

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERE DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : **Science de la matière**
Filière : **Chimie**
Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Mémoire de Master

Thème

**Formulation galénique d'un nouveau complément
alimentaire à base d'oxyde de magnésium, B6 et B9**

Présenté par :

AIDENE DYHIA

BELBEZZOUH HADJER

Soutenu publiquement, le 19/06/2024, devant le Jury composé de :

KICHOU NOURA

MCA

UMMTO

Président

IDRIS IMANE

MCB

UMMTO

Promoteur

OUAMROUCHE AMAL

MAA

UMMTO

Examineur

Session 2023 / 2024

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et patience d'accomplir ce modeste travail et a permis que nous soyons ce que nous sommes aujourd'hui

Nous désirons adresser nos remerciements les plus chaleureux à notre enseignante et encadreur Mme

IDRIS IMANE.

Quoique on dise, les mots ne seront jamais à la portée de ce ressens. Nous tenons à vous remercier chaleureusement d'avoir bien voulu encadrer et suivre avec bienveillance la réalisation de ce travail, toutes nos reconnaissances pour vos précieux conseils, aides et surtout pour tout le temps que vous avez pu consacrer à ce mémoire, malgré vos responsabilités.

*On remercie Mme **Kichou Noura** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.*

*Nos remerciements s'adressent à Mme **Ouamrouche Amal** d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

Nous tenons également à remercier chaleureusement tout le personnel du laboratoire recherche et développement et du laboratoire contrôle qualité de PHARMALLIANCE de nous avoir ouvert leurs portes ainsi que pour leur amitié, soutien et les passionnantes discussions !

Merci pour tous.

Dédicaces



C'est avec une profonde émotion et une immense joie que je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents Aucun mot ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien-être.

Grace à vous, j'ai pu poursuivre mes études et réaliser mes rêves. Que Dieu, vous accorde santé, bonheur et longue vie Inchallah.

A mes cher Frères & mes chères sœurs

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

A toutes mes chères amies

A ma binôme Dyhia ainsi que toute sa famille : avec qui j'ai passé des moments inoubliables durant mon parcours universitaire, ainsi que toute sa famille

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux que j'aime

A tous ceux qui m'aiment

HADJER



Dédicace

C'est avec la plus grande émotion et la plus grande joie que je dédie ce modeste travail.

A mes très chers parents qui m'ont fourni au quotidien un soutien et une confiance sans faille et de ce fait, je ne saurais exprimer ma gratitude seulement par des mots. Que dieu vous protège et vous garde pour nous.

A mon cher frère Momoh que j'aime tant, pour son appui et son encouragement.

A ma précieuse sœur Safia et mon beau-frère, les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon amour à mon égard.

Mon neveu Ayoub et ma nièce Maria.

A ma grand-mère, que dieu la garde.

A tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur. Merci pour votre présence, vos sourires et votre soutien.

A ma binôme Hadjer avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments, ainsi que toute sa famille.

A mon oncle Mr AIDENE et tous mes enseignements tout au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

DYHIA



Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	2
Présentation de l'organisme.....	4

Partie bibliographique

Chapitre 1 : généralités sur les compléments alimentaires

1. Compléments alimentaires

1.1. Définition.....	5
1.1.1. Selon l'OMS.....	5
1.1.2. Selon la FDA.....	5
1.2. Intérêt	5
1.3. Composition.....	6
1.4. Réglementation	8
1.5. Différence entre un complément alimentaire et médicament	8

2.

Compléments alimentaires mixtes	9
---------------------------------------	---

2.1. Oxyde de magnésium

2.1.1. Définition	9
2.1.2. Propriétés physico-chimiques	9
2.1.3. Rôle physiologique	10

2.2. Vitamine B6

2.2.1. Définition	10
2.2.2. Propriétés physico-chimiques	11
2.2.3. Rôle physiologique	11
2.2.4. Pharmacocinétique	12

2.3. Vitamine B9

2.3.1. Définition	12
2.3.2. Propriétés physico-chimiques	13
2.3.3. Rôle physiologique	14
2.3.4. Pharmacocinétique	14

Chapitre 2 : formulation galénique

1. Formulation	
1.1. Définition.....	15
1.2. Intérêt.....	15
1.3. Association de principes actifs et d'excipients	
1.3.1. Définition	16
2. Gélules	
2.1. Définition.....	17
2.2. Taille.....	17
2.3. Avantages et inconvénients.....	18
2.4. Procédé de fabrication	
2.4.1. Fabrication du corps des gélules	18
2.4.2. Remplissage des gélules	18
3. Comprimés	
3.1. Définition.....	19
3.2. Avantages et inconvénients	19
3.3. Compression	20
4. Granulation	
4.1. Définition.....	20
4.2. Différentes voies de granulation	20
4.2.1. Granulation par voie humide.....	21
4.2.2. Granulation par voie sèche.....	22
4.3. Intérêt	22
5. Tests pharmaco techniques pour les formes solides	23

Partie pratique

Chapitre 3 : matériels et méthodes

Problématique	24
1. Matériels	
1.1. Matières premières	25
1.2. Verreries	25
1.3. Appareillages et équipements	25

2. Méthodes

2.1. Processus de fabrication	26
2.1.1. Formulation N°1	28
2.1.2. Formulation N°2	30
2.1.3. Formulation N°3	32
2.1.4. Formulation N°4	33
2.1.5. Formulation N°5	35
2.2. Mise en gélule	36
2.3. Compression	37
2.4. Les essais pharmaco technique effectuées en R&D	
2.4.1. Contrôle de poudre et grains	
2.4.1.1. L'aspect	38
2.4.1.2. Essai de l'aptitude au tassement	38
2.4.1.3. Taux de l'humidité	39
2.4.2. Contrôle des gélules	
2.4.2.1. Aspect	39
2.4.2.2. Uniformité de masse	40
2.4.2.3. Teste de désagrégation	40
2.4.3. Contrôle des comprimés	
2.4.3.1. L'apparence	41
2.4.3.2. Contrôle de la taille	41
2.4.3.3. Uniformité de masse	41
2.4.3.4. Teste de délitement	42
2.4.3.5. Test de dureté	42
2.4.3.6. Test de friabilité	43

Chapitre 4 : Résultats & discussions

1. Les résultats de la poudre et les granulés	
1.1. Contrôle de l'aspect.....	45
1.2. Résultats de taux d'humidité des grains	46
1.3. Résultats de l'aptitude au tassement.....	47
1.3.1. Avant lubrification.....	48
1.3.2. Après lubrification.....	51
2. Les résultats de produit fini	
2.1. Gélules.....	55
2.2. Comprimés.....	60
CONCLUSION GÉNÉRALE	61

Référence bibliographique

Annexes

Résumé

Listes des abréviations

CA : Complément alimentaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

FDA : Food and Drug Administration

PA(s) : Principe(s) actif(s)

HMPC : Hydroxypropylmethylcellulose

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Cps : Comprimés

Sol : solution

ml : Millilitre

mm : Millimètre

mg : Milligramme

g : Gramme

µg : Microgramme

R&D : Recherche et développement

≠ : Mesh

F : Formulation

g/ml : Gramme par millilitre

°C : Celsius

V0 : Volume initiale

Vf : Volume finale

HR% : Pourcentage d'humidité relative

Mm : Masse moyenne

min : Minute

S : Second

h : Heure

N : Newton

DT : Délitement

Liste des figures

Figure 01 : Laboratoire Pharmalliance	3
Figure 02 : Schéma qui représente l'évolution de Pharmalliance.....	4
Figure 03 : Les formes vitaminiques de la vitamine B6.....	10
Figure 04 : Structure de l'acide folique.....	12
Figure 05 : Réduction de l'acide folique	13
Figure 06 : Gélules de taille 000 à 5.....	17
Figure 07 : Géluliers manuels	19
Figure 08 : Géluliers semi-automatique	19
Figure 09 : Les étapes de la compression	20
Figure 10 : Formation de grain en granulation humide.....	21
Figure 11 : Mélange des PA(s) +excipients.....	27
Figure 12 : La lubrification.....	28
Figure 13 : Schéma décrivant le procédé de fabrication de la formulation 2	30
Figure 14 : Schéma des étapes de la formulation trois.....	32
Figure 15 : Schéma des différentes étapes de formulation quatre	33
Figure 16 : Schéma représente les étapes de la formulation 5.....	35
Figure 17 : Les plateaux utilisés.....	36
Figure 18 : Les poinçons et la matrice utilisés (10mm)	37
Figure 19 : Schéma présente les étapes de la compression	37
Figure 20 : Test de désagrégation pour les comprimés	40
Figure 21 : L'aspect des différentes formulations.....	42
Figure 22 : Le taux d'humidité des quatre formulations	44
Figure 23 : Les propriétés d'écoulement des cinq formulations avant lubrification.....	46

Figure 24 : L'indice de Carr avant lubrification pour les cinq formulations	47
Figure 25 : Les propriétés d'écoulement après lubrification	48
Figure 26 : L'indice de Carr après lubrification	49
Figure 27 : Comparaison d'indice de Carr avant et après lubrification	49
Figure 28 : L'aspect des capsules remplies de granulés et de poudre	50
Figure 29 : Le temps de désagrégation de différents lots de capsules	54
Figure 30 : L'aspect des comprimés.....	55
Figure 31 : Histogramme représentant le profil de la dureté des cinq formulations.....	56
Figure 32 : Résultats de test de friabilité des cinq formulations	59

Liste des tableaux

Tableau 01 : Substances nutritionnelles autorisées en compléments alimentaires	6
Tableau 02 : Doses journalières maximales en vitamines et minéraux autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires	8
Tableau 03 : Comparaison complément alimentaire/médicament	8
Tableau 04 : Informations physico-chimiques de l'oxyde de magnésium	9
Tableau 05 : Les propriétés de la pyridoxine	11
Tableau 06 : Propriétés physico-chimiques de l'acide folique	13
Tableau 07 : Les différentes classes d'excipients ainsi que leurs rôles	16
Tableau 08 : Table de correspondance entre taille des gélules et volume de remplissage .	17
Tableau 09 : Avantages et inconvénients des gélules	18
Tableau 10 : Avantages et inconvénients des comprimés	19
Tableau 11 : Les différents essais physico-chimiques exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des gélules et les comprimés	23
Tableau 12 : Les matières premières utilisées dans les cinq formulations et leurs rôles ...	25
Tableau 13 : La différence entre les cinq formulations	26
Tableau 14 : Les quantités utilisées dans la première formulation	27
Tableau 15 : Les quantités des matières premières de la deuxième formulation	29
Tableau 16 : Les quantités des matières premières utilisées	31
Tableau 17 : Les quantités des matières premières de la quatrième formulation	32
Tableau 18 : Les quantités des matières premières de la cinquième formulation	34
Tableau 19 : Apparence des cinq formulations	45
Tableau 20 : Aptitude d'écoulement et paramètres d'analyse associés	47
Tableau 21 : Résultats d'aptitude au tassement obtenue avant lubrification	47
Tableau 22 : Résultats d'aptitude au tassement après lubrification	49

Tableau 23 : Les critères d'acceptation	53
Tableau 24 : Résultats de la masse moyenne des cinq formulations.....	54
Tableau 25 : Résultats du test de délitement.....	55
Tableau 26 : Les résultats d'uniformité de masse des comprimés	57
Tableau 27 : Les résultats de l'essai de dureté pour les cinq formulations	58
Tableau 28 : Comparaison des formulations F1 à F5 en termes de leurs excipients et d'impact sur la dureté.....	59
Tableau 29 : Les résultats de l'essai de friabilité des cps de cinq formulations.....	60
Tableau 30 : Les résultats de test de désagrégation.....	61

Introduction générale

L'utilisation des compléments alimentaires (CA) remonte au milieu du 20^{ème} siècle.

Après avoir synthétisé et isolé tous les types de vitamines dont le corps a besoin pour survivre, les cliniciens ont commencé à chercher à résoudre des problèmes de santé grâce à des suppléments vitaminiques uniques [1]. En effet, la tendance du bien-être physique, le manque d'activité physique, les maladies chroniques associées et la diminution de la valeur nutritionnelle des aliments, ont poussé les individus à consommer les compléments alimentaires.[2]

Le marché algérien, quant à lui, a vu l'introduction de l'industrie des compléments alimentaires en retard par rapport à d'autres marchés mondiaux et régionaux. L'Algérie recèle les matières premières nécessaires, notamment les plantes aromatiques et médicinales, mais aussi l'oméga 3 que l'on peut extraire du poisson, et des dérivés du lait, etc. ces matières premières peuvent être utilisées pour développer des unités de production nationales.

Cependant, la grande majorité, soit 95%, de ces compléments alimentaires, sont importés, particulièrement de Chine et d'Inde, et qu'une partie contenait des produits chimiques. En février de l'année en cours, 20 compléments alimentaires, sont désormais interdits à la vente dans notre pays, car jugés nocifs, voire dangereux, pour la santé des consommateurs.[3]

Au cours de notre stage pratique, effectué au sein de laboratoire recherche et développement « PHARMALLIANCE », nous avons élaboré la formulation d'un nouveau complément alimentaire composé d'OXYDE DE MAGNÉSIUM à 300 mg, de PYRIDOXINE à 1,4 mg et d'ACIDE FOLIQUE à 200 µg sous forme des gélules et comprimés destiné à une administration par voie orale permettant une libération immédiate.

Dans ce contexte, notre travail vise deux objectifs : le premier est de déterminer la meilleure formulation en effectuant des essais pharmaco-techniques, et le second consiste à comparer les gélules et comprimés afin de déterminer la forme la plus appropriée.

Ce manuscrit est divisé en deux parties :

Une première partie dédiée à la synthèse bibliographique, comprenant une présentation de l'organisme et deux chapitres. Le premier est intitulé « généralités sur les compléments alimentaires ». Le second, intitulé « formulation galénique » ainsi que les différentes essais pharmaco techniques à effectuer.

La deuxième partie est consacré à la partie expérimentale. Également répartie en deux chapitres : Les différents matériels et méthodes employés pour la formulation et pour la réalisation des tests pharmaco-techniques sont détaillés dans le premier chapitre, et l'étude et l'interprétation des résultats obtenus dans le dernier chapitre.



Présentation de l'organisme

Présentation de l'entreprise PHARMALLIANCE :[1]

Pharmalliance est une entreprise pharmaceutique algérienne située à Ouled Fayet, Alger, elle s'étend sur plus de 4000 m² et comporte plusieurs locaux :

- Zones de production.
- Laboratoire recherche et développement.
- Magasin central.
- Administration.
- Département d'assurance qualité.
- Laboratoire de contrôle qualité.
- Station de traitement des eaux.
- Poste de garde.

Pharmalliance est créée en 1996 avec une activité initiale dédiée au conditionnement et à la vente, et s'est développée très rapidement vers la production des médicaments génériques. L'entreprise a investi dans le transfert du savoir-faire de l'étranger vers notre pays à travers une large gamme de produits touchant des domaines thérapeutiques prioritaires et variés à savoir : la cardiologie, la gastro-entérologie, l'anti-infectieux, l'allergologie et les neurosciences, la pédiatrie, etc. Tout en offrant un excellent rapport qualité/prix.

Pharmalliance est classé dans le top 10 des laboratoires pharmaceutiques actifs en Algérie et est reconnue comme un des acteurs majeurs dans le secteur du médicament du pays.



Figure 1 : Laboratoire Pharmalliance

L'évolution de Pharmalliance de cesse de croitre depuis 2006 à ce jour. Son évolution peut être divisé en trois temps comme schématisé ci-dessous.

