

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de -Blida 1-

UNIVERSITE SAAD DAHLAB
-BLIDA 1-



Faculté De Médecine EL mahdi Si Ahmed

Département De Pharmacie

Mémoire de fin d'étude



Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

**FORMULATION D'UN VEHICULE POUR PREPARATION
EXTEMPORANEE DE SUSPENSION PHARMACEUTIQUE A USAGE
PEDIATRIQUE**

Présentée par :

BENTOUATI Karima

BENHAMLAOUI Abd El raouf

Encadrée par :

Pr. BENAZIZ.O

Professeur en pharmacie galénique

Le jury :

Présidente : Pr. AYACHLN

Professeur en pharmacie galénique

Examinatrice : Pr. BENGUERGOURA.H

Professeur en chimie analytique

Remerciement

« Nous remercions Allah le tout puissant de nous ouvrir les portes du savoir, de nous avoir aidé dans les moments difficiles, et de nous avoir permis d'être ce que nous sommes devenus. »

Au terme de ce travail, nous saisissons cette occasion pour exprimer nos vifs remerciements à toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Nous voudrions tout d'abord remercier notre promotrice **Pr. BENAZIZ.O** qui nous a accompagnées et guidées avec patience tout au long de la réalisation de ce travail. On vous remercie pour votre enseignement précis, vos encouragements et surtout votre disponibilité. Veuillez trouver ici notre grand respect et entière reconnaissance.

On tient à remercier également **Pr. AYACHI.N**, présidente de jury, et les membres du jury pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner notre travail. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

On remercie **Pr.BENGUERGOURA.H** notre aimable professeur de chimie analytique pour son soutien et son accueil toujours chaleureux ainsi que pour son aide précieuse. Veuillez trouver dans ces lignes notre sincère gratitude.

Nous remercions également **Dr.BOUCHACHIA.H** maitre-assistant en chimie analytique pour sa disponibilité et son aide à l'avancement de ce travail.

On remercie du fond du cœur **Dr.DJENADI.L** résidente en pharmacie galénique pour sa gentillesse, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

On tient à remercier aussi **Mme. NAIMI.S** pharmacienne d'officine et **Mr.REBHL.R**, merci pour toute l'aide que vous avez su nous apporter tout au long de la réalisation de ce travail et de nous avoir accueilli à bras ouvert dans votre officine. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Nos remerciements vont également à toute l'équipe du Centre de Recherche et de développement (CRD) du groupe SAIDAL pour l'accueil qu'ils nous ont réservé, pour leur aide, ainsi que pour la richesse de leurs réflexions qui a contribué au mûrissement de ce travail.

On remercie spécialement **Dr.ABDOUN. Y** pour sa disponibilité et son aide précieux à la finalisation de ce travail.

On remercie enfin toute personne ayant contribué de près ou de loin dans le but de finaliser ce travail.

Dédicace

J'aimerais dédier ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

À celle qui m'a appris, m'a supporté et m'a dirigé vers la gloire, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui **Ma mère Amel.**

A celui qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour les sacrifices que tu as fait pour mon instruction et mon bien être..... **Mon père Redha.**

A mes sœurs : **Farah, Sarah et Meriem**, pour tout l'amour que vous portez pour moi.

A ma meilleure amie **Nihel**, mon âme sœur et ma confidente. Pour tout ce que tu as fait pour moi toute ses années, merci d'être là pour moi dans les moments les plus durs.

A celui qui ne cesse de m'encourager, de me conseiller et de me pousser vers l'avant.....à toi **Anis**. Merci pour ta confiance et ton soutien inestimable.

A mon binôme **Raouf** et à toute sa famille, pour ton soutien moral, ta patience, ta compréhension et ton engagement tout au long de ce projet.

A tous mes amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche, merci pour tous ces moments partagés depuis quelques années.

Et à tous ceux qui me sont chers.

Karima

Dédicace

Avec L'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail a ceux qui, quels que soient les termes employés, je n'arrivais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A la femme qui m'a toujours soutenu et encouragé, qui n'as jamais dit non à mes exigences, a celle qui me comprend sans dire un mot, mon trésor, ma mère **LEILA ARAB**.

A l'homme, mon héros, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect mon cher père **LAHCEN**.

A mes très chère sœurs **HAFSSA, KHADIDJA, SARA ET IMANE**, pour leur amour inconditionnel dans le bien et le mal, celles qui n'ont pas cessée de me conseiller, de m'encourager, me soutenir, me guider et diriger vers la gloire tout au long de mes études, sans vous je ne serais pas là aujourd'hui, ainsi que ma belle-sœur **HAFSSA**.

A mes frère **ZAKARIA** et **MOHAMED**, mes sources d'inspiration, mes piliers, pour votre encouragement, soutien morale et votre grand amour qui me pousse toujours d'être la meilleure version de moi.

A mes petits amoureux, mes neveux, la lumière de ma vie, ma source du bonheur, je vous aime du fond du cœur, que dieu vous garde pour nous et pour vos parent, **ABDALLAH, ISLEM, MOUAAD, WALID, TAIM ET AMIR, ADEM, WASSIM, RIHAM, YAHIA, ALAA ET KHALIL**.

A mes beaux-frères, qui m'ont toujours considéré comme leur fils, pour leur amour et leur encouragement, **TAHER, MOHAMED, ABDELKADER ET AMER**.

Pour votre fidélité, encouragement, amour, votre amitié m'as toujours apporté que du bonheur et de positivité, a vous mes AMIS, **ABDOU, GHANIA, KARIM, ILYES, ASMAA, ABDULLAH ET NIHAL, YASMINE**.

A mon binôme **KARIMA**, pour ta présence durant ces six longues années d'études, merci pour ta patience et pour tous ces moments partagés depuis quelques années.

A tous mes amis et collègue qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche, **ABDENOUR, SALAH, MAISSA ET IBTISSAM**.

RAOUF

Table des figures

Figure 1: Medibottle®, dispositif d'administration d'une forme pharmaceutique liquide avec un biberon (Savi Baby, USA) (16)	19
Figure 2: Seringue orale avec bague de serrage (16)	20
Figure 3: Tétine avec réservoir dispensateur d'une forme pharmaceutique liquide (avec et sans piston) (16)	20
Figure 4: Schéma de fabrication d'une préparation magistrale (3).....	21
Figure 5: Hydrocortisone Roussel 10 mg	46
Figure 6: Balance de précision METTLER TOLEDO MS	53
Figure 7 : Agitateur a barreau magnétique IDL MSH 20A.....	53
Figure 8 : Agitateur à helices YELLOW LINE OST 20 DIGITAL.....	53
Figure 9 : Plaque chauffante RTC basic KIKA-WERK.....	54
Figure 10 : Procédé général de fabrication du véhicule pour suspension.....	56
Figure 11 : Broyage des comprimés pour la mise en suspension	59
Figure 12: Etapes de reconstitution du véhicule.....	60
Figure 13: pH mètre METTLER TOLEDO SevenMulti.....	60
Figure 14 : Rhéomètre Anton Paar/Julabo F12	61
Figure 15: Wescor vapor osmometer VAPRO (model 5520)	61
Figure 16 : Test de sédimentation et de remise en suspension.....	62
Figure 17: Appareil HPLC WATERS associé à un logiciel EMPOXER 3 SOFTWARE. 62	
Figure 18: Echelle visuelle hédonique d'évaluation.....	65
Figure 19: Profil rhéologique de l'essai n°1.....	68
Figure 20: Profil rhéologique de l'essai n°2.....	68
Figure 21: Profil rhéologique de l'essai n°3.....	68
Figure 22: Histogramme représentant les résultats obtenus (fréquence %) chez les enfants	70
Figure 23: Histogramme représentant les résultats obtenus (fréquence %) chez les volontaires adultes.....	71

Figure 24: Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 sans arôme	72
Figure 25: Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 avec	73
Figure 26: Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 avec arôme banane.....	74
Figure 27: Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 2	74
Figure 28: Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 3	75
Figure 29: Chromatogramme de la phase mobile.....	76
Figure 30: chromatogramme de la phase de dilution.....	76
Figure 31: Chromatogramme de l'étalon Hydrocortisone acétate	76
Figure 32: Chromatogramme du véhicule N1 non reconstituée	77
Figure 33: Chromatogramme du véhicule N1 reconstituée	77
Figure 34: Chromatogramme du véhicule N2 non reconstitué.....	78
Figure 35: Chromatogramme du véhicule N2 reconstituée	78
Figure 36: Chromatogramme du véhicule N3 non reconstituée	79
Figure 37: Chromatogramme du véhicule N3 reconstituée	80

Tables des tableaux

Tableau 1: Modification des facteurs impliqués dans l'étape d'absorption chez l'enfant (6);	7
Tableau 2: Adaptation des formes pharmaceutiques en fonction de l'âge. (14).....	14
Tableau 3: Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale en pédiatrie. (15)	15
Tableau 4: Dispositifs d'administration médicaux utilisés dans la population pédiatrique. (16)	17
Tableau 5: Divers composants utilisés dans la formulation de la suspension (45)	34
Tableau 6: Les principaux avantages et inconvénients des véhicules prêt à l'emploi (3) .	37
Tableau 7: Comparaison des principales caractéristiques des véhicules de formulation extemporanée commercialisé en France. (3).....	38
Tableau 8: Caractérisation de produit commercialisé "Hydrocortisone Roussel 10 mg" ..	45
Tableau 9: Caractéristique physico-chimiques de l'hydrocortisone acétate (47)	46
Tableau 10 : Propriétés physico-chimiques des excipients. (48)	47
Tableau 11: Matériels utilisés pour le contrôle	54
Tableau 12: Formules qualitatives et quantitatives utilisées pour la préparation de la suspension	55
Tableau 13: Formules qualitative et quantitative de l'essai n°1	56
Tableau 14: Formule qualitative et quantitative de l'essai n°2.....	57
Tableau 15: Formule qualitative et quantitative de l'essai n°3.....	58
Tableau 16: Mesure du pH des 3 véhicules reconstituées.....	67
Tableau 17: Mesure du pH des 3 véhicules non reconstituées.....	67
Tableau 18: Viscosités initiales des véhicules préparés.....	67
Tableau 19: Mesure de l'osmolalité des 3véhicules	69
Tableau 20: Tableau récapitulatif présentant les résultats du test de palatabilité effectué sur les enfants.....	69
Tableau 21: Tableau récapitulatif présentant les résultats du test de palatabilité effectué sur les adultes	71
Tableau 22: Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 sans arôme	72

Tableau 23: Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1	72
Tableau 24: Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 gout fraise	73
Tableau 25 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 2	74
Tableau 26: Tableau récapitulatifs des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 2	75
Tableau 27 : Résultats du dosage de l'étalon.....	76
Tableau 28 : résultats de dosage de formule N1 non reconstituée	77
Tableau 29: Résultats du dosage de la formule N1 reconstituée.....	77
Tableau 30 : résultat du dosage de la formule 2 non reconstituée	78
Tableau 31: résultat du dosage de la formule N2 reconstituée	79
Tableau 32: résultat du dosage de la formule N3 non reconstituée	79
Tableau 33 : résultat du dosage de la formule N3 reconstituée.....	80

Liste des abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et élimination.

AMM : Autorisation de mise en marché.

BHE: barrière hématoencéphalique.

BPCA: Best Pharmaceutical for Children Act.

CE: Commission Européenne

EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

EudraPharm: European Union Drug Regulating Authorities Pharmaceutical Database

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and drug administration.

FDAMA: Food Drug and Administration Modernization Act

HEC: Hydroxyéthylcellulose

HPLC: High Performance Liquid Chromatography - Chromatographie liquide haute
Performance

HPMC: Hydroxypropylméthylcellulose

HUG : Hôpitaux universitaires de Genève

ICH : International Conference on Harmonisation.

IPA : Ingrediennt pharmaceutique actif.

PA : Principe actif.

PDCO : Comité européen pédiatrique.

PIP: Plan d'investigation pédiatrique.

PREA: Pediatric Reseach Equity Act.

PUMA: Paediatric Use Marketing Autorisation.

USP: United States Pharmacopeia.

Vd : Volume de distribution

Table des matières

Introduction générale.....	1
Partie théorique.....	4
Chapitre I : Médication chez l'enfant.....	5
I Administration des médicaments par voie orale en pédiatrie.....	6
II Pharmacocinétique en pédiatrie.....	6
II.1 Phases de croissance de l'enfant	6
II.2 Paramètres pharmacocinétiques	7
II.3 Différences physiologiques entre la population pédiatrique et adulte	8
III Formulations pédiatriques	9
III.1 Intérêts.....	10
III.2 Formulation pédiatrique idéale	10
III.3 Facteurs influençant le choix de la voie d'administration	11
III.4 Voie orale : intérêts et inconvénients	12
IV Choix de la forme galénique	12
IV.1 Adaptation à l'âge de l'enfant.....	13
IV.2 Formes orales liquides en pédiatrie.....	14
IV.3 . Acceptabilité	17
IV.4 Les dispositifs médicaux d'administration par voie orale	17
IV.4.1 Des avancées : les nouveaux dispositifs d'administration	19
IV.5 Importance de la palatabilité	20
V Pratiques et recommandations en pédiatrie	21
VI Cadre réglementaire des médicaments en pédiatrie	22
VI.1 Réglementation relative aux médicaments pédiatriques	22
Chapitre II : Les suspensions pharmaceutiques.....	25

I	Généralité sur les suspensions	26
I.1	Définition	26
I.2	Caractéristiques des suspensions	27
I.3	Stabilité des suspensions.....	27
I.3.1	Facteurs intervenants dans la stabilité des suspensions.....	29
I.3.1.1	Taille des particules	29
I.3.1.2	Sédimentation	29
I.3.1.2.1	Facteurs affectant la sédimentation.....	30
I.4	Mouillage et mouillabilité.....	31
I.5	Croissance des cristaux	31
I.6	La rhéologie des suspensions.....	32
I.6.1	Facteurs affectant la rhéologie des suspensions	32
I.7	Formulation de suspensions pharmaceutiques.....	32
I.7.1	Méthodes de formulation des suspensions	33
I.7.1.1	Méthode de MARTIN.....	33
I.7.1.2	Méthode de SAMYN	33
I.8	L'utilisation d'un véhicule structuré	34
I.9	Les excipients couramment utilisés dans les suspensions	35
I.10	Le contrôle des suspensions pharmaceutiques.....	36
II	Véhicules prêts à l'emploi comme vecteur d'harmonisation	37
II.1	Véhicules commercialisés.....	37
II.2	Caractérisation physicochimique	40
II.3	Conditionnement.....	41
	PARTIE EXPERIMENTALE.....	43
	MATERIELS ET METHODES	45
I	Matériel	46

I.1	Matières premières	46
I.1.1	Principe actif : Hydrocortisone	46
I.1.2	Excipients	47
I.1.3	Agents épaississants	50
I.1.4	Solvants	51
I.1.5	Tampons /Anti-oxydants	51
I.1.6	Edulcorants	51
I.1.7	Arôme	53
I.1.8	Conservateurs	53
I.2	Matériels utilisés pour la préparation du véhicule	54
I.3	Matériel de contrôle	55
I.4	Petits matériels	55
II	Méthode.....	56
II.1	Formulation.....	56
II.2	Procédés de fabrication	57
II.2.1	Préparation des véhicules	57
II.2.1.1	Essai n° 1	57
II.2.1.2	Essai n° 2	58
II.2.1.3	Essai n° 3	59
II.3	Préparation de la suspension d'hydrocortisone 1mg/ml	60
II.4	Caractérisation physico-chimique des véhicules	61
II.4.1	Mesure du Ph	61
II.4.2	Mesure de viscosité	62
II.4.3	Mesure de l'osmolalité	62
II.4.4	Test de sédimentation et de remise en suspension	62
II.4.5	Dosage du principe actif	63.
II.4.6	Etude de platabilité.....	65

RESULTATS	67
I Résultats des tests effectués sur les véhicules :	6768
I.1 Mesure de pH.....	68
I.2 Etude rhéologique	68
I.3 Mesure de l'osmolalité.....	69
I.4 Test de sédimentation et de la remise en suspension du sédiment.....	70
I.5 Etude de platabilité.....	70
I.6 Dosage des véhicules.....	76
Discussion	82
Conclusion	88

Introduction

générale

Le développement des médicaments à usage pédiatrique est très complexe de par leur formulation galénique particulière, la multiplicité des doses à préparer ou encore la difficulté de pouvoir réaliser des essais cliniques chez l'enfant. Pour un industriel, le développement d'un médicament pédiatrique se heurte aux difficultés éthiques de mise en place des études, auxquelles s'ajoutent des problèmes de faible rentabilité économique. (1)

L'utilisation en pédiatrie d'un médicament insuffisamment étudié n'est pas éthique et peut présenter un risque potentiel d'inefficacité ou de toxicité. Il n'est cependant pas non plus éthique de priver les enfants d'un accès aux innovations thérapeutiques. La prescription en pédiatrie se fait parfois hors AMM à défaut d'études cliniques dans ce domaine. (2)

Les enfants font partie d'une population fragile, aux besoins spécifiques, et sont considérés comme des patients à risque. Longtemps considérés comme des « adultes miniatures », ils se sont vus mis de côté lors du développement de médicaments. Cette constatation leur a d'ailleurs valu le surnom d'« orphelins de la thérapeutique ».

Il faut tenir compte que la variabilité inter et intra-individuelle existe chez l'enfant, notamment du fait du développement en continu, de la pharmacogénétique, des pathologies associées et des coadministrations médicamenteuses. (2)

Lorsqu' absolument aucune posologie n'est disponible et que la balance bénéfice/risque semble tout de même en faveur d'une utilisation chez l'enfant, il est possible d'extrapoler la dose pédiatrique à partir de la dose adulte (2) . L'adaptation de la posologie s'effectue de façon empirique par division de la dose préconisée pour l'adulte et l'administration est parfois permise chez l'enfant en agissant par exemple sur la forme par écrasement d'un comprimé ou ouverture d'une gélule.

Bien que les préparations magistrales de gélules comblerent en partie le manque de spécialités disponibles en pédiatrie, l'ouverture des gélules et leur "dissolution" dans un véhicule souvent inadapté (jus, lait, yaourt..etc.) ne permettent pas une bonne maîtrise de la dose à administrer et peuvent générer des erreurs dans le traitement de l'enfant ceci associé à des problèmes de goût plus ou moins bien acceptés mais aussi de solubilisation du principe actif et donc de dose réellement administrée.

En outre, en pédiatrie, l'évolution rapide du poids oblige à des adaptations régulières de posologies, ce qui oblige les pharmaciens à préparer de nombreuses séries de gélules pour un même enfant.

Le développement d'une forme orale liquide se voit donc nécessaire car elle facilite ces adaptations, et permet d'améliorer la qualité et la sécurité de la préparation et de l'administration du principe actif.

L'objectif de notre travail est de développer un véhicule de suspension pour adaptation de posologie dans lequel sera dispersé un principe actif (PA), répondant aux exigences sanitaires spécifiques à la population pédiatrique, en s'inspirant des véhicules commercialisés sur le marché européen.

Pour ce faire, notre travail s'articule sur deux parties ;

- ✓ Une partie théorique divisée en deux chapitres :
 - Dans le 1er chapitre nous abordons la nécessité d'adaptation de posologie chez l'enfant par une étude bibliographique sur les différences physiologiques et pharmacocinétiques chez l'enfant et des initiatives réglementaires internationales dans le cadre d'administration des médicaments en pédiatrie.
 - Le 2ème chapitre porte sur les suspensions pharmaceutiques dans lequel nous abordons les principes généraux des suspensions du point de vue théorique ainsi que les considérations relatives à la stabilité et la formulation d'une suspension pharmaceutique
- ✓ Une partie expérimentale constituée de deux chapitres :
 - Matériel et méthodes, où nous y trouverons les moyens utilisés en termes de matières premières et d'équipement de préparation.
 - Un chapitre résultats et discussions, dans lequel seront discutés les résultats obtenus.

Partie théorique

Chapitre I

Médication chez l'enfant

I Administration des médicaments par voie orale en pédiatrie

L'administration des médicaments par voie orale en pédiatrie est une pratique qui nécessite de prendre en compte les spécificités de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie, du choix de la forme galénique adaptée à l'administration en passant par la prescription. (3)

II Pharmacocinétique en pédiatrie

L'enfant est un organisme en développement, loin d'être simplement un « modèle réduit » de l'adulte, son métabolisme évolue considérablement durant les premières années de vie. Ces transformations physiologiques au cours de la croissance modifient les paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique de la molécule active.

