

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 20 Aout 1955-Skikda

Faculté des sciences

Département de Chimie

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique



MEMOIRE DE MASTER

Thème

Analyse de la qualité pharmaceutique : Étude physico-chimique et microbiologique d'un médicament multivitaminé

Présenté par : Selssabil MOKEDDEM

Soutenu le : 29/06/2025

Devant le jury

Président : Dr. CHABANE Hanane (MCB) Univ. 20 Août 1955- Skikda

Encadrant : Dr. BOUDERMINE Sihem (MCA) Univ. 20 Août 1955- Skikda

Examinatrice : Dr. MEGUELLATI Amel (MCB) Univ. 20 Août 1955- Skikda

Année Universitaire : 2024/2025

Remerciements

*Avant toute chose, je rends une louange infinie à Allah, le Tout-Puissant, le Sage, le Miséricordieux, Celui qui éclaire les chemins de l'espoir même dans les moments d'obscurité. C'est par Sa volonté que j'ai pu franchir les étapes de ce parcours, puiser la force dans la faiblesse, la patience dans l'épreuve, et trouver la lumière là où tout semblait obscur. Sans Sa guidance, rien de tout cela n'aurait été possible. **Alhamdulillah** pour chaque souffle, chaque jour, chaque occasion d'apprendre et d'avancer.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadrante, **BOUDERMINE.Sihem**, pour sa disponibilité, son accompagnement bienveillant et son exigence constructive tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ses conseils précieux, son expertise et sa rigueur scientifique ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.*

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble du personnel de SAIDAL Annaba et du laboratoire de contrôle qualité microbiologique de la wilaya de Skikda, pour leur accueil chaleureux, leur encadrement sur le terrain et leur contribution technique essentielle.

Je ne saurais exprimer toute ma reconnaissance envers ma famille, en particulier mes parents, pour leur amour inconditionnel, leurs prières silencieuses mais puissantes, leurs sacrifices, leur patience et leur soutien moral indéfectible. Vous avez été mon refuge dans l'incertitude, ma force dans les moments de fatigue, et ma lumière dans les jours sombres. Que Dieu vous protège et vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je remercie également mes frères et sœurs, mes proches et mes ami(e)s fidèles, qui ont cru en moi, m'ont encouragée et soutenue tout au long de ce parcours.

Enfin, je souhaite rendre hommage à l'ensemble de mes enseignants, du début de mon parcours jusqu'à ce jour, pour leur engagement, leur patience et la transmission précieuse de leur savoir. Ce mémoire est aussi le fruit de leur travail.

Dédicace

À **Allah**, Le Seul qui connaît le poids véritable de mes combats. C'est vers Lui que je me suis tournée dans mes silences, dans mes larmes, dans mes prières murmurées au cœur de la nuit. Il est mon refuge, ma source de paix et d'espérance, Celui qui m'a portée quand mes forces me quittaient.

À mes parents ; ma mère **Souad** et mon père **Said**, qui ont été les témoins silencieux de mes luttes, parfois sans tout comprendre, mais toujours présents. Merci pour vos sacrifices, votre patience, vos regards pleins d'amour et vos invocations qui, j'en suis sûre, ont ouvert bien des portes que moi seule ne pouvais franchir.

À mes frères, **Abd El Moumen**, **Khaldoune**, **Maher** et ma sœur **Baraa**, pour votre affection fraternelle, vos petits mots, vos regards complices, vos encouragements même dans mes silences. Vous avez été mes piliers dans les moments où je me sentais tomber.

À ceux et celles qui m'ont soutenue, même quand les mots étaient absents. À ceux qui ont cru en moi, même quand je doutais moi-même. Votre présence, vos encouragements, vos petits gestes de bonté ont été des bouées dans les tempêtes de ma vie.

À mes cousins et cousines, compagnons de cœur et de souvenirs, avec qui j'ai partagé bien plus que des liens de sang : des moments de complicité, de soutien et de vérité.

À mes amis sincères, qui ont su m'écouter sans juger, rire avec moi quand il fallait, et m'entourer de chaleur humaine quand tout semblait froid autour.

Et à moi-même, **Selsabil**, à cette fille forte et brisée, douce et résiliente, qui a traversé bien plus que ce que ce mémoire ne racontera jamais. Tu n'as pas juste eu ton diplôme. Tu as survécu. Et ça, c'est ta vraie victoire.

Car aujourd'hui, ce mémoire, ce diplôme, ce n'est pas une médaille de réussite au sens classique du mot. C'est un témoignage. Un témoignage vivant que j'ai survécu. Que j'ai avancé. Que j'ai résisté. Et ça, pour moi, vaut bien plus que n'importe quelle distinction académique.

Liste des figures

Figure 1 : Dénomination des médicaments.	7
Figure 2 : Médicament générique et médicament princeps.	9
Figure 3 : Formes pharmaceutiques des médicaments.	9
Figure 4 : Comprimé Neurovit®.	13
Figure 5 : Conditionnement du Neurovit®.	14
Figure 6 : Structure chimique de la thiamine chlorhydrate (vitamine B1).	16
Figure 7 : Structure de la Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6).	17
Figure 8 : Schéma de fabrication de comprimés contraceptifs pour administration par voie orale.	22
Figure 9 : Mélangeur-Granulateur.	24
Figure 10 : Étuve de séchage type OLSA.	24
Figure 11 : Calibreur oscillant FREWITT.	25
Figure 12 : Presse rotative KILIAN RTS/KILIAN RTS32.	26
Figure 13 : Ligne de conditionnement pharmaceutique.	27
Figure 14 : Dessiccateur type" IR SARTORIUS".	29
Figure 15 : Balance SARTORIUS.	29
Figure 16 : Testeur de friabilité.	30
Figure 17 : Duromètre type EEWEKA.	31
Figure 18 : Appareil de délitement type SOTAX DT3.	32
Figure 19 : Balance analytique de précision.	34
Figure 20 : HPLC équipée d'un four.	34
Figure 21 : Chromatogramme HPLC de dosage des principes actifs B1 et B6 du Neurovit®.	43
Figure 22 : Chromatogramme du test de dissolution de Neurovit®.	45
Figure 23 : Milieu TSA après incubation.	47
Figure 24 : Milieu sabouraud après incubation.	48
Figure 25 : Milieu Gélose MacConkey après l'incubation.	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principes actifs du Neurovit®.....	14
Tableau 2 : Excipients du Neurovit®.	14
Tableau 3 : Spécification de la formule qualitative et quantitative d'un lot de Neurovit®.	23
Tableau 4 : Résultats de dureté et dimensions d'un comprimé Neurovit®.	40
Tableau 5 : Résultats du test d'uniformité de masse de Neurovit®.	41
Tableau 6 : Le poids moyen des comprimés de Neurovit®.	42
Tableau 7 : Résultat du test de friabilité de Neurovit®.	42
Tableau 8 : Résultat de l'essai du délitement de Neurovit®.	43
Tableau 9 : Résultats de dosage du principe actif B1 de Neurovit®.	44
Tableau 10 : Résultats de dosage du principe actif B6 de Neurovit®.	44
Tableau 11 : Résultats du test de dissolution de vitamine B1 d'un échantillon de Neurovit®.	46
Tableau 12 : Résultats du test de dissolution de vitamine B6 d'un échantillon Neurovit®.	46
Tableau 13 : Résultats du contrôle microbiologique de Neurovit®.	47

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

DCI : Dénomination commune internationale.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

Cp : Comprimé.

LP : Libération prolongée.

PA : Principe Actif.

SC : SNAP-CAP.

PH : Potentiel Hydrogène.

API : Active pharmaceutical ingredients.

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire.

CQ : Contrôle qualité.

EMA : l'Agence européenne des médicaments.

QP : Personne qualifiée.

AQ : Assurance qualité.

HPLC : Chromatographie liquide haute performance.

VA : valeur d'acceptation.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMLT : Dénombrement de moisissures et de levures totales.

MCB : Mac Conkeybouillon.

MCA : Mac Conkeyagar.

E. Coli : Escherichia Coli

Table des matières

Remerciements	I
Dédicace	II
Liste des figures	III
Liste des tableaux	IV
Liste des abréviations	V
Introduction générale.....	1

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS ET PRÉSENTATION DE NEUROVIT® 250mg-250mg

I.1 Généralités sur les médicaments.....	3
I.1.1 La pharmacologie.....	3
I.1.1.1 Définition.....	3
I.1.2 Les médicaments.....	3
I.1.2.1 Définition.....	3
I.1.2.2 Composition des médicaments	4
I.1.2.2.1 Principe actif.....	4
I.1.2.2.1.1 Origine	4
I.1.2.2.1.2 Forme	4
I.1.2.2.1.3 Dénomination.....	5
I.1.2.2.2 Excipients	5
I.1.2.3 Origines des médicaments	5
I.1.2.3.1 Origine végétale.....	5
I.1.2.3.2 Origine microbiologique.....	6
I.1.2.3.3 Origine animale.....	6
I.1.2.3.4 Origine minérale	6
I.1.2.3.5 Origine synthétique	7
I.1.2.3.6 Origine biotechnologique	7
I.1.2.4 Dénomination des médicaments	7
I.1.2.4.1 Dénomination Commune Internationale (DCI).....	7
I.1.2.4.2 Nom commercial.....	7
I.1.2.4.3 Nom chimique.....	8
I.1.2.5 Types des médicaments	8

I.1.2.5.1	Médicament Princeps	8
I.1.2.5.2	Médicament génériques	8
I.1.2.5.3	La différence entre le princeps et le générique	8
I.1.2.6	Formes pharmaceutiques des médicaments.....	9
I.1.2.6.1	Formes solides.....	10
I.1.2.6.2	Formes semi-solides : Pâtes orale, Gèle orale.	10
I.1.2.6.3	Formes liquides	10
I.1.2.7	Voies d'administration	11
I.1.2.7.1	Voie orale.....	11
I.1.2.7.2	Voie d'injection	11
I.1.2.7.3	Voie sublinguale et orale	12
I.1.2.7.4	Voie rectale.....	12
I.1.2.7.5	Voie vaginale.....	12
I.1.2.7.6	Voie oculaire	12
I.1.2.7.7	Voie nasale	13
I.2	Présentation du Neurovit® 250mg-250mg.....	13
I.2.1	Définition du Neurovit®	13
I.2.2	Composition du Neurovit®.....	14
I.2.2.1	Principes actifs.....	14
I.2.2.2	Excipients	14
I.2.2.3	Présentation de la formulation de Neurovit®.....	15
I.2.2.3.1	Principes actifs	15
I.2.2.3.1.1	Thiamine chlorhydrate (vitamine B1).....	15
I.2.2.3.1.2	Pyridoxine (Vitamine B6).....	17
I.2.2.3.2	Excipients	18
I.2.2.3.2.1	P.V.P K 90 :	18
I.2.2.3.2.2	Stéarate de magnésium:	18
I.2.2.3.2.3	TALC :	18
I.2.2.3.2.4	Alcool éthylique 96	19
I.2.3	Voie d'administration	19
I.2.4	Posologie.....	19
I.2.5	Indications cliniques	19
I.2.6	Effets secondaires	19
I.2.7	Mise en garde et précautions d'emploi	19
I.2.8	Effets indésirables	20

CHAPITRE II : MÉTHODE ET MATÉRIEL

II.1	Procédé de fabrication du Neurovit®	21
II.1.1	Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)	21
II.1.1.1	Définition	21
II.1.2	Les étapes de fabrication de Neurovit®	21
II.1.2.1	La pesé	22
II.1.2.2	Préparation de la solution de mouillage	23
II.1.2.3	Mélange à sec	23
II.1.2.4	Granulation	24
II.1.2.5	Séchage	24
II.1.2.6	Calibrage	25
II.1.2.7	Lubrification	25
II.1.2.8	Compression	26
II.1.2.9	Conditionnement	26
II.2	Contrôle physico-chimique du Neurovit®	27
II.2.1	Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)	27
II.2.1.1	Définition	27
II.2.2	Contrôle qualité dans un site de production pharmaceutique	27
II.2.2.1	Définition	27
II.2.2.2	Objectif	28
II.2.3	Assurance qualité	28
II.2.3.1	Définition	28
II.2.4	Contrôle physicochimique de Neurovit®	28
II.2.4.1	Les tests physicochimiques	28
II.2.4.1.1	Test de dessiccation (taux d'humidité)	28
II.2.4.1.2	Essai d'uniformité de masse	29
II.2.4.1.3	Test de friabilité	30
II.2.4.1.4	Test de dureté	30
II.2.4.1.5	Test de désagrégation	31
II.2.4.2	Le contrôle qualité physicochimique	32
II.2.4.2.1	Détermination des caractères organoleptiques	32
II.2.4.2.2	Détermination du poids moyen	32
II.2.4.2.3	Détermination de la friabilité	33

