

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de BLIDA 01

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

Discipline : Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Présenté et soutenu publiquement

Par

CHAKER Farid

Le 22 octobre 2014

Thème

Etude physicochimique d'une solution orale médicamenteuse

Dirigé par :
GUELLOUR .A

B. Bouzid	Professeur	Université de Blida	Président
A. Hadj-Ziane	Professeur	Université de Blida	Examinatrice
H. Boutoumi	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
B. Cheknane	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
A. Hadj-Sadok	Maître de conférences A	Université de Blida	Directeur de mémoire

Master Professionnel en Pharmacie Industrielle, Promotion 2014

République Algérienne Démocratique et Populaire
 Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
 Université de BLIDA 01
 Faculté Des Sciences Technologiques
 Département de Génie des Procédés



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

Discipline : Génie Des Procédés
Spécialité : Pharmacie Industrielle

Présenté et soutenu publiquement

Par

CHAKER Farid

Le 22 octobre 2014

Thème

Etude physicochimique d'une solution orale médicamenteuse

Dirigé par :
 GUELLOUR .A

B. Bouzid	Professeur	Université de Blida	Président
A. Hadj-Ziane	Professeur	Université de Blida	Examinatrice
H. Boutoumi	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
B. Cheknane	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
A. Hadj-Sadok	Maître de conférences A	Université de Blida	Directeur de mémoire

Master Professionnel en Pharmacie Industrielle, Promotion 2014

« La vie est courte, la science est longue, l'occasion fugitive, le jugement difficile. Il faut non seulement faire soi-même ce qui convient, mais encore faire que le malade, les assistants et les choses extérieures y concourent »

RESUME

L'objectif de ce travail est la formulation d'un médicament présentant la forme d'une solution buvable à base d'un neuroleptique de la classe antipsychotique atypique. Ce travail rentre dans le cadre d'un développement d'un générique proposé par l'entreprise BIOPHARM industrie. Le contrôle physicochimique de la formule proposée est similaire à la spécialité et présente tous les critères de qualité, sécurité et efficacité.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تطوير سائل للشرب يحتوي مادة فعالة لعلاج النفسي المهدئة للأعصاب والذي يُستخدم في الأساس للتحكم في مرض الذهان. يدخل هذا العمل في إطار اقتراح بيوفارم لتطوير هذا الدواء بحيث يكون مماثل و مطابق للتخصص من الجانب الفيزيائي و الكيميائي ويقدم كل المعايير النوعية، الامان والفعالية.

ABSTRACT

The objective of this work is the formulation of an oral solution containing a nerve sedative of atypical antipsychotic class. This work returns within the framework of a development of a generic suggested by BIOPHARM industry. The physico-chemical control of the formula determined is similar to the specialty and present all the quality standards, safety and effectiveness.

REMERCIEMENTS

Ce STAGE à été réalisé à l'entreprise pharmaceutique algérienne BIOPHARM située dans la zone industrielle de DAR EL BEIDA.

On remercie tout d'abord ALLAH pour la force et la patience qu'il m'a donné pour surmonter toutes les épreuves (bonheurs et malheurs) vécues au cours de mon stage.

Nos remerciements vont chaleureusement à madame GUELLOUR .A, ma promotrice et la directrice du département de développement au sein l'entreprise BIOPHARM de m'avoir accueilli au sien de son équipe pour la réalisation de mon sujet de mémoire.

Un grand merci à monsieur HADJSADOK Abdelkader, mon encadreur universitaire, pour sa disponibilité, son implication et pour son aide à ce travail.

A Monsieur SAOUDI.I : un grand merci pour votre aide et vos conseils tout au long des mes études

Un grand merci aussi, à tous les membres du jury, d'avoir accepté de juger et examiner ce travail,

A mes ami(e)s de fac et d'ailleurs, merci pour tous les bons moments passés ensemble en cours en TD en TP, excursionsVraiment des moments inoubliables

Je finis par la personne qui compte le plus dans ma vie : ma mère qui m'a toujours encouragée dans la recherche de mon bonheur malgré le malheur que ceci a pu leur causer. Un infini MERCI à cette personne qui est mon moteur de vie, qui a fait de moi la personne que je suis. Je t'aime maman profondément et je suis très fière d'être toujours avec moi.

Enfin je tien à remercier l'ensemble de ma famille et plus particulièrement Malak ,Sami,Ama ,Tasnim ,Rabeh ,Remaissa,Yasser

TABLE DES MATIERES

Liste Des Tableaux	09
Listes Des Figures	10
Nomenclature et abréviations	11
Introduction générale	12
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	13
CHAPITRE I : PREPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORALE	
PREPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORALE	
I.1. Caractères Généraux	15
I.2. Catégories de préparations liquides pour usage oral	16
II. Les Solutions Pharmaceutiques Pour L'administration Orale	17
II.1. Définition	17
II.2. Avantages Et Inconvénients Des Solutions Pour Administration Par Voie Orale	17
II.3. Les Excipients Utilisés Dans Les Solutions Pharmaceutiques	17
III. Conclusion	18
CHAPITRE II : PROCEDE DE DISSOLUTION	
I. DEFINITIONS	23
II. LA DISSOLUTION	24
II.1. la solubilité	24
II.2. la vitesse de dissolution	25
III. La Dissolution En Pratique	27
III.1. la cuve	28
III.2. l'agitateur	28
III.3. Choix du matériel d'agitation	30
VI. CONSEILS	31
V. LA SOLUTION	32
CHAPITRE III : stabilité d'un médicament	
I. INTRODUCTION	34
II. DEFINITION	34
III. ETUDE DE STABILITE	34

III.1. Objectifs des études de stabilité	35
III.2 Critères à retenir dans une étude de stabilité	35
III.3.Types De Stabilités	36
VI. ESSAIS DE STABILITE	36
IV.1. Classification des études de stabilité	36
IV.2. Conditions des essais de stabilité	38
V. PROBLEMES D'INSTABILITE	40
Facteurs D'instabilité dans les solutions orales Et Processus De Dégradation	
V.1 Facteurs internes	40
V.2. Facteurs externes	41
VI. MESURES POUR PREVENIR L'INSTABILITE	42
VII. LES POSSIBILITES D'INSTABILITE DANS LES SOLUTIONS ORALES	43
VIII. CONDITIONS POUR LESQUELLES LES ETUDES DE STABILITE SON EXIGEES	43
VIII.1. En amont de la commercialisation	43
VIII.2. En aval de la commercialisation	43
IX. CONCLUSION	44
PARTIE EXPERIMENTALE	45
I : MATERIELS ET METHODES	
I.1. Matériels	45
I.1.1. Matières Premiers	55
I.1.2.Equipements	52
I.2. Méthodes	56
1.2.2. Méthodes de caractérisation et de contrôle	56
I.2.1. Méthodes de préparation	58
II : RESULTATS ET DISCUSSION	65
III. CONCLUSION GENERALE	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : rôles des excipients dans une formulation pharmaceutique liquide

Tableau 02 : excipients pour une solution médicamenteuse orale

Tableau 03 : différents modes d'expression de la concentration

Tableau 04: éléments du choix d'un agitateur pour la dissolution de solides

Tableau 05: objectifs des études de stabilité

Tableau 06: Zones et conditions climatiques méditerranéennes.

Tableau 07: conditions de vieillissements accéléré

Tableau 08 : conditions de stockage cas des médicamenteux (aqueux) contenus dans un conditionnement semi perméable

Tableau 09 : présentation de la spécialité de référence XXXX[®] 11mg/ml solution buvable

Tableau 10 : composition qualitative de la spécialité de référence XXXX[®] 11mg/ml solution buvable

Tableau 11 : propriétés physicochimique de la molécule active

Tableau 12 : propriétés physicochimiques de l'acide benzoïque

Tableau 13 : concentration d'utilisation de l'acide benzoïque les différentes formulations pharmaceutiques

Tableau 14 : propriétés physicochimiques de l'acide tartrique

Tableau 15 : propriétés physicochimiques de la solution hydroxyde de sodium

Tableau 16 : propriétés physicochimiques de l'acide chlorhydrique

Tableau 17 : Valeurs de k à différentes températures

Tableau 18 : spécifications de densimètre Densito 30PX

Tableau 19 : formule qualitative de l'essai de formulation N°1

Tableau 20 : formule qualitative de l'essai de formulation N°2

LISTE DES FIGURES

- Figure 01 : schéma « opération de dissolution »
- Figure 02 : pompe centrifugeuse
- Figure 03 : Exemple de positionnement de l'arbre de l'agitateur
- Figure 04 : Schéma d'un mobile à débit axial
- Figure 05 : Schéma d'un mobile à débit radial
- Figure 06 : Hélice 3 Pales
- Figure 07 : Turbine à pales inclinées
- Figure 08 : Hélice double flux
- Figure 09: Hélice à pales à profil mince
- Figure 10 : turbines fermées à aspiration axiale et refoulement radial
- Figure 11 : structure développée de la molécule active
- Figure 12 : pH mètre [S220, METTER TOLEDO]
- Figure 13 : la balance de pesée [AT261 DELTA RANGE, METTER TOLEDO]
- Figure 14 : Le Thermomètre [Ex-Pt 720, TESTO]
- Figure 15 : Agitateur REMI RQ-126/D
- Figure 16 : Plaque chauffante stirrer SB 162-3
- Figure 17 : Densimètre portable Densito 30PX
- Figure 18 : Bécher en inox de 250ml

NOMENCLATURE ET ABREVIATIONS

CMI : minimum concentration inhibitrice

pH : potentiel d'hydrogène

S : la saturation

T : la température

C : la concentration

D :densité

% HR : Hygrométrie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PA : principe actif

JP : pharmacopée japonaise

Ph Eur : pharmacopée européenne

USP: pharmacopée américaine (United States Pharmacopea)

trs/mn : vitesse d'agitation tours par minutes

ICH/CIH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation

OMS : Organisation mondiale de la Santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

DCI : Dénomination commune internationale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

NEP: Nettoyage En Place

BP : pharmacopée britannique

INTRODUCTION GENERALE

Dans le cadre des activités de recherche et de développement, l'entreprise pharmaceutique BIOPHARM a entrepris, la formulation d'un générique sous la forme d'une solution buvable, dont le principe actif est un neuroleptique de la classe antipsychotique atypique.

Les besoins en terme de santé de cette molécules sont de plus en plus accrus, vue le mode de vie de la population qui est devenu très stressant et vue le manque flagrant en hygiène de vie (alimentation de qualité médiocre, réduction de l'effort physique, manque de temps pour soit même, utilisation excessive des médicaments, ...). Ces facteurs rendent la personne très vulnérable, irritante et peuvent même provoquer de graves problèmes de santé, notamment mental.

L'objectif de notre projet est de fabriquer une spécialité générique qui à la même composition quantitative et qualitative en PA avec la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence « solution buvable »

Lors de cette formulation, plusieurs formules à l'échelle laboratoires ont été réalisées, ces formules étaient conformes aux spécifications physicochimiques, microbiologiques et technologiques.

Le mémoire est fractionné en deux parties :

Une Première partie, consacrée à la synthèse bibliographique comprenant quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous donnerons une brève description sur les formes pharmaceutiques liquides destinées à la voie orale avec leur spécification.

Quand au deuxième chapitre, il est consacré à l'étude des médicaments neuroleptiques, plus précisément la classe antipsychotique atypique.

Nous évoquerons ensuite, dans le chapitre suivant, les méthodes de stabilité des médicaments en prenant comme référence les guides réglementaires OMS et ICH.

Le dernier chapitre, sera intégralement consacré à l'étude du procédé de dissolution

La Deuxième phase de cette thèse est consacrée à l'étude pratique et la réalisation expérimentale ; l'objectif, et de proposer une démarche expérimentale pour la réalisation des essais, afin d'obtenir une formule simple, souple et reproductible.

PARTIE I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I:

SOLUTIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'ADMINISTRATION ORALE

I. PREPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORALE

I.1 Caractères Généraux :

Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ; certaines préparations liquides pour usage oral (liquides buvables) sont constituées de substances actives liquides utilisées telles quelles.

Certaines préparations liquides pour usage oral sont préparées par dilution de préparations liquides concentrées, ou à partir de poudres ou granulés destinés à la préparation de solutions ou suspensions buvables, de gouttes buvables ou de sirops, au moyen d'un excipient approprié.

Les excipients utilisés pour préparer les préparations liquides pour usage oral sont choisis en fonction de la nature de la ou des substances actives, et de façon à conférer à la préparation des propriétés organoleptiques appropriées à l'usage prévu.

Les préparations liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxydants et d'autres excipients tels que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnantes, des tampons, des mouillants, des solubilisants, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des colorants autorisés par l'Autorité compétente.

Les émulsions peuvent présenter des signes de séparation des phases, mais sont facilement redispersées par agitation.

