

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE BLIDA 1
Faculté De Technologie
Département Génie Des Procédés



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

Spécialité : Pharmacie Industrielle

**Etude de développement d'un sirop à base d'extrait de
feuille de lierre**

Par

Kherroubi Sara

Encadré par :

M^{eme} LARIBI.H

Promotion 2013/2014

Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes très chers parents, pour leur dévouement et leurs gentillesse qui ont été pour moi un soutien constant tout au long de mes années d'études qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde affection et reconnaissance.

À

Mon très cher frère Abde raouf et ma très chère sœur Ikram

À

Mes grands-pères et ma grand-mère

À

Mes tantes et mes oncles

À

Tous mes cousins et mes cousines

À

Tous mes amis de la promotion

Remerciements

Je rends grâce à notre dieu qui m'a donné le courage, la santé, la volonté et les moyens, afin que je puisse accomplir ce modeste travail.

Je remercie mes chers parents, qui étaient avec moi durant toute la formation et la préparation de ce mémoire.

Je remercie ma promotrice **laaribi hassiba** pour son aide et ces conseils.

Je présente mes remerciements et ma gratitude aux responsables de l'entreprise pharmaceutique Biopharm, de m'avoir reçu et accordé un stage pratique au sein de leur structure qui m'a permis de m'ouvrir sur le monde industriel et professionnel.

Je remercie profondément **Pr djabrouni karima** pharmacienne spécialiste en chimie analytique et responsable du laboratoire central pierre et marie curie, d'avoir accepté de diriger mon mémoire, ces conseils avisés et son aide étaient indispensables à l'aboutissement de mon travail.

Un merci particulier à Mr **Girich** et Mr **Venu** responsables du laboratoire de développement galénique et analytique de Biopharm

Mes sincères remerciements s'étendent à Melle **Ikni khahina** pour ta grande patience, ta bonne humeur, pour tout ce que tu m'a appris au niveau de laboratoire galénique sans oublier Mohamed et Sofiane.

Je remercie tous qui m'ont aidé de près ou de loin pour finir ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

DM : Dispositif Médical.

DPHM : Direction de la Pharmacie et des Médicaments.

EMA : Agence Européenne des Médicaments.

FDA: Food and Drug Administration.

ICH : Conférence International d'Harmonisation.

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA: Principe Actif

PAHO: Pan American Health Organisation.

SanCo : Santé et Consommation.

USP : United States Pharmacopia

UE : Union Européenne.

NB : Remarque

QSP :Quantité suffisante pour

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Classification des antitussifs.....	16
Tableau II. 2 : Propriétés physico-chimiques du conservateur.....	22
Tableau II.3 : Propriétés physico-chimiques d'un édulcorant.....	22
Tableau II. 4 : Propriétés physico-chimiques d'un agent viscosifiant (HEC).....	23
Tableau II. 5 : Propriétés physico-chimiques d'un agent viscosifiant (GX).....	23
Tableau II. 6 : Propriétés physico-chimiques d'un agent tampon.....	24
Tableau II. 7 : Normes des caractères physico- chimiques du produit de référence.....	24
Tableau II.8 :Représentation des matières premières et leur composition.....	27
Tableau II .9 : Solubilité des excipients.....	27
Tableau II.10 : Solubilité du principe actif.....	28
Tableau II.11 : La composition qualitative et quantitative du produit.....	29
Tableau II.12 : La composition qualitative et quantitative du produit.....	30
Tableau II.13 : La composition qualitative et quantitative du produit.....	31
Tableau II. 14 : La composition qualitative et quantitative du produit.....	32
Tableau II.15 : Représentation des paramètres de contrôle	32
Tableau III.16 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini.....	33
Tableau III.17 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini.....	34
Tableau III.18 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini.....	35
Tableau III. 19 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini.....	35
Tableau III.20 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini.....	36
Tableau III. 21 : Résultat des contrôles galéniques et analytiques du produit semi fini...	37

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Représentation des feuilles de lierre.....	11
Figure I. 2 : Schéma de la toux	13
Figure I. 3 : Représentation des étapes du développement galénique.....	17
Figure II.4: Représentation d'un pycnomètre.....	26
Figure II.5 : Représentation d'un viscosimètre.....	26
Figure II.6 : Extrait sec de feuille de lierre.....	28

ملخص

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحضير شراب بديل لشراب "بروسبان" وهو شراب مستخلص من أوراق البلاب المجففة , خلال هذا التحضير أجرينا عدة تجارب لتقييم تأثير كل من عامل اللزوجة , سرعة التحريك و مدة التحريك . لاحظنا عدم التوافق بين العامل النشط و عامل اللزوجة هيدروكسي ايثيل السليلوز و لحل هذا المشكل استبدلنا العامل اللزوجة هيدروكسي ايثيل السليلوز بعامل آخر و هو صمغ زنتان , و بوجود هذا الاخير نلاحظ أن الشراب مستقر و هذا يعني أن هناك توافق بين المكونات

Résumé

Cette étude consiste à préparer un générique du « prospan » c'est un sirop à base d'extrait sec de feuille de lierre.

Au cours de cette préparation des différents essais ont été réalisés pour mettre en valeurs l'influence des paramètres tels que les excipients, l'agent viscosifiant la vitesse d'agitation et la durée d'agitation.

On remarqué une incompatibilité entre l'agent viscosifiant Hydroxyethyl cellulose et le principe actif pour y remédier a ce problème on a utilise un autre agent viscosifiant la gomme xanthane en présence de ce dernier le produit était stable ce qui s'explique la compatibilité entre les excipients.

Abstract

This study is to prepare a generic "PROSPAN" is a syrup made of dry extract of ivy leaf.

During the preparation of the various tests were performed to value the influence of parameters such as excipients, the viscosity agent, the stirring speed and stirring time.

We noticed an inconsistency between the agent Hydroxyethyl cellulose viscosity and the active ingredient to remedy to this problem we used another agent viscosity xanthan gum in the presence of that the product was stable reflecting the compatibility of excipients.

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le contexte industriel actuel impose à de nombreuses entreprises de démontrer que l'ensemble des procédés et des méthodes utilisées dans l'élaboration d'un produit manufacturé conduisent effectivement aux résultats recherchés, l'industrie pharmaceutique n'échappe pas à cette règle.

La transformation de la molécule en médicament est le fruit du travail de multiples acteurs :

- Tout d'abord, galénistes et chercheurs mènent les études nécessaires pour valider les caractéristiques du ou des principes actifs et le bon choix des excipients.
- Ensuite, le galéniste recherche une formulation et une forme pharmaceutique adaptée à l'administration du produit et présentant les meilleures garanties d'activité, de stabilité.
- Puis, en collaboration avec le développement industriel, il faut mettre au point progressivement le procédé, fabriquer les lots pour les essais cliniques optimiser le procédé au cours des changements d'échelle successifs, jusqu'à la production à grande échelle.

Le mémoire porte sur l'étude de développement d'un sirop à base d'extrait de feuille de lierre, et qui consiste à la pré-formulation et la formulation d'un nouveau produit qui est un sirop à base d'extrait de feuille de lierre.

Au cours de ce travail, la première partie sera consacrée à une étude bibliographique.

La deuxième partie de mon mémoire sera consacrée à la mise au point des essais préliminaires et le développement galénique suivi des contrôles.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

PRESENTATION DU TERRAIN DE STAGE ET DU MEDICAMENTS

I.1.PRESENTATION DU TERRAIN DE STAGE:

Biopharm est un laboratoire pharmaceutique Algérien, indépendant, fondé en 1992. Durant deux décennies, Biopharm s'est engagée dans la distribution pharmaceutique et a contribué à la stabilisation du marché Algérien du médicament en offrant une gamme de produit diversifiée. Le laboratoire pharmaceutique BIOPHARM est passé à la production locale depuis 2005.

