

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté : SCIENCE DE L'INGENIORAT
Département : GENIE DES PROCEDES
Domaine : SCIENCES ET TECHNOLOGIES
Filière : GENIE DES PROCEDES
Spécialité : GENIE CHIMIQUE

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème:

**Etude de dissolution de principe actif à différents pH:
Cas de Neurovit et Novital**

Présenté par : *Matallah Chams El Houda*
Brahimi Imen

Encadrant : *Larba Rima*

MAB

Université Badji Mokhtar Annaba

Jury de Soutenance :

| | | | |
|---------------|-----|--------------|-----------|
| GUILANE Sarah | MCB | U.B.M.Annaba | Président |
| LARBA Rima | MAB | U.B.M.Annaba | Encadrant |
| KADRI Hadjer | MAB | U.B.M.Annaba | Examineur |

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Nous exprimons notre profonde gratitude au madame LARBA Rima pour son encadrement de ce projet. Son dynamisme, sa patience et ses qualités humaines ont été une source constante de soutien tout au long de notre travail.

Nous tenons à exprimer ma gratitude à Madame Rima, ingénieure du groupe SAIDAL, pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Un grand merci également à Madame Boussaha Nabila, chef de service du laboratoire de physico-chimie, ainsi qu'à tous les ingénieurs du processus de SAIDAL. Je les remercie tous pour leur accueil chaleureux et leurs conseils avisés.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à madame Bechiri Ouahiba pour son aide précieuse.

Dédicaces

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
"وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ"

Il n'y a que la nuit qui soit douce grâce à tes louanges, et le jour qui soit agréable grâce à ton obéissance.

Pour **Allah عز وجل**,

À celui dont je porte le nom avec fierté, à celui dont je ne peux mesurer ni les bienfaits ni l'estime, à celui qui m'a encouragé et soutenu, que j'étais au sommet ou au plus bas

À mon **cher père**,

À mon ange dans la vie, à la signification de l'amour et à la signification de la tendresse, à la lueur de la vie et au secret de l'existence,

À ma **chère mère**,

Chemin de la connaissance et du savoir,

À nos chers **professeurs**,

À ma sœur et mon frère, **Nachoi** et **Mohammed Iyade**, Ma cousine **Khawla** et à tous mes amis, merci.

Chams el houda

Dédicaces

Je dédie ce travail à toutes les personnes qui m'ont aidé et contribué à mon éducation, même par un seul mot.

À ma chère mère, pour son soutien constant et ses prières.

À mon père, que Dieu ait pitié de lui, j'ai accompli ton testament.

À mes sœurs, mon soutien et mon réconfort.

À ma compagne de route et partenaire de travail, Chams El Houda.

À moi-même, pour mes nuits blanches et mes efforts.

Résumé :

L'objectif de ce travail était d'analyser la cinétique de dissolution de deux comprimés, NEUROVIT et NOVITAL, afin de déterminer leur efficacité respective. Les essais ont été effectués dans divers environnements de pH (1,2 ; 4,5 ; 6,8) pour simuler les différents environnements gastro-intestinaux. Selon les résultats obtenus, les deux médicaments ont des profils de dissolution différents en fonction du pH.

Bien que les deux médicaments présentent des capacités de dissolution appropriées, NOVITAL semble offrir une dissolution plus rapide et homogène, ce qui peut représenter des avantages cliniques importants.

Mot clé : Cinétique de dissolution, NEUROVIT, NOVITAL, pH, Comprimé

Abstract :

The aim of this work was to analyze the dissolution kinetics of two tablets, NEUROVIT and NOVITAL, to determine their respective efficacy. The tests were conducted in various pH environments (1.2; 4.5; 6.8) to simulate different gastrointestinal environments. According to the results obtained, the two drugs have different dissolution profiles depending on the pH.

Although both drugs exhibit appropriate dissolution capabilities, NOVITAL appears to offer faster and more homogeneous dissolution, which may present significant clinical benefits.

Key words: Dissolution kinetics, NEUROVIT, NOVITAL, pH, Tablets

المخلص:

كان الهدف من هذه العمل هو تحليل حركية الذوبان لقرصين، نيوروفيت ونوفيتال، لتحديد فعاليتهما النسبية. تم إجراء الاختبارات في (بيئات مختلفة من حيث الرقم الهيدروجيني 6.8؛ 4.5؛ 1.2 لمحاكاة البيئات المختلفة في الجهاز الهضمي.) وفقاً للنتائج التي تم الحصول عليها، فإن كلا الدوائين لهما ملفات ذوبان مختلفة حسب الرقم الهيدروجيني على الرغم من أن كلا الدوائين يظهران قدرات ذوبان مناسبة، يبدو أن نوفيتال يوفر ذوباناً أسرع وأكثر تجانساً، مما قد يقدم فوائد سريرية كبيرة.

الكلمات المفتاحية: حركية الذوبان, نوروفيت, نوفيتال, الرقم الهيدروجيني, الاقراص

Liste des figures

| N° | Titre | Page |
|-----------|--|-------------|
| 1 | Logo de SAIDAL depuis 2022. | 5 |
| 2 | Organisation du groupe SAIDAL | 7 |
| 3 | Les différent Sites de SAIDAL | 8 |
| 4 | Site de production de SAIDAL à Annaba | 10 |
| 5 | Les procédés qui existent dans les groupes SAIDAL | 12 |
| 6 | Quelque Médicament | 15 |
| 7 | Les composant de médicaments | 15 |
| 8 | Comprimés et gélules sous blister | 25 |
| 9 | Les comprimés | 27 |
| 10 | La boîte de Neurovit | 30 |
| 11 | Structures de la thiamine chlorhydrate | 31 |
| 12 | Structures de la pyridoxine. | 33 |
| 13 | Des blocs de Talc | 35 |
| 14 | La salle de pesée | 37 |
| 15 | Mélangeur-Granulateur COLLETTE | 38 |
| 16 | Étuve OLSA | 39 |
| 17 | Calibreur oscillant FREWITT. | 39 |
| 18 | Machine rotative KILLIANRT. | 40 |
| 19 | La boîte de NOVITAL® | 41 |
| 20 | Appareillage de test de dissolution type SOTAX | 48 |
| 21 | Appareillage de HPLC (Waters Alliance 2695) | 49 |
| 22 | Principe de chromatographiques liquide à haute performance | 50 |
| 23 | Les solutions préparer. | 51 |
| 24 | Bain ultrasons contient les solutions préparer | 51 |

| | | |
|----|---|----|
| 25 | Filtration de la phase mobile | 52 |
| 26 | Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1 | 58 |
| 27 | Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B6 | 58 |
| 28 | Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1 | 61 |
| 29 | Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B6 | 61 |
| 30 | Moyenne de dissolution en fonction de temps de B1 et B6 | 63 |
| 31 | La moyenne de dissolution en fonction du temps pour B1 | 65 |
| 32 | La moyenne de dissolution en fonction du temps pour B6 | 66 |
| 33 | Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1 | 68 |
| 34 | Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B6 | 69 |
| 35 | Moyenne de dissolution en fonction de temps de B1 et B6 | 72 |

Liste des tableaux

| N° | Titre | Page |
|----|--|------|
| 1 | Historique de SAIDAL (1969-2015) | 5 |
| 2 | Les médicaments de SAIDAL à l'unité d'Annaba | 9 |
| 3 | Les origines de principe actif | 16 |
| 4 | Les Voies et formes pharmaceutiques d'administration des médicaments | 21 |
| 5 | Types des médicaments génériques | 22 |
| 6 | La différence entre Médicament Générique et Princeps | 24 |
| 7 | Exemples sur les dénominations du médicaments | 26 |
| 8 | Définition de NEUROVIT | 30 |
| 9 | Identification de thiamine chlorohydrate. | 32 |
| 10 | Quelques exemples sur les sources de vitamine B1 | 32 |
| 11 | Propriétés Physico-chimiques de B1 | 33 |
| 12 | Quelques exemples sur les sources de vitamine B6 | 34 |
| 13 | Présentation de Stéarate de magnésium | 35 |
| 14 | Présentation du Talc | 36 |
| 15 | Présentation de Polyvinylpyrrolidone. | 36 |
| 16 | Définition de NOVITAL®. | 41 |
| 17 | Caractéristique du NEUROVIT et NOVITAL | 48 |
| 18 | Différents milieux de dissolution utilisés et le milieu gastrique simulé | 52 |
| 19 | Les surfaces du principe actif (PA) de Neurovit | 56 |
| 20 | Les résultats de test de dissolution de PA de Neurovite selon la méthode de HPLC | 57 |
| 21 | Cinétique de dissolution de PA de Neurovite par HPLC | 58 |
| 22 | Les surfaces de principe actif de Neurovite | 59 |
| 23 | Les résultats de test de dissolution de PA de Neurovite selon la méthode de HPLC | 61 |
| 24 | Cinétique de dissolution de PA de Neurovite selon la méthode de HPLC | 61 |

| | | |
|----|--|----|
| 25 | Les surfaces de PA de Neurovite | 63 |
| 26 | Les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Neurovite | 63 |
| 27 | Les surfaces de PA de Novital | 64 |
| 28 | Les résultats de test de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC | 65 |
| 29 | Cinétique de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC | 65 |
| 30 | Les surfaces de PA de Novital | 67 |
| 31 | Les résultats de test de dissolution de PA de Neurovite | 68 |
| 32 | Cinétique de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC | 68 |
| 33 | Les surfaces de PA de Novital | 70 |
| 34 | . Les résultats de test de dissolution de PA de Novital | 71 |
| 35 | Cinétique de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC | 71 |
| 36 | Facteur différence (F1) et facteur de similarité (F2) entre Neurovite et Novital | 73 |

Liste des abréviations

OMS - Organisation mondiale de la santé

CSP - Code de la Santé Publique

DCI - Dénomination Commune Internationale

IV - Intraveineuse

IM - Intramusculaire

SC - Sous-cutanée

HPLC - Chromatographie Liquide à Haute Performance

ISO - Organisation Internationale de Normalisation

PEech - Prise d'essai de l'échantillon

PEest - Prise d'essai du standard

PM - Poids moyen

Ssech - Surface de pic de la vitamine dans la solution à examiner

Ssst - Surface de pic de la vitamine dans la solution standard

X (%) - Formule pour le pourcentage

Aech - Aire de l'échantillon

Aet - Aire de l'étalon

Px - Poids de chaque comprimé

V - Volume du milieu

CV - coefficient de variation

ECR -ecartype

STD – standard

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 1 |
| CHAPITRE I : Présentation du groupe SAIDAL..... | 4 |
| I.1-Introduction | 5 |
| I.2-Historique du Groupe | 5 |
| I.3 Organisation du Groupe SAIDAL | 6 |
| I.3.1 Les Site de SAIDAL | 7 |
| I.4-La direction générale du Groupe SAIDAL | 8 |
| I.5-L'unité SAIDAL -Annaba..... | 9 |
| I.6-Les sites de production | 10 |
| I.7 Les filiales et les participations..... | 11 |
| I.9 Procédés de fabrication des poudres et granulés en sachet..... | 12 |
| CHAPITRE II : Généralités sur les médicaments..... | 13 |
| II.1 Introduction | 14 |
| II.2 Médicaments..... | 14 |
| II.2.2 Composition des médicaments | 15 |
| II.2.2.1 Principe actif..... | 16 |
| II.2.2.2 Excipients..... | 17 |
| Les grandes familles d'excipients..... | 17 |
| II.2.3 Origines des médicaments..... | 17 |
| II.2.4 Les Formes pharmaceutiques | 18 |
| II.2.5 Les voies pharmaceutiques..... | 19 |
| II.2.6 Médicament Générique | 22 |
| II.2.6.1 Types de Médicaments Génériques | 22 |
| II.2.6.2 Avantages et inconvénients du médicament générique | 23 |
| a) Avantage..... | 23 |
| L'Efficacité..... | 23 |
| Une variété plus étendue de choix pour les patients..... | 23 |
| b) Inconvénient..... | 23 |
| II.2.7 Médicaments Princeps..... | 23 |
| II.2.7.1 Les différences entre le médicament générique et princeps | 24 |
| II.2.8 Conditionnement de médicaments | 25 |
| II. 2.9 Dénomination du médicament..... | 26 |
| II.3 Les Comprimé | 26 |
| II.3.2 Composant d'un comprimé | 27 |
| II.3.3 Types des comprimés..... | 27 |
| II.3.4 Avantages et inconvénients des comprimés..... | 28 |
| Inconvénients | 28 |
| II.3.5 Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé | 28 |

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE III : Généralités Sur NEUROVIT® et NOVITAL®..... | 29 |
| III.1 Généralité sur le NEUROVIT® | 30 |
| III.1.2 Composition du NEUROVIT..... | 31 |
| III.1.3 Les étapes de fabrication de NEUROVIT..... | 37 |
| III. 2 Généralité sur le Novital ®..... | 40 |
| Posologie et mode d'administration | 41 |
| III.2.2 Composition de NOVITAL®..... | 41 |
| Principes actifs | 41 |
| Excipients | 42 |
| CHAPITRE IV : Essais de dissolution | 43 |
| IV.1 Introduction | 44 |
| IV.2 Définition de test de dissolution | 44 |
| IV.2.1 Caractéristique du dissolution | 44 |
| IV.2.2 Choix de l'appareillage | 44 |
| IV.3 Choix des paramètres | 45 |
| IV.3.2 Volume..... | 46 |
| IV.3.3 PH..... | 46 |
| IV.3.4 Température | 46 |
| Partie expérimental..... | 47 |
| I.1.1 Les Réactifs | 48 |
| I.1.2 Les Verreries | 48 |
| I.1.3 Appareillage..... | 49 |
| I.1.3.1 Test de dissolution : SOTAX..... | 49 |
| I. 2 Méthodes..... | 51 |
| I.2 Résultats et interprétation pour le Neurovit..... | 56 |
| I.2.1 Étude dans le milieu pH 1,2..... | 56 |
| I.2.2 Étude dans le milieu pH 4,5..... | 59 |
| I.2.3 Étude dans le milieu pH 6,8..... | 63 |
| I.3 Résultats et interprétation pour le Novital | 64 |
| I.3.1 Étude dans le milieu pH 1,2..... | 64 |
| I.3.2 Étude dans le milieu pH 4,5..... | 67 |
| Conclusion générale pour ph=4,5..... | 70 |
| I.3.3 Étude dans le milieu pH 6,8..... | 70 |
| CONCLUSION GENERALE..... | 75 |
| Références..... | 77 |

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Auparavant, le traitement se limitait aux médicaments fabriqués à partir de substances naturelles telles que les herbes. Les avancées scientifiques ont permis d'extraire et d'isoler des principes actifs, révolutionnant le domaine médical grâce à la production de médicaments de synthèse.

Actuellement, les médicaments sont créés en fonction du type et de la gravité de la maladie.

Le médicament provient de procédés industriels extrêmement précis. Toutefois, avant de débiter la vente, il est nécessaire de vérifier le produit final afin de garantir sa conformité aux normes établies avant d'être utilisé. Les vérifications de qualité incluent des tests physico-chimiques et microbiologiques, tout cela dans le but d'assurer la sécurité du médicament pour la consommation humaine.

Le médicament générique est considéré comme une copie du médicament original C'est pourquoi il est soumis à plusieurs analyses dans lesquelles la cinétique de sa dissolution est comparée à celle d'un autre médicament pour prouver son efficacité. Le test de dissolution joue un rôle crucial dans le domaine pharmaceutique, car il permet de démontrer la sécurité et l'efficacité d'un produit pharmaceutique sans avoir recours à des tests sur un organisme vivant. Il garantit que le médicament se dissout de manière adéquate et donc disponible pour être absorbé par le corps.

Notre travail porte sur la comparaison cinétique de deux comprimés qui sont NEUROVIT et NOVITAL. Il été réalisé au "SAIDAL"

Ce travail est constitué d'une partie théorique qui contient 4 chapitres :

- **Premier Chapitre** : consiste à une présentation de groupe SAIDAL
- **Deuxième Chapitre** : consiste à une synthèse bibliographique sur les médicaments
- **Troisième Chapitre** : généralités sur les comprimés à étudier
- **Quatrième Chapitre** : essais de dissolution

Ensuite une partie expérimentale répartie en deux parties :

- **Premier partie:** Matériel et méthode
- **Deuxième partie:** Résultat et discussion

Le mémoire se termine par une conclusion générale, suivi de la liste des références bibliographiques et une Annexe.

CHAPITRE I : Présentation du groupe SAIDAL

I.1-Introduction :

En 1982, SAIDAL qui le premier laboratoire pharmaceutique qui est spécialisé à la production de médicament génériques en Algérie, cette société par action est organisée sous la forme de Groupe pharmaceutique industriel qui exerce une influence très importante de la formulation des médicaments à l'usage humain.[1] Son objectif principal était de créer une industrie pharmaceutique nationale capable d'assurer la disponibilité des médicaments et d'améliorer l'accès des citoyens aux traitements. Aujourd'hui, SAIDAL est un groupe industriel spécialisé dans le développement, la production et la vente de produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain.[2]

En tant qu'acteur important dans le domaine de la santé, SAIDAL a pour objectif principal d'améliorer la vie des patients en leur offrant une large sélection de médicaments de qualité [1]. Le Groupe SAIDAL possède neuf (09) installations de production qui se spécialisent dans le développement et la production de médicaments génériques. Chaque année, il produit en moyenne 140 millions d'unités vendues, couvrant 21 catégories de traitement et comprenant 180 produits différents [3].



Figure I.1. Logo de SAIDAL depuis 2022.

I.2-Historique du Groupe [4] :

Le Groupe SAIDAL a connu une croissance importante depuis sa création en 1982. C'est aujourd'hui un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique en Algérie et en Afrique.

Tableau I.1. Historique de SAIDAL (1969-2015)

| Années | Détaille |
|--------|---|
| 1969 | La Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) a été créée par ordonnance présidentielle, avec pour mission de garantir le monopole de l'État sur |

| | |
|-----------|--|
| | l'importation, la production et la vente de produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain. |
| 1971-1975 | Construction de l'usine d'El Harrach et acquisition par la PCA des unités Biotic et Pharmal en deux phases (1971 puis 1975). |
| 1982 | Après la réorganisation de la PCA, SAIDAL est créé, avec le transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine. |
| 1988 | Le complexe antibiotique de Médéa a été officiellement intégré, alors qu'il faisait partie de la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques). |
| 1989 | Après la mise en place des réformes économiques, SAIDAL devient une EPE (entreprise publique économique) qui possède une autonomie de gestion. |
| 1997 | L'entreprise SAIDAL a été réorganisée et a été transformée en un groupe industriel le 2 février 1998, avec trois filiales (Pharmal, Biotique et Antibiotical). |
| 2015 | SAIDAL change d'organisation en fusionnant par absorption les filiales ANTIBIOTICAL, PHARMAL et BIOTIC qui étaient détenues à 100 %. |

I.3 Organisation du Groupe SAIDAL [5]:

Le Groupe SAIDAL contient :

- Huit (08) sites de production : Alger, Médéa, Constantine, Annaba et Cherchell.
- Trois (03) Centres régionaux de distribution
- Deux (02) Structures de soutien
- Un Centre de Recherche et de Développement

- Un Centre de Bioéquivalence «Equival Biocenter», une nouvelle structure dédiée aux études de bioéquivalence.