Les suspensions peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue. [2]

I.2. Catégories de préparations liquides pour usage oral :

Plusieurs catégories de préparations liquides pour usage oral peuvent être distinguées :

Les solutions, émulsions et suspensions buvables,

Les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables,

Les gouttes buvables,

Les poudres pour gouttes buvables,

Les sirops, et les poudres et granulés pour sirops. [2]

II. LES SOLUTIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'ADMINISTRATION ORALE :

Dans ce chapitre, nous allons:

- examiner les types et utilisations des solutions pharmaceutiques que les systèmes d'administration de médicaments par voie orale

- donner un aperçu des avantages et des inconvénients des solutions pharmaceutiques

Les systèmes de délivrance de médicaments par voie orale

- décrire les considérations de formulation de solutions pharmaceutiques administrés par voie orale.

II.1. Définition:

Dans la pharmacopée britannique (BP), les solutions orales contenant un ou plus [14].

Les solutions pharmaceutiques peuvent être généralement définies comme préparations liquides, dans laquelle l'agent thérapeutique et les divers excipients sont dissous dans le système du solvant choisi [4].

D'un point de vue pharmaceutique, une solution est souvent formé par un ou plusieurs liquides miscibles entre eux appelés solvants, en proportion majoritaire et par une ou plusieurs substances à l'état dissous appelées soluté, le solvant est généralement aqueux, mais peut être également huileux ou alcoolique. [1]

Les Solutions pharmaceutiques peuvent contenir une gamme d'excipients, chacun défini par un but pharmaceutique.

- le véhicule, habituellement de l'eau purifiée
- Co-solvants, par exemple le propylène glycol, la glycérine, l'alcool
- Des agents spécifiquement pour améliorer la solubilité de l'agent thérapeutique par exemple des agents tensio-actifs
- Des agents de conservation, par exemple esters de parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, l'acide borique et le borate Des sels, l'acide sorbique et ses sels, les composés phénoliques
- Des édulcorants, par exemple glucose, la saccharine, l'aspartame
- Des antioxydants, par exemple formaldéhyde sulfoxylyate de sodium,
- Colorants
- Aromatisants
- Des agents tampons pour réguler le pH de la formulation [4]

Dans le tableau ci-dessous résumé des rôles des excipients dans les formulations pharmaceutiques liquides :

Tableau 01 : Rôles des excipients dans une formulation pharmaceutique liquide

Objectifs	Excipients
Faciliter le lien entre le principe actif et le véhicule	- Agents humectants et complexants (sels,....)
Protéger le Principe actif	- Agents tampons, antioxydants et conservateurs
Maintenir l aspect	Agents colorants, stabilisants, Co solvants et conservateurs antimicrobiens
Masquer le gout/ odeur désagréable	Edulcorants, aromatisants

II.2. Avantages et inconvénients des solutions pour administration par voie orale :

II.2.1. Avantages :

- Les agents thérapeutiques peuvent être facilement administrés par voie orale à personnes qui ont de la difficulté à avaler, par exemple, personne âgée patients, les nourrissons.
- L'agent thérapeutique est dissous dans la formulation et donc immédiatement disponible pour l'absorption donc la biodisponibilité des solutions pharmaceutiques est supérieure à celle des formes orales solides.
- Masquage du goût des agents thérapeutiques présentant une amertume peut être facilement atteinte.

II.2.2. Inconvénients :

- Les solutions pharmaceutiques pour administration orale sont inappropriées pour des agents thérapeutiques qui sont chimiquement instables en présence d'eau.
- La faible solubilité de certains agents thérapeutiques peut interdire leur formulation sous forme de solutions pharmaceutiques.
- Les solutions pharmaceutiques sont coûteuses à expédier et sont encombrants Pour le patient à porter

II.3. Excipients utilisés dans les solutions pharmaceutiques pour administration par voie orale :

Les excipients dans les formulations pharmaceutiques sont, physiologiquement, des composés inertes qui sont inclus dans la formulation pour faciliter l'administration, pour protéger la formulation, pour la stabilité physique et chimique et microbiologique et d'améliorer la solubilité de l'agent thérapeutique.

Les Solutions pharmaceutiques couramment contiennent une large gamme d'excipients, dont les détails sont ci-dessous :

Tableau02 : Excipients rentrant dans la composition d'une solution médicamenteuse orale

Excipients	Interet dans la formulation	Exemples
Véhicule	Solubilisation du PA et des excipients	L'eau
Cosolvants	améliorer la solubilité du PA	Propylène glycol, l'éthanol
Conservateurs	Contrôler la charge et la contamination microbienne	Acide benzoïque Acide et ses sels, L'acide ascorbique et ses sels.
Edulcorants	Masquer le gout désagréable	le glycérol, le sorbitol...
Antioxydants	Améliorer la stabilité de la formulation vers la dégradation chimique par oxydation	le formaldéhyde, sulfoxylate de sodium et l'acide ascorbique
Aromatisants	Masquer le l'odeur désagréable	La menthe /couleur verte
Colorants	Améliorer l'aspect et compléter le gout	Banane / couleur jaune
Tampons	contrôler le pH du produit formulé	acide acétique et l'acide citrique, hydroxyde de sodium

II.3.1. Le véhicule :

Le véhicule préféré et le plus couramment utilisé dans les solutions pour administration par voie orale est de l'eau purifiée USP, du fait de son faible coût et faible toxicité.

L'eau de robinet (potable) ne doit pas être utilisée en raison de la possibilité d'incompatibilités chimiques au sein de la formulation.

Les principales caractéristiques de l'eau purifiée USP sont les suivantes:

- Est préparée par distillation, les méthodes d'échange d'ions ou par osmose inverse.
- Les résidus solides (obtenus après évaporation) sont inférieurs à 1 mg pour 100 ml de l'échantillon évaporé.
- Elle ne doit pas être utilisée pour la préparation des formules parentérales. Dans ce dernier cas, une eau particulière pour injection BP doit être utilisée [9]

II.3.2. Les co-solvants :

Les Co-solvants sont principalement des composants liquides qui sont incorporés dans une formulation pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles. Dans la formulation pharmaceutique de solutions à administration orale, Les Co-solvants, couramment utilisés, comprennent le glycérol, le propylène glycol, l'éthanol et le poly (éthylène glycol),

En pratique, le scientifique pharmaceutique doit mesurer la solubilité de l'agent thérapeutique dans une série de solvants mixtes pour déterminer le solvant le plus approprié

Le choix final du co-solvant pour une formulation particulière implique l'examen de :

La solubilité de l'agent thérapeutique dans le véhicule, la toxicité dans le véhicule et le coût de la formulation. En effet, il convient de noter que la plage de concentrations de chaque Cosolvants utilisé dans la formulation des solutions orale est principalement limitée par des appréhensions liées à la toxicité. [4]

II.3.3. Tampons :

Les tampons sont utilisés dans les solutions pharmaceutiques pour contrôler le pH du produit formulé, et d'optimiser les performances physico-chimiques du produit. Typiquement le contrôle du pH est effectué pour :

- maintenir la solubilité de l'agent thérapeutique dans le produit formulé. La solubilité de la plupart des médicaments est dépendante du pH et, par conséquent, la solubilité de l'agent thérapeutique dans la formulation peut être compromise par de petits changements du pH
- Pour améliorer la stabilité des produits dans lesquels la stabilité de l'agent actif dépend du pH.

Des exemples de sels tampons utilisés dans des solutions pharmaceutiques comprennent:

- **Acétates** (acide acétique et d'acétate de sodium): environ 1-2%
- **Citrates** (acide citrique et citrate de sodium): environ 1 à 5%
- **phosphates** (phosphate de sodium et de phosphate di sodique): entre 0,8 et 2%.

Il faut se rappeler que le système de tampon utilisé dans la solution ne doit pas nuire la solubilité du principe actif, par exemple la solubilité des médicaments peut être affectée à la présence de sels de phosphate. [4]

II.4.4. Agents édulcorants :

Les édulcorants sont utilisés dans les formulations liquides conçus spécifiquement pour l'administration orale pour augmenter l'appétence de l'agent thérapeutique.

Les principaux agents édulcorants utilisés dans les préparations orales sont le saccharose, le glucose liquide, le glycérol, le sorbitol, la saccharine sodique et l'aspartame.

La saccharine sodique peut être utilisée en association avec les sucres ou le sorbitol pour réduire la concentration du sucre dans la formulation. [4]

II.3.5. Les antioxydants :

Les antioxydants sont des molécules qui sont des systèmes redox. Ils sont inclus dans les solutions pharmaceutiques afin d'améliorer la stabilité des agents thérapeutiques sensibles à la dégradation chimique par oxydation.

Des exemples d'antioxydants, les plus couramment utilisés pour les formulations aqueuses comprennent: le sulfite de sodium, de sodium métabisulfite, le formaldéhyde, sulfoxylate de sodium et l'acide ascorbique.

II.3.6. Conservateurs :

Les conservateurs sont compris dans les solutions pharmaceutiques pour contrôler la charge microbienne de la formulation.

Les conservateurs doivent présenter les propriétés suivantes:

- posséder un large spectre d'activité antimicrobienne englobant les bactéries Gram-positives et Gram-négatives et champignons,
- être chimiquement et physiquement stables sur la durée de vie de la produit,
- avoir une faible toxicité.

Une large gamme d'agents de conservation est disponible pour une utilisation dans solutions pharmaceutiques à usage oral, y compris ce qui suit :

- Acide benzoïque et ses sels (0,1-0,3%)
- L'acide sorbique et ses sels (0,05 à 0,2%)
- Esters de l'acide parahydroxybenzoïque (0,001-0,2 %)

Habituellement, une combinaison de deux membres de cette série est utilisée dans des solutions pharmaceutiques, typiquement un groupe méthyle et propyl parahydroxybenzoates (dans un rapport de 9:1), la combinaison de ces deux agents de conservation améliore le spectre antimicrobien. [4]

L'activité d'un agent de conservation dépend de la forme correcte de l'agent de conservation rentrant dans la formule et de sa concentration minimale requise permettant d'inhiber la croissance microbienne (appelé la Concentration Minimale Inhibitrice: CMI).

Malheureusement, dans de nombreuses solutions pharmaceutiques, la concentration d'agent conservateur dans la composition peut être affectée par le pH de la formulation et par la présence d'autres excipients.

Les facteurs qui affectent directement l'efficacité de agents de conservation dans des solutions orales comprennent: (1) le pH de la formulation, (2) la présence de micelles, et (3) la présence des polymères hydrophiles. [4]

II.3.7. Colorants et aromatisants :

Ce sont généralement des produits naturels ou synthétiques solubles dans l'eau, photo-stables et qui sont sélectionnés selon le goût de la préparation. Par exemple, la menthe pour les formulations est généralement de couleur verte, tandis que, dans solutions banane aromatisées une couleur jaune est généralement employée.

Ces ingrédients ne doivent pas chimiquement ou physiquement interagir avec les autres composants de la formulation. [4]

CHAPITRE II

PROCEDE DE DISSOLUTION [3]

« Solution=Résultat de la dissolution »

I. DEFINITIONS

I.1. La dissolution

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 le soluté.

Le liquide dans lequel est disséminé le soluté est le solvant

I.2. La solubilité

La solubilité est le volume de liquide nécessaire pour dissoudre une quantité donnée d'un constituant dans des conditions données.

I.3. La concentration

La concentration d'un constituant B dans une solution est la quantité de ce constituant dans l'unité de volume. Cette quantité peut s'exprimer de diverses façons. En galénique, on retiendra les appellations suivantes :

Normale en poids = nombre de moles de soluté par kg de solvant

Normale en volume = nombre de moles de soluté par litre de solvant

-Pondérale en % = nombre de grammes de soluté pour 100 g de solvant

Tableau 03 : différents modes d'expression de la concentration

Expression	signification des expressions
Pourcentage masse dans volume :% m/v	Nombre de gramme de corps dissous dans 100 ml de solution Ex : une solution aqueuse de NaCl à 2%(m/v) contient 2g de NaCl dans 100ml de solution
Pourcentage masse dans masse :% m/m	Nombre de gramme de corps dissous dans 100g de solution
Pourcentage volume dans volume :% v/m	Nombre de millilitres de corps dissous dans 100g de solution
Pourcentage volume dans volume :% v/v	Nombre de millilitres de corps dissous dans 100ml de solution
La fraction molaire : mole/mole	Rapport entre le nombre de moles de corps dissous et le nombre de moles du solvant
Molarité : mol/l	nombre de moles de corps dissous dans un litre de solution
Molalité : mol/kg	Nombre de moles de corps dissous dans 1 kg de solvant

I.4. La saturation

D'un point de vue pratique, c'est la concentration maximale d'un composant dans une quantité donnée de solvant dans les conditions opératoires.