Biopharm a également créé deux filiales distinctes afin d'assurer un service de proximité aux médecins et aux pharmaciens : *Humann Health Information (HHI)* en 2002 pour assurer l'information médicale auprès des professionnels de la santé, et *Biopure* en 2006 pour la distribution en gros aux pharmacies.

Le laboratoire de recherche et développement de Biopharm est parmi les rares laboratoires de recherche agréés par le ministère de la santé en Algérie, pour la conception de génériques innovants et la transposition à l'échelle industrielle. Véritable usine à l'échelle pilote, le laboratoire de recherche et de développement comprend en plus des trois ateliers pour les formes sèches, liquides et pâteux, un laboratoire de développement galénique où on a effectué notre stage pratique.

I.2. GENERALITES SUR LE MEDICAMENT :

I.2.1. Définition :

Le médicament est une substance ou une association de substances légalement identifiées qui permet de soigner, soulager ou prévenir des maladies humaines ou animales.

Tout médicament préparé à l'avance est mis le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier.

Seuls les médecins et les vétérinaires sont habilités à établir des ordonnances prescrivant des médicaments. [1]

I.2.2. Origine et composition des médicaments :

I. 2.2.1. Origine :

Les différentes origines des médicaments :

- ***Origine végétale*** : la phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public soucieux de traitement naturel. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent.
- ***Origine animale*** : leur emploi est aussi ancien que celui des plantes, on utilise actuellement en thérapeutique des organes, ou tissus humains ou animaux (sang et plasma humain) et des principes actifs obtenus par extraction (des hormones et des enzymes).
- ***Origine minérale*** : certains minéraux qu'ils soient des produits naturels et purifiés ou obtenus par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principe actif ou d'excipients de médicaments (eau, talc, bicarbonate de sodium...).
- ***Origine microbiologique*** : c'est le cas des vaccins obtenus à partir des bactéries ou de virus atténués ou tués, et les antibiotiques découverts fondamentalement dans le traitement des maladies infectieuses.
- ***Origine synthétique*** : la synthèse de molécules complexes nécessite souvent d'importantes études de recherche et mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée. Il est possible dans certains cas de partir de molécules déjà connues, d'origine naturelle ou synthétique, les transformer pour aboutir à de nouvelles molécules (hémi-synthèse).
- ***Origine biotechnologique*** : il s'agit de méthodes de synthèse très élaborées faisant intervenir pour l'essentiel des techniques de génie génétique. [2]

I. 2.2.2. Composition :

Un médicament est composé de deux parties : le contenu (principe actif et excipients) et le contenant (conditionnement).

Le principe actif: est la substance agissante du médicament. C'est lui qui va produire l'effet thérapeutique attendu. Son dosage est réalisé en fonction de la puissance de son action, de son devenir dans l'organisme et du profil du patient.

L'excipient : est le support (ou le véhicule ou adjuvant) du principe actif. Il a un rôle non thérapeutique et inactif :

- ❖ Facilite l'administration, la conservation et la mise en forme.
- ❖ Permet d'exercer l'action thérapeutique dans les meilleures conditions et d'accélérer ou de ralentir la résorption du médicament.
- ❖ Masque le goût et protège contre l'acidité gastrique.

L'une des qualités principales recherchées pour un excipient est non inertie vis –à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

Néanmoins : un adjuvant peut modifier de façon importante l'activité d'un principe actif d'où ; très souvent ; la nécessité de refaire après un changement d'excipient ; des essais cliniques, des études Biodisponibilité, stabilité...etc.

Conditionnement : il existe deux types :

- ***Conditionnement primaire*** : indispensable pour le médicament, ayant un rôle de protection (isole et conserve le médicament) et un rôle fonctionnel (facilite l'utilisation du médicament par le malade).
- ***Conditionnement secondaire*** : permet la manipulation, le transport du médicament ainsi que son identification et information pour le malade (assure la sécurité). [2]

I.2. 3. Médicament générique :

Comme tous les produits et biens industriels, les médicaments sont protégés pendant une durée limitée par un brevet. La durée d'un brevet pour un médicament est de 20 ans à partir du moment où il est enregistré, c'est-à-dire dès le début des phases de développement de la molécule, soit bien avant sa commercialisation effective. À l'expiration de ce brevet, la molécule tombe dans le domaine public et peut être générique. Ainsi, un médicament générique est un médicament identique ou équivalent à celui d'un médicament princeps. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et, en conséquence, la même efficacité. [3]

I.2.4. Etapes de développement du médicament générique :

I.2.4.1. Développement pharmaceutique :

Consiste, à partir d'une molécule généricable sélectionnée, à mettre au point une forme galénique stable (comprimés, gélules, sirop, ...) et bioéquivalente au médicament princeps.

❖ Bioéquivalence :

Elle démontre par des études comparatives dites de biodisponibilité que le passage du principe actif dans l'organisme se fait de la même façon pour le référent et son générique.

La démonstration de la bioéquivalence est obligatoire avant toute mise sur le marché d'un médicament générique.

❖ Contrôle qualité :

Est l'action de vérifier que les caractéristiques du produit sont conformes aux spécifications définies dans le dossier d'enregistrement du médicament.

I.2.4.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Enregistrement d'un dossier contenant des informations sur la Qualité, la Sécurité et l'Efficacités du produit après évaluation par les autorités de santé. [4]

I.2.5. Réglementation des médicaments en Algérie :

Le ministère chargé de la santé par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament et l'administration chargée du contrôle ,dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation ,la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en condition avec le LNCPP :

- ❖ L'évaluation et contrôle des médicaments.
- ❖ L'homologation (DM) et de l'enregistrement (médicaments) ;

Art.10.les dispositions de l'article 175 de la loi n85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

« **Art.175 :** tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement...après avis de la commission d'enregistrement des médicaments » [5].

- ❖ La révision et le renouvellement de la décision d'enregistrement.
- ❖ Suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique avant sa commercialisation).
- ❖ Inspection.

I.2. 6. Les référentiels du médicament :

Un référentiel comporte un ensemble d'éléments formant un système de référence ; il s'inspire des normes et des spécifique d'un domaine. Un référentiel énonce des exigences auxquelles un système doit répondre, pour satisfaire aux exigences des clients ou pour répondre à une certification.

Les référentiels concernant l'industrie pharmaceutique sont de deux types les sources institutionnelles et les bases documentaires.

I.2. 6.1. Sources institutionnelles :

- ❖ **OMS** : institution mondiale, sa mission est d'amener tous les peuples du monde à un niveau de santé le plus élevé possible, elle exerce son rôle par émission de directives approuvées par son comité d'évaluation.
- ❖ **EMA** : institution régionale européenne qui applique les directives de SanCo, elle évalue, coordonne et supervise le développement de nouveaux médicaments de l'UE .

Son autorité s'exerce à travers les agences nationales.

