

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLAB de Blida 1



FACULTE DE TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE CHIMIE INDUSTRIELLE

MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de master en chimie industrielle

Option : pharmacie industrielle

Formulation d'une *suspension*
pharmaceutique à base d'un antibiotique
à goût masqué et évaluation
biopharmaceutique

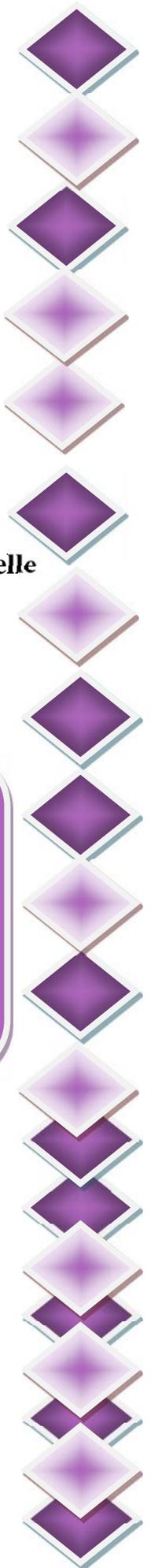
Réalisé par :

M^{elle} BENDRISS Farida

Dirigé par :

*M^{me} : AYACHI NABILA
MAA PHARMACIE GALÉNIQUE*

Année universitaire : 2013/2014



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Remerciements

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.

C'est avec un grand respect que je tiens à remercier ma promotrice Madame Ayachi Nabila maitre assistante à la faculté de médecine à Blida pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et sa disponibilité.

Je voudrais également exprimer ma gratitude à tous le personnel du CRD Saïdal pour leurs conseils, et la richesse de leurs réflexions ont contribué au mûrissement de ce travail, pour leur aide, leur sympathie et la bonne ambiance qui y a régné.

*Je voudrais aussi remercier le personnel de la filiale antibiotical pour cette chance et pour leur confiance en moi afin de régler cette problématique,
A Monsieur Houari chef de département de chimie industrielle et L'ingénieur Mohamed BOUTBAL de 'université de chlef*

Et je ne peux oublier tous mes enseignants et pour tous ceux qui m'ont aidé pour réaliser ce travail.

Enfin, je veux exprimer toute mes gratitude à ma famille qui ma transmis la soif du savoir, de même que la discipline nécessaire pour atteindre mon objectif.

Dédicaces **Dédicaces**

*À la mémoire de mon père qui a toujours été convaincu en mes capacités
et qui je sens toujours sa présence pour m'encourager
Puisse-dieu l'accueillir en son vaste paradis et reposer en paix,*

À

*Ma très cher Maman, qui a veillé sur moi, tout au long de ma
vie, ou je n'ai eu besoin de rien, que Dieu me la garde.*

À

Mes sœurs et mes frères

Safia, Leyla, Abdelkrim, ALi, Redha, Khaled et Lahcene

À

Mes amis de l'université Hassiba ben Bouali de chlef

Et

*Tous ceux qui me sont chers,
Je dédie ce modeste travail ...*

BENDRISS Farida

Résumé

Azithromycine est le médicament de choix dans le traitement de plusieurs infections bactériennes, le plus souvent ceux qui causent l'infection de l'oreille moyenne, la bronchite, la pneumonie, la fièvre typhoïde et la sinusite. Il est également efficace contre certaines infections des voies urinaires et les maladies vénériennes. Le but de ce mémoire est la mise au point d'une formulation galénique d'une suspension pharmaceutique à goût masqué, destiné à l'administration par voie orale à base d'un macrolide.

Le procédé étudié repose sur la technique de l'encapsulation, basé sur la dispersion de mélange copolymère- principe actif dans un solvant organique suivie d'un séchage puis d'un broyage. Le produit obtenu est mélangé aux autres excipients de la suspension telle que l'agent viscosifiant, les conservateurs.

Le résultat indique que le degré de copolymère méthacrylique choisi était assez bon pour masquer le goût amer en comparant avec Zomax[®] et le profil de libération du médicament.

Mots clés : antibiotique, azithromycin, copolymère, suspension pharmaceutique, évaluation biopharmaceutique.

أزيثروميسين هو الدواء المفضل لعلاج العديد من الالتهابات البكتيرية المختلفة ، في معظم الأحيان تلك التي عدوى في الأذن الوسطى والتهاب الشعب الهوائية والالتهاب الرئوي و التيفونيد ، و التهاب الجيوب الأنفية . كما أنها فعالة ضد بعض التهابات المسالك البولية والأمراض التناسلية . والغرض من هذه الرسالة هو تطوير تركيبة دوائية من تعليق طعم ملثمين الأدوية للمفضلة أساس كل الفم من ماکرولايد .

درس أسلوب يعتمد على أسلوب التغليف ، استنادا إلى تشتت البوليمرات المكون خليط النشطة في مذيبي عضوي تليها التجفيف ثم طحن . يتم خلط المنتج مع المكونات الأخرى لتعليق وكيلا اللزوجة ، والمواد الحافظة .

النتيجة تشير إلى أن درجة البوليمرات، ميثاكريليك اختيارها كانت جيدة بما يكفي لإخفاء الطعم المر في مقارنة مع Zomax® .

: المضادات الحيوية ، أزيثروميسين ، البوليمرات ، تعليق الصيدلانية ، تقييم الصيدلانية البيولوجية .

Abstract

Azithromycin is the drug of choice to treat many different bacterial infections, most often those that cause infection of the middle ear, bronchitis, pneumonia, typhoid, and sinusitis. It is also effective against certain urinary tract infections and venereal diseases. The purpose of this thesis is the development of a pharmaceutical formulation of a pharmaceutical suspension á masked taste for favorite oral á basis of a macrolide.

Studied the method based on the technique of encapsulation, based on the dispersion copolymer mixture - active ingredient in an organic solvent followed by drying and then grinding. The product is mixed with other ingredients of the suspension as the viscosity agent, preservatives.

The result indicates that the degree of methacrylic copolymer selected was good enough to mask the bitter taste in comparison with Zomax ® and the release profile of the drug.

Keywords: antibiotic, azithromycin, copolymer, pharmaceutical suspension, biopharmaceutical evaluation.

Liste des figures

Liste des figures

Figure I.1	Schéma représentant une suspension pharmaceutique.....	2
Figure I-2	Mouillage d'un solide par un liquide.....	5
Figure I-3	Énergies de surfaces et angle de contact.....	6
Figure I-4	Distribution schématique des ions aux abords d'une surface chargée.....	8
Figure I- 5	Stabilisation stérique : adsorption de chaînes de polymère.....	9
Figure I-6	Représentation de la sédimentation des suspensions floculées(a) et défloculées(b).....	13
Figure I-7	Schéma de définition du potentiel zêta.....	16
Figure II-1	Présentation de végétative au niveau da la langue.....	18
Figure II-2	Système de transmission des stimulations gustatives.....	19
Figure II-3	Différentes étapes de la coprécipitation.....	21
Figure II-4	Structure chimique de la molécule Erythromycine.....	26
Figure III-1	Produit de référence zomax [®] suspension buvable.....	30
Figure III-2	Structure chimique de l'azithromycine.....	32
Figure III-3	L'aspect d'eudragit [®] L100-55.....	33
Figure III-4	structure chimique d'eudragit [®] L100-55.....	34
Figure III-5	Fleur d'anis étoilée (<i>Illicium Verum</i>) (à gauche) et fruits d'anis obtenus après séchage (au centre). L'huile essentielle de <i>trans</i> -anéthole (à droite)..	35
Figure III.6	Représente l'enrobage de principe actif par le copolymère.....	43
Figure III.7	Les étapes de fabrication de mélange de notre produit masqué.....	45
Figure IV.1	Graphe représentant la distribution granulométrique du produit Zomax [®] en ascendant et en descendant.....	55
Figure IV.2	Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles pour le produit génériqueZomax [®]	56
Figure IV.3	graphe représentant la distribution granulométrique du produit formulé en ascendant et en descendant.....	58
Figure IV.4	Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange enrobé.....	58
Figure IV.5	Analyse microscopique de principe actif enrobé par le copolymère.....	59
Figure IV-6	Observation par microscopie électronique à transmission d'une coupe fine du matériau. Le polybutadiène apparaît en noir. La barre représente une longueur de 1 µm.[41].....	59

Liste des figures

Figure IV-7	Graphe représentant résultat de test du goût de produit Zomax [®]	61
Figure IV-8	Graphe représentant résultat de test du goût de produit de principe actif masqué.....	62
Figure IV-9	Graphe représentant résultat de test du goût de produit formulé de principe actif masqué.....	63
Figure IV-10	Chromatogramme représentant l'analyse de principe actif azithromycine par FTIR.... (Clark book).....	64
Figure IV-11	Chromatogramme représentant l'analyse de principe actif azithromycine par FTIR.....	65
Figure IV-12	Chromatogramme représentant résultat d'analyse de copolymère par FTIR.....	66
Figure IV-13	Chromatogramme représentant l'analyse de copolymère selon la référence [40].....	67
Figure IV-14	Chromatogramme représentant l'analyse de principe actif enrobé par le copolymère.....	68
Figure IV.15	Graphe représentant le potentiel zêta.....	69
Figure IV-16	Chromatogramme représentant le dosage de l'étalon par HPLC.....	70
Figure IV-17	Chromatogramme représentant le dosage de l'essai 1 au bout de 45 min par HPLC.....	71
Figure IV-18	Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai 2 au bout de 90 min de dissolution.....	72
Figure IV-19	Graphe représentant la cinétique de dissolution du produit formulé en fonction du temps.....	73

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau II-1	Choix des arômes.....	23
Tableau II-2	Classification des antis biotiques.....	25
Tableau II-3	Représentation Différentes Sous-familles de la molécule Erythromycine.....	27
Tableau III-1	Produit de référence Zomax [®] suspension buvable.....	31
Tableau III-2	Description de produit formulé et étudié par groupe saïdal.....	32
Tableau III-3	Les caractéristiques physico-chimiques du principe actif azithromycine.....	33
Tableau III-4	Les caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit L100-55.....	35
Tableau III-5	Les caractéristiques physico-chimiques de l'anéthol.....	36
Tableau III-6	Les caractéristiques physico-chimiques des excipients de toutes les formulations.....	38
Tableau III-7	Caractéristique physico-chimiques du réactif utilisé dans la formulation.....	39
Tableau III-8	Caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisés dans les analyses.....	40
Tableau III-9	Description des différents équipements de fabrication et analyse.....	42
Tableau III-10	Les différentes formulations d'azithromycine masqué.....	44
Tableau III-11	détermination du pH convenable.....	48
Tableau IV.1	Résultats de mesure le temps d'écoulement de produit formulé et de référence.....	52
Tableau IV.2	Résultats de Test de tassement des mélanges en poudres.....	52
Tableau IV.3	Échelle d'aptitude à l'écoulement.....	53
Tableau IV.4	Résultats du tamisage du produit générique Zomax [®]	54
Tableau IV-6	Résultats du tamisage du produit de principe actif masqué.....	57
Tableau IV-7	Résultats de test du goût sur le produit á goût masqué.....	60
Tableau IV.8	Résultats du potentiel zêta des essais et produit commercialisé.....	69

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Résumés (en français, en anglais, en arabe)	
Listes des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Partie I : Synthèse Bibliographique	
Chapitre I : Les suspensions pharmaceutiques.....	2
I-1 Les suspensions pharmaceutiques.....	2
1-1 Définition	2
1-2 Type des suspensions.....	3
1-3 Avantages et inconvénients d'une forme de suspension.....	3
1-4 Caractéristiques des suspensions	4
I-2 Les phénomènes de surface et force interparticulaire.....	4
2-1 Mouillabilité.....	5
2-2 Interactions et forces de surfaces.....	7
I-3 Stabilité des suspensions.....	9
1-Stabilisation électrostatique	9
2-Stabilisation stérique	9
3-Stabilité poly-électrolytique	10
I-4 Les phénomènes d'instabilité des suspensions pharmaceutiques.....	10
4-1- La sédimentation des particules	10
4-2 - Structure du sédiment.....	12
I- 5 Le potentiel zêta.....	14
1- Définition	14
2-Source de la charge ionique	14
3- La double couche ionique	14
Chapitre II : Le masquage du goût te les antibiotiques.....	17
II-1 Introduction.....	17
II-2 Physiologie du Goût.....	17
2.1 Définition biologique du goût	17
2.2 Types et mécanisme de goût.....	17
2.3 La langue et les papilles gustatives.....	18
2.4. Transmission des stimulations gustatives	18
2.5 Techniques de masquage du Goût.....	20
2.5.1 Les Dispersion solide : La Coprécipitation.....	20
2.5.2 Micro encapsulation.....	22
2.5.3 L'aromatisation	22
2.5.4 L'Enrobage en lit d'air fluidisé	23

Sommaire

2.6 Les facteurs qui sont pris en considération dans le masquage de goût.....	23
2.7 Polymères et sélection de leur revêtement.....	23
II-3-Les antibiotiques.....	24
1-Définition.....	24
2-Classification des Antibiotiques	25

Partie II : Expérimentation et résultats

Chapitre III : Matériels et méthodes.....	30
III-1-Matériels.....	30
1.1 Caractérisation des produits commercialisés.....	30
1.2 Matière première.....	31
1.3 Les réactifs utilisés dans la formulation.....	39
1.4 Équipements de fabrication	41
III-2 Méthode.....	43
2.1. Formulation selon le procédé de masquage de principe actif.....	43
2.2 Les contrôles.....	45
2.2.1 Des contrôles pharmacotéchniques	45
2.2.2 Analyse microscopique	46
2.2.3 Analyse par Infrarouge FTIR	47
2.2.4 Le potentiel zêta	47
2.2.5 Test de dissolution.....	47
2.2.6 Contrôle analytique.....	50
2.2.6.1 Analyse par UV-Visible.....	50
2.2.6.2 Dosage par HPLC	50
Chapitre IV : résultats et discussion.....	52
IV-1 Résultats des contrôles pharmacotéchniques.....	52
IV-2 Caractérisation microscopique.....	59
IV-3 Teste de goût	60
IV-4 Caractérisation par infrarouge.....	63
IV-5 Caractérisation Zétamétriques	69
IV-6 Résultat du test de dissolution par la méthode chromatographie phase liquide HPLC..	70
Conclusion.....	75

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Introduction Générale

Un médicament générique est par définition, un médicament «exactement» similaire au médicament princeps ou leader dont il n'a pas subi les étapes de recherche mais qui est censé en posséder les indications et, normalement aussi, les qualités de fiabilité, de sécurité et d'efficacité.

Dispensé des étapes de recherche et généralement des essais cliniques, son prix de revient est moins élevé, ce qui fait son attrait.

Similaire au médicament princeps ou leader veut dire qu'il en possède :

- ✚ La même concentration du même principe actif;
- ✚ La même forme pharmaceutique;
- ✚ La même activité thérapeutique prouvée par des études de biodisponibilité correctement menées.

Le développement galénique des produits médicamenteux sous forme de suspension reste une tâche difficile au formulateur, vue la complexité de leur structure qui peut engendrer facilement l'instabilité du médicament.

L'objectif de ce mémoire est la mise au point d'une formulation galénique d'une suspension pharmaceutique à goût masqué, destiné à l'administration par voie orale à base d'un macrolide.

Le procédé étudié repose sur la technique de l'encapsulation, basé sur la dispersion de mélange copolymère- principe actif dans un solvant organique suivie d'un séchage puis d'un broyage .Le produit obtenu est mélangé aux autres excipients de la suspension telle que l'agent viscosifiant, les conservateur etc..

Le choix de la forme suspension est motivé par le fait qu'elle constitue une forme galénique très acceptée par une large population de patients (pédiatrie et gériatrie) en raison de la facilité d'emploi et aussi par son goût amélioré par l'emploi des aromatisant. Néanmoins pour les antibiotiques notamment les macrolides auxquels appartient notre principe actif présente un gout très amer et l'utilisation seule des aromes ne suffit pas d'ou la nécessité de recourir à des technique de masquage du goût de ce principe actif

Ce manuscrit est scindé en deux parties :

Une partie bibliographique et une partie expérimentale.

- ✓ La partie bibliographique comprend deux chapitres :

Introduction Générale

Le premier étant consacré aux suspensions pharmaceutiques dans lequel nous essayerons de donner un aperçu sur les forces exercés dans la phase dispersante, les problèmes liés à l'instabilité des suspensions et les caractéristiques rhéologiques des suspensions.

Le deuxième chapitre traite les différentes classes d'antibiotiques ainsi que les méthodes utilisées afin de masquer le goût amer des produits pharmaceutiques.

✓ Dans la partie expérimentale nous exposerons d'une part les différentes caractéristiques granulométriques, microscopiques et physico-chimiques des produits de références et d'autre part un protocole expérimental qui permet de formuler un générique qui sera comparé aux produits de références et le protocole expérimental de notre produit formuler à goût masqué, par ailleurs nous exposerons et discuterons les résultats de notre travail.

Enfin nous achevons ce mémoire par une conclusion qui récapitule des résultats obtenus.

Synthèse bibliographique

Chapitre I :
Les suspensions pharmaceutiques

✓ I-1 Les suspensions pharmaceutiques :

1-1 Définition :

Les suspensions sont des dispersions de solides finement divisés dans un solvant dans lequel ils ne sont pas solubles. Ces suspensions sont des systèmes à deux phases :

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

Une suspension est une forme multi dose, cela veut dire qu'à chaque prise elle doit délivrer une quantité précise de principe actif. Cela ne peut être que si l'homogénéité de la préparation est sans cesse assurée. On sait que cette homogénéité est maintenue le temps de l'obtention ou de l'agitation et qu'au bout de quelques instants les particules solides en suspension finissent par sédimenter. Il faudra s'assurer que le sédiment qui se forme soit facilement redisperser et qu'il redonne une préparation homogène qui le restera le temps du versement de la prise. (1)

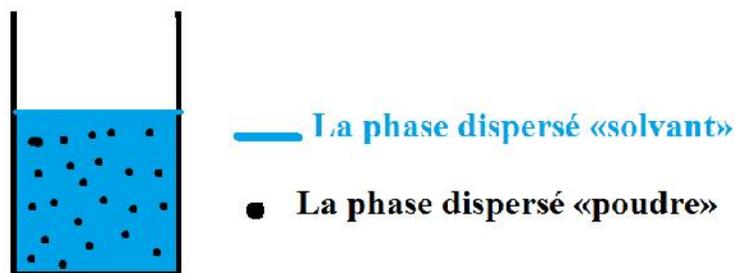


Fig.1: Schéma représentant une suspension pharmaceutique

1-2 Types des suspensions :

Selon la voie d'administration, *les suspensions sont classées en*

- ✓ *Les suspensions buvables* : elles sont utilisées pour la voie orale, une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour que toutes les cuillerées prélevées contiennent la même quantité de principe actif.
- ✓ *Les suspensions parentérales* : ce sont des préparations pharmaceutiques stériles destinées à être utilisées par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse, sous-cutané).
- ✓ *Les suspensions en lotion* : se sont des préparations liquides destinées à être appliquer sur la peau.

1-3 Avantages et inconvénients d'une forme suspension [2]

Avantage :

- Les suspensions peuvent diminuer le goût désagréable d'un principe actif et facilitent la déglutition ce qui est intéressant en pédiatrie et en gériatrie;
- La stabilité chimique d'un principe actif peut être améliorée lorsqu' il est sous forme de suspension par rapport à une solution;
- C'est une formulation facile à aromatiser.
- La biodisponibilité de la forme suspension est meilleure comparée à d'autres formes galéniques; La biodisponibilité est dans l'ordre suivant :
Solution > Suspension > Capsule > comprimé > comprimé enrobé
- La durée et le début de l'action peuvent être contrôlés, contrairement aux solutions ou sirops.

Inconvénients :

- L'instabilité physique des suspensions lors de la formulation tels que :
 - Séparation de phases,
 - Sédimentation.
 - Flocculation et déflocculation.
 - le compactage des particules.
- Une dose uniforme et précise ne peut pas être atteinte à moins que la suspension soit conditionnée sous la forme de doses unitaires (1)

1-4) caractéristiques des suspensions :

Les suspensions pharmaceutiques stables sont caractérisées par :
un faible taux de sédimentation

les propriétés d'écoulement de la suspension doivent permettre à la formulation d'être facilement retiré du récipient (par exemple bouteille, flacon d'injection)

- La formation d'un sédiment par flocculation est réversible par une simple agitation.
- Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (couleur, goût et odeur)
- Elle doit être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable.
- La suspension Parentérale/Ophtalmiques doit être stérile. (2)

I-2 Les phénomènes de surface et force interparticulaire : [5]. [8]

- La mouillabilité ;
- Les forces interfaciales;

2-1) Mouillabilité :

Le mouillage d'un solide par un liquide est un phénomène de surface;

Chapitre I : Les suspensions pharmaceutiques

Lors de l'incorporation de substances hydrophobes à une solution aqueuse. L'angle de contact à la tangente de la gouttelette de liquide avec la surface du solide joue un rôle important, il se forme un angle « » appelé angle de contact.

On distingue selon les cas :

$\theta > 90^\circ$: mouillage nul

$\theta < 90^\circ$: Mouillage imparfait,

$\theta = 0^\circ$: mouillage parfait.

