

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida 1



Faculté de Technologie

Département de Génie des procédés



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master professionnel

En

Génie des Procédés

Spécialité : PHARMACIE INDUSTRIELLE

Thème

**Stabilité des formes pharmaceutiques sèches dans leur conditionnement
plastique, Evaluation des interactions contenu-contenant**

Cas de SAIPRIL PLUS et PARALGAN

Réalisé par :

- **RABIA zineb**
- **AMIMER hassiba**

Promotrice : **Mme Ait mesbah. Z**

Co-promotrice : **Mme Touazi. F/z**

Membres de jury :

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| - Mr Demerdji. B | Président de jury |
| - Mme Chikh. H | Examinatrice |
| - Mr Cheriet. N | Examineur |

2014/2015

الملخص :

تم هذا العمل من اجل تقييم اي ظاهرة ممكنة قد تحدث أثناء الاتصال بين نطفة من البولي فينيل كلوريد او كلوريد البولي فينيلدين وشكل جاف (قرص).

أولاً، تم تنفيذ مراقبة جودة المحتويات والحاويات على النحو المطلوب في الأدوية والملف التقني.

وسيتم تقييم دراسة التفاعل بين المحتويات والحاويات باستخدام طريقة التحليل التي هي التحليل الطيفي FTIR.

نتائج التحليل بـ FTIR للنفطات المستخدمة كحاويات اظهروا تغييرات في هيكل البوليمرات لكنها تبقى منخفضة جداً بسبب المحتوى الصلب (اقراص).

Abstract :

This work is done in order to assess any possible phenomenon may occur during contact between a blister PVC or PVC / PVDC and a dry form (tablet).

First, a quality control was carried out on the contents (SAIPRIL PLUS and PARALGAN) and container (PVC, PVC / PVDC), as required by the pharmacopoeia and the technical file.

This content-containing interaction study will be evaluated using a method of analysis which is the FTIR spectroscopy.

The results of analysis by FTIR, made on the blisters used as container, were able to assess changes in the structure of polymers, but they remain very low due to the solid content (tablet).

Résumé :

Ce travail est réalisé dans le but d'évaluer tout phénomène éventuel susceptible de se produire lors d'un contact entre un blister en PVC ou en PVC/PVDC et une forme sèche (comprimé).

En premier lieu, un contrôle qualité a été réalisé sur le contenu (SAIPRIL PLUS et PARALGAN), et le contenant (PVC, PVC/PVDC), selon les exigences de la pharmacopée et le dossier technique.

Cette étude d'interaction contenu-contenant sera évaluée à l'aide d'une méthode d'analyse qui est la spectroscopie FTIR.

Les résultats de l'analyse par FTIR, évalués sur les blisters utilisés comme contenant, ont pu mettre en évidence des variations dans la structure des polymères mais elles restent très faibles du fait de la forme solide du contenu (comprime).

Remerciements

Nos remerciements iront tout d'abord à notre promotrice **Madame Ait Mesbah.Z**, nous la remercions de nous avoir encadrées, orientées, aidées et conseillé.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants, et toutes les personnes qui, par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques, ont guidé nos réflexions, et ont accepté de nous rencontrer et répondre à nos questions durant nos recherches.

Nos remerciements s'adressent à l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

Nous remercions nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous, « *Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous nous avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Nous vous sommes redevable d'une éducation dont nous sommes fières* ».

Nous tenons à remercier le groupe SAIDAL, notamment les directeurs de laboratoire, d'avoir accepté de nous fournir les matières premières, et de mettre à notre disposition les appareillages pour la réalisation de ce travail.

Nous tenons à adresser notre gratitude à **Mme TOUAZI.F/z** de SAIDAL-biotic, pour son aide et ses conseils, et surtout, pour son temps qu'elle nous a accordé pour nous fournir les outils nécessaires pour la réussite de notre étude au niveau du laboratoire.

Nous remercions également nos frères et sœurs pour leurs encouragements, et un merci à notre amie NESRINE, pour son soutien inconditionnel.

À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicaces

Aujourd'hui, ici rassemblées auprès des jurés, Nous prions Dieu que cette soutenance Fera signe de persévérance Et que nous serions enchantées Par notre travail honoré.