- ❖ **PAHO** : première agence internationale de santé, elle regroupe les pays américains. Il existe aussi des institutions nationales, qui sont des organisations propres pour chaque pays :

- ❖ **ANSM** (France)
- ❖ **FDA** (États-Unis)
- ❖ **MSPRH, DPHM, LNCPP** (Algérie)

I.2.6.2. Bases documentaires :

- ❖ **Pharmacopée** : C'est un recueil officiel des médicaments contribuant à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues, destinées à être utilisées par les professionnels de la santé et, de façon générale, par tous ceux que concerne la qualité du médicament. Il existe plusieurs pharmacopées :
Européenne ; américaine ; britannique, indienne, chinoise...etc.
- ❖ **ICH** : initiative soutenue par les autorités de réglementation pharmaceutique et l'industrie des trois grandes zones économiques du monde, à savoir les USP, l'UE et le Japon, elle fixe des lignes directrices sur les données à fournir en vue de l'AMM de nouvelles entités chimiques et biologiques à l'usage des membres de l'ICH. Ces lignes directrices sont parfois adoptées par d'autres pays pour des raisons d'harmonisation.
- ❖ **Les bonnes pratiques** : les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), les bonnes pratiques cliniques (BPC). [6]

I.3.LE SIROP

I.3.1. Définition :

Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils sont préparés avec une concentration minimale en saccharose de 45% qui leur assure une certaine protection antimicrobienne, le saccharose peut être remplacé par des polyols (sorbitol, glycérol, xylitol) ou des édulcorants (aspartam, saccharine). Des épaississants peuvent alors être ajoutés afin d'obtenir une viscosité proche du sirop de saccharose. Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs, Des aromatisants, des colorants et des antimicrobiens. Grâce à leur gout sucré, Les sirops masquent la saveur désagréable de nombreux principes actifs.

Les sirops ne contenant pas de principe actif peuvent être utilisés comme véhicule de choix pour d'autres préparations pharmaceutiques telles que les potions, les solutions et les élixirs.

Il est classique de distinguer les sirops simples médicamenteux (sirops contenant un seul principe actif) et les sirops composés (sirops contenant plusieurs principes actifs. [7]

I.3. 2. La composition du sirop

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et des substances auxiliaires (colorant, aromatisants, agents antimicrobien)

Le nom et la concentration des édulcorants et des agents antimicrobiens doivent être indiqués sur l'étiquette.

Des additifs divers entrent dans la composition des médicaments, leurs introductions dans sa composition doit être:

- Justifiée quant à leur utilité et leur efficacité.
- Etre contrôlable dans le produit fini.
- Etre indiquée sur l'étiquetage.
- Etre d'une innocuité démontrée.

Les antioxydants: il faut prouver que le recours aux antioxydants ne peut être évité, même en améliorant les conditions de fabrication exemple: en opérant sous gaz inerte, en conservant le produit à l'abri de la lumière.

Il est important de contrôler que l'antioxydant ajouté remplit son rôle protecteur pendant la durée de vie prévue pour le médicament.

Conservateurs antimicrobien : les conservateurs sont ajoutés dans le cas des préparations qui n'ont pas elle-même des propriétés antimicrobiennes suffisantes pour se protéger de la prolifération de microorganismes.

Les colorants : un certain nombre de colorant utilisables font l'objet d'une monographie dans la pharmacopée.

Aromatisants : les aromes sont, dans le domaine pharmaceutique des substances destinés à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou améliorer la saveur ou l'odeur. [7]

I.3.3. Avantages et inconvénients de la forme pharmaceutique du sirop :

I.3.3.1. Avantages :

- ❖ Simples et faciles à avaler
- ❖ Convient particulièrement aux enfants et aux personnes adultes ayant du mal à avaler
- ❖ Une fragmentation possible des doses permet une adaptation plus facile de la posologie
- ❖ L'action thérapeutique des formes liquides est très rapide comparée aux formes solides puisque le problème de délitement ne se pose pas

I.3.3.2. Inconvénients :

- ❖ Les solutions sont des préparations nécessitant un conditionnement encombrant souvent fragile et lourd.
- ❖ Les principes actifs en solution sont plus susceptibles de se dégrader chimiquement (hydrolyse) que lorsqu'ils sont sous une forme solide.
- ❖ Certaines préparations liquides nécessitent une conservation à basse température telle que les suspensions d'antibiotique ou la conservation se fait dans un réfrigérateur et pour une durée limitée allant jusqu'à 10 jours après leur reconstitution.
- ❖ Les conservateurs sont souvent utilisés pour éviter la prolifération des microorganismes. [8]

I.4. LE LIERRE :

Le lierre grimpant est l'une des plantes les plus communes en phytothérapie, il est utilisé pour dégager les voies respiratoires et apaiser la toux. Son usage se fait essentiellement sous forme d'extraits, car la plante entière possède des propriétés allergisantes qui en limitent l'usage.

I.4.1. Description botanique :

Le lierre commun est bien une plante grimpante et non un parasite. C'est une plante épiphyte, c'est à dire qu'elle se sert d'un arbre uniquement comme support. Cette liane peut atteindre 30 mètres.

Contrairement à une idée reçue, il n'étouffe pas l'arbre sur lequel il pousse, car ses organes restent sous la canopée et son cycle végétatif est décalé par rapport à celui des arbres (floraison en automne). Au contraire, le lierre protège des intempéries et des coups de dents des rongeurs et exerce sur l'arbre, ses propriétés antibactérienne et antifongique. Des études ont montré que les tiges de Lierre grimpant étaient actives sur le *Ceratocystis ulmi*, le champignon responsable de la graphiose de l'Orme.

Les feuilles du lierre sont alternes, à limbe assez coriace, vert foncé ou légèrement blanchie sur les contours du limbe. Ces feuilles sont persistantes et tombent au cours de leur sixième année. Les feuilles du lierre commun présentent deux formes différentes selon leur fonction, on parle de dimorphisme foliaire ou d'hétérophyllie (qui produisent des feuilles d'au moins deux types différents).

Les rameaux sont grimpants et partiellement ornés de poils étoilés grisâtres à 5-6 rayons. Ils portent au milieu des entrenœuds des crampons parfois difficiles à enlever à mains nues, qui sont des racines transformées émettant de nombreux poils ventouses qui s'accrochent à un support (mur, arbre, arbuste, etc.). Ces racines modifiées n'ont aucune fonction absorbante, le lierre se nourrit uniquement avec son système racinaire souterrain. Ses fleurs sont jaunes verdâtres en ombelles terminales, globuleuses à nombreux rayons pubescents. La floraison s'effectue de septembre à octobre. Les fleurs du lierre sont hermaphrodites (elles possèdent à la fois des organes mâles et femelles).

Ses fruits du lierre commun sont des baies globuleuses noires bleuâtres, cerclées vers leur sommet, d'un diamètre de 8 mm. Ils arrivent à maturité de mars à mai. Les fruits du lierre sont très toxiques pour l'homme en consommation excessive. [9]



Figure I. 1: Représentation des feuilles de lierre

I.4.2 .Composition :

Le lierre se compose de plusieurs substances:

- Saponosides triterpéniques (2,5 à 6 %), tels que: l'hédérine et l'alpha-hédérine.
- Hétérosides de flavones: rutoside
- Dérivés polyacétyléniques (falcarinone, falcarinol,...)
- stérols
- scopoloside
- acide chlorogénique
- acide caféique (intermédiaire clé dans la biosynthèse de la lignine)
- Huile essentielle (germacrène D, limonène, sabinène,...) [9]

I.4.3. Propriétés et vertus:

Parmi les propriétés du lierre, en phytothérapie le lierre est utilisé pour dégager les voies respiratoires et apaiser la toux vu ces propriétés :

- Expectorant
- Antispasmodique bronchique
- Propriétés antiparasitaires (douve, amibe, trichomonas)
- Antifongique, antibactérien (hédérasaponines et dérivés polyacétyléniques)
- Sédatif (par le falcarinol)
- Les saponosides sont lipolytiques (action sur la cellulite)
- Les flavonoïdes diminuent la perméabilité capillaire