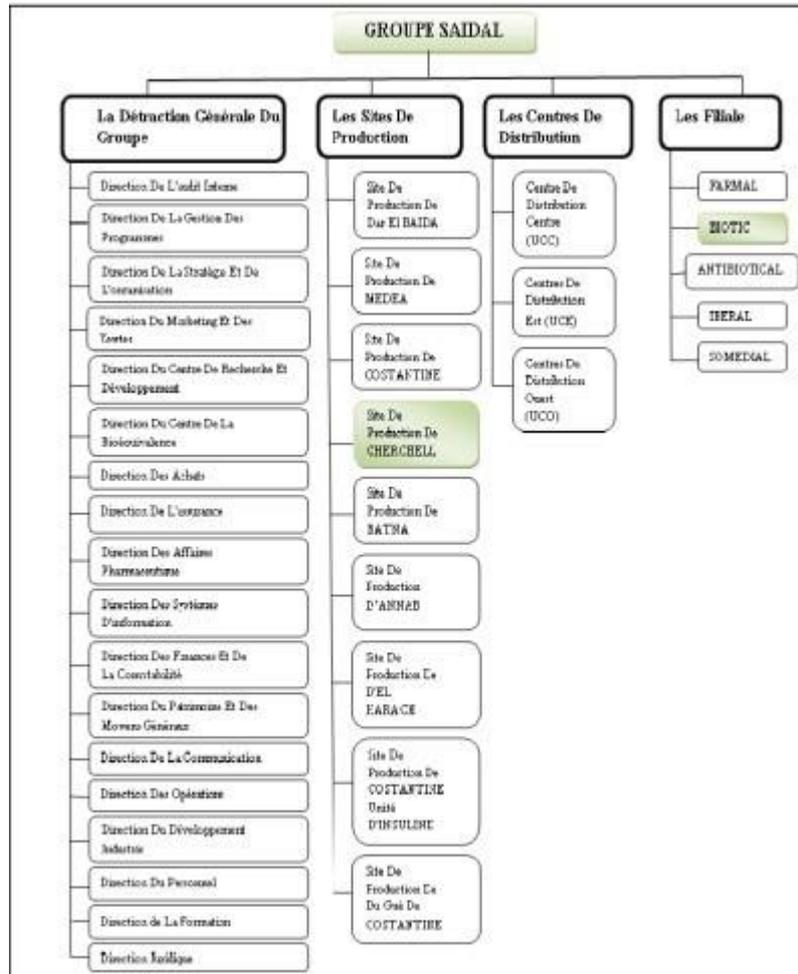


Figure I.2. Organisation du groupe SAIDAL

I.3.1 Les Site de SAIDAL [6]:

- **Site de production à Alger** : Il compte trois sites de production pour Saidal.
- **Site de production à Dar El Baida(Alger)** : Depuis 1958, cette unité est spécialisée dans la fabrication d'une large gamme de médicaments sous différentes formes, y compris des comprimés, des capsules, des solutions buvables, des pâtes, des suspensions buvables, des sels et des solutions injectables. L'usine est équipée d'un laboratoire de contrôle qualité et se distingue par une capacité de production élevée (43 millions d'unités vendues).
- **Site de production du Gué de Constantine** : Il se compose de deux parties principales : **a**-La première partie est dédiée à la fabrication de suppositoires, d'ampoules buvables et decomprimés. **b**-La deuxième partie est réservée à la production de solutions massives, de sachets et de bouteilles,

équipée de technologies très modernes, avec une capacité de production dépassant les 18 millions d'unités de vente.

- **Site de production de Chercell** : Se compose d'un atelier de production unique équipé d'un laboratoire de contrôle qualité responsable du contrôle physique, technique, microbiologique et pharmaco-toxicologique. Il est le seul producteur du concentré d'hémodialyse.
- **Site de production d'El-Harrach (Alger)**: Le site de production se compose de quatre installations : une pour la fabrication de sirops, une pour les solutions, une pour les comprimés et dragées, et une pour les crèmes. Ensemble, ces ateliers ont une capacité de production de 20 millions d'unités de vente.
- **Site de production à Médéa** : En 1988, il a commencé à produire des formes pharmaceutiques telles que des injections, des capsules, des crèmes, des sirops et des comprimés. Spécialisé dans la production d'antibiotiques pénicillines et non pénicillines, le site se distingue par une importante capacité de production dans la fabrication de matières premières et de médicaments spécialisés, ainsi que par des laboratoires d'analyse.
- **Site de production de Batna** : Spécialisé dans la production des suppositoires.
- **Site de production d'Annaba** : Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches (comprimés et gélules).
- **Site de production de Constantine** : Spécialisé dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide, lente et intermédiaire.

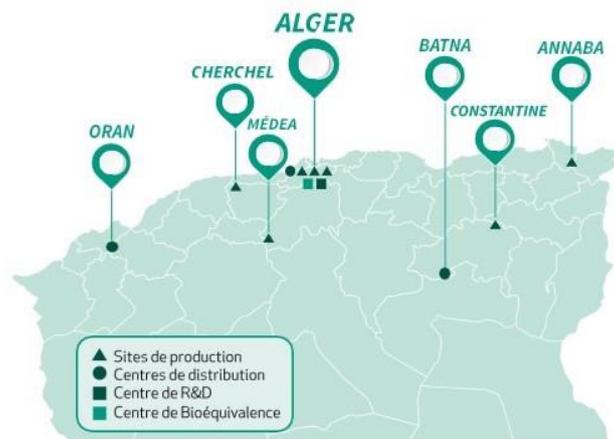


Figure I.3. Les Sites du SAIDAL.

I.4-La direction générale du Groupe SAIDAL [6] :

La Structure décisionnelle regroupant les Directions Centrales :

- Direction de l'Audit Interne ;

- Direction de la Gestion des Programmes ;
- Direction de la Stratégie et de l'Organisation ;
- Direction du Marketing et des Ventes ;
- Direction du Centre de Recherche et Développement ;
- Direction du Centre de la Bioéquivalence ;
- Direction des Achats ;
- Direction de l'Assurance Qualité ;
- Direction des Affaires Pharmaceutiques ;
- Direction des Systèmes d'Information ;
- Direction des Finances et de la Comptabilité ;
- Direction du Patrimoine et des Moyens Généraux ;
- Direction de la Communication ;
- Direction des Opérations ;
- Direction du Développement Industriel ;
- Direction du Personnel ;
- Direction de la Formation ;
- Direction juridique.

I.5-L'unité SAIDAL -Annaba [7] :

L'unité SAIDAL -Annaba : l'une des unités de production les plus importantes, fondée en 1982, située dans la wilaya d'Annaba en Algérie.

Production : spécialisée dans la fabrication de médicaments génériques.

Certifications : L'unité est également certifiée ISO 9001 et ISO 14001.

Rôle : joue un rôle crucial dans la fourniture de médicaments sur le marché algérien et exporte également vers d'autres pays africains.

Le différent médicament fabricant à l'unité d'Annaba :

Tableau I.2. Les médicament du SAIDAL à l'unité d'Annaba

| Médicament | DCI | Dosage |
|------------|---|--|
| NEUROVIT | <ul style="list-style-type: none"> • Thiamine(B1) • Pyridoxine(B6) | <ul style="list-style-type: none"> • 250 mg • 250 mg |
| VITA-C | <ul style="list-style-type: none"> • Acide ascorbique | <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg |
| PARALGAN | <ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol | <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg |

| | | |
|---------------|----------|--|
| CO-PARALGAN | | |
| • Paracétamol | • 400 mg | |
| • codéine | • 20 mg | |



Figure I.4.Site de production du SAIDAL-Annaba

I.6-Les sites de production [7]:

Ces centres assurent la distribution nationale des produits SAIDAL, ils sont au nombre de 3 :

- **Centre de Distribution Centre (UCC) :** Il a été créé en 1996 en tant que premier centre de distribution du groupe. Elle a pour objectif de commercialiser et de distribuer tous les produits du groupe à partir d'un même point de vente. Les résultats encourageants obtenus ont permis d'établir deux centres de distribution supplémentaires à Batna et Oran.
- **Centre de Distribution Est (UCE):** Le centre a été créé à Batna en 1999 pour assurer la commercialisation des produits SAIDAL dans la région orientale.
- **Centre de Distribution Ouest (UCO) :** Créée en 2000 pour assurer une meilleure distribution des produits vers la région ouest.

I.7 Les filiales et les participations [4] :

- **SOMEDIAL** : SOMEDIAL est implantée dans la zone industrielle d'Oued SMAR et est le résultat d'une collaboration entre le Groupe SAIDAL (59%), le Groupe Pharmaceutique Européen (36,45%) et FINALEP (4,55%).

L'unité de production SOMEDIAL est divisée en trois départements :

- Un département spécialisé dans la production de produits hormonaux,
- Division de fabrication de liquides (sirops et solutions potables),
- Division qui produit des formes galéniques sèches (gélules et comprimés).

B. IBERAL : IBERAL est une société anonyme constituée sous forme de partenariat public-privé :

- Groupe Sédar : 60 %
- Flash Algérie, expert de l'industrie agroalimentaire : 40%

-La tâche principale d'IBERAL SPA est de développer et d'exploiter un projet -Production industrielle de médicaments spécialisés destinés à la médecine humaine.

-Le projet industriel IBERAL SPA vise à atteindre les objectifs suivants :

- Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes galéniques sec), emballage pharmaceutique (forme solide).
- Services d'emballage et de contrôle qualité sur demande Producteurs nationaux.

I.9 Procédés de fabrication des poudres et granulés en sachet :

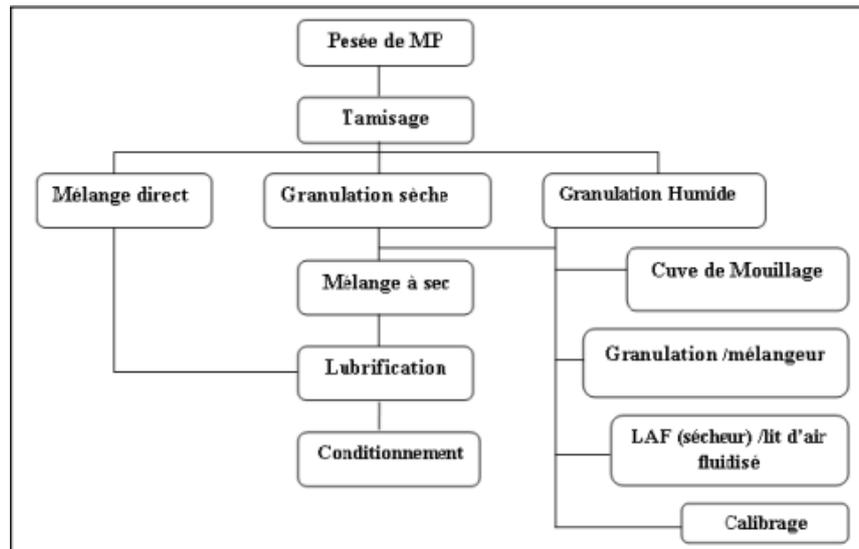


Figure I.5. Les Procédés qui existent dans les Groupe SAIDAL [5]

CHAPITRE II : Généralités sur les médicaments

II.1 Introduction :

À notre époque, la pharmacologie connaît des développements continus et rapides visant à améliorer la qualité de la vie humaine grâce à la prévention et au traitement des maladies. Les médicaments constituent un élément essentiel du système médical mondial, jouant un rôle essentiel dans le traitement des maladies aiguës et chroniques et dans le contrôle des épidémies et des pandémies.

L'humanité est exposée périodiquement à divers facteurs qui menacent sa santé et empêcher le fonctionnement propre de sa vie. Des défis tel que la pollution de l'environnement et l'accroissement des maladies infectieuses et chroniques, donc l'humain fait face à des nombreux de santé permanents. D'où l'importance des médicaments apparaît comme un moyen important pour diminuer ces défis ainsi d'améliorer la qualité de vie humain. Les médicaments sont des éléments essentiels dans le système de santé moderne, jouant un rôle central dans le traitement et la prévention des maladies et dans l'amélioration de la santé humaine. Ces éléments varient considérablement en termes de forme, de type, de mode d'action et d'utilisation.

Ce chapitre vise à fournir une introduction générale aux médicaments, ainsi compris leur définition, classification, modes d'action, utilisations, et sources.

II.2 Médicaments :

II.2.1 Définition :

On Considère comme médicament toute substance ou composition qui ayant des propriétés médicinales ou protectrices pour prévenir les maladies chez les humaines ou les animaux.[1] D'autre part, selon l'article qui publié dans le Journal Officiel de la République Algérienne, numéro 46, le médicament est une substance qui prévient les maladies chez les humains ou les animaux. Ce Il inclut tous les produits qui peuvent être donnés aux humains ou aux animaux afin d'identifier un diagnostic médical ou de restaurer, ajuster et modifier leurs fonctions physiologiques.[2]



Figure II.6. Quelques Médicaments

II.2.2 Composition des médicaments :

Un médicament constitué de deux parties chacune ayant son propre rôle : la première partie est responsable des effets sur le corps humain qui est le principe actif, alors que la seconde partie c'est l'excipient.

La figure présente brièvement les différentes étapes de Processus de fabrication d'un médicament :

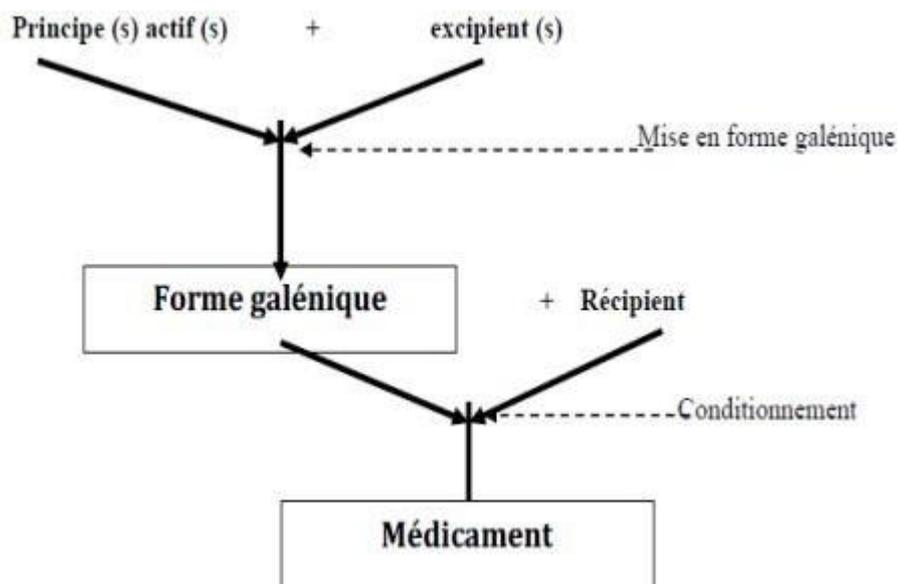


Figure II.7. Compositions des médicaments.

II.2.2.1 Principe actif :

Le composant actif, aussi nommé substance active, est caractérisé par son origine diversifiée et joue un rôle essentiel grâce à son action pharmacologique ou son effet direct sur des cibles organiques ou fonctionnelles. Cette action est essentielle pour plusieurs raisons, particulièrement pour prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie. Un médicament peut être fabriqué à partir d'un seul ou de plusieurs principes actifs, chacun à sa concentration spécifique qui l'on peut définir comme le « dosage » de la substance.[3]

Le principe actif peut exister sous différentes formes tels que sels, hydrates. La sélection dépend du mode d'administration et de critères de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.[4]

Tableau II. 3. Les origine de principe actif [4]

| Minérale | Eau, talc, argiles, Bicarbonate de sodium... |
|------------------|---|
| Végétale | Plantes entières ou parties de plantes : Tisanes, gélules, solutions, plantes en nature... Principes actifs extraits de végétaux : Morphine, quinine, digitoxine, camphre, menthol... |
| Animale | Substances extraites d'organes ou de glandes fraîches. (Remplacées par les techniques de génie génétique) |
| Humaine | Les médicaments dérivés du sang comprennent une gamme de produits essentiels tels que l'albumine, les facteurs de coagulation, les plaquettes et les globules rouges. |
| Microbiologique | Vaccins : obtenus à partir de bactéries ou virus vivants atténués ou inactivés. Sécrétion de diverses substances par les micro-organismes: Antibiotiques... |
| Synthétique | Synthèse complète ou héli-synthèse. Représente la principale source de production des médicaments. |
| Biotechnologique | Par utilisation de cellules vivantes d'organismes ou de cultures cellulaires afin d'obtenir un produit d'origine biologique. |
| Gazeuse | L'oxygène, le monoxyde d'azote, le protoxyde d'azote... |

II.2.2.2 Excipients :

Les excipients, pareillement connus comme des substances auxiliaires, sont des produits de base essentiels dans la production pharmaceutique, ayant des compositions différentes à celles de principe actif. Ces substances nécessitent d'être inactives, que ce soit par apport au principe actif ou à l'organisme.[5]

❖ Les grandes familles d'excipients [6]:

Les substances liquides : l'eau, l'alcool éthylique, le propylène-glycol et la glycérine.

- **Les glycérines** : huiles végétales, etc.

- **Les cires** : cire blanche, lanoline, cire de carnauba, etc.

- **Les hydrocarbures et silicones** : huiles de vaseline, paraffine, huiles de silicone, etc.

- **Les sucres, dérivés des sucres et macromolécules hydrophiles** : saccharose, lactose, sorbitol, amidons, gommes (arabique, adragante...), alginates, cellulose et dérivés (méthylcellulose), protéines (gélatines...), produits de synthèse (polyvidone, PEG), etc.

- **Les produits minéraux** : silice, talc, silicates divers (kaolin, bentonites...), oxyde de titane, etc.

- **Les surfactifs**: peuvent être classés en surfactifs ioniques (anioniques et cationiques) et non ioniques, entre autres.

II.2.3 Origines des médicaments [7] :

❖ **Origine Végétale** : L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière ; soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.

Exemples :

A. La Morphine : extraite de la capsule du pavot à opium

❖ **Origine Animale** : L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes.

Exemples :

- Hormones polypeptidique extractives
- L'insuline

❖ **Origine Minérale** : Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments.

Exemples:

- Argile
- Bicarbonate de sodium
- Sulfate de magnésium
- Calcium
- Fer

❖ **Origine Synthétique** : Principale source de production des médicaments modernes. Molécule complexe obtenue par des méthodes de synthèse de chimie organique.

Exemples :

- Acide acétyle salicylique

❖ **Origine Biotechnologique** : Biogénétique : En utilisant les méthodes de <<génie génétique>> ; on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain.

Exemples :

- Hormones (hormone de croissance l'insuline)

II.2.4 Les Formes pharmaceutiques :

La forme pharmaceutique du médicament qui aussi appelée forme galénique doit permettre à la substance active d'atteindre rapidement et efficacement l'organe ciblé. C'est un élément crucial du médicament, car une méthode d'administration appropriée garantit une meilleure efficacité et réduit les risques. Le choix de la forme de dosage est déterminé par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (immédiate, prolongée) et du patient (adulte, enfant).[8]

Les différentes formes pharmaceutiques :

Formes liquide : suspension, sirop, solution, ampoule, goutte, collyre.

Forme semi solide : crème, Gels, pommade, suppositoires, pâtes.

Forme sèche : comprimé, gélule, granulé/poudre.

Forme gaz : Gaz médicaux pour inhalation, Aéro-dispesion, Aérosols.

A. Les Pommades :

Les Pommades sont des produits semi-solides faits d'une base unique à base d'eau ou de graisse, dans laquelle des substances liquides ou solides peuvent être dispersées ou dissoutes. Elles ont une

apparence uniforme. Il y a des pommades pour l'application sur la peau, le rectum, les yeux ou lenez.

On peut distinguer plusieurs types de pommades :

- Pommades imperméables à l'eau ;
- Pommades qui absorbent l'eau ;
- Pommades hydrophiles.[9]

B. Les Capsules :

Les capsules désignent de petits contenants faits de gélatine qui enferment des mesures précises de médicament. Ces formes de dosage solide unitaire sont communément connues sous le nom de forme de dosage oral primaire en raison de leur processus de fabrication et sont considérées comme cruciales dans le développement des médicaments. Le terme "capsule" provient du mot latin "capsula", qui signifie un petit contenant.[10]

II.2.5 Les voies pharmaceutiques :

Les méthodes d'administration sont les façons dont le médicament est administré au patient, c'est-à-dire comment le principe actif est transporté jusqu'à son site d'action.[11] Les médicaments peuvent être introduits dans le corps de différentes manières. Ils peuvent être [12] :

1. Avalés par la bouche.
2. Injectés par voie intraveineuse, intramusculaire ou intrathécale.
3. Placés sous la langue (sublingual) ou entre les gencives et la joue (buccal).
4. Administrés par voie rectale ou vaginale.
5. Instillés dans l'œil (oculaire) ou dans l'oreille (auriculaire).
6. Vaporisés dans le nez et absorbés par les membranes nasales (nasale).
7. Inspirés dans les poumons par inhalation ou nébulisation.
8. Appliqués sur la peau pour un effet topique ou systémique.
9. Administrés par voie transdermique à l'aide d'un patch pour un effet systémique.

La sélection d'une méthode d'administration dépend sur plusieurs critères essentiels principalement [13] :

- la biodisponibilité du principe actif;
- la vitesse d'action désirée;
- la durée du traitement et le nombre de prise par jour;
- le lieu et le mode d'action désirée, de la région ou de l'organe atteint;
- la gravité de la maladie, l'urgence du traitement (formes injectables préférées);
- le type de patient à traiter, en fonction de son âge, de sa situation (traité à domicile ou à l'hôpital).