II.LA DISSOLUTION

Le problème est de dissoudre un soluté dans un solvant. Le galéniste a peu de moyens de modifier la solubilité d'une substance donnée dans un liquide donné. Son rôle consiste en cas de "mauvaise" solubilité d'un principe actif à modifier le solvant ou certaines conditions de dissolution.

Dans un deuxième temps, lors de la mise au point du processus industriel, le pharmacien galéniste va devoir trouver les conditions qui augmenteront la vitesse de dissolution d'une substance dans un solvant.

II.1. La solubilité

Les caractéristiques qui interviennent sur la solubilité d'une substance dans un liquide sont :

III.1.1 Le solvant

- Une substance qui peut se dissocier en ions (ex : $R-X \rightarrow R^+ + X^-$) se dissoudra plus facilement dans un solvant polaire tel que l'eau à constante diélectrique élevée.
- Une substance 'peu polaire se dissoudra mieux dans un solvant à constante diélectrique faible (alcool anhydre ou acétone...).
- Le solvant le plus utilisé est l'eau.
- On pourra augmenter la solubilité dans l'eau d'une substance, en ajoutant un solvant à plus faible constante diélectrique mais soluble. Par exemple, on pourra ajouter de l'alcool éthylique ou du propylène glycol.

II.1.2. Le soluté :

II.1.2.1. Structure chimique

Pour les sels minéraux organisés en réseaux, la haute constante diélectrique de l'eau (80,4 à 20°C) contribue à annuler les forces électrostatiques dans le réseau ionique et à disperser les ions à travers le solvant.

Pour les substances organiques, les éléments structuraux qui déterminent la solubilité sont :

- la présence au sein de la molécule de groupements pouvant jouer un rôle semblable à celui de l'eau (exemple : les groupements hydroxyles et carboxyles), ce qui explique la grande solubilité des sucres.
- la présence de groupements ionisables (exemple : les aminés)

Les composés organiques oxygénés ou azotés de faible masse moléculaire (< 5 carbones) sont généralement solubles dans l'eau.

II.1.2.2. Structure cristalline - état amorphe

Pour dissoudre une substance dans l'eau, on doit dissocier ses molécules qui sont liées entre elles ; il apparaît qu'une substance donnée se dissoudra mieux à l'état amorphe qu'à l'état cristallin.

II.1.2.3. Le pH

Nous avons évoqué l'ionisation des substances organiques, celles-ci peuvent être modifiées par le pH. A titre d'exemple, les amines organiques sont plus solubles en présence d'acide chlorhydrique dilué.

II.1.2.4. L'utilisation des co-solvants

Les Co-solvants sont principalement des composants liquides qui sont incorporés dans une formulation pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles. Dans la formulation pharmaceutique de solutions à administration orale, les Co-solvants les plus couramment utilisés comprennent entre autres, le glycérol, le propylène glycol, l'éthanol, le poly (éthylène glycol),

En pratique, on doit mesurer la solubilité de l'agent thérapeutique dans une série de solvants mixtes pour déterminer le solvant le plus approprié. Le choix final du co-solvant, pour une formulation spécifique, implique l'examen de la solubilité de l'agent thérapeutique dans le véhicule, la toxicité du véhicule et le coût de la formulation. [2]

II.2. Vitesse de dissolution

La solubilité dans des conditions données est généralement constante. Si nous enregistrons une variation de la concentration de la substance en fonction du temps, nous arrivons à une asymptote qui tend vers la saturation S.

Le but est de réduire le temps d'obtention de la concentration souhaitée. Les facteurs intervenant sur la vitesse de dissolution sont :

- La température
- La division du solide (la taille)
- La concentration du soluté dans le solvant

II.2.1. la température

La solubilité d'une substance dans un solvant peut varier avec la température. Cette variabilité est régie par des lois très différentes selon qu'il s'agit d'électrolytes forts, faibles ou de non électrolytes.

En général, la solubilité augmente avec la température, sauf dans les cas suivants :

Dissolution exothermique,

Gaz plus soluble à froid,

Électrolytes selon les formes d'hydratation.

De même l'augmentation de température peut entraîner des phénomènes de sublimation

En fin, l'augmentation de température peut détériorer les molécules thermosensibles.

II.2.2. Division des solides et concentration

Deux lois liées entre elles aident à mettre en évidence les paramètres de dissolution et à les utiliser pour réussir la dissolution.

II.2.2.1. Loi de FICK

Soit une poudre homogène constituée de particules de même taille et de même forme supposée sphérique. Initialement, l'introduction de la poudre dans la solution génère un système très loin de la saturation S .

La loi de FICK s'énonce :

$$\frac{dC}{dt} = A \cdot K(S - C)$$

Avec :

C : concentration à un temps donné.

dC/dt : vitesse de dissolution du produit

A : aire de la particule sphérique en contact avec le liquide.

K : constante qui dépend du produit intégrant les phénomènes de diffusion en surface des particules.

S : saturation du produit.

La vitesse de dissolution dC/dt va augmenter avec A et donc avec la division du produit. De même la vitesse diminuera quand C s'approchera de S .

$$\text{Quand } C \ll S, \quad \frac{dC}{dt} A \cdot K \cdot S = \text{cte}$$

II.2.2.2. Loi de NOYES WHITNEY

Soit R_0 le rayon des particules, à l'instant t_0 et r le rayon des particules à l'instant t .

La concentration C augmente pendant la dissolution, dans le même temps le rayon r des particules diminue

Soit de la diminution de r . On a :

$$C = \frac{n \times p \times 4\pi R^2}{V} = \frac{\text{Masse}}{V}$$

Avec :

n : nombre de particules

p : densité de la poudre

r : rayon des particules

V : volume de liquide

De ces deux lois on peut déduire que pour augmenter la vitesse de dissolution $\frac{dC}{dt}$ par :

L'augmentation de la surface de contact entre le liquide et le solide par divers moyens notamment une grande division du solide par agitation, en s'arrangeant pour que la concentration de saturation soit la plus grande possible. Ainsi pour une concentration C , on renouvelle au maximum le solvant au contact des particules.

III. LA DISSOLUTION EN PRATIQUE

On peut schématiser les opérations de dissolution comme suit :

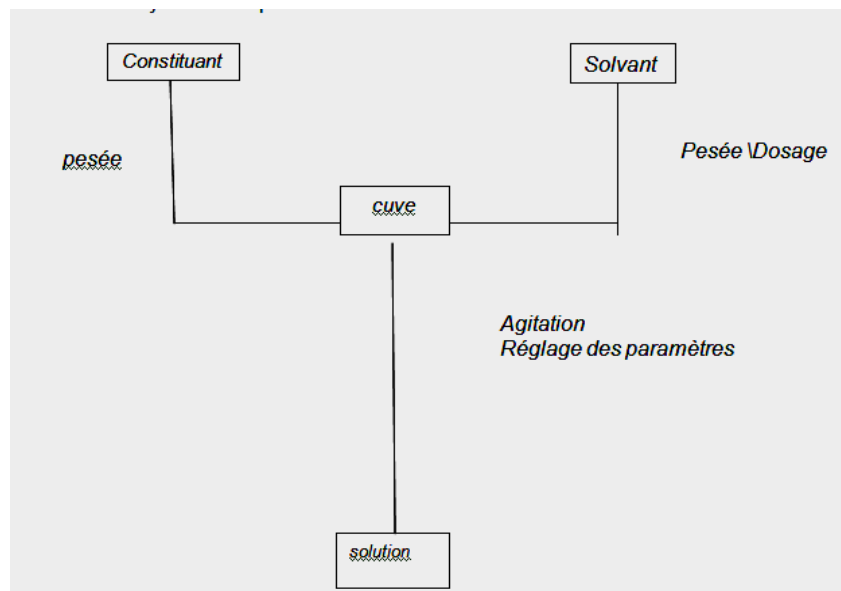


Figure 01 : schéma « opération de dissolution »

Pour réaliser une dissolution, il faut une cuve et un système d'agitation. Ce dernier est un élément important qu'il faut savoir choisir.

III.1. la cuve

Retenons simplement que la cuve doit être adaptée à son emploi, à savoir :

Avoir une dimension correcte :

La solution doit prendre entre 20 et 80 % du volume de la cuve.

- La cuve doit être dans un matériau convenable, généralement, on utilise de l'acier inoxydable à un degré de polissage plus ou moins fin.
- La cuve doit être facilement nettoyable, avec un minimum de recoins, On optera autant que possible pour un système de nettoyage en place (NEP)
- La cuve devra, pour les volumes importants (au delà de 500 litres), être munie d'un système d'incorporation des poudres afin d'éviter les manipulations trop importantes au dessus d'une cuve ouvert

Il existe plusieurs systèmes tels les hydro éjecteurs utilisant le phénomène « VENTURI » ou les pompes centrifuges (POLYMEL ® de PIERRE GUÉRIN).

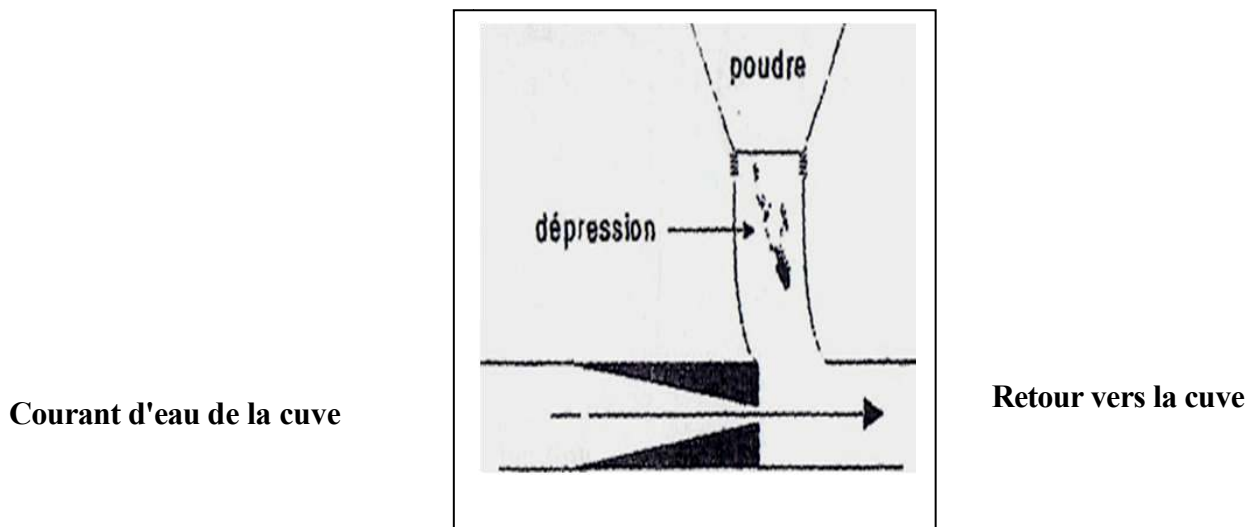


Figure 02 : pompe centrifugeuse

III.2. l'agitateur

Il devra être correctement dimensionné et avoir une partie active adaptée aux solutions.

Un agitateur est composé de 3 parties :

- un moteur
- un arbre relié au moteur par une garniture

Une partie active : le mobile (hélice ou turbine fixée à l'arbre).

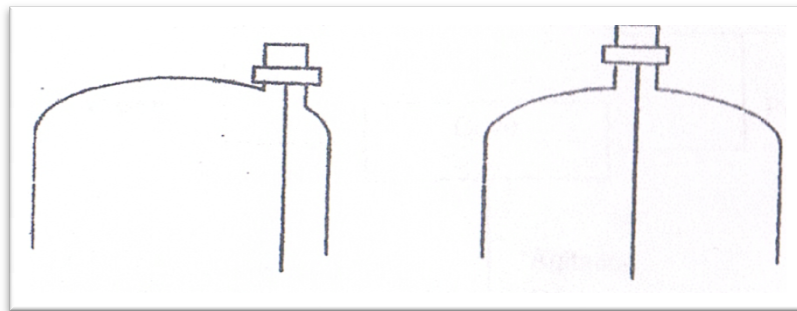
III.2.1. le moteur

Sa puissance doit être adaptée au volume, à la viscosité de la solution et aux caractéristiques de la partie active.

Pour l'eau on pourra retenir la règle empirique : 0,5 kW par mètre cube.

III.2.2. l'arbre

Sa longueur doit être suffisante pour plonger environ au cinquième de la hauteur de la cuve. Doit-il être placé au centre ou au milieu du rayon de la cuve ? Il y a deux positions, le fait de placer l'arbre au centre évite l'inconvénient d'un piquage latéral.