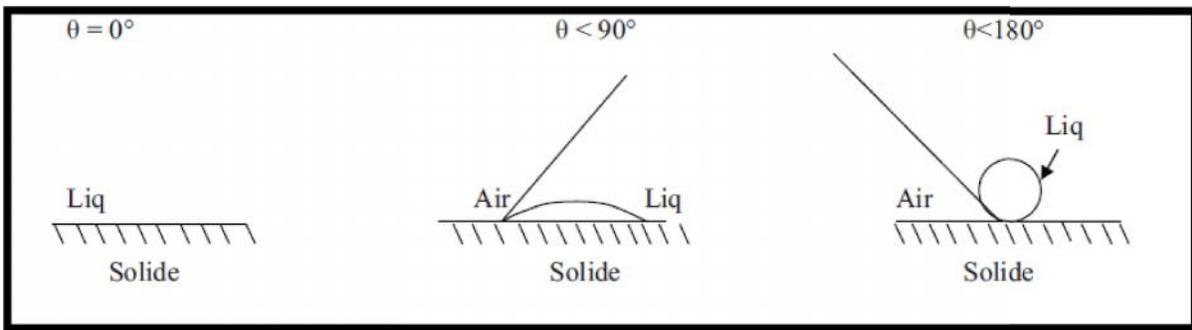


Fig. I-2 : mouillage d'un solide par un liquide.

2-1-1 Notion de tension superficielle et tension interfaciale :

La tension superficielle, ou d'interface, ou énergie de surface, est la tension qui existe à la surface de séparation de deux milieux. La tension de surface apparait car les molécules à l'intérieure d'un liquide sont soumises à des forces attractives, égales dans toutes les directions.

C'est l'énergie qu'il faut fournir pour augmenter la surface d'une unité d'air.

$$\gamma = \frac{dW}{dS}$$

γ : tension superficielle J/m^2

Le système est représenté par le schéma suivant :

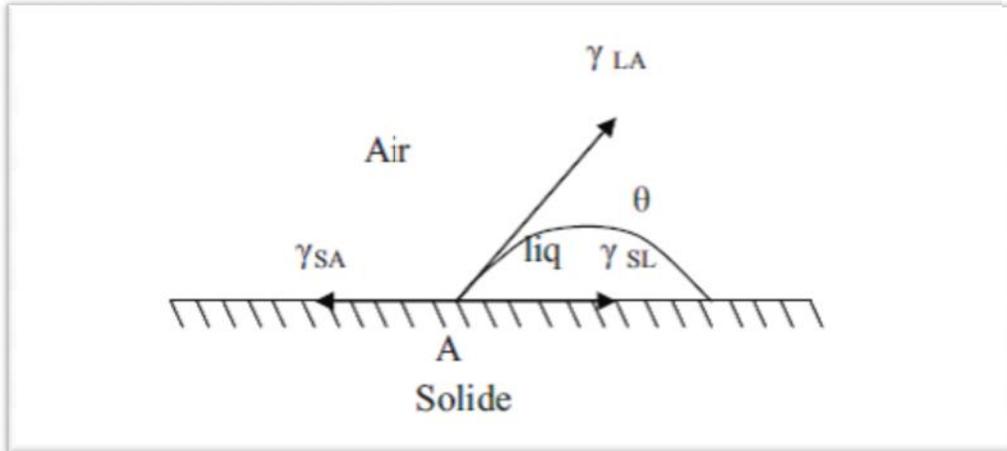


Fig. I-3. : Énergies de surfaces et angle de contact

A l'équilibre ces trois énergies sont reliées au cosinus de l'angle de contact par la relation de Young :

$$\gamma_{SA} = \gamma_{SL} + \gamma_{LA} \cos \theta \quad \text{..... (I-2)}$$

γ_{SA} : tension interfaciale solide-air,

γ_{SL} : tension interfaciale solide-liquide;

γ_{LA} : tension interfaciale liquide-air

D'après la loi de DUPRE : le travail d'adhésion W_{SL} entre le solide et le liquide dépend de la valeur des trois tensions interfaciales précédentes

$$W_{SL} = \gamma_{SA} + \gamma_{LA} - \gamma_{SL} \quad \text{..... (I-3)}$$

W_{SL} : le travail d'adhésion entre le solide et le liquide

➤ On remplace (I-2) dans l'équation (I-3) on aura :

$$W_{SL} = (1 + \cos \theta) \gamma_{LA} \quad \text{..... (I-4)}$$

Cette dernière équation «**équation de Young**» (I-4), montre que le mouillage dépend de la valeur γ_{LA} c'est-à-dire de la tension superficielle du liquide.

Donc on peut déduire que tout additif (surfactifs) qui provoque une diminution de la tension superficielle du liquide diminue la valeur de l'angle de contact et facilite le mouillage du solide.

2-2 Interactions et forces de surfaces [3]

Les interactions et forces entre surfaces jouent un rôle crucial dans l'étude des systèmes colloïdaux, d'où la nécessité de bien les caractériser. Dans un premier temps ce sont les interactions du type van der Waals auxquelles on va s'intéresser pour ensuite continuer avec les interactions électrostatiques de la double couche. Ces deux interactions constituent le cœur de la théorie DLVO.

2.2.1 Interactions de van der Waals

Les forces de van der Waals, qui sont des forces attractives entre atomes ou molécules, font parties des interactions colloïdales les plus importantes. Toutes les forces d'attraction intermoléculaires sont connues sous ce nom général de forces de van der Waals.

2.2.2 Les forces électrostatiques

Puisque les particules en suspension ne s'agrègent pas à chaque collision, c'est donc qu'il existe d'autres forces contrebalançant les effets des forces de van der Waals : ce sont des forces répulsives électrostatiques.

La plupart des particules colloïdales portent en surface des charges pouvant provenir, par exemple, de l'ionisation des groupements de surface des particules.

Dans une solution électrolytique, la distribution ionique est assez homogène loin de la surface des particules mais s'organise de manière plus hétérogène lorsque l'on se rapproche de la surface. En effet, les contre-ions, c'est-à-dire les ions de charges opposées à celles de surface, ont tendance à se concentrer préférentiellement à la surface des particules, alors que

les Co-ions, c'est-à-dire les ions de même charge que ceux de surface, sont alors repoussés plus loin dans la suspension. On appelle double couche électrique (ou double couche ionique) l'ensemble formés par les charges de surface et les contre-ions.

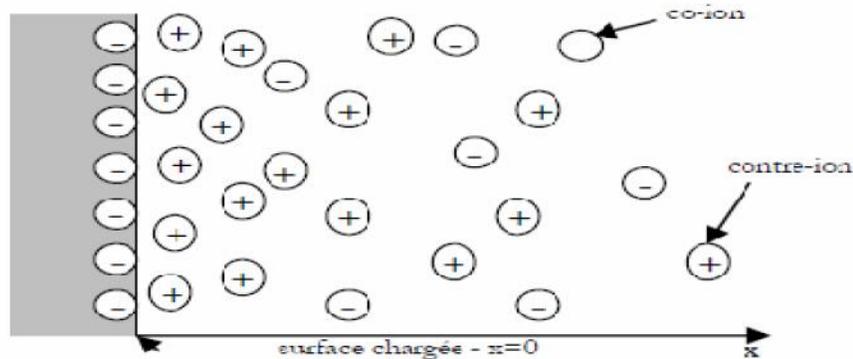


Fig. I-4 Distribution schématique des ions aux abords d'une surface chargée.

La théorie DLVO

La stabilité des particules sphériques monodispersées de même type est expliquée de manière quantitative par les théories de Derjaguin et Landau (1941) et Verwey et Overbeek (1948) d'où le nom donne à la théorie à partir des initiales de ses auteurs (DLVO). Dans le cas d'homoaggrégation, la stabilité colloïdale est interprétée en termes de variation d'énergie résultant des effets des forces colloïdales lorsque deux particules se rapprochent l'une de l'autre. Selon Derjaguin, Landau, Verwey et Overbeek, l'énergie totale, V_T , est décrite comme étant la somme d'un terme d'énergie attractive, V_A , résultant des forces de van der Waals et d'un terme d'énergie associée aux forces répulsives de la double couche électrique, V_R ; $V_T = V_A + V_R$

I-3 STABILITÉ DES SUSPENSIONS : [3]

La stabilisation des systèmes colloïdaux est traditionnellement considérée comme résultant d'effets électrostatiques ou d'effets stériques au sein de la suspension.

1-Stabilisation électrostatique :

La stabilisation électrostatique consiste à augmenter la charge électrostatique à la surface des particules. Pour cela, il faut diminuer la force ionique du milieu pour permettre à la double couche ionique de s'étendre et ainsi augmenter la portée des répulsions électrostatiques qui domineront par rapport aux forces attractives de van der Waals.

2-Stabilisation stérique :

La stabilisation stérique, qui a l'avantage d'être insensible à la force ionique, consiste à ajouter un polymère à la solution pour qu'il s'adsorbe à la surface des particules colloïdales, ce qui, en construisant une barrière stérique, empêche les particules de se rapprocher en dessous d'une certaine distance.

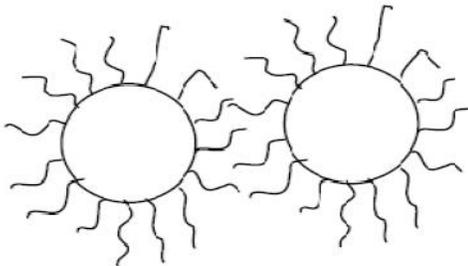


Fig. I. 5) Stabilisation stérique : adsorption de chaînes de polymère.

3-Stabilité poly-électrolytique :

Les poly-électrolytes sont des macromolécules présentant des groupements terminaux ioniques. Ils apportent une protection par des effets électrostatiques et stériques.

Conclusion :

Comme nous venons de le voir, la stabilisation des systèmes colloïdaux provient donc de deux types d'effets principaux : électrostatiques ou stériques. La répulsion électrostatique est sensible à l'addition d'un électrolyte ou au changement de pH, alors que la répulsion stérique est sensible au changement de solvabilité et de masse molaire de la couche de polymère adsorbé. Dans de nombreux cas, la stabilisation est obtenue par combinaison des mécanismes. C'est par exemple le cas de la stabilisation électro-stérique qui peut être obtenue par adsorption d'un poly-électrolyte mettant en œuvre les effets électrostatiques et stériques contribuant à la stabilité de la dispersion. Dans ce cas, la composante électrostatique peut être due à la charge de surface des particules et/ou aux sites charges sur le polymère adsorbé.

I-4 Les phénomènes d'instabilité des suspensions pharmaceutiques [4]

4-1) La sédimentation des particules :

La sédimentation des particules résulte de l'influence de la gravité. Cette influence peut être compensée par le mouvement brownien lorsque les particules sont de très faible taille.

Cependant, en général, la sédimentation ne peut qu'être ralentie. L'équation de STOCKES indique les paramètres sur lesquels on peut agir pour réduire la vitesse de sédimentation;

Dans les suspensions pharmaceutiques, les particules dispersées finissent toujours par sédimenter. Leur utilisation est tributaire d'une agitation préalable capable de rendre son homogénéité au système. Deux notions sont alors importantes : la vitesse avec laquelle les particules sédimenter et la nature du sédiment formé.

4-1-1 La vitesse de sédimentation :

Elle est régie par la loi de Stokes :

$$V = \frac{2r^2 \Delta\rho g}{9\eta}$$

V : vitesse de sédimentation (cm/mn)

R : rayon de la particule (μm)

$\Delta\rho = \rho_1 - \rho_2$: différence de masse volumique ou de densité entre la phase solide et de la phase liquide

g : attraction de la pesanteur (constante), accélération due à la gravité. (m/s^2)

η : viscosité de la phase dispersante (pas.s)

4.1.1.1) facteurs influençant la vitesse de sédimentation: [6]

➤ Taille des particules :

En suspension, la taille des particules du principe actif dispersées est le facteur le plus important permettant de gérer sa biodisponibilité. A la différence des comprimés et des capsules, la dissolution des particules du principe actif en suspension ainsi que leur absorption commence 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 et une taille encore plus faible dans le cas des suspensions injectables.

✓ ***Taille du solide et sa surface spécifique:*** [7]

La réduction de la taille du solide est réalisée par broyage. Ce broyage doit permettre d'obtenir des particules de la taille voulue avec une répartition homogène de la granulométrie. Il doit être limité : un broyage trop poussé peut générer l'apparition de charge de surface qui provoque l'agrégation des particules : ces agrégats se comportent comme des particules hydrophobes et sont difficiles à disperser. Il peut aussi modifier l'état cristallin de la poudre, ce qui est susceptible d'entraîner un effet non négligeable sur la biodisponibilité et l'activité du principe actif.

➤ Différence de densité entre les deux phases :

Plus la différence de densité ($\rho_p - \rho_f$) est importante, plus la décantation est envisageable comme procédé de séparation. Si la différence est trop faible la décantation n'est pas envisageable.

➤ La viscosité :

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, particulièrement rapide pour celle de grande taille. On utilise pour cela un polymère qui modifie le comportement rhéologique de la phase liquide.

4-2 - Structure du sédiment: [8]

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

Sédiment défloculé et sédiment floculé.

- Sédiment défloculé :

Dans le cas des suspensions défloculées, les interactions répulsives sont très fortes, les particules restent éloignées les unes des autres.

Sous l'effet de la pesanteur, les particules sédimentent, individuellement, lentement et finissent par former, au fond du récipient, un sédiment de faible volume dans lequel les particules les plus petites remplissent les interstices existant entre les particules les plus grosses. Les particules sont fortement serrées les unes contre les autres grâce à la création des liaisons interparticulaires. Dans ces conditions le sédiment est très compact et très difficile à redisperser. C'est la prise de gâteau ou «caking».

Ce phénomène rend la suspension pratiquement inutilisable.

- Sédiment floculé : [9]

Dans ce cas, les particules liées entre elles en plus ou moins grand nombre, sédimentent sous forme de flocons, de taille et de porosité inégales, une certaine quantité de liquide dispersant est emprisonnée. Le sédiment occupe un volume important, est très

poreux et se redisperser facilement. Le liquide surnageant est limpide car les petites particules sont liées aux flocons et sédimentent avec eux.

Autrement dit : lorsque la distance entre les particules augmente, l'énergie de répulsion diminue et les particules peuvent alors flocculer (théorie DLVO). La formulation d'une suspension stable nécessite donc de réduire l'énergie de répulsion.

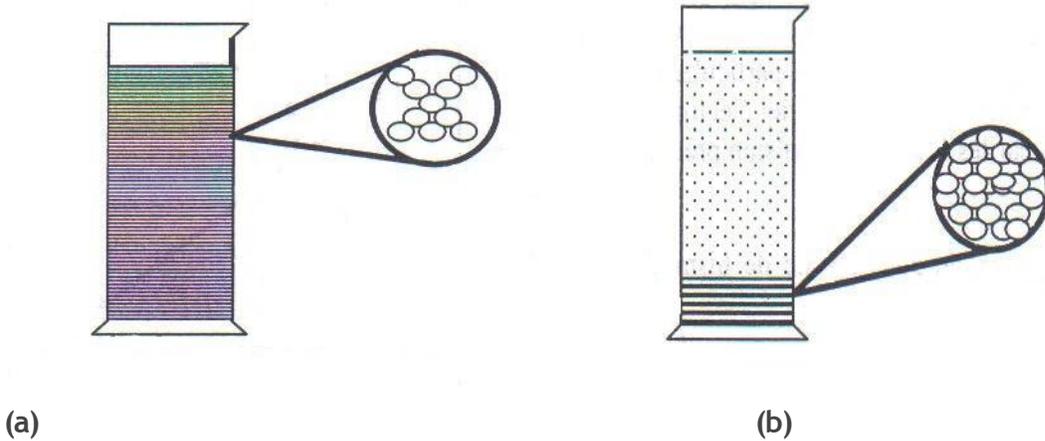


Fig. I-6 Représentation de la sédimentation des suspensions flocculées(a) et déflocculées(b)

I- 5 Le potentiel zêta: [3]

Introduction :

La valeur du potentiel zêta donne une indication de la stabilité potentielle du système colloïdal. En effet, la dispersion et la stabilité dans le temps d'une suspension est régie Par un équilibre entre les forces attractives de van der Waals et les forces électrostatiques répulsives.

1-Définition :

Le potentiel zêta représente le potentiel électrostatique des particules dans la solution. Il est mesuré non pas á la surface des molécules mais á l'extérieur de la double couche ionique de solvation. Il ne faut pas confondre potentiel zêta et charge de surface, La charge de surface d'une particule dépend de sa nature et du milieu qui l'entoure.

- **2- Source de la charge ionique :** [11]

Dans le cas de particules dispersées dans un milieu liquide, cette charge est essentiellement liée a :

- l'ionisation de groupes chimiques situe à la surface (-OH-COOH...)
- Adsorption d'ions présents dans la surface.
- ainsi qu'a l'adsorption de surfactants ioniques.

L'apparition d'une charge à la surface d'une particule affecte la distribution ionique dans la région interfaciale entre la particule et le liquide. Il en résulte une augmentation de la concentration en contre-ions près de la surface. Il existe donc une double couche électrique autour de chaque particule.

- **3- La double couche ionique :** [12]

La couche de liquide qui entoure la particule peut ainsi être modélisée sous la forme de deux couches :

1) Par exemple, une particule de charge négative; les cations, sont adsorbés sur la surface des particules, en laissant les autres anions et des cations en solution.

Chapitre I : Les suspensions pharmaceutiques

Ceci génère un potentiel sur la surface de la particule *s'appeler Potentiel Nernst*. Les ions responsables de cette potentiel sont appelés les ions déterminants.

2) Les anions sont ensuite attirés électro-statiquement à la surface (positive) c'est-à-dire faire entourée par une première couche par des ions de signe opposé a celui des ions déterminant. Cette première couche de contre ions *appelée couche de STERN*.

Le potentiel de cette région diminue rapidement et passe de ψ_n à ψ_s qui est *appelé Potentiel de STERN*.

3) L'ensemble sera entouré par une couche supplémentaire constituée de molécules de la phase dispersante; Le potentiel dans cette région varie relativement peu. Il passe de ψ_n à ψ_0 ou ψ_s est appelé potentiel zêta de la particule.

4) A une certaine distance de la surface de la particule, la neutralité électrique est rétablie, C'est -à -dire Les particules est entourée ensuite d'une deuxième couche de contre-ions dont la concentration diminue progressivement jusqu'au point de neutralité. Cette deuxième couche est *appelée couche diffuse* et le potentiel dans cette région passe de la valeur ψ_s à la valeur zéro.

5) L'ensemble des deux couches à savoir la *couche de STERN* et la *couche DIFFUSE* forme la *double couche électrique de la particule*.

6) Le seul potentiel qui peut être aisément mesuré est le potentiel zêta; il suffit pour le déterminer d'utiliser un **ZÉTAMÉTRE**.

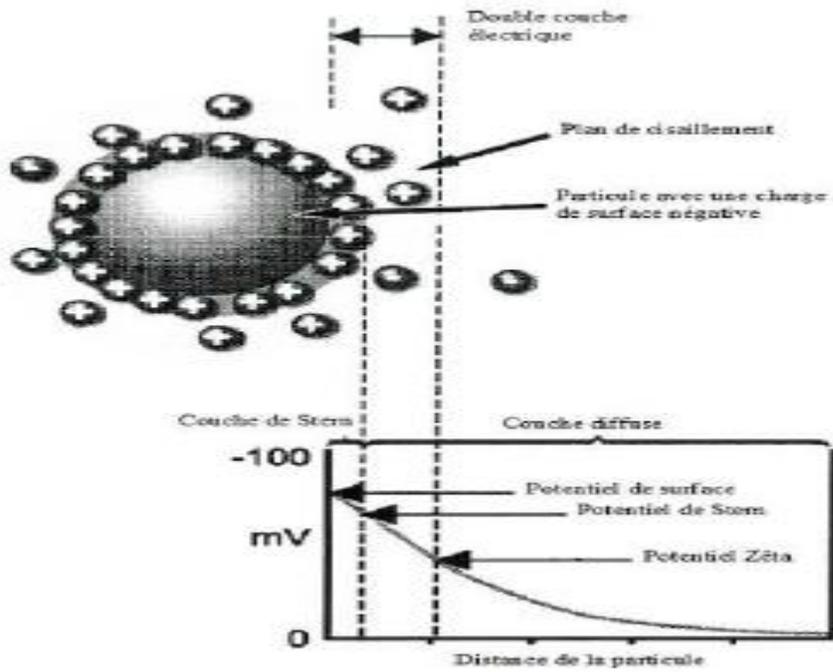


Fig. I-7) Schéma de définition de potentiel zêta.

Chapitre II :
Technique de masquage du goût et antibiotiques

Chapitre II Technique de masquage du goût et antibiotiques

II-1) INTRODUCTION [13]

La majorité des principes actifs ont naturellement une saveur désagréable, et dans le cadre de leurs utilisations dans des formes galénique à libération rapide, le masquage du goût est nécessaire pour rendre l'administration plus facile.

Le goût est la capacité à détecter la saveur des substances, comme la nourriture, les médicaments, etc. Le goût est maintenant devenu un facteur dominant dans l'acceptation des médicaments chez les patients. L'administration des médicaments ayant un goût amer est entravée par leur goût désagréable en particulier en pédiatrie et la gériatrie. Diverses méthodes comme, la micro-encapsulation, l'adsorption en plus des arômes et des édulcorants sont utilisées pour masquer le goût désagréable des médicaments. Cependant, il n'existe pas de méthode universelle pour le masquage du goût. Chaque méthode présente des avantages spécifiques et les applications. Plusieurs paramètres tels que l'étendue de goût amer, la dose, la posologie la forme et le type du patient influence le type de procédé à utiliser pour masquer le goût amer des médicaments.

II.2. PHYSIOLOGIE DU GOÛT :

2.1 : Définition biologique du goût : [14]

Le goût est une réaction chimique dérivée de réponses sensorielles de la sensibilité gustative des différents sens.

2.2 TYPES ET MECANISME DE GOÛT [14]

La sensation du goût peut être classés en :

- a) Goût Sucré (sucres, du glycérol).
- b) Goût salée (sodium).
- c) Goût acide (substances acides).
- d) Goût amer.