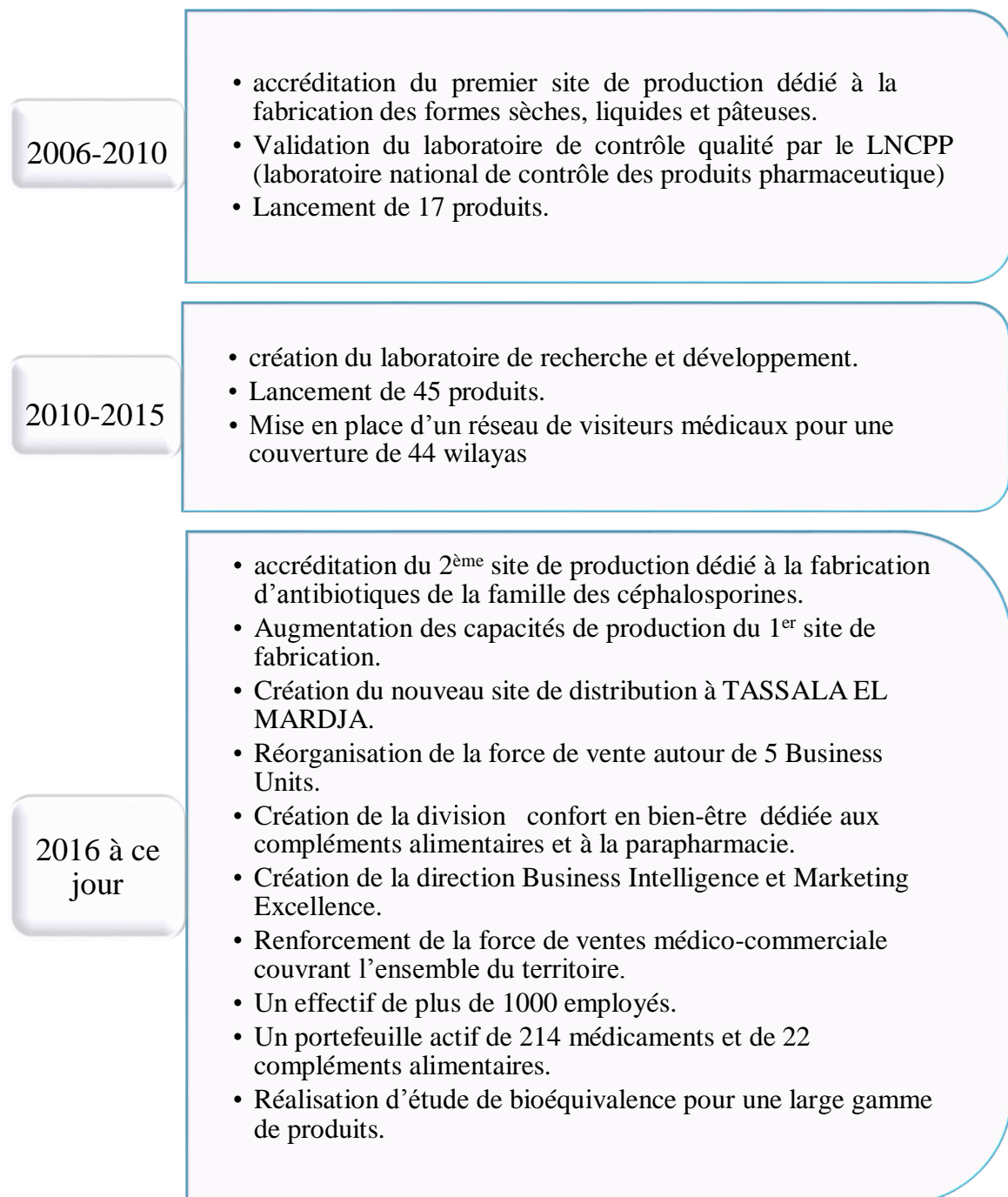


Figure 2 : Schéma qui représente l'évolution de Pharmalliance

Chapitre 1 :

Généralités sur les compléments alimentaires



1. Compléments alimentaires :

1.1. Définition des compléments alimentaires : [2]

1.1.1. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) :

Une denrée alimentaire est toute substance, qu'elle soit traitée, partiellement ou brute, destinée à l'alimentation humaine, cela inclut les boissons, le chewing-gum et toutes les substances utilisées dans la fabrication, la préparation ou le traitement des aliments tel que les fruits, les légumes, les produits laitiers, les céréales, les viande, à l'exclusion des cosmétiques, du tabac et des substances utilisées uniquement comme médicaments.

1.1.1. Selon la FDA (Food and Drug administration):

Les compléments alimentaires sont des produits destinés à compléter le régime alimentaire et peuvent contenir un ou plusieurs des nutriments suivants : vitamines, minéraux, plantes, acides aminés, substances alimentaires utilisé par l'homme pour compléter le régime alimentaire en augmentant l'apport alimentaire total.

1.2. Intérêt des compléments alimentaires :

Le but des compléments alimentaires est d'améliorer le bien-être, d'entretenir une bonne santé et non de guérir une maladie. Ils ont aussi un intérêt préventif, comme le montrent certaines études expérimentales.

En effet, une corrélation a été démontrée entre la consommation de compléments alimentaire et la diminution du risque d'infarctus. En outre, une diminution de 30% du risque de cancers a été observé chez les hommes. [3]

1.3. Composition :

Les compléments alimentaires se composent d'une variété d'ingrédients, dont la nature et la qualité impactent la sécurité et l'efficacité du produit fini.

- Les nutriments : sont des vitamines et minéraux.
- Les substances à but nutritionnel ou physiologique : sont des substances possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des vitamines et minéraux et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques.
- Les plantes et les préparations à base de plantes : sont des poudres, extraits végétaux, huiles essentielles.

- Les additifs, les arômes et auxiliaire technologiques : leur but est d'améliorer la conservation, réduire les phénomènes d'oxydation, renforcer leur gout, etc.....
- Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle ou autorisé (sont d'ingrédients d'origine animale non purifiés).

Le tableau 1 donne quelques exemples d'ingrédients entrant dans la composition des compléments alimentaires.[4]

Tableau 1 : Substances nutritionnelles autorisées en compléments alimentaires

Vitamines	Vitamines hydrosolubles : thiamine, B2, niacine, B5, B6, B8, acide folique, B12, C. Vitamine liposoluble : A, D, E et K1.
Minéraux	Calcium, magnésium, fer, cuivre, iode, zinc, sodium, potassium, sélénium, chrome, phosphore, etc.
Acides aminés	Glucosamine, créatine, carnitine, caféine.
Acides gras	Chitosan, oméga 3, huiles de poissons.
Plantes-extraits de plantes	Gingko, ginseng, ail, gingembre, valériane, guarana, etc.
Additifs, arômes et auxiliaire technologiques	Rouge de betterave, rouge de synthèse, etc.
Autres ingrédients	La gelée royale, le cartilage de requin.

1.4. La réglementation :

La consommation de compléments alimentaires en Algérie a connu une augmentation marquée ces dernières années, avec plus de la moitié de la population algérienne les utilisant. Avec 95% des compléments consommé issus de l'importation[5]. Mais malheureusement la réglementation algérienne reste à la traîne en termes de lois qui cadrent la production, la commercialisation et la surveillance complète de ces suppléments, ce qui a donné lieu à l'émergence du chaos sur le marché.

1993 : le début d'une réglementation pour les compléments alimentaires.

La France et l'union européenne progressivement émettre les textes qui vont définir et encadrer les compléments alimentaires dans le but de clarté et de sécurité des consommateurs.

- 1996 → La première définition du CA en France (**décret n°96-307**)
- 2002 → Harmonisation des règles de mise sur le marché des compléments alimentaires dans l'UE (**directive 2002/46/CE**).
- 2006 → Transposition des règles de mise sur le marché des CA en droit français, cette dernière est plus stricte que la directive européenne (**décret n°2006/352** modifié par le **décret n°2011-329**).
- 2007 → Harmonisation des règles d'emploi d'allégations pour les CA dans l'UE.

-Les évolutions réglementaires des compléments alimentaires

Des indications spécifiques doivent être mentionnées dans l'étiquetage des compléments alimentaires :[6]

- + La composition en nutriments et substances.
- + La dose journalière recommandée.
- + Un avertissement contre le dépassement de la dose.
- + Une information déclarant que le complément alimentaire ne remplace pas un régime alimentaire varié.
- + Un avertissement indiquant de tenir le produit hors de portée des jeunes enfants.

L'arrêté du 9 mai 2006, modifié par les arrêtés du 14 et 17 novembre 2006, détaille la liste des vitamines et minéraux autorisés dans la fabrication des compléments alimentaires.

L'arrêté fixe les doses journalières maximales pour les vitamines et les minéraux autorisés (voir tableau 2).

Tableau 2 : Doses journalières maximales en vitamines et minéraux autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires.[7]

Doses journalières maximales			
Vitamines	Doses	Minéraux	Doses
Vitamine A	800µg	Calcium	800mg
Vitamine D	5µg	Magnésium	300mg
Vitamine E	30mg	Fer	14mg
Vitamine K	25µg	Cuivre	2000µg
Vitamine B1	4,2mg	Iode	150µg
Vitamine B2	4,8mg	Zinc	15mg
Acide pantothénique	18mg	Manganèse	3,5mg
Vitamine B6	2mg	Potassium	80mg
Acide folique	200µg	Sélénium	50µg
Vitamine B12	3µg	Chrome	25µg
Biotine	450µg	Molybdène	150µg
Vitamine C	180mg	Fluor	0mg
		Phosphore	450mg

1.5. Différences entre un complément alimentaire et un médicament :

Le médicament est soumis à un régime juridique spécial et sa mise sur le marché dépend de conditions strictes, dans le but de protéger la santé publique. Si un industriel veut fabriquer un CA, il doit veiller à ce qu'il ne soit pas pris pour un médicament de par sa présentation ou sa fonction.

Le médicament fait partie du monopole du pharmacien contrairement au complément alimentaire. Ainsi, il est possible de distinguer ces deux produits : [4]

Tableau 3 : Comparaison CA/médicament.

	Médicament	Complément alimentaire
Objectifs	Soigner ou prévenir une maladie, une pathologie	Entretenir le bien-être
Cibles	Personnes malades ou susceptibles de l'être	Personnes en bonne santé, souhaitant le rester
Délivrances	Prescription médicale	Vente libre
Propriétés	Thérapeutiques	Nutritionnelles ou physiologiques

2. Compléments alimentaires mixtes :

Les compléments alimentaires mixtes sont des produits qui combinent plusieurs nutriments tels que les vitamines, des minéraux, des acides aminés, des extraits de plantes, etc. pour offrir un soutien nutritionnel complet.

Exemples :

- ✚ Magnésium et vitamine B1+B6+B12.
- ✚ Acide ascorbique avec le zinc.
- ✚ Gingembre + vitamine B6....

2.1. Oxyde de magnésium :

2.1.1. Définition :

L'oxyde de magnésium (MgO), également connu sous le nom de magnésie brûlée ou simplement de magnésie, est un composé chimique inorganique. Il appartient au groupe des oxydes basiques.

L'oxyde de magnésium peut être produit par calcination (chauffage d'un composé chimique en dessous de son point de fusion pour provoquer une décomposition chimique partielle du carbonate de magnésium ou de l'hydroxyde de magnésium). Ce dernier est obtenu en traitant des solutions de chlorure de magnésium, généralement de l'eau de mer, avec de la chaux. La calcination à différentes températures produit de l'oxyde de magnésium dont la réactivité varie.[8]

2.1.2. Les propriétés de l'oxyde de magnésium :

Le tableau ci-dessous résume les différentes caractéristiques physico chimique de l'oxyde de magnésium (MgO).[9],[10]

Tableau 4 : Informations physico-chimiques

Nom selon IUPAC	Oxo magnésium
Etat physique	Poudre hygroscopique fine blanche inodore, qui se présente naturellement sous forme de périclase.
Masse moléculaire	40,3 g/mol
Point d'ébullition et de fusion	3600°C / 2800°C
Densité relative	3,6 g/cm ³ (eau=1)
Solubilité dans l'eau	Faible
pH	10,3
Dangers chimiques	Réagit violemment avec les acides forts
La teneur en magnésium	Comprise entre 50 et 60% (élevée)
Biodisponibilité	Basse

2.1.3. Le rôle physiologique de l'oxyde de Mg :

L'oxyde de magnésium joue un rôle vital dans de nombreuses fonctions dans l'organisme, et il est sans danger lorsqu'il est utilisé à la bonne dose :[9]

- ✚ Il contribue en générale au maintien d'une bonne santé.
- ✚ Antistress naturel.
- ✚ Améliore le fonctionnement du système nerveux et réduit les maux de tête.
- ✚ Il intervient dans la régulation des hormones, par la libération de la sérotonine.
- ✚ Il possède des effets positifs sur les troubles cardiaques et les syndromes prémenstruels.
- ✚ Il favorise le bon fonctionnement des muscles.
- ✚ Peut réduire le taux de sucre dans le sang chez les diabétiques.

2.2. Vitamine B6 :

2.2.1. Définition : la vitamine B6, dénommé pyridoxine dans le contexte clinique, est une substance organique, hydrosoluble, non calorique, essentielle à notre métabolisme.

Elle regroupe trois substances voisines, le pyridoxal (PL), la pyridoxamine (PM) et la pyridoxine (PN), portant respectivement un groupe aldéhyde, aminométhyle et hydroxyméthyle. Ces trois formes vitaminiques sont phosphorylées respectivement en pyridoxal 5'-phosphate (PLP), de la pyridoxamine 5'- phosphate (PMP) et de la pyridoxine 5'-phosphate (PNP). C'est le PLP qui est la forme la plus active biologiquement.[11]

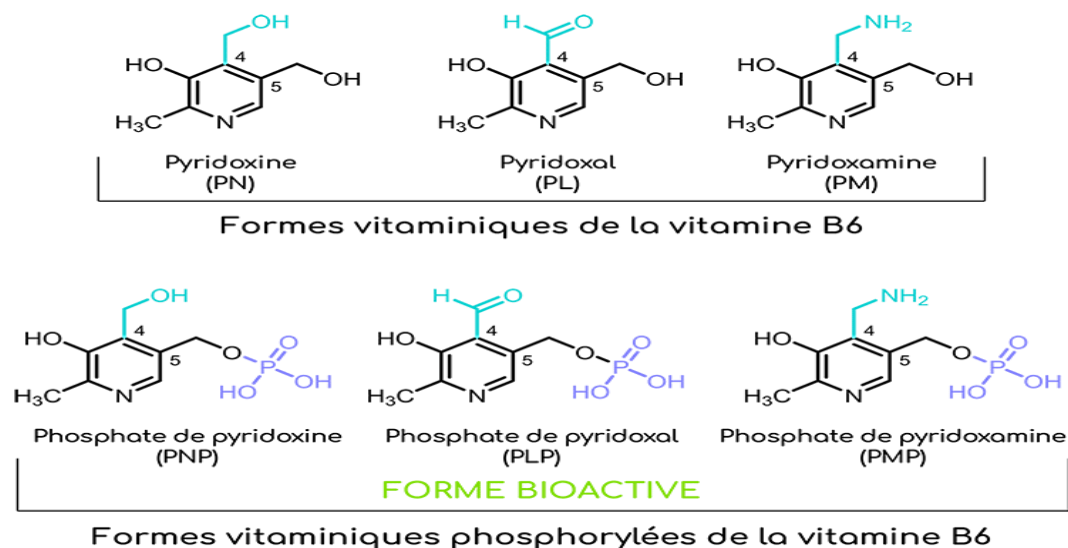


Figure 3 : Les formes vitaminiques de la vitamine B6

2.2.2. Propriétés physico chimiques :

La vitamine B6 présente des caractéristiques physico chimiques remarquable qui en font un ingrédient clé dans de nombreuses applications industrielles, comme le montre le tableau 3.

Tableau 5 : Les propriétés de pyridoxine. [12],[11]

Formule brute	C ₈ H ₁₁ O ₃ N
Masse moléculaire	169,2 g/mol
Caractère	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, de saveur acide, salée et légèrement amère.
Solubilité	Soluble dans l'eau (0,2 g/ml), moins soluble dans l'alcool et l'acétone, insoluble dans les autres solvants organiques.
PH	Entre 2,4 et 3 de la solution chlorhydrate de pyridoxine
Point de fusion	Se décompose entre 202 et 206°C.
Conservation	A l'abri de la lumière, se dégrade en solution neutre ou alcaline, plus stable en milieu acide.
Se dégrade à l'oxydation	
Résiste à la chaleur	

2.2.3. Le rôle physiologique de la vitamine B6 :

Elle est nécessaire dans :[11],

- ✚ Le bon fonctionnement du système nerveux, intervient dans plus de soixante systèmes enzymatiques permettent le métabolisme des protéines (structure et production de l'hémoglobine), des glucides (phosphorylase musculaire, aldolase au niveau du foie, glycogénogénèse hépatique, etc.) et des lipides.
- ✚ La synthèse de neurotransmetteurs dont la sérotonine, histamine, dopamine.
- ✚ La synthèse des globules rouges lorsqu'elle intervient avec la vitamine B9 et B12.
- ✚ Le métabolisme de certaines hormones : progestérone, testostérone.
- ✚ Elle est impliquée dans la formation des anticorps, fonction permet son utilisation chez les patients atteints de cancer et les séropositifs.
- ✚ Elle est efficace contre les convulsions et dans certains cas d'épilepsie. Et participe aussi à la synthèse des acides aminés, ainsi qu'à la production d'insuline et intervient dans la synthèse d'hémoglobine.
- ✚ Lutter contre la fatigue et le stress lorsqu'elle est liée au magnésium.
- ✚ Indispensable au bon développement fœtal.