Les posologies utilisées en pédiatrie se basent tantôt sur le poids, sur l'âge ou sur la surface corporelle. (3)

II.1 Phases de croissance de l'enfant

Des facteurs anatomiques et physiologiques déterminent le profil pharmacocinétique d'un PA, pouvant influencer sa concentration dans le sang ou les tissus, au sein de la population pédiatrique. Afin d'assurer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement chez l'enfant, les professionnels de santé ont besoin d'être informés des changements survenant au cours de cette période de la vie. (4)

Pour ces raisons, la population pédiatrique est divisée en plusieurs classes d'âge. Cette classification est communiquée dans l'ICH Topic E11 (5):

- ✓ Les prématurés < 37 semaines de gestation
- ✓ Période dite du nouveau-né : 0-28 jours
- ✓ Période dite du nourrisson : >28 jours à 23 mois
- ✓ Période de la 1ère enfance : de 2 à 5 ans
- ✓ Période de la 2ème enfance : de 6 à 11 ans
- ✓ Adolescence : entre 12 et 18 ans

Cette division en sous-populations est basée sur les changements biologiques tels que la capacité de métabolisation, la maturation des organes, la clairance d'un PA...

Les données collectées chez les adultes ne peuvent pas être si facilement appliquées aux enfants qui ne sont pas des adultes miniatures, les aspects cognitif et psychologique liés à l'âge

de l'enfant devront aussi être pris en compte notamment lors du choix de la forme galénique et de la voie d'administration d'un médicament.

II.2 Paramètres pharmacocinétiques

Après administration du médicament, l'étude pharmacocinétique correspond à l'évaluation dans le temps, de la concentration en principe actif (PA) ou en métabolites, dans le sang ou les tissus. Quatre étapes sont décrites au cours de cette étude : l'absorption de la molécule active, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination (ADME). (4)

A. Absorption

L'absorption gastro-intestinale est conditionnée par différents facteurs tels que la mobilité gastro-intestinale, le pH gastrique, l'état de maturation de la muqueuse intestinale, la présence de nourriture, etc., qui évoluent de façon différente avec l'âge.

Tableau 1: Modification des facteurs impliqués dans l'étape d'absorption chez l'enfant (6)

Facteur	Modifications
pH gastrique	Hypochlorhydrie relative pendant les 10 – 15 premiers jours Valeur adulte atteinte vers l'âge de 2 ans
Vitesse de vidange gastrique	Ralentissement lors des 6 premiers mois Valeur adulte atteinte vers 6 – 8 mois
Vitesse d'absorption intestinale	Ralentissement
Péristaltisme intestinal	Ralentissement
Fonction biliaire	Réduction de la vitesse de synthèse et du volume du pool des acides biliaires
Colonisation bactérienne et l'intestin	Variable

B. Distribution

Suite à son absorption dans la circulation sanguine générale, le médicament est distribué à travers les différents liquides et tissus de l'organisme. La distribution est fonction de la liaison du PA aux protéines, de la dimension des différents compartiments de l'organisme, du débit sanguin. Ces facteurs peuvent à leur tour affecter l'efficacité et la durée d'action du PA. Le paramètre choisi pour quantifier ce phénomène est le volume de distribution (Vd). (4)

C. Métabolisme

Le métabolisme d'un PA correspond à sa transformation par une réaction enzymatique en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs. Le principal site de métabolisme reste le foie. Mais il peut avoir lieu dans d'autres organes comme l'intestin. Certaines voies métaboliques sont matures dès la naissance, d'autres sont plus importantes ou diminuées par rapport à l'adulte.

Le fait que certaines réactions métaboliques soient matures au fur et à mesure explique que le métabolisme se fasse selon des voies préférentielles selon l'âge. La variabilité interindividuelle est très importante et dépend du développement physique et de la génétique, mais aussi de l'exposition à des inducteurs enzymatiques xénobiotiques in utero auxquels la mère a été exposée ou pendant les premiers jours de vie extra-utérine (6).

D. Elimination

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination des médicaments et de leurs métabolites.

À la naissance, la fonction rénale est réduite dans son ensemble. Le rein est anatomiquement et fonctionnellement immature. La fonction glomérulaire est plus avancée que la fonction tubulaire, et ce déséquilibre persiste jusqu'au sixième mois. Le développement de la fonction rénale dépend de l'âge gestationnel ainsi que des changements hémodynamiques séquentiels intervenant dans les premiers jours de vie. (6)

En conclusion, l'immaturation de l'excrétion rénale chez l'enfant peut entraîner, pour les PA éliminés à ce niveau, une inefficacité d'élimination et une prolongation de leur demi-vie dans l'organisme (7)

II.3 Différences physiologiques entre la population pédiatrique et adulte

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. L'immaturation organique et métabolique fait que les données cinétiques de l'adulte ne sont pas toujours superposables à l'enfant. De nombreuses

voies d'administration des médicaments sont utilisées chez l'enfant ; Cependant certaines plus que d'autres, comme la voie orale, seront davantage sujettes aux variations physiologiques avec l'âge, ce qui entraîne des modifications de la biodisponibilité des médicaments.

Pour ce qui est de l'absorption, la première différence se situe au niveau de l'estomac. À la naissance, le pH gastrique est pratiquement neutre (6-8), il passe à pH 3 vers 48 heures de vie et revient à la neutralité pendant 10 à 30 jours. Une acidité gastrique similaire à celle de l'adulte est trouvée vers l'âge de 2-3 ans. La vidange gastrique est plus lente de la naissance (demi-vie de 90 minutes) jusqu'à 6 à 8 mois de vie que chez l'adulte (demi-vie de 60 minutes). Globalement, l'ensemble des fonctions digestives comme la motricité, la production de sels biliaires, l'effet de premier passage hépatique sont réduits chez le nouveau-né ; le microbiote intestinal demeure incomplet. Ceci se traduit en termes de biodisponibilité des médicaments par une diminution d'absorption des acides faibles et des médicaments lipophiles ainsi qu'une augmentation de l'absorption des molécules instables en milieu acide. (3)

Une fois absorbé, le médicament est distribué à travers le corps en fonction de ses propriétés physicochimiques. À la naissance, la barrière hématoencéphalique (BHE) n'est toujours pas totalement mature et les médicaments peuvent accéder au système nerveux central causant une possible toxicité. (8)

Les taux de protéines de liaison plasmatiques sont plus faibles chez le nouveau-né et augmentent progressivement avec l'âge pour atteindre les valeurs de l'adulte vers un an. Il en résulte une augmentation de la fraction libre du médicament.

Le flux sanguin et les enzymes du foie métabolisant les médicaments avant leur distribution sont réduits chez les enfants, ce qui réduit la clairance hépatique. La maturation des systèmes métaboliques est généralement atteinte à l'âge de 6 mois.

Les médicaments métabolisés ou inchangés sont ensuite excrétés par les reins sous forme d'urine. La maturation de la fonction rénale commence pendant l'organogenèse fœtale et s'achève dans la petite enfance ; La fonction glomérulaire est plus avancée que la fonction tubulaire, et ce déséquilibre persiste jusqu'au sixième mois, la maturation complète des fonctions glomérulaire et tubulaire n'est achevée qu'à l'âge de 6 –8 mois. (9)

Puisque la croissance et le développement constant d'un enfant ajoute une variabilité supplémentaire à toutes les différences citées ci-dessus, il est davantage nécessaire d'adapter la posologie chez l'enfant et de lui garantir un traitement personnalisé.

III Formulations pédiatriques

Lorsqu'un médicament est prescrit à un nourrisson ou à un enfant et qu'une formulation pédiatrique appropriée n'est pas disponible sur le marché, il faut manipuler soit une dose adulte, soit le principe actif sous forme de poudre en vrac pour créer le produit final. La préparation compte de multiples étapes et calculs qui engendrent des risques accrus en matière de stabilité, d'efficacité thérapeutique et de sécurité du médicament (10).

Le véritable défi pour les pharmaciens vient du fait que les informations disponibles sur l'acceptabilité, la tolérance et la sécurité des excipients employés en fonction de l'âge sont encore très limitées.

III.1 Intérêts

L'atout majeur de la préparation magistrale destiné à l'enfant est de permettre la personnalisation du traitement. Cette notion de « traitement sur-mesure » élargit grandement les potentialités de l'offre thérapeutique en pédiatrie. Des dosages précis, adaptés à l'âge et au poids des patients sont réalisables ; les dosages peuvent être réévalués et adaptés à l'augmentation du poids de l'enfant ou à l'évolution de leur pathologie.

Cette préparation pédiatrique permet également de prendre en charge les pathologies rares dépourvue d'offre thérapeutique sur le marché et d'avoir recours à des principes actifs réservés à l'adulte (ne bénéficiant pas d'AMM en pédiatrie).

III.2 Formulation pédiatrique idéale

L'Agence européenne du médicament a présenté en 2005 les caractéristiques idéales d'une formulation pédiatrique : (11)

- Fréquence de prise minimale.
- Forme adaptée à tous les âges de la sous-population pédiatrique.
- Impact minimal sur le quotidien.
- Minimum d'excipients possibles et non toxiques.
- Efficacité, facilité et sécurité lors de l'administration.
- Facilité de production et stabilité.
- Viabilité commerciale et faible coût.

III.3 Facteurs influençant le choix de la voie d'administration

Le choix de la voie d'administration est en effet influencé et même parfois, conditionné par les facteurs cités ci-dessus décrits par l'EMA (6):

A. Capacité à utiliser les différentes formes galéniques

Cette capacité est essentiellement liée à l'âge et plus précisément au stade de développement physique et intellectuel.

La problématique majeure demeure dans la délimitation du seuil d'âge à partir duquel il est considéré qu'un enfant peut avaler une forme solide (comprimé, gélule, ...) en toute sécurité ; l'âge moyen de 6 ans est défini pour cela. En effet, toute voie sollicitant des administrations répétées est à éviter du fait du caractère inconfortable et du stress potentiel provoqué par chaque prise du médicament.

B. Type de pathologie (aiguë ou chronique)

Les jeunes patients atteints de pathologie chronique nécessitant des traitements continus doivent être formés dès leur plus jeune âge (vers 3 – 5 ans) à l'administration de formes solides (12), En cas de pathologie aiguë, associée fréquemment à une douleur ou une fièvre, les jeunes patients peuvent être effrayés et par conséquent, se montrer moins coopératifs. Les formes liquides, même si elles présentent l'inconvénient de pouvoir être recrachées, sont alors préférées bien que les voies d'administration rectale et parentérale se voient imposées.

C. Facilité d'administration par les donneurs de soins

Bien que la préférence de l'enfant envers une forme galénique soit importante, il est également utile de prendre en compte le degré de facilité d'administration éprouvé par les donneurs de soins, à savoir parents, infirmiers....

D. Comportements liés à l'adolescence

L'adolescence est une période particulière du développement où des comportements tels que la rébellion ou la recherche de la discrétion vis-à-vis de l'environnement peuvent s'installer. Il est donc essentiel de prendre en considération ces facteurs de changements lors du développement de médicaments destinés à cette population spécifique.

E. Handicaps physiques ou mental

Les patients souffrant d'handicaps sévères sont, dans la majorité, incapables de prendre en charge leur médication. Certains nécessitent l'administration des médicaments par sonde parentérale, les produits doivent alors se présenter sous forme liquide dans le meilleur des cas.

F. Milieu culturel

C'est dans le cas de préférence du goût que des différences culturelles peuvent influencer le choix des arômes. Il peut également exister des différences de tolérance envers les différentes voies d'administration.

Dans tous les cas, il est préférable d'offrir une large gamme de formes galéniques, afin que les patients ainsi que les donneurs de soins aient le choix pour que l'observance sur une longue durée soit respectée.

III.4 Voie orale : intérêts et inconvénients

La voie orale, aussi appelée per os, reste la voie la plus utilisée en pédiatrie – elle concerne 70 à 80 % des médicaments toutes populations confondues – notamment en raison des avantages détaillés ci-dessous.

L'administration des médicaments par la voie orale est facile et bien acceptée par le patient car elle est non invasive. Elle permet de plus l'administration de doses élevées en une seule prise. Cependant, la voie orale présente des inconvénients ; l'odeur et la saveur de certains PA sont désagréables. L'absorption des principes actifs par cette voie peut aussi être incomplète ou nulle, elle n'est pas conseillée en cas de nausées et vomissements.

On note que chez l'enfant, les cas de fausse route sont possibles par cette voie. (4)

IV Choix de la forme galénique

Le choix de la forme galénique constitue le point de départ lors du développement d'un médicament pédiatrique, et doit être adapté à l'âge de la population ciblée. Sept critères ont été explicités au niveau Européen (EMA,2013) en guise d'analyse préliminaire : (13)

- Les classes d'âges auxquelles sont destinées les médicaments et les caractéristiques physiologiques correspondantes
- La pathologie que devra traiter la formulation et s'il y a lieu les caractéristiques particulières des enfants qui la développent, que ce soit un handicap physique ou mental, une restriction médicale, un état de conscience altérée, etc.

- Les caractéristiques pharmacocinétiques (par exemple une marge thérapeutique étroite), et le schéma posologique usuel.
- Les caractéristiques médico-sociales de la population cible, par exemple le fait d'aller à la crèche ou à l'école pour un enfant.
- La durée de traitement maximale et la fréquence d'administration.
- L'environnement où le médicament sera utilisé, à la maison ou à l'hôpital.
- Les caractéristiques de l'enfant et des soignants chargés de l'administration.

IV.1 Adaptation à l'âge de l'enfant

Sélectionner et concevoir une forme pharmaceutique appropriée à la population pédiatrique est un challenge. Il est nécessaire de tenir compte de la diversité de cette population en termes de maturation anatomique et physiologique ; de la tolérance variable face aux saveurs désagréables. Enfin, cette population est vulnérable et la sécurité attendue est haute, notamment lors du choix des excipients. La sélection d'une forme pédiatrique doit donc prendre en compte ces différents aspects et trouver un compromis entre la qualité attendue du produit, le challenge technique et la faisabilité industrielle. (2)

Une forme galénique destinée à l'enfant doit présenter les critères suivants :

- ✓ La flexibilité dans l'ajustement de dose.
- ✓ La sécurité du jeune patient : Ce critère inclut la biodisponibilité régulière du PA ainsi que l'innocuité des excipients présents dans la formule.
- ✓ La faisabilité industrielle, l'accessibilité financière et la rapidité d'approvisionnement.

L'adaptation des formes galéniques à l'âge est présentée dans le Tableau 2. Lorsqu'une forme galénique est considérée adaptée à une classe d'âge elle est matérialisée par « X » dans la case du tableau correspondante ; dans le cas contraire la case demeure vide. (14)

Tableau 2: Adaptation des formes pharmaceutiques en fonction de l'âge. (14)

Formes pharmaceutiques orales	NN Prématurés	NN à terme	Nourrissons	Enfants préscolarisés	Enfants scolarisés	Adolescents
Age	<37 SA	0 à 28 jours	1 mois à 2 ans	2 à 5 ans	6 à 11ans	12 à 18 ans
Solutions buvables/ goutte		X	X	X	X	X
Suspensions buvables			X	X	X	X
Comprimés effervescents		X	X	X	X	X
Poudres/granulés				X	X	X
Comprimés					X	X
Gélules					X	X
Formes Orodispersibles				X	X	X

IV.2 Formes orales liquides en pédiatrie

La présentation des médicaments sous forme buvable multidoses facilite les adaptations de posologie en évitant de devoir refaire des gélules à chaque modification de posologie, ce qui explique l'intérêt économique des formes buvables comparé à la fabrication des gélules.

Les formes galéniques liquides sont considérées comme adaptées aux enfants dès la naissance lorsqu'ils sont en capacité de déglutir. Il s'agit des solutions, suspensions, sirops, gouttes ou émulsions. Leur développement présente des enjeux complexes en termes de choix

d'excipients, d'acceptabilité et de stabilité. Leur homogénéité doit également être assurée ; le conditionnement en flacon multidose implique la nécessité d'intégrer un conservateur, ce qui n'est pas nécessaire avec les formes orales solides.

Les avantages et inconvénients des différentes formes orales sont présentés dans le Tableau (3)

Tableau 3: Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale en pédiatrie. (15)

Voie d'administration et formes galéniques	Avantages	Inconvénients
Formulation liquide	-Acceptabilité, flexibilité des doses, facilité d'administration.	-Volume d'administration < 5 mL en pré-scolaire à < 10 mL chez les scolarisés.
Suspensions	-Flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité.	-Agitation avant emploi pour assurer l'homogénéité Risque de sous et surdosage en cas d'agitation inadéquate. -Instabilité des formes multidoses.
Solutions	-Meilleure uniformité, flexibilité des doses. -Facilité d'administration et acceptabilité.	-Stabilité ou instabilité potentielle des formes multidoses.
Sirops	-Flexibilité des doses, facilité d'administration, acceptabilité.	-Texture et sucre des sirops.
Gouttes	-Utile pour administrer de petites doses, de petits volumes, acceptabilité.	-petits volumes, acceptabilité. -Administration de moins de 10 gouttes. -Pas applicable aux principes actifs à marge thérapeutique étroite. -Stabilité ou instabilité potentielle des formes multidoses.

<p>Formes effervescentes, solubles et dispersibles</p>	<p>-Meilleure stabilité avant reconstitution.</p>	<p>-Dissolution ou dispersion dans un liquide avant administration.</p> <p>-Grand volume de liquide ± volume de rinçage nécessaire.</p> <p>-Apports en électrolytes des formes effervescentes. Risques associés à une administration tel quel.</p>
<p>Formulation solide</p>	<p>-Meilleure acceptabilité de principes actifs au goût amer.</p> <p>Possibilité d'administrer avec des aliments ou des liquides.</p>	<p>-Incapacité d'avaler la forme intacte avant 6 ans.</p>
<p>Comprimés</p>	<p>-Potentiellement utilisables dans les sous-populations qui peuvent déglutir des formes solides, selon la taille du comprimé et la coadministration avec des aliments semi-solides.</p>	<p>-Risques associés à l'écrasement /au broyage des comprimés, pour le patient et le soignant.</p> <p>-Dose administrable moins flexible.</p> <p>-Acceptabilité moindre de principes actifs amers</p>
<p>Gélules</p>	<p>-Peuvent être administrées intactes ou ouvertes selon la capacité de déglutition.</p>	<p>-Incapacité d'avaler la forme intacte avant 6 ans. Risques associés à l'ouverture des gélules, pour le patient et le soignant.</p> <p>-Dose administrable moins flexible.</p> <p>-Acceptabilité moindre de principes actifs amers.</p>
<p>Poudres, granulés, mini comprimés</p>	<p>-Potentiellement utilisables chez les nouveau-nés qui peuvent déglutir des formes solides, selon la taille du comprimé et la co-administration avec des aliments semi-solides.</p>	<p>-Nécessité de déglutir une forme solide avec risque d'étouffement et de fausse route.</p>

IV.3 . Acceptabilité

Il est préférable de privilégier la conception de solution buvable car elle est bcp plus acceptée par l'enfant. L'acceptabilité de cette forme orale liquide peut-être modifiée par plusieurs facteurs comme le gout, la saveur, l'apparence, la viscosité, la texture et le volume administré ainsi que le dispositif d'administration.

L'acceptabilité dépend des caractéristiques du médicament d'une part et du patient d'une autre part ; ce qui la rend susceptible d'avoir un impact sur l'observance du traitement et donc sur son efficacité. (3)

IV.4 Les dispositifs médicaux d'administration par voie orale

Les dispositifs médicaux servant à l'administration d'un médicament ont pour vocation de faciliter les prises, d'assurer un dosage précis, d'adapter la posologie et donc de permettre une meilleure observance du traitement par l'enfant ; ils sont surtout utilisés pour les formes liquides.

Le tableau ci-dessous recense les avantages et inconvénients des quatre dispositifs d'administration les plus communs pour les solutions buvables

Tableau 4: Dispositifs d'administration médicaux utilisés dans la population pédiatrique. (16)

Dispositif d'administration	Avantages	Inconvénients
<p style="text-align: center;">Cuillère doseuse</p> 	<ul style="list-style-type: none">-Commune et facilement trouvable.-Facilité d'utilisation.	<ul style="list-style-type: none">-Volume fixe (souvent 5 ml)-Variations possibles entre les volumes mesurés pour une même cuillère ;-La forme de la cuillère peut affecter la précision de la dose.-Les graduations peuvent conduire à des imprécisions ;-Lors du dosage, possibilité de débordement.