II.2.4.2.4	Détermination du délitement.....	33
II.2.4.2.5	Identification et dosage du principe actif	33
II.2.4.2.6	Uniformité des préparations unicoses	36
II.2.4.2.7	Test de dissolution	36
II.3	Contrôle qualité microbiologique du Neurovit®.....	38
II.3.1	Préparation de l'échantillon	38
II.3.2	Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT).....	38
II.3.3	Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT).....	38
II.3.4	Recherche d'Escherichia coli	39
II.3.5	Equipements, matériels et systèmes	39

CHAPITRE III : RÉSULTAT ET DISCUSSION

III.1	Résultats des tests et contrôle physicochimique de Neurovit® 250 mg-250mg	40
III.1.1	Aspect du comprimé Neurovit®	40
III.1.2	Dureté et dimensions du comprimé Neurovit®	40
III.1.3	Uniformité de masse de Neurovit®.....	40
III.1.4	Poids moyen des comprimés de Neurovit®	42
III.1.5	Friabilité du Neurovit®	42
III.1.6	Désagrégation (délitement) des comprimés Neurovit®.....	43
III.1.7	Identification et dosage du principe actif de Neurovit®	43
III.1.8	Dissolution de Neurovit®	45
III.2	Résultats de contrôle qualité microbiologique du Neurovit® (produit fini)	47
	Conclusion générale	49

INTRODUCTION GÉNÉRAL

Introduction générale

Depuis des décennies, les systèmes de santé publique à travers le monde accordent une importance capitale à la qualité des médicaments, considérés comme des outils essentiels dans la prévention, le traitement et la guérison des maladies. Le médicament, en tant que produit de santé, se distingue des autres biens de consommation par son impact direct sur la vie humaine, ce qui exige une exigence rigoureuse en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité. Toute défaillance, qu'elle soit liée à la formulation, à la fabrication, à la conservation ou à l'administration, peut compromettre non seulement l'effet thérapeutique attendu mais aussi la santé du patient, voire sa vie.

Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique devient une exigence réglementaire et éthique incontournable, encadrée par des référentiels stricts tels que la Pharmacopée Européenne, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le contrôle de la qualité s'impose ainsi à chaque étape de la chaîne de production, du choix des matières premières à la libération du lot final. Ce contrôle s'appuie sur une approche multidimensionnelle, intégrant des analyses physico-chimiques, des essais microbiologiques, ainsi que des tests de stabilité et de conformité organoleptique.

Parmi les produits vitaminés fréquemment prescrits, on retrouve le NEUROVIT® 250 mg-250 mg, un médicament antiasthénique combinant vitamine B1 (thiamine) et vitamine B6 (pyridoxine), largement utilisé dans le traitement des neuropathies périphériques, des carences vitaminiques et comme soutien neurotrope. Sa forme orale solide nécessite une surveillance rigoureuse de sa qualité, tant pour garantir la biodisponibilité des principes actifs que pour assurer l'absence de contamination microbienne susceptible d'altérer son innocuité. C'est précisément ce que j'ai pu observer et approfondir à travers deux expériences professionnelles significatives.

D'abord, lors de mon stage effectué en février 2025 au niveau du site de production SAIDAL Annaba, où j'ai été exposée aux différentes étapes de la fabrication des formes sèches, du pesage à l'enrobage, en passant par les contrôles en cours de production. J'y ai compris l'importance d'un encadrement strict des paramètres critiques de fabrication, et le rôle central que joue le contrôle qualité dans la libération des lots.

Ensuite, au cours de mon stage au laboratoire de contrôle qualité microbiologique de la wilaya de Skikda, j'ai participé à la réalisation d'essais microbiologiques selon les normes de la Pharmacopée Européenne. Ce stage m'a permis de détecter des germes pathogènes comme E. coli, et d'interprétation des résultats vis-à-vis des critères de conformité.

Ce travail s'inscrit dans l'assurance qualité. Il vise à évaluer la conformité du Neurovit® 250 mg-250 mg à travers deux axes complémentaires

- Le contrôle physico-chimique, portant sur les caractéristiques fondamentales du comprimé (dosage des principes actifs, uniformité de masse, désintégration...),
- Et le contrôle microbiologique, destiné à détecter la présence éventuelle de micro-organismes pathogènes ou non désirés.

Cette approche innovante vise à enrichir l'analyse globale de la qualité du NEUROVIT® et à ouvrir des perspectives pour des études futures sur les formulations thermosensibles.

**CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES
MÉDICAMENTS ET PRÉSENTATION DE
NEUROVIT® 250mg-250mg**

I.1 Généralités sur les médicaments

I.1.1 La pharmacologie

I.1.1.1 Définition

Pharmacologie (pharmacologie) : du mot grec "Pharmakon", qui signifie remède, mais aussi poison. Elle est définie comme "la science qui étudie l'origine des propriétés physiques et chimiques, les effets biochimiques et physiologiques, les mécanismes d'action et les usages thérapeutiques des médicaments". À cette fin, la pharmacologie intègre des concepts et des données issus de la physiologie, de la physiopathologie, de la biochimie, de la génétique et de la biologie moléculaire [

Elle englobe plusieurs sous-domaines, dont :

- **Pharmacocinétique** : l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments dans le corps. Elle analyse comment le corps modifie les médicaments.
- **Pharmacodynamie** : l'étude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments sur le corps, y compris les mécanismes par lesquels les médicaments produisent leurs effets thérapeutiques et indésirables. Elle se concentre sur ce que les médicaments font au corps.
- **Pharmacologie clinique** : l'application des principes de la pharmacologie à la pratique médicale, en particulier l'optimisation de l'utilisation des médicaments dans le traitement des maladies chez les patients. Elle évalue l'efficacité, la sécurité et l'impact clinique des traitements médicamenteux.
- **Pharmacogénomique** : l'étude de l'impact des variations génétiques individuelles sur la réponse aux médicaments. Cela permet de personnaliser les traitements en fonction du profil génétique du patient [2].

I.1.2 Les médicaments

I.1.2.1 Définition

L'article L.5111-1 du Code de la santé publique définit le médicament comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [3].

I.1.2.2 Composition des médicaments

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

I.1.2.2.1 Principe actif

I.1.2.2.1.1 Origine

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « Drug » est « médicament » et jamais « drogue »).

Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant [4].

I.1.2.2.1.2 Forme

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation.

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont hautement standardisés.

Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires ». Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité. Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible, identique pour la même quantité ; au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue.

Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales (voir lexique) [4].

I.1.2.2.1.3 Dénomination

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI [4].

I.1.2.2.2 Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- ❖ Agrégants : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- ❖ Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- ❖ Intermèdes : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- ❖ Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- ❖ Edulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- ❖ Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament [4].

I.1.2.3 Origines des médicaments

I.1.2.3.1 Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public.

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- ❖ Les alcaloïdes : tels que la quinine, strychnine morphine ;
- ❖ Les gommes : tels que les gommes pour suspension (arabique, adragante) ;

- ❖ Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques, tels que la digitoxine [5].

I.1.2.3.2 Origine microbiologique

Les vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués et conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes, sont classé dans cette catégorie :

- ❖ Vaccine BCG (tuberculoses), vaccine antigrippale.

Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée secrètent diverses substances utilisées en thérapeutique :

- ❖ Antibiotique : la première découvert par Fleming en 1929 pénicilline extraite d'une culture de champignon du genre *Penicillium* [5].

I.1.2.3.3 Origine animale

Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches vers la fin du XIXème siècle a ouvert la voie à l'opothérapie.

On utilise actuellement en thérapeutique :

- ❖ Organes, glandes ou tissus humains ou animaux : emploi en régression (poudre de glande thyroïde), mis à part bien sûr, le sang et ses éléments considérés comme de véritables tissus (sang et plasmas humains, médicaments dérivés du sang).
- ❖ Principes actifs obtenus par extraction :
 - Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline.
 - Enzymes : tels que la trypsine, et les kinases.

Ils existent des excipients pharmaceutiques tels que la lanoline [5].

I.1.2.3.4 Origine minérale

De nombreux minéraux ont été, comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique; Certains d'entre eux, qu'ils soient des produits naturels purifiés ou obtenus par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments.

- ❖ Eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium.... [5].

I.1.2.3.5 Origine synthétique

La chimie organique représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse des molécules complexe nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée. Il est possible dans certains cas de « partir » de molécules déjà connues, d'origine naturelle ou synthétique, et de les transformer pour aboutir à de nouvelles molécules dites hémi synthétiques [5].

I.1.2.3.6 Origine biotechnologique

Il s'agit de méthodes de synthèses très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique. Le but est d'isoler des cellules vivantes (micro-organismes) et de leur faire produire des produits d'intérêt thérapeutiques qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal. Les « ordres » sont donnés à la cellule productive sous la forme d'ADN recombiné et injecté.

- ❖ Interféron, insuline humaine, hormone de croissance recombinante, vaccin contre l'hépatite B.... [5].

I.1.2.4 Dénomination des médicaments

Le médicament est codifié selon trois critères :

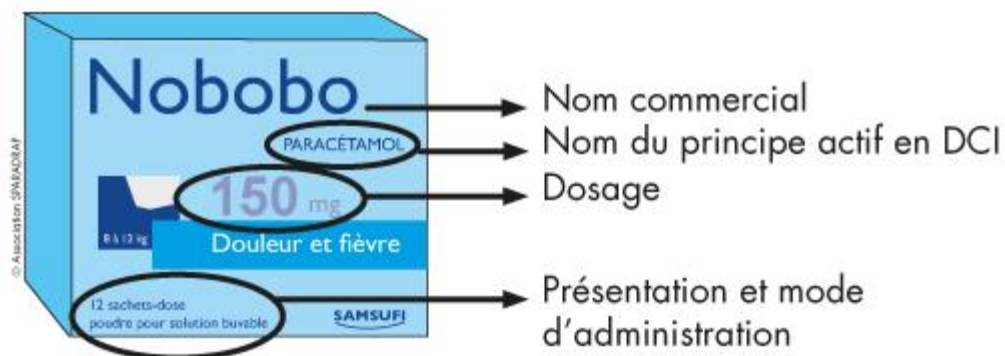


Figure 1 : Dénomination des médicaments.

I.1.2.4.1 Dénomination Commune Internationale (DCI)

Nom scientifique International attribué par l'organisation mondiale de la santé à chaque préparation pharmaceutique. La DCI, terme commun à tous les pays, se distingue généralement du nom de marque et du nom chimique du médicament, c'est-à-dire le nom de la substance active du médicament, c'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde [6].

I.1.2.4.2 Nom commercial

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre [6].

I.1.2.4.3 Nom chimique

Correspond à la formule chimique de la molécule [6].

I.1.2.5 Types des médicaments

Les médicaments sont classés en médicament princeps et générique.

I.1.2.5.1 Médicament Princeps

Le princeps est le premier médicament contenant une nouvelle substance pour un problème de santé. En France, tous les médicaments préparés industriellement et dispensés en pharmacie doivent être titulaires d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) accordée par une autorité de santé française ou européenne. La firme pharmaceutique qui détient l'AMM d'un princeps est la seule autorisée à commercialiser le médicament pendant plusieurs années. Le nom de marque (ou nom commercial) est choisi par la firme pour attirer l'attention et vendre plus. Il ne donne, le plus souvent, aucune indication sur la nature réelle du médicament et peut varier d'un pays à l'autre [7].

I.1.2.5.2 Médicament génériques

Le médicament générique est celui que d'autres firmes sont autorisées à fabriquer et commercialiser à leur tour, quand la durée de protection de ce médicament se termine. Celui-ci va être commercialisé sous un nouveau nom de marque qui, souvent, inclut la DCI suivi du nom du fabricant : par exemple « Ibuprofène Pharmatruc » ou « Paracétamol Biomachin » [7].

I.1.2.5.3 La différence entre le princeps et le générique

Princeps et génériques sont très semblables (principe actif, contrôle de conformité et sécurité) mais pas tout à fait.

La première différence porte sur l'apparence (forme, couleur) et le goût. Ces changements dans l'apparence des médicaments sont parfois sources d'erreurs et de confusion. C'est notamment le cas lorsque ces changements se répètent ou chez certaines personnes qui retiennent plus facilement la couleur et la forme d'une boîte ou d'un comprimé que le nom inscrit dessus.