Arbre déporté

Arbre centré

Figure 03 : Exemple de positionnement de l'arbre de l'agitateur

II.2. 3. Partie active ou mobile :

Il existe deux catégories principales de mobiles en fonction du mouvement du liquide qu'ils engendrent :

A. Mobiles à débit axial

Ces mobiles créent un mouvement du liquide dans l'axe de la cuve. Certains mobiles créent, en plus, une composante radiale. Ces mobiles seront préférés quand on voudra éviter les vortex qui entraînent l'incorporation des produits sensibles à l'oxygène ou produits visqueux.

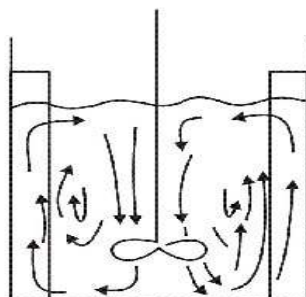


Figure 04 : Schéma d'un mobile à débit axial

B. Mobiles à débit radial :

Ces mobiles créent un mouvement perpendiculaire et des effets de cisaillements importants. Il peut aussi y avoir une composante axiale. Généralement, ils sont préférés quand il s'agit de d'émotter de la poudre pour la dissoudre.

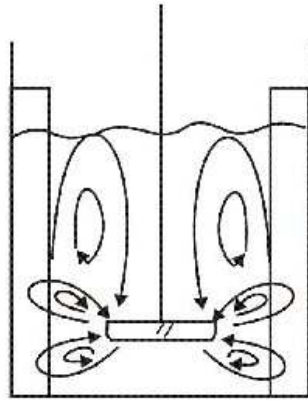


Figure 05 : Schéma d'un mobile à débit radial

Les mobiles ont trois actions distinctes :

- une action de pompage et de projection
- une action de turbulence
- une action de cisaillement.

Leurs proportions dépendent de la forme du mobile :

- Un agitateur à ancre aura surtout un débit de pompage et une faible action de turbulence.
- Une hélice aura 60 % d'action de pompage ou projection et 40 % d'action de turbulence.
- Une turbine à pale droite aura 30 % d'action de pompage ou projection et 70 % d'action de turbulence.

III.3. Choix du matériel d'agitation

Il se fait en fonction de plusieurs critères :

Des produits mis en jeux : pour les liquides on doit tenir compte de la concentration et de la masse volumique. Pour les solides, la concentration, la masse décantation, la mouillabilité et la solubilité sont prises en considération.

Des conditions opératoires : Notamment le type de la cuve, en considérant sa forme, ses dimensions ainsi que si elle est ouverte ou fermée. Egalement le type d'agitation, fixe ou amovible est considéré.

Du mode opératoire : vitesse et temps de mélange.

Le tableau suivant donne les éléments du choix d'un agitateur pour la dissolution de solides :

Tableau 04: Eléments de choix d'un agitateur pour la dissolution de solides

Caractéristiques du solide à étudier	Caractéristiques de l'agitateur	Type de mobile (voir schéma)
- concentration	- cisaillement moyen	- hélice 3 pales
- granulométrie	- turbulence moyenne	- turbines à pales inclinées
- masse volumique	- bon pompage 01 bon la projection	- hélices à pales à profil mince
- vitesse de décantation ses solides		- turbines fermées à aspiration axiale et refoulement radial
- mouillabilité – solubilité		

Exemples d'outils d'agitation

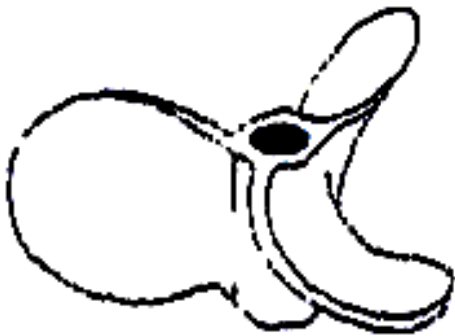


Figure 06 : Hélice 3 pales

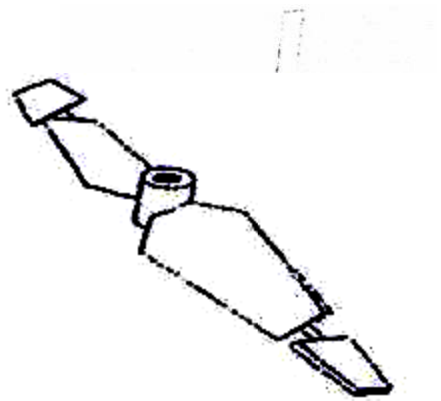


Figure 07: Turbine à pales inclinées

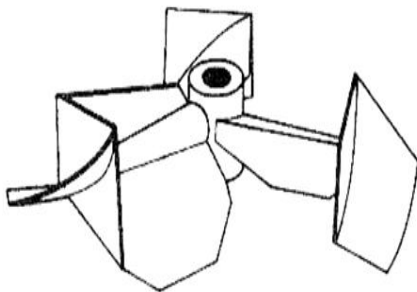


Figure 08 : Hélice double flux

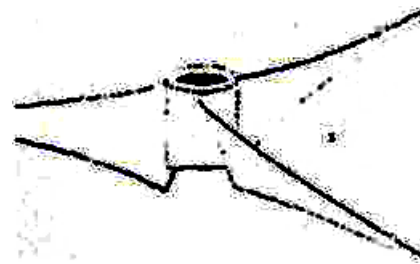


Figure 09: Hélice à pales à profil mince

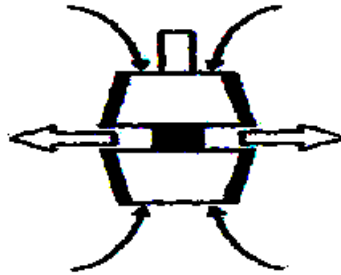


Figure 10 : turbines fermées à aspiration axiale et refoulement radial

IV. LA SOLUTION

Résultat de la dissolution, la solution est un liquide homogène, monophasique et limpide.

L'homogénéité est obtenue en poursuivant l'action de l'agitateur au delà du temps de dissolution des substances ajoutées, elle sera contrôlée par le laboratoire de contrôle.

C'est lors de la validation du processus de dissolution que le temps total de dissolution et homogénéisation sera déterminé.

La limpidité sera assurée par filtration, soit par recirculation sur la cuve, soit en ligne lors du conditionnement de la solution.

Dans l'industrie pharmaceutique, la dissolution est une opération majeure, elle est utilisée pour la réalisation des formes les plus diverses : Solutions buvables, Solutions injectables, Produits lyophilisés, Liquides de mouillages (forme comprimé), Émulsions, Lotions, shampooings

Chapitre III

STABILITE DU MEDICAMENT

« Un médicament est consommable lorsqu'il est stable dans sa durée de validité »

I. INTRODUCTION

L'industriel de la pharmacie ne peut mettre sur le marché qu'un médicament ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'AMM est octroyé (donné) sur la base d'un dossier comportant des données attestant :

- La sécurité
- L'efficacité
- La qualité

Un élément clef de la qualité du médicament est le profil de stabilité qui constitue une rubrique particulière du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. La stabilité découle de l'ensemble des données physiques et chimiques acquises tout au long de la durée du développement du médicament depuis la matière première jusqu'au produit terminé.

II. DEFINITION

La stabilité peut être définie comme :

L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. [11]

Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des propriétés tolérables; de plus il est entendu que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'exposition à la lumière et qu'un récipient convenable a été utilisé [pharmacopée helvétique 9]

III. ETUDE DE STABILITE

Les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'un principe actif ou d'un produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant d'établir les conditions de conservation et la durée de validité des produits.

C'est un suivi et un contrôle complet pour démontrer que le produit fini demeure conforme à ses spécifications et de conserver ses propriétés chimiques, physiques, et microbiologiques en fonction de temps (pendant une période comprenant la durée de conservation prévue et la période de contre-essais) sur l'effet de la température et d'humidité. Cette étude se fait en deux temps : essais de longue durée (en temps réel) et essais accélérés.

Essais de longue durée : (en temps réel)

Etudes de stabilité d'un produit fini effectuées dans les conditions recommandées d'entreposage pendant la période de contre essais et la durée de conservation prévue

Essais accélérés :

C'est une étude conçue pour augmenter la vitesse de dégradation chimique ou de la modification physique d'un produit fini que l'on soumet sous des conditions de conservation inhabituelle et excessive.

Les principaux objectifs des études de stabilité sont reportés dans le tableau suivant : **[13]**

Tableau 05: Objectifs des études de stabilité

Objectifs	Type d'étude	Phase
Choisir la formulation et un système récipient-fermeture Satisfaisant (de point de vue de la stabilité)	Accéléré	Mise au point
Détermination de la durée de validité et les conditions de stockage	Accéléré et en temps réel	Mise au point du produit et constitution du dossier d'homologation
Confirmer la date de validité annoncée	En temps réel	Dossier d'homologation
Vérifier qu'aucun changement susceptible d'avoir un effet défavorable sur la stabilité du produit n'a été apporté à la formulation ou au procédé de fabrication	Accéléré et en temps réel	Assurance de la qualité au sens large y compris le contrôle de la qualité

Il existe trois critères à tenir compte lors de la mise en stabilité du produit fini :

- Le caractère organoleptique qui consiste en une vérification de l'aspect du produit fini
- Le caractère physique qui comprend :
 - Le volume
 - L'uniformité de masse
 - Le pH
 - La densité
 - Le test de désintégration
 - Le test de dissolution

- Les critères de pureté :
 - Dosage de principe actif
 - Contrôle microbiologique [13]

III.1 Types de stabilité

- a) Stabilité chimique : Chaque principe actif conserve son intégrité chimique et sa teneur déclarée.
- b) Stabilité physique : Maintien des propriétés physique initiale, telles que l'aspect, le gout l'uniformité, la dissolution et le pouvoir de remise en suspension.
- c) Stabilité microbiologique : la stérilité ou la résistance au développement microbien est maintenue et les agents antimicrobiens éventuellement, présents, conservent leur efficacité dans les limites prescrites.
- d) Stabilité thérapeutique : l'effet thérapeutique inchangé.
- e) Stabilité toxicologique : aucune hausse notable de la toxicité n'est tolérée. [9]

IV. ESSAIS DE STABILITE

C'est une série d'essais conçus pour fournir des informations sur la stabilité d'un médicament de façon à pouvoir définir sa durée de validité et d'utilisation dans des conditions d'emballage et de stockage spécifiques

IV.1. Classification des études de stabilité

Les études de stabilité sont classées en trois catégories [13]

IV.1.1. Etude en temps réel (à long terme)

Ce sont des études expérimentales des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévues et au-delà, dans les conditions de stockage prévu pour le marché auquel il est destiné. Les résultats de ces études sont utilisés pour établir la durée de validité et pour confirmer les prévisions en la matière et pour recommander des conditions de stockage.

Les études de stabilité en temps réel sont une exigence réglementaire

IV.1.2. Etudes de vieillissement accéléré :

Elles consistent à appliquer des méthodes dans des conditions extrêmes pour l'étude de stabilité d'une forme pharmaceutique, par exemple, température, humidité, lumière, pH, etc., en vue d'accélérer le processus de dégradation du produit pour pronostiquer une date de péremption.

Ce sont des études durant lesquelles le produit à étudier subit des conditions « difficiles » par rapport aux conditions habituelles de stockage. Les résultats de ces études peuvent être utilisés, conjointement avec ceux des études de stabilité en temps réel, pour évaluer les conséquences des non respects pendant de courtes périodes

Les résultats des études de dégradation accélérée ne permettent pas toujours de prévoir les changements physiques.

IV.1.3. Etudes drastiques (études de stress) :

Des études de dégradation forcée impliquent typiquement l'exposition des échantillons représentatifs de la substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux à des conditions de stress correspondantes de la lumière, la chaleur, l'humidité, l'hydrolyse acide / base, et l'oxydation. [5]

Ce type d'étude est dit « drastique » car les conditions de l'étude dépassent les conditions du vieillissement accéléré, la température est augmentée par palier de 10 en 10 (50°C, 60°C, 70°C) afin d'obtenir une dégradation forcée du médicament. [15]

Les études de dégradation forcée sont exercées d'abord sur le PA avant la mise au point du médicament lors d'études préliminaires aux études de stabilité afin de connaître après exposition, la sensibilité du PA à la température mais également à l'humidité, à l'action oxydation et à l'acidité /alcalinité du milieu, ces études permettent également de connaître le mécanisme de dégradation du principe actif, de définir ses produits de dégradation et développer des méthodes analytiques de détection et de dosage des ces produits.

Elles introduisent et orientent les études de stabilité en temps accéléré et en temps réel.

Lors du développement pharmaceutique, des études drastiques sont également conduites sur le médicament final pour des raisons complémentaires : détecter d'autres produits de dégradation dus à l'interaction PA/excipient et et/ou contenu/contenant et les distingués des produits de dégradation du PA

Ces études durent au maximum trois mois pour un produit solide et au minimum 14 jours pour un produit en solution.