L'hédérine et l'alpha-hédérine ont comme propriété d'être efficace contre la cellulite. [10]

I.4.4. Utilisation thérapeutique:

Dans une vaste étude de pharmacovigilance sur près de 10000 personnes, 95% des participants ont vu leurs symptômes respiratoire s'améliorer ou disparaître suite à un traitement par de l'extrait de lierre, donc le lierre sert à :

- Traiter les inflammations des bronches
- Traiter l'inflammation des voies respiratoires, surtout les symptômes de la bronchite chronique
- Soulager la toux, y compris en cas de coqueluche [9,10]

I.4.5. Pharmacologie:

- Les saponosides (hédéracoside C) aux propriétés expectorantes, antispasmodiques et qui favoriseraient, en outre, l'élimination du mucus bronchique.
- Les hédéracosides possèdent aussi des propriétés antifongiques, antibactériennes et antiparasitaires.
- La drogue contient par ailleurs d'autres composés comme le falcarinol qui présente des activités antimycosiques, antimicrobiennes, analgésiques [10]

I.5. LA TOUX

I.5.1. Définition :

La toux est un symptôme, un réflexe naturel de l'organisme destiné à expulser ce qui peut obstruer les voies respiratoires.

C'est une contraction spasmodique soudaine et répétitive de la cage thoracique dont résulte une expulsion d'air violente des poumons. Elle permet l'expulsion des sécrétions bronchiques et doit de ce fait être respectée. [11]

I.5.2. Types de toux :

On distingue principalement 4 sortes de toux, les symptômes et les origines sont différentes pour chaque toux :

a. Toux sèche :(Aussi appelé toux irritative ou encore toux non productive).

Il s'agit d'une toux comme son nom l'indique sèche qui ne produit et n'évacue pas de mucus

b. Toux grasse :(ou toux productive)

La toux grasse est une toux productive entraînant des expectorations, cette toux doit être absolument respectée car elle a pour but d'éliminer les sécrétions qui encombrent les voies respiratoires.

c. Toux chronique

Comme son nom l'indique, c'est-à-dire qu'elle persiste pendant plus de 2 mois et est toujours le système d'une maladie sous-jacente.

d. Toux médicamenteuse :

Cette toux dure le temps de la prise des médicaments [12].



Figure I.2 : schéma de la toux

I.5.3. Médicaments contre la toux :

Selon le type de toux (sèche, grasse) des médicaments différents seront utilisés :

- **Contre la toux sèche les médicaments utilisés sont :**

- Dextrométhorphan: en vente sous forme de comprimés, de gouttes ou de sirop
- Codéine : en vente sous forme de comprimés, de gouttes, de sirop.
- Noscapine: en vente sous forme de gouttes, sirop, suppositoire.
- Des antihistaminique H1 (antiallergiques), en vente sous forme de sirop contre la toux : à base d'oxoméazine, par exemple dans toplexil.

- **Contre la toux grasse les médicaments utilisés sont :**

Pour rappel (sauf avis médical contraire) ne pas utilisez des antitussifs comme la codéine ou le dextrométhorphan en cas de toux grasse ou productive. Car dans ce type de toux il est important de faire sortir le mucus pour faire « mûrir » la toux. Les antitussifs ayant tendance à bloquer ce processus.

On utilise contre la toux grasse principalement des expectorants et /ou fluidifiants

- Les expectorants sont soit salins (ammonii chloridum...) ou à base d'extraits de plantes.
- Les fluidifiants (diminuent la viscosité du mucus)

À base de N-acétylcystéine, sous forme de comprimés, comprimés effervescent.

A base de carbocystéine, sous forme de sirop, gouttes, spray.

Médicament à base de plantes, sous forme de bonbons, de sirop,...bourgeon de sapin, lierre, racine de guimauve pour soigner la toux de façon naturelle.

- **Contre la toux chronique :**

La thérapie consiste à calmer la toux selon qu'il s'agisse d'une toux sèche ou grasse, dans tous les cas prière de consulter un médecin car cette toux cache ou peut cacher en générale une maladie sous-jacente, il faudra donc plutôt soigner la cause de cette maladie.

- **Contre les toux médicamenteuses :**

Parlez à votre médecin pour changer de traitement ou trouve une autre solution [12]

I.6. LES MEDICAMENTS ANTITUSSIFS

I.6.1. Définition :

Traitement symptomatique à utiliser seulement lorsque la cause de la toux a été préalablement établie.

Ils seront utilisés pour traiter les toux qualifiées de sèches (non productive) alors que pour une toux dite grasse on utilisera plutôt des expectorants bronchiques.

- Les toux sèches sont traitées par des supprimeurs de la toux (antitussifs) qui suppriment le besoin urgent de tousser.
- Les toux productives ou toux grasses (toux associées à des expectorations) sont traitées avec des expectorants, médicament visant à produire et expulser le mucus de la trachée. [11]

I.6.2. Composition des antitussifs :

On utilise plutôt, pour classer les antitussifs, leur composition pharmacologique, à savoir : les antitussifs opiacés, les antitussifs antihistaminiques, les antitussifs non opiacés et non antihistaminiques et les autres antitussifs.

Dans les antitussifs opiacés, on trouve le dextromorphone, la codéine, la pholcodine et la codéthyline.

Dans les antitussifs antihistaminiques, on trouve l'alimémazine, l'oxomémazine, la chlorphénamine, le piméthixène et la prométhazine.

Dans les antitussifs non opiacés non antihistaminiques, on range le clobutinol retiré du marché en 2007, l'oxéladine, l'epranizone, le clobutinol et la pentoxyvérine.

Enfin, les autres antitussifs regroupent l'hélicidine, le fenspiride et la clopérasatine.

Le tableau suivant classe les produits commerciaux en fonction de leur composition [13]

Tableau I.1 : Classification des antitussifs

Principe actif	Nom commercial
Antitussifs opiacés	
Dextrométhorphane	TUSSIDANE, VICKS TOUX SECHE.
Codéine	EUPHON, NEO-CODION, TUSSIPAX
Pholcodine	BIOCALYPTOL
Codéthylène	TUSSIPAX
Nascapine	TUSSIEDAL
Antitussifs antihistaminiques	
Alimémazine	THERALENE
Oxoméazine	TOPLEXIL
Chlorphenamine	HEXAPNEUMINE, HUMEX, RHUME
Piméthixène	CLAMIXENE
Antitussifs non opiacés non antihistaminique	
Oxeladine	PAXELADINE
Clobutinol	SILOMAT
epranizone	MUCITUX
pentoxyverine	CODOTUSSYL
Autres antitussifs	
Fenspiride	PNEUMOREL
Cloperastine	LYSOTOSYL

I.7. DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Il est généralement entrepris en parallèle au développement galénique et analytique. Il comporte :

I.7.1. Le développement galénique :

C'est la transformation de la molécule en médicament.