<p style="text-align: center;">Gobelet doseur</p> 	<p>-Commun et facilement trouvable</p> <p>-Pour les grands volumes (> 5 ml), les mesures multiples sont évitées.</p>	<p>- risques de mesurer des doses intolérables.</p> <p>-Les graduations multiples peuvent conduire à la confusion du soignant.</p> <p>-Restes de produit sur les parois de la tasse après mesure (sous-dosage).</p> <p>-Produit peut être renversé pendant la mesure.</p>
<p style="text-align: center;">Compte-gouttes</p> 	<p>-Commun et facilement trouvable ;</p> <p>-Utile pour l'administration de petits volumes.</p> <p>-Surtout utilisé chez les nourrissons et les jeunes enfants.</p>	<p>-Les gouttes doivent être dispensées verticalement pour assurer la précision de la dose ;</p> <p>-La taille des gouttes peut être affectée par les propriétés physiques du liquide.</p>
<p style="text-align: center;">Seringue de dispensation orale</p> 	<p>-Fournit davantage de précision et moins de variabilité entre les doses que les cuillères ou gobelets.</p> <p>-Permet une flexibilité en termes de volume à mesurer.</p> <p>-Plusieurs tailles disponibles</p> <p>-L'angle de dispensation n'affecte pas la dose.</p>	<p>-Confusion possible lors de la mesure de la dose ;</p> <p style="text-align: center;">-Plus chère que la cuillère ou le gobelet.</p>

IV.4.1 Des avancées : les nouveaux dispositifs d'administration

Plus de 100 brevets sur des dispositifs d'administration pédiatriques ont été déposés depuis la nouvelle réglementation encadrant le développement de médicaments à usage pédiatrique. La majorité d'entre eux concernent les formes liquides.

A. Medibottle® (Savi Baby, USA) :

Ce dispositif d'administration en figure 1 comprend un biberon avec une zone au centre qui permet l'application d'une seringue. Le biberon est rempli avec du lait ou une autre boisson tandis que la seringue est remplie avec le volume de produit à administrer à l'enfant. Celle-ci est ensuite insérée au centre du biberon. Pendant que l'enfant boit la boisson, un volume de médicament est administré par pression sur le piston. Ce dispositif convient aux nouveau-nés et jeunes enfants. (16)



Figure 1: Medibottle®, dispositif d'administration d'une forme pharmaceutique liquide avec un biberon (Savi Baby, USA) (16)

B. Une seringue orale avec bague de serrage (Sandoz et Raumedic, Allemagne) :

Ce système permet de fixer la dose prescrite et de la mesurer précisément. L'utilisation est simple :

- 1) Le pharmacien pré ajuste la bague de serrage selon la dose prescrite par le médecin.
- 2) L'adulte prodiguant le soin adapte le raccord de la seringue sur l'embouchure de la bouteille contenant la forme liquide. Puis la seringue est fixée sur le connecteur.
- 3) La bouteille et la seringue sont retournées vers le bas et le piston est tiré jusqu'à atteindre la bague de serrage.

4) Une paille intégrée permet alors deux modes d'administration : soit faire une pré-mesure du produit pharmaceutique puis le boire avec un liquide, soit en l'administrant directement dans la bouche de l'enfant. (16)

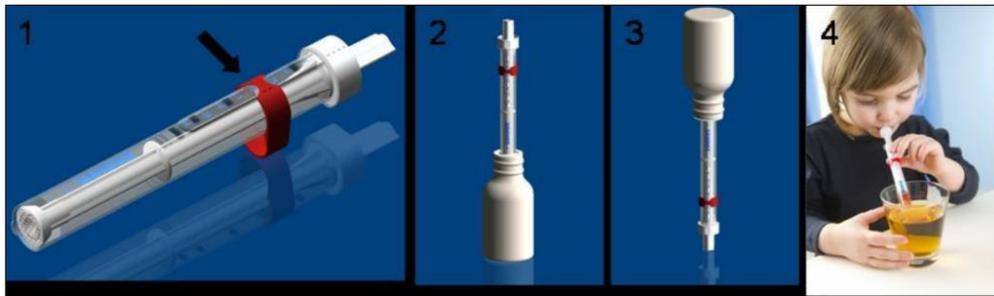


Figure 2: Seringue orale avec bague de serrage (16)

C. Tétine modifiée :

Avec ce dispositif médical, le médicament est placé dans un réservoir situé dans le creux de la tétine. De nombreux brevets ont développé ce concept. Les inconvénients relevés pour ce dispositif sont d'une part que la dose n'est pas toujours précise, et d'autre part la taille du réservoir qui ne permet pas l'administration de grands volumes. (16)



Figure 3: Tétine avec réservoir dispensateur d'une forme pharmaceutique liquide (avec et sans piston) (16)

IV.5 Importance de la palatabilité

Dans le domaine pharmaceutique, la palatabilité est définie comme « l'appréciation globale d'un médicament par les propriétés organoleptiques telles que l'apparence, l'odorat, le goût, l'arrière-goût, la texture et la sensation en bouche. (17)

La palatabilité est cruciale dans l'acceptabilité du traitement : une mauvaise saveur peut conduire à la prise partielle du médicament ou à un refus de prise, conduisant à l'échec du traitement. Plus tôt les caractéristiques organoleptiques d'un PA sont prises en considération,

plus les étapes futures du développement seront facilitées et l'acceptabilité finale du médicament améliorée. (18)

L'utilisation d'édulcorants ou d'arômes au sein des formulations pharmaceutiques est l'approche la plus simple pour masquer une saveur désagréable. Ils s'adaptent à tous les âges de la population pédiatrique qui est capable de reconnaître la saveur sucrée dans un mélange à un stade très précoce et, d'estimer l'intensité de l'édulcoration. Les enfants semblent préférer des intensités d'édulcoration plus élevées que celles acceptées par l'adulte. Toutefois, cette méthode a des limites. Elle peut s'avérer inefficace avec des PA particulièrement amers et solubles, ou des PA avec un arrière-goût prolongé. L'utilisation de ces produits se fait donc au cas par cas. Il est parfois utile de les associer avec d'autres techniques de masquage de goût.

V Pratiques et recommandations en pédiatrie

L'utilisation des médicaments off label c'est-à-dire en dehors des usages listés sur la monographie du produit et pour lesquelles il y a eu des essais cliniques, est donc une pratique très répandue en pédiatrie ; Souvent, le médicament disponible est reformulé en préparation magistrale liquide orale afin de répondre aux besoins spécifiques du jeune patient.

Les comprimés sont donc triturés puis mélangés à un véhicule de suspension. La préparation est simple à réaliser, plus facile à administrer et personnalisé par ajout de saveur.



Figure 4: Schéma de fabrication d'une préparation magistrale (3)

VI Cadre réglementaire des médicaments en pédiatrie

La prescription hors AMM et l'absence de schémas posologiques adaptés à la population pédiatrique très hétérogène ne sont pas sans conséquence et peuvent accroître le risque d'incidents médicaux. Plus de 50 % des médicaments prescrits en pédiatrie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation chez l'enfant. En absence de validation et le peu de publications internationales, les médecins n'ont d'autre choix que de prescrire en fonction de leur propre expérience.

Afin de protéger les enfants, des efforts réglementaires ont débuté et Plusieurs lois sont entrées en vigueur dans la première partie du XXe siècle jusqu'à la mise en place, en janvier 2007, du règlement européen (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. (4)

VI.1 Réglementation relative aux médicaments pédiatriques

1) Modèle américain

Aux Etats-Unis, la première initiative spécialement adressée à la population pédiatrique date de 1994 et se nomme la « Pediatric Labeling Rule ». Puis en 1997, la « Food and Drug Administration Modernization Act » (FDAMA) exige des études cliniques dans la population pédiatrique pour tout nouveau médicament ainsi que pour toute modification du brevet.

Lorsque les études répondent aux attentes de la FDA, la protection par un brevet est prolongée de 6mois. Cette réglementation est devenue en 2003 le Pediatric Research Equity Act (PREA) complétée en 2007 par le Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA). (19)

2) Modèle européen

Parallèlement sur le continent Européen, la médecine pédiatrique est au cœur des débats en 1997. Des experts se sont réunis à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et ont conclu quant à la nécessité d'un renforcement de la législation encadrant le développement de médicaments à usage pédiatrique, avec introduction d'un système d'incitations. (20)

Ainsi, en 2006, l'EMA a lancé par l'intermédiaire du Règlement n° 1901/2006 du Parlement européen et du conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique, des mesures contraignantes s'inspirant de la législation américaine, associant des obligations, des récompenses et des mesures incitatives. Pour atteindre ces objectifs, le règlement a mis en place un Comité européen pédiatrique (PDCO) au sein de l'EMA, et la mise à disposition de bases de données

sur les essais cliniques en pédiatrie (EudraCT) et sur les médicaments autorisés en pédiatrie (EudraPharma). (21)

Le règlement européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique a pour but de :

- faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à la population pédiatrique
- stimuler la recherche clinique pédiatrique en assurant que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité
- contribuer à la diffusion des informations recueillies.

3) Comité pédiatrique

Instauré en juillet 2007, le comité pédiatrique (COPD) de l'Agence européenne du médicament joue un rôle essentiel dans l'application de ce règlement pour répondre aux besoins de l'enfant.

Le PDCO est responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques. Le Comité Pédiatrique a pour responsabilité l'expertise des différents aspects des médicaments en pédiatrie c'est à dire le développement pharmaceutique, la médecine pédiatrique, la recherche clinique, la pharmacovigilance, l'éthique et la santé publique. La mission principale du PDCO concerne l'évaluation et l'approbation des plans d'investigations pédiatriques. (22)

4) Plan d'investigation pédiatrique

Le plan d'investigation pédiatrique est défini par le règlement N°1901/2006 comme « un programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique ».

Le paragraphe 10 du règlement indique que l'introduction du PIP « vise à assurer que le développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicaments en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes ».

Le PIP doit comprendre un calendrier détaillé et décrire les mesures proposées afin de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les sous-ensembles concernés de la population pédiatrique. (23)

5) Pediatric Use Marketing Authorization

Afin de mettre en œuvre une mesure d'incitation en faveur des médicaments qui sont déjà autorisés mais n'étant plus couverts par des droits de brevet ou de Certificat Complémentaire de Protection, un nouveau type d'AMM a été créé par le règlement pédiatrique : la Paediatric Use Marketing Autorisation (PUMA), autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage exclusivement pédiatrique.

Les points clés de la PUMA sont résumés ci-dessous : (24)

- Le médicament est développé exclusivement pour la population pédiatrique,
- La procédure centralisée est applicable (accès automatique),
- Le dossier d'application doit inclure les données nécessaires pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique, y compris les données spécifiques éventuellement requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration appropriée du produit,
- Les données peuvent faire référence à des données pertinentes dans le dossier d'un médicament qui est ou a été autorisé dans la Communauté européenne,
- La PUMA bénéficie d'incitations et de récompenses, notamment en ce qui concerne la protection réglementaire des données et le nom du produit.

CHAPITRE II

Les suspensions pharmaceutiques

Les suspensions pharmaceutiques sont l'une des formes orales liquide les plus utilisées dans le monde. Cette forme est davantage appréciée par les enfants en bas âge ainsi que par la population âgée qui se trouve incapable d'avaler les formes médicamenteuses solides ; leur mise en forme est très délicate à cause de l'instabilité rencontrée au cours de leur fabrication et de leur stockage.

Dans ce premier chapitre, nous allons d'abord traiter les différentes généralités sur cette forme, ensuite on va mettre le point sur les véhicules prêts à l'emploi.

I Généralité sur les suspensions

I.1 Définition

Les suspensions sont des Systèmes à deux phases constituées par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elles sont Insolubles, Ces suspensions sont des systèmes hétérogènes constitués de deux phases :

1. **Une phase discontinue** : dispersée, interne constituée par le solide.
2. **Une phase continue** : dispersante, externe constituée par le solvant, qui est le plus souvent de l'eau.

Elles sont donc préparées lorsque : (25)

- ✓ Le PA est insoluble en milieu aqueux
- ✓ Pour masquer le goût amer du médicament
- ✓ Lorsqu'il est nécessaire de trouver un compromis entre la dose et le volume à administrer
- ✓ Pour augmenter la stabilité du médicament
- ✓ Pour obtenir une libération contrôlée ou prolongée du médicament.

A. Avantages

- 1) Forme intéressante pour certains PA pratiquement insolubles dans les solvants utilisables.
- 2) Les suspensions peuvent diminuer le goût désagréable d'un PA ce qui est intéressant en pédiatrie comme en gériatrie
- 3) La durée et le début de l'action peuvent être contrôlés, contrairement aux solutions ou sirops.
- 4) La stabilité chimique d'un PA peut être améliorée

- 5) La biodisponibilité de la forme suspension est meilleure comparée à d'autres formes.
(26)

B. Inconvénients

- 1) L'instabilité physique des suspensions lors de la formulation tels que :
 - La Séparation des phases
 - La Sédimentation.
 - La Flocculation et déflocculation.
 - Le compactage des particules.
- 2) Obligation de l'agitation avant l'emploi.
- 3) Les changements de températures et du ph peuvent modifier le système dispersé lors du stockage.
- 4) Difficulté lors de la formulation des suspensions.
- 5) Une dose uniforme et précise ne peut être atteinte à moins que la suspension soit conditionnée sous la forme de la dose unitaire. (25) Et (26)

I.2 Caractéristiques des suspensions

Les suspensions permettent un dosage en principe actif plus important par rapport aux solutions, ce qui contribue à réduire le volume d'administration. Une libération modifiée par enrobage des particules, peut être aussi obtenue. Lors de l'utilisation, les suspensions nécessitent d'être correctement agitées afin de garantir la conformité et l'homogénéité du dosage. (27)

Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (couleur, goût et odeur) et doit être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable.

I.3 Stabilité des suspensions

L'United States of Pharmacopée (USP), définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées, durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication. (28)

Une suspension stable doit garder tous ses caractères et demeure efficace pour le but auquel elle a été produite, sans réactions chimiques, ni contamination physique ou prolifération de micro-organismes.

Dans une suspension ; on parle de 3 types de stabilité :

A. Stabilité chimique

Elle est définie comme la période pendant laquelle la concentration en médicament se maintient plus de 90% par rapport à la concentration initiale. (29)

Les principaux facteurs affectant la stabilité chimique des suspensions sont la température, l'exposition à la lumière, à l'oxygène de l'air ou à l'humidité, le pH, la taille des particules, la présence d'eau, de solvants ou d'autres excipients et enfin le type de contenant. Les réactions chimiques de dégradation les plus communes sont l'hydrolyse, l'oxydation et la réduction. (30)
Et (31)

B. Stabilité physique

elle est assez importante que la stabilité chimique, elle est déterminée par le bilan des forces répulsives et des forces attractives qu'exercent les particules entre elles lorsqu'elles se rapprochent, un bon indicateur de ces interactions entre particules et donc de la stabilité des suspensions est **le potentiel zêta** , il représente la charge qu'une particule acquiert grâce aux ions qui l'entourent quand elle est en milieu liquide ; Plus le potentiel zêta est élevé, plus les forces de répulsions entre particules augmentent. La stabilité de la suspension diminue alors. L'ajout d'électrolytes permet de réduire ce potentiel en contrariant les excédents de charges (ex : ajout du chlorure de sodium). (4)

Un autre élément important à prendre en compte pour garantir une bonne stabilité physique des préparations buvables est leur mode de préparation. Pour les suspensions il est impératif d'humidifier la poudre avec un volume très faible de véhicule afin d'obtenir une première pâte bien lisse. Dans un second temps, cette pâte sera diluée avec la quantité nécessaire de véhicule pour obtenir la concentration désirée. (32)

C. Stabilité microbiologique

Elle réside dans le maintien de la stérilité et de la résistance au développement microbien dans les limites spécifiées. L'innocuité est une propriété essentielle dans la stabilité d'un médicament. Les Sirops peuvent fermenter, rancir, perdre leur coloration et même leur viscosité. (33)

Un antimicrobien est souvent ajouté pour limiter les risques de détérioration et maintenir la stabilité microbiologique du médicament durant toute sa durée de vie et aussi au cours de l'utilisation. (34)

Une bonne hygiène aussi est de rigueur afin de limiter la contamination, surtout qu'aujourd'hui la plupart des sirops et suspensions sont commercialisés avec des pipettes qu'on plonge répétitivement dans le flacon.

I.3.1 Facteurs intervenants dans la stabilité des suspensions

Une poudre à disperser est constituée de particules qui interagissent peu avec celles du liquide, ces Particules se trouvant dans un milieu pour lequel elles ont peu d'affinité, développent entre elles des interactions physiques, attractives et répulsives. En fonction de ces interactions elles se repoussent ou forment des amas qui finissent par sédimenter.

Le formulateur se trouve donc face à deux problèmes : il doit, d'une part disperser la poudre sous forme de fines particules et d'autre part, assurer la stabilité de cette dispersion pendant toute la durée de conservation.

Parmi les paramètres les plus importants qu'il faut connaître et qui régissent la stabilité des suspensions :

I.3.1.1 Taille des particules

En suspension, la taille des particules du principe actif dispersées est le facteur le plus important permettant de gérer sa biodisponibilité. La dissolution de ces particules en suspension ainsi que leur absorption commencent dès leur dilution dans les fluides contenus dans le tube digestif.

Les particules finement divisées se dissolvent à un taux plus grand et ont des solubilités relatives plus élevées que les grosses particules.

On admet en général pour les suspensions buvables une taille allant de (1-50) μm . (35)

I.3.1.2 Sédimentation

La sédimentation est la tendance naturelle des particules solides dispersée à sédimenter sous l'influence de la gravité, une augmentation de la viscosité de la phase dispersante peut ralentir la sédimentation des particules. Cependant, en General, la sédimentation ne peut être évitée, elle ne peut qu'être ralentit. (36)

Dans le cas des suspensions pharmaceutiques, il convient de considérer :

- La vitesse de sédimentation des particules qui doit être réduite au maximum pour une meilleure stabilité.
- La structure du sédiment (floculé ou défloculé).

Cette dernière, conditionne la facilité avec laquelle le sédiment peut être redispersé par agitation.

I.3.1.2.1 Facteurs affectant la sédimentation

- **Taille des particules :**

La réduction de taille de solides est réalisée par broyage qui doit permettre d'obtenir des particules de la taille voulue avec une répartition homogène de la granulométrie.

- **Différence de densité entre la phase dispersée et le milieu de dispersion :**

Elle doit être la plus faible possible, et ceci en augmentant la densité de la phase dispersante à l'aide de glycérine, de sirop ou même de polyoxyéthylène-glycols,

- **Viscosité du milieu de dispersion :**

En augmentant la viscosité de la phase dispersante, tel que suggéré par la loi de Stokes, il est possible de ralentir la sédimentation des particules, On utilise pour cela un viscosifiant ou épaississant qui modifie le comportement rhéologique de la phase liquide. (37)

- **Structure du sédiment :**

Les suspensions peuvent présenter un sédiment mais celui-ci doit être facilement redispersable par agitation, de façon à obtenir une suspension suffisamment stable et homogène pour permettre l'administration de la dose voulue. (35)

Le dépôt des particules dans une suspension peut conduire à deux types de sédiment :

- **Sédiment défloculé :** Les particules sédimentent individuellement avec une vitesse relativement faible et elles finissent par former au fond du récipient un sédiment de grosses particules qui sont fortement serrées les unes contre les autres par des liaisons inter particulaire ; dans ces conditions le sédiment est très compact et très difficile à redisperser. C'est la prise de gâteau ou « phénomène de caking ». Ce phénomène rend la suspension pratiquement inutilisable, car le volume administré ne contiendra pas la dose de principe actif attendue. (38)

Les suspensions donnant naissance à un sédiment défloculé sont caractérisées par l'aspect opalescent du liquide surnageant. Cet aspect est dû à la présence à la partie supérieure de fines particules qui sédimentent beaucoup plus lentement.

- **Sédiment floculé** : Les particules se lient entre elles sous forme de flocons dans lequel est piégée une certaine quantité de liquide. Chaque flocon précipite à une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité. Le sédiment est très poreux, occupe un volume important et facile à disperser par simple agitation. De plus, le liquide surnageant est limpide car les plus fines particules sont intégrées dans les flocons.