2.2.4. Pharmacocinétique de la pyridoxine : [11]

- ✚ **Absorption** : la vitamine B6 est absorbée au niveau du segment supérieur de l'intestin grêle.
- ✚ **Distribution/Métabolisme** : Après l'absorption, elle est transportée avec le sang dans les tissus ou elle est phosphorylée en PALP (pyridoxal phosphate) par l'intermédiaire de la kinase pyridoxalique dépendant de l'ATP.
- ✚ **Élimination** : la vitamine B6 est éliminée principalement par voie urinaire. Le principal métabolite urinaire de la vitamine B6 est l'acide 4-pyridoxique synthétisé au niveau du foie à partir du PL, de la pyridoxine et de la pyridoxamine sous l'action d'un aldéhyde oxydase. Une partie de la pyridoxine est éliminée avec les fèces.

2.3. Vitamine B9 :

2.3.1. Définition : la vitamine B9, communément appelé acide folique, a été isolé pour la première fois en 1941 à partir de feuilles d'épinard puis synthétisé en 1945.[13]

La vitamine B9 n'est pas une molécule mais une famille de molécules ayant la même fonction.

Ce terme général comprend :[14]

- Les folates, naturellement présents dans l'alimentation.
- L'acide folique, qui est la forme synthétique ajoutée dans certains aliments (aliments enrichis et compléments alimentaires).

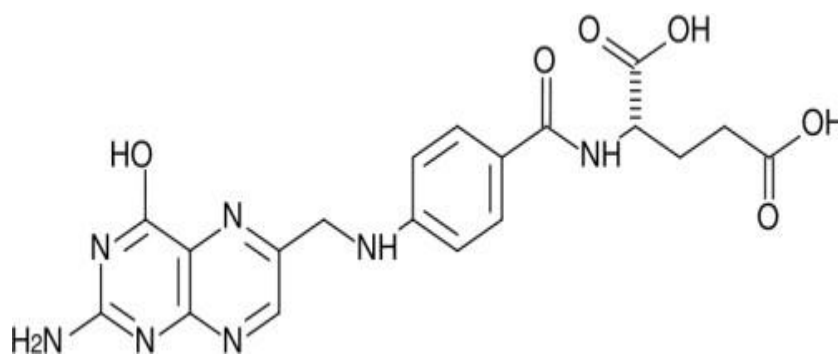


Figure 4 : Structure de l'acide folique

La vitamine B9 doit être activée. Les formes indispensables à l'activité biologique sont les formes réduites : l'acide dihydrofolique (DHF) et l'acide tétrahydrofolique ou tétrahydrofolate (THF). Elles sont obtenues à la suite d'une réduction par fixation d'atomes d'hydrogènes apportés par la vitamine B3 et en présence de réductases (figure 5). [15]

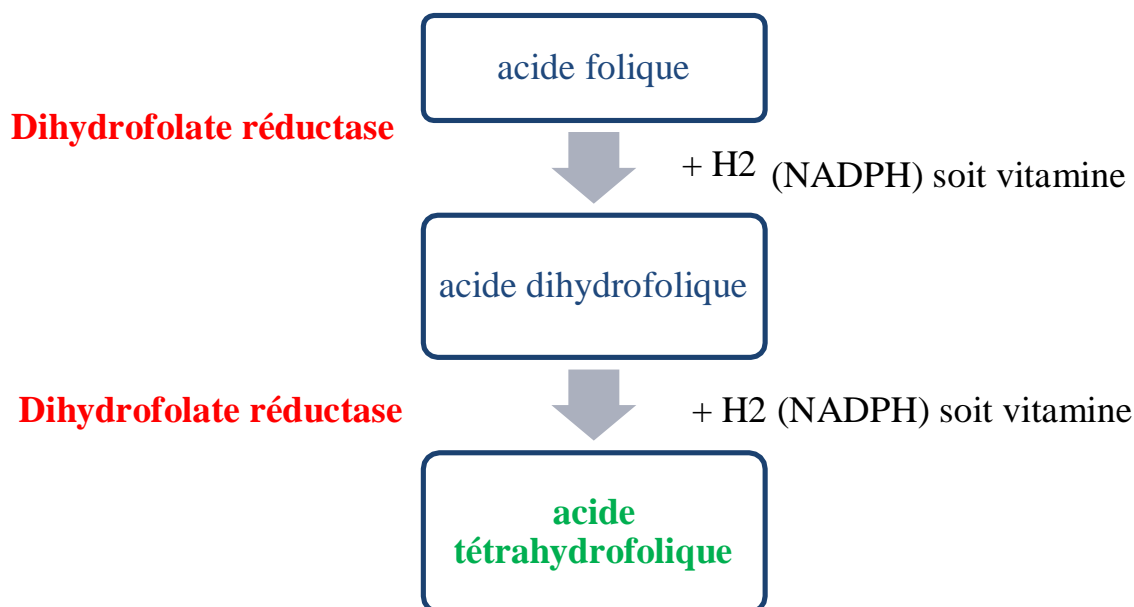


Figure 5 : Réduction de l'acide folique.

2.3.2. Propriétés de la vitamine B9 :

Les propriétés physico chimiques de l'acide folique sont représentées dans le tableau ci-dessous (tableau 6).[11]

Tableau 6 : Propriétés physico chimiques de l'acide folique

Formule brute	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆ .
Masse molaire	441,2g/mol
Caractère	Poudre cristalline jaune.
Solubilité	Peu soluble dans l'eau (0,01mg/ml) et insoluble dans les solvants organiques.
Stabilité	Stable en milieu alcalin. Instable en milieu acide.
Sensible à la chaleur et se dégrade à l'oxydation	
Conserver à l'abri de la lumière.	

2.3.3. Le rôle physiologique :

La vitamine B9 joue un rôle crucial dans l'organisme : [16]

- ✚ Le précurseur de nombreux coenzymes qui sont impliqués dans la reproduction des cellules et le fonctionnement du SNC (système nerveux central).
- ✚ Implique dans le métabolisme des acides aminés.
- ✚ Une vitamine indispensable pour le renouvellement cellulaire, au bon développement fœtal.
- ✚ intervient dans la synthèse de l'ADN en assurant la synthèse d'une base pyrimidique et purique, transformation de l'homocystéine en méthionine.[16]
- ✚ Les troubles de l'humeur et des démences, y compris la maladie d'Alzheimer.
- ✚ La démence vasculaire chez les personnes âgées.

2.3.4. Pharmacocinétique de l'acide folique : [11]

- ✚ **Absorption** : l'acide folique est absorbé au niveau du jéjunum proximal par un système de transport actif, saturable et optimal à un pH entre 5,5-6.
- ✚ **Distribution** : les folates passent dans la veine porte, et sont captés par le foie et les autres tissus.
- ✚ **Stockage** : le foie est l'organe de stockage essentiel.
- ✚ **Élimination** : les folates sont filtrés par le glomérule et réabsorbés au niveau du tubule proximal. En cas de concentration importante des folates plasmatiques, les capacités de réabsorption sont dépassées et les dérivés de l'acide folique sont éliminés dans les urines.

Chapitre 2 :

La formulation galénique



Introduction

La forme pharmaceutique, également appelée forme galénique, représente la forme spécifique dans laquelle les principes actifs (substance active) et les excipients (ingrédients inactifs) sont combinés pour créer un médicament. Elle correspond à l'apparence physique finale du médicament, telle qu'elle sera utilisée par le patient, et peut prendre différentes formes comme des comprimés, des gélules, des sachets ou des suspensions.[17]

La forme galénique joue un rôle crucial dans son efficacité et sa tolérance. Elle influence la libération du principe actif au bon endroit et au bon moment.

La voie orale est la voie d'administration la plus courante pour les compléments alimentaires et les médicaments sous forme de comprimé, de gélules ou de liquide.[19]

La forme galénique est destinée pour la voie orale telle que les gélules et les comprimés qui font l'objet de ce chapitre.

1. La formulation

1.1. Définition

La formulation désigne l'ensemble des étapes qui permettent de concevoir et de développer la composition et le procédé de fabrication d'un médicament ou d'un autre produit. Cela comprend le choix des principes actifs, des excipients et de la forme galénique, ainsi que la mise au point du processus de fabrication pour garantir une qualité constante du produit et son respect des normes réglementaires.

1.2. Intérêt de la formulation

La formulation est un aspect important de la fabrication pharmaceutique, car elle permet de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée à l'assimilation du principe actif selon le mode d'administration du médicament. Cela permet également de choisir les excipients adaptés au mode d'administration pour faciliter l'emploi ou la consommation.

Le processus de formulation est crucial pour le succès d'un produit pharmaceutique. [21]

1.3. Association de principes actifs et d'excipients

1.3.1. Définition

- ✚ **Le principe actif (PA) :** ou substance active, est la molécule présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques diagnostiques ou préventives.[17]
- ✚ **Les excipients :** sont des substances qui doivent être inertes vis-à-vis du PA. Ils influencent les propriétés du comprimé (comparabilité, temps de désagrégation,

Friabilité, dureté, écoulement de la poudre, etc.) et gélules et facilitent les opérations industrielles. Ils jouent un rôle important dans la mise en forme pharmaceutique, la stabilité, la stabilité du médicament et sa diffusion dans l'organisme.

Il existe de nombreux excipients différents et le choix des excipients utilisés se fera à l'issue de l'étape de développement dans le cycle de vie du produit. A noter que le procédé de fabrication d'un excipient peut avoir une influence sur ses propriétés.

Ainsi, un même excipient fabriqué par deux fournisseurs différents peut présenter des comportements sensiblement différents.

On retrouve plusieurs classes d'excipients pouvant être utilisés dans les formes sèches, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 7 : Présente les différentes classes d'excipients ainsi que leurs rôles [22][23]

Classe d'excipients	Rôle	Exemple
Diluants (agent de charge)	Augmenter le volume de la forme galénique pour atteindre le poids et la taille souhaités	Lactose Amidon Cellulose microcristalline
Liant (agglutinants)	Leur rôle est lié les particules de poudre entre elles. Ils sont utilisés à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique	Les sucres Amidon Sorbitol Povidone
Agent de désagrégation	D'accélérer la désagrégation des comprimés et des gélules dans l'eau ou les sucs digestifs, et de favoriser ainsi la biodisponibilité du PA	L'amidon et ses dérivés Croscarmellose sodique Crospovidone
Lubrifiant	Réduire le frottement entre les particules de poudre pour faciliter l'écoulement	Stéarate de magnésium Stéarate de calcium Talc
Colorant	Coloration	Dioxyde de titane

2. Les gélules (capsules dures)

2.1. Définition :

Les capsules à enveloppe dure ou gélules sont des préparations de consistance solide, de forme et capacités variable, contenant généralement une dose unitaire d'une ou plusieurs substances actives (PA). Constituées de deux parties cylindriques, ouvertes à l'extrémité et dont le fond est hémisphérique. Une des deux parties « la coiffe », a un diamètre légèrement plus large que « le corps » qui est destiné à contenir le ou les principes actifs et les excipients.[22][24] .

2.1. Taille des gélules :

Selon l'ANSM et la pharmacopée française, il est défini huit tailles de gélules différentes, allant de la taille 000, la plus grande, à la plus petite (voir tableau 8 et figure 6) les deux parties (le corps et la tête), composant ces gélules, peuvent être de couleurs différentes ou de la même couleur [25].

Tableau 8: Table de correspondance entre taille de gélules et volume de remplissage[25]

Gélule n°	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume de remplissage (ml)	1.37	0.91	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21	0.13
Longueur de la gélule (en mm)	26.1	23.3	21.7	19.4	18.0	15.9	14.3	11.1

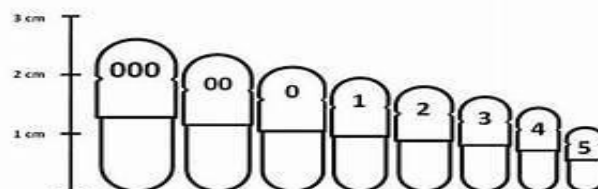


Figure 6 : Gélules de taille 000 à 5

2.2. Avantage et inconvénients

Les gélules constituent une forme galénique courante pour l'administration de compléments alimentaire ou de médicaments. Elles présentent plusieurs avantages par rapport aux autres formes telles que les comprimés, mais également certains inconvénients qu'il est important de prendre en compte.

Ce tableau résume les principaux avantages et inconvénients des gélules.

Tableau 9: Les avantages et inconvénients[26][17]

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> + Facile à avaler + Possibilité d'ouvrir la gélule + Possibilité de masquer un gout /odeur désagréable + Protection du PA contre la lumière + Facilement réalisable en officine + Facile à transporter + Libération facile des principes actifs dans le tube digestif 	<ul style="list-style-type: none"> + Stabilité faible par rapport au comprimé + Cout de production élevé + On peut ouvrir une gélule et y mettre un autre produit + Conservation à l'abri de l'humidité + Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation)

2.3. Procédé de fabrication :

2.3.1. La fabrication du corps (enveloppe) des gélules : se fait en plongeant des formes métalliques cylindriques aux extrémités arrondies servant de moules dans un mélange à base de gélatine et la glycérine. [22].[27]En plus des gélules en gélatine animale il existe des gélules en hydroxypropylmethylcellulose HPMC.[28]

2.3.2. Remplissage des gélules : les gélules peuvent être remplies par des mélanges de divers principes actifs et excipients qui peuvent être formulé sous forme de poudre ou de granulés.

Différentes méthodes de remplissage existent en milieu industrielle tel que :techniques de l'arasage, en utilisant une vis sans fin, par bourrage ou / et en utilisant uncompresso-doseur. A l'officine le remplissage se fait par arasage, sur des géluliers manuels ou semi-automatique[29]. Selon la taille de la gélule choisir la plaque qu'il faut.



Figure 7 : Géluliers manuels



Figure 8 : Géluliers semi –automatique

3. les comprimés :

3.1. Définition : sont des préparations solides administrées par voie orale, contenant une dose précise d’un ou plusieurs principes actifs ainsi que divers excipients. Ils sont fabriqués en agglomérant par compression un volume constant de particules [30].