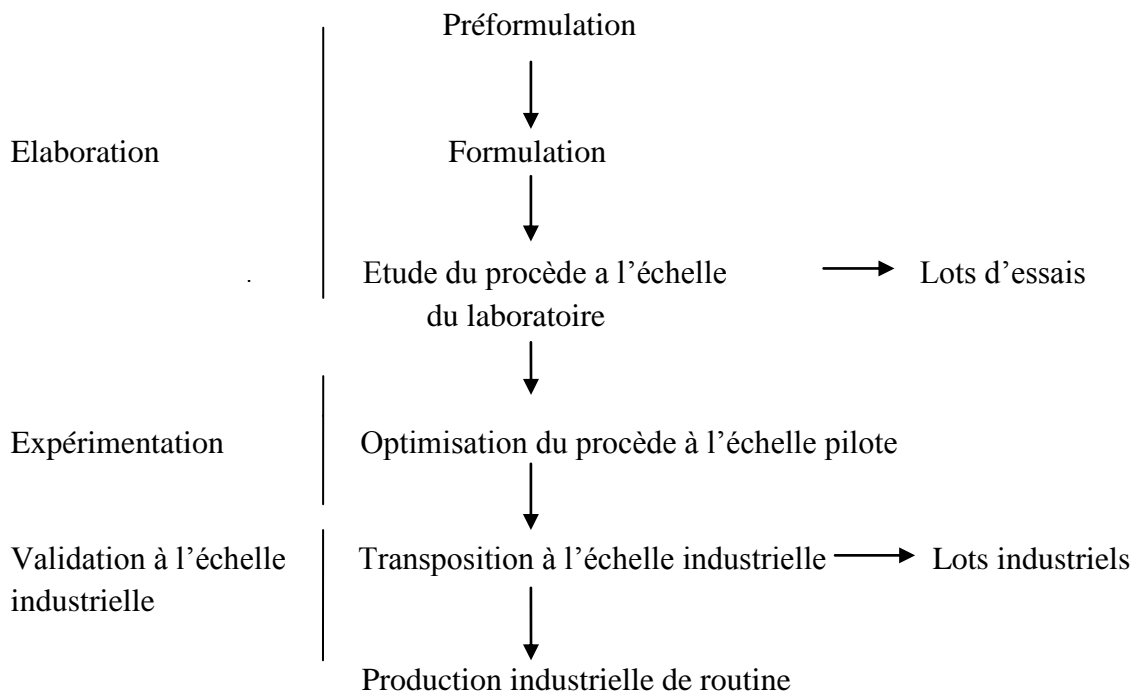


Figure I.3: Représentation des étapes du développement galénique

I.7.1.1. Pré formulation :

La préformulation consiste à recueillir l'ensemble des caractéristiques physiques et physicochimique du principe actif qui doit être formulé et de son environnement.

❖ **Connaissance du PA :**

Le PA est une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études.

Avant d'aborder une formule il faut s'efforcer de connaître les propriétés du PA.

Les propriétés physiques : C'est la connaissance de la solubilité dans l'eau celle à orienter le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité.

Les propriétés chimiques : C'est l'étude de la stabilité : il faut savoir comment le PA résiste aux variations de la température, l'humidité, et l'influence de l'aire et de la lumière.

Devenir dans l'organisme :

- Des études pharmacocinétiques nous informent sur la répartition du PA et ces biotransformations dans l'organisme puis sur son élimination.
- Des études de biodisponibilité : c'est-à-dire comment le PA peut pénétrer dans l'organisme.

❖ **Connaissance de l'environnement du PA :**

Excipients

Etude des excipients en vue d'une présélection pour :

- Correction de défaut
- Stabilisation
- Solubilisation

On réalise pour tout excipient :

Des études de compatibilité PA/ excipient et des mélanges excipient /excipient [14]

I.7.1.2. Formulation :

L'objectif :

L'objectif est de présenter le principe actif, en fonction de la voie d'administration choisie, en lui associant des excipients dans une formule simple, souple.

Cette formule prend naissance à partir des études de préformulation et aux essais galénique réalisés.

❖ **Choix du principe actif :**

Choisir la forme la plus stable et la plus soluble parmi :

- Les différentes formes cristallines
- Les différents sels existants

❖ **Choix de la voie administration :**

Se fait en fonction de la biodisponibilité du PA dans l'organisme.

La biodisponibilité rend compte cinétiquement et quantitativement de la façon dont le principe actif atteint la circulation générale. L'étude de la biodisponibilité est réalisée au cours des essais préclinique et clinique

❖ **Choix de la forme pharmaceutique :**

Il découle de la voie d'administration retenu et dépend de :

- Propriétés physico-chimiques du PA (stabilité, solubilité)
- Biodisponibilité du PA
- Acceptabilité du patient

❖ **Choix des excipients :**

Ils sont choisis en fonction de leur fonctionnalité dans la formule.

Ainsi pour un comprimé on choisira : un liant, un diluant, lubrifiant,

Pour une forme liquide orale : un solubilisant, édulcorant, conservateur, arôme

❖ **Choix de conditionnement :**

Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera en contact direct du médicament, le choix de ce dernier se fait en fonction de l'inertie, de la protection du PA, et de l'effet marketing.

Quant aux textes imprimés ils doivent être conçus pour éviter toute confusion, et pour une meilleure utilisation du médicament pour le malade.

❖ **Choix du procédé de fabrication :**

Ce choix est dicté par :

- La forme pharmaceutique choisie
- Les propriétés du principe actif (sensibilité à l'humidité ou à la chaleur du séchage)

❖ **Choix de la formule quantitative :**

Seuls les essais galéniques permettent de fixer la formule quantitative du produit.

I.7.1.3. Optimisation de la formule et la validation :

Les formules et process ainsi choisis sont optimisés en vue de permettre :

-La meilleure performance de la forme

-Le meilleur rendement, souplesse

-La meilleure stabilité

La formule et le process optimisés sont ensuite validés

-Validation de la reproductibilité

-Validation de la robustesse

I.7.1.4. Transposition d'échelle :

C'est la fabrication à une échelle plus grand avec conservation de la qualité, la sécurité et de l'efficacité du produit.

❖ La transposition à l'échelle pilote :

Elle permet de prévoir le passage des lots essais aux lots industriels. Cette phase permet d'effectuer rapidement les validations et maîtriser les risques liés au passage à l'échelle industrielle

❖ La transposition à l'échelle industrielle et la validation du procédé de fabrication :

Le procédé de fabrication doit être optimisé de nouveau, c.-à-d. que tous les paramètres doivent être fixés puis validés à l'échelle industrielle sur le site de production future. Ceci permettra la fabrication des lots industriels (lots commerciaux). [9.15]

I.7.2. Le développement analytique :

Le contrôle physico chimique consiste en une série de tests et de techniques d'analyses (caractères organoleptiques, propriétés physico chimiques, identification, dosage, etc.) pratiquées suivant les directives des pharmacopées de différents pays aussi, selon les bonnes pratiques de fabrication et les bonnes pratiques de laboratoire ainsi que les normes de standardisation internationales ; et ceci de façon concomitante avec le déroulement de la chaîne de production. Le contrôle se fait sur :

- La matière première : après la réception et le stockage dans les magasins et avant d'être débloquée pour la production.
- En cours de production (in process) : sur le produit semi fini.
- Le produit fini : avant d'être autorisé à la commercialisation. [14]

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

II. INTRODUCTION

Durant mon stage pratique, tout le travail est basé sur le développement de la forme médicamenteuse d'un sirop à base de poudre d'extrait sec de feuilles de lierre.

Le développement de ce produit « sirop antitussif » est effectué au niveau du laboratoire de recherche et de développement à Biopharm Industrie, cette partie pratique se fait en trois étapes :

1^{ère} étape : Etapes préliminaires

2^{ème} étape : Préformulation et la formulation du produit à petite échelle

3^{ème} étape : Les contrôles galéniques et analytiques sur le produit semi fini.