Autrement dit : lorsque la distance entre les particules augmente, l'énergie de répulsion diminue et les particules peuvent alors floculer selon la théorie développée par Derjaguin, Landau, Verwey et Overbeek appelé couramment (**théorie DLVO**). La formulation d'une suspension stable nécessite donc de réduire cette énergie de répulsion. (39)

I.4 Mouillage et mouillabilité

Une matière solide à mettre en suspension doit d'abord être séparée en particules individuelles, et les particules doivent être mouillées individuellement par le milieu de dispersion pour obtenir une distribution homogène de la phase interne. (40)

Pour faciliter le mouillage on utilise des tensioactifs qui vont diminuer la tension superficielle du liquide, Leur choix dépend de son interaction possible avec le principe actif. Mais ces tensioactifs ont tendance à mousser et peuvent modifier désagréablement le goût de la suspension.

La mouillabilité par contre est le premier signe d'hétérogénéité qui peut apparaître dès l'introduction de la phase solide dans la phase liquide par suite d'un mauvais mouillage des particules par le véhicule dispersant, ce qui peut aller jusqu'à provoquer la flottation des particules solides à la surface du liquide. (41)

I.5 Croissance des cristaux

La croissance des cristaux correspond à l'augmentation de la taille des grands cristaux au dépend des plus petits à cause de la différence de solubilité entre ces derniers.

➤ Principales causes

- Les changements de température et de pH pendant le stockage.
- Changement de la forme cristalline (polymorphisme).
- Distribution granulométrique hétérogène. (42)

➤ **Conséquences**

- Modification des propriétés d'écoulement
 - ✓ Altération des propriétés thérapeutiques par perte de l'homogénéité du mélange

➤ **Comment éviter ce problème ?**

- ✓ Par l'augmentation de la viscosité du milieu
- ✓ En évitant des températures élevées pendant le stockage
- ✓ En utilisant des tensioactifs

I.6 La rhéologie des suspensions

Le terme rhéologie désigne la science qui étudie les déformations et l'écoulement de la matière.

La caractérisation rhéologique des suspensions est d'une grande importance pour étudier leurs stabilités et leur conformité au cours de la fabrication et d'autant plus pendant la conservation

I.6.1 Facteurs affectant la rhéologie des suspensions

- ✓ La forme des particules : la viscosité de la suspension devient plus importante si les particules ne sont pas sphériques.
- ✓ Le pourcentage de la phase dispersée : la viscosité d'une suspension augmente avec l'augmentation du pourcentage de la phase dispersée.
- ✓ La taille des particules et leurs distributions : Une suspension avec une large distribution de la taille des particules est moins visqueuse que celle qui a une distribution étroite.
- ✓ La température : L'augmentation de la température provoque une diminution de la viscosité. (43)

I.7 Formulation de suspensions pharmaceutiques

La formulation au sens galénique propre a pour but de choisir une voie et une forme d'administration, des excipients, un procédé de fabrication, des matériaux de conditionnement, et des conditions de conservation.

Toute formulation doit être précédée d'une étape de pré formulation, qui est la bonne connaissance et la maîtrise des caractères physico-chimique, technologique et biologique du principe actif.

De nombreuses études sont mise en jeux lors de la formulation de suspensions pharmaceutiques :

A. L'étude du principe actif :

- Les caractères organoleptiques.
- Les caractères physico-chimiques (la structure chimique, la pureté, l'état physique, le point de fusion, la densité, la solubilité, l'hygroscopie, la teneur en eau).
- Les propriétés pharmacologiques et toxicologiques.
- La stabilité.
- Etude de mouillabilité : les particules avec une faible tension interfaciale sont facilement mouillées tandis que les particules avec des tensions interfaciales élevées sont difficilement mouillées et nécessite l'utilisation des tensioactifs.
- La taille des particules : particules de tailles réduites par broyage ou tamisage.
- Etude des incompatibilités Pa/excipient

B. L'étude du véhicule dispersant.

C. L'étude des excipients.

I.7.1 Méthodes de formulation des suspensions

I.7.1.1 Méthode de MARTIN

C'est une méthode réalisée par floculation contrôlée des particules de la phase dispersée. Elle consiste à ajouter à la suspension un agent floculant de charge opposée à celle des particules dispersées. Ce qui entraîne une diminution des forces de répulsion et les particules peuvent alors se lier entre elles permettant d'aboutir à un sédiment floculé, plus facile à redisperser qu'un sédiment défloculé. (44)

I.7.1.2 Méthode de SAMYN

Cette méthode repose sur des considérations rhéologiques ; elle est basée sur l'augmentation de la viscosité du véhicule dispersant. Pour cela, le meilleur moyen pour formuler une suspension qui ne sédimente pas est d'ajouter des adjuvants plastiques ou pseudo-plastiques à

des concentrations adaptées ; d'employer des particules de faible taille et de diminuer la différence de densité entre les particules et le liquide dispersant. (44)

I.7.2 Considérations à prendre en compte lors d'une formulation

- ✓ Respecter les bonnes pratiques de fabrication.
- ✓ Selon la disponibilité de la matière première : un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) répondant aux spécifications de la pharmacopée ou on peut utiliser des formes de dosage solide (comprimé ou gélule).
- ✓ Pour éviter la croissance cristalline du PA en suspension et pour une meilleure stabilité il faut choisir un PA de faible solubilité dans le véhicule.
- ✓ La compatibilité des excipients et leur choix tels que (conservateurs, édulcorants, épaississants).
- ✓ Le sédiment formé doit s'installer lentement et se disperse facilement après agitation.
- ✓ Eviter les agents floculants car le choix dépend du principe actif et sa concentration.
- ✓ Le choix des agents aromatiques dépend du goût du PA.
- ✓ La palatabilité et l'acceptabilité.
- ✓ Ajustement de la valeur du pH souhaitée.
- ✓ Limiter les excipients car ils peuvent provoquer des effets indésirables.

Le tableau ci-dessus montre les composants utilisés dans la formulation des suspensions.

Tableau 5: Divers composants utilisés dans la formulation de la suspension (45)

Composants	Fonction
IPA	Substances médicamenteuses actives
Agents mouillants	Ajoutés pour disperser les solides dans phase liquide.
Agents floculants	Ajoutés pour floquer les particules de médicament.
Épaississants	Ajoutés pour augmenter la viscosité de la préparation
Tampons	Ajoutés pour ajuster la suspension à une valeur de pH souhaitée
Agents osmotiques	Ajoutés pour ajuster la pression osmotique comparable à celle d'un fluide biologique.

Agents colorants	Ajoutés pour donner la couleur désirée à la suspension et améliorer l'élégance.
Conservateurs	Ajoutés pour empêcher la croissance microbienne.
Véhicule liquide externe	Ajoutés pour construire la structure de la suspension finale.

I.8 L'utilisation d'un véhicule structuré

Les véhicules sont des solutions aqueuses de polymères naturels et synthétiques qui confèrent de la viscosité et réduisent la vitesse de sédimentation dans les systèmes dispersés.

Le terme de « véhicule structuré » a pris une grande importance au cours de ces dernières années ; de nombreuses études sont faites pour faire face au problème majeur rencontré lors de la formulation des suspensions qui est l'instabilité pendant leur stockage pour une longue durée. On dit que le véhicule de suspension se comporte comme un « faux corp » qui peut maintenir les particules suspendues dans un mélange stable physiquement, chimiquement et microbiologiquement.

Les véhicules structurés sont préparés à l'aide d'hydrocolloïdes. Ils sont d'abord hydrolysés dans un milieu particulier, ils gonflent et augmentent la viscosité à la concentration la plus faible. En outre, ils peuvent agir comme un "colloïde protecteur" et stabiliser la charge. (45)

La densité du véhicule structuré peut également être augmentée par :

- Polyvinylpyrrolidone
- Polyéthylène glycols
- Glycérine.

I.9 Les excipients couramment utilisés dans les suspensions

Seuls les excipients essentiels seront présents dans la composition, le but est de minimiser le nombre et la quantité d'excipients afin de faciliter la fabrication, diminuer les interactions et réduire le cout ainsi que la toxicité. Le meilleur choix alors est d'employer des excipients qui ne sont pas ou peu absorbées.

Le rôle de ces agents de suspensions est de former un film autours des particules et diminuer l'attraction inter particulaire et par conséquent augmenter la viscosité du milieu.

- a) **Agents mouillants** : Les meilleurs agents mouillants ont une valeur HLB comprise entre 7 et 10 ; Les agents de surface non ioniques sont les plus utilisés. Leur rôle est de faciliter le mouillage des particules solide. (45)
- b) **Tensioactifs** : On utilise généralement des tensioactifs non ioniques, l'addition de cet agent tensioactif va réduire la tension interfaciale entre l'eau et les particules de médicament, ayant pour résultat la pénétration facile du véhicule dans la poudre. (46)
- c) **Colloïdes hydrophiles** : ils agissent en augmentant la viscosité de la phase aqueuse continue et en empêchant ainsi la sédimentation de la phase dispersée. (42)
- d) **Tampons** : Le pH est un facteur majeur influençant la stabilité des suspensions. Un système tampon doit être utilisé pour maintenir le pH entre 4.5 et 7.5 pendant la durée de vie prévue de la préparation.
- e) **Agents humectant** : ils empêchent la dégradation du PA par l'humidité, La quantité totale d'humectant doit être comprise entre 0 et 10 % p/p (exp : le propylène glycol, le glycérol...). (45)
- f) **Conservateurs** : pour prévenir la prolifération de microorganismes au sein de la suspension, on ajoute des conservateurs tels que « Methylparaben, ethylparaben, Acide benzoïque, Sorbate de potassium »

La combinaison de deux ou plusieurs conservateurs offre à la suspension une moindre incidence de la résistance ; une toxicité moindre et un large spectre d'activité.
- g) **Agents aromatisants et édulcorants** : ils sont utilisés afin d'améliorer le goût et la palatabilité des suspensions, La quantité préférée d'édulcorant doit être comprise entre 40 et 100mg pour 100 ml de la suspension. (exp : Saccharinate de sodium , Aspartame ,Sucres tels que xylose, ribose, glucose, mannose, galactose, fructose, sucrose, Maltose.)

I.10 Le contrôle des suspensions pharmaceutiques

1. **Contrôles visuels** : consiste à observer attentivement l'échantillon et à visualiser l'efficacité de l'ensemble des opérations comme la dispersion, la présence ou absence de corps étrangers ou de grumeaux, la modification de la coloration.
2. **Contrôle de l'homogénéité** : consiste à mesurer le diamètre des particules dispersées par examen au microscope.
3. **Contrôle de la stabilité** : on soumet la suspension à une centrifugation et à l'aide d'une éprouvette graduée on observe à intervalle régulier la séparation de phases et la sédimentation. On peut compléter ce contrôle par des essais de conservation à l'étuve à différentes températures.

4. Contrôles physico-chimiques :

- Détermination du pH : se fait soit avec des réactifs colorés ou avec des pH-mètres directement sur la suspension.
- Etude rhéologique et mesure de la viscosité : se fait par des viscosimètres.

5. Contrôle de l'activité anti microbienne : se fait par la réalisation des antibiogrammes.

Les critères d'acceptation de la qualité microbiologique d'une Suspension buvable selon la Pharmacopée Européenne 2014 sont :

- dénombrement des germes aérobies totaux : max 100 UFC/ml
- dénombrement des moisissures/levures totales : max 10 UFC/ml
- absence d'E. Coli. (35)

II Véhicules prêts à l'emploi comme vecteur d'harmonisation

II.1 Véhicules commercialisés

Un véhicule prêt à l'emploi est un mélange d'excipients thérapeutiquement inactif et offrant à la formulation une stabilité, sécurité et efficacité.

Grace à ces véhicules prêts à l'emploi, le pharmacien hospitalier peut enfin faire face aux besoins d'adapter la posologie à l'usage pédiatrique d'une manière simple et rapide.

Ce tableau résume les principaux avantages et inconvénients des véhicules prêts à l'emploi :

Tableau 6: Les principaux avantages et inconvénients des véhicules prêt à l'emploi (3)

Avantages	Inconvénients
Administration facile	L'effet notoire de certains excipients
Fabrication simple	Manque de donnée de stabilité et de biodisponibilité
Possibilité d'intégrer plusieurs PA	Contrôle analytique complexe
Possibilité de masquer l'amertume des PA et Amélioration du gout	Nécessité d'un dispositif d'administration approprié et intégré au conditionnement

Parmi les véhicules commercialisés, 6 sont principalement utilisés en Europe ou aux États-Unis : Inorpha®, Ora-Blend®, Ora-Plus®, Ora-Sweet®, Ora-Sweet® SF et SyrSpend® SF (cherry).

La gamme Ora-Plus®, Ora-Sweet®, Ora-Sweet® SF a été la première sur le marché ; SyrSpend® SF et Inorpha® ont été développés par la suite.

Les caractéristiques des véhicules prêts à l'emploi sont synthétisées dans le **Tableau (7)** qui regroupe les informations sur le conditionnement, la composition et les caractéristiques physico-chimiques.

Tableau 7: Comparaison des principales caractéristiques des véhicules de formulation extemporanée commercialisé en France. (3)

Véhicule	Inorpha®	Ora-Plus®	Ora-Sweet®	Ora-Sweet® SF	Ora-Blend®	SyrSpend® SF (cherry)
Qualification fabricant	Excipient liquide aromatisé pour préparation de solution ou suspension buvable	Véhicule de suspension	Véhicule de solution aromatisé	Véhicule de solution aromatisé	Véhicule de suspension aromatisé. Combine les propriétés suspensives d'Ora-Plus® et les agents aromatisants d'Ora-Sweet®	Véhicule de suspension
Conditionnement	Flacon 1L blanc opaque. Flacon 60 mL brun prérempli avec seringue et adaptateur	Flacon 473 mL blanc opaque	Flacon 473 mL blanc opaque	Flacon 473 mL blanc opaque	Flacon 473 mL blanc opaque	Flacon 450 mL blanc Opaque. Flacon de 40 mL

Dispositif D'administration	Seringue orale BAXA Exacta-Med® 5 mL et adaptateur BAXA	Non	Non	Non	Non	Système All In One : Capsule adaptable au flacon, bouchon sécurité et seringues orales 1mL, 2 mL, 4 mL, 5 mL
Conservation après ouverture	3 mois	2 mois	ND	2 mois	ND	1 an
Phase liquide	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée	Eau purifiée
Aspect visuel	Liquide légèrement visqueux couleur brun-jaune	Liquide translucide, blanc laiteux, thixotrope	Liquide clair avec une teinte légère	Liquide clair avec une teinte légère	Liquide opaque rosâtre	Liquide opaque blanc
Epaississants	Hydroxyéthyl cellulose	Cellulose microcristalline, carboxyméthyl-cellulose de sodium, gomme xanthane, carraghénanes	Non	Non	Cellulose microcristalline, carboxyméthyl-cellulose de sodium, gomme xanthane, carraghénanes	Amidon de Maïs modifié
Anti-cristallisation	Glycérol	Non	Glycérol	Glycérol	Glycérol	Non
Edulcorants	Sucralose	Non	Sucrose (Saccharose), sorbitol	Sucralose	Sucrose (Saccharose), sorbitol	Sucralose
Aromatisants	Arôme caramel	Non	Baies d'agrumes	Baies d'agrumes	Arôme agrumes/cerise	(Arôme artificiel cerise)
Agent masquant d'amertume	Oui	Non	Non	Non	Non	Agent masquant du gout.

Agent tampon, antioxydant, autres	Acide citrique, citrate de sodium	Acide citrique, Phosphate de sodium	Acide citrique, Citrate de sodium, Phosphate de sodium	Citrate de sodium, Phosphate de sodium	Acide citrique, Phosphate de sodium, trisodium phosphate, sulfate de calcium	Acide citrique, citrate de sodium, acide malique
Agent anti-mousse	Non	Non	Non	Non	Simeticone	Simeticone
Conservateurs	Sorbate de Potassium	Sorbate de Potassium, methyl et Propylparabène	Sorbate de Potassium, Methylparabène	Sorbate de Potassium, methyl et Propylparabène	Sorbate de Potassium, Methylparabène	Benzoate de sodium 0,06 %
Excipients a effet notoire	2	2	3	2	4	0
pH	4,4-4,7	4,2	4,0-4,4	4,0-4,4	4,2	4,0
Osmolalité (MOsm/kg)	170	230	3240	1979	2107	< 50
Densité	1,007	1,010	1,284	1,061	ND	1,014
Fabricant	Inresa, Bartenheim, France	Perrigo, Minneapolis, USA	Perrigo, Minneapolis, USA	Perrigo, Minneapolis, USA	Perrigo, Minneapolis, USA	Fagron US, St. Paul, USA
Formulations Validées	12	≥ 90	≥ 90	≥ 90	≥ 7	115 (dont 4 dans ALKA)

II.2 Caractérisation physicochimique

Un véhicule de suspension devrait donner des formulations homogènes lorsque mélangé à un principe actif. On ne devrait idéalement pas observer de sédimentation rapide du principe actif, mais si le cas est, celui-ci devrait être facilement remis en suspension. La viscosité du véhicule de suspension ne devrait également pas empêcher de manipuler aisément la formulation lors des mesures de dose ou du transfert d'un contenant à un autre.

L'osmolalité est un autre paramètre important d'une suspension orale puisque celle-ci peut influencer la tolérabilité gastro-intestinale. Il est recommandé que l'osmolarité des formules pédiatriques ne dépasse pas 400 mOsm/L, et ceci pour rester proche de l'osmolarité du lait maternel qui est voisine de 300 mOsm/L, tout comme celle des sécrétions gastro-intestinales.

Le pH est un facteur majeur influençant la stabilité d'un principe actif. La dégradation des médicaments se produit souvent par hydrolyse, qui peut se produire plus facilement à certains pH. Le pH des véhicules développés sera ajusté à 4.5 et 7.5 afin de convenir à un maximum de principes actifs, qu'ils soient stables en milieu acide ou alcalin. (8)

II.3 Conditionnement

Étant donné que ces véhicules ne sont pas des médicaments mais des excipients complexes ayant un conditionnement primaire souvent bien défini, mais un conditionnement secondaire incomplet. Il est de la responsabilité du pharmacien d'associer l'étiquetage adéquat et si nécessaire le dispositif doseur approprié pour que le véhicule puisse devenir médicament, en assurant au mieux son utilisation et sa conservation. (3)

Les préparations orales liquides multidoses doivent contenir un dispositif dédié dans leur conditionnement. Dans l'idéal ce dispositif aura été testé pour vérifier sa précision qui dépend de la viscosité de la préparation.

PARTIE

EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Pour les patients en âge pédiatrique ou néonatale l'hydrocortisone est utilisée par voie orale comme première ligne de traitement pour l'hyperplasie surrénale congénitale qui conduit à l'insuffisance surrénale ainsi que beaucoup d'autres conditions tels que l'asthme grave.

Sa posologie pédiatrique est de 10 à 20mg/m²/j répartie en 3 prises afin de mimer le cycle nyctéméral. Commercialement, ce médicament se trouve sous forme de comprimé sécable à 10 mg, une forme inadaptée à l'usage pédiatrique et impose souvent la préparation de gélules après broyage du comprimé.

De plus, en pédiatrie l'évolution rapide du poids oblige à des adaptations régulières de posologie.

Pour pallier cette difficulté, une forme galénique liquide est donc nécessaire car elle facilite ces adaptations, en évitant de devoir refaire des gélules à chaque modification de posologie.

L'objectif de ce travail est donc de formuler dans un premier lieu un véhicule de suspension pour adaptation de posologie et d'étudier sa stabilité dans le temps, et en deuxième lieu ; la réalisation d'une suspension de l'hydrocortisone dosée à 1mg/ml.

Les formules proposées sont inspirées de la littérature et des véhicules commercialisés sur le marché européen, afin de proposer une formule stable contenant le moins d'excipients possible, disponible sur le marché algérien.

MATERIELS ET METHODES

I Matériel

I.1 Matières premières

I.1.1 Principe actif : Hydrocortisone

Pour la réalisation de la suspension de l'hydrocortisone 1mg/ml nous avons choisi de travailler sur des comprimés broyés (spécialité Hydrocortisone Roussel 10 mg du laboratoire SANOFI). Tandis que pour le dosage du PA on a travaillé avec l'hydrocortisone acétate matière première.