3.2. Avantages et inconvénients :

Le tableau suivant présente les avantages et les inconvénients des comprimés.[30][26]

Tableau 10 : Les avantages et inconvénients

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Emploi facile ✚ Dosage précis par unité de prise ✚ La saveur désagréable peut être masquée par enrobage ✚ Forme sèche : bonne conservation 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Si le délitement n’est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive ✚ Pas de principe actif liquide ✚ Nécessite d’utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires

3.3. Compression :

La compression est l’opération visant à réduire le volume d’un lit de poudre, sous l’effet d’une contrainte, pour obtenir un système cohésif, appelé comprimé. L’outillage de compression est composé d’un poinçon inférieur, d’un poinçon supérieur et d’une matrice. Les quatre étapes de compression sont : l’alimentation, l’arasage, la compression proprement dite, et l’éjection. Elles sont schématisées dans la figure ci-dessous.[31]

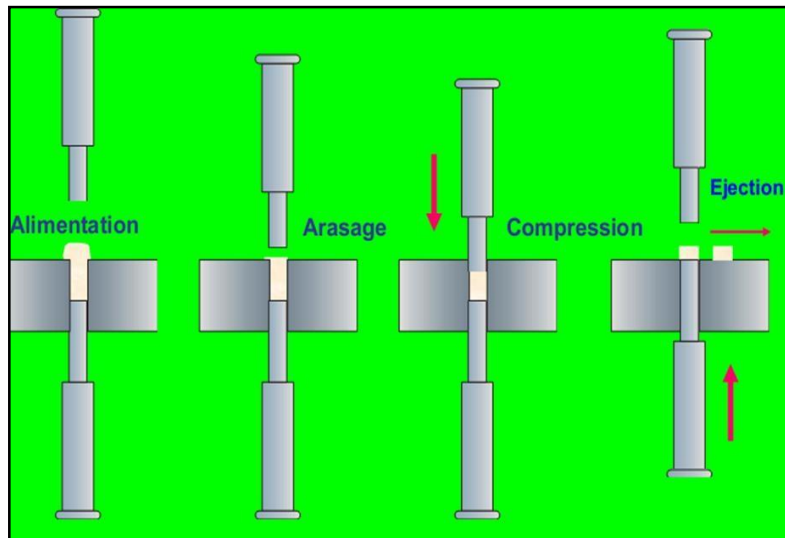


Figure 9 : Les étapes de la compression

Il existe deux types de machines à comprimer :

- ✚ **La machine alternative** : matrice + deux poinçons mobiles + trémie + sabot
- ✚ **Machine rotative** : le sabot reste fixe alors que l'ensemble matrice et poinçon (environ 16) mobile, se déplace horizontalement

4. La granulation

4.1. Définition

Le terme « **granulation** » inclut tout procédé dans lequel des fines particules solides, dispersées dans un milieu gazeux ou liquide, sont assemblées pour former des particules de plus grosses tailles appelés granulés ou grains. Ces derniers constituent surtout un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais ils peuvent aussi être utilisés directement soit pour remplir des gélules ou des sachets. Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de van der Waals, liaisons hydrogènes.[32]

4.2. Les différentes voies de granulations :

Il existe principalement deux méthodes de granulation : La granulation sèche et la granulation humide.[32][33]

4.2.1 Granulation par voie humide

La granulation humide est le procédé le plus souvent utilisé. Pourtant ce process est long et très complexe. C'est une succession d'étapes unitaires dont le but va être de créer des agglomérats solides plus ou moins poreux.[34]

✚ Etapes de granulation humide :

- **Humidification ou mouillage :**

La granulation humide se fait par ajout d'une solution de mouillage, qui va permettre la formation de « ponts liquides » entre les particules, les grains vont alors s'arrondir et se lier entre eux. (Figure 10). Comme solvants, on utilise l'eau ou de l'alcool plus ou moins dilué. Ceci est réalisé dans un des mélangeurs –malaxeurs. [35]

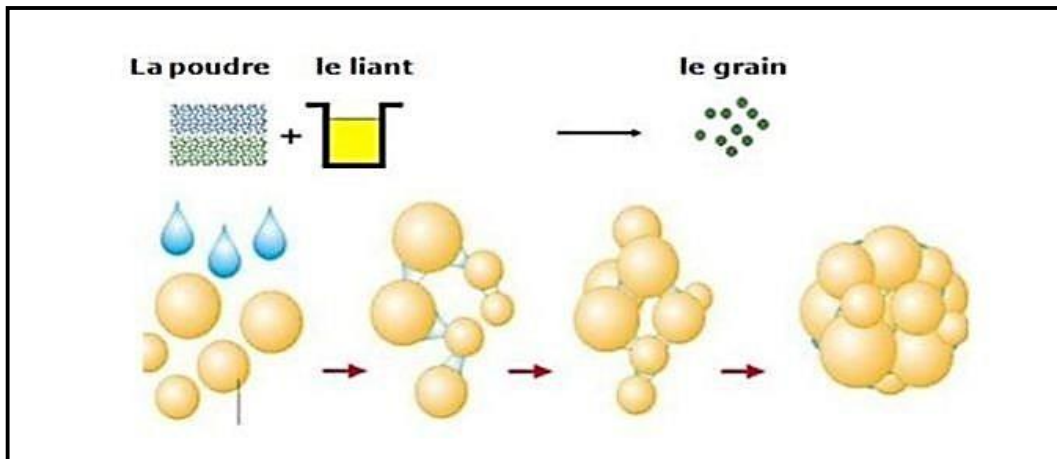


Figure 10 : Formation du grain en granulation humide

Plus l'agitation mécanique et la quantité de liquide de mouillage sont importants, plus les grains seront gros.

- **Granulation proprement dite :**

D'une manière générale la masse humidifiée est transférée dans un granulateur qui homogénéisera et exercera une pression mécanique sur le mélange pour qu'il passe à travers une grille perforée. Il existe 02 sortes :

- Granulateurs rotatifs
- Granulateurs oscillants

- **Séchage :**

Cette étape intervient après le mouillage et le malaxage des poudres. Le liquide de mouillage est alors évaporé, laissant les dépôts de liant sous forme de ponts solides. Lors de cette opération, certains paramètres sont à contrôler : temps, températures, et débit d'air. Les appareils les plus utilisés sont :

- Les séchoirs à lit fluidisé
- Les étuves à palataux

- **Calibrage**

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire de procéder à un calibrage qui permet en un temps de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux. On utilise des tamis de formes variées. Ou calibreurs coniques

- **Lubrification**

Le principe consiste à ajouter un lubrifiant pour avoir une meilleure aptitude à l'écoulement.

4.2.2. Granulation par voie sèche :

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité (hydrolysables), ni la température de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudre sèches.

La granulation sèche est associée comporte deux phases : **la compression** et **le broyage -tamisage**

Inconvénients de la granulation sèche :

Cohésion moins importante par rapport à la voie humide, procédé poussiéreux

4.3. Intérêt de la granulation[33]

Par rapport à un mélange de poudre, le grain présente un certain nombre d'avantages :

- ✚ Réduction des poussières et des risques de contamination croisées
- ✚ Amélioration de la fluidité et l'écoulement des mélanges
- ✚ Meilleure cohésion au cours de la compression
- ✚ Augmentation de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges

5. Les tests physico-chimiques (pharmaco technique) pour les formes solides (gélules) :

Le développement de médicaments et de complément alimentaire de haute qualité nécessite des procédures de contrôle rigoureuses tout au long du processus de fabrication.

En laboratoire R&D, la caractérisation des formes galénique obtenus après formulation est une étape essentielle. Pour garantir la qualité et la performance du produit final [26]

Les comprimés et les gélules ont été évalués en termes d'apparence, de variation de poids, de temps de désintégration. Les comprimés ont également été soumis à des tests de friabilité et de dureté. Voir tableau ci-dessous.

Tableau 11: Les différentes essais physico-chimiques exigés par la pharmacopée pour contrôler la qualité des gélules et les comprimés [30][26]

Essais	Objectif	Méthode analytiques utilisées
Aspect	Permet d'identifier les anomalies en cas d'un défaut de production ou de conservation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen visuel
Uniformité de masse	Assure qu'au cours de la fabrication, La répartition du mélange (poudre, granulés) a été suffisamment précise et uniforme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masse moyenne à l'aide d'une balance analytique.
Désagrégation	Détermine l'aptitude des gélules à se désagréger en un temps précis en milieu liquide dans des conditions bien définies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesure du temps de délitement se fait à l'aide d'un appareil à désagrégation
Dureté Friabilité	Déterminer la dureté des comprimés (mesure la force) Mesure de la résistance à l'usure	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duromètre ▪ Tambour rotatif
Dosage	Assure que la quantité du principe actif déterminé sur le même lot se trouve dans la limite des concentrations exigées par les pharmacopées (européenne...)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spectrophotomètre UV-visible ▪ HPLC

Partie pratique





Problématique

Un complément alimentaire à base de magnésium marine et pyridoxine + l'acide folique peut contribuer entre autres à réduire la fatigue, diminuer le stress, favoriser le fonctionnement normal du système nerveux et améliorer le sommeil.

L'objectif de cette étude expérimentale menée au sein du département recherche et développement est de développer une nouvelle forme galénique de type gélule et comprimé afin de combiner les trois composés cités précédemment selon les doses suivantes : 300 mg + 1,4 mg + 200 µg.

Afin d'identifier la formule optimale, cinq lots de poudre et granulé seront préparés, ces lots varieront par le processus de fabrication et par les excipients utilisés.

La compression et la mise en gélules seront effectuée pour les cinq formulations. Suivie par un contrôle pharmaco-technique réalisé afin de déterminer la forme galénique la plus adaptée pour ce complément alimentaire.

Chapitre 3 :

Matériels et méthodes



Ce chapitre présente les matériels et les méthodes utilisés au cours de cette étude.

1. Matériels :

1.1. Matières premières :

Les matières premières utilisées dans la formulation sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Les matières premières utilisées dans les cinq formulations et leurs rôles

Les matières premières	Leurs rôles
Oxyde de magnésium. Vitamine B6. Vitamine B9.	Principes actifs.
Lubrifiant. Agent de charge (diluant). Super désintégrant 1. Super désintégrant 2. Antiagglomérant (agent d'écoulement). Liant 1. Liant 2. Alcool isopropyl. Solvant. Eau purifiée. Agent de mouillage. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) : Composé organique que l'on retrouve dans la composition d'enveloppe des gélules.	

1.2. Verreries :

- Béchers.
- Spatules.
- Tamis : 40# ; 18# ; 16# et 10#.
- Un bol.
- Sac en plastique.
- Eprouvette : 100ml.

1.3. Appareillages et équipements :

- Balance analytique.
- Dessiccateur.
- Sécheur.
- Plaque chauffante.
- Géluliers semi-automatique.
- Appareil de tassement.
- Pied à coulisse.
- Duromètre.
- Machine rotative.
- Testeur de désintégration.

2. Méthodes : Dans le but d'identifier la formulation idéale pour ce complément alimentaire à base d'oxyde de magnésium et vitamine B6 + B9, nous avons réalisés cinq formulations, représentées dans le tableau suivant.

Tableau 13 : La différence entre les cinq formulations

F1	Formulation simple Mélange à sec (oxyde de magnésium + B6 B9, diluant et un lubrifiant).
F2	Granulation humide Les trois PA + diluant, super désintégrant 1, agent d'écoulement et liant.
F3	Granulation humide (similaire à 2) <ul style="list-style-type: none"> - Diminution des quantités de diluant et de liant 1. - L'augmentation des quantités de super désintégrant 1 et agent d'écoulement.
F4	Granulation humide <ul style="list-style-type: none"> - Remplacement du super désintégrant 1 sodium par super désintégrant 2. - Suppression de liant 1.
F5	Granulation humide <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la quantité de diluant. - L'ajout de liant 2. - Isopropyl alcool dans la place de l'eau purifié.

2.1. Processus de fabrication :

2.1.1. Formulation N°1 :

Ce tableau présente les quantités de chaque ingrédient utilisé dans la première formulation du complément alimentaires. Les quantités exprimées en deux unités en pourcentage et en milligrammes.

Tableau 14 : Les quantités utilisées dans la première formulation.

Ingrédients	Quantités en (%)	Quantités en (mg) /unités
Oxyde de magnésium	88,82	497,400
Vitamine B6	0,30	1,680
Vitamine B9	0,04	0,240
Agent de charge	1,00	55,080
Lubrifiant	9,84	5,600
Totale	100	560

La formulation par mélange à sec a été réalisée en suivant les étapes suivantes :

- **Étape 1** : préparations des matériaux et des matières premières.
 - Vérification de la qualité de nettoyage.
 - Pesée des matières premières.
- **Étape 2** : tamisage des matières premières.
 - Placer un tamis au-dessus d'un récipient propre et sec.
 - Tamiser l'oxyde de magnésium à l'aide d'un tamis de 18# (mesh) puis à l'abri de la lumière tamiser les vitamines B6 et B9 avec un tamis de 40#.
 - Utiliser un tamis de 40# pour l'excipient (agent de charge).
- **Étape 3** : mélange des matières premières.

Pour les petites quantités, un mélange manuel simple et efficace a été réalisé. Les principes actifs et les excipients tamisés ont été introduits dans un sac en plastique et homogénéisés pendant 15 minutes par des mouvements circulaires.

**Figure 11** : Mélange des PA(s)+ les excipients

- **Étape 4** : lubrification.

Rajouter au mélange précédent un lubrifiant tamisé sur un tamis de 40# et mélanger pendant 5 min avec des mouvements circulaires pour avoir une meilleure aptitude à l'écoulement.



Figure 12 : La lubrification.

2.1.2. Formulation N°2 :

Les différentes matières premières utilisées dans cette formulation sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Les quantités des matières premières de la deuxième formulation

Ingrédients	Quantités (%)	Quantités (mg)/ unités
Oxyde de magnésium d'origine marine	88.82	497,400
Vitamine B6	0.30	1,680
Vitamine B9	0.04	0,240
Agent de charge	3.59	20,080
Super désintégrant 1	5.00	28,00
Anti agglomérant	0.25	1,40
Liant 1	1.00	5,600
Lubrifiant	1.00	5,600
L'eau purifiée
Totale	100	560

Mode opératoire :

Préparation des granulés : les granulés ont été préparés par la méthode de granulation humide, en raison des faibles quantités manipulées, le procédé de granulation a été réalisé manuellement.

Le schéma en dessous détaille les étapes de la granulation par voie humide qui sont :

- ✚ Mélange.
- ✚ Mouillage.
- ✚ Granulation.
- ✚ Séchage.
- ✚ Calibrage.
- ✚ Lubrification.

Pesée des matières premières

Mélange à sec

Oxyde de magnésium tamisé à l'aide d'un tamis de (18#) + agent de charge (40#) + super désintégrant 1 (40#)

Pendant 10 minutes

Solution de mouillage 1 :

Dissoudre les vitamines B6-B9 dans 20 ml de l'eau.



Solution de mouillage 2 :

Dissoudre la quantité de liant 1 dans 5ml d'eau froid puis ajouter lentement ce mélange à 10,5ml d'eau chaude jusqu'à l'obtention d'une pâte.



Granulation

- verser le liquide de mouillage 1 lentement au mélange sec.
- granuler le mélange précédant avec la pâte, puis ajouter soigneusement 25ml d'eau afin d'obtenir la consistance souhaitée et de favoriser la formation des granulés.
- tamiser le granulé à l'aide d'un tamis de 10# (démassage).



Séchage

Laisser sécher le granulé obtenue 1h30min à une température de 40°C, débit d'air = 12 à l'aide d'un sécheur à lit fluidisé.



Pré lubrification et lubrification :

- ajouter au grain un anti agglomérant tamiser sur tamis de 30# pour empêcher les particules de s'agglomérer et de coller les unes aux autres puis mélanger durant 10 min.
- ajouter ensuite aux granulé le lubrifiant tamisé sur un tamis de 40#, puis mélanger pendant 3-5min.

Refroidissement

Le calibrage : se fera en faisant passer le grain obtenu à travers un tamis de 16#.

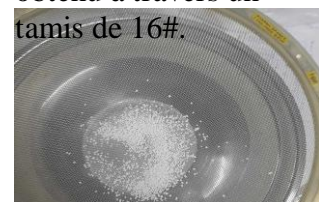






Figure 13 : Schéma décrivant le procédé de fabrication de la formulation 2

2.1.3. Formulation N°3

Tableau 16 : Les quantités des matières premières utilisées.

Ingrédients	Quantités (%)	Quantités (mg)/unités
Oxyde de magnésium d'origine marine	88.82	497,400
Vitamine B6	0.30	1,680
Vitamine B9	0.04	0,240
Agent de charge	1,34	7,480
Super désintégrant 1	8,00	44,80
Anti agglomérant	0,50	2,80
Liant 1	0,50	2,800
Lubrifiant	0,50	2,800
L'eau purifiée
Totale	100	560

Le schéma suivant représente les étapes réalisées pour la formulation trois qui est similaire à la formulation précédente (F2), mais diffère dans le pourcentage d'excipients suivants :

-  Diluant.
-  Super désintégrant 1.
-  Anti agglomérant.
-  Liant 1.