Les humains reçoivent les goûts à travers les organes sensoriels, des papilles, (aussi connu sous le nom gustatif) concentré sur la surface supérieure de la languette.

2.3 La langue et les papilles gustatives:

La surface de la langue est tapissée de papilles sensorielles qui regroupent les bourgeons. Les papilles gustatives sont les structures présentes principalement sur la surface de la langue qui contiennent des récepteurs qui sont des médiateurs dans le sens du goût, elles comportent environ 900 mais leur nombre diminue avec l'âge, elles ont une durée de vie courte qui ne dépasse pas 10 jours, mais elles se régénèrent régulièrement.

Il existe différents types de papilles : [15]

- Papilles fongiformes : peu nombreuses, se trouvent aux bords de la langue.
- Papilles caliciformes : contiennent plusieurs papilles, toutes autour du V lingual.
- Papilles filiformes : nombreuses, étroites, 2/3 de la face dorsale.

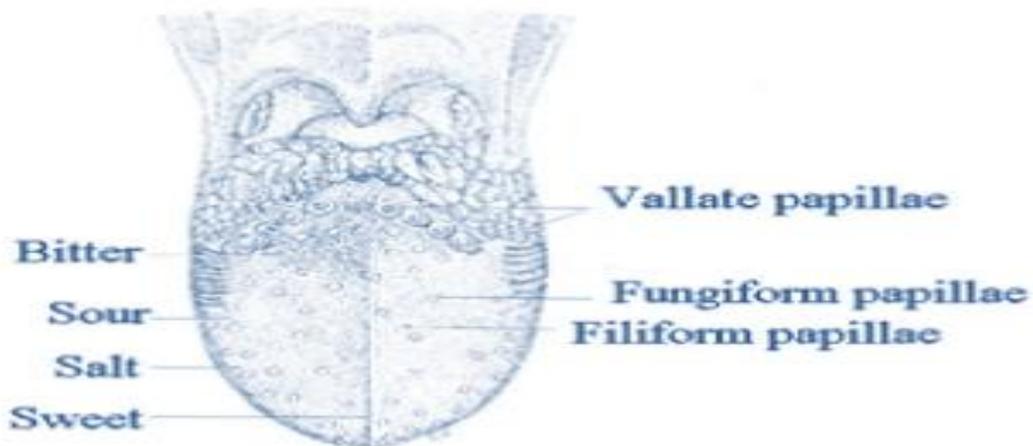


Fig. II-1 présentation des régions gustative au niveau de la langue

2.4. Transmission des stimulations gustatives :

Lors de l'administration d'un médicament, ce dernier se dissout dans la salive et la perception du goût aura lieu. Le schéma suivant présente les différentes étapes :

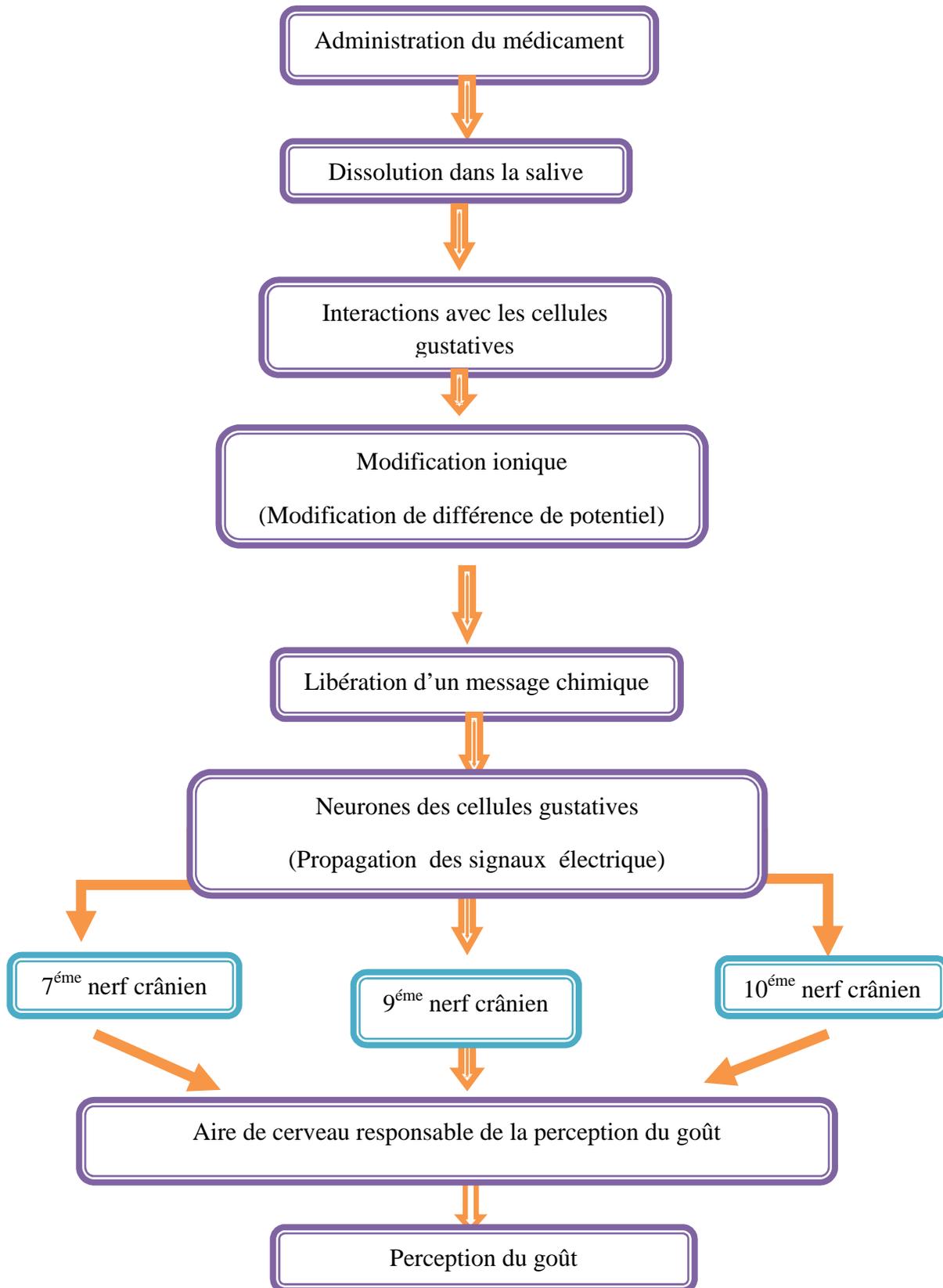


Schéma II-2 : Système de transmission des stimulations gustatives

• **2.5 TECHNIQUES DE MASQUAGE DU Goût [16]**

Diverses techniques de masquage du goût existent afin d'atténuer la saveurs désagréable des principes actifs :

- Les dispersions solides.
- L'Encapsulation.
- L'Aromatisation.
- L'Enrobage en lit fluidisé.

2.5.1 Les Dispersion solide : La Coprécipitation

Définition :

- ❖ **La Coprécipitation** : elle consiste à précipiter le principe actif après la dissolution dans un solvant commun approprié suivi de son élimination.
- ❖ Principe :

La coprécipitation se déroule selon les étapes du schéma suivant :

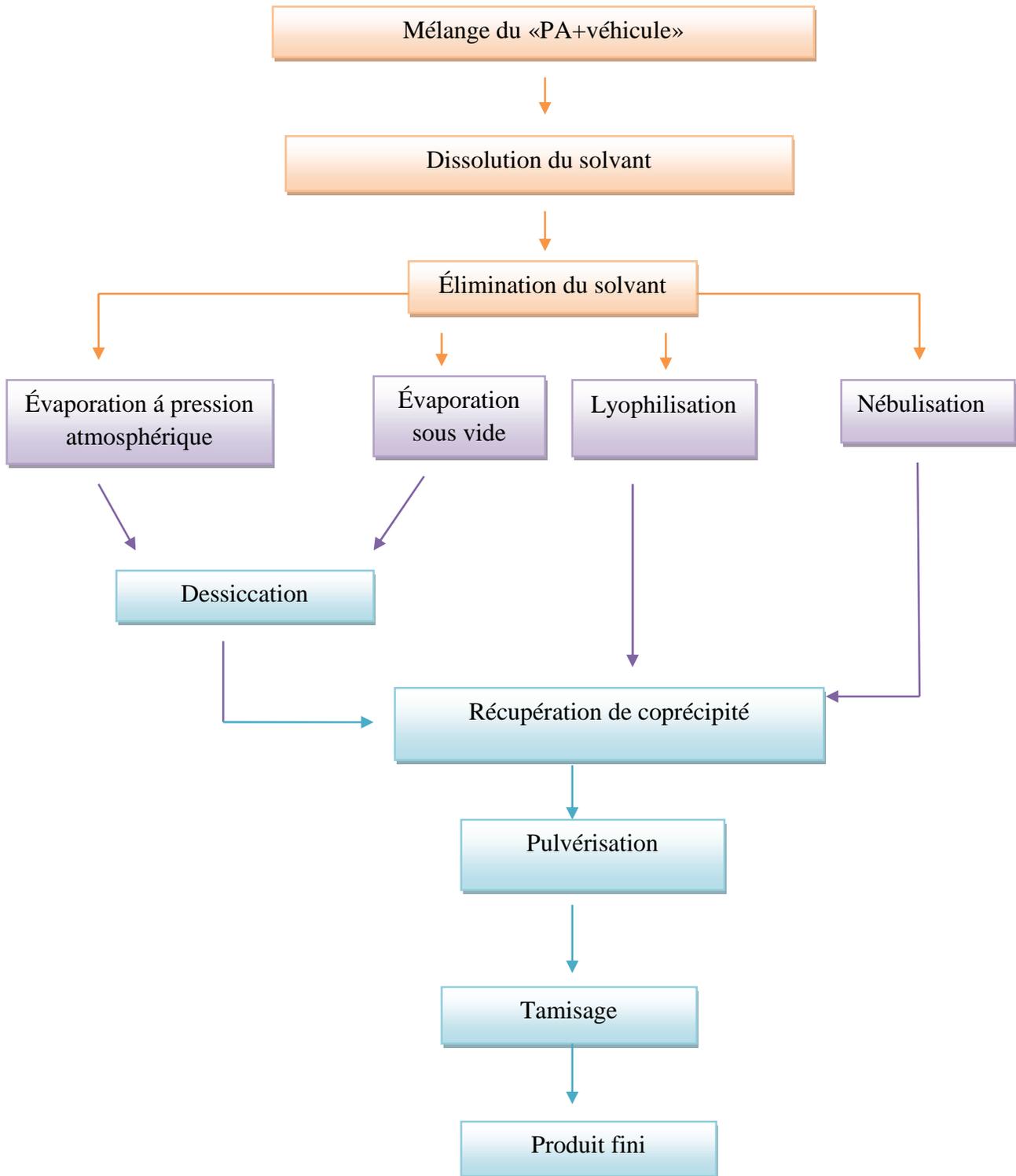


Schéma II-3 : Différentes étapes de la coprécipitation.

Si les caractéristiques de dissolution et de la biodisponibilité des molécules sont améliorées par cette technique, il reste cependant certains problèmes liés à la dispersion qui ne sont pas encore parfaitement maîtrisés. Il s'agit plus particulièrement de :

- ✓ La préparation de coprécipité en quantité suffisante,
- ✓ La conservation de coprécipité.

2.5.1.1 Avantages de la dispersion solide :

Cette technique a un large domaine d'utilisation à savoir :

- Masquer le goût désagréable d'un principe actif ;
- Stabiliser un principe actif en le noyant dans un support inerte ;
- Favoriser la distribution homogène d'un principe actif dans un mélange.

2.5.2 Micro encapsulation : [17]

C'est un procédé qui permet d'encapsuler ou enrober des formes finement divisées ou dispersés de différentes natures (liquide, solide) et différentes tailles (du nanomètre au millimètre)

La micro-encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microcapsules individualisées, constitué d'un matériau enrobant contenant une matière active.

2.5.3 L'aromatisation :

Les arômes sont, dans le domaine pharmaceutique, des produits ou des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou améliorer des saveurs ou des odeurs. Le choix des arômes est effectué selon le tableau suivant :

Goût á masqué	Aromatisation utilisables
Salé	Fraise, orange, cerise...
Sucré	Fruits, baies, vanille
Amer	Cacao, menthe, chocolat, fraise
Acide	Fruit, citron, cerise

Tableau II-1 : choix des arômes.

2.5.4 : L'Enrobage en lit d'air fluidisé :

L'enrobage des particules en lit fluidisé est un procédé de mise en contact de trois phases : solide, liquide et gaz. Dans la plupart des cas, le solide enrobant est introduit dans le lit sous forme dissout dans un solvant facilement évaporable.

2.6 Les facteurs qui sont pris en considération dans le masquage de goût : [16]

- L'étendue de la saveur amère ;
- La charge de la dose requise ;
- La forme de particules de drogue et la taille de la distribution ;
- La solubilité des médicaments et des caractéristiques ioniques ;
- La désintégration et de la dissolution requise ;
- Le profil de libération désiré ;
- La forme posologie requise ;

2.7 Polymères et sélection de leur revêtement [18]

la sélection du polymère est un facteur important à prendre en considération pour masquer le goût.

Caractéristiques idéales d'un revêtement polymérique :

Un revêtement polymérique doit avoir les caractéristiques suivantes :

- Il doit être insoluble á PH (5.5) salivaire mais doit être soluble dans l'estomac ou l'intestin
- Il ne doit pas permettre la libération du médicament dans la cavité buccale, mais devrait

permettre la libération du médicament sur le site prévu (intestin ou de l'estomac).

Le Choix d'un polymère n'est pas une tâche facile. Avant de sélectionner le matériau de revêtement, quelques caractéristiques des médicaments doivent être pris en considération tel que :

- La taille des particules.
- Les propriétés d'écoulement.
- La sensibilité à l'humidité.
- La stabilité à long terme.
- Effet de la température sur le médicament.
- Formulaire de délivrance des médicaments.

Une fois le type de revêtement et le polymère est sélectionné, le niveau du revêtement doit être optimisé. En effet l'épaisseur du revêtement peut causer des problèmes à la fois en termes de taille des particules et le coût. Toutefois, en coordonnant le bon type de matériau de revêtement, il est possible de masquer l'amertume du goût du médicament complètement sans affecter la libération du médicament.

- ### 3- Les antibiotiques

1-Définition : [19]

On appelle antibiotique, toute substance chimique naturelle ou de synthèse, agissant spécifiquement sur une étape fondamentale du métabolisme bactériens (antibiotiques antibactériens), des champignons (antibiotiques antifongiques), des parasites (antibiotiques anti parasites) ou des virus (anti biotiques antiviraux)

Toute substance élaborée par un microorganisme capable de :

- Tuer (effet bactéricide) ou
- Inhiber (effet bactériostatique) la multiplication d'autres micro organismes

2-Classification des Antibiotiques [19] [20]

La classification des antibiotiques est basée sur leur mode d'action;

Antibiotiques bactéricides	Antibiotiques bactériostatiques
Béta –lactamines	Macrolides
Fluoroquinolones	Sulfamidés
Aminoglycosides	tétracyclines
Nitro-imidazoles	lincosamides
Glycopeptides (bactéricide lente)	nitrofuranes
polymyxines	Phénicolés
Synergistines	cyclosérine
Ansamycines	
Acide fusidique	
Isoniazide	
Pyrazinamide	

Tableau II.2 : classification des antibiotiques

Parmi ces cibles ; Ce qui nous intéresse c'est les Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique (les macrolides);

Les macrolides :

Les macrolides sont des antibiotiques fréquemment utilisés en pratique de ville à cause de leur facilité d'emploi. Ils ont un spectre étroit, et sont parfaitement actifs sur les germes intracellulaires. Ils ont une excellente pénétration tissulaire.

Chef de file: Erythromycine A

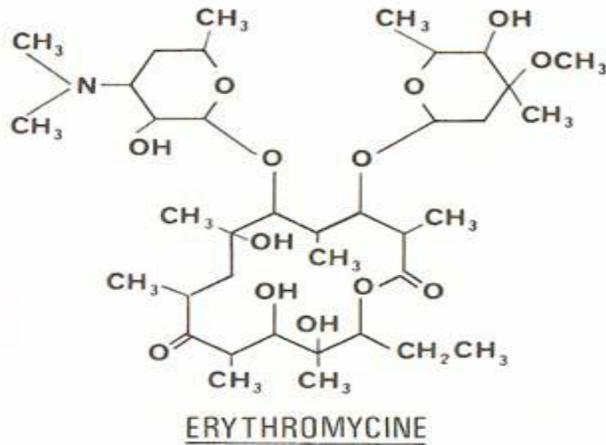


Fig II-4 : structure chimique de la molécule Erythromycine.

- **Mode d'action des macrolides**

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils se fixent sur l'unité 50 S du ribosome et bloquent ainsi la réunion du dernier stade de la synthèse. Ils sont bactériostatiques

- **Spectre d'action**

- Les bactéries Cocci à Gram positifs
- Cocci à Gram négatifs
- bacilles Gram positifs

➤ Différentes Sous-familles [21]

Dénomination commune internationale (D.C.I)	Nom de spécialité	Laboratoire	Présentation et dosage
Azithromycine	Zithromax	Pfizer	Gélules 250 mg Suspension orale 200mg/5ml
Clarithromycine	Naxy Zeclar	Sanofi Winthrop Abott France	Comprimé 250 mg Comprimé 250mg
dirithromycine	Dynabac	Lilly-France	Comprimé 250mg
Roxithromycine	Claramid Rulid	Jouveinal Roussel	<u>Forme adulte</u> Comprimé 150mg <u>Forme pédiatriques</u> Comprimé 50mg Comprimé 100 mg Sachets 50mg

➤ Tableau II-3 : représentation Différentes Sous-familles de la molécule Erythromycine.

L 'AZITHROMYCINE : [21]

L'azithromycine, appartenant à la classe des macrolides, est rapidement devenue l'un des antibiotiques les plus prescrits par les pédiatres, notamment pour traiter les infections respiratoires. Elle est facile à administrer aux enfants sous forme de suspension orale, avec sa dose quotidienne, son traitement relativement court (trois à cinq jours) et son profil d'effets secondaires favorable.

➤ **Le spectre d'activité [22]**

Contrairement à des macrolides tels que l'érythromycine, l'azithromycine a une activité in vitro plus faible contre les bactéries Gram positif, y compris le *Streptococcus pneumoniae*,

mais une meilleure activité in vitro contre les bactéries Gram négatif comme *l'Haemophilus influenzae* et le *Moraxella catarrhalis*.

➤ **Mode d'action [22] [23]**

- ✓ effet bactériostatique et bactéricide

Comme les autres macrolides, l'azithromycine inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes et en bloquant la translocation des protéines



***Expérimentation
et résultats***



Chapitre III :
Matériels et méthodes

Introduction :

Les suspensions pharmaceutiques demeurent jusqu'à présent parmi les formes galéniques les plus intéressantes pour la voie orale, en raison de sa facilité d'administration ce qui la rend très adaptée pour l'usage pédiatrique et gériatrie.

Néanmoins, l'amertume de la plupart des principes actifs médicamenteux confère à ces suspensions un goût désagréable inacceptable pour les malades et surtout pour les âges extrêmes c'est à dire les enfants et les personnes âgées.

Pour palier à ce désagrément le génie pharmaceutique a mis au point des techniques permettant le masquage du goût du principe actif à goût désagréable.

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à une formulation pharmaceutique d'un produit pharmaceutique appartenant à la classe des antibiotiques présente sous forme d'une poudre destinée à l'administration en suspension aqueuse par voie orale, ayant le goût masqué, à travers la mise en œuvre d'un procédé de masquage du goût.

Les antibiotiques et notamment ceux appartenant aux macrolides ont un goût très désagréable et parfois une rémanence très grande. Ceci revêt bien entendu une importance particulière dans le cas où ces dits produits pharmaceutiques sont destinés à être administrés aux enfants.

Le procédé de masquage de goût étudié consiste à recouvrir les microparticules du produit pharmaceutique d'un film polymérique qui disparaît après le passage dans la bouche par un procédé d'enrobage par un copolymère méthacrylique en milieu organique en raison de l'instabilité en milieu aqueux du principe actif, il est à signaler que la composition de ce polymère n'affecte pas le profil de libération du principe actif qui doit rester dans les limites d'une forme à libération conventionnelle.

Dans mon expérimentation on s'est intéressé au produit azithromycine suspension orale à 200 mg/5ml qui est fabriqué par saïdal avec un principe actif non masqué d'où l'intérêt de développer un procédé de masquage de principe actif pour une amélioration du goût.

III) Matériels et méthodes :

III-1-Matériels

III-1.1 caractérisation des produits commercialisés

1.a. Description de produit commercialisé « générique» de référence Zomax®



Fig. III-1 : Produit de référence Zomax® suspension buvable.