A. Description de produit commercialisé « Hydrocortisone Roussel 10mg »

Tableau 8: Caractérisation de produit commercialisé "Hydrocortisone Roussel 10 mg"

NOM COMMERCIAL	Hydrocortisone Roussel
DCI	Hydrocortisone
Excipients	Amidon de maïs pré-gélatinisé Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Talc
Dosage	10 mg
Forme	25 Comprimé sécable
Laboratoire du fabricant	SANOFI
Numéro de lot	0RF3E
Date de fabrication	02/2021
Date de péremption	01/2024



Figure 5: Hydrocortisone Roussel 10 mg

B. Description et caractéristiques physico-chimique du PA : hydrocortisone acétate

Tableau 9: Caractéristique physico-chimiques de l'hydrocortisone acétate (47)

Tests	Spécification
Formule brute	$C_{23}H_{32}O_6$
Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène
Gout / odeur	Gout amer / Inodore
Degré de pureté	99%
Absorption dans l'UV	Max 242 nm

I.1.2 Excipients

Seuls les excipients essentiels seront présents dans la composition, le but est de minimiser le nombre et la quantité d'excipients afin de faciliter la fabrication, diminuer les interactions et réduire le cout ainsi que la toxicité. Le meilleur choix alors est d'employer des excipients qui ne sont pas ou peu absorbées.

Les excipients utilisés dans les différentes formules sont présentés dans le tableau (10).

Tableau 10 : Propriétés physico-chimiques des excipients. (48)

Excipient	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle
Gomme xanthane	$(C_{35}H_{49}O_{29})_n$	-Poudre fine, inodore, de couleur crème ou blanche, s'écoulant librement	-Pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'éther ; soluble dans l'eau froide ou chaude.	-Agent épaississant.
Hydroxyethylcellulose	$[-CH_2CH_2O-]_mH$	-Poudre hygroscopique, inodore et insipide, de couleur crème à blanche.	-Soluble dans l'eau chaude ou froide. -Pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éthanol (95 %), l'éther, le toluène et la plupart des autres solvants organiques.	-Agent épaississant.
Hydroxypropylmethylcellulose HPMC	$CH_3CH(OH)CH_2$	-Poudre fibreuse ou granulaire inodore et insipide, de couleur blanche ou blanc crème.	-Soluble dans l'eau froide, formant une solution colloïdale visqueuse, insoluble dans le chloroforme, l'éthanol et l'éther.	-Agent épaississant.
Cellulose Microcristaline PH-101	$(C_6H_{10}O_5)_n$	-Poudre cristalline blanche, inodore et insipide, composée de particules poreuses.	-Légèrement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 5 % p/v. -Pratiquement insoluble dans l'eau, les acides dilués et la	-Agent épaississant.

			plupart des solvants organiques.	
Carraghénanes	3,6-anhydrogalactose (3,6 AG), à la fois sulfatées et non sulfatées, reliées par des liaisons glycosidiques alternées -(1,3) et -(1,4).	-Poudre de couleur jaune-brun à blanche, grossière à fine, inodore et sans goût.	-Toutes solubles dans l'eau chaude (80°C), sauf le type Lambda est soluble dans de l'eau froide.	-Agent stabilisant -Agent de suspension, d'augmentation de la viscosité.
Glycerol	$C_3H_8O_3$	-Liquide clair, incolore, inodore visqueux et hygroscopique. -Goût sucré, environ 0,6 fois plus sucré que le sucrose, saccharose.	-Peut se dissoudre dans les solvants polaires, miscible dans l'eau et l'éthanol, insoluble dans le benzène, le chloroforme et faiblement soluble dans l'acétone.	-Emollient, Humectant.
Sorbitol	$C_6H_{14}O_6$	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche	Pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux,	Humectant.
Acide citrique	$C_6H_8O_7$	-Anhydre : cristaux incolores. - Monohydraté : cristaux blancs, Faiblement déliquescents.	-Soluble dans l'eau, l'éther, l'acétate d'éthyle, l'éthanol ; insoluble dans le benzène, le chloroforme.	-Régulateur de pH
Phosphate de Sodium dibasique	HNa_2O_4P	-Solide poudreux se présente sous	-Soluble dans l'eau.	-Anti-oxydant ; -Régulateur

		la forme d'une poudre blanche.		d'acidité.
Saccharinate de sodium	$C_7H_5NNaO_3S$	Poudre cristalline blanche, inodore faiblement aromatique Elle a un goût intensément sucré, avec un arrière-goût métallique ou amer	-Soluble dans l'eau (Plus soluble que la saccharine)	Edulcorant
Sorbate de potassium	$C_6H_7O_2K$	-Poudre, granulé ou bâtonnet blanc inodore.	-Facilement soluble dans l'eau : solubilité dans l'eau à 20°C et dans l'alcool, insoluble dans l'éther éthylique.	Conservateur.
Méthyl parabène	$C_8H_8O_3$	-Se présente sous forme de cristaux incolores ou de poudre cristalline blanche. Il est inodore ou presque inodore et a un léger goût de brûlé.	-Soluble dans l'eau, l'éthanol, l'éther, la glycérine et insoluble dans les huiles minérales.	Conservateur.

I.1.3 Agents épaississants

1) Gomme Xanthane

La gomme xanthane est un polysaccharide extracellulaire issu de la fermentation de *Xanthomonas campestris*. Il est soluble dans l'eau froide et les solutions très pseudo plastiques.

C'est un agent de suspension, gélifiant, émulsifiant et sa viscosité a une excellente stabilité dans une large gamme de pH et de température, non toxique et résistant à la dégradation enzymatique.

La fonctionnalité de la gomme xanthane dépend de la préparation correcte de la solution de gomme. Une mauvaise préparation de la solution peut entraîner une mauvaise fonctionnalité dans l'application finale, Pour obtenir une fonctionnalité optimale, la gomme xanthane doit être correctement hydratée avant d'être utilisée. (49)

1) Hydroxyéthylcellulose

L'hydroxyéthylcellulose (HEC) est un autre bon agent de suspension ayant des caractéristiques assez similaires à celles de la méthylcellulose. Contrairement à la méthylcellulose, l'HEC est soluble dans l'eau chaude et froide et ne forme pas de gel au chauffage. (45)

2) Hydroxypropylméthylcellulose

L'HPMC appelé aussi « hypromellose » est un dérivé de la cellulose chimiquement inerte qui n'est pas absorbé par la voie orale. Par rapport à la méthylcellulose, l'hypromellose produit des solutions aqueuses plus claires, avec moins de fibres non dissoutes.

En tant que colloïde protecteur, il inhibe ainsi la formation de sédiments. (48)

3) Cellulose microcristalline

La cellulose microcristalline est une cellulose purifiée, elle n'est pas soluble dans l'eau, mais elle se disperse facilement dans l'eau pour donner des gels thixotropes.

Elle est utilisée en combinaison avec le Na-CMC, le MC ou le HPMC, car ils facilitent sa dispersion. (45)

4) Carraghénanes

L'USP32-NF27 décrit le carraghénane comme l'hydrocolloïde obtenu par extraction avec de l'eau ou un alcali aqueux à partir de certaines algues rouges de la classe des Rhodophycée. (48)

Les différentes carraghénanes (Iota, Kappa et Lambda) couvrent un large spectre de comportement rhéologique allant d'un épaississant visqueux à des gels thermoréversibles dont la texture varie de molle à élastique. (49)

Dans les formulations en suspension, seules les fractions i-carraghénane et l-carraghénane sont généralement utilisées et apporte de la viscosité au liquide.

I.1.4 Solvants

A. Glycérol

Appelé également Glycérine ou bien Trihydroxypropane, elle est utilisée dans une grande variété de formulations pharmaceutiques. Dans les suspensions orales, la glycérine est utilisée comme solvant, édulcorant, agent de conservation antimicrobienne et agent augmentant la viscosité. (48)

C'est un édulcorant doux qui peut provoquer par voie orale des troubles digestifs et un effet laxatif léger (diarrhée) en quantité ≥ 1 g, des céphalées et des troubles digestifs (diarrhée) pour des quantités ≥ 10 g par dose.

I.1.5 Tampons /Anti-oxydants

A. L'acide citrique

L'acide citrique est largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques principalement pour ajuster le pH des suspensions entre 3,5 et 5,0, et aussi pour préparer une solution tampon. (48)

B. Phosphate de sodium dibasique

Le phosphate de sodium est le tampon le plus utilisé dans les systèmes de suspension Pharmaceutique, il est également utilisé comme agent séquestrant. (48)

I.1.6 Edulcorants

A. Saccharinate de sodium

Il existe une dose journalière admissible que l'on doit éviter de dépasser. Cette dose est établie en fonction du poids corporel du consommateur, elle est de 5 mg/kg/j pour la saccharine.

La saccharine sodique améliore les systèmes d'arômes et peut être utilisée pour masquer certaines caractéristiques gustatives désagréables. Elle n'apporte aucune calorie et est éliminée du corps par le système digestif sans passer dans le sang. Son pouvoir sucrant est environ 300 à 600 fois supérieur à celui du saccharose. (48)

I.1.7 Arôme

Les arômes sont des substances destinées à être incorporé dans certains médicaments pour masquer l'amertume des PA et améliorer la saveur et l'odeurs.

Arôme banane et l'arôme fraise ont été choisi pour être utilisés dans la formulation.

I.1.8 Conservateurs

Les conservateurs sont utilisés pour prévenir des altérations dues aux micro-organismes.

A. Sorbate de potassium

Le sorbate de potassium est considéré comme étant l'un des conservateurs les plus inoffensifs.

Grâce à son action contre les levures, les moisissures, et certaines bactéries, il est largement utilisé dans l'industrie alimentaire, cependant il doit être manipulé avec précaution, car il peut être irritant pour la peau a son état pur.

B. Les parabènes

Les parabènes sont efficaces dans une large gamme de pH et ils sont plus actifs contre les levures et les moisissures que contre les bactéries.

L'activité peut être améliorée en utilisant des combinaisons de parabènes, car des effets synergiques se produisent.

I.2 Matériels utilisés pour la préparation du véhicule

1) Balance de précision



Figure 6: Balance de précision METTLER TOLEDO MS

2) Agitateur à barreau magnétique



Figure 7 : Agitateur a barreau magnétique IDL MSH 20A

3) Agitateur à hélice



Figure 8 : Agitateur à helices YELLOW LINE OST 20 DIGITAL

4) Plaque chauffante munie d'un agitateur à barreau magnétique

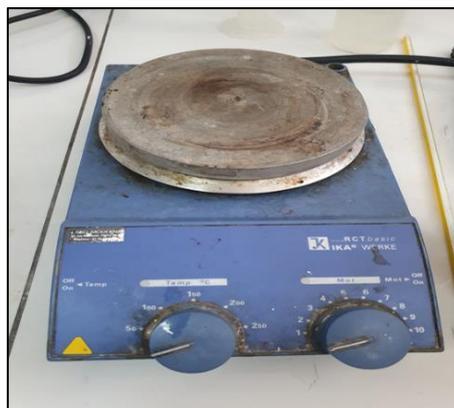


Figure 9 : Plaque chauffante RTC basic KIKA-WERK

I.3 Matériel de contrôle

Tableau 11: Matériels utilisés pour le contrôle

Equipement	Référence
Un pH mètre	METTLER TOLEDO SevenMulti
Un Rhéomètre	Anton Paar/ Julabo F12
Un osmomètre	Wescor vapor pressure osmometer VAPRO (model 5520)
Appareil HPLC couplé à un ordinateur	Empower™3 Software

I.4 Petits matériels

- ✓ Un verre de montre
- ✓ Un bécher de 500ml
- ✓ Un bécher de 900ml
- ✓ Une spatule
- ✓ Eprouvette 250ml,500ml,1000ml
- ✓ Un thermomètre
- ✓ Film paraffine
- ✓ Un Mortier
- ✓ Flacons en verre ambré pour le conditionnement.

II Méthode

II.1 Formulation

Suite à une recherche bibliographique menée afin de déterminer le choix de la formule qualitative et quantitative à retenir et en s'inspirant des brevets (patents), du Handbook of pharmaceutical manufacturing formulation Volume 3, de l'USP NF 2018 et du Handbook of pharmaceutical excipient 8ème éditions. (48) Et (50)

Nous avons opté pour trois formules à différentes concentrations d'excipients. Les différentes formules qualitatives et quantitatives retenus sont résumées dans le Tableau (12).

Tableau 12: Formules qualitatives et quantitatives utilisées pour la préparation de la suspension

	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Gomme xanthane	/	0.6 g	0.15 g
HEC	3.9 g	/	/
HPMC	/	3 g	/
Cellulose microcristalline	/	1.92 g	/
Carraghénane	/	0.45 g	/
Glycérol	180 ml	/	30 ml
Sorbate de potassium	0.3 g	0.3 g	/
Méthyl parabène	/	0.3 g	0.3 g
Propyl parabène	/	0.3 g	/
Acide citrique	0.12 g	0.6 g	4.5 g
Sodium citrate	/	/	6 g
Phosphate de sodium dibasique	/	0.36 g	/
Sorbitol	/	/	75 ml
Saccharine	0.9 g	/	0.3 g
Arôme	1.2 g	/	/

Eau	300 ml	300 ml	300 ml
------------	---------------	---------------	---------------

II.2 Procédés de fabrication

II.2.1 Préparation des véhicules

Lors de la préparation des essais de formulation des véhicules pour suspensions nous avons suivi les étapes suivantes :

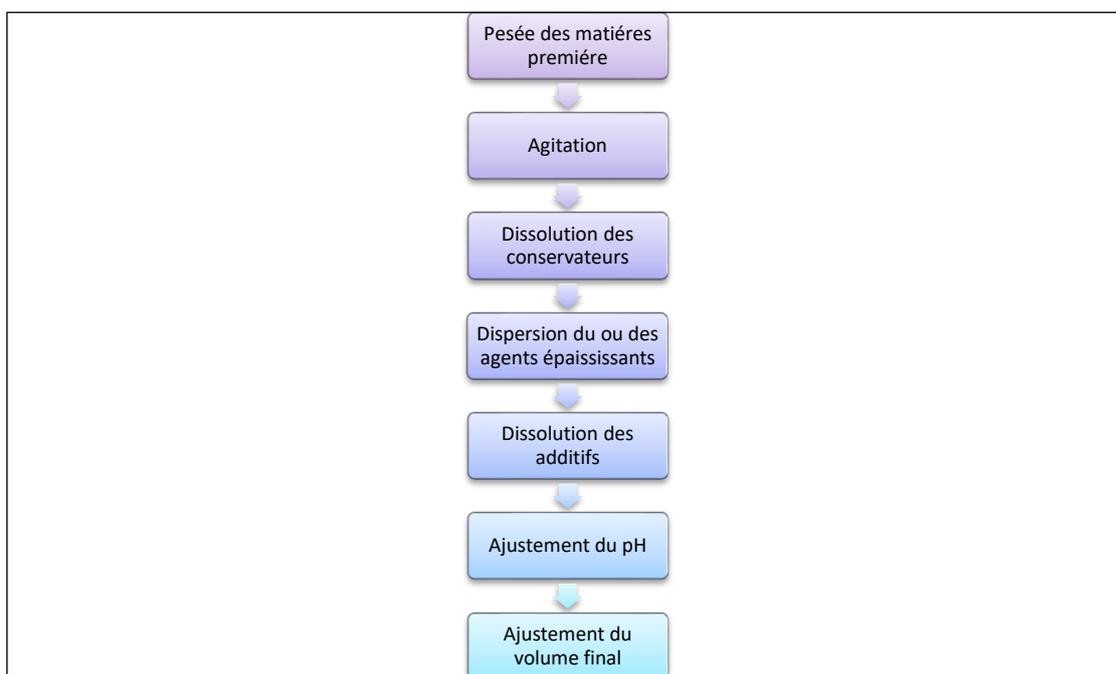


Figure 10 : Procédé général de fabrication du véhicule pour suspension

II.2.1.1 Essai n° 1

La formule quantitative de l'essai N°1 est donnée dans le tableau (13).

Tableau 13: Formules qualitative et quantitative de l'essai n°1

Désignation de la matière première	Quantité utilisée	Observation
HEC	3.9 g	Liquide translucide dense, visqueux
Glycérol	180 ml	

Saccharine	0.9 g	
Acide citrique	0.12 g	
Sorbate de potassium	0.3 g	
Arome	1.2 g	
Eau purifiée	QSP 300 ml	

Procédé de fabrication :

- 1) Dissolution de l'HEC à froid dans 1/3 du volume final sous agitation ;
- 2) Chauffage de la solution à 70°C toujours sous agitation puis l'ajout du Glycérol, sorbate de potassium et la saccharine ;
- 3) A froid dissolution de l'acide citrique et de l'arôme ;
- 4) Ajustement du volume final avec les 2/3 du volume d'eau.

II.2.1.2 Essai n° 2

La formule quantitative de l'essai N°2 est donnée dans le tableau (14).

Tableau 14: Formule qualitative et quantitative de l'essai n°2

Désignation de la matière première	Quantité utilisée	Observation
Gomme xanthane	0.6 g	Liquide opalescent, blanchâtre, visqueux
Cellulose microcristalline	1.92 g	
Carraghénane	0.45 g	
HPMC	3 g	
Acide citrique	0.6 g	
Phosphate de sodium	0.36 g	
Sorbate de potassium	0.3 g	

Méthyl parabène	0.3 g	
Propyl parabène	0.3 g	
Eau purifiée	QSP 300 ml	

Procédé de fabrication :

1) Dans 270 ml d'eau chauffée entre 70°-75°C, faire dissoudre le méthyl-parabène et le Propyl parabène

2) Après dissolution complète, ajouter le sorbate de potassium, l'acide citrique et le phosphate de sodium sous agitation magnétique

3) Quand la solution se refroidi, ajouter progressivement la Gomme Xanthane, HPMC, Carraghénane et la cellulose microcristalline sous agitateur jusqu'à dissolution complète.

4) Ajustement du volume final

Le véhicule pour suspension présentait une quantité importante de mousse après arrêt de l'agitation. Le lendemain on a noté une diminution de cette mousse, les bulles d'air étaient toujours présentes.

II.2.1.3 Essai n° 3

La formule quantitative de l'essai N°3 est donnée dans le tableau (15).

Tableau 15: Formule qualitative et quantitative de l'essai n°3

Désignation de la matière première	Quantité utilisée	Observation
Gomme xanthane	0.15 g	Liquide légèrement Visqueux, translucide
Glycérol	30 ml	
Méthyl parabène	0.3 g	
Acide citrique	4.5 g	
Sodium citrate	6 g	

Sorbitol	75 ml	
Saccharine	0.3 g	
Eau purifiée	QSP 300 ml	

Procédé de fabrication :

- 1) Dans 170 ml d'eau chauffée entre 70°-75°C, faire dissoudre le méthyl-parabène
- 2) quand la solution se refroidi, ajouter le mélange de sorbitol+ glycérol
- 3) ajouter l'acide citrique et le Sodium citrate sous agitation magnétique
- 4) ajouter la saccharine et la gomme xanthane et laisser sous agitation pendant 1h
- 5) Ajustement du volume final

II.3 Préparation de la suspension d'hydrocortisone 1mg/ml



Figure 11 : Broyage des comprimés pour la mise en suspension

Etapes de reconstitution du véhicule :

Pour avoir une suspension dosée à 1mg/ml, il faut broyer 10 comprimés d'hydrocortisone dosés à 10mg pour un volume de suspension de 100ml.