Les excipients peuvent aussi varier entre le princeps et les génériques. L'excipient est une substance neutre à laquelle on incorpore le principe actif d'un médicament pour faciliter la prise de celui-ci. Si, lors des tests obligatoires, le médicament princeps et le générique ont statistiquement les mêmes effets (effet thérapeutique et effets secondaires), d'une personne à l'autre il est certain que la tolérance ne sera pas identique.

CHAPITRE I : Généralités sur les médicaments et présentation de Neurovit® 250mg-250mg

Ce problème est encore plus aigu avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire qui nécessitent une dose très précise, tels les anticoagulants). Pour ceux-ci, il est préférable de garder le même médicament (générique ou princeps) tout au long du traitement.

La dernière différence n'est plus médicale mais économique : le générique coûte moins cher que le princeps [7].

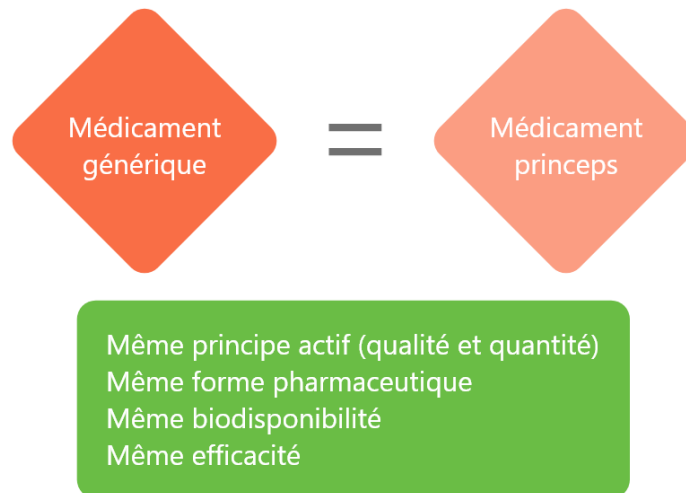


Figure 2 : Médicament générique et médicament princeps.

I.1.2.6 Formes pharmaceutiques des médicaments

Les médicaments se présentent sous différentes formes pharmaceutiques, adaptées aux voies d'administration et aux besoins thérapeutiques.



Figure 3 : Formes pharmaceutiques des médicaments.

I.1.2.6.1 Formes solides

- **Cachet** : ancien terme (nomination abandonnée).
- **Comprimés (Cp)**: objets cylindriques formés par compression d'un mélange de poudre contenant la substance active, un excipient et divers additives.

Ils sont unidoses et peuvent être :

- Sécables ou multi sécables.
 - Enrobés (pelliculés, dragéifiés).
 - Cp spéciaux: effervescents, Solubles (Lyophilisats oraux), dispersibles, orodispersibles, à libération modifiée, à libération prolongée (Lp), gastrorésistants à libération entérique.
- ✚ Cp effervescents : Ce sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. Ces formes sont utilisées si le principe actif est peu soluble ou pas soluble, la forme effervescente peut faciliter sa dissolution. L'avantage de cette dissolution permet une absorption rapide et diminue considérablement les risques d'ulcération gastrique.
- **Gélules ou Capsules** : présentation unidoses Le PA et l'excipient sont protégés par une enveloppe de consistance dure ou molle, le plus souvent à base de Gélatine renferme la substance active en poudre sous forme de granules (gélule), ou plus rarement sous forme d'une solution ou de gel (capsule). L'enveloppe peut être d'un seul morceau ou constituée de deux parties s'emboîtant l'une dans l'autre (possibilité d'ouvrir la gélule).
 - **Pilule** : Appellation donnée au comprimé de très petit volume, réservé aux médicaments dont le PA doit être très faiblement dosé (Cas des médicaments à base d'hormones et des drogues très puissantes du système nerveux).
 - **Granulés** : Présentation sous forme de grains de granulométrie variable se présentant en vrac ou en sachet.
 - **Poudres** : Présentation en sachet en doses unitaires (Granulés et poudres peuvent servir à la préparation de solution buvable) [8].

I.1.2.6.2 Fromes semi-solides : Pâtes orale, Gèle orale.

I.1.2.6.3 Formes liquides

- **Solution** : c'est un mélange de particules solubles dans un liquide, donne un mélange parfaitement homogène.

- **Sirop** : c'est une préparation aqueuse de saveur sucrée (minimum 45%) et de consistance visqueuse.
- **Suspension** : forme liquide résultant de la dispersion d'un ou plusieurs PA solides dans une phase liquide, donnant un mélange hétérogène, mais parfaitement homogène après agitation.
- **Emulsion** : forme liquide résultant de la dispersion de fines gouttelettes d'une solution (huileuse) dans un autre liquide, donnant un mélange homogène à l'œil nu.

Un agent émulsionnant est souvent ajouté pour stabiliser la préparation. Ex: Emulsion.

H/E: dispersion de fines gouttelettes d'huile dans l'eau [8].

I.1.2.7 Voies d'administration

I.1.2.7.1 Voie orale

De nombreux médicaments peuvent être administrés par voie orale, notamment les liquides, les gélules, les comprimés ou les comprimés à mâcher. La voie orale est la plus souvent utilisée, car c'est la plus pratique et, habituellement, la plus sûre et la moins coûteuse. Cependant, elle présente des limites liées à la façon dont le médicament traverse le tube digestif. Dans le cas des médicaments administrés par voie orale, la phase d'absorption peut débuter au niveau de la bouche ou de l'estomac mais, habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le médicament passe par la paroi intestinale et le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. La paroi intestinale et le foie modifient chimiquement (métabolisent) de nombreux médicaments en diminuant la quantité du produit actif qui gagne la circulation sanguine. C'est pourquoi ces médicaments sont souvent utilisés par voie intraveineuse à des doses réduites, pour un même effet [9].

I.1.2.7.2 Voie d'injection

L'administration par injection (administration parentérale) comprend les voies suivantes :

- Sous-cutanée (sous la peau)
- Intramusculaire (dans un muscle)
- Intraveineuse (dans une veine)
- Intrathécale (autour de la moelle épinière)

Un médicament peut être préparé ou fabriqué de manière à ralentir la phase d'absorption à partir du site d'injection et ce, pendant plusieurs heures, plusieurs jours ou pendant des durées plus longues. Il n'est pas nécessaire d'administrer ces produits aussi fréquemment que les formes pharmaceutiques à absorption plus rapide [9].

I.1.2.7.3 Voie sublinguale et orale

Certains médicaments sont placés sous la langue (administration sublinguale) ou entre les gencives et les dents (administration orale) afin d'être absorbés directement par les petits vaisseaux sanguins se trouvant sous la langue. Ces médicaments ne sont pas avalés. La voie sublinguale est particulièrement indiquée pour la nitroglycérine, utilisée pour le traitement de l'angine de poitrine, parce que son absorption est rapide et que le médicament pénètre immédiatement dans la circulation sanguine sans passer par la paroi intestinale et le foie. Cependant, la plupart des médicaments ne peuvent pas être administrés par voie sublinguale, car ils seraient absorbés de manière incomplète ou irrégulière [9].

I.1.2.7.4 Voie rectale

De nombreux médicaments pris oralement peuvent également être administrés par voie rectale sous forme de suppositoires. Dans ce cas, le médicament est mélangé à une substance cireuse qui se dissout ou se liquéfie après avoir été introduite dans le rectum. La paroi du rectum étant mince et très irriguée, le médicament est absorbé rapidement. Les suppositoires sont prescrits à des personnes qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale parce qu'elles éprouvent des nausées, des difficultés de déglutition ou qu'elles sont soumises à des restrictions alimentaires, comme c'est souvent le cas avant ou après une intervention chirurgicale. Les médicaments pouvant être administrés par voie rectale incluent le paracétamol (pour la fièvre), le diazépam (pour les convulsions) et les laxatifs (pour la constipation). Il peut être nécessaire d'administrer par injection des médicaments irritants sous forme de suppositoires [9].

I.1.2.7.5 Voie vaginale

Certains médicaments peuvent être administrés par voie vaginale chez les femmes sous forme de solution, de gélule, de crème, de gel ou d'ovule. Le médicament est lentement absorbé par la paroi vaginale. Cette voie est souvent utilisée pour administrer des œstrogènes aux femmes au moment de la ménopause afin de soulager les symptômes vaginaux tels que la sécheresse, la sensibilité et les rougeurs [9].

I.1.2.7.6 Voie oculaire

Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles oculaires (tels que le glaucome, la conjonctivite ou les traumatismes) peuvent être mélangés avec des substances inactives en vue de créer des solutions, des gels ou des pommades pouvant être appliqués sur l'œil. Les collyres sont relativement faciles à utiliser, mais l'œil les élimine trop rapidement pour qu'ils soient bien absorbés.

CHAPITRE I : Généralités sur les médicaments et présentation de Neurovit® 250mg-250mg

Les gels et les pommades se maintiennent plus longtemps au contact de la surface de l'œil, mais ils peuvent rendre la vue floue. Les préparations pharmaceutiques solides, appelées inserts, libèrent en continu de faibles quantités de médicament, mais elles sont parfois difficiles à insérer et à maintenir en place [9].

I.1.2.7.7 Voie nasale

Pour être inhalé et absorbé par la mince muqueuse qui tapisse le tractus nasal, un médicament doit être administré sous forme de petites gouttes pulvérisées dans l'air. Une fois absorbé, le médicament pénètre dans la circulation sanguine. Les médicaments pris par voie nasale agissent en général rapidement. Certains peuvent irriter le tractus nasal. La naloxone (pour contrer les surdoses d'opioïdes), la nicotine (pour arrêter de fumer), la calcitonine (pour traiter l'ostéoporose), le sumatriptan (pour soulager les migraines) et les corticostéroïdes (pour lutter contre les allergies) figurent parmi les médicaments pouvant être administrés par voie nasale. Certains médicaments administrés par voie nasale ont des effets directs sur la muqueuse nasale, comme les décongestionnants nasaux et les corticoïdes (pour les allergies) [9].

I.2 Présentation du Neurovit® 250mg-250mg

I.2.1 Définition du Neurovit®

- **Forme galénique et présentation :** comprimé blanc non enrobé, plat et sécable, avec un diamètre de 12mm (voir figure 4) ; boîte de 20 Cp.



Figure 4 : Comprimé Neurovit®.

- **DCI :** Thiamine chlorhydrate (vitamine B1) / Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6).
- **Dosage :** 250mg-250mg.
- **Nom commercial :** Neurovit®.
- **Conditionnement (Figure) :** Pilulier en verre coloré en jaune ambré de 25 ml contenant 20 comprimés avec bouchon type SNAP-CAP (SC 30) (Capsule déshydratante, spiralée de 30 mm de diamètre). (Voir figure 5) [10].



Figure 5 : Conditionnement du Neurovit®.

I.2.2 Composition du Neurovit®

Le médicament du Neurovit® se compose de :

I.2.2.1 Principes actifs (voir Tableau 1)

Tableau 1 : Principes actifs du Neurovit®.

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

I.2.2.2 Excipients (voir tableau 2)

Tableau 2 : Excipients du Neurovit®.

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

I.2.2.3 Présentation de la formulation de Neurovit®

I.2.2.3.1 Principes actifs

I.2.2.3.1.1 Thiamine chlorhydrate (vitamine B1)

La vitamine B1, ou thiamine, est une vitamine hydrosoluble d'origine alimentaire uniquement. Elle intervient comme cofacteur de réactions métaboliques et est impliquée dans les phénomènes de neurotransmission. L'organisme possède un stock limité de thiamine, d'environ 25-30 mg, qui se trouve principalement dans le foie, mais également dans le cœur, les reins et les muscles. La thiamine est retrouvée dans de nombreux aliments (blé, jambon cru, noix...), et la carence est exceptionnelle dans les pays industrialisés dans lesquels l'alimentation est variée. Le déficit en vitamine B1 résulte de différents phénomènes: défaut d'absorption dû à une chirurgie gastrique, excès d'élimination, alcoolisme chronique, grossesse, sujet âgé, maladie génétique, rare défaut d'apport (anorexie). Les manifestations cliniques du déficit en vitamine B1, ou « béri-béri », sont variées chez les adultes. L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est une complication neuropsychiatrique aiguë dont l'évolution vers un syndrome de Korsakoff (désorientation, amnésie antérograde et polynévrite) est irréversible en l'absence de traitement. Il n'existe pas d'état de surcharge en vitamine B1. Le statut vitaminique peut être objectivé par la détermination de l'activité transcétolasique et/ou le dosage de la thiamine et de ses esters phosphoriques intra-érythrocytaires grâce à des techniques enzymatiques et chromatographiques.