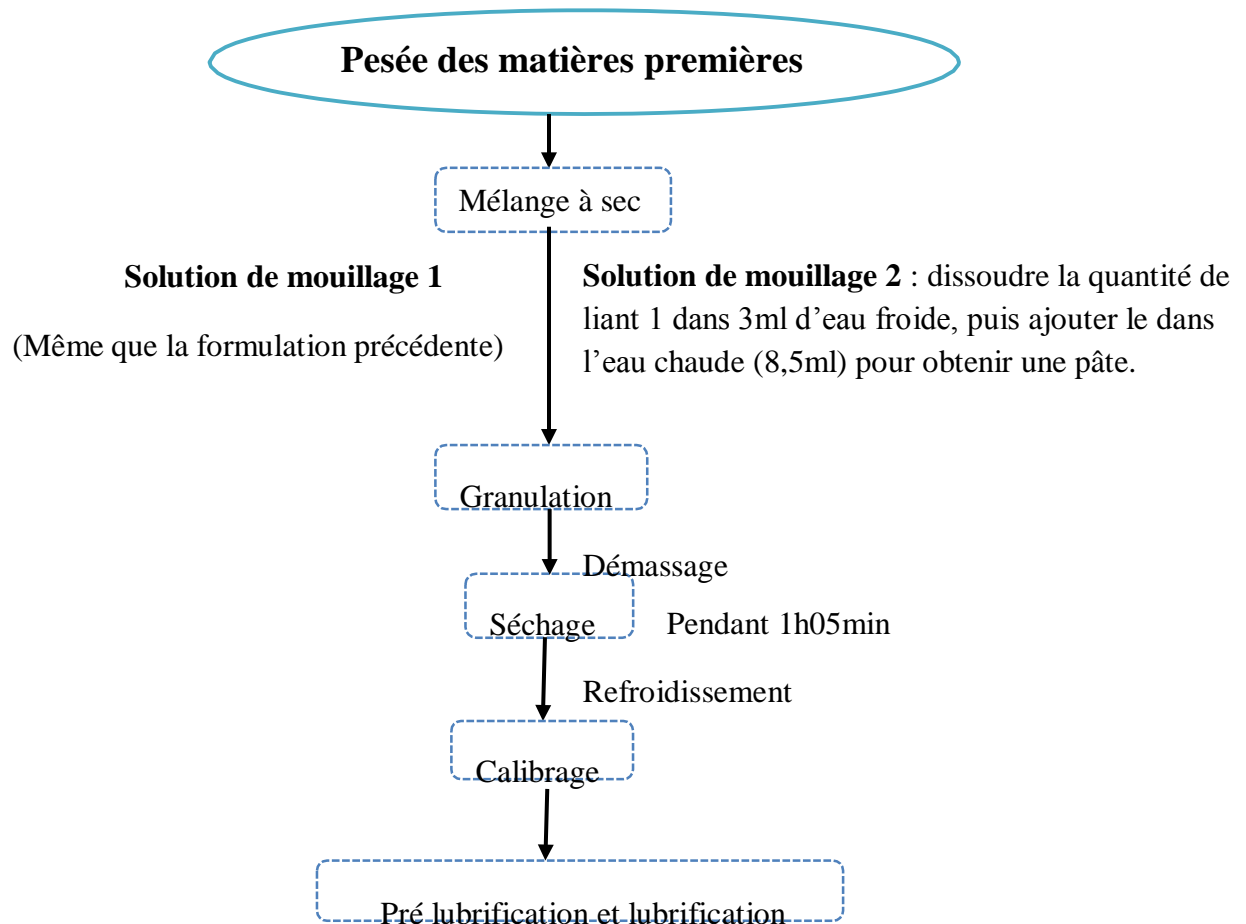


Figure 14 : Schéma des étapes de la formulation trois.

2.1.4. Formulation N°4 :

Ce tableau présente les quantités de chaque ingrédient utilisé dans la quatrième formulation.

Tableau 17 : Les quantités des matières premières de la quatrième formulation

Ingrédients	Quantités (%)	Quantités (mg)/ unités
Oxyde de magnésium d'origine marine	88.82	497,400
Vitamine B6	0.30	1,680
Vitamine B9	0.04	0,240
Agent de charge	1.84	10,280
Super désintégrant 2	8.00	44,80
Anti agglomérant	0.50	2,80
Lubrifiant	0.50	2,800
L'eau purifiée
Totale	100	560

Les étapes de granulation pour cette formulation (schéma ci-dessous) sont identiques à celles de formulations 2 et 3 à l'exception de :

- ✚ Ajout d'un nouveau super désintégrant.
- ✚ Une seule solution de mouillage.

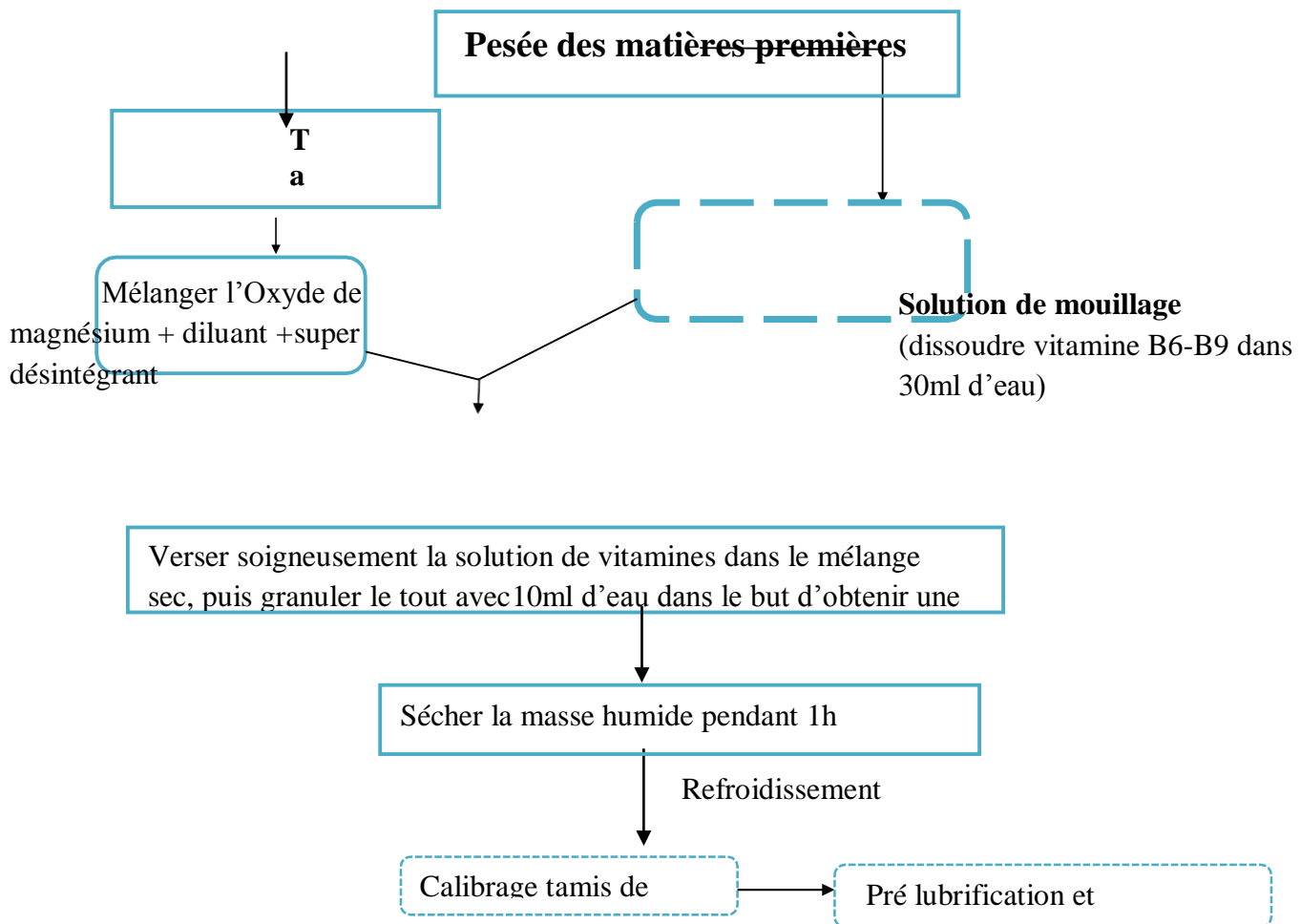


Figure 15: Schéma des différentes étapes de formulation quatre.

2.1.5. Formulation N°5

Tableau 18 : Les quantités des matières premières de la cinquième formulation

Ingrédients	Quantités (%)	Quantités (mg)/ unités
Oxyde de magnésium d'origine marine	88.82	497,400
Vitamine B6	0.30	1,680
Vitamine B9	0.04	0,240
Agent de charge	0.84	4,680
Super désintégrant 2	8.00	44,80
Liant 2	1.00	5,60
Anti agglomérant	0.50	2,80
Lubrifiant	0.50	2,800
Alcool isopropylique
Totale	100	560

La cinquième formulation utilise l'alcool comme liquide de granulation tandis que les autres formulations utilisent l'eau.

Les procédés de fabrication présentés dans le schéma suivant.

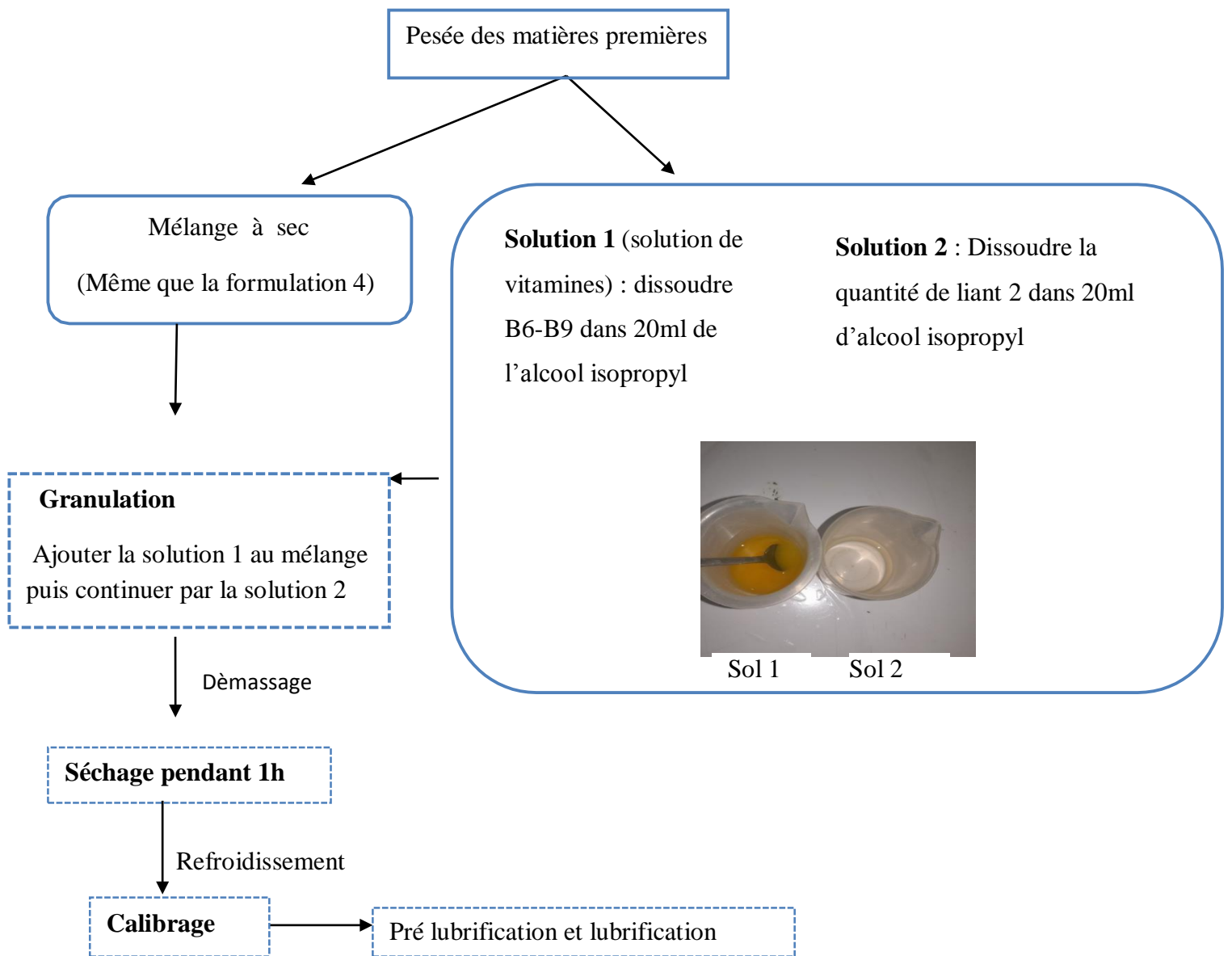


Figure 16 : Schéma représente les étapes de la formulation 5.

2.2. Mise en gélules :

La taille des gélules à formuler est le numéro 0 et 1 qui correspond respectivement à un volume de remplissage de 0.68 et 0.50ml.

- ✚ Gélule de taille 0 : formulation 2 et 3.
- ✚ Gélule de taille 1 : formulation 1, 4 et 5.

La masse nécessaire pour remplir une gélule de taille (0 et 1) est 560mg, ce qui fait :

$$560\text{mg} \longrightarrow 01 \text{ gélule}$$

Nous voulons remplir 100 gélules avec (560mg) de poudre pour chaque unité, ce qui nous fera au total 56000mg (56g) pour remplir toutes les gélules.

- ✚ Préparation de la géluleuse de remplissage semi-automatique.
- ✚ Placer les capsules vide dans le plateau de réception.

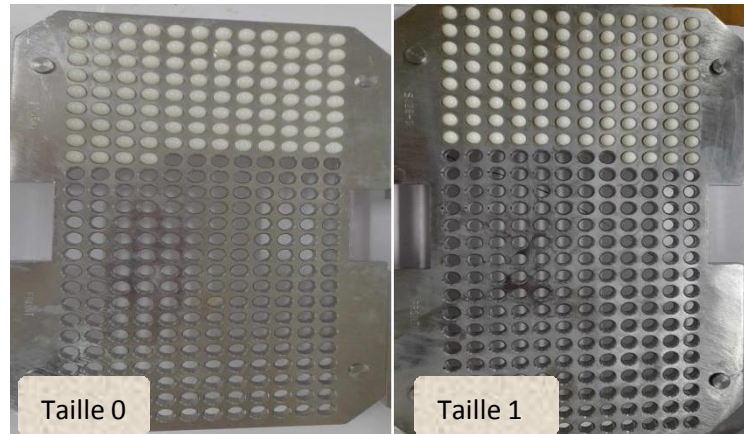


Figure 17 : Les plateaux utilisés

- ✚ Remplissage des gélules (remplie par arasage).

2.3. Compression :

La fabrication des comprimés suit un processus commun pour les cinq lots, la poudre ou les granulés sont introduits dans la chambre de dosage (matrice et le poinçon inférieur), le poinçon supérieur (figure 18) descend et comprime le granulé avec le poinçon inférieur jusqu'à obtenir un comprimé. Une fois la compression terminée le poinçon supérieur se retire, et le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé.



Figure 18 : Les poinçons et la matrice utilisés (10mm)

Les étapes de compression sont schématisées dans le schéma suivant.

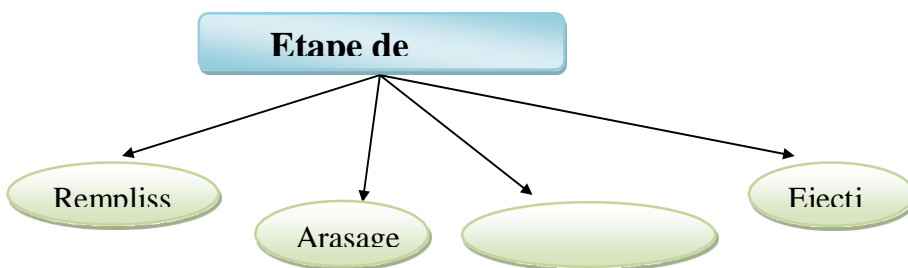


Figure 19 : Schéma présente les étapes de la compression.

2.4. Les essais pharmaco techniques effectuées en R&D :

Dans le cadre du développement de nouvelles formes pharmaceutique, nous avons réalisé des analyses pour évaluer les propriétés physico-chimiques des granulés, des poudres, des gélules et des comprimés produits.

2.4.1. Contrôle de poudre et les grains :

2.4.1.1. Caractère macroscopique (aspect) :

L'aspect et la couleur sont déterminés à l'œil nu.