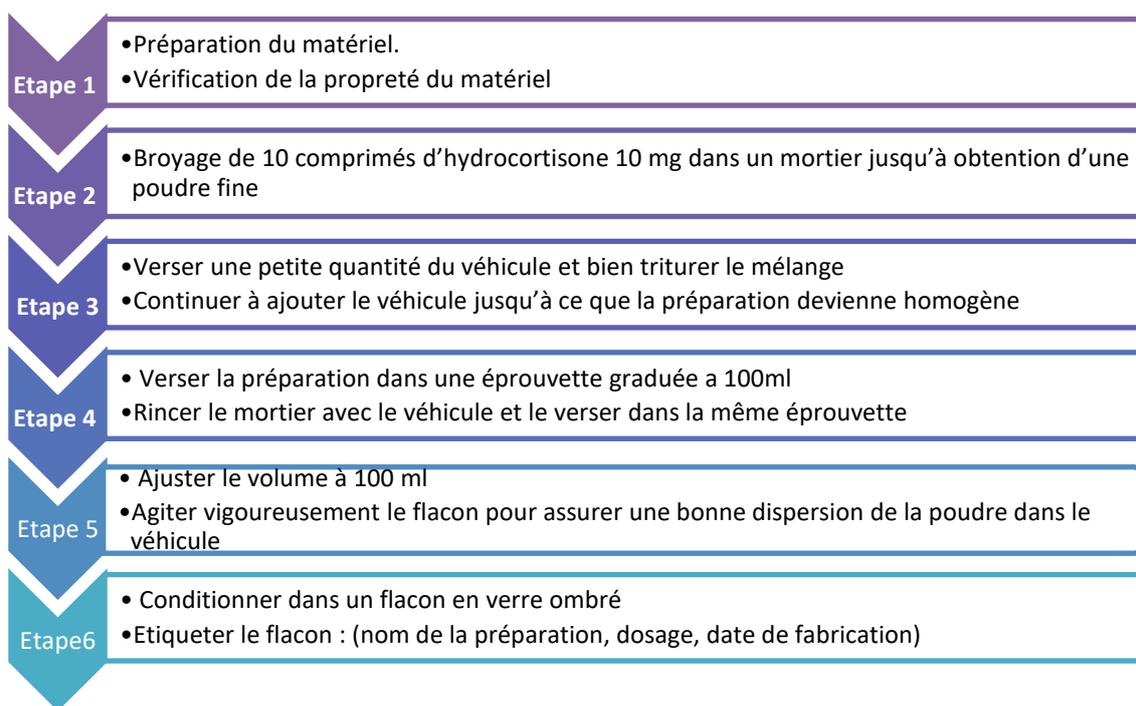


Figure 12: Etapes de reconstitution du véhicule

II.4 Caractérisation physico-chimique des véhicules

II.4.1 Mesure du pH

Mesurer la valeur du pH permet un bon contrôle du procédé de fabrication du produit fini. D’autant plus importante pour les suspensions car toute variation du pH pourrait engendrer une variation des propriétés rhéologique et influencer ainsi sur la stabilité du médicament.

Le pH des véhicules préparées sera ajusté entre 4.0 et 5.0 en prenant comme référence le pH des différents véhicules commercialisés que nous avons déjà cité dans le chapitre 2

Le pH a été mesuré par un pH mètre (**METTLER TOLEDO SevenMulti**) au niveau du Centre de Recherche et de Développement du Groupe Sidal.



Figure 13: pH mètre METTLER TOLEDO SevenMulti

II.4.2 Mesure de viscosité

Le comportement rhéologique des 3 véhicules préparés a été mesuré par un rhéomètre Anton Paar/ Julabo F12 au niveau du laboratoire de chimie analytique de notre faculté.



Figure 14 : Rhéomètre Anton Paar/Julabo F12

II.4.3 Mesure de l'osmolalité

L'osmolalité des suspensions préparées a été mesuré au niveau du Centre de Recherche et de Développement du Groupe Sidal Par un osmomètre **Wescor vapor pressure osmometer VAPRO (model 5520)**.



Figure 15: Wescor vapor osmometer VAPRO (model 5520)

II.4.4 Test de sédimentation et de remise en suspension

L'objectif de ce test est d'observer la nature du sédiment obtenu (floculé ou défloculé) pour les suspensions préparées à partir des 3 véhicules.

Pour cela, chaque suspension est mise dans une éprouvette de 250ml, et une observation de la sédimentation est notée pour chaque heure pendant 10 jours.



Figure 16 : Test de sédimentation et de remise en suspension

II.4.5 Dosage du principe actif

L'objectif de cet examen est de vérifier l'homogénéité de la dispersion de l'hydrocortisone au sein des véhicules préparés.

Le dosage a été effectué au Centre de Recherche et de Développement du Groupe Sidal par chromatographie en phase liquide, l'appareil est couplé à un ordinateur.



Figure 17: Appareil HPLC WATERS associé à un logiciel EMPOXER 3 SOFTWARE.

➤ Principe de dosage par HPLC :

La chromatographie est une méthode analytique qui est largement utilisée pour la séparation, l'identification et le dosage des constituants chimiques dans des mélanges complexes.

Les constituants de l'échantillon à analyser sont entraînés à travers la phase stationnaire par le flux d'une phase mobile liquide, et les séparations résultent de la différence entre les vitesses de progression et des substances.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique de type C18.

La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique.

Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

➤ **Mode opératoire :**

a. Conditions chromatographiques :

-Mode : isocratique

-Phase mobile : Méthanol/Acétonitrile/Eau (25 V :25 :775 V).

-Phase de dilution : Méthanol/Eau (50V/50V).

-Débit : 1.3ml/min.

-Colonne :C 18 (25cm*4.6mm*5um).

-Volume d'injection : 25 µl.

-Longueur d'onde : 254 nm.

-Température de colonne : 25°C

b. Préparation des solutions :

Solution standard mère :

Dans une fiole de 50 ml, introduire 25 mg d'Hydrocortisone acétate (Matière première), diluer avec le méthanol puis compléter au volume avec le même solvant, bien agiter.

La concentration obtenue est de 0.5 mg/ml.

Solution standard :

Introduire 5 ml de la solution standard mère dans une fiole de 50ml, diluer avec le diluant, puis compléter au volume avec le même solvant, bien agiter.

La concentration obtenue est de 0.05 mg/ml.

Solution échantillon :

Prélever 2.5 ml de produit fini Hydrocortisone suspension buvable à 0.1%, diluer avec le diluant puis compléter à 50 ml avec le même solvant.

La concentration obtenue est de 0.05 mg/ml.

Toutes les solutions ont été filtré.

II.4.6 Etude de palatabilité

L'étude a été conduit sur une vingtaine de volontaires sains adultes et enfant, Les volontaires ont été instruits sur la méthode de dégustation des suspensions à évaluer et sur les précautions à respecter avant et durant la dégustation.

Durant la session de dégustation chaque volontaire dispose devant lui de 5 flacons contenant les véhicules qui diffèrent par l'aromatisation choisie, d'aspect identique et distinguables uniquement à l'aide d'une étiquette indiquant le numéro de la formule.

- Flacon 1 : sans arôme et sans édulcorant
- Flacon 2 : formule N1 avec édulcorant + arôme banane
- Flacon 3 : formule N1 avec édulcorant + arôme fraise
- Flacon 4 : formule N2
- Flacon 5 : formule N3

Les volontaires adultes et les enfants, se mettent autour d'une table sur laquelle sont présentés les cinq produits à tester accompagnés d'un verre d'eau, après avoir mis à l'aise les enfants, nous leur avons expliqué le déroulement de la dégustation.

Les consignes à respecter pour chaque volontaire sont :

- Introduire l'échantillon dans la bouche.
- Attendre 1 minute afin d'évaluer le goût (amertume, intensité des arômes et des édulcorants)
- Rincez la bouche entre les différentes formules
- Renseignez le tableau avec une croix (sur une échelle de 1 à 5 selon l'intensité du goût)

Après chaque dégustation, les enfants ont exprimé leurs préférences à l'aide d'une échelle hédonique représentant des visages plus ou moins souriants. Ce type d'échelle Comme indiqué

dans la Figure (18) a été utilisée dans de nombreuses études et s'est démontrée être très utile dans le cadre d'études pédiatriques.

5	4	3	2	1
<i>très bon</i>	<i>bon</i>	<i>indifférent</i> <i>je ne sais pas</i>	<i>mauvais</i>	<i>très mauvais</i>
				

Figure 18: Echelle visuelle hédonique d'évaluation

Concernant les volontaires adultes, il leur a été demandé aussi de répondre à un questionnaire standard d'évaluation de la palatabilité afin d'évaluer plusieurs aspects de la formulation : évaluer le goût de la préparation, confirmé que aucune sensation d'amertume se manifeste, évaluer l'intensité de l'arôme utilisé.

Résultats

I Résultats des tests effectués sur les véhicules :

I.1 Mesure de pH

Nous avons pris comme référence les véhicules commercialisés par le laboratoire Perrigo, dans lesquels le pH est compris entre 4-5.

Les résultats de la mesure du pH sont présentés dans le tableau 16 pour les véhicules reconstitués et le tableau 17 pour les véhicules non reconstitués

Tableau 16: Mesure du pH des 3 véhicules reconstitués

Véhicule	Formule 1	Formule 2	Formule 3
pH	5,058	4,383	4,417

Tableau 17: Mesure du pH des 3 véhicules non reconstitués

Véhicule	Formule 1	Formule 2	Formule 3
pH	5.084	4.423	4.267

I.2 Etude rhéologique

Pour chaque essai réalisé une analyse rhéologique a été effectuée, les viscosités initiales sont présentées dans le tableau (18) :

Tableau 18: Viscosités initiales des véhicules préparés

Véhicule	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Viscosité initiale [mPa-s]	1280	7800	42 900

Les profils rhéologiques de l'évolution de la viscosité en fonction du taux de cisaillement sont présentés dans la figure (19) pour l'essai n°1 et dans la figure (20) pour l'essai n°2 et dans la figure (21) pour l'essai n°3.

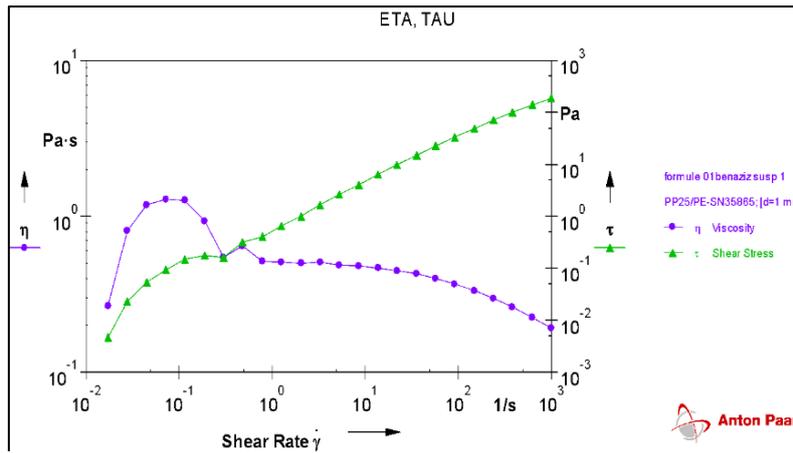


Figure19 : Profil rhéologique de l'essai n°1

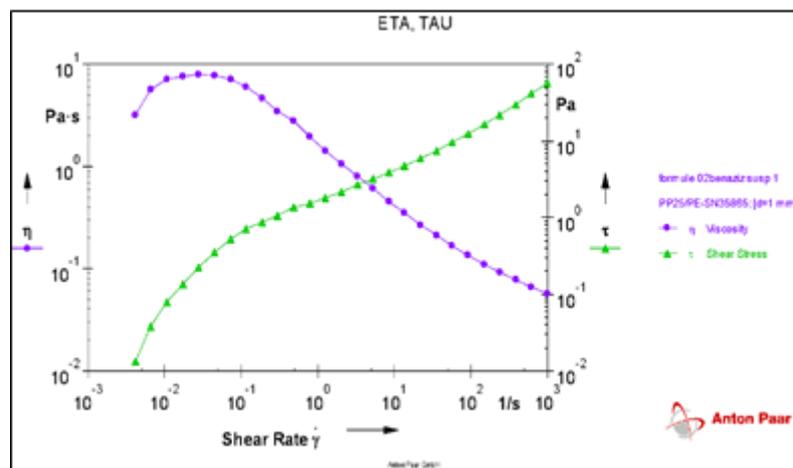


Figure20 : Profil rhéologique de l'essai n°2

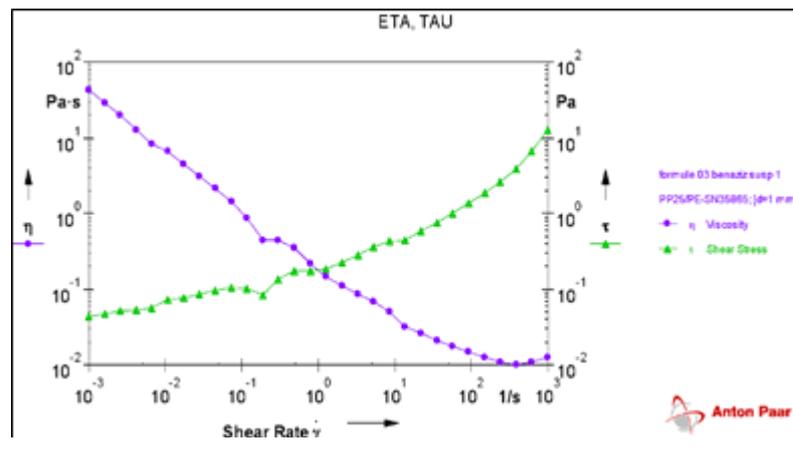


Figure21 : Profil rhéologique de l'essai n°3

I.3 Mesure de L'osmolalité

La mesure de l'osmolalité a été effectuée sur les formules reconstituées, les résultats obtenus sont présentés dans le tableau (19) :

Tableau 19: Mesure de l'osmolalité des 3véhicules

Véhicule	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Osmolalité mOsm/kg	1442	300	2090

I.4 Test de sédimentation et de la remise en suspension du sédiment

En ce qui concerne le test de sédimentation, aucun sédiment n'a été observé dans toutes les suspensions préparées.

L'étude de la remise en suspension donne les résultats suivants :

- Formation d'un sédiment difficilement re dispersible pour la suspension préparée à partir du véhicule n°2 (Jusqu'à 20 agitations).
- Formation d'un sédiment facilement redispersible (3à 5 agitations) pour les suspensions préparées à partir des véhicule n°1 et n°3.

I.5 Etude de la palatabilité

Les résultats de cette expérience sont cités si dessus :

Le tableau (20) montre les résultats obtenus de l'évaluation des trois formules par les 10 enfants volontaires d'âge compris entre 3 et 11 ans en utilisant une échelle visuelle hédonique

Tableau 20: Tableau récapitulatif présentant les résultats du test de palatabilité effectué sur les enfants

	 Très bon	 Bon	 Sans saveur particulière	 Mauvais	 Très mauvais
Formule 1	0	0	2	5	3
Formule 1 gout fraise	6	3	1	0	0

Formule 1 gout banane	7	2	1	0	0
Formule 2	0	1	2	3	4
Formule 3	0	7	1	2	0

Voici un histogramme qui montre mieux les résultats obtenus (en %) concernant les formules préférées et les moins aimés par les enfants élaborés à partir du tableau (20).

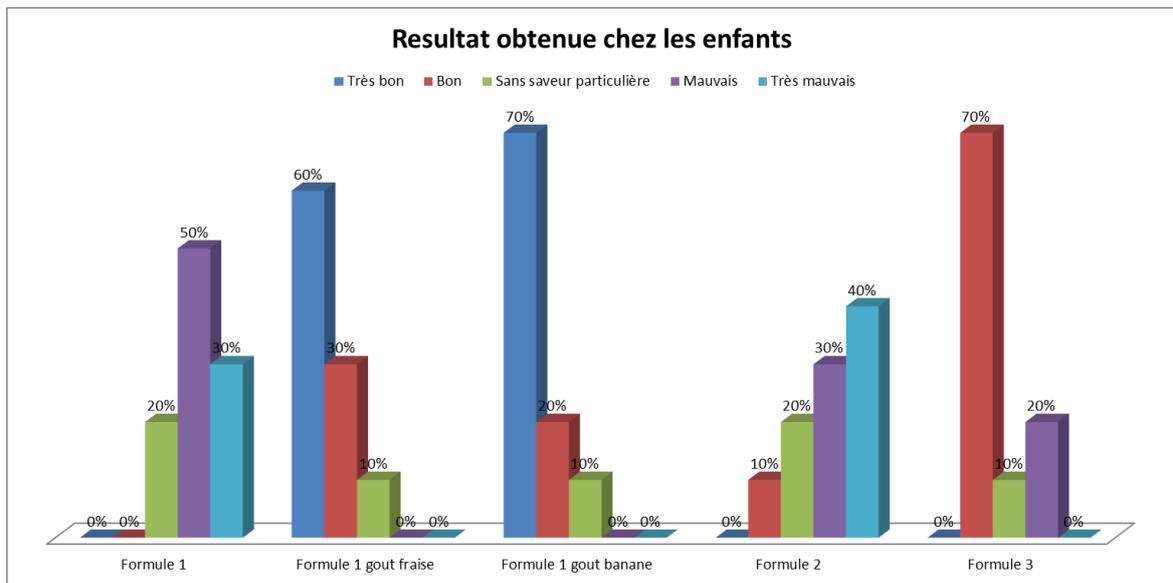


Figure22 : Histogramme représentant les résultats obtenus (fréquence %) chez les enfants

Le tableau (21) montre les résultats obtenus de l'évaluation des trois formules par les 10 volontaires adultes d'âge compris entre 23 et 70 ans à partir des données recueillies suivant le questionnaire standard

Tableau 21: Tableau récapitulatif présentant les résultats du test de palatabilité effectué sur les adultes

					
	Très bon	Bon	Sans saveur particulière	Mauvais	Très mauvais
Formule 1	0	1	6	2	1
Formule 1 gout fraise	8	2	0	0	0
Formule 1 gout banane	7	3	0	0	0
Formule 2	0	0	6	3	1
Formule 3	1	7	1	1	0

L'histogramme présenté dans la figure (23) montre les résultats obtenus (en %) concernant les formules préférées et les moins aimés par les adultes élaborés à partir du tableau (21).