Les apports quotidiens journaliers nécessaires ont été établis en France en 2001 en fonction du sexe et de l'âge et sont d'environ 1,1 mg. En cas de déficit en thiamine, une supplémentation en vitamine B1 sera mise en place. [11]

- **Noms chimiques :** HYDROCHLORURE DE THIAMINE; 67-03-8; Chlorhydrate d'anévrisme; Chlorhydrate de vitamine B1; Thiamine HCL; Dichlorure de thiamine (Chlorure de 3 - ((4-amino-2-méthyl-5-pyrimidiny) méthyl) -5- (2-hydroxyéthyl) -4 méthylthiazolium).
- **Formule moléculaire:** C₁₂H₁₈Cl₂N₄OS.
- **Masse moléculaire:** 337,263 g / mol.
- **Structure chimique :** (Voir figure 6).

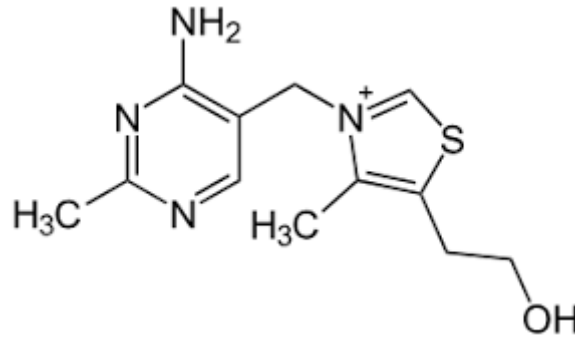


Figure 6 : Structure chimique de la thiamine chlorhydrate (vitamine B1).

➤ **Caractères :**

- ❖ Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.
- ❖ Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. [12].
- ❖ Stabilité : la thiamine est sensible à la chaleur, aux milieux alcalins, à l'oxygène et à la lumière. Les conditions normales de cuisson provoquant la destruction de 15 % de thiamine, il est dénaturé à 100°C. Du fait de sa solubilité dans l'eau, des quantités considérables peuvent être perdues lors de la décongélation des viandes.
- ❖ PH : le PH de la solution de B1 est compris entre (2.7 et 3.3).
- ❖ Point de fusion : il fond en se décomposant à 260 °C.
- ❖ Conservation : en récipient non métallique et bien fermé, à l'abri de la lumière [13].

➤ **Rôle de B1**

La vitamine B1* contribue au :

- ❖ Métabolisme énergétique normal (ensemble des réactions chimiques ayant lieu au niveau des cellules leur permettant de disposer de l'énergie dont elles ont besoin pour fonctionner).
- ❖ Fonctionnement normal du système nerveux.
- ❖ Fonctions psychologiques normal.
- ❖ Fonctionnement normal du cœur [14].

I.2.2.3.1.2 Pyridoxine (Vitamine B6)

La vitamine B6 se présente sous différentes formes. La pyridoxine est la forme la plus couramment utilisée dans les suppléments vitaminiques et les aliments enrichis, le pyridoxal est la forme active de la vitamine B6 et elle est impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques dans l'organisme. Enfin la pyridoxamine est une autre forme active de la vitamine B6 qui joue un rôle important dans le métabolisme des protéines. Ces trois formes de vitamine B6 peuvent être converties les unes en les autres dans l'organisme et leur structure de base commune est celle de la pyridine [15].

- **Noms chimiques :** CHLORHYDRATE DE PYRIDOXINE; 58-56-0 ;Pyridoxine HCl; Le chlorhydrate.
- **Formule moléculaire:** C₈H₁₂CINO₃.
- **Masse moléculaire:** 205,638 g / mol.
- **Structure chimique :** (Voir figure 7).

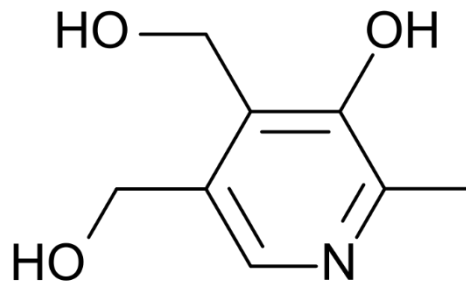


Figure 7 : Structure de la Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B6).

- **Caractère :**
 - ❖ Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, de saveur acide, salée et légèrement amère.
 - ❖ Stabilité : la vitamine B6 est relativement stable à la chaleur mais elle craint l'oxydation de lumière en milieu alcalin. La mouture des céréales entraîne une réduction de 90 % de la teneur en vitamine B6 de la farine. La congélation des légumes peut provoquer des pertes de 25 %. Lors de la cuisson des aliments les pertes les plus importantes (10 à 15 %) sont dues à sa solubilité dans l'eau.
 - ❖ Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.
 - ❖ PH : le PH de la solution de chlorhydrate de pyridoxine est entre (2.4 et 3)
 - ❖ Point de fusion : il fond en se décomposant vers 205°C
 - ❖ Conservation : à l'abri de la lumière [13].

➤ Rôle de B6

La vitamine B6* contribue au :

- ❖ Fonctionnement normal du système nerveux et du système immunitaire.
- ❖ Fonctions psychologiques normales.
- ❖ La diminution de la fatigue et de l'épuisement.
- ❖ La régulation de l'activité hormonale [14].

I.2.2.3.2 Excipients

I.2.2.3.2.1 P.V.P K 90 :

➤ Caractère

- ❖ Aspect : poudre fine, blanche ou légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur.
- ❖ Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther et dans le benzène.
- ❖ Point de fusion : sans point de fusion défini.

- **Rôle de P.V.P K 90** : Il est utilisé par voie humide. Joue le rôle d'un liant qui favorisent l'adhésion entre les grains et empêchent le phénomène de clivage et il permet de réduire la force de compression.

I.2.2.3.2.2 Stéarate de magnésium:

➤ Caractère

- ❖ Aspect : poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.
- ❖ Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

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

I.2.2.3.2.3 TALC :

➤ Caractère

- ❖ Aspect : poudre légère, homogène, blanche ou sensiblement blanche.
- ❖ Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

- **Rôle de Talc** : Le talc joue le rôle de lubrifiant qui facilite l'écoulement.

I.2.2.3.2.4 Alcool éthylique 96

➤ Caractère

- Aspect : liquide incolore, mobile, complètement volatil, d'odeur pénétrante désagréable brûlante, il est inflammable et brûle sans fumée avec une flamme bleue: Eb = 78.2°C.
- Solubilité : l'alcool officinal est miscible à l'eau en toutes proportions avec un dégagement de chaleur sensible et une contraction de volume. * il est miscible avec l'acétone, le chloroforme, l'éther et le glycérol.

- #### ➤ Rôle de l'alcool éthylique 96 : Il joue le rôle de solvant dans la préparation de la solution liante [16].

I.2.3 Voie d'administration

Les comprimés de Neurovit® sont administrés par voie orale.

I.2.4 Posologie

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

I.2.5 Indications cliniques

- ✚ Ce médicament est un antiasthénique.
- Prophylaxie et traitement des carences en vitamines du groupe B.
- Proposé dans les cures de desintoxications.
- A forte dose dans les syndromes algiques d'origine rhumatismale ou neurologique.
- Névrites et polynevrites d'origine carencielle, alcoolique infectieuse, ou toxique.

I.2.6 Effets secondaires

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

I.2.7 Mise en garde et précautions d'emploi

- Ne pas dépasser la dose 2g (vitamine B6).
- Allaitement : risque d'arrêt de la lactation si fortes doses.
- Association à la levodopa : risque de diminution de l'activité de la levodopa.

I.2.8 Effets indésirables

- Un brusque gonflement u visage et du cou.
- Eruption cutanée, prurit, urticaire.
- Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements.
- Liés à la vitamine B6 : une odeur désagréable des urines peut être observée ainsi que des manifestations neurologiques (fourmillements, faiblesse musculaire, trouble de la sensibilité cutanée) en cas de prise prolongées ou à forte dose.

CHAPITRE II : MÉTHODE ET MATÉRIEL

II.1 Procédé de fabrication du Neurovit®

II.1.1 Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

II.1.1.1 Définition

Les bonnes pratiques de fabrication ou BPF sont un système composé de processus, de procédures et de documents qui garantissent que les produits industriels, tels que les aliments, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques, sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, conformément aux normes de qualité définies. La mise en œuvre des BPF peut contribuer à réduire les pertes et le gaspillage, à éviter les rappels, les saisies, les amendes et les peines de prison. Globalement, elle protège à la fois l'entreprise et le consommateur des événements négatifs liés à la sécurité alimentaire.

Les BPF examinent et couvrent chaque aspect du processus industriel afin de se prémunir contre tout risque pour les produits, comme la contamination croisée, la falsification et l'erreur d'étiquetage. Les domaines qui peuvent influencer la sécurité et la qualité des produits et sur lesquels portent les directives et les règlements relatifs BPF sont les suivants :

- Gestion de la qualité
- Assainissement et hygiène
- Bâtiments et installations
- Équipement
- Matières premières
- Personnel
- Validation et qualification
- Plaintes
- Documentation et tenue de dossiers
- Inspections et audits de qualité [17].

II.1.2 Les étapes de fabrication de Neurovit®

La fabrication du NEUROVIT® est une spécialité pharmaceutique qui repose sur un procédé de production industriel conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), intégrant des opérations unitaires précises dans le but d'assurer la qualité pharmaceutique du produit fini.

Les informations suivantes sont issues de mon observation directe au sein du site de production de SAIDAL Annaba, lors de mon stage.

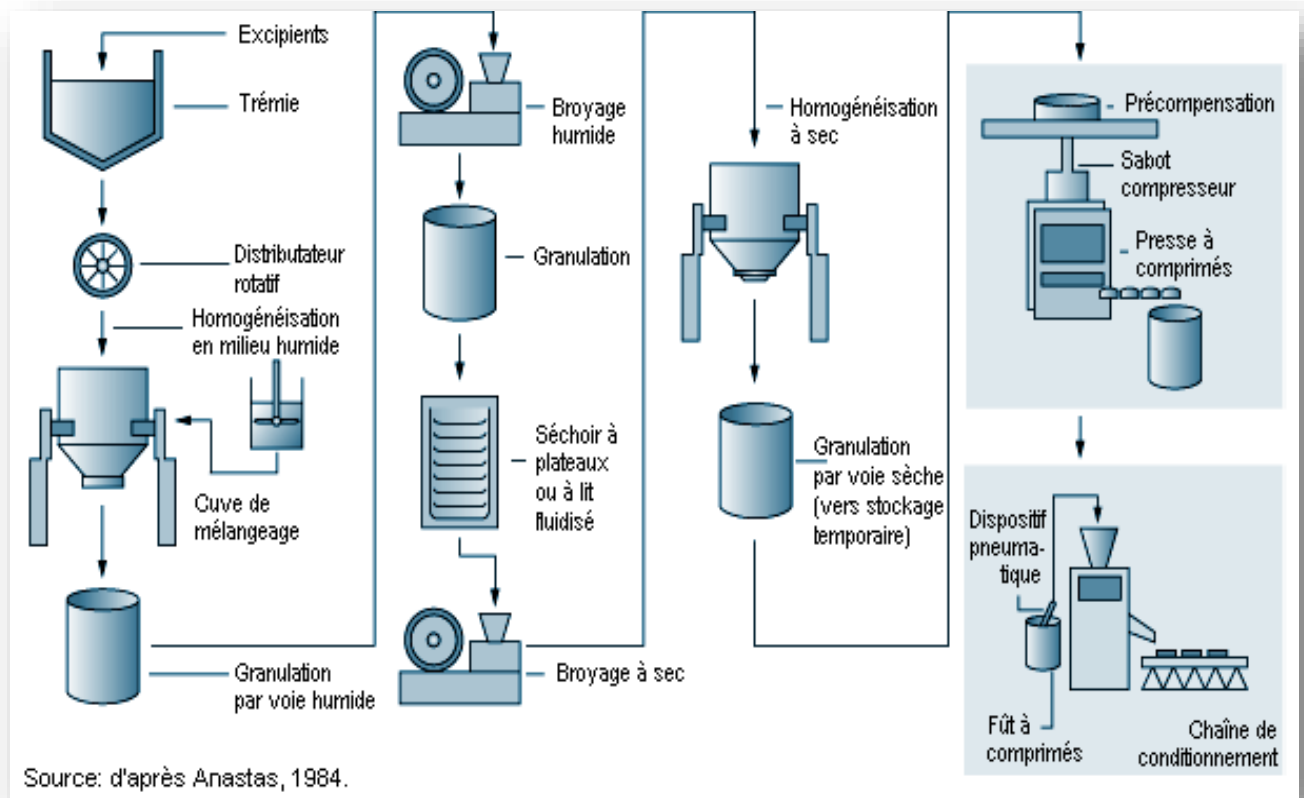


Figure 8 : Schéma de fabrication de comprimés contraceptifs pour administration par voie orale.