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

a) La voie orale : La voie orale est considérée lorsque le médicament est avalé. Les formes les plus fréquemment utilisées sont les comprimés, les gélules, les poudres en sachet, les solutions buvables, les suspensions, les sirops, les émulsions, etc....[14]

b) La Voie ophtalmique : Les voies ophtalmiques sont définies dans la 7ème édition de la Pharmacopée Européenne comme des produits stériles sous forme de liquides, semi-solides ou solides qui sont utilisés pour traiter les yeux et les conjonctives ou pour être placés dans le coin de l'œil. Il existe plusieurs catégories de préparations ophtalmiques :

- Les collyres,
- Les solutions pour le lavage des yeux,
- Les poudres pour les collyres et les solutions pour le lavage des yeux,
- Les produits ophtalmiques semi-solides,
- Les inserts ophtalmiques.[15]

c) La voie cutanée : L'administration parentérale consiste à introduire un médicament dans le corps en perçant la peau à l'aide d'outils appropriés. De cette manière, le médicament est déposé dans un tissu ou déversé dans le système circulatoire [16].

Le tableau ci-dessous récapitule les voies et les formes pharmaceutiques essentiels :

Tableau II.4. Voies et formes pharmaceutiques d'administration des médicaments[17].

| Voie pharmaceutique | Forme pharmaceutique |
|-------------------------------|--|
| Voie orale | Solides : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Comprimés ➤ Gélules ➤ Poudres Liquides : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sirops ➤ Ampoules ➤ Huiles |
| Voie parentérale (IV, IM, SC) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Solution et suspension injectables ➤ Implants ➤ Poudre à reconstituer avec solvant |
| Voie rectale | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pommades rectales ➤ Lavements ➤ Capsules rectales |
| Voie vaginale | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ovules ➤ Capsules vaginales ➤ Comprimés vaginales |
| Voie ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Collyre ➤ Pommades ophtalmique |
| Voie ORL | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bains de bouche ➤ Pommades |
| Voie respiratoire | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhalations ➤ Aérosols |
| Voie cutanée | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Crémés ➤ Lotions |
| Voie transdermique | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Patchs transdermique |

II.2.6 Médicament Générique :

Le Code de la Santé Publique (CSP) par l'article L-5121-1- 5a, définit le médicament générique comme un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence.[18] De façon similaire, un générique est un médicament fabriqué à partir des médicament princeps autorisé, respectant des composition qualitative et quantitative des principe actif, le forme galénique, ainsi que même l'effet dans l'organisme humain[19].

II.2.6.1 Types de Médicaments Génériques [20],[21] :

Il Existe trois types des médicaments génériques :

- a. **Copie-copie(auto-génériques) :** C'est la copie adaptée du médicament original. Généralement elles sont produites par le même laboratoire pharmaceutique.
- b. **Médicaments essentiellement similaires :** Dans cette type l'excipient change mais le principe active reste le même (sa quantité et forme pharmaceutique ne change pas)
- c. **Médicaments assimilables :** Des modifications influencent la forme pharmaceutique de médicament ou la forme chimique du substance active.

Le tableau suivant présente les diverses catégories ainsi que leurs caractéristiques :

Tableau II.5. Types des médicaments génériques [22].

| La copie-copie | Les médicaments essentiellement similaires | Les médicaments assimilables |
|------------------------|--|---|
| - Même molécule | - Même principe actif | - Principe actif sous une forme chimique différente (sel plutôt que base) |
| - Même dosage | - Même dosage | - Même dosage |
| - Même forme galénique | - Même forme galénique | - Une galénique différente (composée plutôt que gélule, par exemple) |
| - Mêmes excipients | - Excipients différents | |

II.2.6.2 Avantages et inconvénients du médicament générique :

a) Avantage [23] :

- **Le coût :**

L'un des principaux bénéfices du médicament générique par rapport au princeps réside dans son prix qui est généralement plus accessible. Ainsi, de cette manière les patients peuvent réduire leur coût de leurs soins, Cela se fait en le consommant la même formule médicamenteuse (principe actif) que le médicament d'origine.

- **L'Efficacité :**

Pour garantir l'efficacité et la sécurité du médicament, elles sont soumises à des normes de qualité strictes. Les médicaments génériques répondent aux mêmes normes de qualité et d'efficacité que leurs produits originaux, car les autorités de santé publique encadrent strictement leur production.

- **Une variété plus étendue de choix pour les patients**

De plus, les médicaments génériques offrent aux patients davantage d'options de traitement. Les marques génériques sont particulièrement utiles à l'heure actuelle pour assurer la continuité du traitement médicamenteux des patients pour les nombreux médicaments manquants.

b) Inconvénient :

Tandis que les médicaments génériques sont moins chers et comporter les mêmes principes actifs que les médicaments princeps, ils peuvent présenter certains inconvénients :

- Dès problème de différence normes des quantités utilisées entre les pays ;
- Manque des informations sur le médicament générique ;
- La variation d'effet entre chaque patient ;
- La difficulté à s'habituer à un médicament si le fabricant et la formulation changent souvent.[24]

II.2.7 Médicaments Princeps :

Un médicament de référence, également connu sous le nom de médicament princeps, constitue la formulation originelle à laquelle les médicaments génériques sont ultérieurement alignés. Ce médicament initial contient une ou plusieurs substances actives qui engendrent son effet

thérapeutique, ainsi que des excipients. Dans la production des médicaments génériques, la composition en principes actifs est préservée identique à celle du médicament princeps, tandis que les excipients peuvent subir des modifications.[25]

II.2.7.1 Les différences entre le médicament générique et princeps :

Les médicaments dans le monde de la pharmacie varient entre générique et princeps. Ces deux types jouent le rôle essentiel pour améliorer la qualité de la vie humaine. Les médicaments princeps sont considérés comme la version originale qui a été développée par la société pharmaceutique, tandis que les princeps sont des copies de l'original. Ces deux produits ont des similarités et des différences qui caractérisent l'un de l'autre.

Le tableau ci-dessous montre les différences entre ces deux types :

Tableau II.6. La différence entre Médicament Générique et Princeps [26]

| | Générique | Princeps |
|--------------------------|---|--|
| Définition | Il s'agit d'un terme couramment utilisé pour décrire une spécialité issue d'un domaine particulier de la médecine. | Il s'agit d'un médicament contenant pour la première fois un principe actif isolé ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique. |
| Nom | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Contrefaçon ➤ Copie-copie <p>Ce nom a été choisi par l'organisation mondiale de la santé(OMS). Ils ont été choisis pour qu'ils soient clairs dans toutes les langues</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Original ➤ Marque ➤ Fantaisie ➤ Référence <p>Il peut y avoir des différences dans les noms entre les pays fonction du fabricant de médicaments qui les sélectionne.</p> |
| Les excipient | Ils peuvent présenter des différences, ce qui signifie que la tolérance et l'efficacité peuvent varier légèrement. | |
| Accessibilité financière | Plus cher, car il nécessite de la Recherche et du Développement. | Moins cher, car ça nécessite ni recherche ni autre |

II.2.8 Conditionnement de médicaments :

Le conditionnement des médicaments comprend généralement à la fois l'emballage immédiat (emballage primaire) et l'emballage externe (emballage secondaire), et ce dernier comprend tout ce qui contient le flacon ou la plaquette contenant le médicament, ainsi que tout dispositif nécessaire à sa préparation ou à son administration, et sa notice.[27] Les Matériaux de conditionnement sont en verre (ampoules, flacons), en matières plastiques, en aluminium (pommades), ou en complexe aluminiumpolyéthylène (conditionnement unitaire des comprimés et des suppositoires)[28].L'emballage joue un rôle de la protection du médicament et de faciliter sa distribution et son stockage.il doit être sûr et doit être conservé sur l'étiquette conformément aux réglementations spécifiques en vigueur qui jouent le rôle d'identification et d'information. [29]

Exemples:

- Blisters;
- Ampoules;
- Flacons

➔ Le Conditionnement primaire :

Appelé aussi emballage spécial, ce sont les matériaux qui sont en contact direct avec le produit pharmaceutique. Ce type a un rôle de protéger les machines médicales ou le traitement, ainsi que le préserver dans le stockage pour une nouvelle utilisation, dans sa livraison en toute sécurité à l'utilisateur final sans contamination et dans le respect des réglementations de l'industrie.[30]

➔ Le Conditionnement secondaire :

Les conditionnements secondaires, appelés aussi emballages secondaires, sont des matériaux d'emballage supplémentaires qui n'entrent pas en contact direct avec le le médicament et sont souvent utilisés à des fins de protection et d'inspection.[31]



Figure II.8. Comprimés et gélules sous blister

II. 2.9 Dénomination du médicament :

En général, il existe trois (3) méthodes pour nommer les médicaments :

- **Le nom chimique d'un médicament (nom scientifique) :**

Le nom chimique (ou scientifique) utilisé généralement par les chercheurs, c'est le nom de la substance qui fait partie du médicament.

- **La Dénomination Commune Internationale (DCI) :**

Le médicament (au sens de substance médicamenteuse) est réellement appelé la dénomination commune internationale (DCI).[32] La DCI donne des renseignements sur les différentes familles thérapeutiques ou les mécanismes d'action des médicaments, ainsi que sur leurs effets secondaires et leurs interactions. En toute autonomie, la DCI permet également de se focaliser sur ce qui est essentiel pour sélectionner un médicament : d'abord la sélection de la substance, puis de la dose et de la forme pharmaceutique.[33]

- **Le nom de marque d'un médicament :**

Le laboratoire qui commercialise le médicament donne son nom de marque. Le nom est simple et facile à retenir, dans le but d'inciter les utilisateurs à demander ce produit en utilisant son nom. Il est possible que le même fabricant possède plusieurs marques pour un même médicament. Ce nom peut varier selon les pays.[34]

Tableau II.7. Exemples sur les dénomination du médicaments.

| Le nom chimique | La dénomination commune internationale (DCI) | Le nom commercial |
|------------------------------------|--|-------------------|
| Amoxicilline et Acide clavulanique | Amoxicilline | Amoclan®/BID |
| Acide acétylsalicylique | Aspirine | Aspégic® |

II.3 Les Comprimés :

II.3.1 Définition :

Un comprimé est une forme pharmaceutique solide destinée à la voie orale, contenant une dose précise (unité de prise) d'une ou plusieurs substances actives (principes actifs). Les comprimés sont fabriqués en agglomérant par compression un volume de particules (poudre ou granules).



Figure II.9. Les comprimés

II.3.2 Composant d'un comprimé :

Les comprimés se composent d'une ou plusieurs substances actives, avec ou sans l'ajout d'autres éléments tels que des diluants, des liants, des agents de désagrégation, des agents d'écoulement, des lubrifiants.[35]

II.3.3 Types des comprimés [36] :

Selon la pharmacopée européenne, plusieurs catégories de comprimés à usage oral peuvent être distinguées :

- ◆ comprimés non enrobés ;
- ◆ comprimés enrobés ;
- ◆ comprimés gastro-résistants ;
- ◆ comprimés à libération modifiée ;
- ◆ comprimés effervescents ;
- ◆ comprimés solubles ;
- ◆ comprimés dispersibles ;
- ◆ comprimés orodispersibles ;
- ◆ comprimés à mâcher ;
- ◆ comprimés pour utilisation buccale ;
- ◆ lyophilisats oraux.

II.3.4 Avantages et inconvénients des comprimés :

➤ **Avantages [37] :**

1. Utilisation simple : Grâce à leur petite taille et leur solidité, les comprimés supportent bien les opérations de conditionnement et de transport.
2. Chaque comprimé offre une dose précise du principe actif.
3. Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation
4. La forme des comprimés est particulièrement adaptée aux substances actives qui se dissolvent difficilement.
5. La production industrielle des comprimés permet de maintenir un coût de revient bas.

● **Inconvénients [38] :**

1. Dans le cas où le délitement n'est pas garanti rapidement, il existe un danger pour la muqueuse digestive.
2. La mise au point est complexe
3. Il n'y a pas de principe actif liquide

II.3.5 Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé [39] :

Plusieurs adjuvants sont employés en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques lors de la production des comprimés. Ces excipients sont insensibles au principe actif (PA), à l'organisme et aux matériaux de traitement.

- ❖ **Les diluants** : tels que le lactose, l'amidon et les dérivés cellulose, sont indispensables pour ajuster la taille des comprimés contenant des principes actifs en faible concentration.
- ❖ **Les liants** : qu'ils soient secs comme la méthylcellulose ou liquides comme le sirop de sucre, assurent la cohésion des particules pendant la compression.
- ❖ **Les délitants** : tels que l'amidon et la cellulose microcristalline, facilitent la désintégration des comprimés une fois en contact avec les liquides physiologiques.
- ❖ **Les lubrifiants** : tels que la silice colloïdale et le stéarate de magnésium, améliorent les propriétés de compression tout en présentant des effets anti adhérents et antifriction.
- ❖ **D'autres adjuvants** : comme les colorants, les aromatisants et les édulcorants peuvent être ajoutés pour améliorer l'aspect et le goût des comprimés, tandis que des solutions tampons et absorbantes garantissent la stabilité et la compatibilité physiologique du produit final.

**CHAPITRE III : Généralité Sur NEUROVIT® et
NOVITAL®**

III.1 Généralité sur le NEUROVIT® :

III.1.1 Définition :

Le NEUROVIT® est un produit pharmaceutique fabriqué en Algérie par le groupe industriel pharmaceutique SAIDAL, contient des vitamines de groupe B qui sont B1 et B6. Selon le dictionnaire des médicaments de SAIDAL de 2005, NEUROVIT® c'est un vitamines utilisé pour le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

Tableau III.8. Définition de NEUROVIT.

| | |
|------------------------|--|
| Présentation Galénique | Comprimé blanc, plat et sécable, avec un diamètre de 12mm : boîte de 2 |
| DCI | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Thiamine chlorhydrate ou vitamine B1 ➤ Pyridoxine chlorhydrate ou vitamine B6 |
| Dosage | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 250 mg ➤ 250 mg |
| Type | Générique |
| Classe pharmacologique | Vitamines |
| Laboratoire | GROUPE SAIDAL |
| Nom commercial | NEUROVIT® |

- **Mode d'administration :** Ce médicament est administré par voie orale et les comprimés doivent être avalés dans un verre d'eau sans les croquer.
- **Posologie :** Prêt à l'usage pour les adultes :
 - ❖ Entre 1 et 4 comprimés, à répartir au cours de la journée.
 - ❖ La période de traitement sera restreinte à 4 semaines.



Figure III.10. NEUROVIT®

III.1.2 Composition du NEUROVIT :

A. Principe actif :

1-Thiamine chlorhydrate (vitamine B1) :

➤ Historique :

La quête pour comprendre le béribéri, une maladie qui a affligé les populations asiatiques depuis des millénaires, a conduit à la découverte de la vitamine B1. En 1890, le pathologiste néerlandais C. Eijkman a remarqué que les poulets nourris exclusivement avec du riz poli développent des symptômes de béribéri, réversibles en leur donnant du riz non poli. En 1910, le biochimiste japonais Umetaro Suzuki a traité des patients atteints de béribéri avec un extrait de son de riz. Deux ans plus tard, le biochimiste polonais Kazimir Funk a isolé la substance responsable dans la pellicule de riz, qu'il a nommée "vitamine". En 1916, la vitamine B1 a été classée comme la première des vitamines B hydrosolubles par E. Mc Collum. En 1929, C. Eijkman et F. Hopkins ont reçu le Prix Nobel pour avoir démontré que certains composants du riz pouvaient prévenir le béribéri. Enfin, en 1936, R. Williams a synthétisé la vitamine B1. Cette découverte a révolutionné la compréhension de la nutrition humaine en mettant en lumière l'importance des facteurs nutritionnels dans la santé quotidienne.[2]

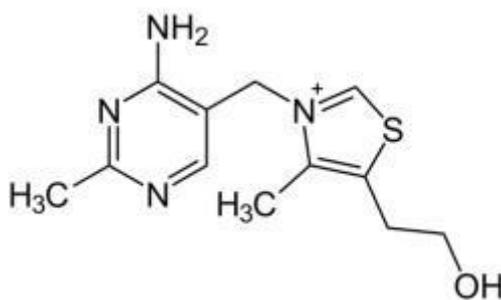


Figure III.11. Structures de la thiamine chlorhydrate

➤ Identification :

Le tableau ci-dessous présente des informations sur l'identification du chlorhydrate de thiamine, incluant ses noms communs, son aspect physique, son nom UICPA, sa formule moléculaire et sa masse moléculaire :

Tableau III.11. Identification de thiamine chlorohydrate.[3],[4]

| | |
|----------------------------------|--|
| Nom propre | thiamine, aneurine ou vitamine de système nerveux. |
| Apparence | Poudre blanche ou presque blanche, ou cristaux incolores. |
| UICPA | 3-[(4-Amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-1,3-thiazol-3-ium chloride hydrochloride. |
| Formule moléculaire brute | C ₉ H ₁₇ N ₄ OS |
| Formule moléculaire brute | 265,355 ± 0,017 g/mol |

➤ **Sources :**

Le vitamine B1 présente dans tous les tissus animaux et végétales, donc la thiamine présente dans les aliments non transformés.[5]

Le tableau suivant présente quelques exemples sur les sources de vitamine B1 :

Tableau III.12. Quelques exemples sur les sources de vitamine B1 [5]

| Sources de Vitamine B1 | Teneur en Vitamine B1 |
|-------------------------------|------------------------------|
| Levure et extrait de levure | Très élevée |
| Son de blé | Très élevée |
| Oeuf | Moyenne |
| Légumes | Moyenne |
| Lait | Faible |

➤ **Propriétés Physico-chimiques De B1 :**

Il est crucial de connaître les caractéristiques physico-chimiques de la B1 afin de saisir ses comportements et les possibilités d'utilisation. Le tableau suivant récapitule les propriétés essentielles qui caractériser le vitamine B1:

Tableau III.13. Propriétés Physico-chimiques De B1 [6]

| | |
|--|--|
| Forme Physique | Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou incolore, possédant une odeur caractéristique et une saveur amère. |
| Solubilité | Très grande solubilité dans l'eau et l'éthanol |
| Stabilité en milieu acide | Stable jusqu'à un pH voisin de 4 |
| Stabilité en milieu neutre et alcalin | Se dégrade rapidement |
| PH | 2-4 |
| Point de diffusion | 260 °C. |

2-Pyridoxine (VITAMINE B6) :

➤ Historique :

Rudolf Peters a démontré dans les années 1930 que des rats jeunes nourris avec un régime semi-synthétique à base de thiamine et de riboflavine sans aucun autre supplément développent une « acrodynie du rat », une affection cutanée grave. En 1934, Paul György a démontré que la vitamine B6 joue un rôle dans la guérison de l'« acrodynie du rat ». D'autres recherches ont rapidement démontré que la vitamine B6 insuffisante entraînait des convulsions chez les rats, les porcs et les chiens, ainsi qu'une anémie microcytaire chez certains animaux. En 1938, Samuel Lepkovsky a découvert et cristallisé la vitamine B6. La même année, Leslie Harris et Karl Folkers, ainsi que Richard Kuhn et ses collègues, ont démontré de manière indépendante que la vitamine B6 était un élément essentiel. [7]



Figure III.12. Structures de la pyridoxine.