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents qui représentent pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement, qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mes adorables frères Omar et Bilal.

A mes cousines Rabea, Wissem, Ghizlane, Soraya et Madina..

A la personne la plus chère dans ma vie.

A ma belle sœur Aicha.

A toute ma famille

*Et sans oublier celle qui a partagé le plaisir de ce travail avec moi, mon binôme
Zineb.*

Hassiba

Dédicaces

Aujourd'hui, ici rassemblées auprès des jurés, Nous prions Dieu que cette soutenance Fera signe de persévérance Et que nous serions enchantées Par notre travail honoré.

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents qui représentent pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse, et l'exemple du dévouement, qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mes frères : Abdel-ali et Yacine.

Mes sœurs : Soulef et F.zohra

A mes adorables neveux :

Badis et Rym

A toute ma famille

Et sans oublier celle qui a partagé le plaisir de ce travail avec moi, mon binôme Hassiba.

Zineb

Liste des abréviations

ABS	Absorbance
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CCM	Chromatographie sur couche mince
CA	Conditions accélérées
Cm	Centimètre
DEHP	DiEthylHexyl Phthalate
D.c	Dosage du captopril
D.h	Dosage d'hydrochlorothiazide
D.R	Dureté radiale
D.P	Dosage du Paracetamol
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
ICH	International convention of Harmonisation
Kp	Kilogramme poids
LNCPP	Laboratoire national de contrôle de produit pharmaceutique
min	minute
mg	milligramme
ml	millilitre
nm	nanomètre
MP	Matière plastique
Nbr	Nombre
OMS	Organisation mondiale de la santé
PVC	Poly chlorure de vinyle
PVDC	Polyvinylidene chloride

PA	Principe actif
THF	Tétrahydrofurane
T°	Température
Td	Temps de désagrégation
U.V	Ultraviolet
USP	US Pharmacopeia 2014
µm	micromètre
%	pourcentage
°C	Degré Celsius

Sommaire

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Chapitre I : Généralité

1. Médicament	3
2. Critères de conformité des médicaments.....	3
3. Conditionnement des médicaments	4
3. 1. Les différents types de conditionnement.....	4
3. 2. Rôle du conditionnement.....	5
3. 3. Les matériaux de conditionnements.....	5
3. 4. Critères de choix des matériaux de conditionnement.....	7
4. Récipients en matière plastique pour usage pharmaceutique	8
5. Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale	9

Chapitre II : Stabilité des formes pharmaceutiques sèches

1. Définition de la stabilité	10
1.1 Types de stabilité	10
1.2 Objectif des études de stabilité	10
1.3 Conception des études de stabilité	11
1.4 Objectif des études de stabilité sur le produit fini	11
1.5 Conditions d'entreposage	11
2. La stabilité des formes pharmaceutiques sèches orales.....	12
3. Les médicaments présentés sous forme orale sèche	12
4. Les principales instabilités	13
5. Facteurs d'influence sur la stabilité d'une préparation.....	14
6. Etude d'interaction contenu-contenant	14
7. Conséquences des interactions contenant-contenu	16

Chapitre III : Méthodes analytiques

1. Méthodes spectrométriques	17
A. Spectrométrie d'absorption de l'infrarouge	18
A. 1. Spectromètres à transformée de Fourier (IRTF)	19
A. 2. Utilisation de la méthode	19
B. Spectrométrie d'absorption de l'ultraviolet et du visible	19
B. 1. Le domaine spectral UV-VIS et l'origine des absorbances	19
B. 2. Spectre UV/vis	20
2. Chromatographie	20
A. Chromatographie liquide haute performance HPLC	21
B. Chromatographie sur couche mince	21

Chapitre IV : Matériels et méthodes

1. Matériel	24
2. Matières	25
2. 1. Matières premières	25
2. 2. Produit fini	26
3. Méthodes	27
3.1 Contrôle qualité des contenus et contenants	27
3. 1. 1. Contrôle qualité du contenu (SAIPRIL PLUS et PARALGAN).....	27
3. 1. 2. Contrôle qualité du contenant (PVC, PVC/PVDC).....	32
3. 2. Etude de stabilité d'une forme sèche « comprimé » conditionnée dans des blisters en PVC et PVC/PVDC	37
A. Evaluation de la stabilité du contenu (SAIPRIL PLUS et PARALGAN) par HPLC.....	38
B. Evaluation de la stabilité du contenant (blisters PVC et PVC/PVDC) par infrarouge	40