Les études drastiques ne sont pas exigées par la réglementation, contrairement aux études en temps réel et accéléré, elles sont indispensables à un développement pharmaceutique rationnel du médicament et à la justification des conditions d'études de stabilité ultérieures. [15]

IV.2. Conditions des essais de stabilité

Les conditions des essais de stabilité peuvent être effectuées en temps réel, accéléré et intermédiaire.

IV.2.1. Vieillessement en temps réel

Les conditions d'étude se déroulent dans des conditions climatiques correspondant aux conditions de stockage du ou des pays où sont commercialisés les médicaments:

Zones climatiques selon l'OMS :

Tableau 06: Zones et conditions climatiques méditerranéennes. [12]

Zones climatiques	Conditions d'étude en temps réel	
	Températures	Hygrométries
Zone I Climat tempéré	21°C	45 % HR
Zone II climat méditerranéen et subtropical avec possibilité de forte Humidité.	25° C	60 % HR
Zone III Climat chaud et sec	30° C	35 % HR
Zone IV Climat chaud et humide	30° C	65 % HR

L'Algérie est un pays appartenant à la zone II : un climat méditerranéen. De ce fait, les études en temps réel s'y déroulent sous des conditions climatiques de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $60\% \pm 5\%$ HR, le long de toute la durée de validité du produit. La fréquence des prélèvements est d'un essai par trimestre, durant la première année et d'un essai par semestre durant la seconde (18 à 24 mois). Au delà des 24 mois il est recommandé d'effectuer un essai par an.

IV.2.2. Vieillessement accéléré :

Pour une zone II et pour un médicament dont le principe actif est relativement stable, ou un PA peu stable, les conditions d'étude sont les suivantes:

Tableau 07: conditions de vieillissements accéléré [11]

Conditions d'étude	principe actif est relativement stable	un P.A peu stable
Température	40°C ± 20°C	30°C ± 2°C
Humidité relative	75% ± 5%	70% ± 5%
Durée	6 mois à raison d'un essai par mois.	12 mois à raison d'un essai par mois.

Si au cours de ces études, le produit subit des modifications importantes, des essais complémentaires devront être effectués dans les conditions intermédiaires.

➤ Condition de stockage : Cas de produits médicamenteux (aqueux) contenus dans un conditionnement semi perméable:

Tableau 08 : Conditions de stockage dans le cas des médicamenteux (aqueux) contenus dans un conditionnement semi perméable [11]

Etudes	Condition de stockage	Période minimale avant demande d'enregistrement	
		Principe actif connu	Principe actif nouveau
Temps réel	30°C ± 2°C et 35 % ± 5 % HR	6 Mois	12 Mois
Conditions accélérées	40°C ± 2°C et 25 % ± 5 % HR	6 Mois	6 Mois

IV.2.3. Conditions intermédiaires de l'étude de stabilité

Lorsqu'il y'a des changements significatifs a n'importe quel moment pendant les 6 premiers mois de stockage dans des conditions de dégradation accélérée, des essais supplémentaires dans des conditions intermédiaires c.-à-d , à une température de 30°C ± 2°C, 60% HR ± 5% doivent être effectués et évalués, en regard, des critères de changements significatifs :

- Une perte de teneur de 5% par rapport à t₀
- L'un des produits de dégradation spécifié dépasse sa limite fixée dans les spécifications.
- Le produit dépasse ses limites de pH.

- La dissolution pour 6 comprimés ou capsules in vitro est à l'extérieur des limites contenues dans les spécifications.
- Le produit n'est pas conforme aux spécifications relatives à l'apparence ou aux propriétés physique (couleur, séparation des phases dans le cas d'une suspension, gâteau, quantité fournie par l'aérosol doseur, floculation, dureté,... etc.)
- L'étude est réalisée sur une durée de 12 mois un minimum de 6 mois de résultats est nécessaire. [15]

V. PROBLEMES D'INSTABILITE :

Facteurs d'instabilité et processus de dégradation :

Il existe différents facteurs influençant la stabilité d'un médicament. [15]

V.1 Facteurs internes :

Les facteurs internes concernent le système médicamenteux, l'état physique du milieu et l'incompatibilité entre les différents constituants :

V.1.1. Le système médicamenteux :

Deux facteurs le conditionnent :

- la pureté des matières premières qui est quantifiée par la présence d'impuretés qui peut avoir une influence néfaste non seulement par sa toxicité, mais aussi par l'action catalytique qu'elle peut entraîner.
- La réactivité qui est une propriété intrinsèque du PA. Cette réactivité dépend du niveau d'entropie du PA, c.-à-d. de son degré de désordre (plus l'entropie du PA est élevée, plus il a tendance à subir des réactions de dégradation moléculaire). Cette réactivité est due essentiellement à la structure chimique de la molécule. On peut prévoir la possibilité d'altération par la présence de :

- ✓ Une double liaison
- ✓ Une fonction ester
- ✓ Fonctions oxydables
- ✓ une possibilité de cyclisation.

Inversement, une fonction peu réactive au sein de la molécule sera moins sensible. Les réactions de dégradation responsable de l'altération du PA sont :

- Les réactions d'oxydation : le principal agresseur est l'oxygène de l'air.
- Les réactions d'hydrolyse: l'humidité de l'atmosphère peut aussi être incriminée dans la dégradation des PA par réaction d'hydrolyse.
- Les réactions de cyclisation :

La stabilité de certains PA peut être affectée par d'autres réactions de dégradation, telles que la déshydratation, l'addition, l'élimination, l'isomérisation, l'alkylation, la trans-estérification et la photolyse.

V.1.2. Etat physique du milieu

Les émulsions et les suspensions sont particulièrement instables et possèdent une tendance naturelle à l'altération.

Les pommades constituent un excellent milieu de culture pour les germes et les microorganismes (altération microbiologique).

V.1.3. Incompatibilité entre les différents constituants

Les différentes incompatibilités concernent :

a) Principe Actif- Excipients

L'exemple type est la dégradation des amines primaires et secondaires par les sucres réducteurs (comme le lactose) par attaque de doublet libre de l'azote sur le carbone du groupement carbonyle aldéhydique. Cette attaque n'est pas possible avec les sucres non réducteurs comme le mannitol.

L'eau d'hydratation de certains excipients, peut provoquer la transformation d'une forme cristalline d'un PA en forme amorphe moins stable.

Il faut donc vérifier que les différents excipients sont inertes vis-à-vis du ou des PA utilisés.

b) Compatibilité contenu-contenant

Les phénomènes les plus observés sont l'adsorption et l'absorption ce qui peut être à l'origine de perte de l'efficacité thérapeutique, une altération des médicaments à la suite de la diminution du titre ou de la disparition de conservateurs.

V.2. Facteurs externes

Les facteurs externes influençant la stabilité d'un médicament concernent :

V.2.1. La température :

La température constitue le facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

La chaleur peut manifester son action néfaste sur les médicaments de deux façons principales:

a) Modification de l'état physique :

- Déliquescence (absorbe l'humidité de l'air et se transforme en liquide), efflorescence (effet de déshydratation en ambiance sèche), changement de coloration, concentration des solutions avec ou sans apparition de précipité.
- Accroissement de la dureté des comprimés par perte d'eau conduisant à un temps de désagrégation allongé, et donc à une moins bonne biodisponibilité.

b) Modification de la vitesse d'une réaction:

Elle peut intervenir sur la vitesse de la réaction de dégradation éventuelle des médicaments. Elle permet aussi le développement accéléré des microorganismes et des champignons naturellement présents dans les préparations non stériles.

V.2.2.L'humidité:

Le facteur humidité joue un rôle important sur la stabilité des formes pharmaceutique ainsi que sur l'aspect de leur conditionnement qui peut être rapidement altéré.

V.2.3. L'air atmosphérique :

Dans ce domaine il est facile de faire des comparaisons entre les conservations en parallèle : Sous air ambiant, sous atmosphère inerte (azote) et sous atmosphère oxydante.

Dans ce cas, le rapport masse de produit/masse d'oxygène libre, joue un rôle important

V.2.4. La lumière et les irradiations solaires :

Elle doit être considérée dans l'esprit le plus large, englobant non seulement les longueurs d'onde du spectre visible peu activatrices des interactions moléculaires, mais aussi la zone des infrarouges et surtout celle des ultraviolets (qui peuvent non seulement activer les molécules mais induire un effet ionisant par arrachement d'électrodes extérieurs et provoquer la formation des radicaux libre), provoquant la détérioration des médicaments.

V.2.5. Destruction par contamination microbienne :

Où qu'il s'agisse de bactérie de champignons ou de levures, les proliférations microorganismes sont à prendre en considération à chaque fois qu'on entreprend une étude de stabilité. Ceci est vrai aussi bien pour les liquides que pour les solides, qui peuvent subir l'action favorisante simultanée de l'humidité et de la température

VI. MESURES POUR PREVENIR L'INSTABILITE :

- Utilisation des Conservateurs antimicrobiens (voir chapitre I)
- Ne pas prélever plusieurs fois dans un flacon.
- Réfrigération si ce n'est pas contre indiqué.
- Prescription de conservation « conserver à l'abri de l'humidité »
- Emballage approprié.
- Dessiccateur dans l'emballage si il est nécessaire
- Flacon ou seringue opaque, foncé.
- Prescription de conservation : « conservé à l'abri de la lumière »
- Adjuvants antioxydant (voir chapitre I)
- Conditionnement sous gaz protecteur : Azote et argon

- Pas de prélèvement multiple.
- Respect de température de stockage :
- Température ambiante +15°C à +25°C.
- Réfrigération +2°C à +8°C.
- Congélation \leq -18°C.
- Respect de la chaîne du froid durant le transport.
- Attention aux extrêmes (grandes chaleur et frigos trop froids avec risque de congélation.)

VII. LES POSSIBILITES D'INSTABILITE DANS LES SOLUTIONS ORALES

Les possibilités d'altération et d'instabilité dans les solutions orales sont :

- Perte de saveur
- Variation de goût
- Présence de saveurs hors du fait de l'interaction avec la bouteille en plastique
- Perte de colorant
- Précipitations
- décoloration

VIII. CONDITIONS POUR LESQUELLES LES ETUDES DE STABILITE SON EXIGEEES

Les études de stabilité sont exigées en amont et en aval de commercialisation [13]:

VIII.1. En amont de la commercialisation

Au cours de son développement, un médicament innovant doit être soumis à des études de stabilité à différentes étapes de la mise au point. Ces études sont menées aussi bien sur le P.A que sur le médicament dans sa forme provisoire ou définitive.

a) En pré formulation :

Les essais de dégradation accélérée permettent de comparer rapidement différentes possibilités. D'abord, des études permettant de bien connaître le comportement du PA seul et celui des formules provisoires du médicament. la formule la plus stable sera sélectionnée en estimant mathématiquement la durée de validité de chaque formule

b) En formulation

Dès que la formulation et le procédé de fabrication définis été établis, le fabricant devra entreprendre une série d'étude de dégradation accélérée (étude de stabilité formelle) utilisable

pour le dossier d'AMM. Ces essais permettent de prédire la durée de conservation du médicament.

Des études en temps réel doivent également être entreprises pour confirmer les résultats des études accélérées

c) Stade préindustriel :

Il faut s'assurer que la transposition à l'échelle industrielle ne modifie pas la qualité du produit.

d) Au lancement :

Dès que la fabrication est rodée, il est nécessaire de mettre 2 à 3 lots de production en stabilité pour vérifier les résultats obtenus précédemment

VIII.2. En aval de la commercialisation :

- Changement du site de fabrication (dans le cadre de l'application d'une licence par exemple)
- Changements notables dans la formule ou dans le procédé de fabrication
- Changement du conditionnement primaire de départ (étude de l'interaction contenu-contenant).
- Suivi permanent des médicaments dans une « pharmacothèque » permettant de conserver tous les témoins de tous les lots fabriqués, et ainsi répondre au besoin.
- Suite de l'essai de stabilité

Prolongation de la durée de validité annoncée

IX. CONCLUSION

Il s'agit pour un médicament dit stable, de maintenir ses caractéristiques pendant toute sa durée de validité

PARTIE II

Etudes Expérimentale

I. MATERIELS ET METHODES

I.1. Matériels

I.1.1. Matières Premiers :

I.1.1.1. Spécialité de référence : 1mg/1ml solution buvable

a) Présentation :

La spécialité de référence, solution buvable se présente sous forme de flacon en verre brun avec un bouchon sécurité enfant contenant 30 ml d'un liquide limpide et incolore. Une pipette doseuse est également fournie.