➤ Identification [8] :

Nom propre : pyridoxine, Vitamine G

Formule moléculaire Brute : C₈H₁₁NO₃

Nom chimique : 4,5-bis (hydroxyméthyl)-2-méthylpyridin-3-ol

Masse molaire : $169,1778 \pm 0,0083$ g/mol C

- **Sources :** Le tableau suivant présente quelques exemples des principales sources de vitamine B6, en catégorisant les aliments selon leur concentration en cette vitamine :

Tableau III.14. Quelques exemples sur les sources de vitamine B6.[9]

| Catégorie de Source | Sources Spécifiques | Détails |
|--------------------------|-------------------------------------|---|
| Haute concentration | Extrait de levure, Son de blé, Foie | Contiennent des concentrations particulièrement élevées |
| Légumes | Pommes de terre, Autres légumes | Comprend des sources comme le brocoli, les haricots verts, les carottes |
| Protéines Animales | Viande maigre, Poisson, Rein | Bonnes sources |
| Produits Laitiers & Œufs | Lait, Œufs | Concentrations relativement faibles |
| Céréales | Céréales complètes, Pain complet | Source significative, plus de B6 que dans le pain blanc |

- **Propriétés Physico-chimiques de B6 :**

Elle résiste à la chaleur et aux acides et à l'oxydation, elle est détruite par les alcalins et la lumière, Elle est soluble dans l'eau. Elle existe en majorité dans le foie puis dans le cerveau, le plasma, et les globules rouges.[10]

- **Rôle :**

Elle est impliquée dans la formation des anticorps, dans la synthèse d'hémoglobine, dans les réactions de décarboxylation (formation des messagers chimiques du cerveau : dopamine, noradrénaline, sérotonine, GABA).[10]

B. Excipients :

1-Stéarate de magnésium :

Les excipients jouent un rôle crucial dans les produits pharmaceutiques. Ils rendent la production plus facile, augmentent la stabilité et l'efficacité des produits finis. L'un de ces excipients est le stéarate de magnésium, dont les propriétés sont exposées ci-dessous :

Tableau III. 15. Présentation de Stéarate de magnésium.[11]

| Nom | Stéarate de magnésium |
|-------------------|--|
| Forme moléculaire | $C_{36}H_{70}MgO_4$ |
| Description | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Poudre blanche ➤ Légère ➤ Très fine ➤ De faible densité apparente ➤ Avec un goût caractéristique. |
| Applications | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Utiliser largement dans les domaines suivants : cosmétiques, aliments, et les formulations pharmaceutiques. ➤ Utilisé principalement comme lubrifiants dans la fabrication de comprimés et dans les crèmes barrières. |

2. Talc :

Le talc est un minéral naturel qui est largement exploité dans divers secteurs, y compris l'industrie pharmaceutique. Le talc sert en pharmacie à lubrifier et à diluer les comprimés, à glisser les gélules. Il sert aussi de complément dans les suspensions topiques et orales, et de charge dans certaines poudres.[12]

**Figure III.13.** Des blocs de Talc

Le tableau suivant expose les propriétés du Talc :

Tableau III.15. Présentation de Talc.[11]

| | |
|--------------------------|--|
| Nom | Talc ou silicate de magnésium hydraté et purifié. |
| Forme moléculaire | $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ |
| Description | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Poudre blanche à blanc grisâtre ➤ Très fine ➤ Inodore |
| Applications | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Utiliser largement dans les formulations orales solides comme un lubrifiant et diluant. ➤ Utiliser comme un lubrifiant dans les formulations des comprimés. |

3. Polyvinylpyrrolidone K90:

Le tableau suivant présente les caractéristiques et les applications du polyvinylpyrrolidone K90, un excipient couramment utilisé dans les formulations pharmaceutiques :

Tableau III.17. Présentation de Polyvinylpyrrolidone. [11]

| | |
|--------------------------|---|
| Nom | Polyvinylpyrrolidone k90 (pvp,Povidone) |
| Forme moléculaire | $(C_6H_9NO)_n$ |
| Description | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sous forme poudre fine ➤ Blanche à blanc crème ➤ Inodore ou quasi inodore |

Applications

- Généralement utilisé dans des variétés de formulation pharmaceutique.
- Principalement utilisé dans la fabrication des médicaments de forme posologique solide.

4. Alcool éthylique :

Les différentes concentrations d'éthanol sont couramment employées dans le domaine pharmaceutique pour la création de spécialités pharmaceutiques. Il est utilisé dans presque toutes les formes galéniques, injectables, sèches et liquides orales, liquides locales (gouttes), pâteuses et transdermales. Il est principalement employé comme solvant ou conservateur antimicrobien. [13]

II.1.3 Les étapes de fabrication de NEUROVIT :

Le NEUROVIT® est produit dans le laboratoire de SAIDAL sous forme de comprimé de 12 mm. La fabrication de ce produit dépend des caractéristiques du PA.

A) Étape 0 : Élaboration du matériau et des ressources :

a. Pesé le PA et les excipients :

Après vérification des informations fournies pour chaque lot de principes actifs ou excipients, Les PA (B1 et B6) et les excipient (PVP k90, alcool éthylique, talc et stéarate de magnésium) doit être pesé dans la salle de pesée, ils sont ensuite placés dans des sacs séparés avec des étiquettes contenant leurs informations.



Figure III.14. La salle de pesée.

b. Préparation de solution de mouillage :

Cette solution doit être préparé un jour avant le processus de fabrication de Neurovit. La solution de mouillage doit contenir une quantité d'alcool éthylique à 96° avec une quantité de PVP K90

B) Étape 01 : Mélange sec des poudres :

Le mélange à sec se fait après la pesée des matières premières et s'effectue dans un mélangeur COLLETTE. Dans cette étape, les vitamines B1(chlorhydrate de thiamine) et B6 (chlorhydrate de pyridoxine) sont mélangées à une vitesse de 105 tr/min pendant 05 min.



Figure III.15. Mélangeur-Granulateur COLLETTE.

C) Étape 02 : Mouillage et granulation :

Après avoir démarré le Mélangeur Colette, ajoutez la solution de mouillage **préalimentée**.

-Mixez à une vitesse de 102 tours par minute (V1) pendant 10 minutes.

Veillez mettre en marche l'émetteur et le laisser fonctionner pendant 5 minutes.

D) Étape 03 : Séchage :

Dans des plateaux couverts de papier sulfurisé, les granulés sont placés pour les sécher afin d'éliminer l'éthanol dans des étuves (OLSA) à une température de 40 à 45 °C pendant 18 heures.



Figure III.16. Étuve OLSA.

E) Étape 04:Calibrage:

Avant de calibrer les grains, le calibre oscillant FREWITT est nettoyé avec de l'air comprimé. Les granulés séchés sont transférés sur le Calibreur oscillant FREWITT à l'aide de deux plateaux, avec une ouverture de maille de 1,5-2 mm, puis l'opération de calibrage se poursuit. Le processus de calibrage dure 45 minutes. Une fois que l'ensemble du lot a été calibré, l'analyse de l'humidité et dosages de B1 et B6 sont effectués.



Figure III.17. Calibreur oscillant FREWITT.

F) Étape 05 : La Lubrification :

Au cours de cette étape, les granulés sont à nouveau calibrés dans la COLLETTE, avec l'addition de talc et de stéarate de magnésium, puis ils sont mélangés pendant 03 min.

Collecter un échantillon afin de faire une analyse physico-chimique.

G) Étape 06 : La compression

Sur une machine rotative KILLIANRT les grains sont comprimé avec un diamètre de 12 mm

La compression des comprimés passe par les 4 étapes suivantes :

- Remplissage matriciel
- Mise à niveau de la chambre de compression
- Compression de poudre
- Éjection des comprimés formés



Figure III.18. Machine rotative KILLIANRT.

III. 2 Généralité sur le Novital® :

III.2.1 Définition :

Ce médicament est un antiasthénique, utilisé en traitement d'appoint pour la fatigue non liée à une maladie (asthénie fonctionnelle). Il est également indiqué pour la prophylaxie et le traitement des carences en vitamines du groupe B. À fortes doses, il est utilisé dans les syndromes douloureux d'origine rhumatismale ou neurologique.

Tableau III.8. Définition de NOVITAL®.

| | |
|------------------------|--|
| Présentation Galénique | comprimé blanc, rond, avec une barre de fractionnement : boîte de 20. |
| DCI | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Thiamine chlorhydrate ou vitamine B1 ➤ Pyridoxine chlorhydrate ou vitamine B6 |
| Dosage | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 250 mg ➤ 250 mg |
| Type | Générique |
| Classe pharmacologique | Vitamines |
| Laboratoire | GROUPE SOPHAL |
| Nom commercial | NOVITAL® |



Figure III.19. NOVITAL ®

➤ **Posologie et mode d'administration :**

- Voie orale, réservé aux adultes.
- Prendre 1 à 4 comprimés par jour.
- Il est recommandé d'avaler les comprimés avec un verre d'eau, sans les croquer ni les écraser.
- La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines.

III.2.2 Composition de NOVITAL® :

➤ **Principes actifs :**

- Thiamine chlorhydrate ou vitamine B1 (250 mg)
- Pyridoxine chlorhydrate ou vitamine B6 (250 mg)

➤ **Excipients :**

A. • Stéarate de magnésium K90

B. • Cellulose microcristalline.

C. • Crospovidone.

D. • Providone.

E. • Dioxyde silicone colloidal

CHAPITRE IV: Essais de dissolution

IV.1 Introduction :

Dans le cadre de notre étude sur la qualité des produits NEUROVIT® et NOVITAL®, notre laboratoire réalise le test de dissolution par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Ce test est une composante essentielle le processus de contrôle qualité pour identifier les principes actifs de ces deux produits pharmaceutiques.

IV.2 Définition de test de dissolution :

Le test de dissolution évalue la conformité des formes pharmaceutiques solides orales en mesurant leur vitesse de dissolution, essentielle pour estimer la libération des principes actifs dans le tractus digestif. Il se déroule dans un dispositif comprenant un récipient en verre transparent, un agitateur avec une tige et une pale en acier inoxydable, immergé dans un bain thermostaté maintenant une température constante de $37\pm 0,5$ °C. Le comprimé est placé dans le récipient rempli de milieu de dissolution, où il doit rester au fond à distance de la pale, assurant ainsi une dissolution homogène.[1]

IV.2.1 Caractéristique de la dissolution :

- ❖ Pratique, facile à utiliser et adapté à diverses situations.
- ❖ Composants spécifiques et reproductibles.
- ❖ Capables de repérer des changements dans les procédés et des disparités entre les formulations.
- ❖ Conditions SINK maintenues.
- ❖ Facilite l'analyse des diverses structures orales solides.
- ❖ Il n'est pas possible de concevoir un appareil unique utilisable pour toutes les formes :200 appareils dans la littérature.[2]

IV.2.2 Choix de l'appareillage :

- ❖ **Appareil à panier** : pour la forme orale solide
- ❖ **Appareil à palette** : solide orale, au 1er lieu les comprimés
- ❖ **Appareil à piston** : pour les formes galéniques à libération modifiée de type billes
- ❖ **Cellule à flux continu** : pour étudier les formes à libération modifiée

Le choix de l'appareil est influencé par les propriétés physico-chimiques de la forme pharmaceutique en question.

IV.2.3 Facteurs influençant le test de dissolution [3, 4] :

A. Facteurs dépendant du médicament :

- **Les propriétés physico-chimiques du principe actif :** solubilité, granulométrie, polymorphisme
- **Les excipients :** Liants, délitants, lubrifiants, tensioactifs, diluants
- **La forme pharmaceutique :** Nature de la forme galénique, procédé de fabrication, conditions de conservation, interactions principe actif/excipients.[5]

B. Facteurs dépendant de la méthode de dissolution :

- **L'appareillage :** agitation, méthode de prélèvement, filtration, vibrations
- **Les paramètres de dissolution :** nature, pH et volume du milieu de dissolution, vitesse dérotation, temps de prélèvement température, gaz dissous.[5]

IV.3 Choix des paramètres :

IV.3.1 Milieu de dissolution [6] :

Le choix du milieu de dissolution dépend du but de l'essai :

1. Afin d'augmenter la qualité de lot, il est essentiel que le milieu respecte les "conditions de sink" (un volume de milieu trois fois supérieur à celui saturer la solution
2. Afin d'analyser les caractéristiques biopharmaceutiques, il est nécessaire que le milieu reproduise l'environnement gastro-intestinal, même sans se conformer aux "conditions de sink". Avant l'essai, il peut être bénéfique de mesurer le pH.
3. Dans le cadre des essais de contrôle qualité de routine, le choix du milieu dépend de la solubilité, de la stabilité de l'analyte et de sa correspondance avec le comportement in vivo.

IV.3.2 Volume :

Utiliser un volume de milieu de dissolution tel que la concentration maximale en fin d'essai ne dépasse pas 30% de la concentration à saturation (condition Sink). (500 à 1000 mL) [7]

IV.3.3 PH :

Le choix est en fonction des propriétés physico-chimiques du PA (pka). Les milieux de dissolution s'étendent sur une gamme de pH de 1 à 7,5 [7]

IV.3.4 Température :

La température choisie est $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (température du corps humain).

Partie expérimentale

Partie 1 : matériel et méthode

Ce travail vise à démontrer que la dissolution des principes actifs contenue dans les comprimés Neurovit et Novital est optimale à différents pH :1.2,4.5,6.8 à travers des essais de dissolution par HPLC. Dans cette étude, nous avons utilisé deux principes actifs, le thiamine chlorhydrate et le pyridoxine chlorhydrate. Afin de mettre au point nos tests, nous avons sélectionné deux médicaments sous forme de comprimés contenant du ces PA. Leurs caractéristique sont présentées ci-dessous :

Tableau I.18. Caractéristiques du NEUROVIT et NOVITAL

| Les comprimés | Caractéristiques |
|---------------|---|
| Neurovit | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Groupe SAIDAL ➤ Dosage 250mg/250mg ➤ Lot 2985 |
| Novital | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Groupe SOPHAL ➤ Dosage 250mg/250mg ➤ Lot 323547 |

I.1 matériel :

I.1.1 Les Réactifs :

Dans notre étude, on a utilisé les réactifs suivants :

- ❖ Acide chlorhydrique HCl à 37 % ;
- ❖ Sodium phosphate dibasique Na_2HPO_4 ;
- ❖ Potassium phosphate dibasique KH_2PO_4 ;
- ❖ Hydroxyde de Sodium NaOH;
- ❖ Eau distillée.

I.1.2 Les Verreries :

- Fiole 1000ml
- Flacons 2 ml
- Une filtre membrane

- Seringues à 10ml

I.1.3 Appareillage:

- Dissolutest SOTAX
- HPLC
- pH-mètre
- Balance de précision.
- Agitateur magnétique
- Un bain à ultrason

I.1.3.1 Test de dissolution : SOTAX

Les essais de dissolution ont été effectués par un dispositif de dissolution à prélèvement automatique de la marque SOTAX. Toutefois, à cause d'un souci technique, les prélèvements ont été réalisés manuellement pour notre étude. Le dispositif comprend six récipients cylindriques à fond hémisphérique en verre borosilicate de 1000 ml, munis avec des orifices pour l'insertion d'un thermomètre. L'agitation est assurée par un agitateur composé d'une tige verticale avec une palette fixée à son extrémité inférieure. De plus, l'emploi d'un bain-marie thermostaté permet d'assurer une température constante du milieu de dissolution.



Figure I.20. Appareillage de test de dissolution SOTAX

➤ **Condition de test de dissolution :**

- (a) Composition du milieu de dissolution :** Eau distillée
- (b) Volume du milieu de dissolution :** 900ml
- (c) Type d'agitation :** palette

- (d) **Vitesse d'agitation** : 50 trs/min
- (e) **Température** : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- (f) **Méthode de dosage** : HPLC
- (g) **Limites d'acceptation** : $\geq 75\%$
- (h) **Temps d'agitation** : 45 min

I.1.3.2 Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) :

pour fait les analysé en a utiliser un chromatographe liquide à haute performance (HPLC) de marque (Waters Alliance 2695) qui est composé d'une pompe ,injecteur, poste colonne, thermostaté, et un détecteur UV. Tout est logé par un logiciel.



Figure I.21. Appareillage de HPLC (Waters Alliance 2695)

➤ **Principe de HPLC :**

1. Les éléments à dissoudre sont dilués dans un liquide soluble. Ce mélange est puis introduit dans une phase liquide appelé phase mobile, elle interagit différemment selon la nature des molécules, avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.
2. Une pompe sous haute pression pousse la phase mobile à travers le système chromatographique.
3. Le mélange doit introduire après acheminer à travers le système chromatographique. Les composés présents dans la solution se distribuent en fonction de leur affinité entre

la phase mobile et la phase stationnaire.

4. A la sortie du colonne et à l'aide d'un détecteur approprié, les diverses solutions sont marquées par un pic.

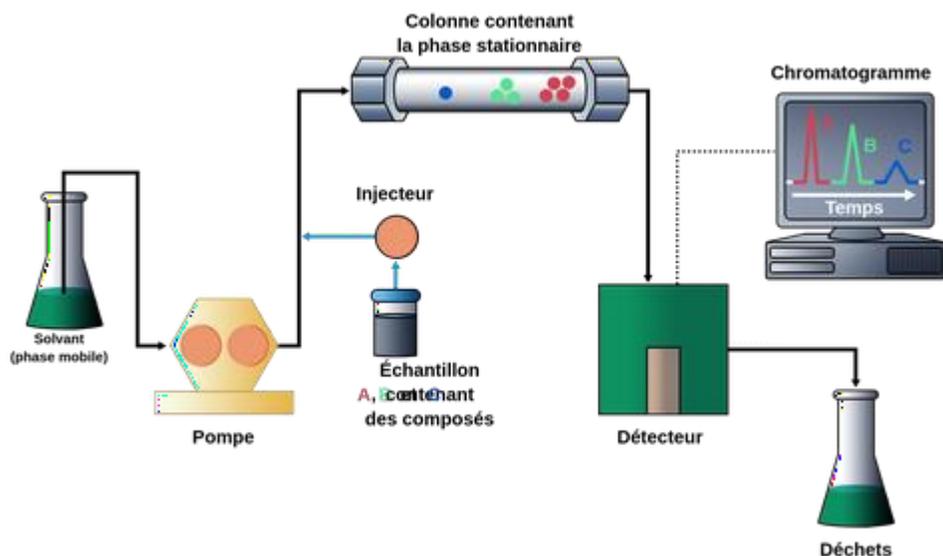


Figure I.22. Principe de chromatographies liquide à haute performance

➤ **Conditions chromatographiques :**

1. **Longueur d'onde :** 280 nm
2. **Nature de la colonne :** C18 (250nm, 4.6nm, 5µm)
3. **Débit :** 1ml/min
4. **Température de la colonne :** 30°C
5. **Volume injecté :** 20µl

I.2 Méthodes :

I.2.1 Test de dissolution :

❖ **Les milieux utilisés :**

Le table ci-dessous présente les niveaux de pH et la composition des fluides gastro-intestinaux simulés utilisés dans l'étude :

Tableau I.19. Différents milieux de dissolution utilisés et le milieu gastrique simulé

| PH du milieu | Milieu simulé | position du milieu de dissolution |
|--------------|----------------|--|
| 1.2 | Estomac | Acide chlorhydrique ou chlorure de potassium |
| 4.5 | Intestin | Tampon phosphate ou acétate |
| 6.8 | Intestin grêle | Tampon phosphate |

Dans le but de mener des expériences sur Neurovit et Novital, nous avons eu besoin de préparer 3 milieux pour effectuer le test de dissolution, et nous avons préparé ces supports comme suit :

A. Préparation des solutions tampons :

A-Tampon pH=1,2 : Dissoudre 8,33 g de KCl dans 1000 ml d'eau distillée, puis mettre la solution dans un bain à ultrasons pour mélanger.

B-Tampon pH=4,5 : Dissoudre 0,95 g de KH_2PO_4 et 8,25 g de Na_2HPO_4 dans 1000 ml d'eau distillée, puis utiliser un bain à ultrasons pour faciliter la dissolution des substances.

C-Tampon pH=6,8 : Dissoudre 6,80 g de KH_2PO_4 et 1,87 g de NaOH dans 1000 ml d'eau distillée, ensuite placer la solution dans un bain à ultrasons pour dissoudre les substances.



Figure I.23. Les solutions tampons.



Figure I.24 Les solutions dans le bain à ultrasons.

B. Préparation des solutions pour les essais de dissolution (Neurovit et Novital) :

Nous avons réalisé des tests de dissolution en utilisant un appareil de dissolutest à palette, avec 900 ml de milieu de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), et une rotation des palettes à 60 tours par minute. Trois comprimés de NEUROVIT et trois comprimés de NOVITAL ont été soumis au milieu de dissolutest, maintenu à une température de $37 \pm 0,5$ °C. Des échantillons de 2 ml ont été prélevés manuellement à des intervalles réguliers : 5, 15, 20, 30, 45 et 60 minutes.

C. Analyse par HPLC :

➤ **Préparation de phase mobile :**

Dissoudre 0,15 g de triéthylamine dans 1 L d'eau distillée, puis ajouter de l'acide sulfurique (1N) pour ajuster le pH du milieu jusqu'à 2,7 et filtrer la solution.



Figure I.25. Filtration de phase mobile.

Les échantillons prélevés aux différents intervalles de temps du test de dissolution (5, 15, 20, 30, 45 et 60 minutes) dans les milieux de dissolution à pH 1,2, 4,5 et 6,8 ont été analysés par HPLC à une longueur d'onde de 280 nm.

➤ □ Les formules de Calcul :

$$1. \quad T\left(\frac{mg}{cp}\right) = \frac{S_{ech}}{S_{st}} \times \frac{PE_{st}}{PE_{ech}} \times PM \times t$$

Avec :

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

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

PE_{st}: Prise d'essai du standard.