Chapitre V : Résultats et interprétations

1. Contrôle qualité des contenus et des contenants	42
1. 1. Contrôle qualité du contenu (SAIPRIL PLUS et PARALGAN).....	42
1. 2. Contrôle qualité du contenant (PVC, PVC/PVDC).....	45
2. Etude de stabilité d'une forme sèche « comprimé » conditionnée dans des blisters en PVC et PVC/PVDC	49
A. Evaluation de la stabilité du contenu (SAIPRIL PLUS et PARALGAN) par HPLC.....	49
B. Evaluation de la stabilité du contenant (blisters PVC et PVC/PVDC) par infrarouge	51
Conclusion générale.....	57
Perspectives	
Annexe	
Bibliographie	

Liste des figures

Figure II.1: Schéma des différentes interactions possibles entre l'emballage, son contenu et le milieu extérieur.

Figure V.2: Evolution des bandes : 967 cm^{-1} , 2913 cm^{-1}

Figure V.3: Illustration d'évolution aléatoire des bandes du PVC.

Figure V.4: Evolution de la bande $1017,27\text{ cm}^{-1}$.

Figure V.5: Variation des bandes spécifiques du PVC/PVDC.

Figure V.6: Variation des bandes attribuées aux additifs du PVC/PVDC.

Figure V. 7 : Variation de la bande $1434,78\text{ cm}^{-1}$ du PVC/PVDC.

Figure V. 8 : Variation de la bande $1093,44\text{ cm}^{-1}$ du PVC/PVDC.

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Conditions d'entreposage en générale.

Tableau III.2 : Longueurs d'ondes et fréquences de la région infrarouge du spectre électromagnétique

Tableau IV.3 : Liste des réactifs

Tableau V.4 : Résultats des tests appliqués sur le produit fini SAIPRIL PLUS

Tableau V.5 : Résultats des tests appliqués sur le produit fini PARALGAN

Tableau V.6 : Liste des tests appliqués sur les contenants avec leurs résultats.

Tableau V.7 : Résultats des tests de stabilité appliqués sur le SAIPRIL PLUS.

Tableau V.8 : Résultats des tests de stabilité appliqués sur le PARALGAN.

Introduction

Le pharmacien doit démontrer la conformité des médicaments mis sur le marché durant toute la durée de sa validité. Il doit vérifier que les produits pharmaceutiques réalisés restent stables et gardent toutes leurs propriétés tout au long de leur conservation et ce, jusqu'à l'administration au malade.

Tout produit mis en contact avec son emballage est sujet à des phénomènes d'interaction contenu contenant, dont les conséquences peuvent altérer la qualité du produit et même sa sécurité.

Les facteurs déterminants du potentiel d'interaction entre le médicament et le contenant étant :

[1]

- Le type de matériau du contenant,
- Les propriétés physicochimiques du principe actif,
- La forme pharmaceutique du médicament,
- La voie d'administration du médicament avec un plus grand potentiel pour les formes parentérales et les formes d'inhalation.

La littérature concernant ces phénomènes met les plastiques largement en tête des sujets d'étude.

Du fait de la dissymétrie des connaissances partagées entre les utilisateurs des matériaux de conditionnement et les fabricants (producteurs) et malgré la non-exhaustivité des informations dont ils disposent (ex. formule détaillée, propriétés physico-chimiques, quantités présentes d'additifs...), des référentiels tels que FDA. ISO. ICH et les pharmacopées dictent les règles à suivre pour vérifier la stabilité du médicament et évaluer sa compatibilité avec son emballage. [2][3][4][5]

La migration globale, qui n'évalue que la masse globale de migrants perdus par l'emballage, sans distinguer la nature et la spécificité de ces migrants.

Lors de notre stage à Saidal, nous avons constaté que les articles de conditionnement subissaient des contrôles simplifiés comme garantie de qualité du certificat de conformité du fournisseur.