2.4.1.2. Essai de l'aptitude au tassement :

✚ **Principe** : l'essai du volume apparent également connu sous le nom de test de densité apparente, vise à déterminer les volumes apparents d'une poudre ou granulé avant et après tassement, ainsi l'indice de Hausner et l'indice de car compressibilité (%).

✚ **Mode opératoire** : Le test de tassement est réalisé à l'aide d'un Volumétre de tassage équipé d'une éprouvette de 100 ml selon les étapes suivantes :

- On verse 45,079g de poudre dans l'éprouvette,
- On enregistre le volume apparent non tassée (V_0) après avoir taper légèrement l'éprouvette deux fois.
- On tape le cylindre 50 fois.
- On enregistre le volume constant (V_f) de poudre après tassement.

Afin d'évaluer l'impact de la lubrification sur le comportement de tassement, un test de tassement a été réalisés avant et après l'ajoute d'un lubrifiant aux poudres et grains.

L'indice de Carr et le rapport Hausner sont calculés comme suit :[1]

La première méthode :

$$\text{Indice de Carr} = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

La deuxième méthode : l'indice de compressibilité et le rapport de Hausner peuvent être calculés à l'aide des valeurs mesurées de la masse volumique apparente (bulk Density) et densité apparente tassée (tapped Density).

2.4.1.3. Test de dessiccation (taux de l'humidité) :

Pour une détermination plus rapide de l'humidité résiduelle, on utilise un dessiccateur.

Dans ce cas on va suivre les étapes suivantes :

- Vérifier que le local est propre.
- Vérifier que l'analyseur fonctionne.
- Appuyer sur la touche « ON ».
- Ouvrir la chambre à échantillon et poser la coupelle vide.
- Tarer la coupelle.
- Répartir le grain à analyser de manière régulière sur la coupelle (1g du grain), fermer la chambre à échantillon, puis appuyer sur « ENTER » pour démarrer le programme de dessiccation.
- Après un délai de 2 secondes l'entête du procès-verbal est imprimé.
- La perte d'humidité finale est affichée après 10 min.
- Retirer la coupelle de la chambre d'échantillon.
- Eteindre la balance en appuyant sur la touche « OFF ».

2.4.2. Contrôle des gélules :

2.4.2.1. Contrôle de l'aspect :

Les gélules doivent être contrôlées visuellement pour détecter tout incident de fermeture, de casse ou d'inhomogénéité de couleur.

2.4.2.2. Essai d'uniformité de masse :

Peser individuellement 20 gélules prélevées au hasard à l'aide d'une balance de précision et déterminer ensuite la masse moyenne de ces 20 gélules à laquelle on compare la masse individuelle de chaque gélule.

2.4.2.3. Teste de désagrégation (délitement) :

Pour déterminer le temps de désagrégation des gélules, on procède à une analyse en milieu aqueux décrite comme suit :

Cet essai se réalise sur 6 gélules placés chacune dans un panier, ces derniers observent un mouvement vertical, alternatif et sont immergés dans une cuve contenant 700 ml d'eau distillée portée à 37 ° C.

2.4.3. Contrôle des comprimés :

2.4.3.1. Contrôle de l'aspect :

Un contrôle visuel a été fait sur les comprimés (cps) pour confirmer qu'ils ont été fabriqués correctement.

2.4.3.2. Essai de contrôle de la taille :

- Mesurer à l'aide d'un pied à coulisse.
- Le diamètre, l'épaisseur au centre et sur les bords.

2.4.3.3. Uniformité de masse :

Le test d'uniformité de masse des comprimés suit un processus similaire à celui des gélules. Nous prélevons au hasard 20 comprimés.

2.4.3.4. Test de désagrégation :

Le test de désagrégation des comprimés suit effectivement une méthodologie identique à celle des gélules.



Figure 20 : Test de désagrégation pour les comprimés

2.4.3.5. Test de dureté :

Cet essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement. (Force mécanique)

Nous avons Prélevé cinq Cps pour chaque lot, la force (en Newton) de la rupture par écrasement a été enregistrée.

2.4.3.6. Test de friabilité :

La friabilité des comprimés a été déterminé à l'aide d'un testeur de friabilité : dix comprimés ont été pesés avec précision. Après une rotation de 4 min, toutes poussière détachée des comprimés a été éliminée. Ensuite, les cps ont été pesés à nouveau et leur friabilité a été calculée à l'aide de la formule :[1]

$$\text{Friabilité} = \frac{m_i - m_f}{m_i} * 100$$

Chapitre 4 :

Résultats & discussion



Dans ce chapitre nous allons exposer les différents résultats obtenus suite aux tests pharmaco-techniques réalisés sur les poudres, les granulés, gélules et les comprimés préparés. Ces tests comprennent : le contrôle de l'apparence, de l'écoulement, du taux d'humidité, uniformité de masse, test de désagrégation, la dureté et la friabilité Les résultats obtenus seront analysés et discutés dans ce chapitre, afin de déterminer la formulation optimale.

1. Les résultats de la poudre et les granulés :

1.1. Contrôle de l'aspect :

Les images suivantes illustrent l'apparence des formulations de poudre et granulés décrites dans le tableau ci-dessus.



Figure 21 : L'aspect des différentes formulations.

Le tableau suivant résume l'influence de la méthode de préparation sur l'aspect de chaque formulation. En mettant les différentes tailles de grains obtenus.

- ✚ **F2, F3, F4** présentent la même taille de granulés de **1.190mm**
- ✚ En revanche, **F5** présente des grains fins, d'une taille de **0.840mm**. Cette finesse s'explique par l'utilisation d'alcool lors de la granulation, l'évaporation rapide d'alcool a perturbé la formation homogène des granules.

Tableau 19 : Apparence des cinq formulations.

Formulations	Méthode de préparation	Aspect	Tailles des particules
F1	Mélange à sec	Poudre homogène sensiblement blanche, fine et fluide.
F2	Granulation humide par une solution aqueuse	Grains moyens de couleur blanche uniforme	1,190 mm
F3			
F4			
F5	Granulation humide avec alcool	Grains très fins blancs par rapport aux trois formulations précédentes. et présente une grande quantité de poudre fin	0, 840mm

1.2. Résultats de Taux d'humidité des grains :

Après une analyse par le dessiccateur, les taux d'humidité obtenus après granulation humide des formulations F2, F3, F4, F5 sont respectivement de **1,1%** ; **1,3 %** ; **1,1%** et **0,0%**. Ces résultats sont illustrés dans la figure suivante.

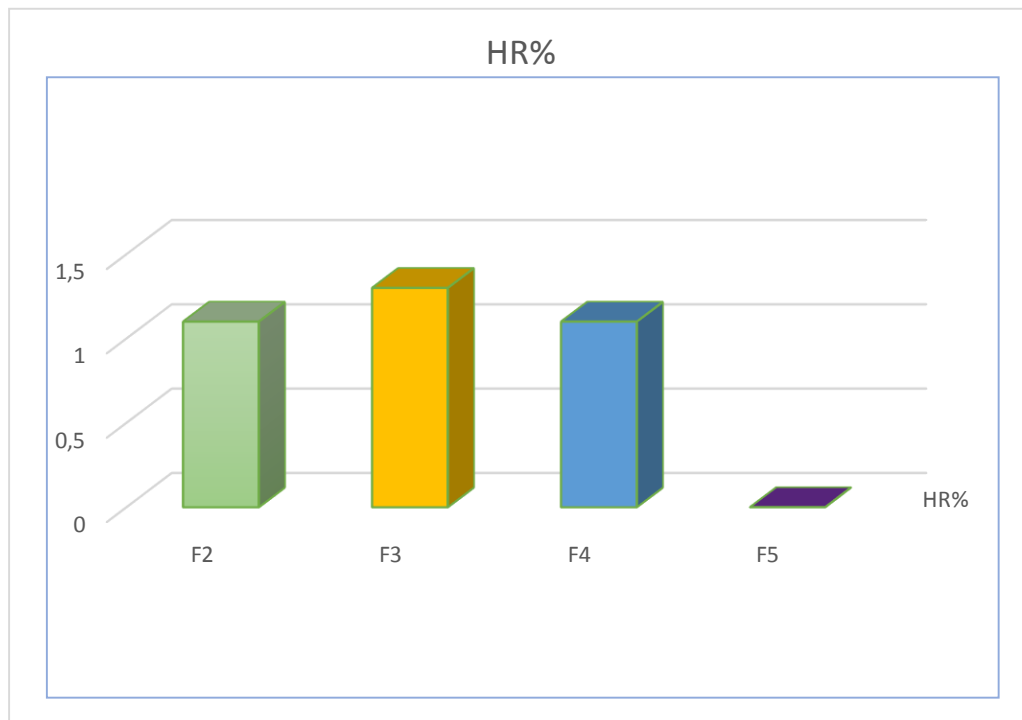


Figure 22: Le taux d'humidité des quatre formulations

Le taux d'humidité des formulations 2 et 3, 4 sont tous inférieurs à 2%, ce qui rend conformes aux normes de la pharmacopée européenne. [1] [2]

Cependant, la formulation 5 présente une anomalie, avec un taux d'humidité 0.0%, cette anomalie s'explique par la volatilité de l'alcool, qui s'évapore facilement à la température ambiante.

1.3. Les résultats de l'aptitude au tassement :

Les tests d'aptitude au tassement réalisés pour les cinq formulations avant et après lubrification.

- **Critères d'acceptations** : [1]

Plus L'indice de Carr et indice d'Hausner sont grands, plus les poudres ou les matériaux granulaires sont cohésives et plus l'écoulement est médiocre (faible qualité d'écoulement) le tableau résume les relations entre la valeur des paramètres étudiés et le type d'écoulement associé.

Tableau 20 : Aptitude d'écoulement et paramètres d'analyse associés [1]

Indice de Carr (compressibilité%)	Indice de Hausner	Aptitude à l'écoulement
0-10	1.00-1.11	Excellente
10-15	1.12-1.18	Bonne
16-20	1.19-1.25	Passable
21-20	1.26-1.34	Assez bonne
26-31	1.35-1.45	Médiocre

1.3.1. Avant lubrification :

Le tableau et les figures comparent les propriétés pharmaco-techniques de cinq formulations avant lubrification, on observe les paramètres suivants pour chaque formulation :

- Densité apparente en vrac
- Densité apparente après tassement
- Indice de Carr.
- Rapport de Hausner
- Volume initiale (V0) et volume final (Vf).

Tableau 21 : Résultats d'aptitude au tassement obtenue avant lubrification.

	V0 (ml)	Vf (ml)	Densité apparente en vrac g/ml	Densité apparente tassée g/ml	Indice de Carr %	Indice de Hausner	Écoulement
F1	41	35	1.0994	1.2521	12.1951	1.1389	Bien
F2	72	59	0.798	0.921	18.0555	1.2203	Moyen
F3	69	57	0.724	0.8772	17.3913	1.2105	Moyen
F4	46	39	0.8963	1.0307	13.0435	1.150	Bien
F5	43	33	0.9595	1.2503	23.2558	1.3030	Possible

Pour les cinq formulations, les valeurs de densité apparente en vrac se situaient entre 0,724 et 1,0994 g/ml, et les valeurs de densité apparente après tassement se situaient entre 0,921 et 1,2503 g/ml. Aucune différence significative n'a été observée entre les densités apparentes en vrac et densités de tassement des granulés et de la poudre préparée.

- Les formulations **1** et **4** présentent des indices de Carr et des rapports de Hausner faibles donc ces formulations sont peu compressibles et s'écoulent plus facilement (meilleur écoulement).
- Les formulations **2** et **3** ont des indices de Carr et des rapports de Hausner élevés par rapport à la formulation 1 et 4. Donc elles sont plus compressibles et présentent un écoulement moyen.
- La dernière formulation a un indice de Carr et un rapport de Hausner plus élevés par rapport aux formulations précédentes donc elle est plus compressible et peut entraîner des difficultés d'écoulement.

Les résultats du tableau nous ont permis de tracer les histogrammes illustrés dans les figures 34 et 35. Ces derniers représentent respectivement les propriétés d'écoulement des cinq formulations avant lubrification, qui sont la densité apparente initial et la densité après tassement et indice de Hausner (figure 34) ainsi que l'indice de Carr (figure 35)

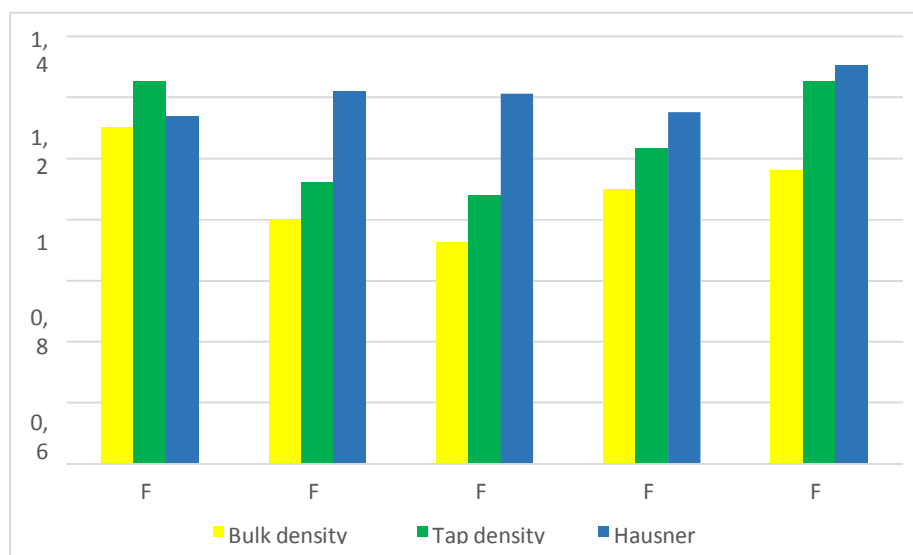


Figure 23 : Les propriétés d'écoulement des cinq formulations avant lubrification

La figure ci-dessus montre que plus l'indice de Carr est élevé, plus l'écoulement est mauvais.

- ✓ Donc on peut conclure que la fluidité de la poudre ou des grains est inversement proportionnelle à l'indice de Carr



Figure 24 : Indice de Carr pour les cinq formulations avant lubrification

1.3.2. Après lubrification :

Le tableau et la figure ci-dessous représentent les résultats d'aptitude au tassement obtenu après lubrification.

Tableau 22 : Résultats d'aptitude au tassement obtenue après lubrification.

	V0 (ml)	Vf (ml)	Densité apparente en vrac g/ml	Densité apparente après tassement g/ml	Indice de Carr %	Rapport de Hausner	Écoulement
F1	44	38,5	1,1266	1,2875	12,50	1,1429	Bien
F2	56	50	0,9392	1,0456	10,714	1,12	Bien
F3	55	51	0,8929	0,9615	7,1429	1,0769	Excellent
F4	41	36	1,0053	1,1450	12,1951	1,1389	Bien
F5	38	31	1,0887	1,3345	18,4211	1,2258	Moyen

L'analyse du tableau révèle une augmentation des densités apparentes initiales et tassée, ainsi qu'une diminution de l'indice de Carr et du rapport de Hausner, pour les cinq formulations, indiquant une amélioration de l'écoulement

Les résultats du tableau nous ont permis de tracer les histogrammes illustrés dans (les figures 25 et 26).

Figure 25 illustre les propriétés d'écoulement après lubrification, tandis que la figure 26 représente l'indice de Carr % après lubrification.