II.1.2.1 La pesé

Les activités de pesage et de distribution consistent à transférer des quantités spécifiques de matières premières en poudre ou liquides du conteneur vrac vers des unités plus petites, qui seront distribuées en quantités spécifiques pour la fabrication par lots. Ces deux opérations unitaires sont observées en entrepôt lors de la fabrication de produits en vrac, ou en pharmacie lors de la préparation de compositions à petite échelle.

Ce sont deux activités courantes et pourtant cruciales dans l'industrie pharmaceutique, car elles constituent la base du produit final. C'est à cette étape que les quantités de principes actifs (API) et d'excipients doivent être mesurées avec précision, conformément à la recette indiquée. Dans une usine pharmaceutique, les opérateurs suivent généralement la procédure étape par étape du Dossier de Fabrication des Lots (BMR), puis le transmettent à l'équipe de production. Une petite quantité de matières premières est également réservée au Contrôle Qualité, afin de garantir une qualité intégrée dès le début de la production.

En pharmacie, la recette de préparation dépend des informations individuelles du patient et de son schéma thérapeutique. Dans les deux cas, le strict respect de la recette est nécessaire pour garantir la production de formes galéniques pharmaceutiques sûres et efficaces [18].

La pesée se fait seulement pour les excipients, pour les deux principes actifs vitamine B1, vitamine B6 (voir Tableau 3) sont réceptionnées dans des sacs spécifiques de poids 25kg pour chaque sac.

Tableau 3 : Spécification de la formule qualitative et quantitative d'un lot de Neurovit®.

Matière première	Lot standard 208kg
Thiamine chlorhydrate	100.000Kg
Pyridoxine chlorhydrate	100.000Kg
PVP K90	04.000Kg
Stéarate de magnésium	02.000Kg
Talc	02.000Kg
Alcool éthylique à 96 %	60.000L

II.1.2.2 Préparation de la solution de mouillage

Dans un fût en inox d'une capacité de 100 litres :

- Introduire 60 litres d'alcool éthylique.
- Ajouter lentement 4 kg de PVP K90 tout en agitant.
- Poursuivre l'agitation à l'aide d'un agitateur manuel jusqu'à dissolution complète du polymère.
- Laisser reposer la solution toute la nuit à température ambiante.

II.1.2.3 Mélange à sec

Après la pesée précise des matières premières, l'étape de mélange à sec des poudres est réalisée dans un mélangeur de type Collette. Ce type de mélangeur est spécialement conçu pour garantir une homogénéisation efficace des poudres, en assurant une distribution uniforme des principes actifs et excipients.



Figure 9 : Mélangeur-Granulateur.

II.1.2.4 Granulation

La granulation humide est une opération essentielle en formulation pharmaceutique qui vise à améliorer les propriétés d'un mélange de poudres, notamment en termes de compressibilité, de fluidité et d'uniformité de masse.

Après l'homogénéisation du mélange à sec dans un mélangeur Collette. La solution de mouillage, contenant un liant, est ajoutée par pulvérisation sur le mélange en cours d'agitation.

II.1.2.5 Séchage

Les granulés sont répartis sur des plateaux recouverts de papier sulfurisé, puis placés dans des étuves de type OLSA. Le séchage est effectué à une température de 40 à 45 °C pendant 18 heures, afin d'éliminer l'éthanol résiduel issu de la solution liante.



Figure 10 : Étuve de séchage type OLSA.

II.1.2.6 Calibrage

Avant l'opération de calibrage, le nettoyage du calibre oscillant FREWITT est une étape cruciale afin d'éliminer toute contamination ou résidu de lot précédent.

Les granulés séchés sont ensuite transférés manuellement à l'aide de deux plateaux dans le calibre équipé d'un tamis de maille 1,5 à 2 mm. Le calibrage est réalisé pendant 45 minutes, permettant d'obtenir une granulométrie homogène.

À l'issue du calibrage de l'ensemble du lot, des analyses de l'humidité résiduelle sont effectuées, ainsi que les dosages des vitamines B1 et B6, conformément aux spécifications établies.



Figure 11 : Calibreur oscillant FREWITT.

II.1.2.7 Lubrification

Au cours de cette étape, les granulés calibrés sont réintroduits dans le mélangeur COLLETTE pour un mélange final. Le talc et le stéarate de magnésium sont ajoutés en tant qu'agents de lubrification et d'écoulement.

Le mélange est effectué pendant 3 minutes à vitesse contrôlée, afin d'assurer une distribution homogène des lubrifiants sans risque de surmélange.

À l'issue du mélange, un échantillon représentatif est prélevé pour réaliser une analyse physico-chimique, conformément aux spécifications établies.

II.1.2.8 Compression

Les granulés lubrifiés sont comprimés à l'aide d'une presse rotative KILIAN RTS/KILIAN RTS32, équipée de poinçons plats de 12 mm de diamètre. Chaque comprimé présente un poids moyen de 520 mg, conformément à la formule validée.

Un contrôle physique en cours de compression est réalisé par prélèvements réguliers, afin de vérifier la conformité des paramètres critiques : poids moyen, dureté, friabilité, temps de désagrégation, et aspect.

Les comprimés finis sont recueillis dans des fûts en acier inoxydable, doublés de sacs internes en polyéthylène pour garantir la protection contre les contaminations croisées et l'humidité. Enfin, les fûts sont identifiés par étiquetage conforme, incluant le numéro de lot, la dénomination du produit, la quantité, et la date de production.



Figure 12 : Presse rotative KILIAN RTS/KILIAN RTS32.

II.1.2.9 Conditionnement

Après compression, les comprimés sont soumis à un pelliculage afin d'améliorer leur stabilité, goût, et aspect visuel, tout en masquant d'éventuelles odeurs ou saveurs indésirables. Une fois pelliculés, ils sont conditionnés en blisters aluminium/PVC (conditionnement primaire), puis placés dans des étuis cartonnés avec notice (conditionnement secondaire), avant d'être regroupés en cartons d'expédition étiquetés.



Figure 13 : Ligne de conditionnement pharmaceutique.

- ✚ Ces étapes ont été observées personnellement lors de mon stage à l'unité de production de SAIDAL Annaba, et ont été rédigées selon mes propres notes et constatations.

II.2 Contrôle physico-chimique du Neurovit®

II.2.1 Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

II.2.1.1 Définition

Les bonnes pratiques de laboratoire est l'ensemble des mesures permettant d'assurer au cours de la recherche, la qualité, la traçabilité et l'intégrité des données. Elles définissent les modes d'organisation des recherches et les conditions dans lesquelles elles sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées et diffusées [19].

II.2.2 Contrôle qualité dans un site de production pharmaceutique

II.2.2.1 Définition

Le contrôle qualité (CQ) est un élément clé du système pharmaceutique de gestion de la qualité. Il regroupe l'ensemble des mesures, essais, analyses et vérifications effectués tout au long de la production pour garantir que les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finis répondent aux exigences établies (pharmacopées, dossiers d'AMM, spécifications internes).

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), publiées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) : "Le contrôle qualité ne se limite pas aux tests analytiques effectués sur les matières premières et les produits finis. Il comprend également la validation des méthodes, la surveillance de l'environnement, l'échantillonnage, et la documentation associée" [20].

II.2.2.2 Objectif

Les objectifs du contrôle qualité sur un site sont :

- Vérifier la conformité des produits aux spécifications réglementaires,
- Assurer la traçabilité de chaque étape,
- Détecter toute non-conformité avant mise sur le marché,
- Participer à la libération des lots par la personne qualifiée (QP) [20].

II.2.3 Assurance qualité

II.2.3.1 Définition

L'assurance qualité (AQ) désigne l'ensemble des activités planifiées et systématiques mises en place au sein d'un système qualité afin de garantir que les médicaments fabriqués sont conformes aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité établies.

Elle couvre toutes les étapes du cycle de vie du médicament : développement, production, contrôle, stockage et distribution. L'assurance qualité vise à prévenir les erreurs plutôt qu'à simplement les détecter, en assurant le respect strict des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des procédures normalisées (SOP) et des exigences réglementaires.

Selon l'EMA : "L'assurance qualité englobe toutes les mesures prises pour s'assurer que les médicaments sont adaptés à leur usage prévu, qu'ils répondent aux exigences réglementaires et qu'ils ne présentent aucun danger pour le patient" [21].

II.2.4 Contrôle physicochimique de Neurovit®

Le contrôle du Neurovit® est effectué au niveau de deux laboratoires de contrôle :

- ❖ Les tests physicochimiques (essais pharmaco techniques) des comprimés du Neurovit® en cours de fabrication.
- ❖ Le contrôle de qualités des comprimés au laboratoire de qualité.

II.2.4.1 Les tests physicochimiques (in process)

II.2.4.1.1 Test de dessiccation (taux d'humidité)

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, le taux d'humidité des grains lubrifiés, c'est-à-dire la quantité d'eau qui se trouve dans les grains lubrifiés après granulation par voie humide. Si elle trop élevée ; l'écoulement dans la chambre de compression se fera mal et le comprimé collera à la matrice (grippage) et aux poinçons (collage). Si elle trop faible : la cohésion des comprimés sera insuffisante, ils seront plus friables [22].

- **Norme** : $2\% \leq \text{taux d'humidité} \leq 3\%$.
- **Appareillage** : Dessiccateur " IR SARTORIUS "



Figure 14 : Dessiccateur type " IR SARTORIUS ".

II.2.4.1.2 Essai d'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse appliqué aux Cp d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de Cp prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des Cp de l'échantillon prélevé [22].

Vingt unités sont prélevées de manière aléatoire, puis pesées individuellement à l'aide d'une balance analytique. La masse moyenne est ensuite déterminée conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne

- **Norme** : $494 \text{ mg} \leq \text{masse moyenne} \leq 546 \text{ mg}$.
- **Appareillage** : Balance SARTORIUS CP323-SOCE



Figure 15 : Balance SARTORIUS.

II.2.4.1.3 Test de friabilité (in process)

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de Cp non enrobés, consiste à apprécier la perte de masse de ces Cp, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions [22].

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de 12 comprimés de Neurovit. Ceux-ci sont introduits dans un tambour rotatif et soumis à 100 chutes pendant 4 minutes à une vitesse de rotation de 45 tours par minute, conformément à la Pharmacopée Européenne. Dans un premier temps, les comprimés sont pesés avec précision et la masse initiale (P1) est notée. Après l'essai, les comprimés sont récupérés, débarrassés des particules libres de poussière, puis repesés masse finale (P2). Le pourcentage de perte de masse, correspondant à la friabilité, est ensuite calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Friabilité (\%)} = [(P1 - P2) / P1] \times 100$$

➤ **Norme** : friabilité ≤ 01 .

➤ **Appareillage** : friabilimètre type PHARAMTEST-PTF-TR.



Figure 16 : Testeur de friabilité.

II.2.4.1.4 Test de dureté

Le test de dureté permet de s'assurer que les Cp non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures. La détermination de la dureté d'un Cp non enrobé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement [23].

L'essai de dureté (selon la Pharmacopée Européenne) :

- Prélever 10 comprimés du lot à analyser.
- Mesurer le diamètre de chaque comprimé à l'aide d'un duromètre.

- Introduire un comprimé dans l'appareil composé de deux mâchoires : l'une fixe, l'autre mobile.
- Saisir la valeur du diamètre dans la mémoire de l'appareil.
- Déclencher la mesure : l'appareil exerce une pression croissante jusqu'à rupture du comprimé.
- Noter la force appliquée au moment de la rupture, exprimée en kilopascals (kPa).
- Nettoyer soigneusement l'appareil (mâchoires) entre chaque mesure pour éliminer les débris.

➤ **Norme :**

- $6 \text{ kp} \leq \text{dureté} \leq 12 \text{ kp}$.
- $3.8\text{mm} \leq \text{Epaisseur} \leq 4.4\text{mm}$.
- Diamètre : 12mm.

➤ **Appareillage :** Duromètre type EEWEKA.



Figure 17 : Duromètre type EEWEKA.

II.2.4.1.5 Test de désagrégation

Le test de désagrégation appliqué aux Cp non enrobés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies [22].