Le produit de référence décrit dans le marché algérien est une suspension pharmaceutique commercialisée sous le nom Zomax® fabriqué par le laboratoire HIKMA, voir le tableau;

La composition: [27]

NOM COMMERCIAL	Zomax®
DCI	AZITHROMYCINE
Dosage	200mg/ 5 ml
Excipients	Phosphate trisodique, hydroxy propyl méthyl cellulose, poudre- gomme xanthane- saccharose, lauryl sulfate sodique, dioxyde de silicone colloïdale, arôme Framboise poudre, saccharine sodique.
Présentation	Flacon de poudre avec fermeture de sécurité enfant, une ampoule d'eau pour reconstitution
Forme	Suspension buvable
Posologie	500 mg par 1 jour
Duré de traitement	3 Jours
Laboratoire fabricant	HIKMA

Tableau III-1 : description de produit générique Zomax®

1.b. Description du Produit formulé: le produit étudié appartient au groupe pharmaceutique saïdal;

La composition : [28]

Nom commercial	/
DCI	Azithromycine
Dosage	200 mg /5 ml
Excipients	Acide methacrylique coplymere Phosphate de soduim, carbonate, carbonate de soduim, oxyde de magnesuim, soduim CMC, arôme cerise, arôme vanille, soduim methyl hydroxy benzoate, soduim propyl hydroxy benzoate, sorbitol, colloïdale anhydrous silica, Aspartame et saccharose.
Présentation	Flacon de poudre avec fermeture de sécurité enfant.
Forme	Suspension buvable
Laboratoire fabricant	Groupe saïdal

Tableau III-2 : description de produit formulé et étudié par groupe saïdal

III-1..2. Matière première :

- **Description des matières premières :**

Le Principe actif :

Définition : [29]

L'azithromycine appartient à la famille des médicaments appelés antibiotiques macrolides. Elle s'utilise pour soigner certains types d'infections causées par des bactéries. Elle est le plus souvent employée pour traiter des infections de l'oreille (par ex. l'otite moyenne), de la gorge, des poumons (par ex. une pneumonie) et de la peau.

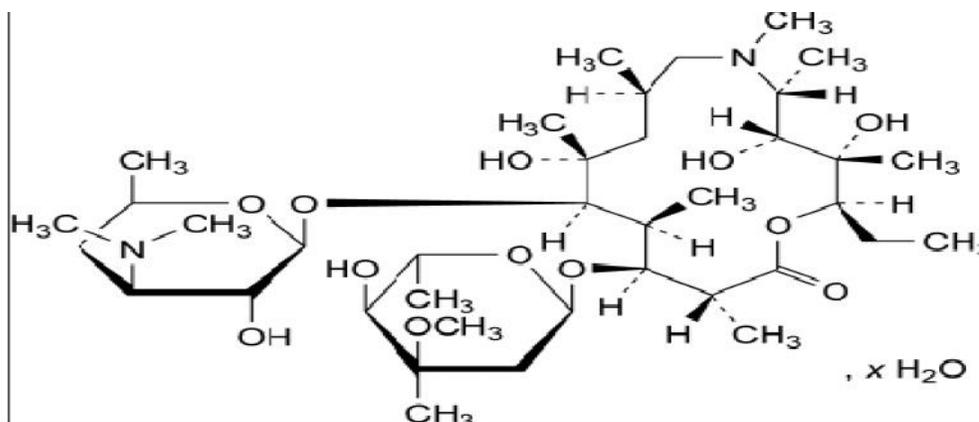


Fig. III-2 structure chimique de l'azithromycine

❖ **LES CARACTÉRISTIQUE PHYSICO-CHIMIQUE DU PRINCIPE**

ACTIF : AZITHROMYCINE DIHYDRATE :

Tests	Spécification (conforme)	Référence
Aspect	Poudre blanche ou presque blanche	USP 30 ^{ème} édition
Formule brute	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}, 2H_2O$	USP 30 ^{ème} édition
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau Facilement soluble dans l'éthanol et l'acétone	
Rôle	Activité anti bactérienne	
Cristallinité	poudre cristalline blanche	Bulletin d'analyse
PH	9.69	
Métaux lourds	= 0.0025%	

Tableau III-3 : Les caractéristiques physico-chimique du principe actif azithromycine.

- **ACIDE MÉTHACRYLIC COPOLYMÈRE: [30]**

Le copolymère de méthacrylate anionique est destiné à être utilisé en tant qu'agent d'enrobage pour protéger l'estomac contre les ingrédients irritants ou pour éviter la désintégration des nutriments sensibles sous l'effet de l'acide gastrique.

- **Eudragit E [31]**

C'est un polymère de haut poids moléculaire non toxique, facilement absorbé par voie orale, et largement utilisé dans le revêtement comme agent filmogène. Ces dernières années, il a été utilisé pour préparer les microcapsules et nanoformulations pour améliorer la solubilité de médicaments peu solubles dans l'eau.

Nomenclature:

"Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer (1:1)" Ph. Eur.

"Methacrylic Acid Copolymer, Type C" USP/NF

"Dried Methacrylic Acid Copolymer LD" JPE

Il existe différent grade d'eudragit, qui diffère par leur solubilité (solvant, PH,)

Le type utilise dans notre formulation est EUDRAGIT[®] L 100-55



Fig. III.3. : L'aspect de l'Eudragit L100-55

- **structure chimique:**

EUDRAGIT® L 100-55 contient un copolymère anionique à base d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle. Poly (MA-EA)

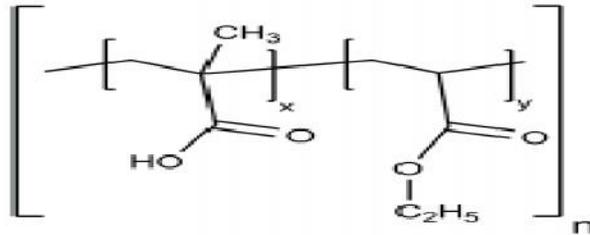


Fig. III-4 : structure chimique de eudragit® L100-55

- **Les caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit® L100-55:**

Tests	Specifications	References
Aspect	Poudre blanche avec une faible odeur caractéristique	Handbook of excipients
Role	Agent filmogène	
Solubilité	Soluble dans : solution alcalin, solution PH=7, Méthanol, alcool 96°, l'acétone. Soluble dans le fluide gastrique et intestinal Insoluble dans l'eau et les acides dilués	Bulletin d'analyse.
La masse molaire	320,000 g/mol.	Phar .Européenne

Tableau III-4: les caractéristiques physico-chimiques de l'eudragit L100-55®

- **Anéthol** : [32]

Les arômes alimentaires sont des substances, en général d'origine végétale qu'on ajoute à faible dose aux aliments dans le but d'améliorer ou de modifier leur caractère organoleptique.

L'**anéthol** est un composé organique de la famille des phénylpropènes. Il est parfois nommé p-propénylanisol, isoestragol, camphre d'anis, ou huile d'anis. Il peut être obtenu par extraction de l'anis (vert ou étoilé).

Il donne son goût à l'anis et au fenouil. L'anéthol a un goût clairement sucré et est treize fois plus sucré que le sucre.

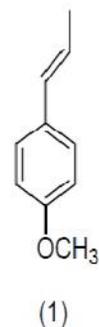


Fig. III-5. Fleur d'anis étoilée (*Illicium Verum*) (à gauche) et fruits d'anis obtenus après séchage (au centre). L'huile essentielle de *trans*-anéthole (à droite). (1)

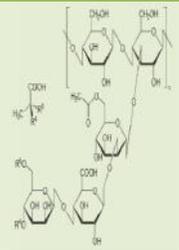
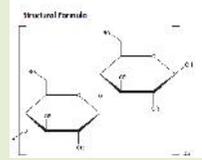
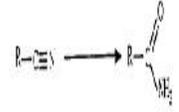
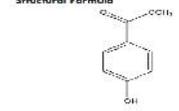
- **Propriétés physico-chimique :**

Nomenclature	<i>trans</i> -1-méthoxy-4-(prop-1-enyl)benzène, <i>trans</i> -anéthol, <i>p</i> -propénylanisole
Formule brute	C ₁₀ H ₁₂ O
Masse molaire	148,2017 ± 0,0091 g/mol
Température de fusion	21.3 °C
empérature d'ébullition	234 °C
Solubilité	dans l'alcool à 80 %; dans l'éthanol à 90 %
Masse volumique	0,998

Tableau III-5 : Tableau représentant les caractéristiques physico-chimiques de l'anéthol

1.4 CARACTÉRISTIQUES DES ÉXCIPIENTS DE PRODUIT FORMULÉ ET LE GÉNÉRIQUE :

[33]

Composé	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Structure chimique	Rôle
GOMME xanthane	$C_{67}H_{102}O_{56}$	-Poudre blanche à blanc jaune, à écoulement fluide.	-Soluble dans l'eau. -Pratiquement insoluble dans les solutions organiques.		-Agent dispersant. -Agent mouillant.
Saccharose	$C_{12}H_{22}O_{11}$	Poudre cristalline blanche	Très soluble dans l'eau		Agent sucrant
Hydroxypropyl cellulose	$[CH_2CH(CH_3)O]_mH$	poudre ou granulés blancs ou blanc-jaune, hygroscopiques après dessiccation	soluble dans l'eau froide, dans l'acide acétique glacial, dans l'éthanol anhydre, dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'eau chaude		Agent viscosifiant
Phosphate tri sodique	Na_3HPO_4	Cristaux, granulés ou poudre cristalline inodores, de couleur blanche Identification	Solubilité Facilement soluble dans l'eau. Insoluble dans l'éthanol		Agent tampon
Oxyde de magnésium	MgO	poudre amorphe, fine, blanche ou sensiblement blanche.	pratiquement insoluble dans l'eau. La substance à examiner se dissout dans les acides dilués en donnant tout au plus une légère effervescence.		Anticaking agent;
Méthyle parabène	$C_8H_8O_3$	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.	très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol.		conservateur antimicrobien
Sorbitol	$C_6H_{14}O_6$	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux,		Humectant

Chapitre III : Matériels et méthodes

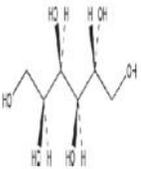
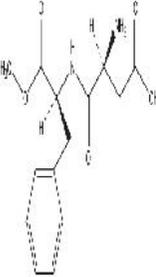
Silice colloïdale anhydre	SiO ₂	Poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, constituée de particules d'une taille voisine de 15 nm	pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux,	<p>Structural Formula</p> 	Agent viscosifiant
Aspartam	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅	poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique	assez soluble ou peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 %		agent. édulcorant
Croscarmellose sodique	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée. Sel sodique d'une cellulose réticulée partiellement O-carboxyméthylée.	poudre blanche ou blanc-gris.	pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre		Agent viscosifiant
Carbonate de sodium	Na ₂ CO ₃	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores	facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %		agent Tampon

Tableau III-6 : Les caractéristiques physico-chimique des excipients de toutes les formulations

III.1.3. Les réactifs utilisés dans la formulation: [34]

Le seul réactif utilisé dans la formulation c'est : l'acétone car c'est le solvant de choix pour l'Eudragit®

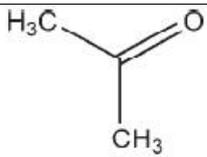
Composé	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle	Structure chimique
Acétone	C ₃ H ₆ O	Acetone is a colorless volatile, flammable, transparent liquid, with a Sweetish odor and pungent sweetish taste.	Soluble in water; freely soluble in ethanol (95%).	Solvant.	

Tableau III-7 : caractéristique physico-chimiques du réactif utilisé dans la formulation

➤ Les réactifs utilisés dans les analyses physico-chimiques : [34]

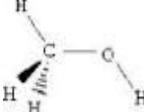
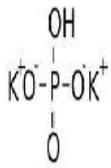
Composé	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle	Structure chimique
Acéton-itril	C_2H_3N .	Liquide limpide, incolore	miscible à l'eau, à l'acétone et au Méthanol	La phase mobile HPLC	
Méthanol	CH_3OH	liquide léger, volatil, incolore, inflammable, toxique avec une odeur caractéristique un peu dégoûtante	un liquide léger, volatil, incolore, inflammable, toxique avec une odeur caractéristique un peu dégoûtante	Dans la phase mobile pour HPLC	
Phosphate dipotassique	K_2HPO_4	phosphate dipotassique est un sel très soluble dans l'eau	un sel très soluble dans l'eau	agent tampon	

Tableau III-8 : caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisé dans les analyses

III.1.4 Équipements de fabrication:

Type d'équipement	Matériel	Définition
Équipements de fabrication	Balance	C'est un instrument qui sert à peser la matière avec une précision.
	Agitateur à hélice	Est un élément d'une unité de procédé ayant pour but d'assurer l'homogénéisation d'un milieu
	Mortier	c'est l'instrument le plus utilisé pour broyer les petites quantités.
	Filtre seringue	Utilise pour la filtration.
	Étuve de séchage à plateau	Le séchage a pour but d'éliminer par vaporisation le liquide qui imprègne un Solide (solvant)
Équipements de contrôle pharmacotechniques	Test d'écoulement	C'est un entonnoir normalisé utilisé pour l'étude de l'écoulement de la poudre pendant un certain temps.
	Tamis superposé pour analyse granulométrique	Un tamis est une grille de <u>maillage</u> plus ou moins fin, servant à trier les particules solides; l'ouverture de maille varie entre 1000-90µm
	Mélangeur multifonction	Mélangeur cubique à chute libre
	Test de tassement	un appareil de tassement pouvant provoquer par minute 250 ± 15 d'une hauteur de 3 ± 0.2 mm. Le support de l'éprouvette, avec son dispositif de fixation, a une masse de 450 ± 5 g
Contrôle biopharmaceutique	Dissolu-test	La dissolution est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide, le résultat de la dissolution est un liquide appelé solution, la substance dissoute est dite le soluté.

Chapitre III : Matériels et méthodes

Équipement de contrôle analytique	PH mètre	<p>Un PH-mètre est constitué d'une sonde de mesure reliée à un voltmètre comportant une graduation en unité de PH</p> <p>Sachant que le PH d'une solution est l'opposé du logarithmique décimal de concentration en ion H_3O^+ exprimée en mole/litre</p> $PH = -\log [H_3O^+]$
	HPLC	<p>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.</p> <p>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.</p>
	UV-visible	<p>Source lumineuse ==> Monochromateur ==> Échantillons ==> détecteur</p> <p>Le principe du spectromètre consiste en une source constituée de deux lampes qui permettent un continuum d'émission sur toute la gamme de longueur d'onde UV Visible</p> <p>Le faisceau de photons à la longueur d'onde sélectionnée traverse un miroir qui synchronise le mouvement du monochromateur puis le faisceau traverse l'échantillon et ou la référence puis un amplificateur permet de comparer l'intensité en sortie par rapport à l'intensité d'émission.</p>
	FTIR	<p>L'analyse s'effectue à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier qui envoie sur l'échantillon un rayonnement infrarouge et mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe et les intensités de l'absorption.</p>
	Zêta métrique	<p>Il est composé d'une unité de mesure dans laquelle on injecte l'échantillon, et une cellule où on applique un champ électrique d'intensité connue provoquant le déplacement des particules chargées dans une zone éclairée, constituée par le croisement de deux faisceaux laser. Le croisement des faisceaux crée une zone d'interférence dans laquelle les particules diffusent de la lumière.</p> <p>L'unité du zêtasizer est pilotée par un micro-ordinateur utilisant un logiciel de marque «zêtasizer ADVANCED» qui est connecté à une imprimante pour visualiser et imprimer les résultats.</p>

Tableau III-9 : description des différents équipements de fabrication et analyse.

III-2 Méthode :

Dans notre expérimentation nous avons étudié des formules où le principe actif est masqué par l'eudragit®L-100-55 pour les quelles nous avons réalisé deux essais à différentes concentrations de copolymère et la troisième on a ajouté l'arome de l'anéthol. **Protocole de fabrication :**

2.1. Formulation selon le procédé de masquage de principe actif :

- Principe de formulation :

Pour ce procédé nous allons en premier lieu faire un enrobage de principe actif par un copolymère méthacrylique en milieu organique dans le but de masquer le goût amer de l'azithromycine puis en deuxième lieu mélanger le principe actif masqué avec les autres excipients en phase externe. Le procédé repose sur une copolymérisation en milieu organique suivi d'une dessiccation puis un broyage



Fig.III.6 représente l'enrobage de principe actif par le copolymère.

2.1.1) Masquage du principe actif :

Nous avons réalisé trois essais différents pour lesquels nous avons fait varier la quantité de copolymère d'enrobage afin d'évaluer la qualité de l'enrobage à travers le masquage de l'amertume du principe actif, pour cela nous avons utilisé deux concentrations différentes de copolymère et un autre essai où nous avons introduit l'anéthol comme aromatisant interne.

Matière (g)	Formulations		
	1	2	3
Azithromycine dihydrate	Z1	Z1	Z1
Acide méthacrylique copolymère	M1	2*M1	M1
Anéthol	A	-	-

Tableau III-10 les différentes formulations d'azithromycine masqué

➤ **Étapes du Procédé d'enrobage :**

• **Étape 1 :**

On pèse la quantité Z de l'acide méthacrylique copolymère, Dans un bécher, mettre une quantité de 500ml du solvant acétone, sous agitation mécanique à hélice, on introduit le copolymère progressivement jusqu'à dissolution parfaite.

✓ on filtre la solution obtenue A l'aide d'un filtre seringue.

• **Étape 2 :**

On pèse une quantité de principe actif azithromycine dihydrate, et l'anéthol (pour l'essai correspondant), on mélange les deux matières dans un bécher a sec puis on introduit ce mélange a la solution obtenu dans l'étape 1 sous agitation mécanique jusqu'à ce que la solution devient limpide. (Agitation pendant 7 heures)

• **Étape 3 :**

Laisser la solution se solidifier dans un plateau,

• **Étape 4 :**

Le matériau solide est séché dans une étuve à 50°C pendant 24 heures

• **Étape 5 :**

Après 24 heures, le matériau séché est recueillie et broyé dans un mortier en porcelaine jusqu'à ce que la poudre devient fine.

• **Étape 6 :**

Le principe actif masqué est ensuite mélangé avec les excipients pendant 30 mn Jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.

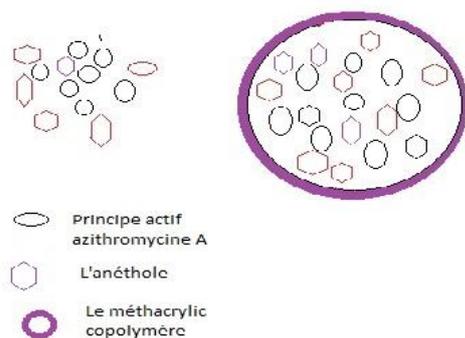


Fig. III-7 : mécanisme de masquage par le copolymère

2.2) Les contrôles :

Les mélanges de poudres obtenus ont subi plusieurs types de contrôles :

2.2.1 Des contrôles pharmaceutiques :

Après pulvérisation, il est souvent important de connaître la taille des particules. Cette taille va conditionner, par la suite, la qualité d'un mélange et la biodisponibilité.

❖ 2.1.1 Test d'écoulement (contrôle de la fluidité du grain) [35]

Le but : Essai destiné à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude de la poudre ou du grain à s'écouler verticalement;

❖ 2.1.2 Test de tassement de poudre : [36]

Le But : Cet essai a pour but d'évaluer l'évolution du volume occupé par la poudre au cours du tassement.

Principe : Essai destiné à déterminer dans des conditions définies, les volumes apparents avant et après tassement, l'aptitude au tassement ainsi que les masses volumiques apparentes.

- **indice d'Hausner** : [37]

Au cours des dernières années, la détermination l'indice d'Hausner est devenu une méthode de routine simple et rapide très répandue pour la prédiction des propriétés d'écoulement des poudres. L'indice d'Hausner renseigne sur la fluidisabilité, la coulabilité et le comportement des poudres.

$$\text{Indice d'Hausner} = \frac{V_o}{V_f} \dots\dots\dots [38]$$

➤ **Le tamisage** : [36]

Le but : tracer La courbe du poids de poudre en fonction de l'ouverture des mailles qui donne un renseignement précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur

Le principe : Pour une analyse granulométrique, on superpose un certain nombre de tamis de contrôle dont les dimensions des mailles vont en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur. On recouvre le tamis supérieur d'un couvercle après avoir placé l'échantillon de poudre à étudié.

L'ensemble est agité pendant un certain temps au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur granulométrie, les plus grosse restant sur le tamis supérieur, les autres traversant d'autant plus de tamis qu'elles sont plus fines.

A la fin de l'opération. La fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée.

2.2.2 Analyse microscopique :

Le but : l'analyse microscopique permet de visualiser les particules de principe actif enrobé et de confirmer donc par analyse d'image l'encapsulation de ce dernier.

2.2.3 Analyse par Infrarouge FTIR :

Le but :

Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie.

Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau.

2.2.4 Le potentiel zêta :

Le but : mesure la mobilité électrophorétique d'une suspension chargée dans un champ électrique

Principe et méthode de mesure :

Le zétasizer est un instrument qui emploie la micro électrophorèse pour mesurer le potentiel zêta.

Le principe physique fondamental utilisé est celui de l'électrophorèse. Une dispersion est introduite dans une cellule contenant deux électrodes. Un champ électrique est appliqué aux bornes des électrodes, et les particules ou molécules ayant une charge électrique, ou de façon plus stricte un potentiel zêta, vont alors migrer vers l'électrode chargée de façon opposée à une certaine vitesse, appelée la mobilité, qui est liée à leur potentiel zêta.

2.2.5 TEST DE DISSOLUTION

But et principe : [38] [39]

La dissolution est une étape important du processus de la libération. Cette étape détermine dans une large mesure l'activité d'un médicament. En effet, pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé, à l'état moléculaire en milieu aqueux (c.à.d. dissous) au site d'absorption. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ses caractéristiques physico-chimiques et celles de la forme médicamenteuse ainsi que des conditions du milieu d'absorption;

Les conditions opératoires de test :

- Le Choix du milieu de dissolution : selon le dossier interne, le milieu de dissolution est décrit comme suite :

La quantité de poudre à mettre dans le dissolu-test équivaut à une prise unitaire de principe actif qui est de 200mg.

Préparation de la solution tampon :

Dissoudre 3.5 g de K_2HPO_4 dans 500 ml d'eau distillée, ajuster le PH à 6.5 si nécessaire avec une solution d'hydroxyde de sodium ou d'acide phosphorique.