Tableau 09 : présentation de la spécialité de référence XXXXXX[®] 1mg/ml solution buvable

nom commercial	DCI	forme	dosage	Présentation	titulaire d'' AMM	fabricant
XXXXXX [®]	XXXXXX	Solution buvable	1mg/ml	Flacon de 30 ml ,60 ml, 120 ml, avec capsule sécurité enfant et seringue pour administration orale	Janssen-Cilag Pharma	Janssen-Cilag Pharma

- Le nom XXXXXX[®] existe en : Belgique, France, Suisse, Canada ..., il est disponible sous forme de comprimés, de comprimés fondant et en solution pour usage oral et pour injection, le nom XXXXXX[®] 1mg/ml solution buvable C'est la spécialité de référence de notre formulation, à été autorisé par la Food And Drug Administration (FDA) en 2002

b) Composition :

Tableau 10 : composition qualitative de la spécialité de référence XXXX[®] 1mg/ml solution buvable

DCI	XXXXXX 1 ml de solution buvable contient 1 mg de XXXXXX.
EXCIPIENTS	Acide benzoïque Acide tartrique Hydroxyde de sodium Eau purifiée

c) Classe thérapeutique :

C'est un médicament neuroleptique de la classe antipsychotique atypique, Cette substance (le PA) diminue l'effet de la dopamine naturellement présente dans le cerveau, on souffrira moins d'anxiétés graves et de psychoses.

Antipsychotiques atypiques (neuroleptique de seconde génération) :

Les antipsychotiques sont un groupe de médicament dont le but principal est d'empêcher la psychose qui est un état psychiatrique (syndrome) où la personne a perdu le contact normal avec la réalité environnante.

d) Ce médicament est utilisé pour traiter les cas suivants :

Selon le résumé caractéristique de produit (RCP) Schizophrénie, de psychoses, de manie, de nervosité, de dépression, de démence ou de troubles des contraintes.

- La schizophrénie, ou on peut voir, entendre ou percevoir des choses qui ne sont pas là, avoir des croyances erronées ou ressentir une suspicion inhabituelle, ou se sentir confus.
- L'épisode maniaque, au cours duquel on peut se sentir excité, avoir une élévation de l'humeur, être agité, enthousiaste ou hyperactif. L'épisode maniaque survient au cours d'une maladie appelée « trouble bipolaire ».
- Le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les personnes, présentant une maladie **d'Alzheimer**, qui peuvent nuire à elles-mêmes ou autres. Des traitements alternatifs non médicamenteux doivent avoir été utilisés au préalable.

Le traitement à court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les enfants (ayant au moins 5 ans) présentant un **déficit intellectuel** et des adolescents présentant des troubles des conduites.

e) **Conservation du médicament:**

Ce médicament doit se conserver dans les conditions mentionnées sur l'emballage extérieur, qui sont les suivantes :

- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Lorsque le flacon est ouvert, toute partie non utilisée du médicament, solution buvable, doit être jetée après 3 mois.

I.1.1.2. Le principe actif :

B.1. La structure chimique :

➤ Formule brute :



➤ Formule développée :

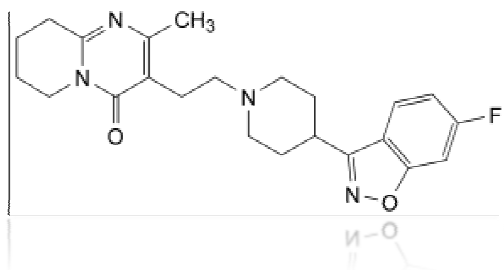


Figure 11 : structure développée de la molécule active

B.2. Définition chimique et thérapeutique :

La substance active est un antipsychotique neuroleptique de seconde génération appartenant à la classe chimique des dérivés benzisoxazoles

B.3. Propriétés physicochimique:

Les propriétés physico chimiques de principe actif sont regroupées dans le tableau ci-dessous : [9]

Tableau 11 : propriétés physicochimique de la molécule active

Propriétés physicochimique du PA	
Masse molaire	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$ $M_r = 410,4845 \pm 0,0217$ g/mol
Nom chimique IUPAC	3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one. Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).
Aspect	poudre blanche ou sensiblement blanche
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> • pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 % • Se dissout dans les solutions acides diluées. • Présente le phénomène du polymorphisme

I.1.1.3. Les excipients :a) Le conservateur « L'acide benzoïque » :**Tableau 12 : propriétés physicochimiques de l'acide benzoïque [6]**

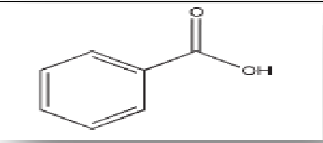
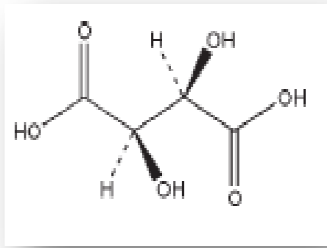
Acide benzoïque E210	
Formule brute /Masse molaire	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;">  <div style="text-align: right;"> $C_7H_6O_2$ Acide benzènegarboxylique M= 122.12 g/mol </div> </div>
Densité	1.311 g/cm ³ , solide à 24 °c 1.075 g/cm ³ , liquide à 130 °c
T° fusion T° ébullition	122,35 °C 249,9 °C
Solubilité	dans l'eau à 20 °C :2,9 g·l ⁻¹ soluble dans le chloroforme, l'éthanol et l'acétone
Rôle	Conservateur antimicrobienne
pH/ pKa	pH = 2.8 (solution aqueuse saturée à 25 c pKa = 4.19 à 25 °C pKa = 5.54 dans le méthanol 60%.

Tableau 13 : concentration d'utilisation de l'acide benzoïque les différentes formulations pharmaceutiques [6]

Nature de préparation	Concentration en %
Préparation injectable IM et IV	0 ,17
Solutions orales	0.01 à 0.1
Suspensions orales	0.1
sirops	0.15
Préparations topiques	0.1 à 0.2
Préparation vaginales	0.1 à 0.2

La concentration d'utilisation de l'acide benzoïque comme conservateur dans les solutions orales est limité dans l'intervalle [0.01-0.1] % au delà de cette intervalle l'acide benzoïque devient toxique

b) L'acide Tartrique :**Tableau 14:** propriétés physicochimiques de l'acide tartrique [6]

Acide tartrique													
Formule brute /Masse molaire	 <p>$C_4H_6O_6$ M=150.09 g/mol</p>												
Apparence	L'acide tartrique se présente en cristaux monocliniques incolores, ou poudre cristalline presque blanche. Il est inodore, avec une très goût acidulé												
Acidité/alcalinité	pH = 2.2 (1.5% w/v solution aqueuse)												
T° fusion	168–170 °C												
Solubilité	Il est très soluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité à 20 °C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chloroforme</td> <td>Pratiquement insoluble</td> </tr> <tr> <td>méthanol</td> <td>1 dans 1.7</td> </tr> <tr> <td>Ethanol (95%)</td> <td>1 dans 2.5</td> </tr> <tr> <td>Glycérine</td> <td>Soluble</td> </tr> <tr> <td>L'eau</td> <td>1 dans 0.75 à froid 1 dans 0.5 à 100 °C</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité à 20 °C	Chloroforme	Pratiquement insoluble	méthanol	1 dans 1.7	Ethanol (95%)	1 dans 2.5	Glycérine	Soluble	L'eau	1 dans 0.75 à froid 1 dans 0.5 à 100 °C
Solvant	Solubilité à 20 °C												
Chloroforme	Pratiquement insoluble												
méthanol	1 dans 1.7												
Ethanol (95%)	1 dans 2.5												
Glycérine	Soluble												
L'eau	1 dans 0.75 à froid 1 dans 0.5 à 100 °C												
densité	1.76 g/cm ³												
Rôle	<ul style="list-style-type: none"> • Agent acidifiant • Agent aromatisant • Agent séquestrant <p>L'acide tartrique est également utilisé pour former des composés de poids moléculaire (sels et Co-cristaux) avec des ingrédients pharmaceutiques actifs pour améliorer propriétés physico-chimiques tels que le taux de dissolution et la solubilité.</p>												

c) Hydroxyde de sodium :**Tableau 15** : propriétés physicochimiques de la solution hydroxyde de sodium [6]

Hydroxide de sodium NaOH													
Formule brute /Masse molaire	NaOH M=39,9971 ± 0,0004 g/mol												
Apparence	La soude caustique est un solide ionique de formule chimique NaOH . Il se présente généralement sous forme de pastilles, de paillettes ou de billes blanches, corrosives et hygroscopiques. La solution d'hydroxyde de sodium, souvent appelée soude, est une solution aqueuse transparente.												
PKa	Base forte <u>Acidité/alcalinité:</u> pH = 12 (0.05% w/w solution aqueuse) pH = 13 (0.5% w/w) solution aqueuse) pH = 14 (5% w/w). solution aqueuse)												
T° fusion	318 °C												
Solubilité	Il est très soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Solvant</th> <th style="text-align: left;">Solubilité à 20 °C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>méthanol</td> <td>1 dans 4.2</td> </tr> <tr> <td>Ethanol (95%)</td> <td>1 dans 7.2</td> </tr> <tr> <td>Glycérine</td> <td>Soluble</td> </tr> <tr> <td>L'eau</td> <td>1 dans 0.9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 dans 0.3 à 100 °C</td> </tr> </tbody> </table>	Solvant	Solubilité à 20 °C	méthanol	1 dans 4.2	Ethanol (95%)	1 dans 7.2	Glycérine	Soluble	L'eau	1 dans 0.9		1 dans 0.3 à 100 °C
Solvant	Solubilité à 20 °C												
méthanol	1 dans 4.2												
Ethanol (95%)	1 dans 7.2												
Glycérine	Soluble												
L'eau	1 dans 0.9												
	1 dans 0.3 à 100 °C												
Masse volumique	2.1 g/cm ³												
Rôle	La solution d'NaOH il est utilisé généralement en pharma pour l'ajustement du pH dune solution												

d) l'acide Chlorhydrique**Tableau 16 : propriétés physicochimiques de l'acide chlorhydrique [6]**

Acide chlorhydrique (solution)	
Formule brute /Masse molaire	La solution (H_3O^+ , Cl^-) $M=36.46 \text{ g/mol}$
Apparence	La solution d'HCl c'est une solution aqueuse claire incolore avec une odeur piquante. Le JP XV : précise que l'acide chlorhydrique contient de 35,0 à 38,0% en poids / poids de HCl la Ph Eur 6,0 : précise que l'acide chlorhydrique contient 35,0 à 39,0% en poids / poids de HCl
Acidité/alcalinité	pH = 0,1 (solution aqueuse à 10% v / v)
Point d'ébullition	110 °C
Point de congélation	-24 °C
Solubilité	Miscible avec l'eau, soluble dans l'éther éthylique, l'éthanol (95%), et de méthanol
Densité	1.18 g/cm ³ à 20 °C
applications en formulation pharmaceutique ou technologie	l'acide chlorhydrique est largement utilisé comme un agent acidifiant, dans une variété de produits pharmaceutique
Stabilité et stockage	L'acide chlorhydrique doit être stocké dans un puits fermé, verre ou autre récipient inerte à une température inférieure à 30 °C.
L'acide chlorhydrique dilué	Densité = 1,05 g/cm³ à 20 °C. JP XV et PhEur 6.0 précisent que dilué contient de l'acide chlorhydrique 9.5 à 10.5% p / p de HCl et est préparé en mélangeant 274 g d'acide chlorhydrique à 726 g d'eau. Le USP32 NF27-spécifie 09.05 à 10.05% en poids / volume de HCl, préparé en mélangeant 226mL d'acide chlorhydrique avec de l'eau pour faire 1000 ml.

I.1.2. Equipements :

I.1.2.1. Matériels de Préparation :

a) Le pH mètre :

Cet instrument de mesure universel bien conçu convient parfaitement à une large gamme d'application, il permet de mesurer le pH, le potentiel redox et la concentration ionique dans les différentes unités, le porte-électrode inclus son mouvement vertical pour aider et placer l'électrode dans la position où elle fonctionne le mieux pour l'échantillon, cela permet de réaliser plus rapidement les mesures. Le pH est un nombre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. Pour des raisons pratiques, sa définition est expérimentale.

Le pH d'une solution à examiner s'exprime alors par rapport à celui d'une solution de référence (pH) suivant l'équation :

$$pH = pH_s - \left(\frac{E - E_s}{k} \right)$$

Dans laquelle E est la tension, exprimée en volts, de la cellule renfermant la solution à examiner et E_s , la tension, exprimée en volts, de la cellule renfermant la solution de pH connu (pH_s)

Tableau 17 : Valeurs de k à différentes températures

Température °C	k
15	0,0572
20	0,0582
25	0,0592
30	0,0601
35	0,0611

La détermination potentiométrique du pH est effectuée par mesure de la différence de potentiel entre 2 électrodes judicieusement choisies plongeant dans la solution à examiner ; l'une de celles-ci est une électrode sensible aux ions hydrogène (le plus souvent, une électrode de verre) et l'autre une électrode de comparaison (par exemple, une électrode au calomel saturée).