Par ailleurs, les tests réalisés, lors des études de stabilité (ICH) portent uniquement sur la forme pharmaceutique sans évaluer la compatibilité avec son emballage primaire.

Dans cette étude, une méthodologie analytique simple et réalisable a été mise en œuvre afin d'évaluer les phénomènes d'interaction contenu contenant dans le cas de deux médicaments de forme sèche, déjà commercialisés à savoir SAIPRIL PLUS et PARLGAN.

Les étapes suivies dans cette étude se résument à :

- Vérification de la conformité du contenu (les deux produits suscités) et des contenants (Blisters en PVC et PVC/PVDC) selon les spécifications mentionnées dans la pharmacopée européenne et les dossiers techniques ;
- Suivi de la compatibilité des deux médicaments étudiés dans leur emballages primaires sur une période de 3 ans (durée de validité) en :
 - Vérifiant, d'une part la conformité du principe actif par HPLC ;
 - Evaluant la stabilité du conditionnement (PVC et PVC/PVDC) par FTIR.

Chapitre 1

Généralité

1. Médicament

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [6]. Le médicament ou forme pharmaceutique est composé de différents éléments :

- **Principe actif**

C'est l'ensemble des composants du médicament qui possède un effet thérapeutique. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Elle est susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé de l'organisme.

- **Excipient**

Substance ou mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui sont utilisées dans la formulation ; elles facilitent la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient peut jouer un rôle important dans la libération du PA à partir du médicament et par la même, modifier son activité thérapeutique.

2. Critères de conformité des médicaments

La qualité, l'efficacité, et la sécurité sont considérés comme des critères de conformité des médicaments, ces trois critères peuvent difficilement être dissociés et expriment la qualité au sens large du terme des médicaments comme le prévoit ICH (International convention of Harmonisation) [7].

La qualité : dépend, entre autres :

- Des matières premières : principes actifs, excipients ;
- De la fabrication ;
- Du conditionnement ;
- De la validation des procédures analytiques ;
- De la stabilité.

La sécurité : ou innocuité est déterminée par les études :

- pharmacocinétique ;
- toxicologique ;
- De carcinogenèse ;
- De tératogenèse.

L'efficacité : est démontrée par les essais cliniques en général. Ces trois notions doivent être appréhendées d'une façon spécifique. Par exemple, la molécule active qui le compose étant connue, l'activité thérapeutique l'est également, ce qui dispense des études in vitro. Seule la bioéquivalence doit être démontrée.

De même pour une matière première identifiée avec un profil d'impuretés et de produits de dégradation connus, **la sécurité** est un paramètre disponible dans la littérature. Enfin, concernant les études de stabilité, celles-ci dépendent de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques au médicament et il faut leur accorder une attention toute particulière. Par conséquent, pour les médicaments essentiels génériques, ces trois notions de qualité, sécurité et efficacité sont couvertes par l'étude de la qualité des matières premières, de la stabilité et de la bioéquivalence.

3. Conditionnement des médicaments

Selon les définitions données par les dictionnaires usuels, le conditionnement est « la présentation de certains articles pour la vente » ou encore « l'emballage de présentation et de vente d'une marchandise ». Dans le domaine pharmaceutique, le conditionnement, s'il possède effectivement un rôle de présentation et d'identification, est également conçu pour protéger le produit bien particulier qu'est le médicament. Ce médicament, liquide, plus ou moins visqueux, semi-solide ou solide et de composition très variable, doit pouvoir être généralement conservé plusieurs mois voire plusieurs années jusqu'à sa date de péremption. [8]

3. 1. Les différents types de conditionnement

a) Le conditionnement primaire

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». [9]

b) Le conditionnement secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice. [10]

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing.

c) Le conditionnement tertiaire

C'est un emballage de groupage ou de transport, se présentant sous forme de caisses cartonnées contenant un ensemble de conditionnements secondaires et regroupées sur une palette à l'aide d'un film de matière plastique, ou tout autre élément de fardelage. [8]

3. 2. Rôle du conditionnement

Le conditionnement ou emballage d'un médicament se compose de différents éléments dont les principaux rôles sont les suivants [11] :

- **Rôle de protection** : Le conditionnement doit assurer la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. L'élément essentiel de cette protection est évidemment le récipient qui se trouve en contact direct avec le médicament, mais l'emballage extérieur et les éléments de bouchage et de calage interviennent aussi
- **Rôle fonctionnel** : Il doit être conçu pour faciliter l'emploi du médicament. Il peut intervenir aussi dans son efficacité et augmenter la sécurité de son utilisation ;
- **Rôle d'identification et d'information** : Il comporte pour cela un étiquetage et des notices avec mode d'emploi, précautions à prendre, numéro de lot de fabrication, etc.