- *Le Choix de système d'agitation :*

Le système d'agitation recommandé par la pharmacopée pour le poudre et les grains est le système palette

- *Le Choix de PH :* d'après l'expérience suivante on a choisi le PH comme le montre le tableau suivant;

Le PH du milieu Temps (mn)	6	6.5	7	7.5
0	- faible limpidité -Quelques granules à la surface	- limpide avec quelques particule	-trouble	Faiblement limpide
5	Quelques granules se sédimentent	- limpide	Aucune solubilité	Quelque granules se sédimentent
10	bonne solubilité	Une bonne solubilité	Mauvaise solubilité	Restent encore une sédimentation des granules

Tableau III-11 : détermination du pH convenable.

✓ **Le PH convenable est 6.5.**

- choix de volume de dissolution : 900 ml. [39]
- Choix de vitesse d'agitation : 75 tours/mn ce choix est argumenté par le fait que cette forme galénique est une forme à libération conventionnelle et donc selon la pharmacopée Européenne C'est la vitesse recommandée.

Description de test :

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à pales tournantes (Pharma Test PTWS 300) (figure 15). Les échantillons (sous formes de poudres) sont soumis à une agitation constante dans 900 ml de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37 °C (± 2°C). La vitesse de rotation des pales est fixée à 50 tr/min. Aux temps prédéterminés, des échantillons de 5 ml du milieu ont été prélevés et une quantité équivalente du milieu tampon fraîche a été ajoutée de nouveau au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant.

Formule de calcul du pourcentage du dosage après le test de dissolution :

$$\% \text{ de dosage} = \frac{A.\acute{e}chan}{A.\acute{e}tal} * C\acute{e}ta * V * \frac{\text{titre massique \%}}{D.T} \dots\dots\dots (III-2)$$

Avec :

A.échan : L'Aire de l'échantillon

A.étal : L'Aire de l'étalon

Céta : concentration de l'étalon

V : le volume du dissolu-test

D.T : le dosage théorique du produit fini.

2.2 6. Contrôle analytique [38]

2.6.1 Analyse par UV-Visible

Le principe:

La spectroscopie UV Visible repose sur la transition d'un état fondamentale vers un état excité d'un électron d'une molécule par excitation par une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme dans ce cas de photon.

Le but :

Un monochromateur permet de sélectionner les longueurs d'ondes et donc de faire un balayage de la gamme en déplaçant ce monochromateur.

2.6.2 Dosage par HPLC : [28]

➤ Principe :

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.

Les conditions opératoires Pour le dosage analytique :

- Préparation de la phase mobile :

Préparer un mélange de la solution tampon et d'acétonitrile en respectant les proportions suivantes : 35/65 (v/v), puis filtrer et dégazer.



Chapitre IV :
Résultats et discussion

IV-1) Résultats des contrôles pharmacotéchniques :

1.1) Le temps d'écoulement :

Le tableau suivant présente le temps d'écoulement pour chaque formule :

Formule	principe actif masqué	Zomax [®] (HIKMA)
Temps d'écoulement (S)	5	5

Tableau IV .1: résultats de mesure du temps d'écoulement de produits formulé et produit de référence

Discussion :

D'après les résultats obtenus, on constate que l'ensemble des essais ainsi que le produit de référence présente le même temps d'écoulement qui est de **5s** ce qui représente un résultat conforme (**inférieur à 10 s**) nécessaire pour avoir une homogénéité de répartition des poudres lors du remplissage et ce pour les différentes formulations c'est-à-dire formules avec principe actif encapsulé ou non.

1.2) Test de tassement

Le tableau suivant représente les différents tests de tassement pour le produit générique Zomax[®] et le produit formulé de principe actif masqué.

Formule Essai	Produit PA masqué	Zomax [®]
V₀ (ml)	135	114
V₁₀ (ml)	132	112
V₅₀₀ (ml)	119	100
V₁₂₅₀ (ml)	119	100
m (g)	105	107.31
D_{NT}	0.777	0.941
D	0.882	1.131
V₁₀-V₅₀₀ (ml)	13	14
I_H= V₀ /V₁₂₅₀	1.134	1.14

Tableau IV.2: Résultats de Test de tassement des mélanges en poudres

Avec :

V_0 : Volume vrac avant tassement (ml)

V_{10} : Volume apparent après 10 tassements (ml).

V_{500} : Volume apparent après 500 tassements (ml).

V_{1250} : Volume apparent après 1250 tassement (ml).

D_{NT} : masse volumique apparente (g.cm^{-3})

D_T : Masse volumique tassé de la poudre (g.cm^{-3})

I_H : indice d'Hausner

Discussion :

Aptitude à l'écoulement	Indice d'Hausner
Excellente	1,00-1,11
Bonne	1,12-1,18
Assez bonne	1,19-1,25
Passable	1,26-1,34
Médiocre	1,35-1,45
Mauvaise	1,46-1,59
Très mauvaise	> 1,60

Tableau IV-3 : Échelle d'aptitude à l'écoulement [40]

D'après les résultats de densité on remarque que la valeur de cette dernière est proche de 1 (g.cm^{-3}) et ce pour tous les essais et produits commercialisés ce qui est intéressant pour un écoulement adéquat de la poudre lors du conditionnement.

Selon la référence H. H. Hausner. Int. J. Powder Metall., 1967; 3, 7. L'indice d'Hausner renseigne sur l'aptitude d'écoulement de la poudre, on a un excellent ou un bon écoulement lorsque sa valeur est comprise entre [1-1.18]. Les essais réalisés ainsi que les produits commercialisés présentent des valeurs comprises dans cette intervalle ce qui témoigne d'un bon écoulement résultant d'une répartition granulométrique adéquate.

1.3) Analyse granulométrique par tamisage :

Le tamisage c'est l'une des méthodes directes d'analyse granulométrique, elle présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais elle est limitative au niveau de la taille des particules. Son principe de base consiste à répartir un matériau pulvérulent en faisant passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations, on mesure d'abord la masse de chaque tamis sans poudre et avec la poudre pour chaque produit. Les résultats obtenus sont donnés dans les tableaux suivants :

a. Résultat d'analyse granulométrique du produit générique Zomax®.

Le tableau suivant représente les résultats de distribution granulométrique par le tamisage en fonction des ouvertures de tamis.

ouverture tamis	tamis vide	tamis plein	mi	Xi	cumulé ↗	cumulé ↘
				0	0	100
0	428,1	452,23	24,13	45	24,13	100
90	445,4	457,51	12,11	107,5	36,24	75,87
125	427,8	442,72	14,92	152,5	51,16	63,76
180	453,5	467,11	13,61	215	64,77	48,84
250	464	482,69	18,69	302,5	83,46	35,23
355	481,7	494	12,3	427,5	95,76	16,54
500	466,2	469,7	3,5	605	99,26	4,24
710	505,5	505,96	0,46	855	99,72	0,74
1000	522,4	522,68	0,28	1125	100	0,28
1250	0	0	0	1500	0	0

Tableau IV-4 : Résultats du tamisage du produit générique Zomax®

Avec :

mi : c'est l'accumulé du poudres, c'est-à-dire la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.

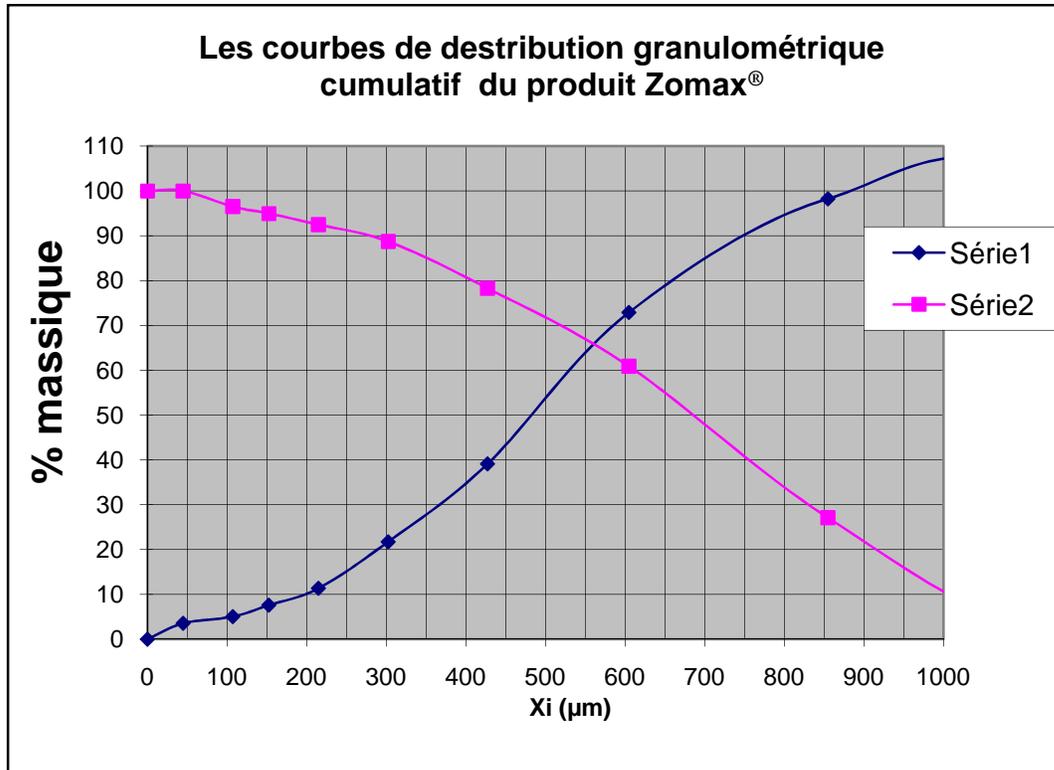


Fig.IV.1 : graphe représentant la distribution granulométrique du produit Zomax® en ascendant et en descendant

Donc le diamètre moyen en volume calcule à partir du logiciel donne :

D43 (μm)	213,27
----------	--------

Avec :

Série 1 : cumulé de masse ascendant

Série 2 : cumulé de masse descendant

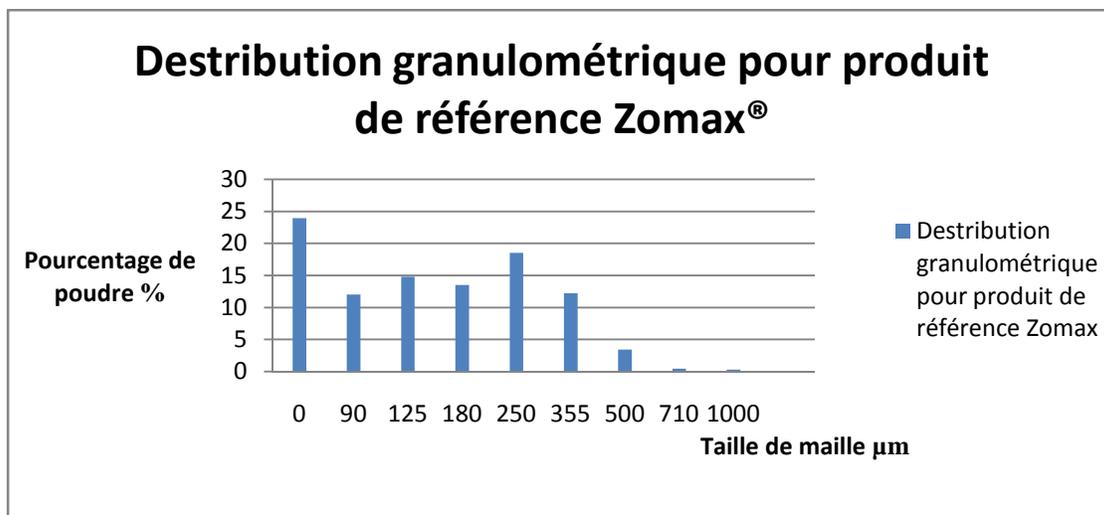


Fig. IV.2 : histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles pour le produit générique Zomax®

Discussion :

Au vue des résultats de l'analyse granulométrique du produit Zomax® on constate qu'il présente une répartition homogène mis a part la population ayant un diamètre inférieur á 90µm qui représente un pourcentage de 25% , et ce en raison du manque de tamis intermédiaire de diamètre inférieur á 90 µm. Donc la répartition est unimodale avec un diamètre de **213,27 (µm)** par rapport au moyen volumique **D43** ceci est due á l'homogénéité de la taille des particules des excipients rentrant dans la composition de cette formule et aussi a l'absence de procédé particulier de granulation pouvant être a l'origine d'une modification de la taille moyenne des particules.

b. Résultat d'analyse granulométrique des essais á base de principe actif masqué.

Les formules á base de principe actif masqué réalisées représentent la même répartition granulométrique en raison de la composition qualitative similaire entre les essais, donc on représente ci-dessous une distribution granulométrique d'un essai représentatif de l'ensemble des essais avec principe actif masqué.

Chapitre IV: Résultats et discussion

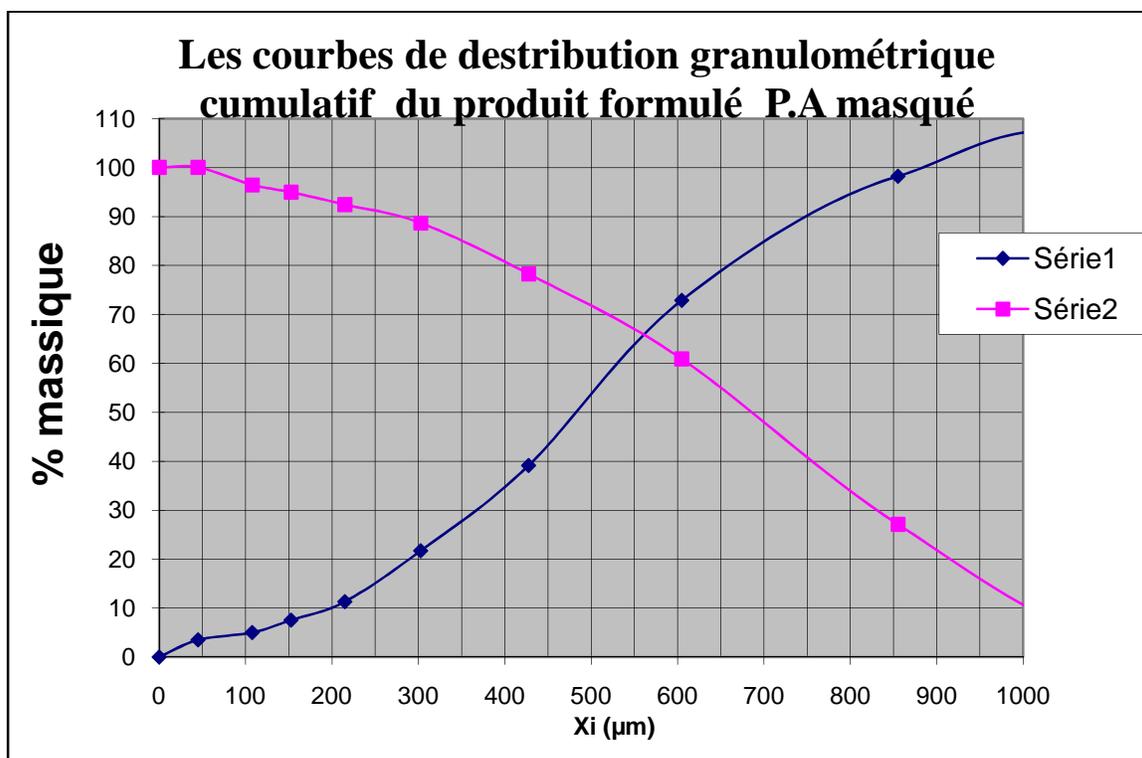
ouverture tamis	tamis vide	tamis plein	mi	Xi	mi*Xi	cumulé	cumulé↓
				0		0	100
0	428,1	440,63	12,53	45	563,85	12,53	100
90	445,4	450,3	4,9	107,5	526,75	17,43	87,47
125	427,8	444	16,2	152,5	2470,5	33,63	82,57
180	453,5	460,34	6,84	215	1470,6	40,47	66,37
250	464	475,84	11,84	302,5	3581,6	52,31	59,53
355	481,7	494,7	13	427,5	5557,5	65,31	47,69
500	466,2	484,22	18,02	605	10902,1	83,33	34,69
710	505,5	519,95	14,45	855	12354,75	97,78	16,67
1000	522,4	524,62	2,22	1125	2497,5	100	2,22
1250	0	0	0	1500	0	0	0

Tableau IV-6 Résultats du tamisage du produit de principe actif masqué

Avec :

mi : c'est l'accumulé du poudres, c'est-à-dire la différence entre le tamis vide et tamis plein.

Xi : c'est le moyen entre chaque deux tamis.



FigIV.3 : graphe représentant la distribution granulométrique du produit formulé en ascendant et en descendant

Le diamètre moyen en volume calculé à partir du logiciel donne :

D43 (µm)	399,25
-----------------	---------------

Avec :

Série 1 : la cumulé de masse ascendant

Série 2 : la cumulé de masse descendant

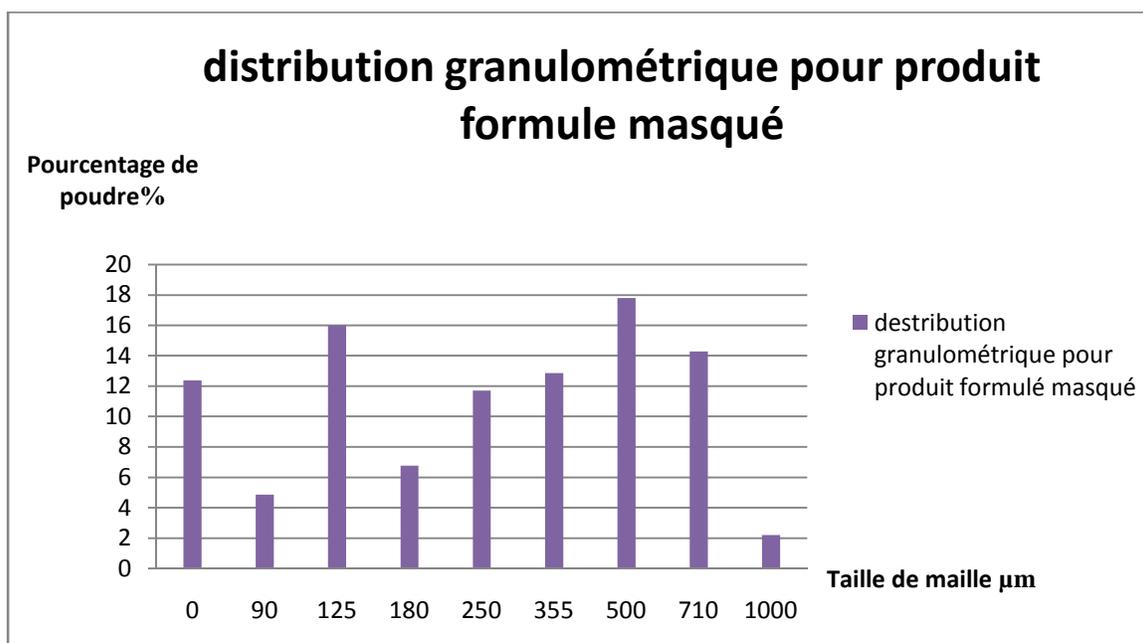


Fig. IV.4 : Histogramme du refus (%) en fonction des ouvertures des mailles obtenu pour le mélange enrobé.

Discussion :

Au regard de l'analyse granulométrique de la formule principe actif masqué, nous constatons une répartition bimodale en deux population l'une aux alentours de 125 µm et la deuxième population aux alentours de 500µm; ce résultat est expliqué par le procédé d'encapsulation qui a engendré une croissance de particule (la population de 500 µm) et le procédé de broyage qui a engendré une population de fines(la population de 125µm), cette hétérogénéité aurait pu être évitée en utilisant un procédé de broyage adéquat.

IV-2) Caractérisation microscopique :

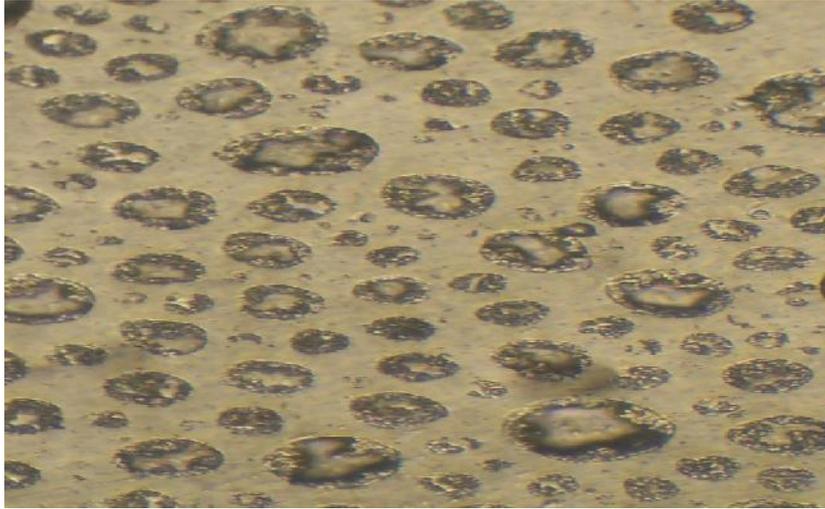


Fig. IV-5 : Photo microscopique de principe actif enrobé par le copolymère :

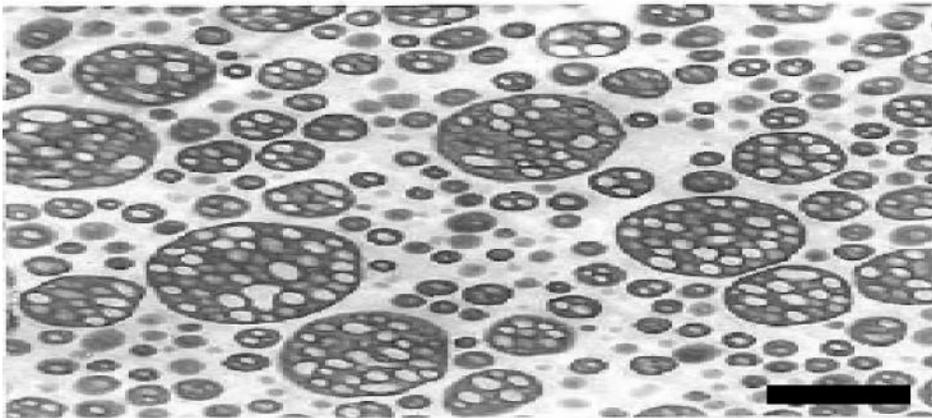


Fig. IV-6 : observation par microscopie électronique à transmission d'une coupe fine du matériau. Le polybutadiène apparaît en noir. La barre représente une longueur de 1 μm . [41]

Discussion :

Les photos microscopiques sur microscope optique du principe actif masqué montre les particules de principe actif dispersées dans le copolymère méthacrylique qui une fois broyé se trouve enrobé par ce polymère.