L'essai de désagrégation (Pharmacopée Européenne) :

- Placer 6 comprimés dans les tubes du panier de l'appareil de désagrégation.
- Immerger l'ensemble dans 1 litre d'eau distillée maintenue à $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Mettre en marche l'appareil : les paniers effectuent un mouvement vertical alternatif.

- Observer le comportement des comprimés pendant l'essai.
- Le temps de désagrégation est le moment où aucun résidu dur ne subsiste, sauf fragments de l'enrobage.
- Pour être conforme, les comprimés doivent se désagréger en moins de 15 minutes.

Si aucun résidu dur n'est observé, le test est considéré comme réussi.

- **Norme** : temps de délitement ≤ 15 min.
- **Appareillage** : appareil de délitement SOTAX DT3.



Figure 18 : Appareil de délitement type SOTAX DT3.

II.2.4.2 Le contrôle qualité physicochimique

Ce mode opératoire permet de fixer le protocole à suivre pour le contrôle de la Neurovit® Grain, Comprimé.

II.2.4.2.1 Détermination des caractères organoleptiques (méthode interne)

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

II.2.4.2.2 Détermination du poids moyen (méthode interne)

- Prélever 10 comprimés, noter le poids moyen.
- Poids de 10 comprimés/10.
- Le poids moyen du comprimé doit être compris entre (494..... 546 mg/cps).

II.2.4.2.3 Détermination de la friabilité (PHARMACOPEE EUROPEENNE 2020, 10ème Edition)

- Prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6.5 g.
- Peser les comprimés prélevés.
- Noter le poids P1.
- Mettre dans le friabilimètre à raison de 25 T/Min pendant 4 Min.
- Récupérer les comprimés, peser une 2ème fois le poids P2.
- Déterminer la friabilité par la formule $F = \frac{P1-P2}{P1} \times 100$
- Norme $\leq 1\%$

II.2.4.2.4 Détermination du délitement (méthode interne)

- Surveiller la température a 37c°.
- Mettre 6 comprimés dans les colonnes du déliteur.
- Recouvrir les comprimés avec des pastilles.
- Mettre en marche le déliteur jusqu'à désagrégation complète.
- Noter le temps de désagrégation.
- Norme < 30 min.

II.2.4.2.5 Identification et dosage du principe actif (méthode interne)**➤ Identification des principes actifs :**

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

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

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

➤ Dosage des principes actifs :

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

➤ Réactifs :

- Triéthylamine R.
- Acide sulfurique R.*

➤ **Appareillage :**

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



Figure 19 : Balance analytique de précision.



Figure 20 : HPLC équipée d'un four.

Chromatographie liquide haute performance HPLC: la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), est une des technique chromatographiques utilisée en chimie analytique pour séparer, identifier et quantifier des composants d'un mélange complexe. Dans ce type de chromatographie, on utilise des pompes pour passer le solvant liquide sous pression contenant le mélange d'échantillon à travers une colonne remplie d'un matériau adsorbant solide. Chaque composant de l'échantillon interagit différemment au contact du matériau adsorbant, ce qui provoque des vitesses différentes pour les différents composants et conduit ainsi à la séparation des composants lors de leur transfert hors de la colonne [24].

➤ **Préparation des solutions :**

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

➤ **Conditions chromatographiques :**

- Colonne : Colonne octadecylsilylé C18 (250 mm * 4.6 mm ; d=5µm).
- Phase mobile : 0.15 ml de triéthylamine dans un litre distillée, ajusté le pH à 2.7 avec l'acide sulfurique 1N.
- Longueur d'onde : 280 nm.
- Volume d'injection : 20µ.
- Débit : 1 ml/min.
- Température : 30 °C.

➤ **Mode opératoire :**

Solution standard :

- Solution étalon de vitamine B1 : 62,5 mg dans 25 ml d'eau distillée
- Solution étalon de vitamine B6 : 62,5 mg dans 25 ml d'eau distillée
- Prélever 1,5 ml de chaque solution et les introduire dans une fiole de 50 ml puis compléter au volume avec de l'eau distillée.

Solution à examiner :

- Déterminer le poids moyen de 10 comprimés du produit fini, les broyer en poudre fine.
- Introduire l'équivalent du poids moyen dans une fiole jaugée de 100ml.
- Dissoudre en ajoutant 70ml d'eau distillée, bien agiter puis compléter au volume avec le même solvant.
- Filtrer la solution sur un papier filtre, la filtrer une deuxième fois sur un filtre millipore de 0.45µm.
- Prélever 1.5ml du deuxième filtrat dans une fiole de 50ml et compléter au volume avec de l'eau distillée.

✚ Remarque : toutes les solutions doivent être préparées dans des fioles ambrées.

Calcul :

$$T \left(\frac{\text{mg}}{\text{cp}} \right) = \frac{S_{\text{ech}}}{S_{\text{st}}} \times \frac{P_{\text{Est}}}{P_{\text{Eech}}} \times \frac{D_{\text{ech}}}{D_{\text{st}}} \times \text{PM} \times t$$

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

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

P_{Est} : Prise d'essai du standard.

P_{Eech} : Prise d'essai de l'échantillon.

D_{ech} : Dilution de la solution échantillon.

D_{st} : Dilution de la solution standard.

PM : Poids moyen de 10 comprimés

t : Titre du standard utilisé

T : Titre en mg/cp

- **Norme** : 235.0 mg/cp...à...265 mg/cp.

II.2.4.2.6 Uniformité des préparations unicoses (PHARMACOPEE EUROPEENNE 2020, 10eme Edition)

- **Variation de masse** :

Peser individuellement 10 comprimés

Calculer la valeur d'acceptation (VA) de chaque comprimé à l'aide de la formule suivante :

$|M-X|+ks$.

- **Normes** :

Niveau 1 : 10 unités / Norme : $VA \leq 15\%$.

Niveau 2 : +20 unités (30 unités) / Norme : $VA \leq 15\%$.

$0.75 M \leq \text{chaque unité} \leq 1.25 M$.

II.2.4.2.7 Test de dissolution (méthode interne)

- **Milieu de dissolution** :

- Composition du milieu de dissolution : eau distillée.
- Volume du milieu de dissolution : 900ml.
- Type d'agitation : palette.
- Vitesse d'agitation : 50trs/min.
- Température : $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.
- Méthode de dosage : HPLC.
- Limites d'acceptation $\geq 75\%$.
- Temps d'agitation : 45 min.

➤ **Conditions chromatographiques :**

- Longueur d'onde : 280 nm.
- Nature de la colonne : C18 (250nm, 4.6nm, 5µm).
- Débit 1ml/min.
- Température de la colonne : 30 °C.
- Volume injecté : 20µl.
- Phase mobile : 0.15 ml de triéthylamine dans un litre d'eau distillée, ajuster le Ph à 2.7 avec l'acide sulfurique 1N.

➤ **Préparation de l'étalon :**

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

➤ **Préparation des échantillons :**

- Peser individuellement 06 comprimés et établir leur poids moyen
- Dans chaque vase rempli avec 900 ml de milieu de dissolution chauffé préalablement à 37±0.5.C.
- Introduire un comprimé du produit Neurovit 250 mg -250 mg dans chaque vase.
- Après 45 minutes d'agitation.
- Dans chaque vase prélever 10 ml et filtrer à travers des filtres de 0,45 µm dans les vials HPLC.

Calcul :

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

$$T (\%) = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{P_{et}}{P_{ech}} \times \frac{P_{moy}}{D} \times \frac{D_{ech}}{D_{st}} \times 100$$

A_{ech} : Aire de l'échantillon.

A_{et} : Aire de l'étalon.

P_{ech} : prise d'essai échantillon = P_x/V ; V : volume du milieu ; P_x : poids de chaque comprimé.

P_{et} : prise d'essai de l'étalon = P_{et}/V.

P_{moy} : poids moyen.

D : dose theorique.

D_{ech} : Dilution de la solution échantillon.

D_{st} : Dilution de la solution standard.

T : taux de dissolution (%).

Norme : ≥ 75% au bout de 45 min.

II.3 Contrôle qualité microbiologique du Neurovit®

Le but de chaque analyse est de s'assurer que le produit est conforme aux normes sur le plan microbiologique prescrit dans la Pharmacopée Européenne 9ème édition.

Ces essais permettent de contrôler l'absence ou la présence limitée des microorganismes spécifiés et donc pouvoir déterminer si une substance ou préparation répond aux normes préétablies en matière de qualité microbiologique ou pas.

II.3.1 Préparation de l'échantillon

Le contrôle microbiologique du produit fini exige la préparation de la solution suivante : 10g de Neurovit® 250mg/250mg pesés et transférés dans 100 ml d'eau peptonée et homogénéisés à l'aide d'un vortex.

II.3.2 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT)

Les conditions de travail sont :

- **Milieu de culture** : TSA.
- **Nombre de boîtes** : Deux boîtes.
- **Technique d'ensemencement** : En profondeur.
 - Introduire dans chacune des deux boîtes 1ml de l'échantillon préparé, puis ajouter 15-20ml du milieu gélosé liquéfié et le maintenir en surfusion à 45°C.
 - Mélanger soigneusement les boîtes en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.
- **Durée et température d'incubation** : 32.5°C pendant 6 jours.
- **Norme** : Pas plus de 103 UFC/g.

II.3.3 Dénombrement de moisissures et de levures totales (DMLT)

- **Norme** : Pas plus de 102 UFC/g
- **Milieu de culture** : sabouraud.
- **Nombre de boîtes** : Deux boîtes échantillon.
- **Technique d'ensemencement** : En profondeur.
- **Mode opératoire** :

Introduire dans chacune des deux boîtes 1ml de l'échantillon préparé, couler le milieu gélosé liquéfié et le maintenir en surfusion à 45°C, Mélanger soigneusement les boîtes en effectuant des mouvements en forme de C et de 8.

- **Durée et température d'incubation** : Inverser les boîtes et incuber à 22°C pendant 6 jours.
- **Limite d'acceptation** : 102 UFC/g.

II.3.4 Recherche d'*Escherichia coli*

➤ Mode opératoire

Faire l'ensemencement de 10ml de la solution d'échantillons dans 100ml de milieu TSB. Ensuite homogénéiser et incuber la préparation à 32°C pendant 24h.

Après l'incubation, Agiter le récipient puis transférer 1ml de son contenu dans 100ml de milieu liquide Mac Conkeybouillon (MCB), et incuber la nouvelle préparation à 43°C pendant 48h.

Effectuer des subcultures sur gélose de Mac Conkeyagar (MCA), et incuber les boîtes à 32.5°C pendant 72h.

La croissance de colonies indique la présence possible d'E. Coli, confirmé par des essais d'identification.

- **Limite d'acceptation** : le produit est satisfait à l'essai si on n'observe pas des colonies ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs [25].

II.3.5 Equipements, matériels et systèmes

- Hotte à flux laminaire.
- Balance.
- Pipettes graduée de 10ml et 1ml stériles.
- Boîtes de pétri stériles 90mm de diamètre.
- Solution tampon peptone au NaCl pH7 ou Solution tampon phosphaté pH 7.2.
- Milieu gélose TSA.
- Milieu Sabouraud Dextrose-gélosé.
- Milieu gélosé Mac Conkey
- Milieu TSB.
- Etuve réglée à 30-35°C.
- Etuve réglée à 42-44°C.
- Bain marie réglé à 100°C.
- Bain marie réglé à 45°C.
- Pipette pasteur ou anse de platine.
- Milieu liquide Mac Conkey.
- Bec Bunsen.

CHAPITRE III : RÉSULTAT ET DISCUSSION

III.1 Résultats des tests et contrôle physicochimique de Neurovit® 250 mg-250mg

Une fois le médicament Neurovit® fabriqué, sa qualité a été rigoureusement évaluée à l'aide d'une série de tests et de méthodes d'analyse physico-chimique.

Ces contrôles ont permis de vérifier la conformité du produit aux exigences de la Pharmacopée Européenne

III.1.1 Aspect du comprimé Neurovit®

L'aspect du comprimé a été évalué visuellement :

- Comprimé blanc à blanc crème, rond, plat, sécable.
- ✚ L'aspect du comprimé est conforme aux spécifications.

III.1.2 Dureté et dimensions du comprimé Neurovit®

La dureté, l'épaisseur et le diamètre ont été mesurés sur un échantillon représentatif.

Tableau 4 : Résultats de dureté et dimensions d'un comprimé Neurovit®.

Paramètre	Résultat	Norme	Observation
Dureté	10.0kp	6kp-12kp	Conforme
Epaisseur	3.8mm	3.8mm-4.4mm	Conforme
Diamètre	12mm	12mm	Conforme

- ✚ L'ensemble des valeurs mesurées est conforme aux tolérances définies.