3. 3. Les matériaux de conditionnements

a) Verre

Le verre apporte généralement une certaine sécurité d'inertie bien qu'en milieu alcalin, il a aussi pour avantages sa dureté, sa transparence et sa stabilité. Son nettoyage est facile à exécuter et sa propreté facile à contrôler [12].

b) Métaux

Différents alliages et l'aluminium sont utilisés dans la composition des contenants pour les formes semi-solides (pommades, crèmes, ...). Ces métaux peuvent réagir avec les principes actifs ou encore contaminer le médicament. Il est fortement recommandé d'utiliser dans la mesure du possible des contenants filmés à l'intérieur par une fine couche de polymère. [13]

c) Caoutchoucs

Les bouchons pour les flacons injectables posent les mêmes problèmes que les contenants en polymères. [13]

d) Les matières plastiques

Ce sont des matériaux relativement légers, résistants aux chocs voire incassables. Leur légèreté a permis d'obtenir des frais de transport faibles et amoindris. Cela explique leur extraordinaire diffusion à travers le monde. [12]

Une matière plastique est un mélange contenant une matière de base qui est susceptible d'être moulé ou qui a été moulé. La matière de base est en général un mélange de macromolécules ou tout polymère organique ou semi-organique à caractère résineux, résultant le plus souvent d'une réaction naturelle ou artificielle de polycondensation ou de polymérisation.

❖ Les types des matières plastiques

a) Les thermoplastiques

Les thermoplastiques ramollissent sous l'effet de la chaleur. Ils deviennent souples, malléables et durcissent à nouveau quand on les refroidit. Comme cette transformation est réversible, ces matériaux conservent leurs propriétés et ils sont facilement recyclables. Leurs polymères de base sont constitués par des macromolécules linéaires, reliées par des liaisons faibles qui peuvent être rompues sous l'effet de la chaleur ou de fortes contraintes. Elles peuvent alors glisser les unes par rapport aux autres pour prendre une forme différente et quand la matière refroidit, les liaisons se reforment et les thermoplastiques gardent leur nouvelle forme. [14]

Les plus connus sont :

- Le polyéthylène (PE)
- Le polypropylène (PP)
- Le polystyrène (PS)
- Le polycarbonate (PC)
- Les polyesters et le polyéthylène téréphtalate (PET)
- Les polyacétals ou polyoxyméthylène (POM)
- Le polychlorure de vinyle PCV
- Les polyamides (PA)

b) Les élastomères :

Il s'agit du nom générique de tous les types de caoutchouc et matériaux caoutchouteux. Les caoutchoucs sont dans l'ensemble assez souples et servent donc à la confection de tuyaux flexibles. Les élastomères sont très utiles comme éléments de conduites et structures: garnitures, joints d'étanchéité, joints toriques et autres (caoutchouc éthylène-propylène). [15]

c) Les thermodurcissables :

Les thermodurcissables sont des plastiques qui prennent une forme définitive au premier refroidissement. La réversibilité de forme est impossible car ils ne se ramollissent plus une fois moulés. Sous de trop fortes températures, ils se dégradent et brûlent (carbonisation). Les molécules de ces polymères sont organisées en de longues chaînes dans lesquelles un grand nombre de liaisons chimiques solides et tridimensionnelles ne peuvent pas être rompues et se renforcent quand le plastique est chauffé. La matière thermodurcissable garde toujours sa forme en raison de ces liaisons croisées et des pontages très résistants qui empêchent tout glissement entre les chaînes. [14] Les plus connus sont :

- Les polyuréthanes (PUR).
- Les polyesters insaturés.
- Les phénoplastes (PF).
- Les aminoplastes (MF)