IV-3 – TEST DE GOÛT :

On a réalisé le test de gout chez des volontaires sains au nombre de 10 pour apprécier le goût de notre poudre masqué une fois reconstitué. En effet ce test est basé sur la comparaison du gout amer ainsi que l'arrière goût entraîné une fois le produit est avalé et ce des différents produits : produit Zomax[®] fabriqué par HIKMA industrie, le produit Azymicine[®] fabriqué par groupe saïdal à Médéa, et les formules à base de principe actif masqué. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

gout formules étudiées	Gout amer	Goût sucré	Arrière gout amer	Force de l'arôme
Formule HIKMA	62,00%	84,00%	75,00%	20,00%
Formule Saïdal (sans masquage)	87,00%	11,00%	70,00%	6,00%
Essai 1	39,00%	90,00%	52,00%	80,00%
Essai 2	22,00%	90,00%	10,00%	80,00%

Tableau IV-7 Résultats de test du goût sur le produit à goût masqué.

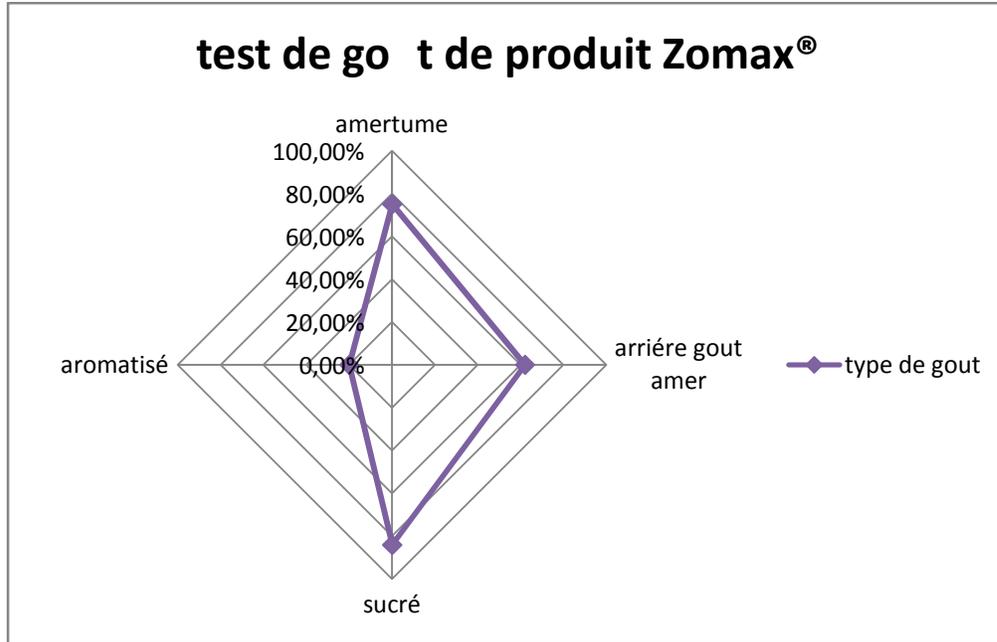


Fig. IV-7 : graphe représentant résultat de test du goût de produit Zomax®

Discussion :

Le goût de produit Zomax® qui a est fabriqué au niveau du Hikma industrie est peu amer car la quantité du sucre est suffisante au point qu'il peu minimiser la perception du gout amer lors de la prise du médicament, néanmoins un arrière gout amer très fort est ressenti et qui persiste plusieurs minutes après avoir avalé ce produit. Ceci est dû à la forte proportion de sucre présente dans la formule.

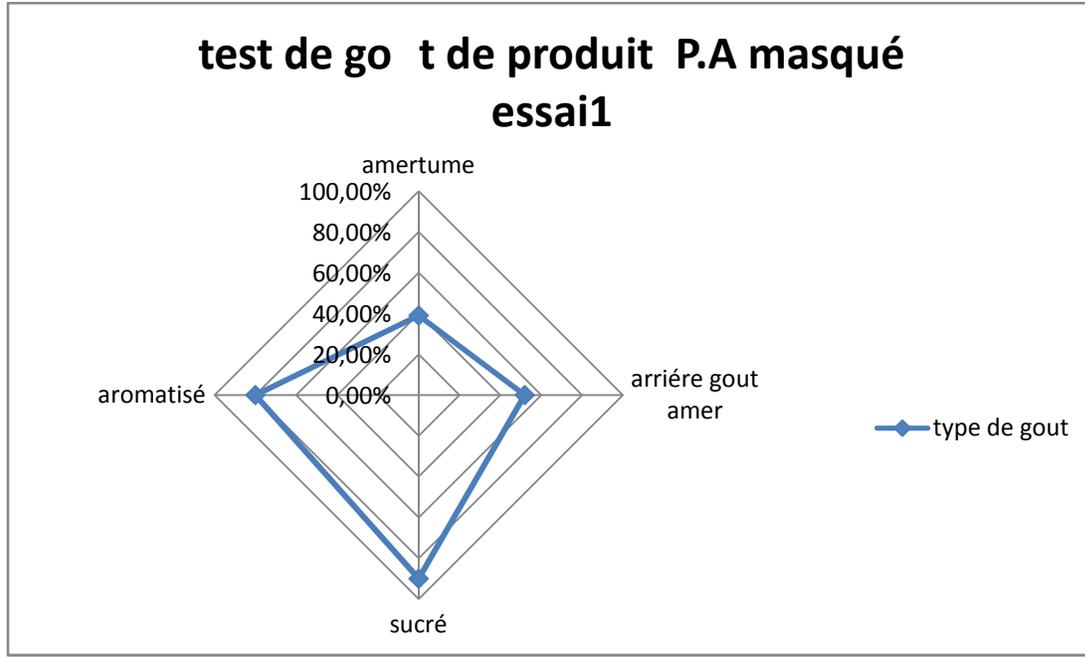


Fig. IV-8 : graphe représentant résultat de test du goût de produit de principe actif masqué

Discussion

Pour cet essai nous avons constaté que l'amertume a relativement diminué par rapport à l'essai principe actif non masqué et c'en raison de l'enrobage partiel du principe actif par le copolymère avec une sensation plus net de l'arome et du goût sucré, néanmoins cette quantité n'est pas suffisante pour un enrobage optimal suffisant pour un masquage total de l'amertume du principe actif.

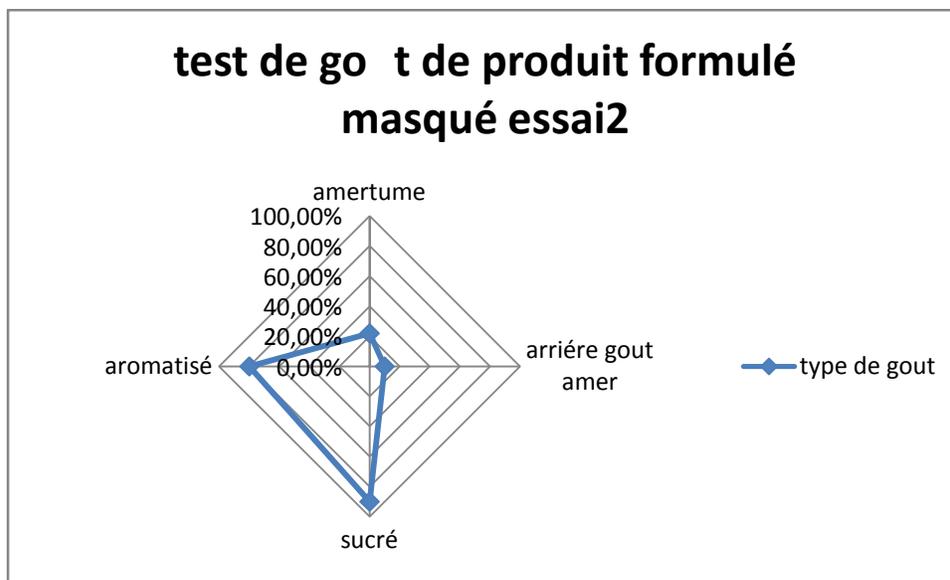


Fig. IV-9 : graphe représentant résultat de test du goût de produit formulé de principe actif masqué.

Discussion :

Quand à l'essai 2 à base de principe actif masqué avec une quantité double de copolymère, le résultat était complètement différent; le goût amer du produit au début était très faible, et pour l'arrière gout la sensation est presque nulle et qui disparaît rapidement pour laisser le parfum de l'aromatisation Anéthol, vanille et cerise dominer.

IV-4 Résultats analytique :

La spectroscopie moléculaire dans l'ultraviolet, le visible et l'infrarouge est largement utilisée pour l'identification et le dosage d'innombrables espèces inorganique et organique. La spectroscopie d'absorption ultraviolet-visible est surtout employée en analyse quantitative et est probablement plus utilisée que toute autre méthode dans les laboratoires d'analyses chimiques ou médicales du monde entier. La spectroscopie d'absorption infrarouge est l'un des outils les plus puissants qui permettent de déterminer la structure de composés inorganiques et organiques.

➤ Méthodes de caractérisation analytique :

1-Caractérisation par infrarouge.

Cette technique a été mise à profit dans le but de caractériser chacun des produits : le principe actif pure et le copolymère et enfin le principe actif enrobé par le copolymère et ce à travers l'identification des différents groupements fonctionnels présents dans leurs structures.

➤ Analyse de principe actif pure :

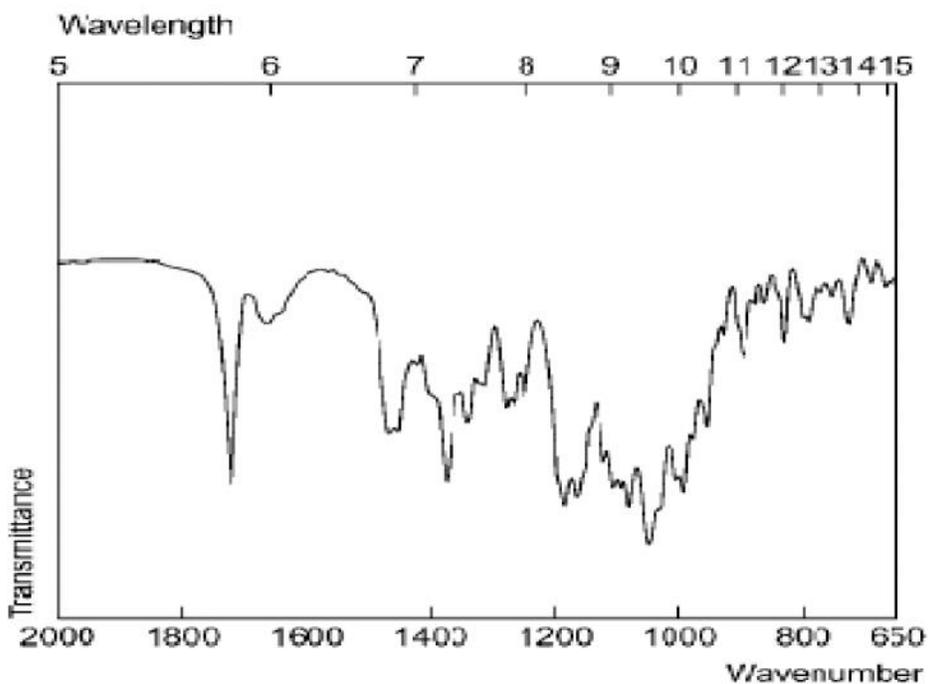


Fig. IV-10 : Chromatogramme représentant l'analyse de principe actif azithromycine par FTIR.... (Clark book)

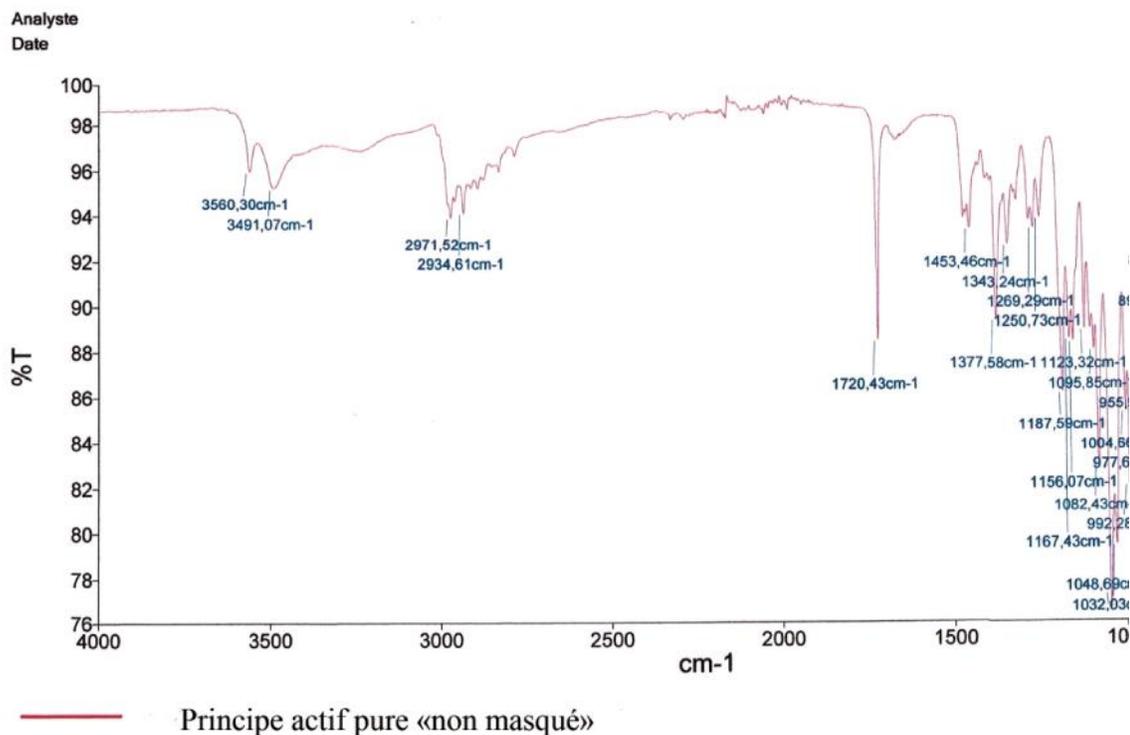


Fig. IV-11 : Chromatogramme représentant l'analyse de principe actif azithromycine par FTIR

Discussion :

Les résultats montrent la présence de la vibration C-N du nitrile à 3650 cm⁻¹ et aussi la vibration C-H dans carbonyle à 2971 cm⁻¹ et à 1032 cm⁻¹, Le groupe acide carboxylique C-O à 1720 cm⁻¹.

➤ Analyse de méthacrylique copolymère par FTIR

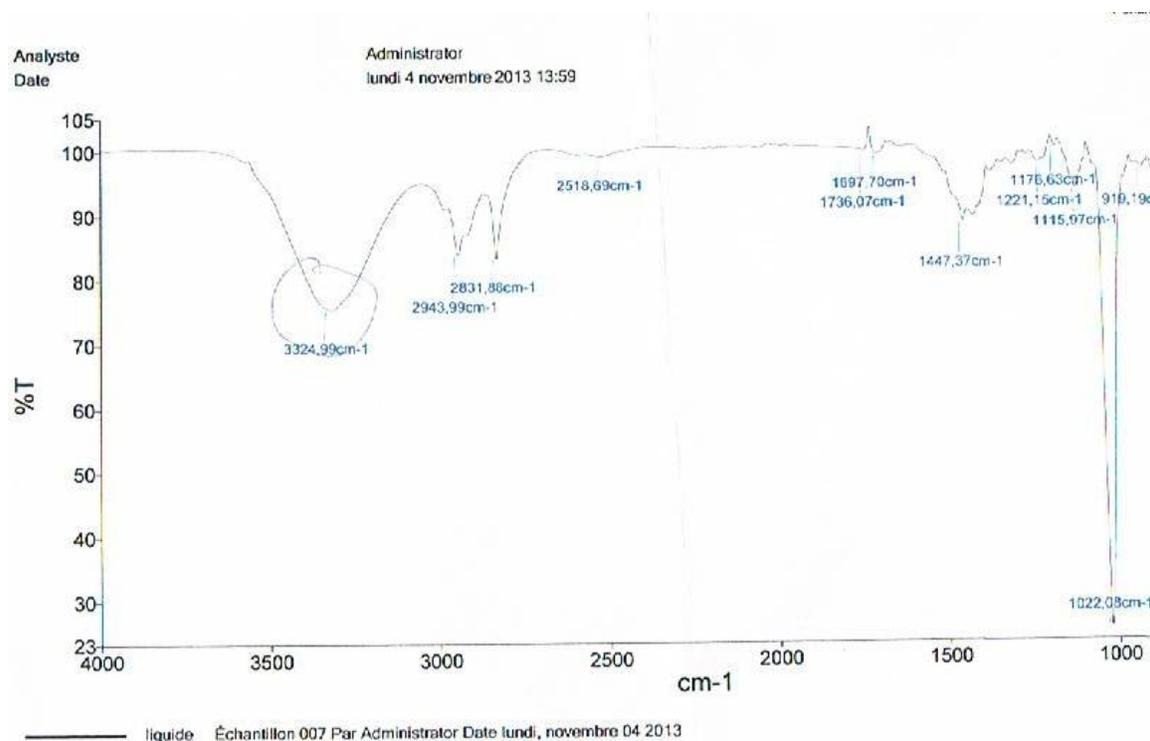


Fig. IV-12 : chromatogramme représentant résultat d'analyse de copolymère par FTIR

EUDRAGIT® L 100-55

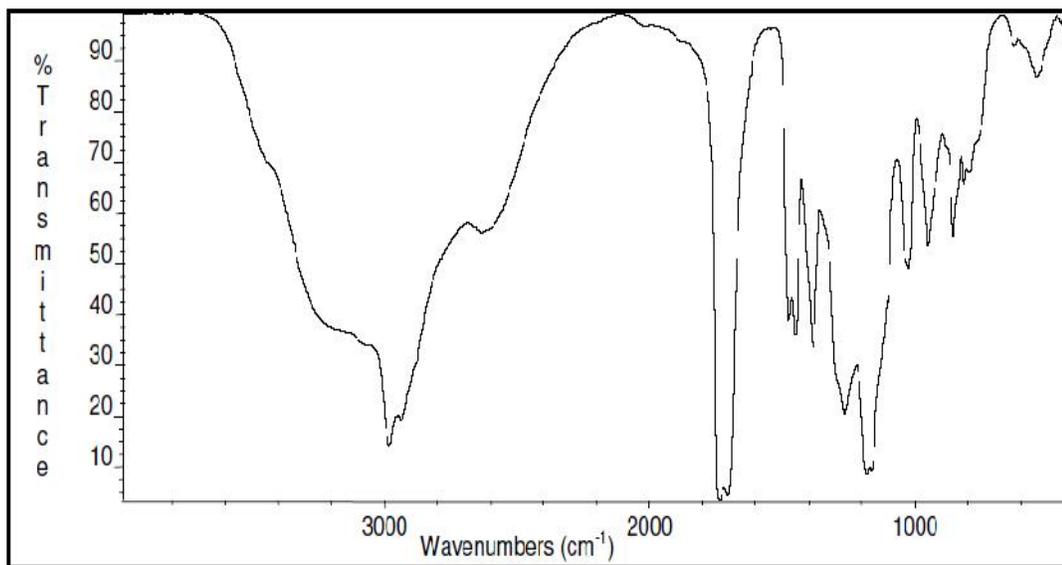


Fig. IV-13 : chromatogramme représentant résultat d'analyse de copolymère par FTIR [40]

Discussion :

La figure montre les caractéristiques bands de la vibration C=O de groupe acide carboxylique à 1705 cm^{-1} et du groupe ester carboxylique á 1735 cm^{-1} , une vibration d'ester supplémentaire á $1150 - 1180$ et $1250 - 1270\text{ cm}^{-1}$, fortement association de la vibration OH dans la rangé $2500 - 3500\text{ cm}^{-1}$ aussi comme la vibration CH á $1385, 1450, 1475$ et $2940 - 2990\text{ cm}^{-1}$.