III.1.3 Uniformité de masse de Neurovit®

Vingt comprimés ont été prélevés et pesés individuellement, puis la masse moyenne a été calculée pour déterminer l'écart par rapport aux limites tolérées.

Tableau 5 : Résultats du test d'uniformité de masse de Neurovit®.

Cp	Poids (mg)	Norme	Observation
01	528		Conforme
02	529		
03	503		
04	504		
05	523		
06	517		
07	523		
08	522		
09	509		
10	521		
11	519	494mg-546 mg	
12	509		
13	525		
14	512		
15	534		
16	530		
17	506		
18	533		
19	512		
20	535		
Poids moyens	520,5		

✚ Les résultats obtenus respectent les limites spécifiées, indiquant une uniformité satisfaisante de la masse des comprimés.

III.1.4 Poids moyen des comprimés de Neurovit®

Le poids moyen des comprimés a été déterminé en pesant individuellement dix unités, puis en calculant la moyenne des masses obtenues.

Tableau 6 : Le poids moyen des comprimés de Neurovit®.

Cp	Poids (mg)	Norme	Observation
01	513.1		Conforme
02	513.1		
03	529.7		
04	504.6		
05	530.3	494mg-546 mg	
06	519.6		
07	524.7		
08	529.8		
09	509.4		
10	525.0		
Poids moyen	519.93		

- ✚ Les résultats obtenus montrent que la masse moyenne se situe dans les tolérances autorisées, attestant de la conformité du lot.

III.1.5 Friabilité du Neurovit®

L'essai de friabilité a été effectué conformément à la Pharmacopée Européenne.

Tableau 7 : Résultat du test de friabilité de Neurovit®.

P1 (mg)	P2 (mg)	Friabilité (%)	Norme	Observation
6772,6	6759,7	0.19	≤1%	Conforme

- ✚ La perte de masse est inférieure à 1 %, ce qui confirme la conformité du test de friabilité.

III.1.6 Désagrégation (déitement) des comprimés Neurovit®

Six comprimés ont été introduits dans les tubes du panier de l'appareil de désagrégation, et le temps nécessaire à leur désintégration complète a été chronométré.

Tableau 8 : Résultat de l'essai du déitement de Neurovit®.

Temps de déitement (min)	Norme	Observation
06	< 30 min	Conforme

✚ Tous les comprimés se sont désagrégés dans un délai inférieur à 30 minutes, répondant ainsi aux critères de conformité.

III.1.7 Identification et dosage du principe actif de Neurovit®

L'identification et dosage du principe actif vise à confirmer la présence des composants actifs déclarés dans le médicament et à quantifier avec précision la teneur en principe actif dans le comprimé.

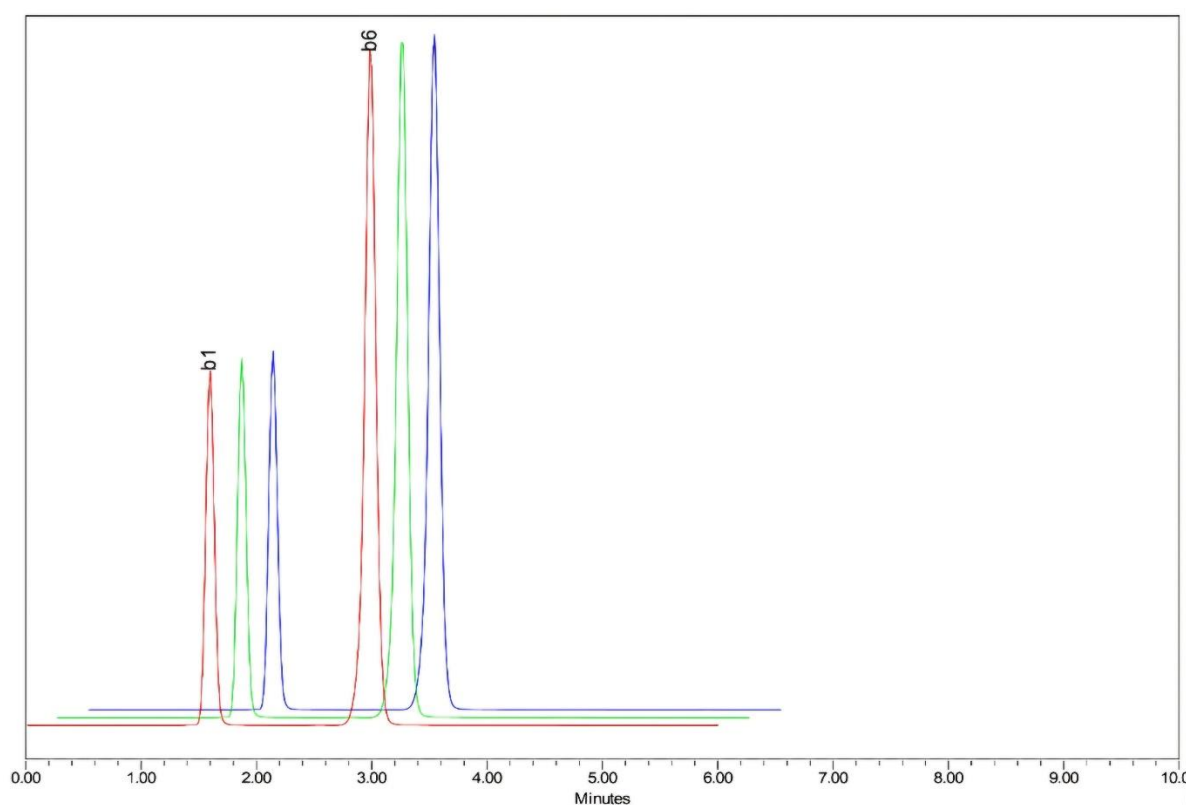


Figure 21 : Chromatogramme HPLC de dosage des principes actifs B1 et B6 du Neurovit®.

Le calcul du titre T est donné par la formule suivante :

$$T \left(\frac{\text{mg}}{\text{cp}} \right) = \frac{\text{Sech}}{\text{Sst}} \times \frac{\text{PEst}}{\text{PEech}} \times \frac{\text{Dech}}{\text{Dst}} \times \text{PM} \times t$$

Tableau 9 : Résultats de dosage du principe actif B1 de Neurovit®.

B1	1	2
Sech	1080905	1080809
Sst	1090250	1090250
PEst	2,5	2,5
PEech	5,2	5,2
PM	520	520
t	100	100
T (mg/cp)	247.857	247.835
Norme (mg/cp)	235- -265	

Tableau 10 : Résultats de dosage du principe actif B6 de Neurovit®.

B6	1	2
Sech	2730167	2722360
Sst	2711667	2711667
PEst	2,5	2,5
PEech	5,2	5,2
PM	520	520
T	100	100
T (mg/cp)	261.387	260.639
Norme (mg/cp)	235- -265	

Observation :

Le dosage des principes actifs contenus dans Neurovit® a été réalisé conformément aux méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne. Les résultats obtenus pour chaque principe actif B1 et B2 se situent dans les limites spécifiées. Cette conformité témoigne de la précision du procédé de fabrication et du respect des bonnes pratiques de production.

III.1.8 Dissolution de Neurovit®

Le test de dissolution des différents échantillons a été réalisé conformément au protocole décrit dans le chapitre 02. L'analyse a été effectuée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), avec une détection à une longueur d'onde de 280 nm. Les pourcentages de dissolution ont été déterminés pour chaque type de comprimé étudié.

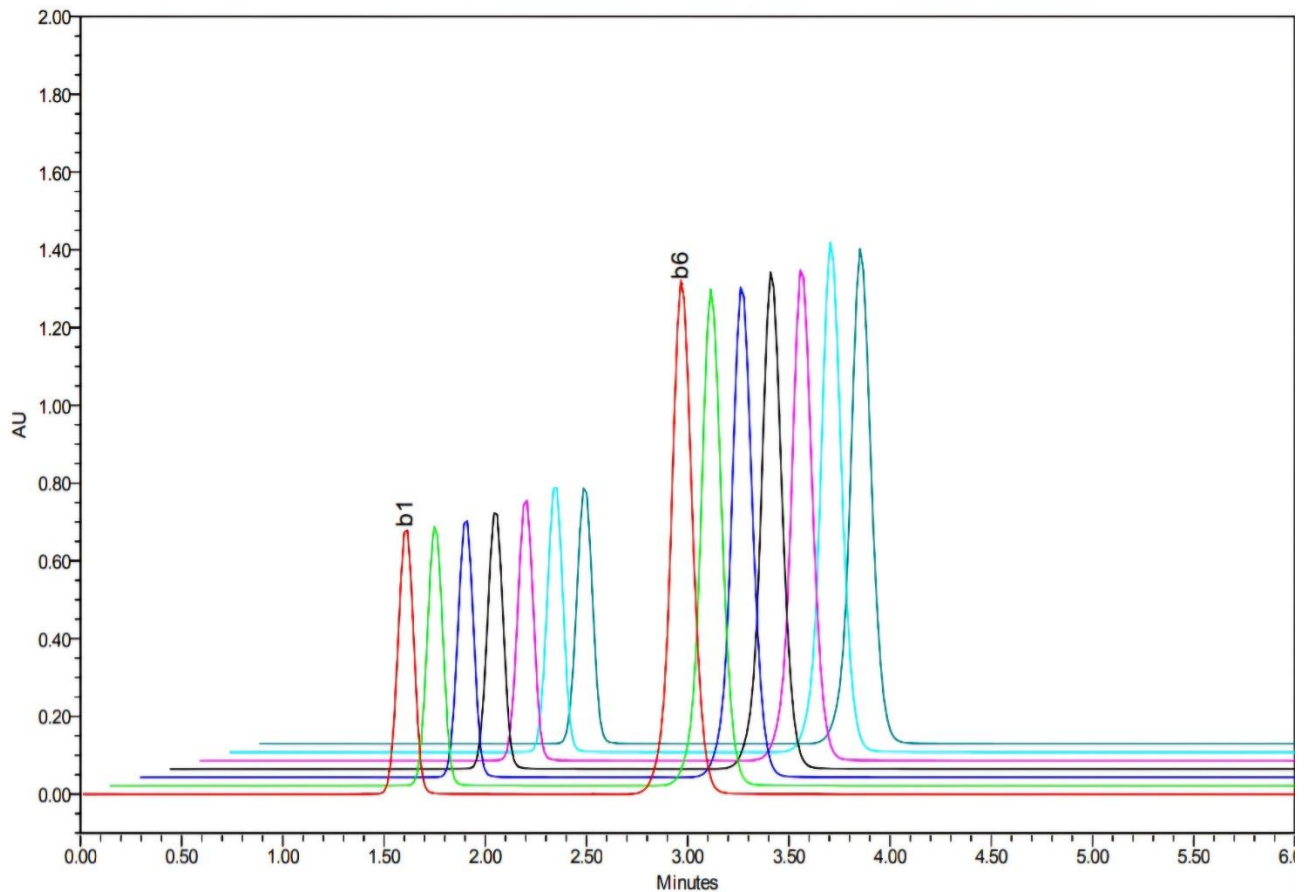


Figure 22 : Chromatogramme du test de dissolution de Neurovit®.

✚ Le calcul du taux de dissolution T(%) est donné par la formule suivante :

$$T (\%) = \frac{A_{ech}}{A_{et}} \times \frac{P_{et}}{P_{ech}} \times \frac{P_{moy}}{D} \times \frac{D_{ech}}{D_{st}} \times 100$$

Tableau 11 : Résultats du test de dissolution de vitamine B1 d'un échantillon de Neurovit®.

B1	1	2	3	4	5	6
A_{ech}	3637993	3676879	3667866	3669447	3805188	3715294
A_{et}	3787801	3787801	3787801	3787801	3787801	3787801
P_{et}	0.2777	0.2777	0.2777	0.2777	0.2777	0.2777
P_{ech}	0.57777778	0.57777778	0.57777778	0.57777778	0.57777778	0.57777778
P_{moy}	520	520	520	520	520	520
D	250	250	250	250	250	250
X%	96.045	97.072	96.834	96.875	100.459	98.086

Tableau 12 : Résultats du test de dissolution de vitamine B6 d'un échantillon Neurovit®.

