du point de fusion ;
- pH-mètre
- dosage et identification par la méthode HPLC
- chromatographie CCM qui permet de consolider ces mêmes conclusions par séparation et identification des constituants des comprimés de VITA-C. La



CCM a permis de conclure que ces substances synthétiques ou naturelles sont semblables et ne sont autre que l'acide ascorbique.

- [1] M.TALBERT, G.WILLOQUET, Guide PHARMACO, Editons Lamarre.
- [2] LE HIRE.A , bonne pratique de fabrication d'un médicament, pharmacie galénique 7<sup>ème</sup> Ed , Masson Paris, 1992.
- [3] DENOLE.A et JARMINER.FR, formes médicamenteuse solides divisionnée à la voie orale, pharmacie galénique, nouvelle Ed, revue et mise au point ; tome III ; les presses universitaires et lièges A.S.B.L.
- [4] CALESMAR .C et COORDINATEUR, le médicament : éthique et réalité industriel, Recherche et développement pharmaceutique.
- [5] PRUDHOMME.C, Guide des médicaments, 3<sup>ème</sup> édition , MALOINE, 2009.
- [6] GADNICAG, forme orale solide, 2<sup>ème</sup> Ed, 1984.
- [7] CAMARA.A.L BOUILLON, Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse, institut national polytechnique de Lorraine,(école Nationale supérieure des industries Chimiques), 2005
- [8] DOELKER.E, polymorphisme of solide substance, 1999.
- [9] Documentation de l'unité SAIDAL ANNABA
- [10] WEIL.J.H, Biochimie Générale, 9<sup>ème</sup> Ed, 2004.
- [11] B.Moufida, B,Latifa, étude, élaboration et caractérisation des médicaments NEUROVIT<sup>®</sup> et VITA-C<sup>®</sup>, mémoire d'Ingénieur d'état, Université de Guelma, 2005.
- [12] PARDKAR.A.R,Biopharmaceutics&Pharmacokinetics, 3Ed, 70 72, 2008.
- [13] Pharmacopée Belge, 6<sup>ème</sup> Ed.
- [14] Z.ORPHEE, contrôle analytique des médicaments à base d'allendazole et Mibendazole vendus en République de Guinée-cas de la ville de Conakry, Université de Ghinia, these de doctorat, 2008.
- [15] M.Jean FILHOL.M, la granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide, Université de NANTES, Faculté de pharmacie, (2006).
- [16] <https://www.gea.com/fr/stories/comparing-granulation-techniques.jsp>
- [17] <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-c'est-quoi>

[18] GUERRESCHI.E, contribution à l'appréhension du système cardiovasculaire. Modélisation et traitement de signaux issus de la macro circulation sanguine, thèse de doctorat, université d'Angers, 2013.

**Fig.III.2** Salle de pesée



**Fig.III.3.** Mélangeur Granulateur (Colette)



**Fig.III.4.** étuve à plateaux (OLSA)



**Fig.III.5.** Calibreur Oscillant FRIWITT



**Fig.III.6** Machine de compression



**Fig. IV.1.** Appareil de dissolution (dissolutest)



Fig.IV.2 Entonnoir normalisé



Fig.IV. 3. Appareil d'analyse de la granulométrie



Fig.IV.4. Duromètre



Fig.IV.5. Friabilimètre



Fig.IV.6. appareil de délitement



Fig.IV.7 Balance