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

PM: Poids moyen de 10 comprimés

t: Titre du standard utilisé

$$2. \quad X(\%) = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{P_{et}}{P_{ech}} \times \frac{P_{moy}}{D} \times 100$$

Avec :

A_{ech}: Aire de l'échantillon

A_{et}: Aire de l'étalon

P_{ech}: Prise d'essai échantillon = P_x/V

Avec : V: Volume du milieu et P_x: Poids de chaque comprimé

P_{et}: Prise d'essais de l'étalon = pet/v

P_{moy}: Poids moyen

D: Dose théorique

$$3. \quad \text{Coefficient de variation} = \frac{\text{écart type}}{\text{moyenne}} \times 100$$

$$4. f1 = \frac{\sum_{i=1}^n |Ri - Ti|}{\sum_{i=1}^n Ri}$$

$$5. f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Ri - Ti) \right] \right\} \times 100$$

Avec :

n: nombre de prélèvements

R(t): moyennes pourcentages de principe actif dissous du produit de référence au points

T(t): moyennes pourcentages de principe actif dissous du produit d'essai au points x

F1: facteur de différence

F2: facteur de similarité ≥ 50

Partie 2: résultat et discussion

I.1 Introduction :

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats des tests de dissolution par HPLC des produits Neurovit et Novital, accompagnés de l'interprétation des résultats.

I.2 Résultats et interprétation pour le Neurovit:

I.2.1 Étude dans le milieu pH 1,2 :

Le tableau ci-dessous présente les surfaces du principe actif (PA) de Neurovit, mesurées à différents Intervalles de temps (T) dans des conditions de pH de 1,2

Tableau I.20. Les surfaces du principe actif (PA) de Neurovit

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|----|---------|---------|---------|---------|---------|----|---------|---------|---------|----------|----------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 806804 | 2405782 | 3615541 | 3854384 | 4439780 | 0 | 1571147 | 5621316 | 9211272 | 9960881 | 10665545 |
| Cp2 | 0 | 799444 | 2062806 | 3650510 | 3887032 | 4624275 | 0 | 1497651 | 4806718 | 9271372 | 10099864 | 11104117 |
| Cp3 | 0 | 996723 | 2425818 | 3688206 | 3932328 | 4397793 | 0 | 1949921 | 5684388 | 9347048 | 10251682 | 10379560 |
| Cp4 | 0 | 851682 | 1993004 | 3667369 | 4248658 | 4429433 | 0 | 1737918 | 4294480 | 9297882 | 10187682 | 10555685 |
| Cp5 | 0 | 979738 | 2248362 | 3550164 | 4126649 | 4461789 | 0 | 1921984 | 4805566 | 9076828 | 9951986 | 10654749 |
| Cp6 | 0 | 854381 | 1994492 | 3512334 | 4119430 | 4450495 | 0 | 1746364 | 4523438 | 8914356 | 9875005 | 10626488 |
| MOY | 0 | 1300633 | 2188377 | 3614021 | 4028080 | 4467261 | 0 | 2916952 | 4955984 | 9186460 | 10054517 | 10664357 |
| STD | 0 | 3815656 | 3815656 | 3815656 | 3815656 | 3815656 | 0 | 9993677 | 9993677 | 9993677 | 9993677 | 9993677 |

Le tableau présente les résultats de test de dissolution de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 1,2 selon la méthode de HPLC

Tableau I.21. Les résultats de test de dissolution de PA de Neurovit selon la méthode de HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|---------|-----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 21145 | 63050 | 94,55 | 90205 | 103906 | 0 | 15721 | 56249 | 92171 | 96947 | 103805 |
| Cp2 | 0 | 20952 | 54062 | 95672 | 90969 | 108223 | 0 | 14986 | 48098 | 92772 | 98300 | 108074 |
| Cp3 | 0 | 26122 | 63575 | 96660 | 92029 | 102923 | 0 | 19512 | 56880 | 93530 | 99777 | 101022 |
| Cp4 | 0 | 22321 | 52232 | 96114 | 99433 | 103663 | 0 | 17390 | 42972 | 93038 | 99155 | 102736 |
| Cp5 | 0 | 25677 | 58925 | 93042 | 96577 | 104421 | 0 | 19232 | 48086 | 90826 | 96861 | 103700 |
| Cp6 | 0 | 22391 | 52271 | 92051 | 96408 | 104156 | 0 | 17475 | 45263 | 89200 | 96111 | 103425 |
| MOY | 0 | 23,101 | 57,353 | 94,716 | 94,270 | 104,549 | 0 | 17,386 | 49,591 | 91,923 | 97,858 | 103,794 |
| STD | 0 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 0 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 |

Le tableau présente les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 1,2 selon la méthode de HPLC

Tableau I.22. Cinétique de dissolution de PA de Neurovit par HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|---------|-----------|--------|--------|--------|--------|---------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| MOY | 0 | 23.101 | 57.353 | 94.716 | 94.270 | 104.549 | 0 | 17.386 | 49.591 | 91.923 | 97.858 | 103.794 |
| ECR | 0 | 2250 | 5225 | 1820 | 3714 | 1871 | 0 | 1814 | 5735 | 1626 | 1444 | 2335 |
| CV | 0 | 97 | 91 | 19 | 39 | 17 | 0 | 104 | 115 | 17 | 14 | 22 |

Discussions :

-Selon le tableau précédent, il est observé que la dissolution du PA de Neurovit débute dès les premières minutes à 5 minutes, la libération de PA commence avec 23,101 % pour la vitamine B1 et 17,386 % pour la vitamine B6 puis atteignant respectivement 104,549 % pour la B1 et 103,794 % pour la B6 à 60 minutes. Cela suggère que le Neurovit se libère progressivement au fil du temps.

-La variation du coefficient de variation (CV) pour la B1 est significativement réduite, passant de 0,097 à 0,017 entre 5 et 60 minutes. En ce qui concerne la B6, les valeurs de CV fluctuent entre 0,104 et 0,014, en suivant une tendance similaire à la B1.

- La présence d'un CV faible (environ 0%) témoigne d'une dispersion des données proche de la moyenne, ce qui suggère une dissolution relativement normale du médicament.
- La présence d'un CV élevé (>10%) témoigne d'une dispersion importante des données, ce qui suggère une dissolution plus diversifiée du médicament.

-Il est confirmé par ces valeurs que la dissolution des comprimés devient plus homogène au fil du temps dans les deux situations.

Les graphes ci-dessous représentent la moyenne de dissolution en fonction du temps pour B1 et B6

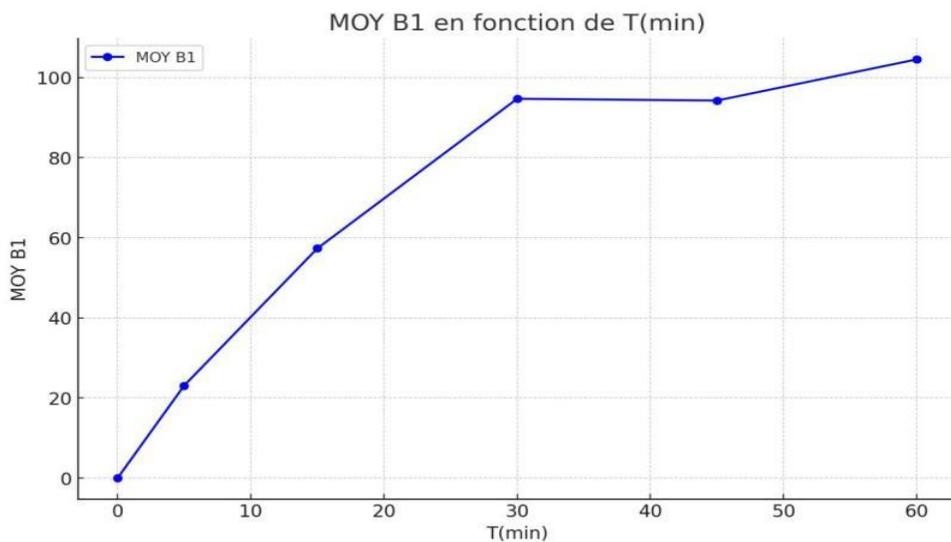


Figure I.26. Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1

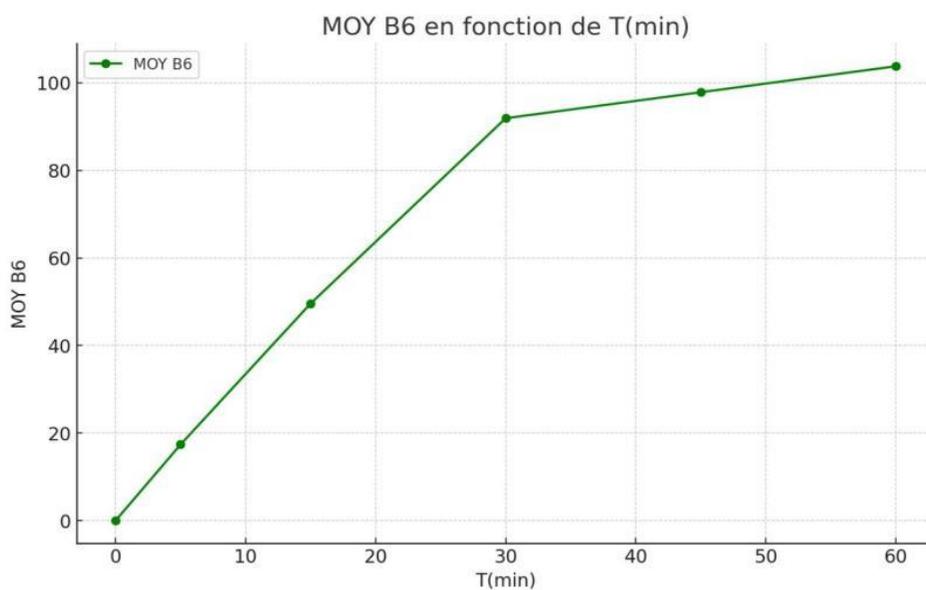


Figure I.27. Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B6

I.2.2 Étude dans le milieu pH 4,5 :

Le tableau présente les surfaces de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 4,5

Tableau I.23. Les surfaces de principe actif de Neurovit

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|----|---------|---------|---------|---------|---------|----|----------|----------|----------|----------|--------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 1000408 | 2080258 | 3578953 | 4713466 | 4818059 | 0 | 1790644 | 4259031 | 7898275 | 11410228 | 131035 |
| Cp2 | 0 | 1008484 | 2068283 | 3573962 | 4733906 | 4759083 | 0 | 1909319 | 4069635 | 7722587 | 11857153 | 128318 |
| Cp3 | 0 | 1117198 | 2305039 | 3777163 | 4627320 | 4867831 | 0 | 2003584 | 4874197 | 8680026 | 11138270 | 122174 |
| Cp4 | 0 | 1122781 | 2343350 | 3769798 | 4713634 | 4793590 | 0 | 2052050 | 4966611 | 8601236 | 10189503 | 128466 |
| Cp5 | 0 | 978542 | 2047835 | 3621375 | 4762060 | 5086806 | 0 | 1761642 | 4058514 | 8039373 | 11437732 | 137570 |
| Cp6 | 0 | 1004897 | 2059233 | 3578228 | 5161071 | 4878860 | 0 | 1787859 | 3383012 | 7118900 | 7352558 | 120573 |
| MOY | 0 | 1507452 | 2150666 | 3649913 | 4698726 | 4867372 | 0 | 3109350 | 4268500 | 8010066 | 10704907 | 128023 |
| STD | 0 | 4319855 | 4319855 | 4319855 | 4319855 | 4319855 | 0 | 10460353 | 10460353 | 10460353 | 10460353 | 104603 |

Le tableau présente les résultats de test de dissolution de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 4,5 selon la méthode de HPLC.

Tableau I.24. Les résultats de test de dissolution de PA de Neurovit selon la méthode de HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|----|---|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|--------|--------|--------|---------|--------|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Cp1 | 0 | 23158 | 25991 | 82849 | 104098 | 95324 | 0 | 17118 | 19617 | 75507 | 98799 | 93824 |
| Cp2 | 0 | 23345 | 48156 | 82733 | 104549 | 94157 | 0 | 18253 | 40716 | 73827 | 102669 | 91878 |
| Cp3 | 0 | 25862 | 47879 | 87437 | 102195 | 96308 | 0 | 19154 | 38905 | 82980 | 96444 | 87479 |
| Cp4 | 0 | 25991 | 53359 | 87267 | 104101 | 94839 | 0 | 19617 | 46597 | 82227 | 88229 | 91985 |
| Cp5 | 0 | 22652 | 47405 | 83831 | 105171 | 100641 | 0 | 16841 | 38799 | 76856 | 99037 | 98503 |
| Cp6 | 0 | 23262 | 47669 | 82832 | 104485 | 96526 | 0 | 17092 | 32341 | 68056 | 75908 | 86333 |
| MOY | 0 | 24,045 | 45,076 | 84,492 | 104,100 | 96,299 | 0 | 18,013 | 36,163 | 76,575 | 93,514 | 91,667 |
| STD | 0 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 0 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 |

Le tableau présente les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 4,5 selon la méthode de HPLC

Tableau I.25. Cinétique de dissolution de PA de Neurovit selon la méthode de HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|---------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| MOY | 0 | 24,045 | 45,076 | 84,492 | 104,100 | 96,299 | 0 | 18,013 | 36,163 | 76,575 | 93,514 | 91,667 |
| ECR | 0 | 1477 | 9615 | 2252 | 1012 | 2305 | 0 | 1179 | 9299 | 5555 | 9886 | 4416 |
| CV | 0 | 61 | 213 | 26 | 9 | 23 | 0 | 65 | 257 | 72 | 129 | 48 |

Discussion :

Le tableau ci-dessus illustre la cinétique de dissolution du principe actif de Neurovit. La libération des vitamines B1 et B6 débute à 5 minutes et augmente progressivement jusqu'à atteindre un pic à 45 minutes, avec des valeurs de 104,100 pour la B1 et 93,514 pour la B6. Elle baisse ensuite légèrement, atteignant 96,299 pour la B1 et 91,667 pour la B6 à 60 minutes.

Les graphes ci-dessous représentent la moyenne de dissolution en fonction du temps pour B1 et B6 :

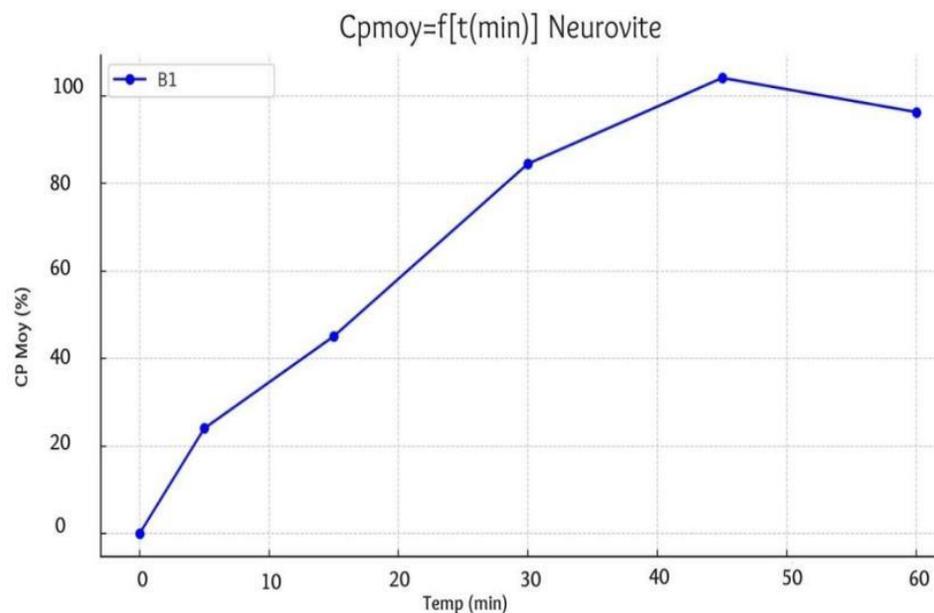


Figure I.28. Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1

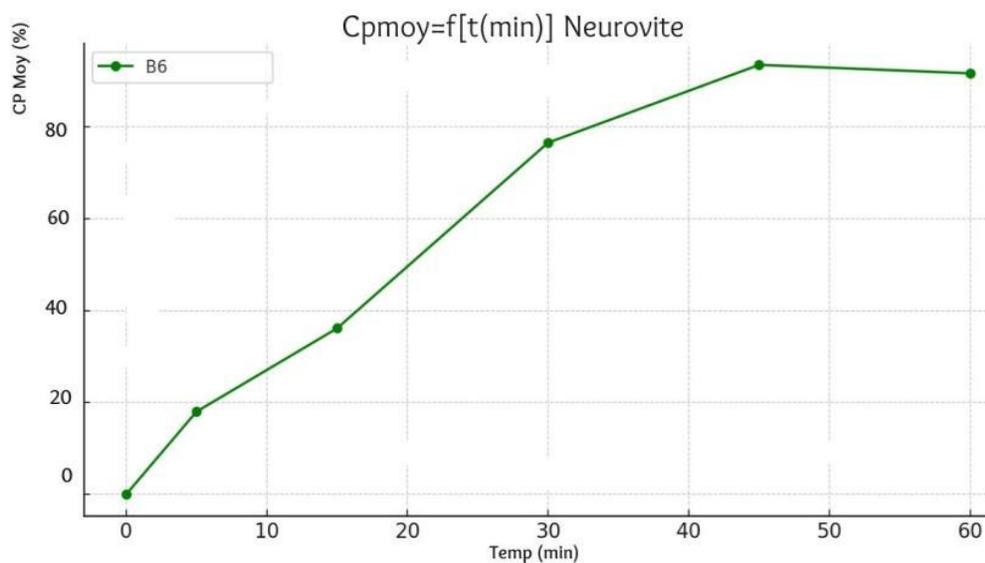


Figure I.29. Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B6

I.2.3 Étude dans le milieu pH 6,8 :

Le tableau présente les surfaces de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 6,8

Tableau I.26. Les surfaces de PA de Neurovit

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|-------|-------|-------|--------|--------|-----------|-------|-------|-------|--------|--------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 24083 | 49986 | 82702 | 99985 | 100521 | 0 | 19092 | 44199 | 75496 | 99050 | 112268 |
| Cp2 | 0 | 23981 | 50900 | 83540 | 100793 | 100599 | 0 | 17825 | 44893 | 79132 | 97460 | 112366 |
| Cp3 | 0 | 25571 | 51109 | 83630 | 100657 | 101189 | 0 | 19796 | 46900 | 80084 | 98918 | 112483 |
| Cp4 | 0 | 25598 | 49573 | 81242 | 96577 | 100444 | 0 | 20990 | 42609 | 74799 | 94508 | 111842 |
| Cp5 | 0 | 23975 | 51491 | 81184 | 101541 | 101968 | 0 | 19463 | 47374 | 77437 | 101616 | 113376 |
| Cp6 | 0 | 23844 | 49249 | 83214 | 96066 | 99756 | 0 | 18928 | 41682 | 78891 | 91926 | 114825 |
| MOY | 0 | 24508 | 50384 | 82585 | 99269 | 100746 | 0 | 19349 | 44609 | 77639 | 97246 | 112,86 |
| STD | 0 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 0 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 | 52000 |

Le tableau présente les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 6,8 selon la méthode de HPLC

Tableau I.27. Les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Neurovit

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|-------|-------|-------|-------|--------|-----------|-------|-------|-------|-------|--------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| MOY | 0 | 24508 | 50384 | 82585 | 99269 | 100746 | 0 | 19349 | 44609 | 77639 | 97246 | 112,86 |
| ECR | 0 | 836 | 907 | 1111 | 2342 | 752 | 0 | 1046 | 2267 | 2120 | 3492 | 1086 |
| CV | 0 | 34 | 18 | 13 | 23 | 7 | 0 | 54 | 50 | 27 | 35 | 9 |

Discussion :

-La cinétique de dissolution du principe actif de Neurovit est illustrée dans le tableau ci-dessus. Pour les échantillons.

B1 et B6, la libération débute à 5 minutes et augmente progressivement pour atteindre 100,746 pour B1 et 112,860 pour B6 à 60 minutes. Cela montre que le médicament est libéré rapidement et entièrement.

-La variabilité du coefficient de variation (CV) est également faible, avec des valeurs allant de 0,007 à 0,034 pour B1 et de 0,009 à 0,054. Un CV faible fait référence à une dispersion faible des données, ce qui suggère que la dissolution devient homogène après les premières minutes.