➤ Résultat d'analyse de principe actif enrobé par le copolymère :

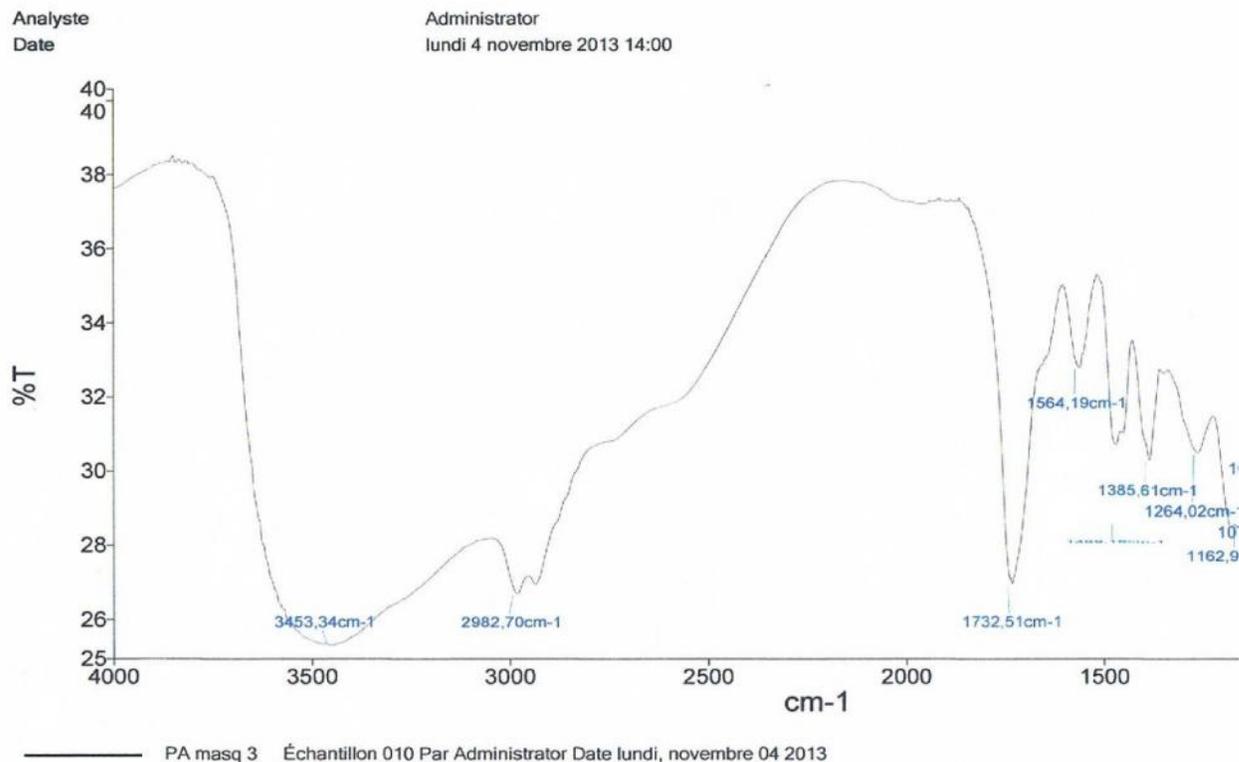


Fig. IV-14 : Chromatogramme représentant l'analyse de principe actif enrobé par le copolymère

Discussion :

On constate selon les pics, l'absence de la bande de nitrile C-N qui a été couverte par l'élargissement de la bande d'alcool O-H au 3500 cm⁻¹, qui en s'associant au groupement nitrile masque la bande de nitrile (C-N); étant donné que le goût amer est provoqué par l'azote N, le recouvrement de cette fonction fait atténuer la sensation amère du principe actif.

On remarque aussi la présence du groupe carboxylique; 1739.24cm⁻¹ : C-O dans carbonyle.

2927.18 cm⁻¹ : C-H

IV-5 Caractérisation Zétamétriques :

Le potentiel zêta est utilisé pour tester les formulations, et permet une meilleure compréhension des mécanismes de stabilité et contribuer ainsi à l'amélioration de la stabilité des produits.

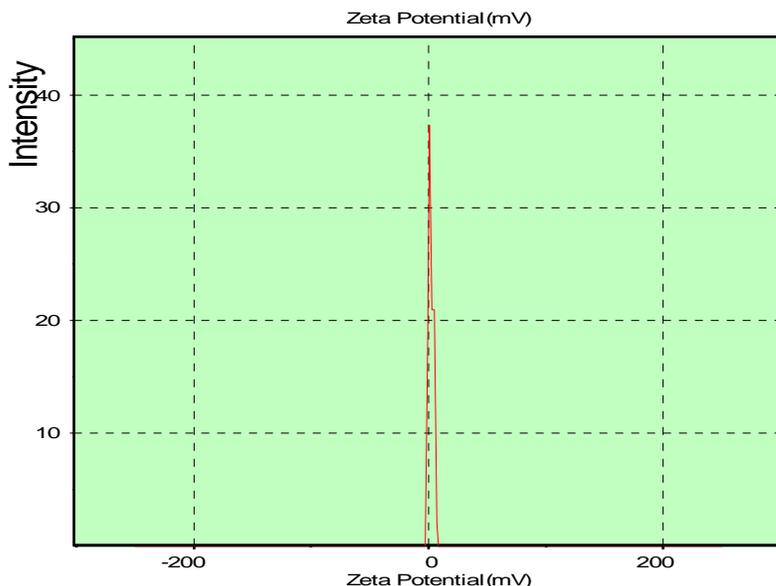


Fig. IV.15 Graphe représentant le potentiel zêta

Formule	Potentiel zêta
Zomax [®]	1.5 mv
Produit de principe (essai 1) actif masqué	2.2 mv
Produit de principe (essai 2) actif masqué	2.3 mv
Produit de principe (essai 3) actif masqué	2.3 mv

Tableau IV-8: résultats du potentiel zêta des essais et produit commercialisé

Discussion :

Le potentiel zêta dans l'ensemble des essais est très faible ce qui peut être en défaveur d'une stabilité électrostatique des suspensions. Les particules auront une tendance vers l'aggrégation, car les forces d'attraction de Van Der Waals sont plus importantes que celle de répulsions.

Chapitre IV: Résultats et discussion

Mais vu la présence de polymère dans notre suspensions, cela peut induire à la répulsion entre les particules qui confère une stabilité stérique.

IV-Résultat du test de dissolution par la méthode chromatographie phase liquide HPLC :

Les conditions chromatographiques sont les suivant :

Conditions opératoires :

Longueur d'onde =215 nm

Colonne : L1 Hypersil

Débit : 1.5 ml/min

Volume à injecté : 20µl

Température : 60°C

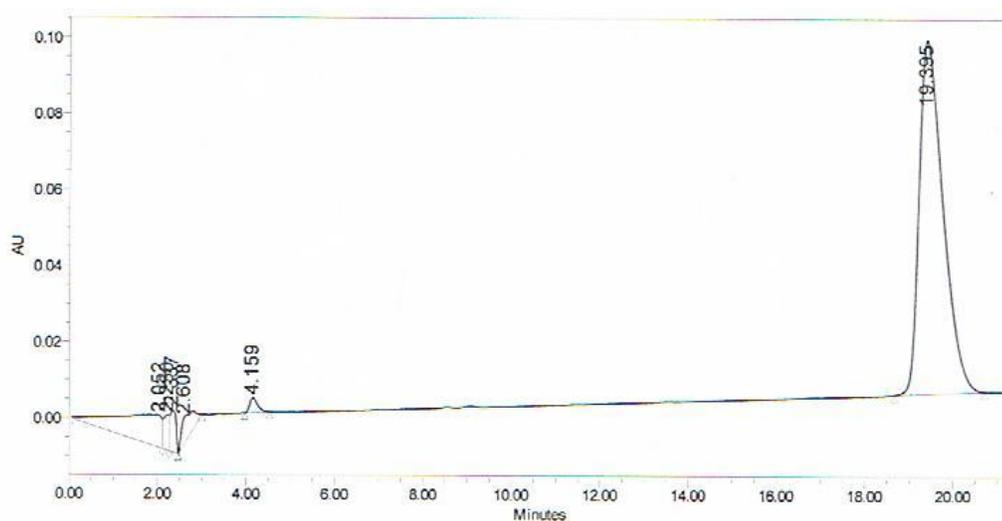


Fig. IV-16 : chromatogramme représentant le dosage de l'étalon par HPLC.

Name	Temps de rétention	Area
Azithromycine étalon	19.395	92861

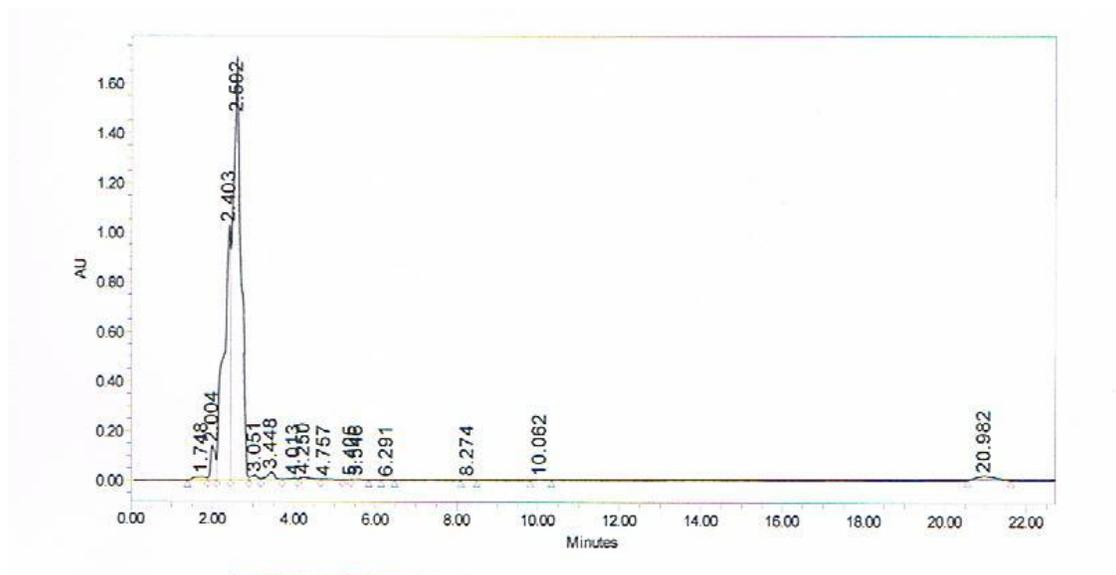


Fig. IV-17 : chromatogramme représentant le dosage de l'essai 1 au bout de 45 min par HPLC.

	Nom	Temps de rétention	Area
Essai 1/ 45 min	Azithromycine	20.982	491902

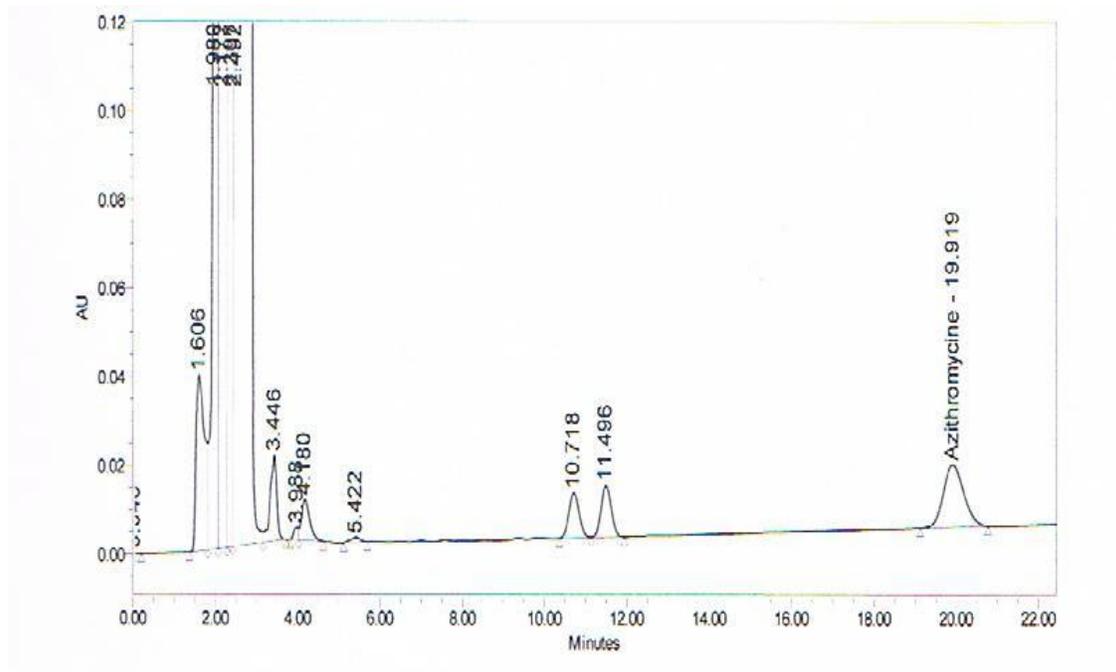


Fig. IV-18 : Chromatogramme représentant le dosage par HPLC de l'essai 2 au bout de 90 min de dissolution.

	Name	Temps de rétention	Area
essai2/ 90 min	Azithromycine	19.919	491000

Résultats de test biopharmaceutique :

Le tableau suivant représente les résultats de dosage biopharmaceutique de la libération de principe actif au niveau de dissolu-test pendant les 90 minutes.

Selon la formule de calcul (III-2) on déduit les pourcentages suivants :

Dosage(%) T (min)	Essai1(%)	Essai2(%)
45	89	82
60	95	89
90	97	90

Discussion :

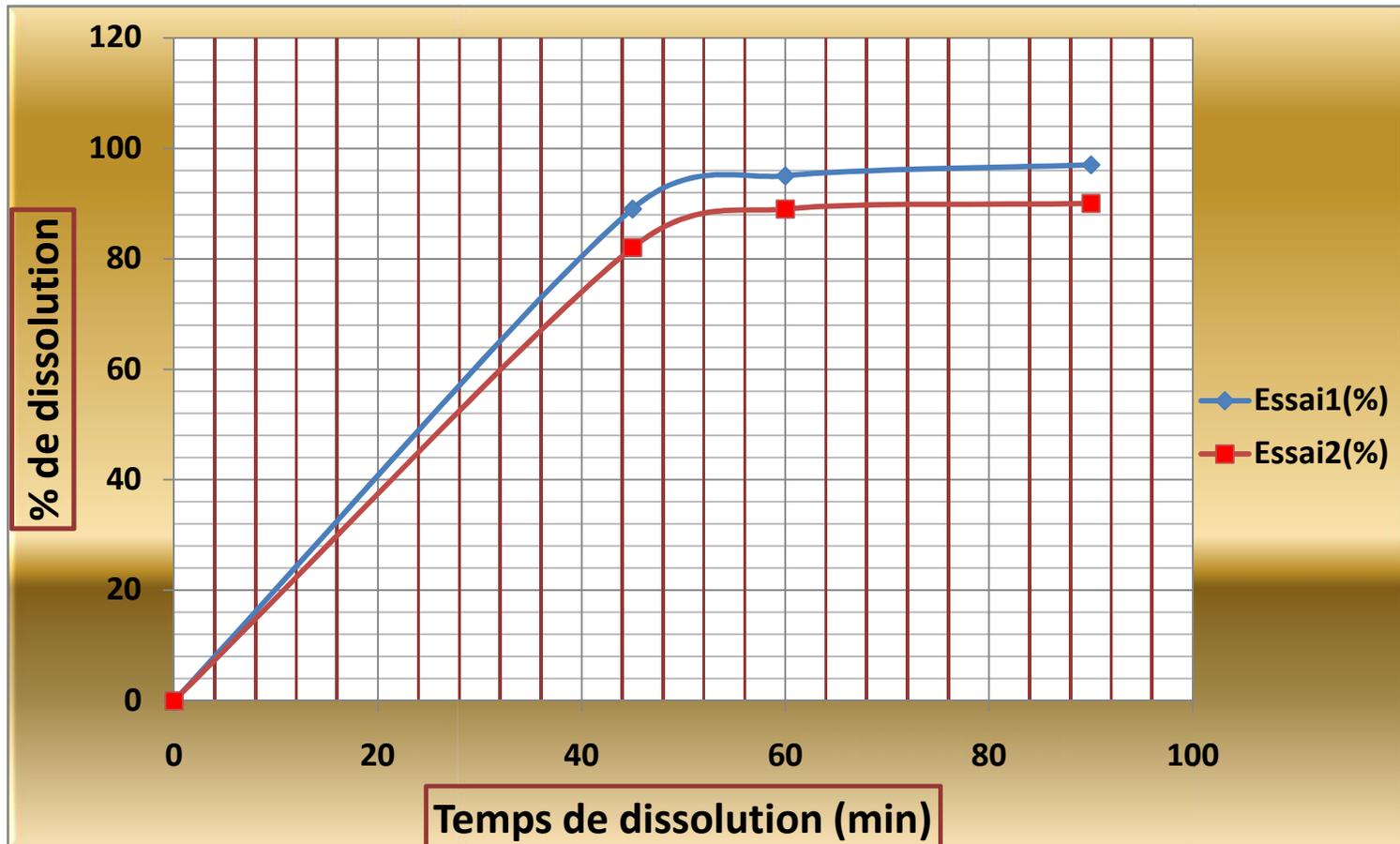
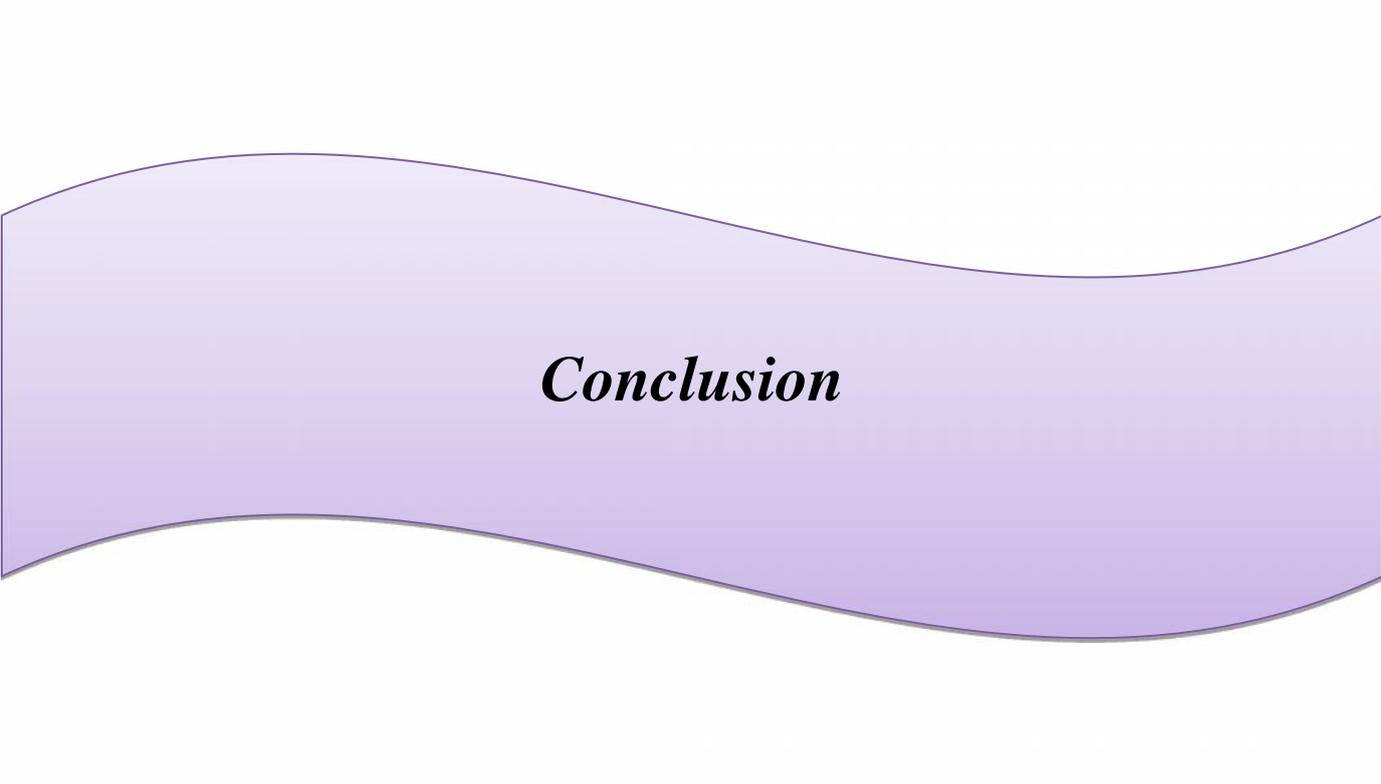


Fig. IV-19. Graphe représentant la cinétique de dissolution du produit formulé en fonction du temps

- **Discussion :**

Au vue des profiles de dissolution on peut tirer les constatations suivantes :

- Il s 'agit d'un profile de libération caractéristique à une forme à libération conventionnelle et non pas prolongée puisque une quantité supérieur à 80% de principe actif est libéré au bout de 45 mn ce qui définit une forme à libération immédiate et ce pour les deux essais réalisés ;
- Le co- polymère utilisé(Eudragit) a permis le masquage de principe actif par enrobage sans pour autant modifier le profile de libération du principe actif et ce pour les deux essais réalisé;
- Les conditions du test de dissolution et les conditions chromatographiques peuvent être utilisé comme conditions pour le dosage en routine, reste de procéder à la validation de ces conditions

A horizontal banner with a purple-to-white gradient and wavy top and bottom edges. The word "Conclusion" is centered in a bold, italicized black font.

Conclusion

Conclusion

Mon projet de fin d'étude, s'intègre dans la problématique des nouveaux projets de développement pharmaceutique d'un médicament générique appartenant à la filiale Antibiotical du groupe pharmaceutique Sidal.