B6	1	2	3	4	5	6
A_{ech}	9406856	9446343	9394043	9502223	9770286	9439497
A_{et}	9829169	9829169	9829169	9829169	9829169	9829169
P_{et}	0.2777	0.2777	0.2777	0.2777	0.2777	0.2777
P_{ech}	0.57777778	0.57777778	0.57777778	0.57777778	0.57777778	0.57777778
P_{moy}	520	520	520	520	520	520
D	250	250	250	250	250	250
X%	95.703	96.105	95.573	96.674	99.401	96.036

Observation :

L'essai de dissolution a permis d'évaluer la vitesse et l'étendue de la libération des principes actifs dans un milieu aqueux simulant les conditions gastro-intestinales. Les résultats montrent que le pourcentage de dissolution des comprimés de Neurovit® est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne. Ces données traduisent une bonne désagrégation et une libération rapide des substances actives, assurant une biodisponibilité optimale. La conformité du test de dissolution confirme donc l'efficacité attendue du médicament en conditions réelles d'utilisation.

Discussion :

L'ensemble des essais physico-chimiques réalisés sur les comprimés de Neurovit® incluant les tests de l'aspect, de l'uniformité de masse, de la dureté, de la friabilité, de la désagrégation, du dosage et de la dissolution a donné des résultats conformes aux spécifications mentionnées dans le protocole de contrôle qualité physico-chimique du Neurovit® et dans la Pharmacopée Européenne. Ces résultats reflètent un bon contrôle du procédé de fabrication, une homogénéité du produit fini, ainsi qu'une stabilité mécanique et chimique satisfaisante. Le respect des normes pour chacun de ces paramètres garantit la qualité pharmaceutique du médicament, sa sécurité, son efficacité et sa reproductibilité. En conclusion, les comprimés de Neurovit® analysés répondent à toutes les exigences réglementaires relatives au contrôle de qualité physico-chimique.

III.2 Résultats de contrôle qualité microbiologique du Neurovit® (produit fini)

Les résultats des analyses microbiologiques du produit fini NEUROVIT® sont présentés comme suit

Tableau 13 : Résultats du contrôle microbiologique de Neurovit®.

Germes à rechercher	Milieu	Résultat (UFC/g)	Norme (UFC/g)	Observation
Germes aérobies totaux (DGAT)	TSA	00	$\leq 10^3$	Conforme
Levures et moisissures totales (DMLT)	Sabouraud	00	$\leq 10^2$	Conforme
<i>E. coli</i>	MCA	Absence	Absence	Conforme

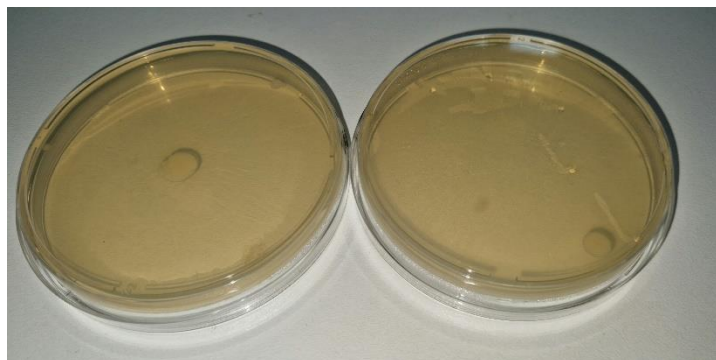


Figure 23 : Milieu TSA après incubation.

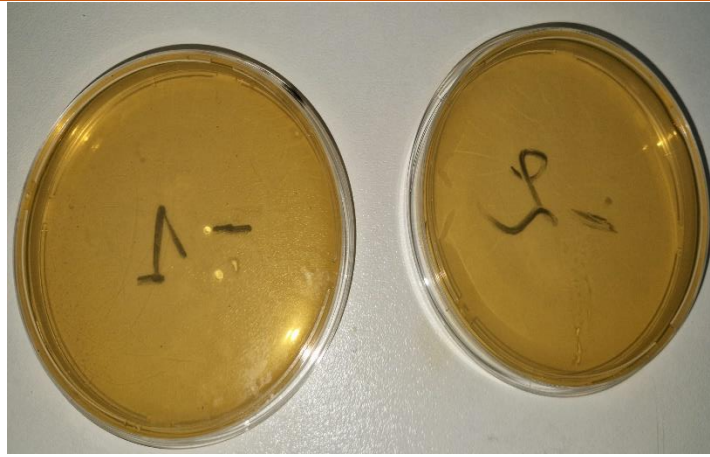


Figure 24 : Milieu sabouraud après incubation.

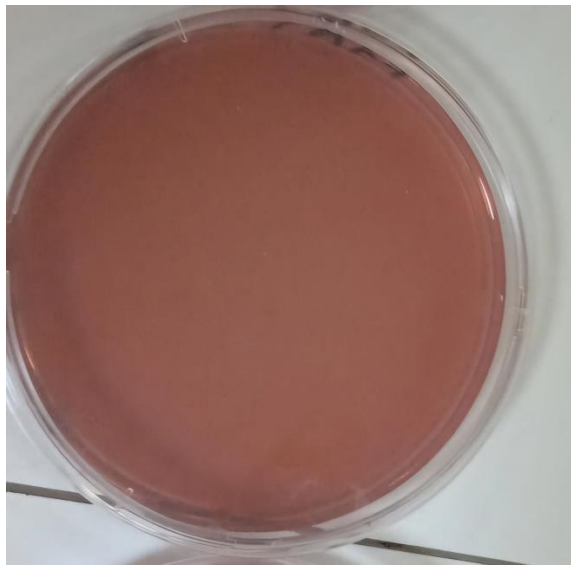


Figure 25 : Milieu Gélose MacConkey après l'incubation.

Discussion :

On remarque l'absence totale d'E. Coli.

Pour les GAT et DMLT on n'a pas remarqué la présence des colonies au niveau des boites de pétrie.

L'ensemble des résultats obtenus est conforme aux exigences réglementaires, ce qui démontre la qualité microbiologique satisfaisante du Neurovit®. Cette conformité est essentielle non seulement pour assurer la sécurité du patient, mais aussi pour garantir la conservation et l'efficacité du médicament tout au long de sa durée de vie.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

L'objectif de ce travail est d'évaluer la qualité physico-chimique des comprimés de Neurovit® (chlorhydrate de thiamine – chlorhydrate de pyridoxine, 250 mg - 250 mg) et microbiologique au sein de l'industrie pharmaceutique.

Les équipements modernes utilisés dans les différentes phases de production jouent un rôle essentiel en assurant une fabrication conforme, efficace et répondant aux normes de qualité requises.

À l'issue de ce travail, l'ensemble des essais réalisés sur le Neurovit® 250mg-250 mg ont permis de confirmer la conformité du produit aux exigences réglementaires en matière de qualité. Les analyses physico-chimiques (dosage des principes actifs, test de dissolution, uniformité de masse...) ont montré des résultats cohérents, satisfaisants et ne révélant aucun écart critique. Par ailleurs, les essais microbiologiques effectués conformément aux méthodes décrites dans la Pharmacopée Européenne ont également démontré une absence de contamination pathogène et un respect des limites microbiologiques autorisées.

Ces résultats témoignent non seulement de la fiabilité du procédé de fabrication, mais également de l'importance capitale du contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique. Ils mettent en évidence l'efficacité des pratiques mises en œuvre au sein du site de production ainsi que la rigueur des méthodes de contrôle adoptées.

Ce mémoire m'a permis d'approfondir mes connaissances techniques, tout en consolidant mes compétences pratiques acquises lors de mon stage au niveau de l'unité de production de SAIDAL Annaba, et de mon stage au laboratoire de contrôle qualité microbiologique de la wilaya de Skikda. Ces expériences ont enrichi ma compréhension des enjeux réels liés à la qualité pharmaceutique, et renforcé mon intérêt pour les domaines du contrôle et de l'assurance qualité.

Références bibliographiques

- [1] Torche, S. Pharmacologie générale – Chapitre 1 : Introduction à la pharmacologie. Institut des Sciences Vétérinaires, Université de Constantine 1, 8–13
- [2] British Journal of Clinical Pharmacology. Rubrique : Pharmacology.
- [3] Ministère de la Santé. Code de la santé publique, Article L5111-1. <https://sante.gouv.fr>
- [4] Dangoumau, J. Pharmacologie générale. Université Victor Segalen Bordeaux 2, Département de Pharmacologie.
- [5] Guemraoui, M., & Laloui, R. (2020). Contrôle physico-chimique et microbiologique de l'ISOBUTALINE® 150 ml .Mémoire de Master.
- [6] Pharmacologie – Module : Forme pharmaceutique.
- [7] Prescrire. Fiches Infos-Patients. <https://www.prescrire.org>
- [8] Torche, S. Pharmacologie générale – Chapitre 2 : La pharmacie galénique. Institut des Sciences Vétérinaires, Université de Constantine 1.
- [9] MSD Manuals. Le manuel MSD – Version pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil>
- [10] Pharmacopée européenne (9e éd.). (2017).
- [11] Revue francophone des laboratoires, (514), 45–54. (2019).
- [12] Pharmacopée européenne (5.0, tome II). (2005, janvier).
- [13] Dekhil, A. (2018, juin 24). Comparaison en matière de qualité de deux médicaments génériques fabriqués en Algérie : NEUROVIT® 250 mg-250 mg et NOVITAL® 250 mg-250 mg Mémoire de Master.
- [14] European Food Safety Authority (EFSA) & Commission européenne. <https://www.efsa.europa.eu>
- [15] Laboratoire Lescuyer. <https://www.laboratoire-lescuier.com>
- [16] Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Pharmacopée européenne.
- [17] SafetyCulture Content Team. (2024, août 2). <https://safetyculture.com/fr>
- [18] ESCO Healthcare. Pesée et distribution. <https://www.escopharma.com>
- [19] Bousnane, N. H. Cours 1 : Bonnes pratiques de laboratoire. Université Batna 2. <https://staff.univ-batna2.dz>

- [20] European Medicines Agency (EMA). (2020). EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Partie I, Chapitre 6 : Contrôle de la qualité. https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-11/gmp_q7_en_0.pdf
- [21] European Medicines Agency. (2014).
- [22] SAIDAL-Annaba. Dossier technique.
- [23] Le Hir, A. (2001). Comprimés. In Abrégés de pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments (8e éd., pp. 251–277). Masson.
- [24] Dgraeva, J., & Berthou, F. (1986). Méthodes chromatographiques (2e éd.).
- [25] ROUINI F. (2021). Etude de la qualité physico-chimique et Bactériologique d'un médicament générique BIROVIT HUP.

Résumé :

Ce mémoire porte sur l'évaluation de la qualité du Neurovit® 250 mg-250 mg, un médicament antiasthénique produit par SAIDAL Annaba.

L'objectif de ce travail est de vérifier la conformité du produit aux exigences pharmaceutiques en vigueur, tant sur le plan physico-chimique que microbiologique, conformément aux normes décrites dans la Pharmacopée Européenne 9e édition.

Les résultats des essais réalisés ont démontré une conformité totale, témoignant de la maîtrise du processus de fabrication et du respect des bonnes pratiques de fabrication.

Ce travail souligne l'importance du contrôle qualité dans l'assurance de l'efficacité et de la sécurité des produits pharmaceutiques.

Mot clé : Contrôle, Qualité, Physico-chimique, Microbiologique, Neurovit®.

Abstract :

This thesis concerns the quality assessment of Neurovit® 250 mg-250 mg, an anti-asthenic drug produced by SAIDAL Annaba.

The aim of this work is to verify the product's compliance with current pharmaceutical requirements, both physico-chemical and microbiological, in accordance with the standards described in the 9th edition of the European Pharmacopoeia.

The results of the tests carried out demonstrated total conformity, testifying to the mastery of the manufacturing process and compliance with good manufacturing practices.

This work underlines the importance of quality control in ensuring the efficacy and safety of pharmaceutical products.

Key words: Control, Quality, Physico-chemical, Microbiological, Neurovit®.

المخلص

تتناول هذه الأطروحة تقييم جودة نوروفيت 250 ملغ – 250 ملغ ، وهو دواء مضاد للوهن من إنتاج شركة صيدال عنابة. والهدف من هذا العمل هو التحقق من امتثال المنتج للمتطلبات الصيدلانية الحالية، من حيث الكيمياء الفيزيائية وعلم الأحياء الدقيقة، وفقاً للمعايير الموضحة في الطبعة التاسعة من دستور الأدوية الأوروبي. وقد أظهرت نتائج الاختبارات التي تم إجراؤها الامتثال التام، مما يدل على إتقان عملية التصنيع والامتثال لممارسات التصنيع الجيدة.

يسلط هذا العمل الضوء على أهمية مراقبة الجودة في ضمان فعالية وسلامة المنتجات الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية : مراقبة، الجودة، الكيمياء الفيزيائية، علم الأحياء الدقيقة، نوروفيت.