II.1. ETAPE 1 : ETAPES PRELIMINAIRES

II.1.1. Matériel :

II.1.1.1. Matériel du laboratoire

Le matériel utilisé au niveau du laboratoire est comme suit :

- Agitateur magnétique
- Agitateur à hélice
- Balance
- PH mètre
- Viscosimètre (BROOKFIELD)
- Pycnomètre
- Béchers
- Seaux en inox
- Barreaux magnétiques
- Spatules

II.1.1.2. Matières premières :

Les matières premières utilisées sont :

- **Principe actif** : Extrait sec de feuilles de lierre.
- **Excipients** : interne à Biopharm (un conservateur /un édulcorant/un agent tampon/un agent viscosifiant (HEC - XG).

Les propriétés physico-chimiques des excipients doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée européenne en vigueur et le handbook of excipients [16 ,17]

Tableau II.2 : Propriétés physicochimiques du conservateur

PROPRIETES	SPECIFICATIONS
Caractère	Poudre ou granulé, blanc ou sensiblement blanc
Solubilité	Très soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol
Point de fusion	270 C°
Perte à la dessiccation	Maximum 1,0 %
Les métaux lourds	Maximum 10 ppm

Tableau II.3 : Propriétés physicochimiques de l'édulcorant

PROPRIETES	SPESIFICATIONS
Caractère	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Solubilité	Très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol.
Conductivité	Maximum 20 $\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$
Sucres réducteurs	Maximum 0.2 %
Point de fusion	95C°

Tableau II. 4 : Propriétés physicochimiques de l'agent viscosifiant (HEC)

PROPRIETES	SPESIFICATION
Caractère	Poudre granulés, blanc, blanc-jaune ou blanc gris
Solubilité	Soluble dans l'eau chaude et dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol.
Viscosité	75 mPas à 140 mPas
pH	5.5 -8.5
Perte à la dessiccation	Maximum 10 ppm
Cendre sulfuriques	Maximum 4.0 %
Métaux lourds	Maximum 20 ppm

Tableau II.5 : Propriétés physicochimique de l'agent viscosifiant (XG)

PROPRIETES	SPESIFICATION
Caractère	Poudre blanche ou blanc jaune à écoulement fluide.
Solubilité	Soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse, pratiquement insoluble dans les solvants organiques
pH	6 – 8
Viscosité	Minimum 600 mPa.s
Perte à la dessiccation	Maximum 15.ppm
Cendre totales	6.5 à 16 %

Tableau II. 6: Propriétés physicochimique de l'agent tampon

PROPRIETES	SPESIFICATION
Caractère	Poudre cristalline, blanche, ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol.
Pka	6.40
Point de fusion	153 C°
Cendres sulfuriques	Maximum 0.1 %
Métaux lourds	Maximum 10 ppm

II.1.1. 3. Produit de référence :

Il s'agit du sirop qui contient comme principe actif

« **PROSPAN® 0.7g / 100ml** » **extrait sec de feuilles de lierre**

Est un médicament de phytothérapie à base de plantes qui présente sous forme de sirop, il contient des extraits sec de feuilles de lierre qui possèdent des vertus antitussives (qui luttent contre la toux).

II.1.1.4. Les caractères physico- chimiques du produit de référence :

Ces valeurs sont obtenues au niveau de laboratoire Biopharm

Tableau II. 7: Normes des caractères physico- chimiques du produit de référence

Paramètres	Normes des caractères physico- chimiques du produit de référence
pH	4.60- 4.80
Densité	1.13
Aspect	un liquide clair de couleur marron à marron clair
Viscosité	200 - 400 mPas
Volume de remplissage	100 ml
Conditionnement	dans un flacon sombre et un bouchon

II.1.2. Méthodes :

II.1.2.1. Les contrôles physico-chimiques :

a). Détermination du pH :

La détermination du pH est réalisé par un pH-mètre de marque METTLER TOLEDO les résultats obtenus des différentes mesures et dans la partie résultats et discussions.

Principe :

b). Détermination de la densité :

b.1.Principe :

La densité d'une substance est le rapport entre la masse d'un certain volume à 20 C° de température et la masse d'un volume égale d'eau à la même température.

La mesure de la densité se fait à l'aide d'un pycnomètre.

b.2.Mode opératoire :

- Peser le pycnomètre vide
- Pour déterminer le volume exact du pycnomètre, on le remplit avec de l'eau distillée puis on mesure de poids du système (pycnomètre + eau).Le volume d'eau, V, est déduit par la connaissance de la densité de l'eau ($\rho=1\text{g/cm}^3$ à 20C°)
- On pèse le pycnomètre rempli par le produit à analyse

$$d = (M2 - M0) / (M1 - M0)$$

d : la densité du produit.

M0 : le poids du pycnomètre vide.

M1 : le poids du pycnomètre rempli par l'eau distillée.

M2 : le poids du pycnomètre rempli par le produit.



Figure II.4 : Représentation d'un pycnomètre

c). Détermination de la viscosité :

Principe :

Le principe de mesure de la viscosité retenu par Brookfield est d'appliquer une force de mouvement à un produit en mettant en rotation à vitesse fixe, un mobile de taille fixe.

La résistance du produit au mouvement de rotation du mobile est enregistrée à l'aide d'un ressort spirale interne puis convertie en unité viscosimétrique



Figure II. 5: Représentation d'un viscosimètre (BROOKFIELD)

II.2. ETAPE 2 : PRE FORMULATION ET FORMULATION

La représentation de la composition de toutes les matières premières utilisées sont présentées sous formes de tableaux données ci-dessous.

Tableau II. 8 : Représentation des matières premières et leur composition

Matières premières	Composition
Principe actif 1	Extrait sec de feuille de lierre
Excipient 2	Un conservateur
Excipient 3	Un agent tampon
Excipient 4	Un agent viscosifiant (HEC)
Excipient 5	Un arôme
Excipient 6	Un édulcorant
Excipient 7	Eau purifiée

II.2.1 La solubilité des excipients et du principe actif :

-Le premier essai consiste à faire la solubilité de chaque excipient et du PA dans l'eau purifiée.

Tableau II.9 : solubilité des excipients

Composants	Matériels	Température	Vitesse
Conservateur	Agitateur magnétique +barreau +bécher	Ambiante	Modérée
Agent tampon			
Agent viscosifiant (HEC)			

Tableau II. 10 : la solubilité du principe actif

Composants	Matériels	Température	Vitesse
Extrait sec de feuilles de lierre	Agitateur magnétique +barreau+bécher	Ambiante	Modérée



Figure II. 6: Extrait sec de feuilles de lierre.

II.2.2. Mesure du pH :

Le pH adéquat qui permet l'efficacité du conservateur, selon le handbook of excipients le conservateur ne sera pas efficace à $\text{pH} > 6$, pour cela il faut préparer un mélange dont le $\text{pH} < 6$ [17].

Selon le handbook of excipients:

pH de l'agent tampon = 2.2

pH de l'agent viscosifiant (HEC) = entre 5.5 – 8.5

pH de l'édulcorant = 4.0 -7.0

Essais N°1 :

1) L'objectif :

Est la Formulation pour obtenir le produit semi fini.

2) La formule :

Tableau II. 11 : La composition qualitative et quantitative du produit

N°	Composition	Quantité (0.7g/ 100 ml)	Quantité centésimale(%)	Quantité pour 1000ml
1	Extrait sec de feuille de lierre	0.7g	0.7 %	7gr
2	Conservateur	0.134 g	0.134 %	1.34gr
3	Agent tampon	0.05g	0.05 %	0.5 gr
4	Agent viscosifiant (HEC)	0.15g	0.15 %	1.5 gr
5	Aromatisant	0.3g	0.3 %	3 gr
6	Edulcorant	55g	55 %	550gr
7	Eau purifiée	Qsp	Qsp	Qsp

❖ Procédé de fabrication

On commence par chauffer l'eau purifiée à une température $>80\text{ C}^\circ$, puis on attend son refroidissement à une température $<30\text{ C}^\circ$ à ce moment on incorpore le conservateur dans une quantité d'eau tout en agitant à une vitesse de 490 tr/min afin d'obtenir une dissolution complète.