-les graphes ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1 et B6:

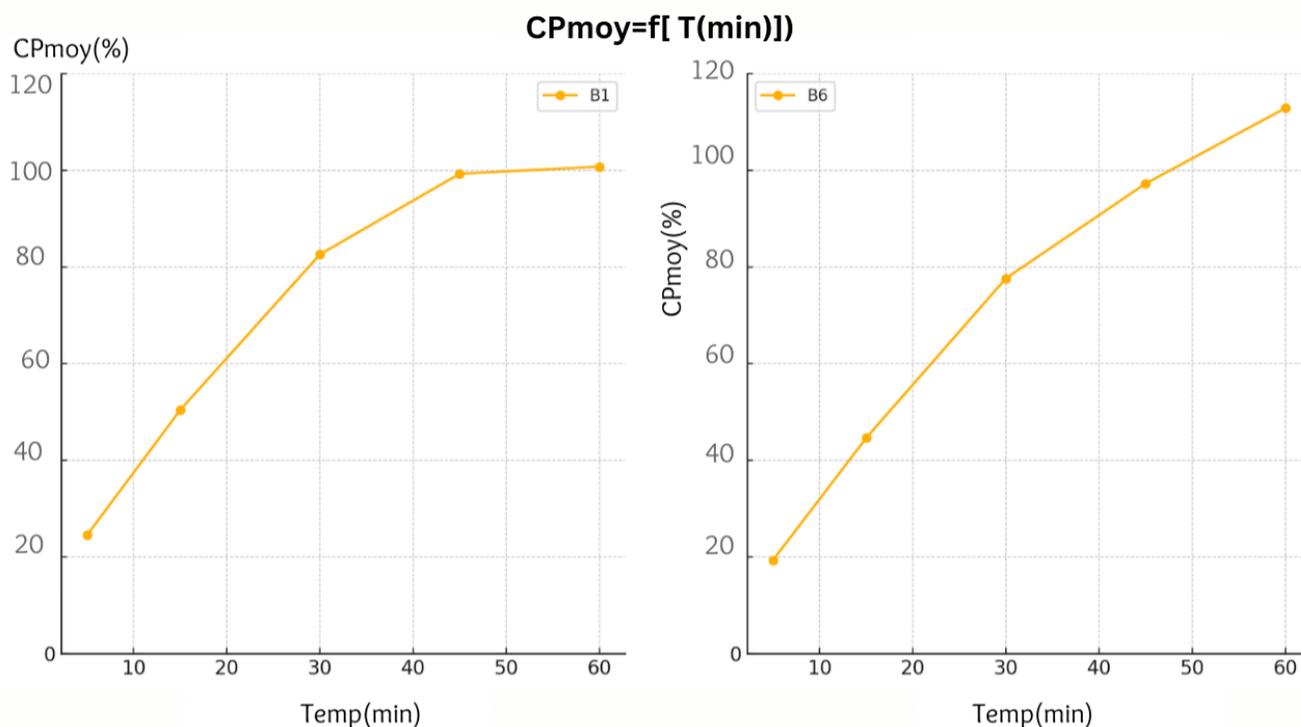


Figure I.30. Moyenne de dissolution en fonction de temps de B1 et B6

I.3 Résultats et interprétation pour le Novital :

I.3.1 Étude dans le milieu pH 1,2 :

Le tableau présente les surfaces de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 1,2

Tableau I.28. Les surfaces de PA de Novital

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|----------|----------|----------|------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 1288973 | 3978961 | 4063096 | 4344501 | 4270675 | 0 | 3248059 | 10412431 | 10651539 | 10440443 | 1019 |
| Cp2 | 0 | 1276357 | 3831903 | 4016920 | 4302245 | 4276128 | 0 | 3161740 | 9968370 | 10509060 | 10262547 | 1020 |
| Cp3 | 0 | 1441277 | 4027426 | 4039619 | 4275172 | 4483562 | 0 | 3569123 | 10548569 | 10533266 | 10251771 | 1078 |
| Cp4 | 0 | 1455386 | 3976861 | 3993680 | 4420253 | 4511028 | 0 | 3623853 | 10410934 | 10456635 | 10607616 | 1044 |
| Cp5 | 0 | 1266927 | 3901995 | 3999449 | 4400030 | 4228030 | 0 | 3170488 | 10213122 | 10452741 | 10500205 | 1023 |
| Cp6 | 0 | 1236971 | 3884560 | 3986828 | 4392546 | 4365271 | 0 | 3066982 | 10159728 | 10413085 | 10501646 | 1057 |

MOY 0 1327649 3933618 4016599 4355791 4355782 0 3306707 10285526 10502721 10427371 1040

Le tableau présente les résultats de test de dissolution de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 1,2 selon la méthode de HPLC

Tableau I.29. Les résultats de test de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|--------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 33781 | 104280 | 106485 | 101676 | 99948 | 0 | 32.,501 | 104190 | 106583 | 101615 | 99,232 |
| Cp2 | 0 | 33451 | 100426 | 105275 | 100687 | 100076 | 0 | 31637 | 99747 | 105157 | 99883 | 99364 |
| Cp3 | 0 | 37773 | 105550 | 105870 | 100053 | 104930 | 0 | 35714 | 105552 | 105399 | 99778 | 105015 |
| Cp4 | 0 | 38142 | 104225 | 104666 | 103449 | 105573 | 0 | 36261 | 104175 | 104633 | 103242 | 101703 |
| Cp5 | 0 | 33203 | 102263 | 104817 | 102975 | 98950 | 0 | 31725 | 102196 | 104594 | 102196 | 99661 |
| Cp6 | 0 | 32418 | 101806 | 104486 | 102800 | 102162 | 0 | 30689 | 101662 | 104197 | 102210 | 102888 |
| MOY | 0 | 34,795 | 103,092 | 105,266 | 101,940 | 101,940 | 0 | 33,088 | 102,920 | 105,094 | 101,487 | 101310 |

Le tableau présente les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 1,2 selon la méthode de HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|---------|---------|---------|---------|-----------|--------|---------|---------|---------|---------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| MOY | 0 | 34,795 | 103,092 | 105,266 | 101,940 | 101,940 | 0 | 33,088 | 102,920 | 105,094 | 101,487 | 101,310 |
| ECR | 0 | 2493 | 1907 | 777 | 1362 | 2777 | 0 | 2579 | 2111 | 846 | 1386 | 2332 |
| CV | 0 | 71 | 18 | 7 | 13 | 27 | 0 | 77 | 20 | 8 | 13 | 23 |

Tableau I.30.: Cinétique de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC

Discussion :

-La cinétique de dissolution du PA de Novital est illustrée dans le tableau ci-dessus. La dissolution est considérablement augmentée, passant de 0 à 105,266 entre 5 et 30 minutes, puis légèrement diminuée à 101,940 à 45 minutes et stabilisée à 60 minutes pour la B1. On observe une tendance similaire pour la B6, avec une hausse de 0 à 105,094 entre 5 et 30 minutes, puis une légère baisse à 101,310 à 60 minutes. Il est donc possible d'affirmer que la dissolution se poursuit mais reste stable après 30 minutes.

-Le coefficient de variation (CV) de B1 montre une baisse importante de 0,071 à 0,007 entre 5 et 30 minutes, puis une légère augmentation à 0,027 à 60 minutes. Les CV de la B6 fluctuent entre 0,077 et 0,008, avec une tendance similaire à celle de la B1, avec une homogénéité plus élevée à 30 minutes, puis une légère augmentation.

-Ces données confirment que la dissolution des comprimés devient plus homogène au fil du temps pour les deux agents antimicrobiens, avec une légère hausse de la variabilité à 60 minutes.

-Les graphes ci-dessous représentent la moyenne de dissolution en fonction du temps pour B1 et B6 :

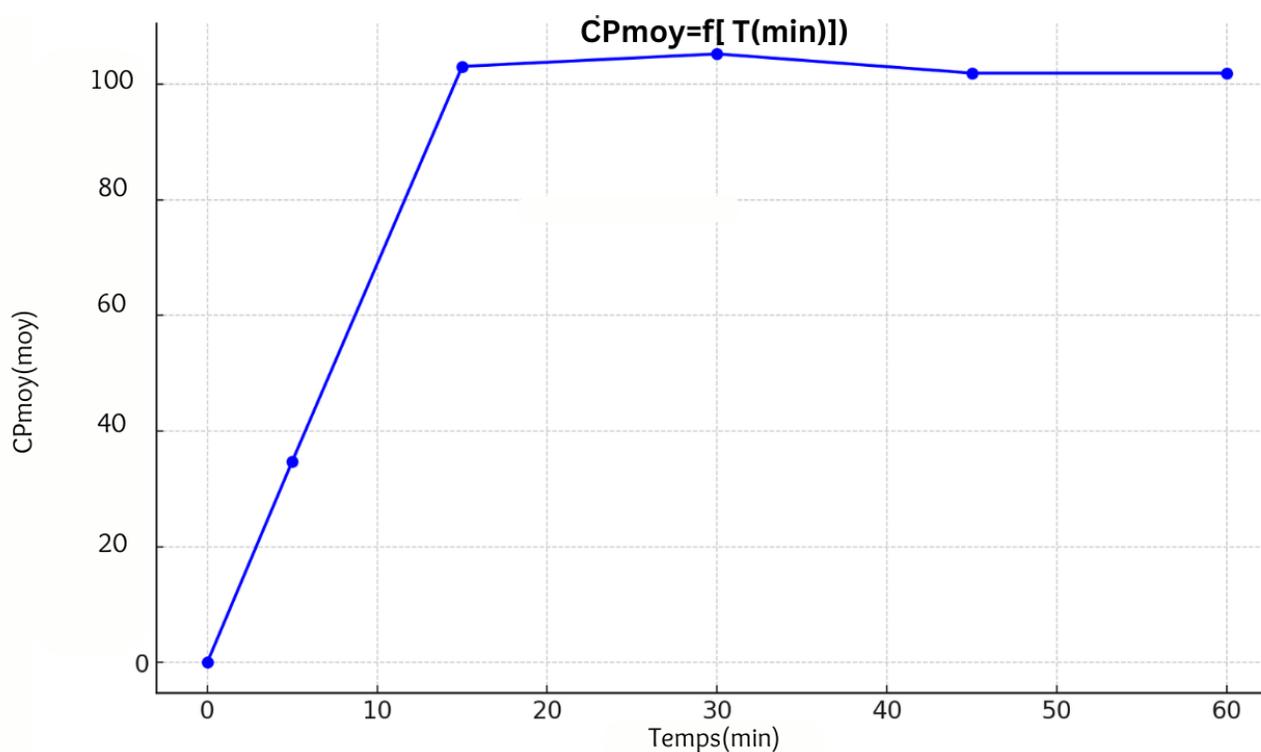


Figure I.31. La moyenne de dissolution en fonction du temps pour B1

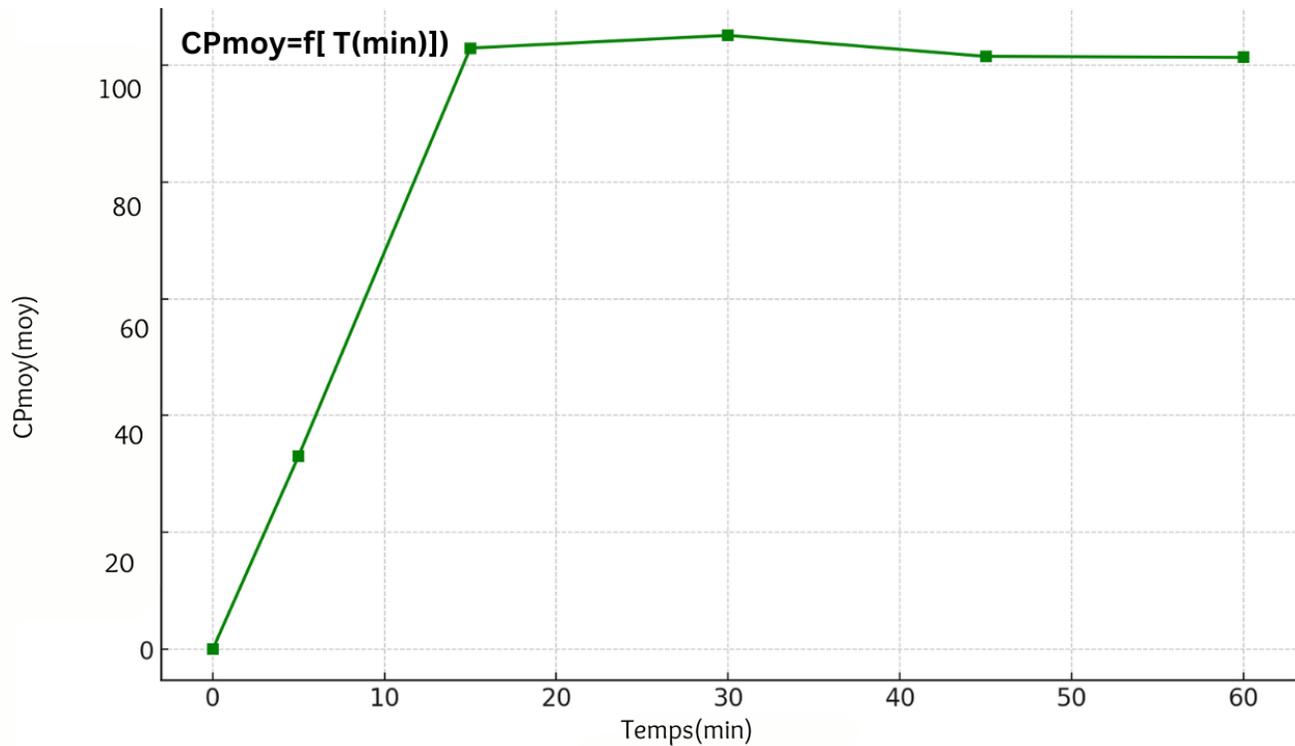


Figure I.32. La moyenne de dissolution en fonction du temps pour B6

Conclusion pour ph=1,2

D'après les résultats, il semble que les deux médicaments se dissolvent progressivement et de façon assez homogène dans une solution de pH 1,2, avec des variations initiales plus importantes qui se stabilisent progressivement le temps.

I.3.2 Étude dans le milieu pH 4,5 :

Le tableau présente les surfaces de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 4,5

Tableau I.31. Les surfaces de PA de Novital

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|----|---------|---------|---------|---------|---------|----|---------|---------|----------|----------|----------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 1775044 | 3973352 | 5700734 | 5237648 | 4190136 | 0 | 3990738 | 9316324 | 10884199 | 14205880 | 11495686 |
| Cp2 | 0 | 1838178 | 4157010 | 4710958 | 5221276 | 4989360 | 0 | 4169984 | 9793241 | 8949792 | 1389933 | 14180125 |
| Cp3 | 0 | 1722933 | 3747384 | 5865407 | 4566636 | 4866184 | 0 | 3043203 | 8843512 | 14475790 | 10095858 | 11589102 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|---------|---------|---------|---------|---------|---|---------|---------|----------|----------|------------|
| Cp4 | 0 | 1710113 | 3763204 | 5489492 | 4713964 | 4911985 | 0 | 3908332 | 8916655 | 11966755 | 1285001 | 1713371633 |
| Cp5 | 0 | 1605905 | 4107537 | 5066387 | 4883978 | 4956204 | 0 | 3652850 | 9703926 | 12268880 | 11687622 | 12963215 |
| Cp6 | 0 | 1585961 | 4100078 | 4792767 | 4916001 | 4919460 | 0 | 3614764 | 9686436 | 12507410 | 10841554 | 7428995 |
| MOY | 0 | 1706355 | 3974761 | 5270957 | 4923250 | 4805555 | 0 | 3729978 | 9376682 | 11842138 | 12263377 | 10171459 |

Le tableau présente les résultats de test de dissolution de PA de Neurovit mesurée à différents temps (T) à un pH de 1,2 selon la méthode de HPLC

Tableau I.32. Les résultats de test de dissolution de PA de Neurovit

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|-------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 41090 | 91979 | 104918 | 103625 | 82900 | 0 | 38151 | 89063 | 90620 | 101717 | 82311 |
| Cp2 | 0 | 42552 | 96230 | 91081 | 103301 | 98713 | 0 | 39865 | 93622 | 78278 | 99522 | 29930 |
| Cp3 | 0 | 39884 | 86748 | 93556 | 104404 | 96276 | 0 | 29093 | 84543 | 104453 | 83533 | 82980 |
| Cp4 | 0 | 39587 | 87114 | 101030 | 93264 | 97182 | 0 | 37363 | 85242 | 99633 | 92009 | 95743 |
| Cp5 | 0 | 37175 | 95085 | 93243 | 96628 | 98057 | 0 | 34921 | 92769 | 102148 | 83686 | 92819 |
| Cp6 | 0 | 36713 | 94912 | 88208 | 97261 | 97330 | 0 | 34557 | 92601 | 104134 | 77628 | 53193 |
| MOY | 0 | 39,500 | 92,011 | 95,339 | 99,747 | 95,076 | 0 | 35,658 | 89,640 | 96,544 | 89,682 | 72830 |

Le tableau présente les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 4,5 selon la méthode de HPLC

Tableau I.33. Cinétique de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| MOY | 0 | 39,500 | 92,011 | 95,339 | 99,747 | 95,076 | 0 | 35,658 | 89,640 | 96,544 | 89,682 | 72,830 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|------|------|------|------|---|------|------|-------|------|-------|
| ECR | 0 | 2243 | 4179 | 6335 | 4632 | 6022 | 0 | 3786 | 4001 | 10294 | 9655 | 25859 |
| CV | 0 | 56 | 45 | 66 | 46 | 63 | 0 | 106 | 44 | 106 | 107 | 355 |

Discussion :

-La cinétique de dissolution du principe actif de Novital est illustrée dans le tableau ci-dessus. Pour les vitamines B1 et B6, la libération débute à 5 minutes, puis augmente progressivement pour atteindre un pic de 99,747 à 45 minutes pour B1 et de 96,544 à 30 minutes pour B6, avant de diminuer légèrement à 95,076 pour B1 et à 72,830 pour B6 à 60 minutes. Cela prouve que le médicament se dissout rapidement et efficacement.

-La plupart des intervalles de temps présentent un coefficient de variation (CV) assez faible, avec une grande variation de 0,066 à 30 minutes pour B1 et de 0,355 à 60 minutes pour B6. La diminution des CV pour Novital laisse entendre que les comprimés de Novital se dissolvent de manière plus homogène par rapport à Neurovit, ce qui pourrait suggérer une formulation améliorée ou une surface de dissolution plus appropriée.