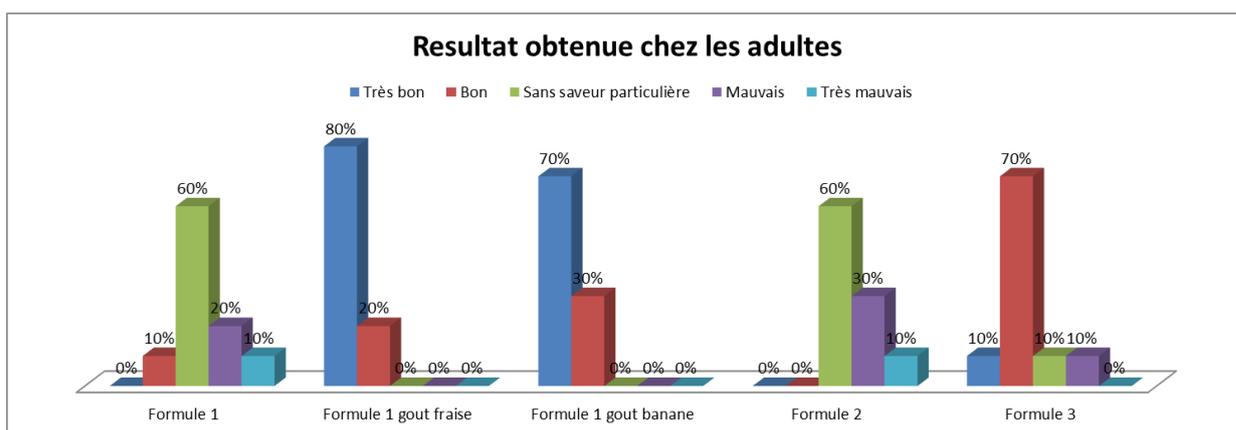


Figure 23 : Histogramme représentant les résultats obtenus (fréquence %) chez les volontaires adultes

Comparaison des résultats obtenue pour chaque formule entre les deux populations :

- **Formule 1 sans arôme :**

Tableau 22: Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 sans arôme

Résultat obtenue chez les deux populations					
	Très bon	Bon	Sans saveur particulière	Mauvais	Très mauvais
Formule 1 Adultes	0%	10%	60%	20%	10%
Formule 1 enfants	0%	0%	20%	50%	30%

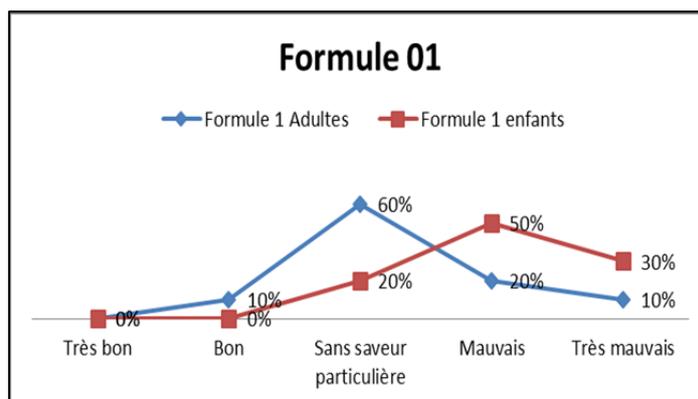


Figure 24 : Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 sans arôme

- **Formule 1 avec arôme fraise :**

Tableau 23: Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1

Résultat obtenue chez les deux populations					
	Très bon	Bon	Sans saveur particulière	Mauvais	Très mauvais

Formule 1 gout fraise Adultes	80%	20%	0%	0%	0%
Formule 1 gout fraise enfants	60%	30%	10%	0%	0%

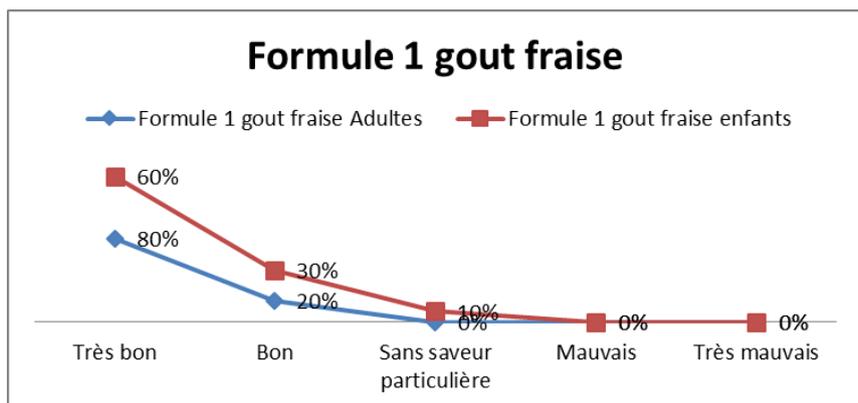


Figure 25 : Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 avec arôme fraise

- **Formule 1 avec arôme banane :**

Tableau 24: Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 gout fraise

Résultat obtenue chez les deux populations					
	Très bon	Bon	Sans saveur particulière	Mauvais	Très mauvais
Formule 1 gout banane enfants	70%	20%	10%	0%	0%
Formule 1 gout banane Adultes	70%	30%	0%	0%	0%

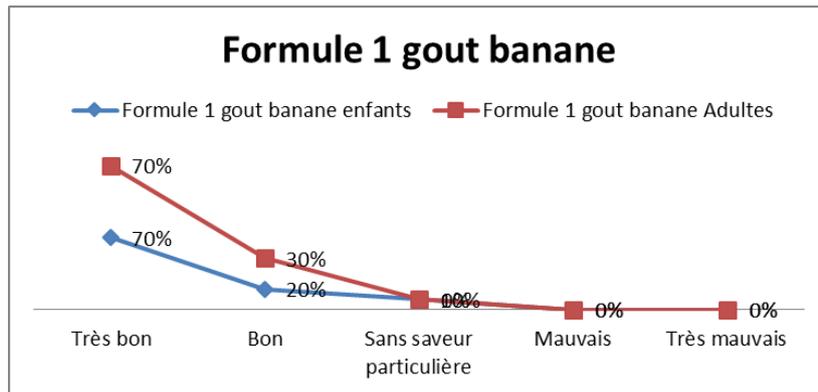


Figure 26 : Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 1 avec arôme banane

- **Formule 2**

Tableau 25 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 2

Résultat obtenue chez les deux populations					
	Très bon	Bon	Sans saveur particulière	Mauvais	Très mauvais
Formule 2 enfants	0%	10%	20%	30%	40%
Formule 2 Adultes	0%	0%	60%	30%	10%

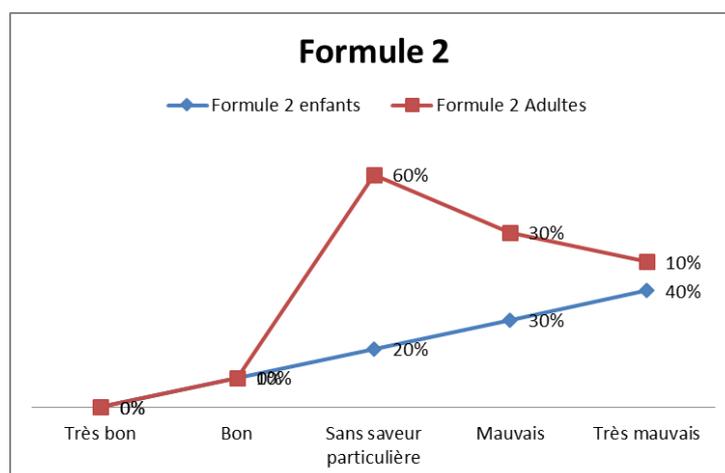


Figure 27 : Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 2

- **Formule 3 :**

Tableau 26: Tableau récapitulatifs des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 2

Résultat obtenue chez les deux populations					
	Très bon	Bon	Sans saveur particulière	Mauvais	Très mauvais
Formule 3 enfants	0%	70%	10%	20%	0%
Formule 3 Adultes	10%	70%	10%	10%	0%

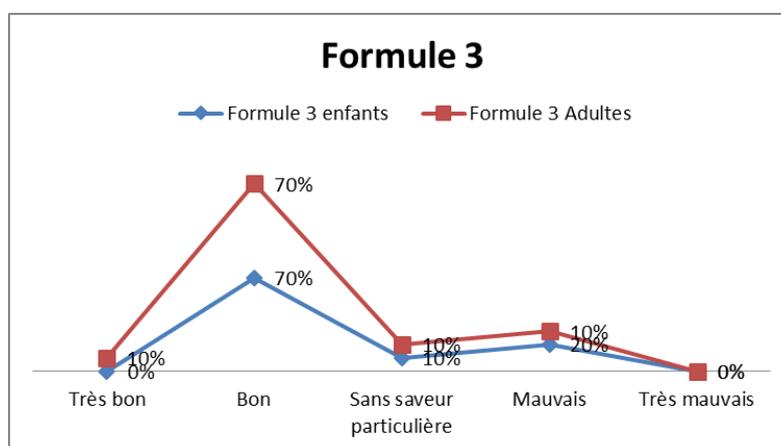


Figure 28 : Courbe comparative des résultats obtenus chez les deux populations pour la formule 3

I.6 Dosage des véhicules

Après avoir doser les échantillons par HPLC, les résultats obtenus sont présentés ci-dessus :

Voici les résultats obtenus pour la phase de dilution et la phase mobile :

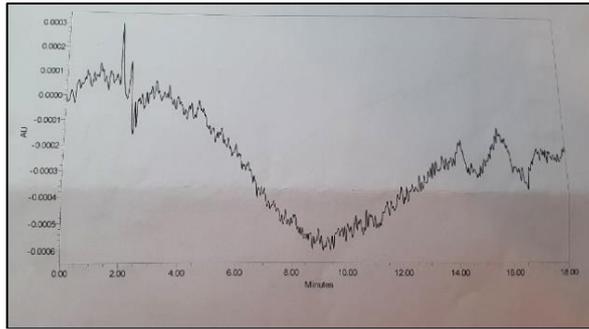


Figure 29 : chromatogramme de la phase de dilution

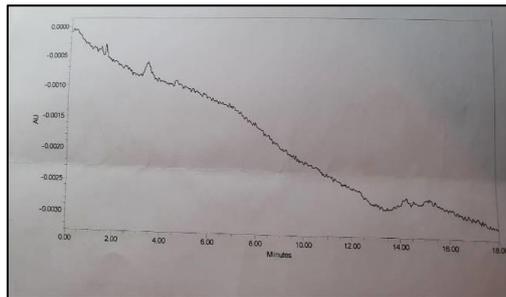


Figure30 : Chromatogramme de la phase mobile

▪ **Dosage de l'étalon Hydrocortisone acétate :**

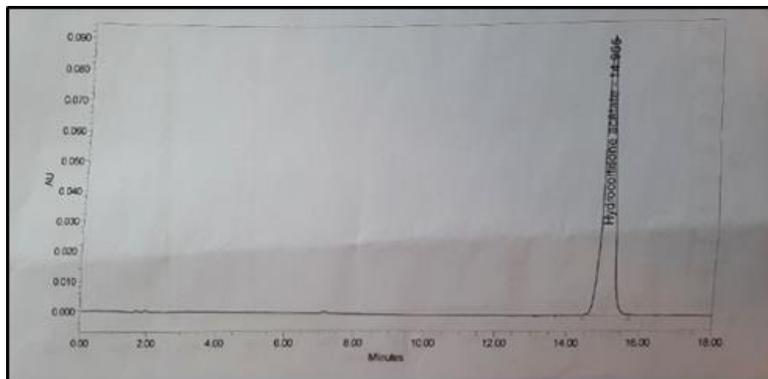


Figure 31 : Chromatogramme de l'étalon Hydrocortisone acétate

Tableau 27 : Résultats du dosage de l'étalon

	Peak name	RT	AREA
1	HYDROCORISONE ACETATE	14 965	1814596

❖ **Résultats des échantillons :**

Formule N1 :

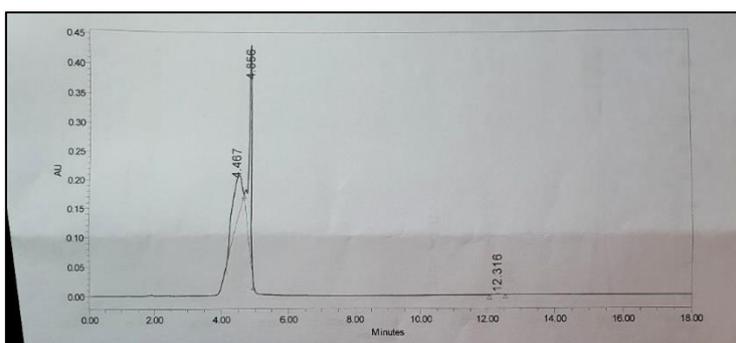


Figure 32 : Chromatogramme du véhicule N1 non reconstituée

Tableau 28 : résultats de dosage de formule N1 non reconstituée

	RT	AREA
1	4.467	1418560
2	4.856	1844006
3	12.316	11269

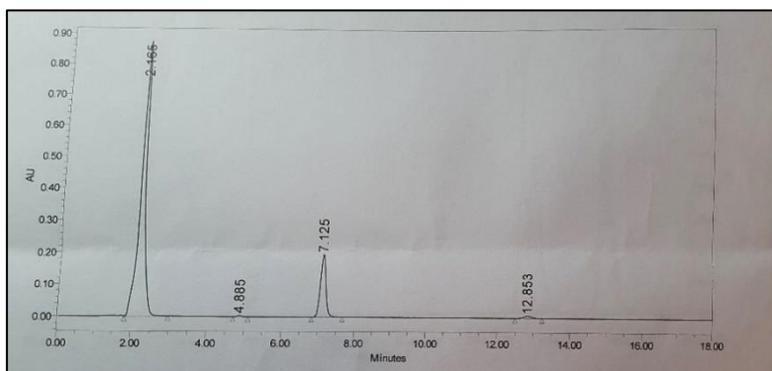


Figure 33 : Chromatogramme du véhicule N1 reconstituée

Tableau 29: Résultats du dosage de la formule N1 reconstituée

	RT	AREA
1	2.165	8909153
2	4.885	288229

3	7.125	2056700
4	12.853	99586

Formule N2

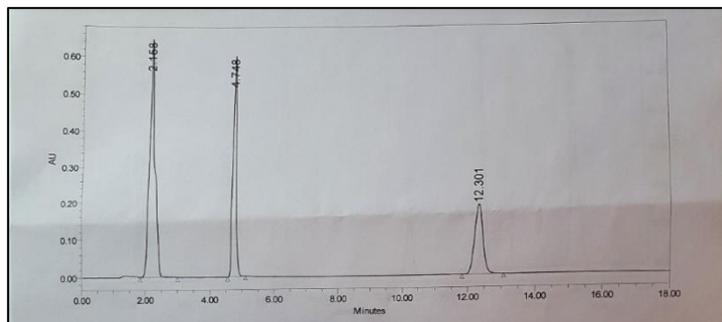


Figure 34 : Chromatogramme du véhicule N2 non reconstitué

Tableau 30 : résultat du dosage de la formule 2 non reconstituée

	RT	AREA
1	2.158	7525711
2	4.748	4441105
3	12.301	3134131

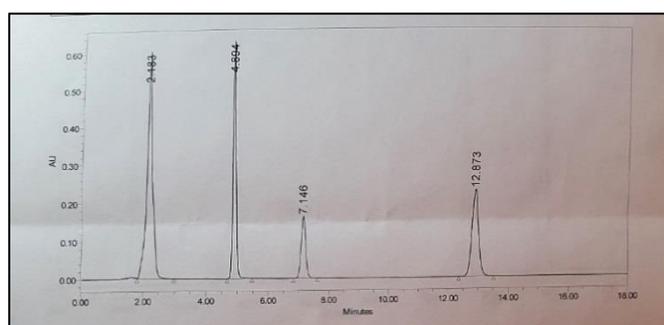


Figure 35 : Chromatogramme du véhicule N2 reconstituée

Tableau 31: résultat du dosage de la formule N2 reconstituée

	RT	AREA
1	2.183	7100852
2	4.894	4256731
3	7.146	1735596
4	12.873	3583281

Formule N3 :

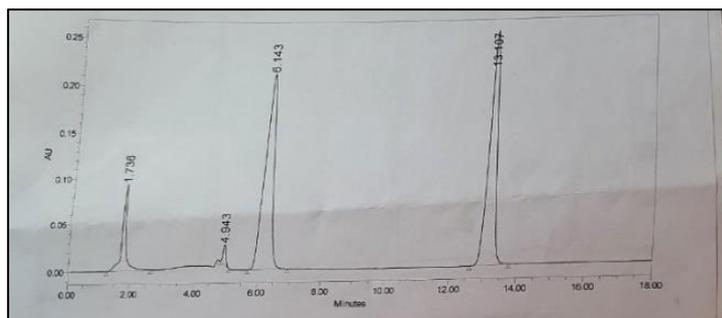


Figure 36 : Chromatogramme du véhicule N3 non reconstituée

Tableau 32: résultat du dosage de la formule N3 non reconstituée

	RT	AREA
1	1.736	829722
2	4.943	136162
3	6.143	3971890
4	13.107	3964230

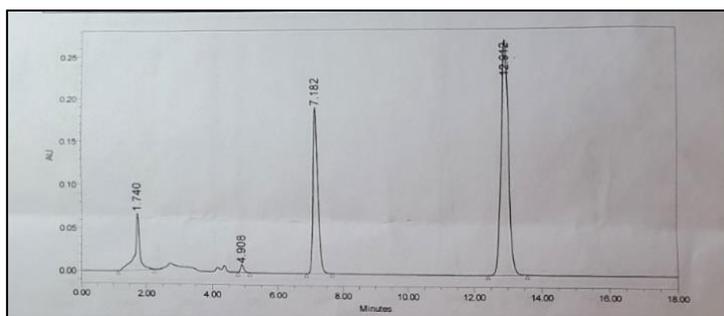


Figure 37 : Chromatogramme du véhicule N3 reconstituée

Tableau 33 : résultat du dosage de la formule N3 reconstituée

	RT	AREA
1	1.740	681533
2	4.908	58682
3	7.182	1952263
4	12.912	4060826

DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous allons discuter les résultats de l'étude expérimentale portant sur le développement d'un véhicule pour suspensions ainsi que la préparation d'une suspension à base d'hydrocortisone 1mg /ml.

Sachant que la stabilité des suspensions dépend à la fois des propriétés du solide dispersé c.à.d. du PA mais également des propriétés du véhicule, la discussion des résultats obtenue porte sur les points suivants :

- **Etudes des véhicules pour suspension :**

- **Mesure de pH**

Sur les trois essais réalisés, nous avons varié la teneur en acide citrique afin d'optimiser la quantité qui nous permet d'obtenir un pH compris entre 4-5 en se référant aux véhicules commercialisés sur le marché européen.

Pour l'essai numéro 3 le sodium citrate a été ajouter selon l'USP 41 NF36 édition 2018, pour régler l'acidité afin de maintenir la valeur du pH.

Les valeurs obtenues dans la première mesure du pH des trois véhicules reconstitués et non reconstitués sont de 4.5 ± 0.5 . Nous considérons ce résultat comme étant conforme comparé aux véhicules commercialisés et aux travaux de l'auteur Hugo Alarie 2018.

Une deuxième mesure du pH a été réalisée un mois après, aucune variation du pH n'as été observé. Donc tous les essais réalisés présentent des valeurs de pH dans la fourchette d'acceptabilité.

- **Mesure de la viscosité**

Au cours des 3 essais réalisés, nous avons varié la composition en agents viscosifiants.

La valeur de la viscosité initiale de l'essai N°1 ($\eta = 1280$ mPa-s) était nettement inférieure à celle rapporté par les travaux de l'auteur Hugo Alarie 2018, tandis que l'essai n°2 présente une viscosité initiale de 7800 mPa-s qui s'avère être dans la plage de viscosité adéquate par rapport aux véhicules commerciaux (aux alentours de 10000 mPa-s) et donc supérieure aux véhicules développés par les travaux de Hugo Alarie 2018. Alors que l'essai N°3 donne une viscosité élevée (43000).

- **Etude rhéologique**

Dans le but d'établir le comportement rhéologique des véhicules de suspensions, la viscosité des 3 formules a été mesurée à différents taux de cisaillement à l'aide d'un rhéomètre en traçant la viscosité en fonction du taux de cisaillement.

La viscosité des 3 essais diminue de façon exponentielle avec l'augmentation du taux de cisaillement et donc présentent un comportement rhéofluidifiant. Ce résultat convient exactement avec notre objectif car ils sont spécialement conçus pour être visqueux au repos et plus fluide pendant l'agitation.

Un comportement d'amincissement par cisaillement est une caractéristique appréciée dans un véhicule de suspension, car il facilite la redispersion des sédiments pendant l'agitation.

Ce résultat était attendu vu que la plupart des agents de suspension choisis sont des dérivés cellulose tels que HEC et la cellulose microcristalline retrouvés dans les formules qualitatives pour les véhicules commerciaux tels qu'Ora Blend© et Ora-Plus©.

➤ **Mesure de l'osmolalité**

La fourchette d'acceptabilité de l'osmolalité des véhicules commercialisés est assez large en allant de 170 à 4109 mOsm/kg, bien que les valeurs données par les pharmaciens des hôpitaux universitaires de Genève (HUG), présente des valeurs entre 122 et 3000 mOsm/kg.

300mmol/kg étant le point iso-osmotique.

La formule N2 s'est avéré être dans la plage de l'osmolalité adéquate avec une valeur de 300 mOsm/kg, un résultat satisfaisant par rapport aux deux autres formules qui présentent une légère hyperosmolalité comparé à la formule N 2.

Pour la formule N1, l'osmolalité est de 1442 mOsm/kg, une valeur proche de la limite supérieur (1000 mOsm/kg) que l'estomac peut supporter et proche aussi de la valeurs des préparations faites dans les hôpitaux universitaires de Genève.

Une valeur de 2090 mOsm/kg est trouvé pour la 3eme formule, qui est une valeur élevée, mais qui reste toujours inférieur à celles des véhicules déjà commercialisés.

L'osmolalité des 3 véhicules reste dans la fourchette d'acceptabilité.

Sachant que l'estomac supporte une osmolalité jusqu'à 1000 mOsm/kg. L'administration en bolus par voie orale de médicaments avec une osmolalité > 1000 mOsm/kg peut conduire à une constriction du sphincter pylori et causer des nausées, vomissements et crampes (retard de la

vidange gastrique). Dans ces cas, il est recommandé d'administrer le médicament après le repas ou de le diluer dans un verre d'eau. (51)

➤ **Etude de stabilité**

Pour évaluer la stabilité, les caractères organoleptiques, le pH, l'apparence, ainsi que la présence ou l'absence de sédiment des trois véhicules ont été suivis pendant 90 jours.

Aucun changement d'odeur ou d'apparence n'a été observé pour toutes les formules.

La formule N2 présente un précipité au fond du flacon, on explique cela par le grade de la cellulose microcristalline utilisé dans cette formule qui présente une mauvaise solubilité car il est spécialement conçu pour être utilisé dans les formes solide orale.