L'objectif de mon travail est d'optimiser une formulation d'une suspension pharmaceutique à goût masqué à base d'un antibiotique appartenant à la famille des macrolides destiné à l'usage pédiatrique. En effet les antibiotiques, largement employés en pédiatrie pour le traitement des maladies infectieuses très répandus chez les enfants, présentent souvent un goût très amer non accepté par cette population d'où l'intérêt de procéder au masquage de ces principes actifs.

C'est ainsi que nous avons procédé à l'enrobage de l'azithromycine par un copolymère méthacrylique par une technique de co-solubilisation dans un solvant organique puis séchage et broyage.

La caractérisation des propriétés pharmaco-techniques du grain obtenu tel que l'analyse granulométrique, tassement et écoulement a montré une poudre qui présente un bon écoulement avec une répartition granulométrique favorable à un remplissage unitaire de dose.

Le test de goût réalisé sur les essais obtenus en comparaison avec les formules existantes sur le marché a montré un goût amer bien masqué avec absence de l'arrière goût amer de l'essai 2 c'est à dire une quantité double de polymère.

L'analyse par FT-IR a démontré l'absence de la bande de nitrile C-N recouverte par l'élargissement de la bande d'alcool O-H au 3500 cm^{-1} , qui en s'associant au groupement nitrile a permis de masquer la bande de nitrile (C-N); étant donné que le goût amer est provoqué par l'azote N, le recouvrement de cette fonction fait atténuer la sensation amère du principe actif.

Quand aux profils de dissolution obtenus suite à l'analyse par HPLC, nous concluons que ces derniers sont caractéristiques à une forme à libération conventionnelle et non pas prolongée puisque une quantité supérieure à 80% de principe actif est libéré au bout de 45 mn ce qui définit une forme à libération immédiate et ce pour les deux essais réalisés donc le copolymère utilisé (Eudragit) a permis le masquage de principe actif par enrobage sans pour autant modifier le profil de libération du principe actif et ce pour les deux essais réalisés.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] **Rachid DENINE**, Cours de pharmacie galénique, polycopié, Université d'Alger, 2008.
- [2] **David JONES**, Pharmaceutics dosage form and design, Pharmaceutical Press, 2008 - 286 pages.
- [3] **Mallorie TOURBIN**, Caractérisation et comportement de suspensions concentrées de nanoparticules sous écoulement : Application aux processus d'agrégation et de rupture. Thèse de doctorat à l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE-France, 2006, 313p.
- [4] **P. Wehrlé**, Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique, Éditions Maloine, 1^e édition, 2007.
- [5] **C. E. CHITOUR**, Physico-chimie des surfaces T1, OPU, 2004, 249 pages
- [6] **LE HIR.A.** « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments ».7^eme édition, Masson, 1997
- [7] **SMITH E. A.** « Particle size reduction to micron size ». Manuf. Chem, & Aerosol News, July 1967.
- [8] **HERBERT. A, LIEBERMAN, RIEGER ET GIBERT**, « Parmaceutical dosage form : dispersed systèm ». Volume II, édition Dunod, Paris1990
- [9] **RUYSSEN. R, MOLLE. L.** « Principe de chimie physique à l'usage des pharmaciens et des biologistes » : Masson et CIE, 1965
- [10] **HUNTER, R.J** Zêta potentiel and colloide science academic press M,London 1981
- [11] **NEHLER. P.** « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique ». Édition Maloin, Paris 2007.
- [12] **HUNTER .R.J.** « Zeta potentiel in colloid sciences ». Academic Press m London, 1981.
- [13] **Vishnu Murthy Vummaneni and Dheeraj Nagpal.** Taste masking Technologies: An Overview & recent updates. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences , Volume 3, Issue 2, p.15 (2012)

Références bibliographiques

[14] **Dali Shukla, Rahul Tripathi, Brahmeshwar Mishra**, Taste masking in oral drug delivery systems: A technological update, *The Pharmstudent - An Official Journal of Pharmaceutical Society*, Volume XXV - Silver Jubilee Issue, 2010. Page 1-100.

[15] **Mukesh Kumar Sikandar, Rishabha Malviya and Pramod Kumar Sharma**, Taste Masking: an Important Pharmaceutical Technology for the Improvement of Organoleptic Property of Pharmaceutical Active Agents, *European Journal of Biological Sciences (EJBS)*, Volume 3 Number 3, 2011.

[16] **Roger E. Stier**, Masking Bitter Taste of Pharmaceutical Actives, US Patent No. 6,303,372B1. May 27, 2005. Disponible à l'adresse : <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/hpu95g00/pdf>

[17] **Joël RICHARD, Jean-Pierre BENOÎT Marie-Claire VENIER-JULIENNE**, "Principes de formulation /Microencapsulation", Editions T.I., 2013. Consultable sur le site : "<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agroth2/principes-de-formulation-42489210/>"

[18] **A. LONJON**, Polymères et sélection de leur revêtement, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2013, p 199-204

[19] **D.YALA, A. S. MERAD, D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH**, Classification et mode d'action des antibiotiques, 2012. Consultable à l'adresse : <http://www.santetropicale.com/Resume/9101.pdf>

[20] **D. MOHAMMEDI**, Classification et mode d'action des antibiotiques, 2012. Consultable à l'adresse : <http://www.sante.dz/aarn/classification.pdf>

[21] **Marra F, Patrick DM, Chong M, Bowie WR**. Antibiotic use among children in British Columbia, Canada. *J Antimicrob Chemother* 2006.

[22] **D. J. Turret**, l'azithromycine un antibiotique à part; *Annales de Biologie Clinique*. Volume 66, Numéro 3, 301-23, Mai-Juin 2008,

Références bibliographiques

- [23] **Philippe Ovetchkine, Michael J Rieder**, L'utilisation de l'azithromycine en pédiatrie : un aperçu pratique, Paediatr Child Health 2013;18(6):314-6. Consultable à l'adresse : <http://www.cps.ca/fr/documents/position/utilisation-de-azithromycine-en-pediatrie>
- [24] **LABAUNE, J. P., BARRE ,J., FLOUVAT, B., HERMANN, Ph., HOUIN, G., TROUVIN, J. H. (1991)** Propriétés pharmacologiques des médicaments. Masson.p 273et 274
- [25] **A. le HIR** pharmacie galénique bonne pratique de fabrication des médicaments MASSON III, 9ème édition 2006.
- [26] **J.M AIACHE, S. AIACHE et R.RENOUX**, Initiation à la connaissance du Médicament MASSON III, 2ème Edition, 1995
- [27] **Société HIKMA**, La notice de Zomax[®] suspension buvable 200mg/5ml, 2011.
- [28] **SAIDAL**, le dossier interne du groupe Sidal sur l'azithromycine., 2010.
- [29] **DEQM (Direction Européenne de La Qualité du Medicament et soins de santé)**, Définition de l'azithromycine, Pharmacopee Europeenne. Manographe officielle, 6^e édition, 2008. Consultable à l'adresse : <http://www.edqm.eu/fr/Publications-pharmacopee-europeenne-DEQM-1401.html>
- [30] **Dictionnaire Larousse**, Définition de l'acide méthacrylique, Consultable sur le site : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9thacrylique/50948>
- [31] **Graham Cole**, Pharmaceutical Coating Technology, **Editeur** : Taylor and Francis CRC ebook account; 1ere **Édition**, 2007, 500p. consultable à l'adresse : <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/protective-formulations/e-po/pages/default.aspx>
- [32] **David CARTEAU**, « Photochimie du trans-anéthole», **Thèse POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE**, Université de Bordeaux-France, 208pages, 2006.
- [33] **Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn**, Handbook of pharmaceutical excipients - 6ème Ed, 2009.

Références bibliographiques

[34] **ARABS WELL**, U S P 30-NF 25, "The official compendia of standards", (Unite State Pharmacopoeia), 2007.

[35] **A. le HIR** pharmacie galénique bonne pratique de fabrication des médicaments
MASSON III, 9ème édition 2006.

[36] **M. Ouazib Farid**, «Étude de la compatibilité de mélanges de polymères à base de dextran et de poly(vinylpyrrolidone). Application dans le domaine pharmaceutique», Thèse de Magistère Chimie macromoléculaire, Université de Bab Ezzouar, Algérie.

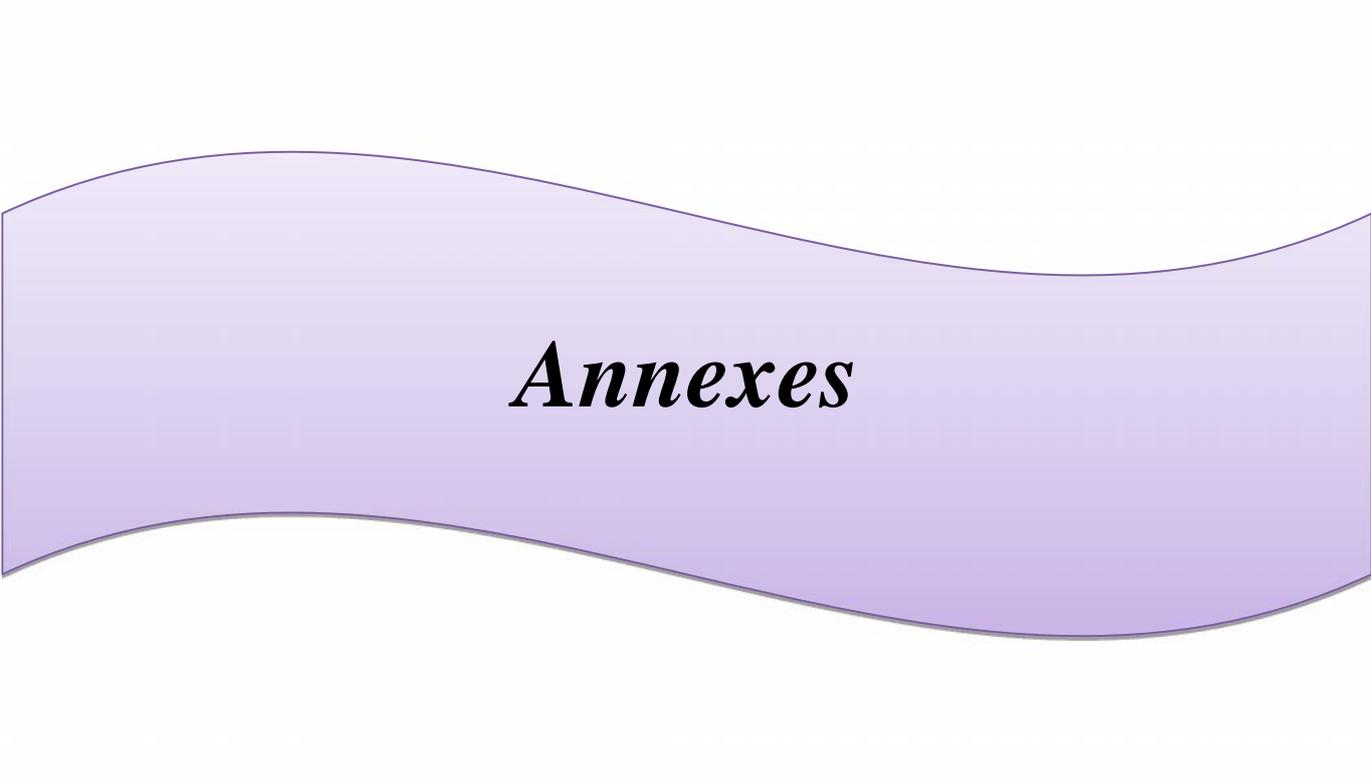
[37] **H. H. Hausner**. Int. J. Powder Metall., 1967; 3, 7.

[38] **Fuad Al-Rimawi** and **Maher Kharoaf**, **Analysis of Azithromycin and Its Related Compounds by RP-HPLC with UV Detection**, Faculty of Science and Technology, Al-Quds University, P.O. Box 20002, East Jerusalem and Jerusalem Pharmaceuticals Company, Ramallah, Palestine, 2010.

[39] **Saba H. Jaber**, **Zainab T.Salih**, **Hiba M. Salmo**, **Formulation of Azithromycin Suspension as an Oral Dosage Form**, **Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences** - Baghdad University, Vol.21(1) 2012, **Pages**: 61-69

[40] **Evonik Industries AG** , fiche technique de EUDRAGIT L 100-55, Pharma Polymers & Services, Kirschenallee, 64293 Darmstadt, Germany. www.eudragit.com, 2012. (consulté le 12 septembre 2013)

[41] **Michel Cloitre**, **Matériaux polymères structures : Mélanges, alliages, copolymères à blocs**. Laboratoire Matière Molle et Chimie – UMR 7167 ESPCI - Paris Tech10, France, 44 pages, 2007.



Annexes

Annexes

Annexes 1 : Analyse granulométrique

Test de tassement :

Dans l'éprouvette graduée sèche de 250 ml, on introduit une prise d'essai de 100g.

Fixer l'éprouvette sur un support, lire le volume apparent non tassé V_0 .

Faire subir 10, 50, 1250 chutes et lire les volumes correspondants V_{10} , V_{500} et V_{1250}

Volume apparents :

- Volume apparent avant tassement ou volume vrac V_0
- Volume apparent après tassement ou volume tassé V_{1250}

Aptitude au tassement :

Différence : $V_{10} - V_{500}$ (ml)

Masse volumiques apparentes :

Sont données par les expressions suivantes :

- Masse volumique apparente avant tassement ou masse volumique vrac : m/V_0 (g/ml)

- **Aptitude à l'écoulement des poudres**

L'utilisation très répandue des poudres dans l'industrie pharmaceutique a conduit au développement d'une grande diversité de méthodes visant à caractériser leur aptitude à l'écoulement puisque ce dernier conditionne la régularité des chambres de compression donc du poids des comprimés et l'uniformité de leur dosage.

Description de test : UV-Visible

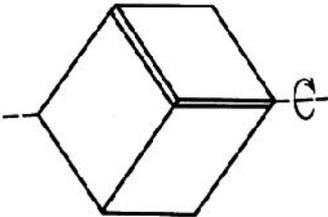
Dans ce test, nous analysons deux différents composés : le principe actif et le copolymère acide méthacrylique afin de faire un balayage. Le but de ce dernier c'est de choisir le maximum d'absorbance pour chaque produit et celons la projection on peu trouver la longueur d'onde qui correspond entre $[200-400] \text{ cm}^{-1}$

Annexes

Annexes 2 : Liste des images

N° d'image	Image	Propriétés
Image n°=1 Balance		Marque : Sartorius précisions (d=0,001g) de portée maximale de 6200
Image n°=2 Agitateur à hélice		Marque : IKA-RW15, Vitesse : 1000 tourne/minute
Image n°=3 Mortier en porcelaine		en porcelaine
Image n°=4 Filtre seringue		Porosité= 0.45µm
Image n°=5 Étuve de séchage à plateau		Marque : Memmert

Annexes

Image n°=6 entonnoir		-
Image n°=7 Tamis superposé		Marque : VT/VS RETSCH
Image n°=8 Mélangeur Multifonction		Marque : ERWEKA AR400E
Image n°=9 Test de tassement		Marque : ERWEKA.SVM
Image n°=10 Dissolu- test		pharma test PTWS 300

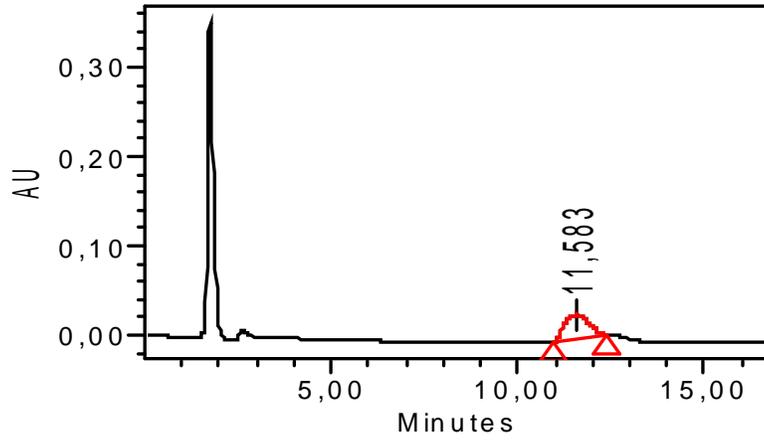
Annexes

Image n°=11 pH mètre		
Image n°=12 HPLC		Waltrs256
Image n°=13 Zétamétrie		zêtasizer 2000» de type MALVERN
Image n°=14 FTIR		FTIR

Annexes

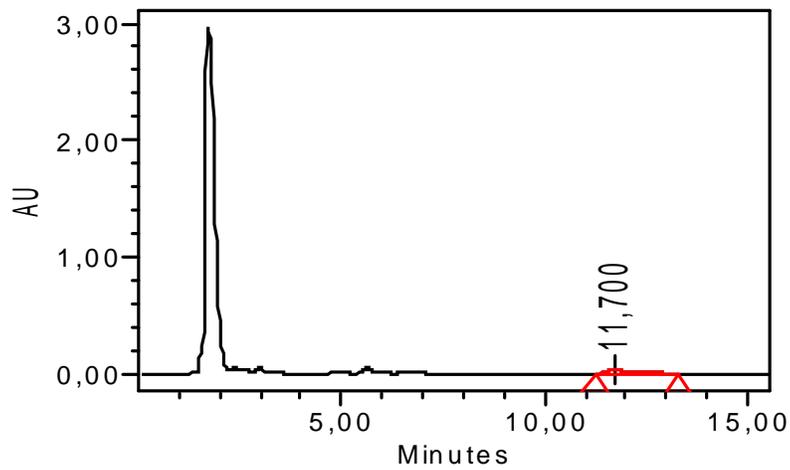
Dosage analytique :

Étalon
1mg/ml

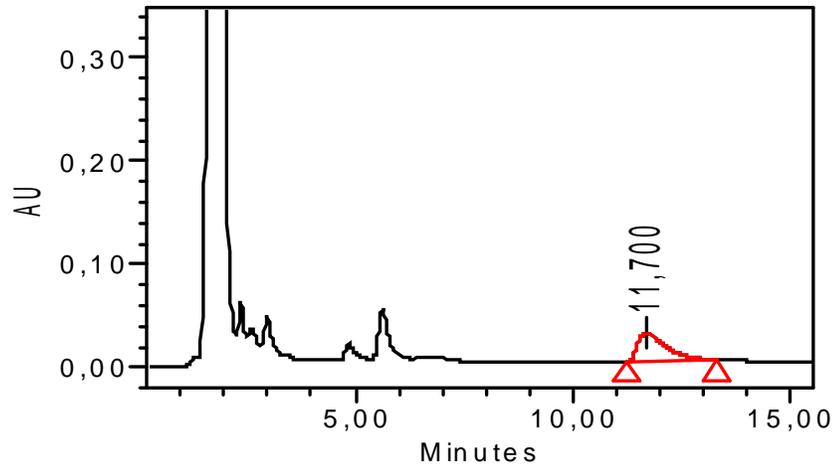


	Name	Rétention Time	Area
1	Azithromycine	11,583	1245570

Essai 1
1mg/ml

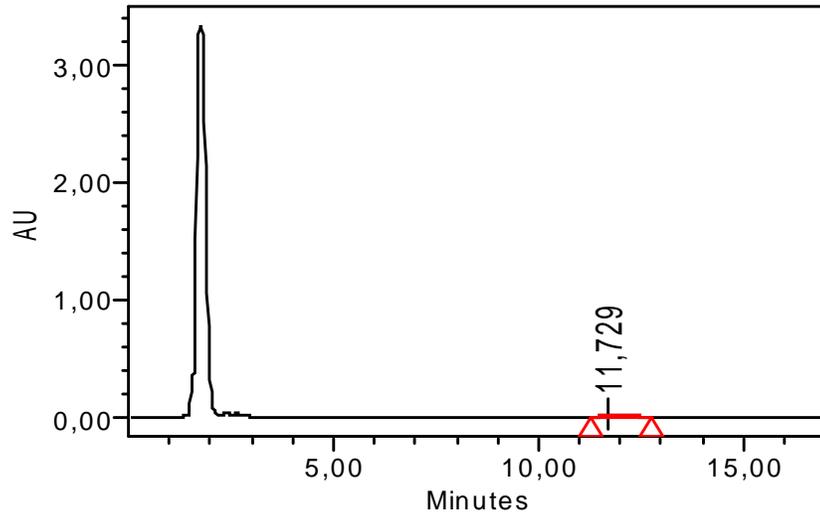


Annexes



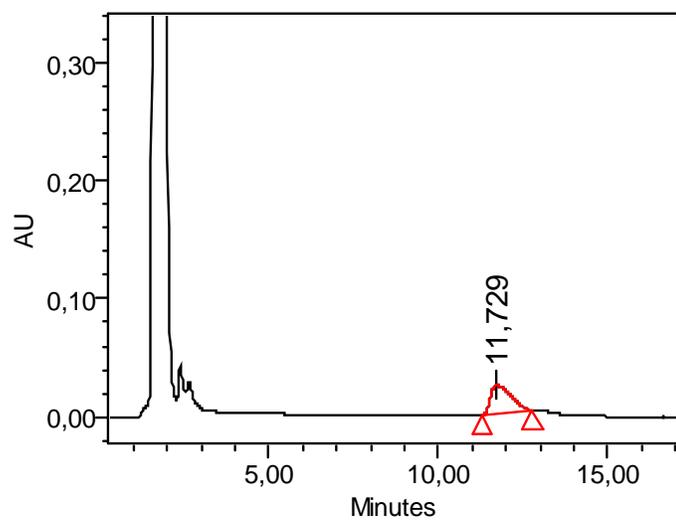
	Name	Rétention Time	Area
1	Azithromycine 1/1	11,700	1288596

Essai 2 :



1 mg/ml

Annexes



	Name	Rétention Time	Area
1	1/2	11,729	979158