-Les graphes ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1 et B6:

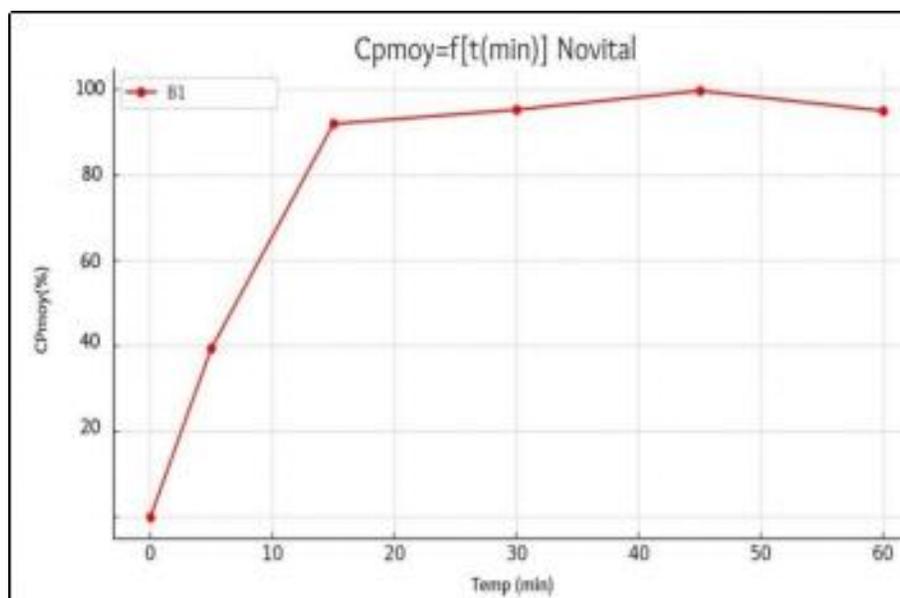


Figure I.33. Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1

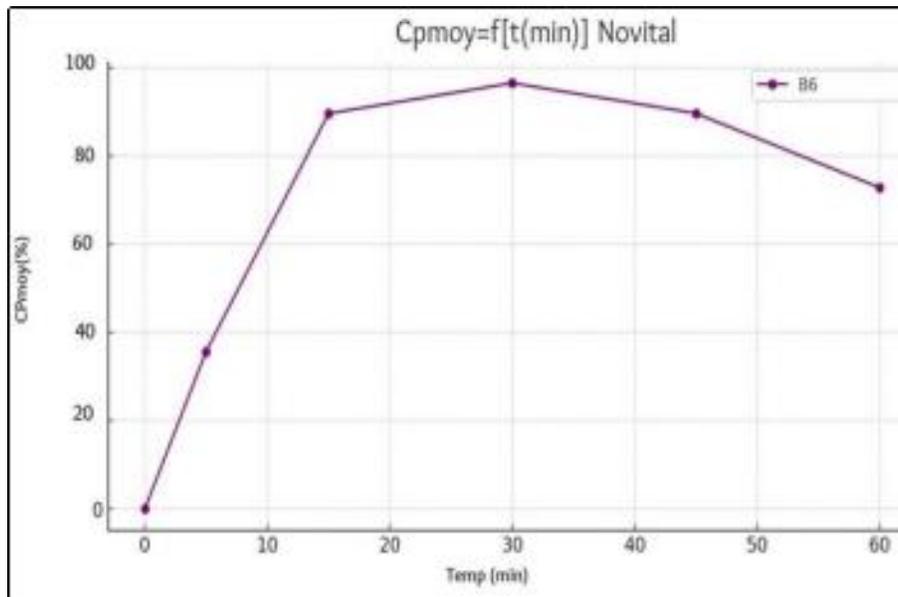


Figure I.34. Moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B6

Conclusion pour $\text{pH}=4,5$:

Dans une solution à pH 4,5, les deux médicaments se dissolvent progressivement. Toutefois, Novital semble offrir une dissolution plus rapide et plus homogène que Neurovit, ce qui pourrait améliorer son efficacité thérapeutique.

I.3.3 Étude dans le milieu pH 6,8 :

Le tableau présente les surfaces de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 6,8

Tableau I.34. Les surfaces de PA de Novital

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|----------|----------|-------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 1639471 | 3402701 | 4003465 | 4013921 | 3902842 | 0 | 4225827 | 8948263 | 10329704 | 10329704 | 10418 |
| Cp2 | 0 | 1634859 | 3423000 | 3939841 | 4024388 | 3905892 | 0 | 4209512 | 9006492 | 10379019 | 10379019 | 10428 |
| Cp3 | 0 | 1466736 | 3598716 | 3896778 | 3966741 | 3928786 | 0 | 3759813 | 9452136 | 10169907 | 10169907 | 10438 |
| Cp4 | 0 | 1500870 | 3811621 | 3969827 | 3967428 | 3899885 | 0 | 3864893 | 9975820 | 10381269 | 10381269 | 10379 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|---------|---------|---------|---------|---------|---|---------|----------|----------|----------|--------|
| Cp5 | 0 | 1561582 | 3935951 | 3963898 | 3944805 | 3959048 | 0 | 3979875 | 10327220 | 10398546 | 10398546 | 105211 |
| Cp6 | 0 | 1595826 | 3935861 | 4006795 | 3949817 | 3873159 | 0 | 4010111 | 10308599 | 10524436 | 10524436 | 10656 |
| MOY | 0 | 1566557 | 3684642 | 3963434 | 3977850 | 3911602 | 0 | 4008339 | 9669755 | 10363813 | 10363813 | 10473 |

Le tableau présent les résultats de test de dissolution de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 6,8

Tableau I.35. Les résultats de test de dissolution de PA de Novital

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|-------|--------|--------|--------|--------|-----------|-------|--------|--------|--------|-------|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| Cp1 | 0 | 44404 | 92160 | 108431 | 108714 | 106469 | 0 | 43998 | 93166 | 107549 | 109913 | 11570 |
| Cp2 | 0 | 44279 | 92709 | 106708 | 108998 | 106552 | 0 | 43828 | 93772 | 108062 | 110109 | 11580 |
| Cp3 | 0 | 39725 | 97469 | 105541 | 107436 | 107176 | 0 | 39146 | 98412 | 105885 | 108664 | 11592 |
| Cp4 | 0 | 40650 | 103235 | 107520 | 107455 | 106388 | 0 | 40240 | 10864 | 108086 | 108730 | 11520 |
| Cp5 | 0 | 42294 | 106602 | 107359 | 106842 | 108002 | 0 | 41437 | 10523 | 108266 | 108590 | 11685 |
| Cp6 | 0 | 43222 | 106600 | 108521 | 106978 | 105659 | 0 | 41752 | 10329 | 109576 | 108669 | 11834 |
| MOY | 0 | 42429 | 99796 | 107347 | 107737 | 106708 | 0 | 41733 | 100678 | 107904 | 109112 | 11631 |

Le tableau présente les résultats de la cinétique de dissolution de PA de Novital mesurée à différents temps (T) à un pH de 6,8 selon la méthode de HPLC

Tableau I.36. Cinétique de dissolution de PA de Novital selon la méthode de HPLC.

| | B1 | | | | | | B6 | | | | | |
|--------|-----------|---|----|----|----|----|-----------|---|----|----|----|----|
| T(min) | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 | 0 | 5 | 15 | 30 | 45 | 60 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|-------|-------|--------|--------|--------|---|-------|--------|--------|--------|--------|
| MOY | 0 | 42429 | 99796 | 107347 | 107737 | 106708 | 0 | 41733 | 100678 | 107904 | 109112 | 116318 |
| ECR | 0 | 1920 | 6608 | 1118 | 904 | 797 | 0 | 1925 | 46342 | 1198 | 700 | 1119 |
| CV | 0 | 45 | 66 | 10 | 8 | 7 | 0 | 46 | 490 | 11 | 6 | 9 |

Discussion :

-Dans le tableau ci-dessus, la cinétique de dissolution du principe actif (PA) de Novital est examinée. La libération du médicament débute à 5 minutes pour les échantillons B1 et B6, augmentant de manière régulière jusqu'à atteindre 107,347, se stabilisant ensuite autour de cette valeur jusqu'à 106,708 à 60 minutes pour le B1 et 107,904 pour le B6 à 30 minutes, avant de légèrement augmenter pour atteindre 116,318 à 60 minutes. Les moyennes mesurées dans les paniers B1 et B6 présentent des valeurs comparables, suggérant une uniformité dans la dissolution des comprimés entre les deux paniers. Les deux paniers démontrent une libération rapide et efficace du médicament, atteignant des concentrations élevées à 30 minutes et se stabilisant par la suite.

-De plus, le coefficient de variation (CV) témoigne d'une faible variation, avec des valeurs allant de 0,007 à 0,066 pour le B1 et de 0,006 à 0,046 pour le B6. Les valeurs plus élevées suggèrent une dissolution initiale plus variée pour Novital, même si la dissolution devient plus homogène au fil du temps.

-les graphes ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction de temps pour le B1 et B6:

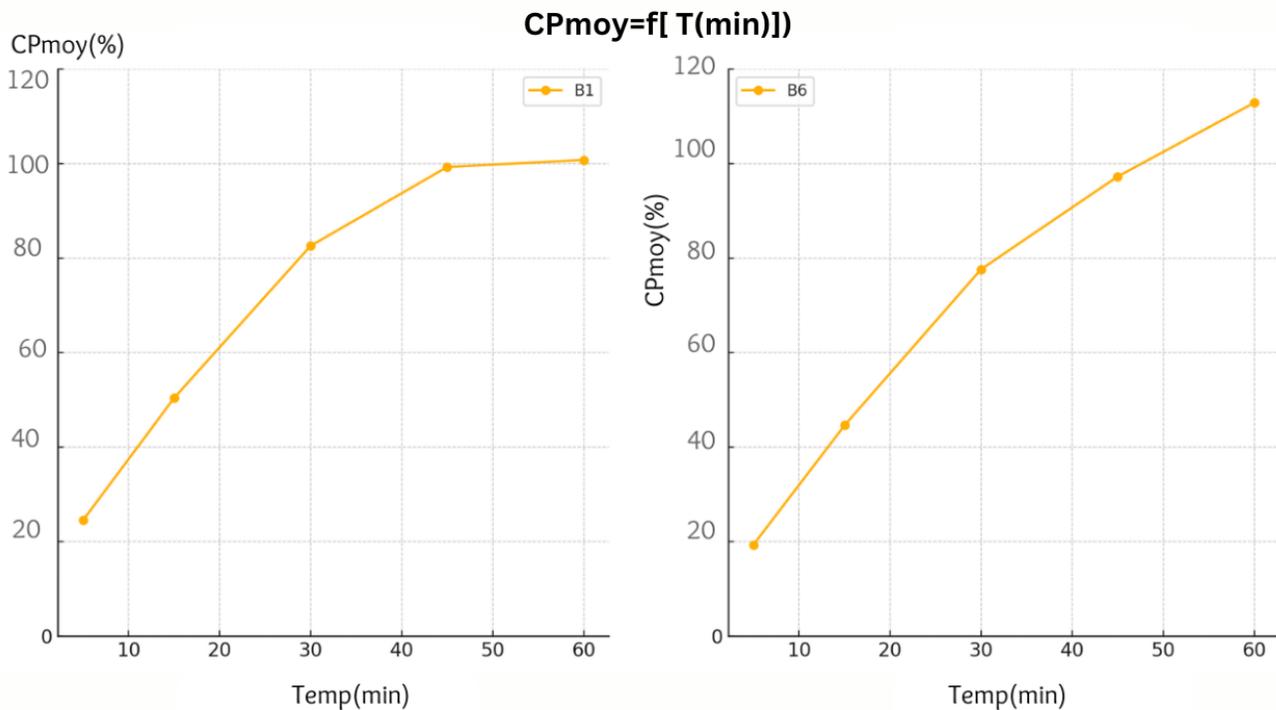


Figure I.35. Moyenne de dissolution en fonction de temps de B1 et B6

Conclusion pour $\text{pH}=6,8$:

Les deux médicaments, Neurovit et Novital, se dissolvent progressivement dans une solution à pH 6,8, ce qui se traduit par une augmentation constante des concentrations mesurées au fil du temps. Novital semble se dissoudre plus rapidement et de manière plus uniforme que Neurovit dans ces conditions expérimentales.

-Le tableau présente les valeurs du facteur différence (F1) et facteur de similarité (F2) calculées à partir des résultats obtenus à différent pH pour le B1 et le B6 :

Tableau I.37.Facteur différence (F1) et facteur de similarité (F2) entre Neurovite et Novital :

| PA | B1 | | | B6 | | | ----- |
|----|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------------|
| PH | PH=1,2 | PH=4,5 | PH=6,8 | PH=1,2 | PH=4,5 | PH=6,8 | Les normes |
| F1 | 0,1953 | 0,1911 | 0,2979 | 0,2311 | 0,2165 | 0,3526 | 0 - 15 |
| F2 | 60,9220 | 62,5353 | 52,8871 | 58,1258 | 62,3000 | 50,0 | 50 - 100 |

→ D'après le tableau les résultats obtenus sont dans les normes.

Remarque :

-Les résultats de les tableaux 20, 24, 28,27,32 ,35 obtenus par logiciel de HPLC de SAIDAL qui utilise l'équation (1)

-Les résultats de les tableaux 21,25,27,29,33,36 obtenus par logiciel de HPLC de SAIDAL qui utilise l'équation (2)

-Les résultats de Moy dans les tableaux 22,25,26,30,34,37 obtenus par logiciel de HPLC de SAIDAL

-Les résultats de l'écart-type dans les tableaux 22,25,26,30,34,37 obtenus par le feuille de calcul Excel

-Les résultats de CV dans les tableaux 22,25,26,30,34,37 obtenus par l'équation (3)

-Les résultats de F1 obtenus par l'équation (4)

-Les résultats de F2 obtenus par l'équation (5)

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

L'objectif de ce mémoire a été d'analyser la cinétique de dissolution de deux comprimés, NEUROVIT et NOVITAL, dans le but de déterminer leur efficacité respective. Les essais ont été effectués dans divers environnements de pH (1,2 ; 4,5 ; 6,8) afin d'évaluer leur comportement dans des conditions différentes, en simulant les divers environnements du gastro-intestinal.

Selon les résultats, les deux médicaments ont des profils de dissolution différents en fonction du pH. Toutefois, cette recherche met en évidence que le comprimé NOVITAL présente une dissolution plus rapide et homogène par rapport à NEUROVIT dans les trois environnements étudiés. Plus spécifiquement :

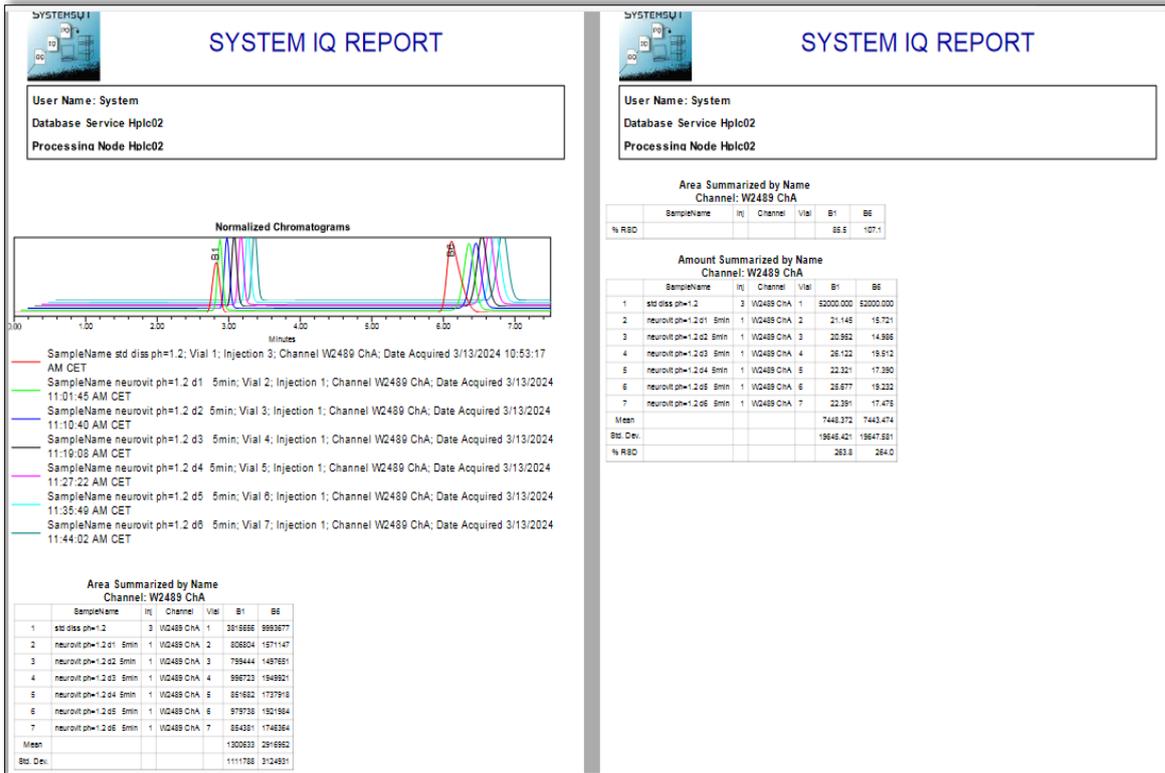
Dans le milieu à pH 1,2 : Après 30 minutes, les deux médicaments se dissolvent progressivement et de manière assez homogène, avec une stabilité des taux de dissolution.

Dans le milieu à pH 4,5 : La dissolution de NOVITAL a été plus rapide et plus homogène que celle de NEUROVIT, ce qui pourrait suggérer une meilleure efficacité thérapeutique dans ce contexte.

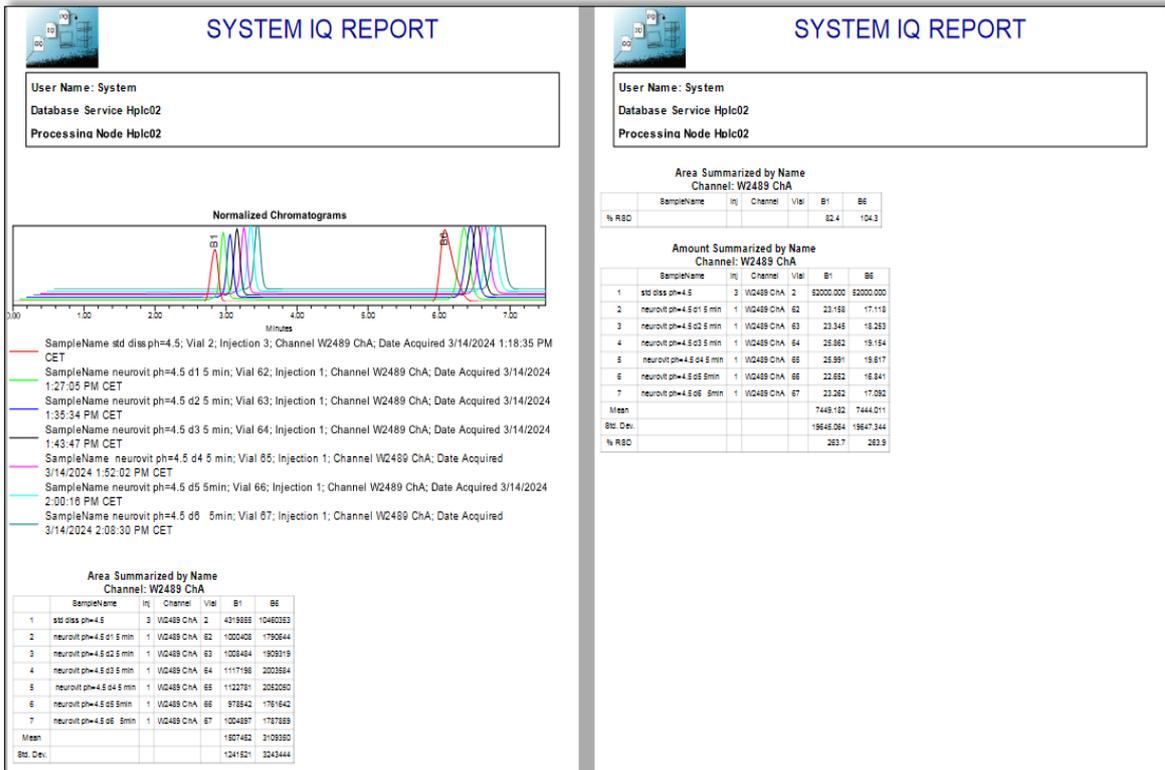
Dans le milieu à pH 6,8 : NOVITAL a également démontré une dissolution plus rapide et plus homogène, confirmant ainsi sa supériorité relative en termes de vitesse de dissolution dans un environnement simulant les conditions intestinales.

Même si les deux médicaments démontrent des capacités de dissolution appropriées dans divers environnements de pH, Novital semble être plus rapide et homogène dans sa dissolution. Ces propriétés peuvent présenter des bénéfices cliniques importants, légitimant des recherches supplémentaires et une éventuelle préférence dans des situations thérapeutiques particulières.