Les valeurs de pH sont restées stables aux deux températures (à T° ambiante et entre 4 et 8°) pendant 3 mois.

Les résultats obtenus par rapport au pH se rapprochent des travaux d'Hugo Alarie 2018.

➤ **Etude de palatabilité**

Pour la formule 1 non édulcoré et non aromatisé, 50% des enfants ont jugé le véhicule d'un mauvais gout, 30% d'entre eux l'ont jugé très mauvais, le restes des enfants ont trouvé qu'il n'a aucun gout particulier, aucun enfant n'as tolérer le gout de véhicule sans édulcorant ni arôme, par contre 60% des adultes ont trouvé que la formule 1 n'avait aucune saveur particulière, 20% d'entre eux l'ont jugé mauvaise, 10% l'ont considéré bonne et les 10% restants l'ont jugé très mauvaise.

Après avoir ajouté l'arôme et l'édulcorant, pour l'arôme fraise 60% des enfants ont apprécié le gout du véhicule et l'ont jugée très bon, 30% d'entre eux l'ont considéré bon. Aucun des 10 enfants n'as présenté une intolérance au gout.

Des résultats assez proches ont été remarqué chez les adultes, 100% des adulte ont trouvé que l'arôme a complètement changé le gout de la formule avec une absence de l'amertume en arrière-gout.

Concernant la formule 1 aromatisé à la banane, des résultats très proche entre les deux populations ont été remarqué, 70% des adultes et des enfants ont bien aimé le gout de la suspension et ont même accepté de le prendre à nouveau, 20% des enfants et 30% des adultes

ont déclaré qu'elle est assez bonne, tandis que 10% des enfants n'ont pas décelé un gout particulier.

Pour la formule 2 qui ne contient ni un édulcorant ni un arôme, 60% des adultes ainsi que 20% des enfants n'ont rien marqué comme saveur particulière et l'ont jugé acceptable, 30% des adultes et des enfants l'ont jugé d'un mauvais gout, tandis que la plus grande tranche des enfants 40% et 10% des adultes ont indiqué que le véhicule est de très mauvais gout en raison du gout métallique des parabènes et l'amertume d'autres excipients.

Enfin, pour la formule 3 qui contient du sorbitol qui est considéré comme un édulcorant, et contient aussi une faible quantité de saccharine, 70% des adultes et des enfants ont indiqué que le gout est bon, 10% des adultes ont dit qu'elle est très bonne, 10% de chaque population n'ont rien marqué comme gout particulier, 20% des enfants et 10% des adultes n'ont pas aimé le gout de la formule.

Les deux populations indiquent clairement leur préférence envers les véhicules aromatisés et édulcorés, ayant un gout fruité qui rendait le véhicule plus facile à avaler.

Cette observation justifie concrètement l'effort dans la recherche d'une aromatisation adéquate.

- **Etudes des suspensions de l'hydrocortisone 1mg/ml**

- **Test de sédimentation et de remise en suspension**

Il n'existe pas de procédure établie, ni de directive officielle pour évaluer la redispersibilité d'une suspension (52). Nous avons donc conçu un protocole à cette fin, en imitant la façon dont le soignant d'un patient remettrait en suspension un médicament (par inversion du flacon).

Les comprimés écrasés ont été utilisés à la place de la poudre en vrac car il s'agit d'une méthode plus courante et plus facile pour les pharmaciens de préparer une suspension médicamenteuse. Par conséquent, les suspensions préparées contenaient également des excipients insolubles, tels que des dérivés de cellulose, contribuant différemment à l'environnement global de la suspension.

La capacité de remise en suspension adéquate, c'est-à-dire la redispersibilité, a été évaluée après 10 jours). La redispersibilité est un paramètre critique et a été évaluée par une agitation normalisée d'inversion de bouteille.

Toutes les suspensions sont redispersibles mais à des degrés d'agitations différents.

➤ **Etude de stabilité**

D'après les résultats de la stabilité concernant le changement des caractères organoleptiques et la mesure du pH, nous observant que la stabilité des suspensions est conditionnée principalement par la stabilité des véhicules.

Les 3 suspensions réalisées présentent une bonne stabilité par rapport au caractères organoleptique et au pH.

Concernant la stabilité chimique, nous avons effectué un dosage du PA par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) qui est la méthode de référence du dosage de l'hydrocortisone selon l'USP 41.

Le dosage a été effectué sur les 3 échantillons pour confirmer le dosage de 1mg/ml.

Les résultats reçus du CRD de SAIDAL Gué de Constantine sont non significatif, car on remarque que les chromatogrammes des véhicules et des suspensions sont nettement identiques avec une absence du pic de l'hydrocortisone dans les 3 suspensions.

Aucune trace du PA n'a été détecté.

Nous supposons qu'une erreur de manipulation s'est produite lors de l'analyse ; malheureusement nous n'avons pas pu refaire le dosage une deuxième fois.

CONCLUSION

Un véhicule de suspension sûr et polyvalent spécialement conçu pour adaptation de posologie a été mis au point avec succès. Les excipients utilisés dans la composition ont été choisis selon leur disponibilité sur le marché algérien ainsi que pour leur sécurité d'utilisation chez l'enfant.

La stabilité physique des véhicules a été évaluée et jugée satisfaisante pour les 3 essais réalisées. Le pH, le comportement rhéologique, ainsi que la remise en suspension, ont également été évalués et correspondaient à leur objectif d'application.

Les 3 véhicules ont été jugés convenables et suffisamment stables pendant au moins 90 jours dans des conditions réfrigérées, ainsi qu'à température ambiante.

Pour tous les véhicules testés, l'osmolalité a été jugée satisfaisante et dans la fourchette d'acceptabilité.

Les propriétés de masquage du goût du véhicule ont ensuite été évaluées par le biais d'une étude clinique de palatabilité menée à la fois chez de jeunes adultes et des enfants ; ce qui a permis de mieux comprendre la préférence et les goûts des enfants auxquels un traitement sera attribué, spécialement lors d'un traitement chronique nécessitant une administration régulière est fréquente.

De plus, l'objectif secondaire de notre étude est l'application d'un PA dans le cadre des préparations extemporanées à partir de différentes formules de véhicules afin d'apprécier la stabilité du PA dans ce dernier. Pour cela une suspension de l'hydrocortisone 1mg/ml a été mise au point.

Le pH des suspensions était très proche du pH des véhicules qui correspond à la fourchette d'acceptabilité qui est entre 4 et 5. Aucune variation de pH a été remarquée pour les 3 suspensions pendant toute la durée de stockage.

À l'issue des conclusions tirées, nous avons abouti à l'établissement de 3 différentes formules qualitatives et quantitatives de véhicules de suspensions appelées également « matrice d'excipient liquide » en s'inspirant de ceux commercialisés sur le marché européen ; et qui correspondent aux objectifs fixés, précisément au comportement rhéofluidifiants qui est une caractéristique appréciée pour un véhicule de suspension.

Ce mémoire avait pour ambition de pallier à cette absence de formulations adaptées à l'âge surtout vis-à-vis de la population pédiatrique et d'offrir une meilleure qualité de vie à l'enfant malade et à son entourage.

Ainsi, le rôle des pharmaciens devrait être d'encourager les changements et d'adopter des pratiques de préparation plus sûres et scientifiquement prouvées.

Perspectives

A cours de notre étude expérimentale nous avons pu développer un véhicule pour suspension orale et de l'appliquer à un PA qui est l'hydrocortisone à une posologie de 1mg/ml dans le cadre d'une préparation extemporanée.

A la vue des résultats acquis, les perspectives de recherche de ce travail pourront s'attacher aux points suivants :

- ✓ Approfondir les essais de stabilité chimique et valider une méthode de dosage de l'hydrocortisone par HPLC.
- ✓ Réaliser des études de stabilités dans des conditions accélérées.
- ✓ Enrichir le travail par une analyse granulométrique.
- ✓ Ce travail doit être suivi également par des essais de stabilité microbiologiques.
- ✓ Appliquer d'autres PA.

Bibliographie

1. BMJ, Z. Kmietowicz " Drug industry is unwilling to run trials in children."2000
2. F. Brion, S. Prot-Labarthe, A. Rouault, O. Bourdon, "Médicaments et pédiatrie "chapitre 62 page 1120.
3. A. Potier, "Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes: illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine ". UNIVERSITE DE LORRAINE : s.n, 2017.
4. C. Toulisse, "Thèse d'exercice : Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale :Réglementation et importance de la palatabilité." Université de Limoges : s.n, Décembre 2015.
5. European Medicine Agency. "ICH Topic 11 clinical investigation of medicinal product in the paediatric population". http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf. [En ligne] 2001.
6. Thi, Thanh Huong Hoang." Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique : masquage de goût du principe actif et fabrication de minigranules à désintégration rapide. Médecine humaine et pathologie". Université de Lille : s.n, 2012.
7. N. Chen, K .Aleksa, C.Woodland " Ontogeny of drug elimination by the human kidney". *Pediatr Nephrol*. Vol. Vol. 21(2), p. 160-8, 5.
8. H.Alari, "Développement d'un véhicule de suspension pour formulations extemporanées pédiatriques" . Université de Montréal : s.n. 6, Août 2018.
9. P. L.Morselli, "Influence du développement sur la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant," in *Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique.*, Paris, France : Éditions Vigo, 1997.
10. I. C. K. Wong, L. Y. L. Wong et N. E. Cranswick." Minimising medication errors in children, *Arch Dis Child*"; 94(2) : 161-164. [En ligne] 2009.
11. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. "Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population". Londres : s.n., 2006.
12. T. Nunn and J. Williams . "Formulation of medicines for children," no. 6, s.l. : *Br J ClinPharmacol*, vol. 59, pp. 674–676. 2005

13. EMA, C. for M. P. for H. U.(CHMP). "Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use p. 24". août 2013.

14. EMA, « Reflection paper : formulation of choice for the paediatric population» . 2006.

15. V. Ivanovska, C. M. A. Rademaker, L. van Dijk, et A. K. Mantel-Teeuwisse. "Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress", *PEDIATRIC*. no 2, p. 361-372, s.l. : doi: 10.1542/peds.2013-3225, vol. 134, août 2014.

16. J.WALSH, D. BICKMANN, J.BREITKREUTZ « Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. » *Int.J. Pharm*, Vol. 415, p. 221-31. 2011.

17. C.TULEU "Formes galéniques pédiatriques pour la voie orale : études de palatabilité." < <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1070> >. [En ligne] 2014.

18. A. CRAM, J.BREITKREUTZ « Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. » *Int. J. Pharm*, DESSET-BRÈTHES, Vol. 365, p. 1-3. S. 2009.

19. M. L. Christensen. « Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric ResearchEquity Act: Time for Permanent Status ». *J Pediatr Pharmacol Ther*. Vol.17, no 2, p.140-141. doi: 10.5863/1551-6776-17.2.140..2012.

20. AGENCY, EUROPEAN MEDICINES. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Londres : s.n., 2007.

21. A. Gaudouin, « Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe: autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ». Université de Rouen : s.n., 2015.

22. E. Connolly, M.Dempsey et K. « Who are the PDCO? ». s.l. : *Eur J Pediatr* doi: 10.1007/s00431-013-2096-2, vol. 173, no2,p. 233-235. févr. 2014.

23. Règlement (CE) No 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. [s.l.] : [s.n.],2007.

24. European Medicines Agency, EMA. “Questions and answers on the paediatric use marketing authorizations (PUMA).”. 2011.

25. A. K. Kulshreshtha, O. N. Singh, et G. M. Wall, Éd. , *Pharmaceutical Suspensions*. New York, NY: Springer New York doi: 10.1007/978-1-4419-1087-5, 2010.

26. David JONES. *Pharmaceutics dosage form and design*, Pharmaceutical Press, 2008 – 286 pages.

27. J.Tuleu, F. Standing and C. “Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem,” *Int J Pharm*, vol. 300, no. 1–2, pp. 56–66. 2005.

28. PHARMACOPEIA, U.S, *Stability consideration in dispensing article.09.06.2015: USP29-NF24*. p. 3029.

29. L.A.TRISSEL, *Handbook on injectable drugs*, 13^{ème} éd. American Society of Health-System Pharmacists. 2005, 1645 p.

30. S. Yoshioka et V. J. Stella, Éd. « *Chemical Stability of Drug Substances* », in *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Boston, MA: Springer US, 2002, p. 3-137. doi: 10.1007/0-306-46829-8_2.

31. « *Stability of Dosage Forms* », in *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Boston, MA: Springer US, 2002, p. 151-186. doi: 10.1007/0-306-46829-8_4.

32. I. Costello, Éd. *Paediatric drug handling*. London: Pharmaceutical Press, 2007.

33. D.Shaikh, T.A. Jamshed, and R. Shaikh. *Microbial contamination of pharmaceutical preparations*. *Pak J Pharm Sci*, 1988. 1(1): p. 61-6.

34. G.F.M. Gad, R.A.I.A.a.M.S. , and E.-d. Ashour,. *Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market* *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, August 2011. 10 (4): : p.437-445.

35. LE HIR .A, « *Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments* ».7^{ème} édition, Masson, 1997.

36. P.NEHLER. « *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique* ». Paris : Édition Maloin, 2007.

37. A. BOUHAOUCHE " Formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée "Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de Magister En Génie des Procédés, 2011.

38. A. HERBERT, LIEBERMAN, M. MARTIN, RIEGER et GILBERT. « Pharmaceutical dosage forme : disperse system ». Paris, : Edition Dunod, 1990. Volume II.

39. R. RUYSSSEN, L. MOLLE. « Principe de chimie physique à l'usage des pharmaciens et des biologistes » : Masson et CIE, 1965.

40. S. Banker, C. T. R. Gilbert. Modern Pharmaceutics, Fourth Edition. New York, NY: MARCEL DEKKER, INC. NEW YORK • BASEL, 2002.

41. S. Boudendouna. Cours de pharmacie galénique : les suspensions, rhéologie, 2011 .

42. Fr. JAMINET, A. MOES, Pharmacie galénique, La presse universitaire de LIEGE., vol. Tome II, Formes liquides et systèmes dispersés. faculté de médecine de LIEGE, 1981.

43. G. MICHAEL. WALL, ALOK K. KULSHRESHTHA. ONKAR N. SINGH. « pharmaceutical suspensions from formulation to development.

44. G. LEGRAN, «Manuel de préparation en pharmacie», 3ème édition MASSON et CIE, Paris 1965.

45. T. N. S. Yagnesh et S. Rada, « PHARMACEUTICAL SUSPENSIONS : PATIENT COMPLIANCE ORAL DOSAGE FORMS », WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 5, janv. 2016.

46. Hridaya N. Bhargava, Daniel W. Nicolai, and Bharat J. Oza, Topical Suspensions in Pharmaceutical dosage forms, Disperse Systems,.

47. ARABS WELL, U S P 30-NF 25, "The official compendia of standards", (United State Pharmacopoeia), 2007.

48. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Siân C Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition. USA: Published by the Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2006.

49. G. O. Phillips et P. A. Williams, Handbook of Hydrocolloids, CRC Press LLC. USA, 2000.

50. Niazi, Sarfaraz K. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Liquid Products. Volume 3. 2004.

51. Probst W. Arzneimitteltherapie bei Patientenmit Ernährungssonde. Prisma; 2013, 2-12 / Pearson F et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal; 98: F166–F169 / Le Hir A, 9e Ed, Masson 2009 / Monographie Ora-Blend SF. Base de données pharmaceutique assistance; 1997,

52. A. Deicke, R. Suverkrup, "Uniformité des doses et redispersibilité des suspensions pharmaceutiques. I : Quantification and mechanical modelling of humans haking behaviour". Eur J Pharm Biopharm 48, 225-232. 1999.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire de palatabilité avec des volontaires adultes

QUESTIONNAIRE de COMPARAISON - Test pilote d'acceptabilité et d'évaluation du goût chez des volontaires adultes sains pour des véhicules de suspension prêt a l'emploi.

Date :

N :

1. Sexe :

masculin féminin

2. Age :

3. Evaluation – palatabilité : échelle visuelle hédonique

Instructions pour l'évaluation du goût et l'acceptabilité des complément alimentaires :

Devant vous, il y a 5 flacons contenant des véhicules de suspension qui diffèrent par l'arôme choisi. S'il vous plait, **lisez les instructions suivantes avant de commencer l'évaluation** du goût et de l'acceptabilité des 5 produits.

- ✓ Introduisez l'échantillon numéro 1 dans la bouche, attendez 1 minute afin d'évaluer le goût, vérifier si une sensation d'amertume se manifeste, évaluer l'arôme utilisée (artificialité, intensité).
- ✓ Rincez la bouche avec de l'eau mise à disposition et recrachez-la dans le verre en plastique.
- ✓ Complétez le tableau ci-dessous avec une croix selon le niveau d'acceptabilité dans l'échelle de 1 à 5 selon votre préférence en considérant les paramètres ci-dessus pour chaque sirop testé.
- ✓ Répétez l'essai avec tous les échantillons à disposition.

Si vous avez des éventuels commentaires et si vous souhaitez justifier votre choix, s'il vous plait écrivez-les à l'endroit prévu à cet effet. Merci !

Echelle 1 : +

Echelle 2 : ++

Echelle 3 : +++

Echelle 4 : ++++

Echelle 5 : +++++

	 Très bon	 Bon	 Sans saveur particulière	 Mauvais	 Très mauvais
Flacon 1					
Flacon 2					
Flacon 3					
Flacon 4					
Flacon 5					

Commentaires :

.....
.....

4. En ayant dégustés tous les véhicules disponibles pourriez-vous indiquer quel échantillon vous préférez le plus et lequel vous avez aimé le moins.

N° d'échantillon préféré :

N° d'échantillon moins aimé :

5. Quel aspect de la formulation reste encore à améliorer d'après vous dans l'échantillon que vous avez le moins aimé ?

A) choix des arômes

B) choix des agents sucrants/édulcorants

C) la consistance

D) rien

6. Puisque ces préparations sont destinées aux enfants pour des traitements pédiatriques journaliers, pensez-vous que le véhicule que vous avez préféré pourrait augmenter la compliance des enfants à leurs traitements ?

A) oui

B) je ne sais pas

C) non

On vous remercie pour votre disponibilité et pour votre temps.

RESUME

L'objectif de ce travail est de développer un véhicule pour suspension à usage pédiatrique dans le cadre de l'adaptation de posologie. Les excipients ont été sélectionnés en fonction de leur sécurité, de leur utilisation en pédiatrie et de leur disponibilité sur le marché algérien.

Pour une première approche, après avoir passé en revue les méthodes et excipients actuellement utilisés pour les préparations extemporanées, des essais préliminaires ont permis d'établir 3 formules qualitatives et quantitatives de véhicules pour suspensions. Un édulcorant et des arômes ont été ajoutés pour améliorer leur palatabilité. Leurs propriétés physico-chimiques ont été évaluées et comparées à des véhicules commercialisés déjà disponibles sur le marché européen.

Les 3 véhicules ont été contrôlés sur le plan physico-chimique et tous les paramètres testés (pH, viscosité, osmolalité) se trouvent dans la fourchette d'acceptabilité,

La reconstitution des 3 véhicules a permis une remise en suspension adéquate et une stabilité physique, ce qui répond aux objectifs fixés au départ.

Le résultat final est un véhicule prêt à l'emploi pour préparation extemporanée à usage pédiatrique, sûr et polyvalent, contenant un minimum d'excipients, et stable pendant une durée de 3 mois.

MOTS CLES : Pédiatrie, suspension, véhicule, extemporanée, formulation.

ABSTRACT

The purpose of this project was to develop a novel suspension vehicle specially designed for pediatric use in the context of dosage adjustment. Excipients were selected according to their safety and recorded use in pediatrics, also for their availability on the Algerian market.

As a first approach, after reviewing the methods and excipients currently used for extemporaneous preparations, preliminary tests allowed us to establish 3 qualitative and quantitative formulas of vehicles for suspensions. Sweetener and flavors were added to improve palatability. their physicochemical properties were assessed and compared to readily available commercial vehicles.

All the parameters tested (pH, viscosity, and osmolality) were found to be acceptable.

These properties warranted an adequate physical stability and resuspendability when tested with the 3 suspensions.

The final result is a ready-to-use compounding vehicle for extemporaneous preparation, containing minimal excipients, safe for children's use and stable for 3 months.

KEYWORDS: pediatric, suspension, vehicle, extemporaneous, formulation.