Figure 12 : pH mètre [S220, METTER TOLEDO]

b) Balance de pesée:

C'est une microbalance de précision qui sert à évaluer des masses avec une très grande précision de 0,01 mg à 0,1 mg et une capacité de pesage jusqu'à 205 g



Figure 13 : la balance de pesée [AT261 DELTA RANGE, METTER TOLEDO]

c) Le Thermomètre [Ex-Pt 720, TESTO]:

Description: Le thermomètre Ex-Pt 720 est un instrument de mesure de haute précision pour les mesures de température rapides et précises, une plage de mesure importante, avec une gamme de sonde de mesures pour convenir à presque toutes les applications, L'instrument est autorisé selon les Etats-Unis ainsi que les normes européennes.



Figure 14 : Le Thermomètre [Ex-Pt 720, TESTO]

d) L'agitateur : REMI RQ-126/D

C'est un modèle qui possède un moteur à entraînement direct dans des liquides aqueux et de faibles viscosités tels que les huiles légères. Le volume à agiter est de 25 litres au maximum avec une vitesse d'agitation de 120rpm au 2000 rpm



Figure 15: Agitateur REMI RQ-126/D

e) Plaque chauffante : stirrer SB 162-3

Agitateur magnétique à 3 postes avec une température de 325 °C maximale de la plaque, la vitesse d'agitation est de 100rpm à 1500 rpm



Figure16 : Plaque chauffante stirrer SB 162-3

f) Densimètre :

C'est un densimètre simple à utiliser, permet de mesurer très précisément la température de l'échantillon et également de choisir un coefficient de correction de température avant chaque mesure

Tableau 18 : spécifications de densimètre Densito 30PX

Plage de mesures	de 0 à 2 g/cm ³ . Résolution de 0,0001 g/cm ³
Précision	+/- 0,001 g/cm ³
Plage des températures	de 5 à 35 ; résolution : +/- 0,1 ; affichage : °C ou °F



Figure 17 : Densimètre portable Densito 30PX

g) Bécher en inox :

Bécher inox à bord verseur 250 ml de diamètre X hauteur : 65 X 80 mm² et de capacité : 250 ml



Figure 18 : Bécher en inox de 250ml

I.2. Méthodes :

I.2.1. Méthodes de caractérisation et de contrôle :

I.2.1.1 Mesure du pH :

Le potentiel hydrogène, plus connu sous le nom de "pH" permet de mesurer l'acidité ou la basicité d'une solution. Avant de faire toute mesure du pH, il faut d'abord s'assurer l'étalonnage du pH mètre avec des solutions tampon pH 4.01, pH 7.00 et pH 10.04 grâce à la fonction «Cal».

Méthodologie :

- Rincer l'électrode à l'eau distillée, plonger dans un bêcher rempli d'une solution tampon pH4.0.
- Presser «Cal», la solution tampon pH sélectionnée pour cal1 est affichée.
- L'instrument commence la mesure.
- Pour les 2 autres points d'étalonnage pH 7.00 et pH 10.00
- Presser de nouveau « cal » et faire la même opération.
- Remplir le cahier de suivi.
- A la fin de la calibration procéder à une vérification en utilisant les solutions tampons pH 4.01, 7.00, 10.04.

A noter que la calibration devra se faire à une température de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Mesure :

- Prendre le pH-mètre stylo, enlever son capuchon, Plonger sa sonde préalablement rincé avec de l'eau purifiée et séché soigneusement, dans la solution à analyser, puis appuyer sur la touche Read
- Le pH de la solution à analysée est atteint lorsque la valeur de mesure est immobile.
- Rincer l'électrode à l'eau purifiée la sécher soigneusement
- Le résultat est mémorisé à l'interface pour impression
- Incrire la valeur du pH donné par l'équipement

I.2.1.2. Mesure de densité :

Densité : C'est le rapport de masse d'un corps à son volume, ou le rapport de la de Densité d'un corps à la densité de l'eau à 4°C .

$$D = \frac{\text{masse de la substance à } 20^{\circ}\text{C}}{\text{volume correspondabt à cette masse}}$$

Ce test est réalisé d'abord sur le produit fini

Méthodologie de mesure :

Les mesures de densité doivent être effectuées à des températures de 20°C,

Prendre le **Densimètre portable DENSITO 30PX**, Plonger sa sonde préalablement rincée avec de l'eau purifiée et séché soigneusement, dans la solution à analyser, puis appuyer sur la touche Read.

I.2.1.3. Méthodologie de pesage :

- La balance doit être de niveau. Pour cela mettre la balance hors tension et la placer sur une surface plane. Un niveau à bulle permet de vérifier et de contrôler le réglage du niveau. Régler le niveau à l'aide des pieds réglables jusqu'à ce que la bulle soit au centre du niveau.
- Les mesures doivent s'effectuer portes fermées. Après avoir éventuellement effectué la tare, placer la substance à peser dans le contenant (verre de montre, sabot de pesée) puis fermer la porte de la balance pour relever la mesure. Cette précaution évite des erreurs dues aux courants d'air.
- Ne pas s'appuyer sur la paillasse supportant la balance. Les moindres vibrations perturbent la mesure.
- Nettoyer avec précaution la balance après utilisation

I.2.1.4. Mesure de la température :

- Prendre le thermomètre de précision **Ex-Pt 720**, Plonger sa sonde préalablement rincée avec de l'eau purifiée et séchée soigneusement, dans la solution à analyser, puis prendre la température de la solution à analyser lorsque la valeur de mesure est immobile.
- Rincer la sonde du thermomètre avec de l'eau purifiée et la sécher soigneusement
- Incrire la valeur de température en °C donnée par l'instrument

I.2.2. Méthode de préparation :

Deux essais de formulation ont été entrepris au sein du laboratoire du développement, touchant deux approches différentes, notamment par rapport aux agents acidifiants.

I.2.2.1. Essais de formulation N°1 :

a) Formule qualitative et quantitative:

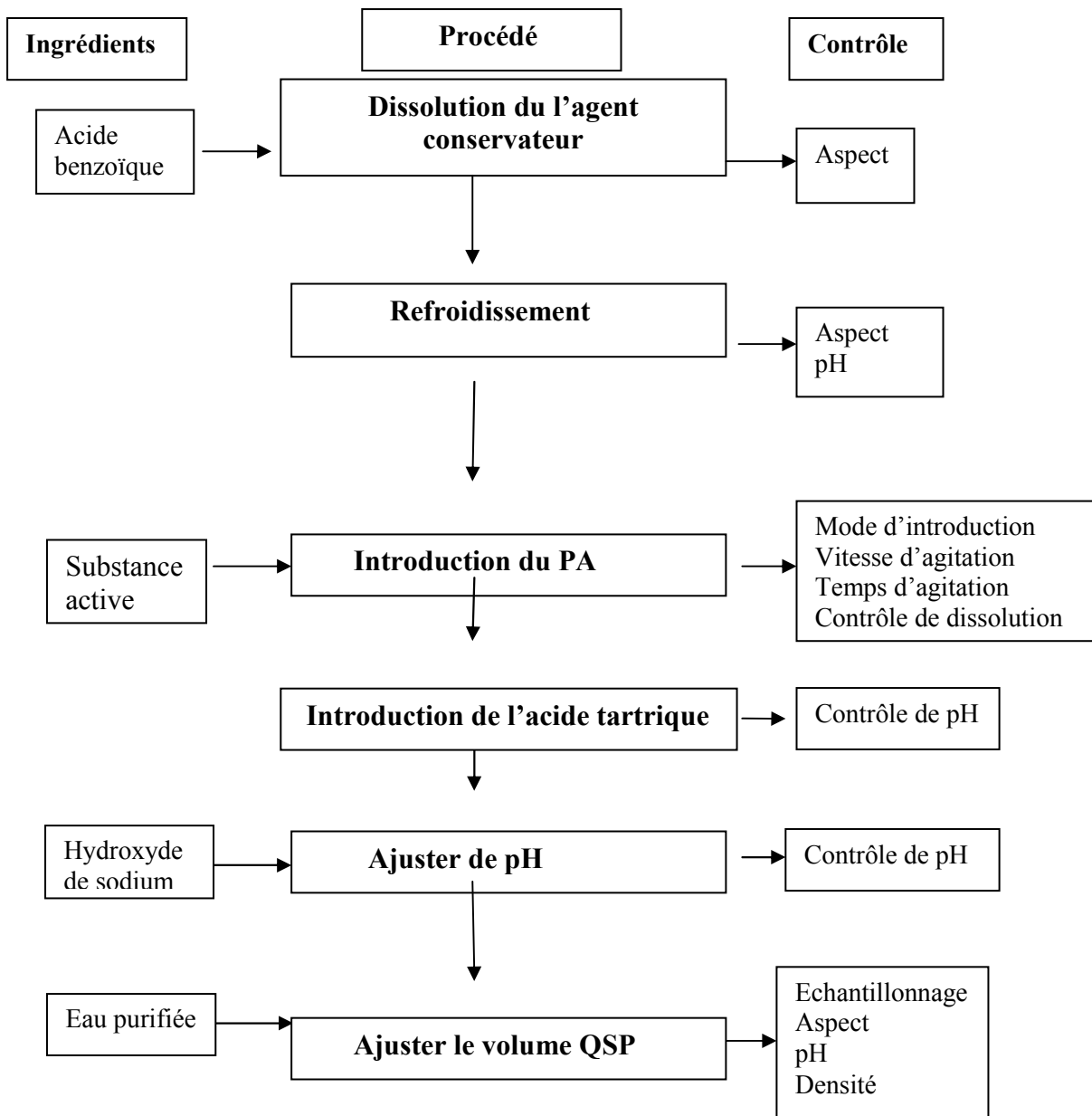
Tableau 19 : formule qualitative de l'essai de formulation N°1

Ingredients	Ingredients	Rôle
Le principe actif	XXXXXX	Antipsychotique atypique
Les Excipients	Acide benzoïque	Conservateur antimicrobienne
	Acide tartrique	Acidifiant Aromatisant
	Hydroxyde de sodium	Alcalinisant Ajustement du pH
	L'eau purifiée	Solvant QSP

b) Etapes de Procédé de préparation :

Le procédé de fabrication pour la préparation d'une solution orale de classe neuroleptique comprend les étapes suivantes :

- Dissolution à chaud l'agent conservateur
- Refroidissement
- Introduction sous agitation à froid du principe actif
- Agitation jusqu'à la dissolution complète
- Introduction sous agitation de l'acide tartrique
- Ajustement du pH, à froid, sous agitation
- QSP : Faire ajuster le volume final du produit fini

c) Diagramme du procédé de fabrication:d) Etapes critiques du procédé:

Il s'agit de définir les paramètres qui contribueront à la variabilité du produit final s'il n'est pas contrôlé.

- Le chauffage: considéré comme une étape critique du fait que les températures ciblées assurent la dissolution des ingrédients concernés mais ne doivent pas être dépassées du fait d'une dégradation potentielle de ces matières premières.
- La dissolution : Considérée comme phase critique par le fait que le produit fini doit avoir la forme d'une solution limpide dépourvue de toutes particules insolubles.

- L'introduction du PA : Une introduction en vrac du PA peut causer l'agrégation de la poudre dans le milieu aqueux et par la même rendre la dissolution difficile, voir impossible.
- Le contact avec l'air : Une teneur importante d'oxygène dans la solution peut s'avérer critique vis-à-vis du principe actif, par une dégradation de ce dernier par oxydation dans le temps (stabilité du PA).
- La durée du procédé peut avoir une incidence sur la stabilité physique et chimique des intrants et impacter le coût, sur le plan économique, du produit.

e) Procédure de fabrication :

Mode opératoire :

Etape N°1 : dissolution de l'acide benzoïque

Tarer le bécher 909g

Peser 900g d'eau purifiée, en suite faire chauffer à 80°C, sous agitation (750 trs /mn), ajouter l'acide benzoïque, continuer l'agitation jusqu'à la dissolution complète.

Arrêter l'agitation est constater l'aspect et mesurer le pH (2.0-2.8) :

- Aspect ; solution limpide
- pH= 2.92 à 47.8°C

Etape2 : Refroidissement

Faire refroidir la solution obtenue jusqu'à la température 30°C, et mesurer le pH à cette température.