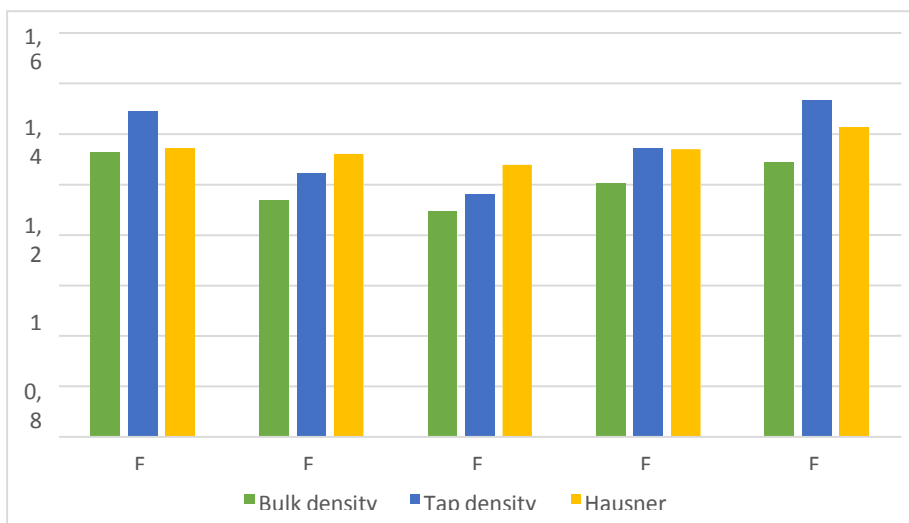


Figure 25 : Les propriétés d'écoulement après lubrification

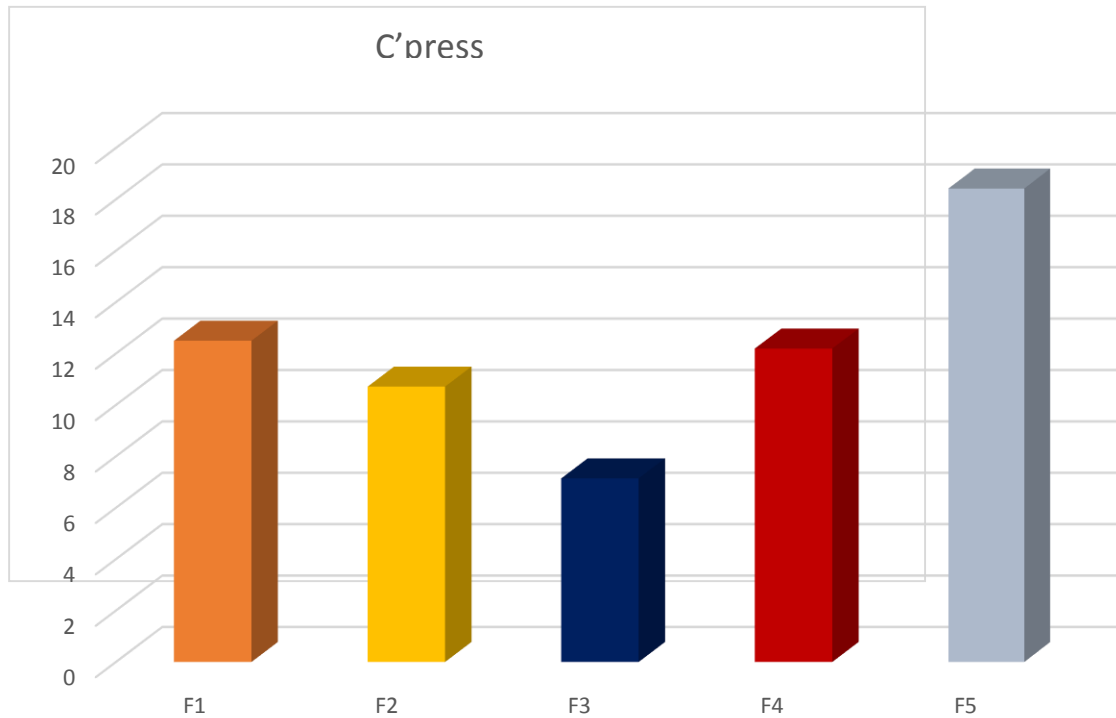


Figure 26 : Indice de Carr pour les cinq formulations après lubrification

Comparaison de l'indice de Carr avant et après lubrification

La figure ci-dessus illustre la comparaison de l'indice de Carr % avant et après lubrification

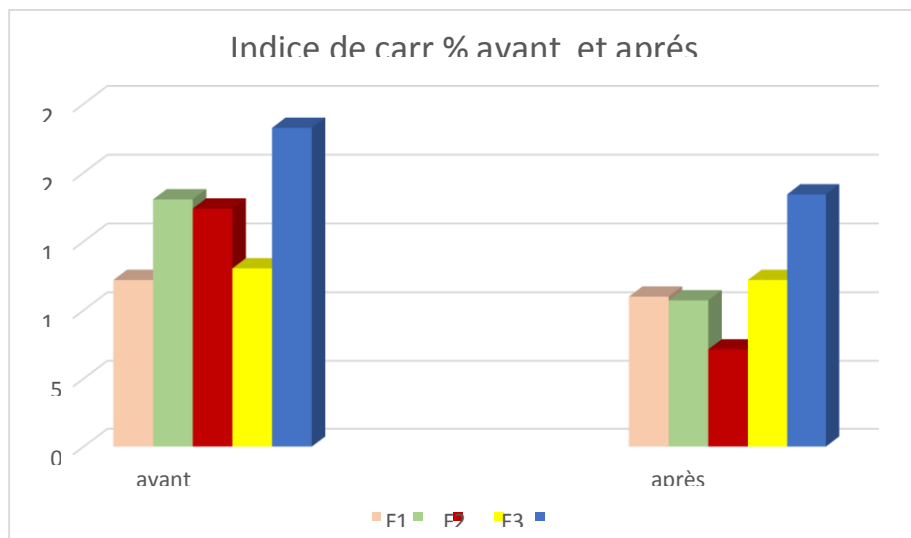


Figure 27 : Comparaison d'Indice de Carr avant et après lubrification

Comme le montre la figure 27, l'ajoute de lubrifiant a entrainé une diminution de l'indice de Carr pour les cinq formulations, indiquant une amélioration de leur fluidité par rapport à leur état avant lubrification.

✓ On conclure, l'écoulement est amélioré par l'ajoute de lubrifiant.

2. Les résultats de produit fini :

2.1. Contrôle de l'aspect : les gélules

Les gélules fabriquées en HPMC présentent une couleur blanche homogène, et de taille 0 (F2 et F3), taille 1 (F1, F4 et F5). (Voir la figure 28)



Figure 28 : L'aspect des capsules remplies de granulés et de poudre de différentes tailles.

2.2. Masse moyenne et l'uniformité de masse :

Le tableau suivant résume les critères d'acceptations du test de l'uniformité de masse, établis par la pharmacopée Européenne, en fonction de la masse moyenne des gélules.

Tableau 23 : Les critères d'acceptation [1] [2]

Masse moyenne (Mm)	Ecart limite en pourcentage (%) de la masse moyenne
$Mm \leq 494 \text{ mg}$	10
$494 \text{ mg} < Mm < 546 \text{ mg}$	7,5
$Mm \geq 546 \text{ mg}$	5

Etant donné que la masse moyenne des gélules étudiées est supérieure ou égale à 546 mg, l'écart limite applicable est de 5%. Par conséquent, les normes de masse moyenne pour les cinq formulations se présentent comme suit :

✚ **F1/F4/F5 (gélules remplies de taille 1) : $636 \pm 5\%$ dans l'intervalle [604.2 -667.8].**

✚ **F2/F3 (taille 0) : $655 \pm 5\%$ dans l'intervalle [622,25-687,75].**

Les tableaux suivants regroupent les résultats obtenus des masses des gélules pour les cinq formulations.

Tableau 24 : Résultats de la masse moyenne des cinq formulations.

Gélule	Masse (mg)				
	Taille 1			Taille 0	
	F1	F4	F5	F2	F3
1	641	623	629	668	641
2	624	610	617	631	678
3	627	627	640	623	667
4	614	615	633	650	653
5	635	652	651	650	683
6	644	632	635	668	648
7	640	643	654	675	687
8	638	624	620	667	660
9	648	636	652	653	638
10	633	632	629	644	685
11	640	641	634	683	660
12	628	620	620	654	674
13	648	624	636	687	632
14	642	625	641	657	639
15	638	655	637	652	677
16	628	646	656	681	652
17	647	638	646	671	678
18	621	644	633	674	650
19	633	637	630	667	661
20	628	610	653	668	623
Masse minimale	614	610	617	623	623
Masse maximale	648	655	656	687	687
Masse totale (mg)	12 724	12 644	12 746	13 223	13 186
Masse moyenne (mg)	636			655	

D'après les données du tableau, nous observons que :

- La masse moyenne des gélules F4, F5, F1 se situe dans l'intervalle [604.2 -667.8] et les gélules F2, F3 se situe dans l'intervalle [622,25-687,75]
- La masse minimale et maximale des gélules se trouve également dans les intervalles précédents

Les résultats obtenus montrent que les 20 gélules de chaque formulation respectent les exigences de la pharmacopée en termes de masse, cela garantit la qualité et l'homogénéité des gélules. On peut en conclure que les résultats sont conformes aux normes.

2.3. Test de désagrégation :

Critères d'acceptations :

Pour satisfaire à cet essai, les compléments alimentaires formulé à base d'oxyde de magnésium 300mg, vitamine B6 1 .4 mg et vitamine B9 0,2 mg sous forme de gélule doivent se déliter en moins de 15min.

Une fois la machine mise en marche, on observe l'absence de résidus durs, si aucun résidu dur n'est présent, le test est accepté.[1]

Le tableau suivant représente les résultats le temps de désagrégation de différents lots de capsules

Tableau 25 : Résultats du test de délitement

Formulation (gélules)	Temps de délitement
F1	4 min 05 s
F2	7 min 56 s
F3	10 min
F4	3 min 35 s
F5	6 min
Norme	≤ 15min

Les résultats du tableau nous ont permis de tracer l'histogramme ci-dessus :

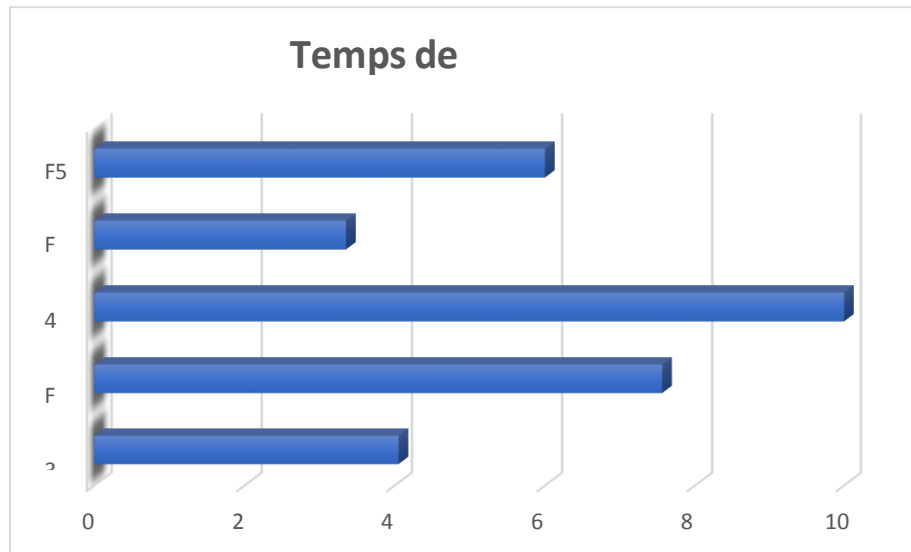


Figure 29 : Le temps de désagrégation de différents lots de capsules

D'après les résultats du test de désagrégation présentés dans (le tableau 25 et la figure 29), toutes les formulations respectent la norme de la pharmacopée qui impose un temps de désagrégation inférieure ou égal à 15 minutes. Cela signifie que les gélules de toutes les formulations sont capables de libérer le principe actif dans un délai acceptable.

Cependant, des différences de temps de désagrégation ont été observées entre les différentes formulations. En effet, Les formulations 1 et 4, ont un temps de désagrégation très court, par rapport aux formulations 2, 3, 5, dont le temps de désagrégation est sensiblement plus long.

La présence d'excipients insolubles dans l'eau est un facteur plausible expliquant les variations observées dans le DT. Ces excipients peuvent former une matrice qui retarde la pénétration de l'eau dans la gélule et la désagrégation subséquente.

3. Résultats de contrôle des comprimés :

3.1. Aspect :

L'observation visuelle des comprimés a montré que ce sont des comprimés ronds de couleur blanche inodore. Leur épaisseur est comprise entre [4,60-4,64]. (Voir la figure suivante).



Figure 30 : L'aspect des comprimés.

3.2. Uniformité de masse :

Le tableau suivant regroupe les différentes masses moyennes des cinq formulations des comprimés.

Tableau 26 : Les résultats d'uniformité de masse des comprimés

Cp N°	Masse (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	<u>530</u>	<u>590</u>	566	574	<u>591</u>
2	565	<u>591</u>	576	565	571
3	570	571	560	560	561
4	<u>592</u>	559	590	517	561
5	563	564	566	564	560
6	565	567	578	569	<u>530</u>
7	574	583	<u>592</u>	553	<u>594</u>
8	567	565	581	<u>589</u>	564
9	<u>522</u>	578	<u>531</u>	568	555
10	561	<u>528</u>	567	562	575
11	564	561	557	543	530
12	<u>589</u>	<u>531</u>	530	560	567
13	570	557	560	<u>522</u>	<u>513</u>
14	<u>524</u>	566	552	576	<u>588</u>
15	562	<u>510</u>	<u>596</u>	560	543
16	567	575	545	<u>599</u>	566
17	550	534	566	<u>520</u>	560
18	533	560	588	545	<u>598</u>
19	560	543	543	562	<u>592</u>
20	<u>519</u>	560	560	555	567
Norme de masse moyenne	560 ± 5%				

D'après les résultats du tableau on observe quelques comprimés qui s'écartent de l'intervalle [532 - 588] exigé par les normes. La masse de ces comprimés dépasse l'écart limite de 5% par rapport à la masse moyenne toléré, ce qui signifie que les résultats ne sont pas conformes.

3.3. La dureté :

Les résultats obtenus suite à l'essai de dureté sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 27 : Les résultats de l'essai de dureté pour les cinq formulations.

Cp N°	La dureté (N)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	138,8	139,6	120,7	97,8	95,0
2	143,7	140,0	117,5	71,6	85,0
3	122,2	145,6	127,9	83,4	80,0
4	146,4	136,6	134,0	79,0	70,3
5	132,3	148,5	140,2	90,9	70,9

La figure suivante illustre la dureté des différents lots des comprimés :

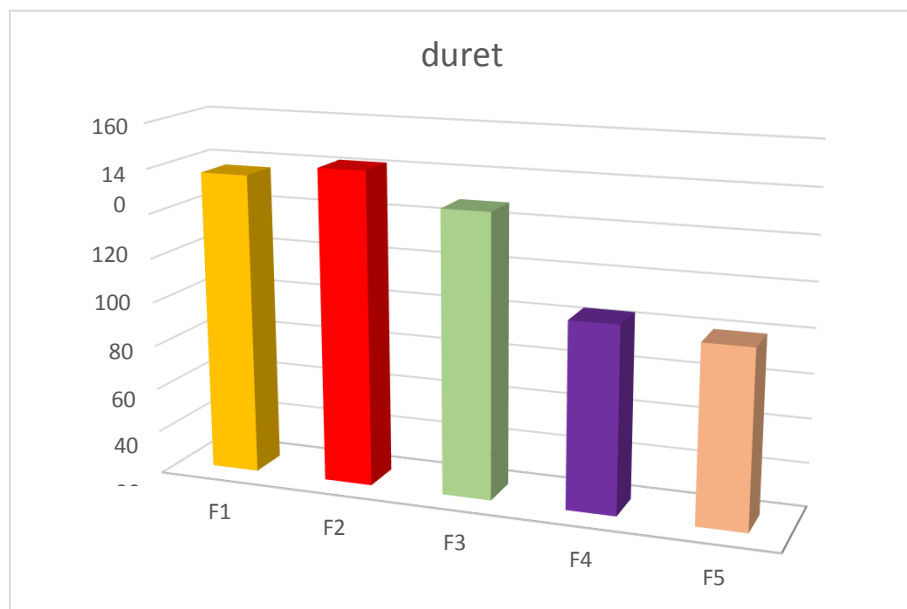


Figure 31 : Histogramme représentant le profil de la dureté des cinq formulations.

Les résultats du (tableau 27 et la figure 31) montrent que les comprimés des trois premières formulations sont très durs par rapport aux comprimés de la formulation quatre et cinq.