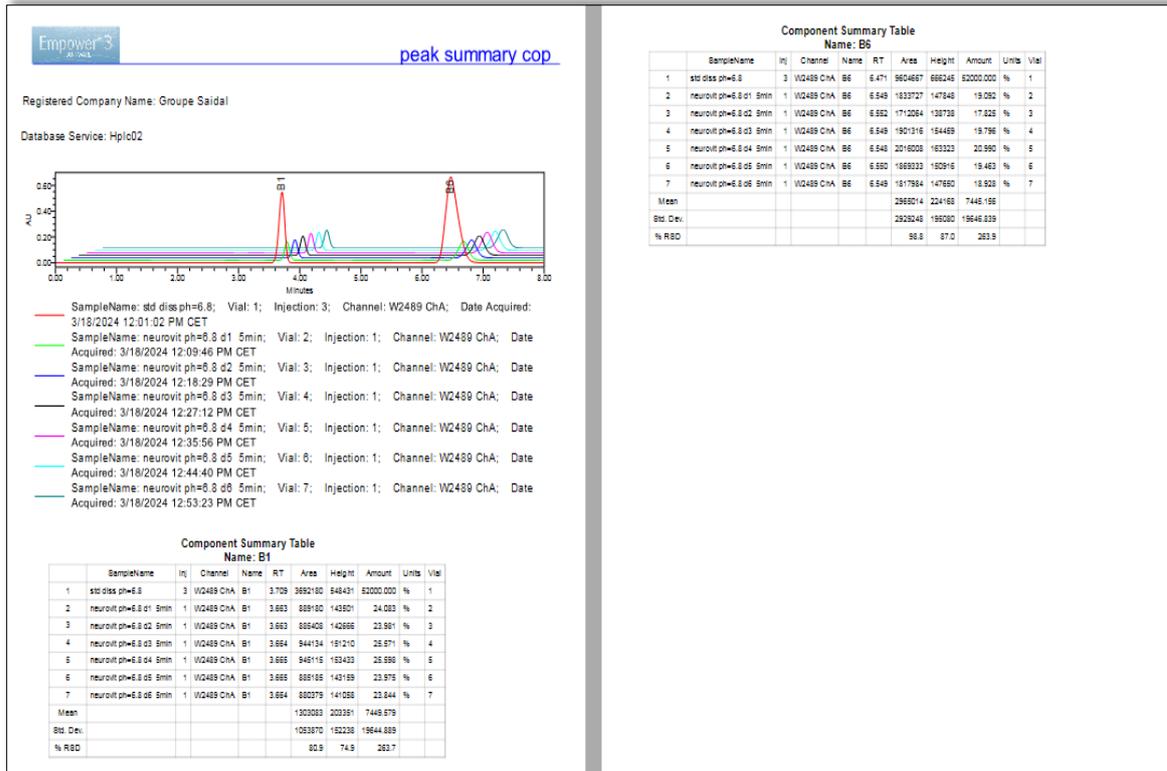
ANNEXE



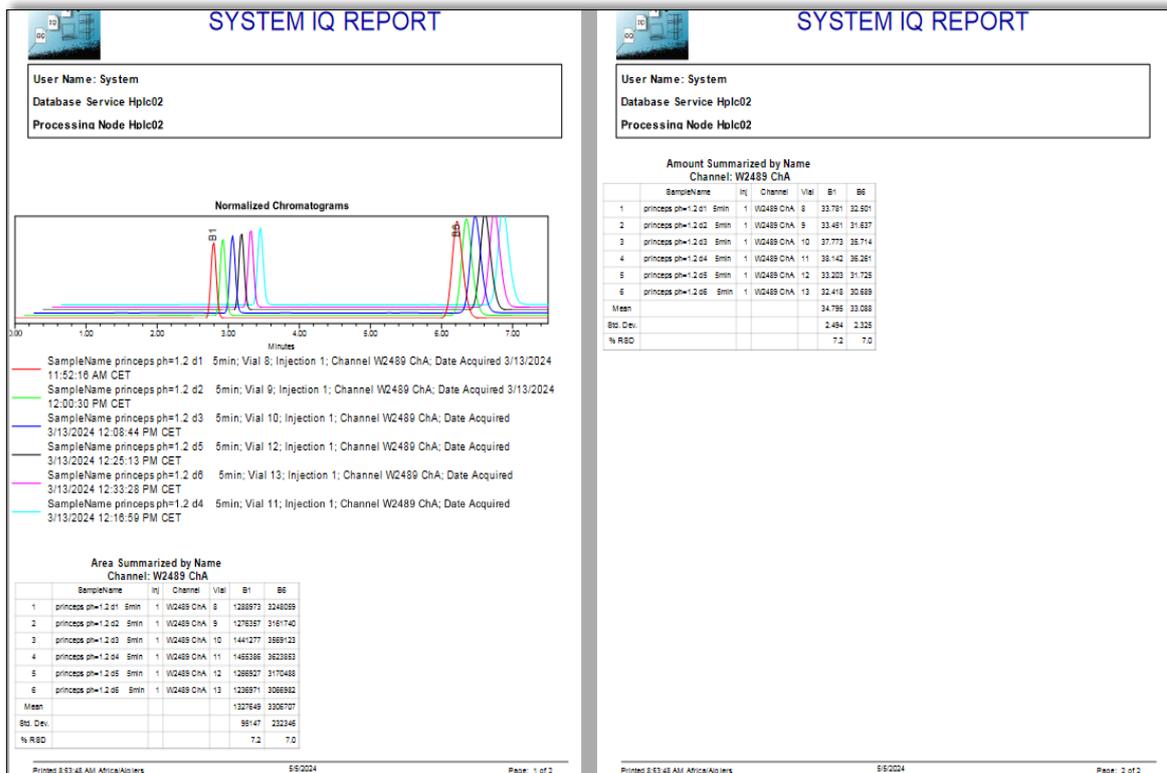
Les surfaces et les résultats de test de dissolution selon l'appareil de HPLC de neurovit de PH=1,2 à 5 min



Les surfaces et les résultats de test de dissolution selon l'appareil de HPLC de neurovit de PH=4,5 à 5 mi

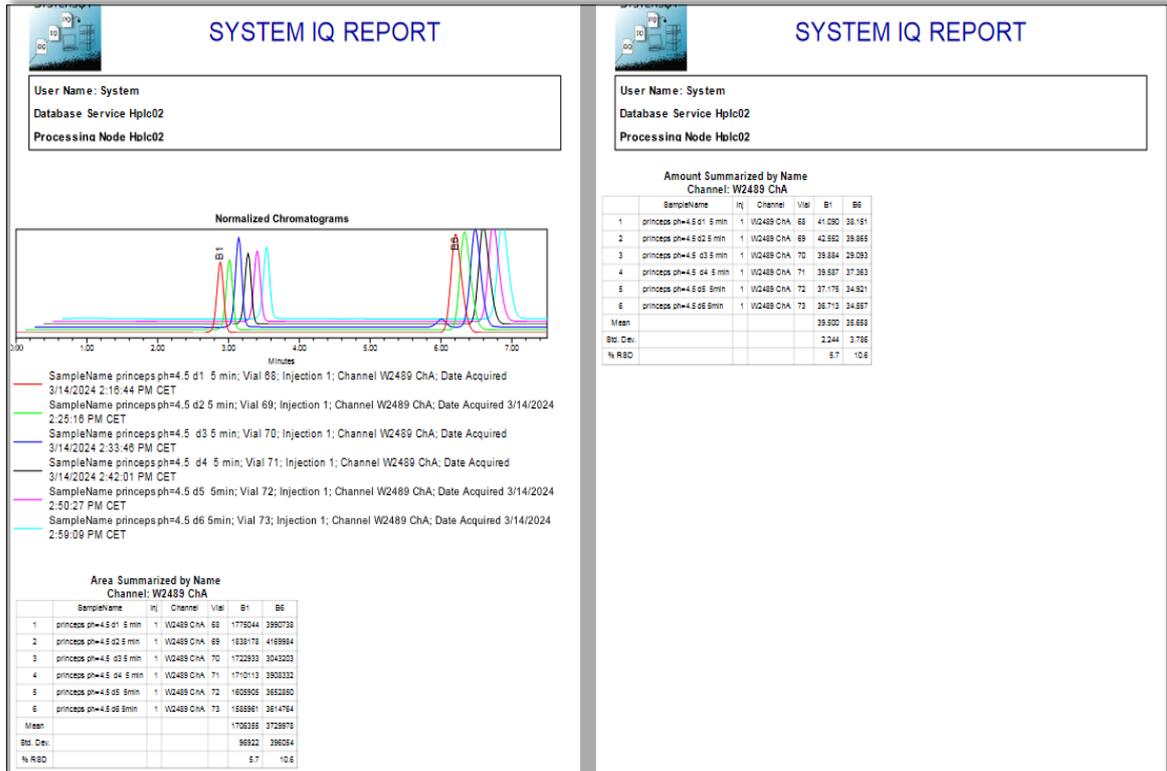


Les surfaces et les résultats de test de dissolution selon l'appareil de HPLC de neurovit de PH=6,8 à 5 min

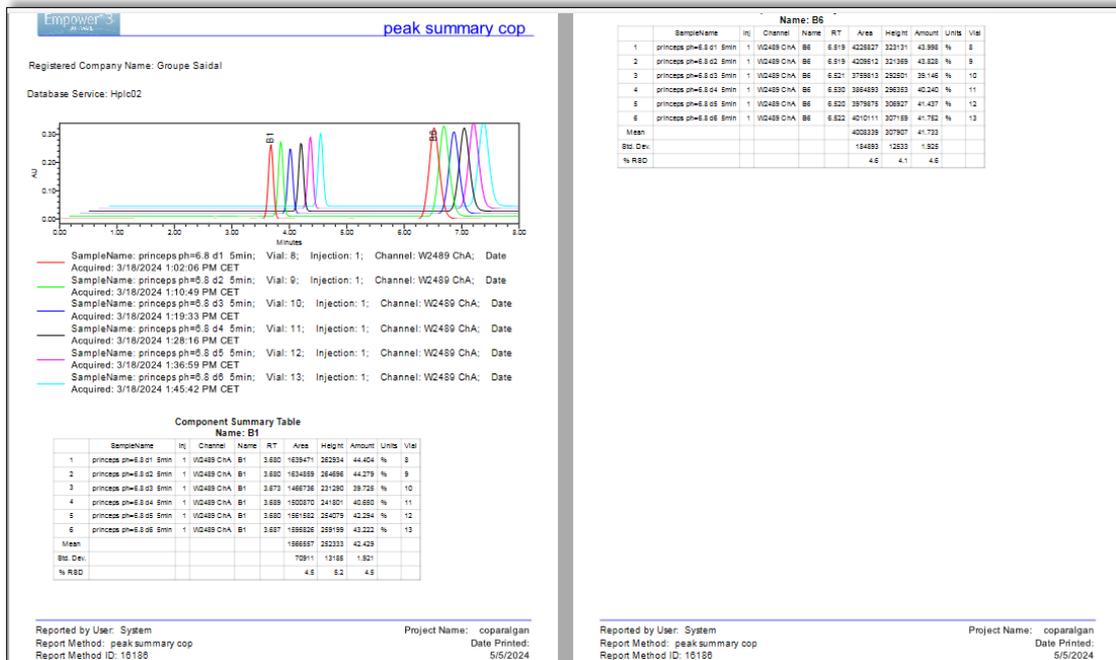


Les surfaces et les résultats de test de dissolution selon l'appareil de HPLC de

novital de PH=1,2 à 5 min



Les surfaces et les résultats de test de dissolution selon l'appareil de HPLC de novital de PH=4,5 à 5 min



Les surfaces et les résultats de test de dissolution selon l'appareil de HPLC de novital de PH=6,8 à 5 min

Références Bibliographiques

Chapitre I: Présentation du GROUPE SAIDAL

[1] Site web saidal:<https://www.saidalgroup.dz>, Consulté le 29-04-2024.

[2] Politique qualité et engagement du groupe saidal, Documents internes groupe SAIDAL, également sur le site web SAIDAL : <https://www.saidalgroup.dz>, 21-04-2024

[3] H.OUCHALAL et al, Dynamique du passage de la Recherche Scientifique aux Développement et à l'Innovation Technologiques dans le milieu industriel public algérien: Cas du Groupe SAIDAL, Journal de recherche et d'études commerciales, Volume 2, 01-09-2018, PP.55-78.

[4] O.TERBOUCHE, S.OUAMARA, Lancement d'un nouveau produit pharmaceutique Cas de laboratoire industriel « SAIDAL », Mémoire En vue de l'obtention de diplôme de Master en Sciences Commerciales, faculté des sciences économique, Gestion et des sciences Commerciales, Université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou, 2014/2015, PP.36.

[5] Présentation sur le site du ministère de la production pharmaceutique : <https://www.miph.gov.dz>

[6] H.DJEDID, Mémoire Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Production et contrôle qualité de l'eau Purifiée au sein de saidal Constantine 02, Faculté de science de l'ingénierie, Université de Badji Mokhtar Annaba, 2019/2021, PP.06.

[7] Rapports de gestion du Groupe SAIDAL 2004, 2009, 2010, 2013.

Chapitre II: Généralité sur les médicaments

[1] L'article L. 5111-1 alinéa 1er du Code de la Santé Publique, 25 mars 2022

- [2] Journal Officiel de la République algérienne démocratique et populaire, conventions et accords internationaux-Lois et décrets arrêtes,décisions,avis,communication et annonces,N.46,pp.19, 29 juillet
- [3] Y. ACHOUR ,cours de “Les médicaments”,Faculté de Médecine,Constantine.
- [4] A.Le HIR,J.C CHAUMEIL et D.Brossard,Pharmacie Galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Elsevier Masson SAS,France,2009,pp.03.
- [5] S.FENNI,Caractérisation physico-chimique Du PARALGAN 500 UI/C,Rapport de soutenance,En vue de l'obtention du diplôme de Licence professionnelle,Département de Technologie chimique industrielle ,université akli Mohand oulhadj - bouira,2019/2020, PP.20.
- [6] Les différentes formes de médicaments,disponible sur le web de VIDAL:<https://www.vidal.fr>,Le 13/04/2012,consulté le 20/04/2024.
- [7] M.BELGTRAND,Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouch,Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie,Faculté de sciences Pharmaceutique et Biologiques,Université de Nantes,15 novembre 2013,PP.42.
- [8] A.R.OUATTARA, Étude des spécifications de rendement d'un comprimé. Cas pratique chez un façonnier pharmaceutique,Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie,17 Novembre 2017 ,Faculté de Médecine et de pharmacie,Université de Rouen,PP.27
- [9] P.WEHRLE, Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique,2ème édition,Maloine,10/05/2012.
- [10] R.S.ALIYU,capsules: types, manufacturing, formulation, quality control tests and, packaging and storage – a comprehensive review, 12/07/2020, world journal of pharmaceutical and life sciences wjpls
- [11] T.BOULANGER,Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration 1 PHARMACIE GALÉNIQUE,Mercredi 24 septembre 2014
- [12] J.Le,Présentation de l'administration des médicaments et de la pharmacocinétique,disponible sur Le web de MSD MANUAL:MSD (msdmanuals.com),juin 2022,consulté le 28/04/2024.

- [13] A. DESSAIGNE, Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament .édition Heures de France, 2004
- [14] F.GOIRAND, M.BARDOU, Pharmacologie, Elsevier Masson SA, 1^{er} édition, France, 16/08/2023, PP.19.
- [15] R.MAZET , Étude de faisabilité de préparations ophtalmiques au centre hospitalier, Thèse pour l'obtention du Titre de docteur en pharmacie , Faculté de pharmacie, université de Joseph Fourier grenoble, Le 18 octobre 2012, PP.16.
- [16] C.CAPPELLE, Maîtrise de la contamination dans un secteur de remplissage aseptique, Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Le 01/12/2017. PP.07.
- [17] Formes pharmaceutiques d'administration des médicaments, Médecine
key:(clemedicine.com), consulté le 29/09/2024.
- [18] Le Code de la Santé Publique (CSP) par l'article L-5121-1- 5a.
- [19] M.QUEDINEL, Les médicaments génériques, et maintenant les médicaments hybrides, une chance pour pérenniser le système de santé français, Thèse pour le Diplôme d'état de docteur en pharmacie, Département de pharmacie, université de Rouen Normandie, 2022, PP.22
- [20] A.NTIRINGANIZA, Médicaments génériques, 2012, PP.07.
- [21] S.OHAYON, médecin généraliste : Les Génériques, Respire N° 35 PRINTEMPS 2017, PP.08.
- [22] Loïc et Freddy Delpature, pharmaciens de profession. Les Médicaments Génériques : Explications, avantages et inconvénients, disponible sur le web:
<https://www.pharmacodel.com>, consulté le 26/04/2024.
- [23] P.BAUMANN, J.M. KHAN, Les médicaments génériques: quels sont les problèmes et d'où viennent-ils?, disponible sur le web de Groupe Médecine et Hygiène, 23/04/2003, pp.880.
- [24] ANSM santé web: <https://ansm.sante.fr>, Consulté le 27/04/2024.
- [25] E.NOUGUEZ, Copier les médicaments pour changer les comportements. La politique du médicament générique en France, 29/07/2014, pp.05-06, disponible sur: <https://sciencespo.hal.science>

- [26] Direction de la communication du LEEM • «Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? »,Janvier 2013.
- [27] Y.TOUITOU,Pharmacologie:Diplôme d'état d'infirmière Professionnels,11 édition , Elsevier Masson,09/2007,PP.07.
- [28] O. ALLO et al,Pharmacie Galénique BP,2e édition,éditions Groupe Liaisons SA,01 septembre 2007,PP.63.
- [29] B.GRACYN, Qu'est-ce que le packaging primaire et secondaire?,08/15/2023,Oliver healthcare packaging.
- [30] Guide complémentaire Emballage des médicaments à usage humain,version 4.0,01/01/2024.
- [31] Médicaments:Comment les nommer?,ladepeche.fr,Consulté le 28/04/2024.
- [32] Ordonnance : la dénomination commune internationale (DCI) au quotidien,• LA REVUE PRESCRIRE AOÛT 2012, N° 346,PP.586.
- [33] E.SANCHEZ,Les différentes dénominations des médicaments et laquelle utiliser?,31 mars 2023, disponible sur:(<https://reussistonifsi.fr>),consulté le 04/05/2024.
- [34]Pharmacie galénique,université de pharmacie de monastir - dcep 1
2013 - 2014
- [35] Medicine key,disponible sur :clemedicine.com,consulté le 13/05/2024
- [36] Pharmacopée Européenne 8ème Édition
- [37] A. Le Hir,Abrégé de pharmacie galénique,5e édition,Masson,paris,1986
- [38] E.MONTAGNAC,formes pharmaceutiques,UE2.11.S1 2010-20
- [39] Z.JERBIPrincipaux excipients utilisés dans la fabrication des comprimés, 27 mars, 2021

Chapitre III :Généralité sur NEUROVIT et NOVITAL

- [1] Dictionnaire des médicaments saidal,édition 2005,PP.461.
- [2] R.DARIOL,Le béribéri et sa cause Carence en vitamine B1 et insuffisance cardiaque,Fortbildung:MEDIZIN FORUM,PP.20,06/2017.
- [3] National library of medicine :<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Consulté le 05/05/2024.
- [4] pharmacopée européenne 10.0.
- [5] G.F.M Ball, Vitamins:their role in the human body,Blackwell,Publishing,2004,PP.274.
- [6] O.FERRARY,La vitamine B1: la première vitamine identifiée,Revue Francophone des Laboratoires, juillet 2019,PP.47.
- [7] I.H.ROSENBERG, A History of the Isolation and Identification of Vitamin B6,Annals of Nutrition and Metabolism,Volume 31,26 Novembre 2012,PP.236-238.
- [8] P.KOEING,N.MARCHAL,Guide pratique des vitamines, l'étincelle,france ,1988.
- [9] Ball, G. F. M.. Vitamins: Their Role in the Human Body. Germany, Wiley, 2008.
- [10] S.OUSLIM,Cour de Les vitamines ,faculté de médecine université d'Oran.
- [11] R.C.ROWE,et all (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th édition. Pharmaceutical Press,PP.404-581-728.
- [12] Talc as a pharmaceutical Excipient,disponible sur le web de pharmac EXCIPIENTS (PE):<https://www.pharmaexcipients.com/> ,Consulté le 08/05/2024.
- [13] Y. KHAYAT L'éthanol ,sa qualité et ses utilisations en pharmacie,L'Officinal N° 89,Novembre-Décembre 2011,Casablanca,PP 31-32.

Chapitre IV: essais de dissolution

- [1] H.ABCHICHE et al ,Modélisation de la cinétique de dissolution des comprimés obtenus à partir de trois granulométries différentes de PA,International Journal of Scientific Research & Engineering Technology (IJSET),PP.111-115,2016
- [2] A.OUAHAB,Cour de Laboratoire de pharmacie galénique, essais de dissolution et lyodisponibilité, Université de Batna 2,Département de pharmacie Module : Pharmacie Industrielle,PP. 15
- [3] LE HIR A, CHAUMEIL JC, BROSSARD D. Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9ème édition. Paris : Masson ,2009.
- [4] ML.TALL Contrôle qualité de princeps et génériques de comprimés de metformine A propos de 7 spécialités. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, 2006
- [5] L. EL BERBOUCHI,Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences Cas de l'amlodipine comprimés,Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, 2010,PP.10
- [6] C.K.BROWN et al,Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds.Pharmaceutical Technology,2004
- [7] M. DJEBBAR,Contrôle Biopharmaceutique,Faculté de médecine,Département de pharmacie,Laboratoire de Pharmacie Galénique,2020