En maintenant la même vitesse d'agitation 490 tr/min, on ajoute l'agent tampon jusqu'à la dissolution complète, puis l'agent viscosifiant on verse le tout dans l'eau purifiée restante, on ajoute l'extrait sec de feuille de lierre jusqu'à la dissolution complète, en dernier on ajoute l'édulcorant et l'arome, on t faire la qsp 1000 ml.

ESSAI 2 :

1) L'objectif :

Est l'Optimisation de la viscosité du HEC

La première optimisation a servi à améliorer la viscosité

2) La formule :

Tableau II.12 : La composition qualitative et quantitative du produit

N°	Composition	Quantité (0.7g/100 ml)	Quantité centésimale(%)	Quantité pour 1000ml
1	Extrait sec de feuille de lierre	0.7g	0.7 %	7gr
2	Conservateur	0.134g	0.134 %	1.34gr
3	Agent tampon	0.05g	0.05 %	0.5 gr
4	HEC	1.3g	1.3 %	13 gr
5	Arômatisant	0.3g	0.3 %	3 gr
6	Edulcorant	55	55 %	550gr
7	Eau purifiée	Qsp	Qsp	Qsp

ESSAI 3

1) L'objectif :

Est l'optimisation de la quantité du HEC

Deuxième optimisation a servi à déterminer la quantité nécessaire de HEC pour améliorer la viscosité.

2) La formule :

Tableau II .13 : La composition qualitative et quantitative du produit

N°	Composition	Quantité (0.7g/100 ml)	Quantité centésimale(%)	Quantité pour 1000ml
1	Extrait sec de feuille de lierre	0.7g	0.7 %	7gr
2	Conservateur	0.134g	0.134 %	1.34gr
3	Agent tampon	0.05g	0.05 %	0.5 gr
4	HEC	1.15g	1.15 %	11.5 gr
5	Aromatisant	0.3g	0.3 %	3 gr
6	Edulcorant	55g	55 %	550gr
7	Eau purifiée	Qsp	Qsp	Qsp

Après des recherches bibliographiques il a été retenu qu'il ya une incompatibilité au niveau du sirop entre le HEC et le PA, on parle donc d'une dégradation du produit semi fini, pour y remédier à ce problème on a utilisé le GX au lieu du HEC

NB : le réactif nécessaire pour contrôler cette matière XG est très couteux c'est pour cela qu'il n'a pas été utilisé des le début

ESSAI 4

L'objectif :

Etant donné que le premier viscosifiant était incompatible avec le PA, donc il était nécessaire de le changer avec un autre viscosifiant XG.dont la formule est la suivante :

Tableau II.14 : La composition qualitative et quantitative du produit

N°	Composition	Quantité (0.7g/100 ml)	Quantité centésimale(%)	Quantité pour 1000ml
1	Extrait sec de feuille de lierre	0.7g	0.7 %	7gr
2	Conservateur	0.134g	0.134 %	1.34gr
3	Agent tampon	0.05g	0.05 %	0.5 gr
4	Gomme xanthan	0.15g	0.15 %	1.50gr
5	Aromatisant	0.3g	0.3 %	3 gr
6	Edulcorant	55g	55 %	550gr
7	Eau purifiée	Qsp	Qsp	Qsp

II.3. ETAPE 3 : LES CONTROLES GALENIQUES ET ANALYTIQUE DU PRODUIT SEMI FINI

Représentation des paramètres de contrôle sont illustrés sous forme de tableau donnée ci-dessous.

Tableau II.15 : Représentation des paramètres de contrôle

Paramètres de contrôle	Normes
Aspect	Sirop homogène de couleur marron à marron clair
pH	4.60 – 4.80
Densité	1.13
Viscosité	200 – 400 (mPas)
Dosage du PA par HPLC	0.63 – 0.77 (g/100ml)
Dosage de conservateur	0.107 -0.161 (g/100 ml)

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSION

III. RESULTATS EXPERIMENTAUX

III.1. La solubilité des excipients

D'après le tableau II.9 concernant le paramètre de la solubilité, on remarque que tous les excipients sont totalement solubles dans l'eau purifiée.

- Conservateur totalement soluble
- Agent tampon totalement soluble
- Agent viscosifiant (HEC) totalement soluble

III.2. La solubilité du principe actif

D'après le tableau II.10 concernant le paramètre de la solubilité du principe actif on a constaté qu'il est soluble, mais après 6 h de repos on'a remarquer la présence des particules qui sont insolubles.

III.3. Les résultats des différents essais

ESSAI 1

1.1 Contrôle du produit semi fini : (HEC)

Représentation des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini sont présentés sous forme de tableau donnée ci-dessous.

Tableau III.16 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini

Paramètres de contrôle	Résultats	Matériels
Aspect	Liquide clair	Visuel
Couleur	Marron	Visuel
pH	4.74	pH mètre
Densité	1.13	Pycnomètre
Viscosité	50 mPas	Viscosimètre

D'après le tableau III.16 les résultats obtenus concernant le paramètre de la viscosité est de 50 mPas .Cette valeur est très faible par rapport au produit de référence, car la quantité de l'agent viscosifiant (HEC) n'était pas suffisante, pour ce la, un autre essai est nécessaire

ESSAI 2

2.1. Contrôles physico-chimiques du produit semi fini :

Représentation des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini sont présentés sous forme de tableau donnée ci-dessous.

Tableau III.17: Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques de produit semi fini

Paramètre de contrôle	Résultats	Matériels
Aspect	Liquide clair	Visuel
Couleur	Marron	Visuel
pH	4.70	pH mètre
Densité	1.13	Pycnomètre
Viscosité	600 mPas	Viscosimètre

D'après le tableau III.17 les résultats obtenus ont montré que le produit très visqueux par rapport au produit de référence. (200 – 400 mPas) d'après unité Biopharm

ESSAI 3

3.1. Observation

L'essai 3 s'est avéré concluant et donc conforme, dans ce cas on peut procéder à d'autres étapes notamment :

- Les contrôles analytiques (dosage quantitatif du principe actif, conservateur / et Identification)
- le contrôle microbiologique
- Les essais de stabilité qui doivent être effectués pour le produit en développement c.-à-d. Essai 3 et pour le produit de référence (stabilité accélérée pendant 3 mois « 40°C/75% »)
- Si toutes ces étapes sont concluantes, le passage à l'échelle industrielle est possible.

3.2. Contrôles physico-chimiques de produit semi fini :

Représentation des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini sont présentés sous forme de tableau donnée ci-dessous.

Tableau III.18 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques de produit semi fini

Paramètre de contrôle	Résultats	Méthodes utilisées
Aspect	Liquide clair	Visuel
Couleur	Marron	Visuel
pH	4.67	pH mètre
Densité	1.13	Pycnomètre
Viscosité	290 mPas	Viscosimètre

- D'après Les contrôles analytiques sont conformes.

- En ce qui concerne l'étude de la stabilité un problème a surgi ; après 01 mois de stabilité il a été constaté une dégradation du produit et l'apparition d'une masse visqueuse comme des nuages par contre le produit de référence était stable.

Pour ce la des contrôles physico-chimiques et organoleptiques supplémentaire ont été réalisés.