Aspect ; reste toujours solution limpide

Durée de refroidissement : une heure

Le pH à 30°C est de 2.4

Etape 3 : Introduction du principe actif

Saupoudrer la totalité du principe actif sous agitation à une température qui ne doit pas être inférieure à 30 °C

Mode d'introduction du PA : saupoudrage

Vitesse d'agitation : 750 trs/mn

Aspect ; limpide

pH est de 3.5 à 29.5 °C

Etape 4 : Introduction de l'acide tartrique

Introduire 7.5 g d'acide tartrique sous agitation avec présence d'un vortex jusqu'à la dissolution complète, arrêter l'agitation vérifier l'aspect et mesurer le pH

Aspect : limpide

Le pH mesuré à $T^{\circ}=25.5^{\circ}\text{C}$ est de 2.19

Etape 5 : Ajustement du pH

Le pH de la formulation obtenu doit être située dans la plaque du pH 2.9 à 3.1, l'ajustement du pH s'effectué avec la solution de NaOH de 0.1 N sous agitation vortex, une fois l'ajustement du pH est terminé, arrêter l'agitation est vérifier l'aspect de la solution

L'Aspect après l'ajustement ; limpide

Quantité du NaOH ajouté : 219ml

pH après l'ajustement : 2.9

Etape 6 : Q.s. d'eau purifiée

Arrêter l'agitation et faire le Qs à 1 kg avec de l'eau purifiée à une température ambiante, remettre encore une fois l'agitation vortex pour bien homogénéiser la solution finale.

Filtrer avec un papier du filtre la solution finale, et conditionner la solution dans des flacons en verre transparente et opaque de 30ml et 60ml dans le but de suivi la stabilité de ces échantillons.

Arrêter l'agitation et vérifier les paramètres suivants :

Aspect ; limpide

Le pH : 2.91

Densité : 1.001

I.2.2.2. Essais de formulation n° 2 :a) Formule qualitative et quantitative :**Tableau 20:** formule qualitative de l'essai de formulation N°2

Ingredients	Ingredients	Rôle
Le principe actif	XXXXXXXX	Antipsychotique
Les excipients	Acide benzoïque	Conservateur antimicrobienne
	Acide chlorhydrique	Acidifiant Ajustement du pH
	L'eau purifiée	Solvant QSp

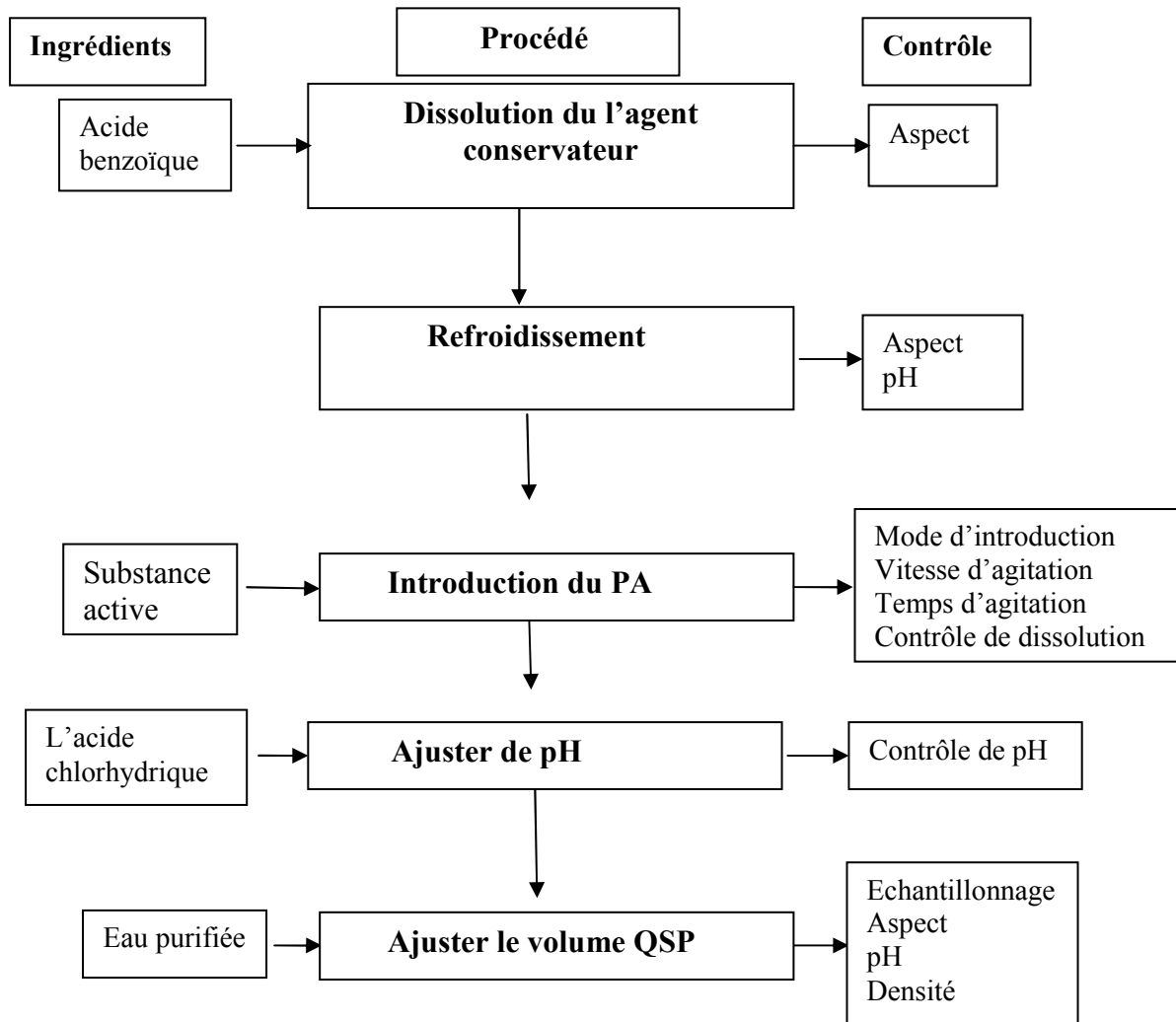
b) Etapas du Procédé de préparation

Le procédé de préparation comprend les étapes suivantes :

- 1) Dissolution à chaud de l'agent conservateur
- 2) Refroidissement
- 3) Introduction sous agitation à froid du principe actif
- 4) Agitation jusqu'à la dissolution complète
- 5) Ajustement du pH à froid sous agitation
- 6) QSP : Faire ajuster le volume final du produit fini

c) Etapas critiques du procédé

- Le chauffage
- La dissolution
- L'introduction du PA : (le mode d'introduction)
- Le contact avec l'air : (stabilité du PA)
- La durée du procédé : incidence sur la stabilité physique et chimique des intrants

d) Diagramme du procédé de fabricatione) Procédure de préparationMode opératoire :**Etape N°1 :** Dissolution de l'acide benzoïque

Peser dans un bécher de préparation initialement taré 700g d'eau purifiée et la faire chauffer à $T=90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Repeser la quantité d'eau purifiée chauffée

Quantité d'eau chaude =700g

Durée : 35 minutes

Introduction de l'acide benzoïque

Introduire sous agitation avec présence du vortex 800 trs/mn 2g d'acide benzoïque

Aspect ; solution limpide

Durée d'agitation : 7 minutes

Mesurer le pH : Le pH après la mesure est de 2.89 à $T^{\circ}=34.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Norme du PH entre (2.0 et 2.8)

Etape 2 : le refroidissement

A l'aide d'un bain marée faire refroidir la solution obtenu à $T^{\circ}=30^{\circ}\text{C}$, et mesurer le pH
 $T^{\circ}=30^{\circ}\text{C}$

Durée de refroidissement : 23 minutes

Aspect ; solution limpide

pH = 2.84 à $T^{\circ}=28.4^{\circ}\text{C}$

Etape 3 : Introduction du principe actif

Saupoudrer sous agitation avec vortex, de vitesse 800 trs/mn, la totalité du PA à une température qui ne doit pas être inférieure à $T^{\circ}=30^{\circ}\text{C}$

Mode d'introduction : saupoudrage

Aspect de la solution durant l'incorporation : solution limpide

Laisser la solution sous agitation jusqu'à la dissolution complète

Durée =10 mn

Vitesse= 800 trs/mn

Aspect : solution l'limpide avec présence des filaments

pH = 3.54 à $T^{\circ}=23.5^{\circ}\text{C}$

Etape 4 : ajustement du PH

L'ajustement du pH se fait avec une solution d'HCl à 1 N

pH initial=3.54

Durée : 5mn

pH obtenu après l'ajustement : pH=3

Aspect ; la solution est toujours limpide

Etape 5 : QS d'eau purifiée

Arrêter l'agitation et faire le QS à 1 kg avec de l'eau purifiée à température ambiante

Quantité d'au ajouté : 370 ml

Remettre l'agitation vortex à 800 trs/mn et agiter pendant 10 mn

Durée =10 mn

$T^{\circ}=23.5^{\circ}\text{C}$

Arrêter l'agitation et filtrer la solution finale à l'aide d'un papier filtre

Vérifier la solution finale :

Aspect : solution limpide avec un gout amère et pas d'acidité

II. RESULTATS ET DISCUSSIONS

II.1. Formulation N°01:

II.1.1 A la libération :

Après la libération du produit fini et suite à son contrôle physicochimique, ce dernier a présenté les résultats suivants :

a) **Aspect :**

Solution transparente limpide avec un gout acide et un arrière gout amère similaire à la spécialité de référence. Néanmoins le produit fini présente de filaments qui ont apparu juste après introduction du PA.

b) **pH**

Le pH de la formulation est de 2.97 à T 23.3°C. Ce pH obéit aux spécifications de conformité.

c) **Densité**

La densité enregistrée à la libération est de 1.003 à 20 °C. Cette valeur est conforme.

d) **Dosage du PA et des conservateurs:**

Le dosage du PA et des conservateurs a été réalisé dans la structure analytique de l'entreprise, toutefois, vue la contrainte qui nous a été imposée en terme de confidentialité, nous nous sommes abstenues quant-à la représentation des résultats analytiques de ces dosages.

II.1.2 En stabilité :

Test de stabilité accélérée à 40°C et 74HR pendant 3mois

- Après 43 jours : la solution présentait des filaments comme à l'état initial , le pH n'a pas enregistré une variation notable. Les propriétés organoleptiques ont été maintenues, à savoir, un gout amère peu acide et arrière gout amère comme à l'état initial
- Après 3 mois de stabilité, (T°=40°C;HR:75%), la solution est devenue limpide présentant un pH de 2.88. Aucune anomalie n'a été observée.

II.2 Formulation N°02:

II.2.1. A la libération :

Aspect : la solution était transparente limpide avec absence des filaments suite à l'introduction du l'acide benzoïque. Toutefois, dès que le PA a été mis dans solution, des filaments ont apparus, le goût était très amer mais par contre l'acidité était absente.

pH : 3.09 à T 22°C

Densité = 1.002

II.2.2. En stabilité :

L'étude de stabilité a été entreprise que récemment, par manque de temps, aussi, nous ne pouvons pas statuer sur les résultats de cette étude. Toutefois, à ce jour, le produit n'a pas subi d'altération notable, sur le plan aspect.

III. CONCLUSION GENERALE

Cette étude rentre dans le cadre d'un projet de développement d'une solution buvable à action neuroleptique. Pour ce faire, nous avons emprunté une démarche qui tenait compte des bonnes pratiques de fabrication : une spécification physicochimique détaillée des tous les intrants, une élaboration précise du procédé de fabrication avec définition de tous les contrôles in process et une identification systématique des étapes critiques. Les deux essais réalisés au niveau du laboratoire ont été inspirés de deux brevets d'invention [**brevet 1** (WO1996001652 A1 publié en 1996 (PA, acide benzoïque, acide tartrique, hydroxyde de sodium, l'eau purifiée)] , **brevet 2** WO2006129160 A2 publié en 2006 (PA, acide benzoïque, acide chlorhydrique, l'eau purifiée)] ce qui a facilité l'étude expérimentale des propriétés physicochimique du PA et leur procédé d'élaboration a été défini, en tenant compte de la contrainte industrielle pour faciliter la transposition d'échelle.

Les deux formulations réalisées sont toutes les deux intéressantes, sur le plan physicochimique. La présence des filaments dans les deux formules peut être résolue par rajout au niveau de la production d'une phase de filtration avec une ouverture éventuelle de 0.2µm.

Reste l'aspect organoleptique qui est important pour les patients, vue que le médicament de référence est très amer ce qui le rend difficilement buvable.

La formule N°02 paraît présenter l'avantage d'absence d'acidité, sauf qu'avec du recul, on pourrait penser que cette acidité peut être perçue comme un élément qui masque l'amertume. Actuellement, les cadres développeurs de l'entreprise travaillent sur l'aromatisation de la formule afin d'améliorer le goût.

Pour ce qui est des perspectives, sur le plan technologique, le produit étant en stabilité, sa finalisation est imminente et probablement on le verra sur les étales des officines dans une année. Sur le plan académique, il serait très intéressant de penser à reformuler ce médicament sous la forme d'une suspension ; auquel cas les particules du PA restent insolubles en suspension, afin d'éliminer radicalement l'amertume qui est très désagréable et pas du tout tolérée par les patients.