Les différences de dureté entre Ces formulations s'expliquent par les excipients utilisés (voir tableau 28)

Tableau 28 : Comparaison des formulations F1 à F5 en termes de leurs excipients et d'impact sur la dureté des comprimés

Différents lots des comprimés	Excipients utilisé	Impact sur la dureté
F1	Grande quantité de diluant par rapport aux autres formulations	Diluant est un agent de charge améliore la cohésion des particules, augmentant la dureté
F2	Liant 1 + diluant	Utilisation de liant + agent de charge augmente la dureté
F3	Liant 1 + diluant (les quantités diminues par rapport à la F2)	Augmentation de la dureté mais moins dure que F2)
F4	Quantité réduite de diluant par rapport à F1, F2, F3	Réduction de la quantité de diluant diminue la dureté
F5	Liant 2 + une quantité très réduite de diluant + alcool isopropylique	Malgré le liant 2 favorise la cohésion des particules et la dureté mais l'utilisation de l'alcool affectent la porosité et la densité, réduisant la dureté

D'après le tableau ci-dessous on constate que :

L'augmentation de la quantité de liants et d'agents de charge, favorise la cohésion des particules et augmente la dureté des comprimés donc F1 F2 F3 qui contiennent des quantités plus élevées de ces excipients.

Cette variation de dureté peut avoir des implications importantes sur les propriétés physiques des comprimés, telles que leur désagrégation, leur dissolution et leur friabilité.

Le comprimé plus dur se délitéra plus lentement ce qui peut retarder la libération du principe actif.

3.4. Test de Friabilité :

La friabilité est exprimée en termes de la perte de masse

Norme : selon la pharmacopée européenne 8ème la perte de masse doit être inférieure à 1% .[1]

On obtient les résultats après d'appliquer numérique de la formule suivante :

$$\text{Friabilité} = \frac{m_i - m_f}{m_i} * 100$$

Tableau 29 : Les résultats de l'essai de friabilité des cps de cinq formulations

	F1	F2	F3	F4	F5
mi (g)	5.609	5.696	5.707	5.621	5.617
mf(g)	5.594	5.681	5.679	5.606	5.602
Friabilité (%)	0.267	0.263	0.490	0.266	0.267

D'après les résultats du tableau et la figure 43, nous constatons que :

- La friabilité pour toutes les formulation (F1 à F5) est inférieure à 1%, ce qui signifie qu'elles respectent la norme requise.
- Les valeurs de friabilité varient légèrement, mais restent toutes bien en dessous de la limite de 1%.

Voici la figure montrant les résultats du test de friabilité pour les cinq formulations, chaque barre représente le pourcentage de friabilité pour une formulation spécifique

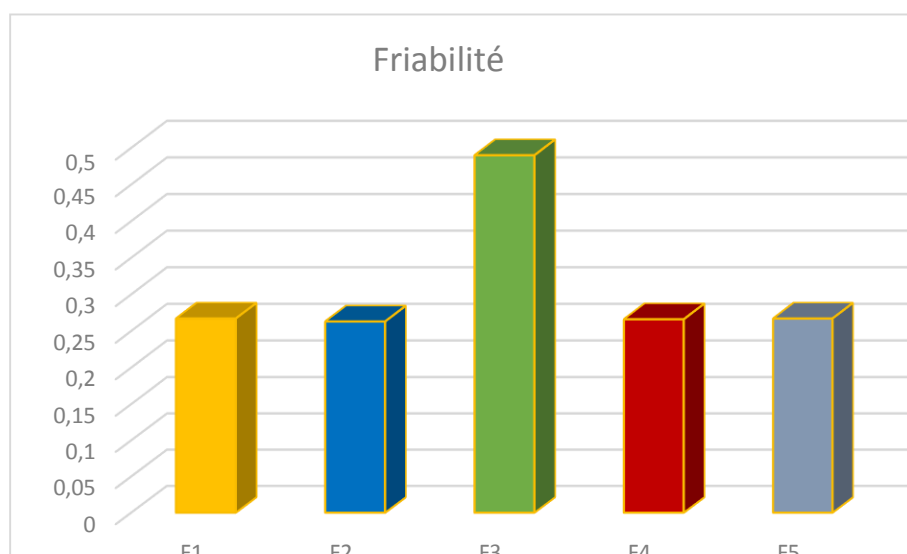


Figure 32 : Résultats de test de friabilité des cinq formulations

3.5. Le délitement :

Le tableau suivant montre les temps de délitement des comprimés pour chaque formulation (F1 à F5), ainsi que la norme de désagrégation qui est inférieure à 15 minutes.

Tableau 30 : Les résultats de test de désagrégation

Formulation (comprimés)	DT
F1	25min 15s
F2	18min 56s
F3	15 min 54 s
F4	5 s
F5	7 s
Norme	< 15 min

On se référant au tableau, on constate que le temps de désagrégation est acceptable pour les comprimés des formulations F4 et F5 contrairement aux comprimés des autres formulations qui présentent un temps de délitement plus élevé. En effet, le temps de désagrégation enregistré pour les formulations F1, F2 et F3 est supérieur aux normes acceptés par la pharmacopée européenne 8ème édition, qui exige des valeurs inférieures à 15 min.[1] (nécessitent une reformulation pour améliorer leurs temps de délitement)

Les formulations F4, F5 se délitent rapidement, en 5 et 7 secondes respectivement en raison de l'utilisation de quantités plus élevées de super désintégrant 2. En plus les comprimés sont moins durs.

En revanche, les autres formulations prennent plus de 15 minutes pour se désintégrer, malgré la présence de super désintégrant 1, car les comprimés sont plus durs en raison de la quantité plus élevée en agents de charge et liants par rapport aux F4 et F5.

Conclusion

Générale



Nous avons développé, au cours de notre travail, une nouvelle forme galénique sous forme de gélules et de comprimés pour un complément alimentaire à base de trois principes actifs : oxyde de magnésium, pyridoxine, et acide folique.

Pour cela, Nous avons préparé cinq lots afin de trouver la formulation idéale :

- La formulation T001 a été réalisée par mélange à sec, tandis que les formulations T002 T003 T004 ont été préparées par granulation humide avec de l'eau, et la formulation T005 utilisait de l'alcool dans le processus de granulation.

Après la préparation de poudre et des granulés selon le processus de fabrication défini, diverses analyses ont été effectuées. Les résultats des tests sur l'aspect, l'aptitude au tassement, et taux d'humidité, montrent que les produits obtenus sont conformes aux normes préconisées par la pharmacopée.

Toutefois, le cinquième lot, réalisé par granulation avec de l'alcool présente un écoulement faible, un taux d'humidité de 0% et des particules ayant un aspect fin car l'utilisation d'alcool rend le processus délicat en raison de son évaporation rapide.

Ensuite, nous avons procédé au remplissage des gélules et à la compression des comprimés, suivis de diverses analyses physico-technique : l'aspect, l'uniformité de masse et le test de désagrégation, les comprimés ont également été soumis à des tests de dureté, friabilité, l'épaisseur.

Les tests ont montré que la forme galénique sous forme de gélules est mieux adaptée à ce complément alimentaire, tandis que les Cps n'ont pas obtenu des résultats satisfaisants.

Nous avons choisi les gélules des lots T001 et T004 car elles ont un temps de désagrégation très court, ce qui favorise une libération rapide des PA dans l'organisme. Pour notre complément alimentaire, nous préférons le lot T001 (mélange à sec) car cette méthode est simple, nécessite moins d'excipients, de plus, nécessite moins d'équipement et prend moins de temps, contrairement à la granulation humide qui est plus coûteuse et prend plus de temps.

Enfin, le produit fini (gélule T001) sera ensuite transmis au département de recherche et développement analytique afin de développer et valider les méthodes de dosage de ce complément alimentaire, que ce soit par UV ou HPLC.

Références

bibliographiques



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **D. Mozaffarian, I. Rosenberg, et R. Uauy**, « History of modern nutrition science—implications for current research, dietary guidelines, and food policy ». *BMJ*, vol 361, p 2392, juin 2018.
- [2] **J. Valette**, « Les compléments alimentaires : définition, aspects réglementaires, cas pratiques », thèse de doctorat en Pharmacie, Univ de Limoges, 2015.
- [3] **Timotheé six**, « Analyse de la préparation physique, des habitudes hygiéno diététiques et de l'automédication », thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, univ Lille 2, 2012.
- [4] «Pharmalliance - Actif par principe» [consulter le : 24/05/2024] [«https://www.pharmalliance.dz/»](https://www.pharmalliance.dz/)
- [5] **S. Rabiai, B. A. Benyahia**, « Réglementation en vigueur des compléments alimentaires et des plantes médicinales en Algérie », thèse de doctorat en pharmacie, Univ du Blida1, 2018.
- [6] **I. Charai**, « Les compléments alimentaires : usage, mesusage et conseil de pharmacien », thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, univ Rabat, 2022.
- [7] **O.Baillet**, «quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine?», thèse de doctorat en pharmacie , univ Angers, 2012.
- [8] « Directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 mars2000 relative au rapprochement des législations des États membres concernant l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ainsi que la publicité faite à leur égard - Légifrance ».
- [9] « Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires - Légifrance ».
- [10] **J. Sikorska**, « L'oxyde de magnésium et ses utilisations industrielles » [consulter le :14/04/2024] « <https://foodcom.pl/fr/> »
- [11] **Robert B. Rucker, J. Zempleni, John W. Suttie, McCormick** « Handbook of vitamins », Fourth Edition, New York : CRC Press, Taylor et Francis, 2012.
- [12] « ICSC 0504 - OXYDE DE MAGNESIUM ». [Consulter le :17/04/2024] [« https://www.ilo.org/dyn/icsc »](https://www.ilo.org/dyn/icsc)
- [13] **J. GUILLAND, B. Lequeu** « L'encyclopédie des vitamines - Du nutriment au médicament », volume 3, Paris :Tec et Doc, Lavoisier et édition médicales internationales, 2009.
- [14] **Anne LEMMET**, « vitamine B6 d'intérêt et la mise au point d'Une méthode de dosage », thèse de doctorat en pharmacie, univ de Limoges1995.
- [15] **A. Preynat**, « Interaction acide folique-vitamine B12-méthionine : effets sur le métabolisme hépatique et la productivité des vaches laitières », thèse de doctorat (PhD) en sciences animales, univ Laval, 2009.

- [16] « Tout savoir sur la vitamine B9 », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [consulté le :17/04/2024] «[https://www.anses.fr/content/tout savoir sur la vitamine b9](https://www.anses.fr/content/tout_savoir_sur_la_vitamine_b9)»
- [17] **POIRIER Ysaura**, « acide folique et grossesse » thèse de doctorat en pharmacie, univ Angers, 2014.
- [18] **S. Haida, O. Bennani, M. Laghzaoui, et al** « acide folique (vitamine B9) et grossesse », Journal. Marocain des Sciences Médicales, vol 17, n° 3, 2010.
- [19] **A. Le Hir, Chaumeil JC, Brossad D**, pharmacie galénique Bonne pratique de fabrication des médicaments, 9ème édition, Masson, 2009.

- [20] **P. Wehrlé**, Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. Collection Études et diplômes en pharmacie. Maloine, 2007.
- [21] **M. Raynaud**, « Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliquée aux formes solides orales », thèse de doctorat en pharmacie univ, Lille 2018.
- [22] **B.E. Jones** the filling of poxders into two-piece hard capsules Int.J.pharma , vol 227, N°1-2, p 5-26, 2001
- [23] **J.F.Ivernois** ,pharmacie galénique , contrôle biopharmaceutique des formes orales solides 2007 .
- [24] « Administration des médicaments -médicaments », Manuels MSD pour le grand public. Consulter le [27/04/2024] [«https://dumas.ccsd.cnrs.fr»](https://dumas.ccsd.cnrs.fr)
- [25] **R. C. Rowe, P. J. Sheskey, et M. E. Quinn**, Handbook of pharmaceutical excipients, 6th ed. London : Pharmaceutical press, 2009.
- [26] **S. Niazi**, Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations. BocaRaton : CRC Press, 2004.
- [27] **J.-M. Aiache, S. Aiache, et R. Renoux**, Initiation à la connaissance du médicament, vol 5, Masson, 2001.
- [28] **O. Allo, P. Blanc, Dalmassom**, Pharmacie galénique 2^{ème} édition, porphyre, 2013
- [29] « La Pharmacopée française », ANSM. Bonne pratique de préparation www.ansm.santé.fr.
- [30] **G.clémentine**, « Validation d'une méthode de fabrication de gélules », thèse de doctorat en pharmacie, univ Claude Bernard Lyon, 2014.
- [31] **C. Abelli**, « Générique humanitaires, intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules », thèse de doctorat en pharmacie, univ de Clermont I, 1996.
- [32] Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition.
- [33] **VO Myriam** « les comprimé, une forme d'avenir », thèse de doctorat en pharmacie, univ de Lorraine, 2015.
- [34] **A.-L. Bouillon-Camara**, « Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse », Thèse de doctorat en Génie des procédés, univ de Vandœuvre-lès-Nancy, INPL, 2005.
- [35] **A.D.Salman, M.J.Hounslow, J.P.K.Seville** « Handbook of Powder Technology/ Granulation». Elsevier, vol 11, p 3-1390, 2007.
- [36] **Y. Boudiaf**, « Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide », thèse de doctorat en pharmacie, UHP, Université Henri Poincaré Nancy 1, 2009.

- [37] **P. Arnaud**, Le broyage des comprimés, l'ouverture des capsules, quelles responsabilités, le pharmacien hospitalier et clinicien .2015.
- [38] **A. Edme Bourgoïn** « Traité de pharmacie galénique », monographie imprimée, volume 1, paris : A. Delahaye et E. Lecrosnier, 1880.
- [39] **R.Agarwal, Y.Naveen** «pharmaceutical processing – A Review on wet granulation technology». Internationnal journal of pharmaceutical frontier research (IJPFR), vol 1, p 65-83, 2011.

Annexes



Gélulier semi-automatique



Machine rotative



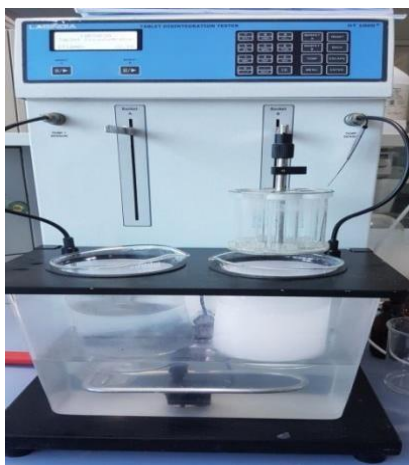
Voluménomètre



Dessiccateur



Balance de précision



Appareil à désagrégation



Duromètre



Friabilimètre



Pied à coulisse

Résumé :

Cette étude vise à développer un nouveau complément alimentaire contenant de l'oxyde de magnésium, de la pyridoxine et de l'Acid folique. Pour identifier la formule optimale, cinq lots seront préparés, ces lots varieront par le processus de fabrication et par les excipients utilisés. La compression et la mise en gélules seront effectuée pour les cinq formulations. Suivie d'un contrôle pharmaco-technique afin de déterminer la forme galénique la plus appropriée pour ce CA. Parmi les cinq formulations, le lot préparé par mélange à sec est préféré car il est plus simple, nécessite moins d'excipients, de plus, nécessite moins d'équipement et prend moins de temps, contrairement à la granulation humide qui est plus coûteuse et prend plus de temps.

Les résultats de tests ont montré que la forme galénique sous forme de gélules est mieux adaptée à ce complément alimentaire, tandis que les comprimés n'ont pas obtenu des résultats satisfaisants.

Mots clés : Complément alimentaire, oxyde de magnésium, pyridoxine, Acid folique, contrôle pharmaco-technique, forme galénique.

Abstract :

This study is aimed at developing a new dietary supplement containing magnesium oxide, pyridoxine, and folic Acid. To determine the optimal formulation, five batches will be prepared, varying in the manufacturing process and excipients used. Compression and encapsulation will be performed for all five formulations, followed by pharmaco-technical assessment to identify the most suitable dosage form for this supplement. Among the five formulations, the batch prepared through dry mixing is preferred due to its simplicity, reduced requirement for excipients, minimal equipment needs, and shorter processing time compared to wet granulation, which is more expensive and time consuming. Test results have indicated that the capsule galenic form is better suited for this dietary supplement, while tablets did not achieve satisfactory outcomes.

Key words : Dietary supplement, Magnesium oxide, pyridoxine, folic Acid, pharmaco-technical control, Galenic form.