Tableau III.19 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques de produit semi fini

Paramètre de contrôle	Résultats	Méthodes utilisées
Aspect	Présence des nuages	Visuel
Couleur	Marron	Visuel
pH	4.67	pH mètre
Densité	1.13	Pycnomètre
Viscosité	290 mPas	Viscosimètre

ESSAI 4 :

4.1. Contrôles physico-chimiques du produit semi fini :

Représentation des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini sont présentés sous forme de tableau donnée ci-dessous.

Après changement hydroxyéthylcellulose (HEC) par gomme xanthane (GX)

Tableau III.20 : Résultat des contrôles physico-chimiques et organoleptiques du produit semi fini

Paramètre de contrôle	Résultats	Méthodes utilisées
Aspect	Liquide clair	Visuel
Couleur	Marron	Visuel
pH	4.69	pH mètre
Densité	1.13	Pycnomètre
Viscosité	285 mPas	Viscosimètre

4.2. Observation :

D'après le tableau III.20 les résultats obtenus sont conformes à la valeur désirée.

4.3. Etude de la stabilité :

Selon l'ICH « On entend par la stabilité d'un médicament son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques, biopharmaceutiques dans la limites spécifiques, pendant toute sa durée de validité ».

Pour la nouvelle formulation l'essai de la stabilité accélérée (40C° et 75 %) a été effectuée, les résultats montrent que cette formule est stable pendant 3 mois.

- Après un mois : produit est stable
- Après deux mois : produit est stable
- Après trois mois : produit est stable

L'étude de stabilité à long terme est en cours au niveau de l'unité, afin de valider le produit fini

III.4. Résultat des contrôles galéniques analytiques du produit semi fini :

Représentation des contrôles galéniques et analytiques du produit semi fini sont présentés sous forme de tableau donnée ci-dessous.

Tableau III.21 : Résultat des contrôles galéniques et analytiques du produit semi fini :

Paramètres de contrôle	Normes	Résultats
Aspect	Sirop homogène de couleur marron à marron clair	Sirop homogène de couleur marron à marron clair
pH	4.60 – 4.80	4.69
Densité	1.13	1.13
Viscosité	200 – 400 (mPas)	285 (mPas)
Dosage du PA par HPLC	0.63 – 0.77 (g/100ml)	0.69 (g/100ml)
Dosage de Conservateur	0.107 g-0.161 (g/100 ml)	0.132(g /100ml)

D'après le tableau III.21 les résultats montrent que notre sirop est homogène de couleur marron à marron clair pH ,la densité , la viscosité , le dosage du PA et du conservateur sont conformes à les normes

Conclusion :

Le changement de l'excipient HEC par XG va permettre d'arriver à établir la formulation galénique du sirop à base d'extrait de feuille de lierre , en effet après trois mois de stabilité accélérée, les tests physico-chimiques et les contrôles analytiques étaient concluants, ce qui va permettre de faire les trois lots de validation à l'échelle industrielle afin d'enregistrer le produit en question au niveau des autorités compétentes .

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les différents essais réalisés ont mis en valeur l'influence des paramètres à savoir;

Le bon choix des excipients, la vitesse d'agitation, la durée d'agitation, et leurs interactions. Ainsi, nous avons constaté que :

- En présence de l'agent viscosifiant XG, le produit était stable à long terme, ceci s'explique par une compatibilité entre les excipients.

- La vitesse d'agitation est un facteur clé, de plus, une vitesse d'agitation très élevée conduit à une formation d'une mousse et des bulles au niveau de la surface et à l'intérieur du produit au lieu d'une mince couche. De ce fait, il faudra trouver un compromis permettant d'assurer un bon mélange.

Toutefois, il sera intéressant d'approfondir cette étude afin d'élaborer une formule optimale adaptée aux sites de fabrication industriels (validation)

En effet, ce stage que j'ai passé au niveau du laboratoire de recherche et d développement à BIOPHARM OUED SMAR il a été dans l'ensemble bénéfique, il m' a permis une meilleure évaluation de mes capacités et la mise en pratique de mes connaissances théoriques concernant le développement d'un nouveau produit (formulation d'un générique) Ce qui permettra de me préparer au domaine professionnel en affrontant toutes les difficultés de l'industrie pharmaceutique moderne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1].Journal officiel de la république algérienne, loi n85-05 du 16 février 1985 relative à la protection à la promotion de la santé.
- [2].M.TALBERT, G.WILLOQUET, R.GUERVAIS : GUID PHARMACO-étudiants et professionnels paramédicaux 7^{ème} édition.
- [3]. « Tout savoir sur le médicament générique » CAR-GNE-01-02 /2012
Création:samoa.fr.
- [4]. ANSM : Les médicaments génériques : des médicaments à part entière,Decembre 2012 (Rapport ANSM santé).
- [5].Loi n 08-13 du Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n 85-05 du 16 février relative la protection et la promotion de la santé. **Journal officiel de la république Algérienne N°44.**
- [6].Djelloli : « Réglementation et référentiels du médicament », cours supérieur de pharmacologie de 6^{ème} année pharmacie.
- [7].PWEHRLE : PHARMACIE GALENIQUE formulation et technologie .pharmaceutique
- [8].A.LE HIR, J-C.CHAUMEIL, D.BROSSARD : pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments.
- [9].AMEENOH GURIB-FAKIN Toutes plantes qui soignent, description, utilisation, action, thérapeutique.
- [10].JAAN-PHITIPPE ZAHALKA, les plantes en pharmacie propriétés et utilisation.
- [11]. A.DOMART, j.Bourneuf nouveau Larousse médical.
- [12].J.P GIROUS, F.C.Hugues et M. Moulin pharmacologie clinique bases de la thérapeutique.
- [13].C.PRUDHOMME guide des médicaments 3^{ème} édition.
- [14].R.Denine. « Cours de pharmacie galénique », OUP, Alger (2008), pp233
- [15].Mark Gibson pharmaceutical preformulation and formulation
- [16]. Handbook of pharmaceutical excipients 2009
- [17].Pharmacopée Européenne 8.0 tome II 01/2014

ANNAEXES

ANNEXE 1

Mode d'extraction de feuille de lierre.

La méthode :

Les extraits des plantes sont fabriqués à partir de la plante séchée, dénommé médicament, l'extraction se fait en mettant les feuilles de lierre séchées dans un mélange d'eau et alcool (éthanol 30% et d'eau 70%), puis on passe à la filtration ensuite le séchage dans cette étape l'alcool est complètement éliminé.

Extraction 5 à 7 feuille de lierre donne un gramme d'extrait de feuille de lierre

ANNEXE 2

Agitateur à hélice :

Les agitateurs industriels sont utilisés dans les industries réalisant l'élaboration d'un produit par synthèse ou mélange (industrie chimique, alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, etc.)

Principe

L'agitation est réalisée par la mise en mouvement de la phase liquide. Soit la masse est composée de différentes substances et l'opération vise à homogénéiser celle-ci ou à mettre en contact des réactifs pour qu'ils réagissent plus efficacement, soit le milieu est déjà homogène et l'opération d'agitation est effectuée pour réaliser un transfert thermique ou un maintien de particules solides en suspension



ANNEXE 3

Agitateur magnétique :

Un agitateur est un élément ayant pour but d'assurer l'homogénéisation du point de vue des composants du milieu et/ou de la température



ANNEXE 4

Définition et Principe :

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) constitue une technique séparative pratiquement la seule obligatoire pour l'échantillon est d'être soluble dans la phase mobile. Elle correspond à une évolution de la chromatographie classique sur colonne ouvert dont la résolution s'est trouvée améliorée.