❖ Les additifs pour plastiques

Les additifs sont des matières qui, ajoutées à un polymère, modifient ses propriétés ou ses caractéristiques [16]. Il existe une grande variété d'additifs pour une multitude de fonctions : développer ou étendre les propriétés des thermoplastiques, améliorer leur transformation, modifier leur aspect ou augmenter leur résistance à l'environnement extérieur. Cette action sur les caractéristiques et les propriétés des emballages thermoplastiques s'opère de plusieurs manières : ils peuvent apporter une protection contre les rayons ultraviolets et l'oxygène pour étendre la durée de vie du produit ; ils peuvent aussi faciliter le processus de fabrication du polymère et améliorer l'apparence de l'emballage et par extension l'attractivité du produit. Deux principales classes d'additifs sont à prendre en compte : les stabilisants et les adjuvants technologiques.

Les adjuvants peuvent être très nombreux et très divers : [11]

- plastifiants pour augmenter la plasticité ;
- stabilisants pour retarder ou supprimer le vieillissement ;
- charges : substances inertes destinées soit à diminuer le prix de revient, soit à apporter des propriétés nouvelles ;
- colorants soit solubles dans la masse, soit insolubles dans la masse (pigments), etc.

3. 4. Critères de choix de matériaux de conditionnement

Les problèmes posés par le conditionnement en pharmacie sont extrêmement divers.

Le verre est le matériau de conditionnement le plus utilisé, mais il n'est pas sans inconvénients et, de plus en plus, on a recours à des produits nouveaux mis à la disposition du

pharmacien par la grande industrie. Parmi ceux-ci, il y a surtout les matières plastiques et les élastomères.

D'une manière générale, les propriétés essentielles demandées à un matériau de conditionnement sont les suivantes :

- Posséder une résistance physique suffisante, être léger et peu encombrant.
- Etre imperméable aux constituants du médicament ;
- Isoler le médicament des facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière) ;
- Etre inerte vis-à-vis du contenu : les échanges (dissolution ou réactions chimiques) entre contenant et contenu doivent être aussi faibles que possible ;
- Etre, qualité primordiale, d'une innocuité absolue.

L'examen des propriétés physiques et chimiques de chacun d'eux permet d'apprécier leurs avantages et leurs inconvénients et de déterminer les limites de leurs domaines d'application.

Il est à noter, avant d'aborder l'étude des différents matériaux de conditionnement, qu'un certain nombre d'entre eux servent aussi à préparer des accessoires ou objets divers qui intéressent le pharmacien en particulier le petit matériel médico-chirurgical : seringues, sondes, accessoires pour perfusion, etc., et aussi biberons, tétines, etc. [17]

4. Récipients en matière plastique pour usage pharmaceutique

Le récipient en matière plastique pour usage pharmaceutique contient ou est destiné à contenir un produit pharmaceutique et est, ou peut être, en contact direct avec celui-ci.

Les récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique sont fabriqués dans des matériaux auxquels certains additifs peuvent être ajoutés. Ces matériaux ne contiennent pas de substances qui peuvent être extraites par le contenu en quantités susceptibles d'en altérer l'efficacité ou la stabilité, ou encore de présenter un risque de toxicité. [18]

Les polymères les plus souvent utilisés sont :

- Polyéthylène
- Polypropylène
- Poly (chlorure de vinyle)
- Poly (téréphtalate d'éthylène)
- Poly (éthylène acétate de vinyle)

Le récipient en matière plastique sélectionné pour une préparation particulière, devrait être constitué de façon à ce que :

- Les constituants de la préparation qu'il contient ne soient pas adsorbés à la surface de la matière plastique et ne migrent pas dans ou à travers elle de manière significative.
- La matière plastique ne libère aucune substance en quantité suffisante pour affecter la stabilité de la préparation ou pour entraîner un risque de toxicité.

5. Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale

Les matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) non plastifié, pour conditionnement de formes sèches administrées par voie orale, sont adaptés à la préparation de feuilles ou de récipients. Ils sont constitués par un ou plusieurs poly (chlorure de vinyle/acétate de vinyle) ou par un mélange de poly (chlorure de vinyle) et de poly (acétate de vinyle), ou par un poly (chlorure de vinyle). Ils ne contiennent pas plus de 1 ppm de chlorure de vinyle. La teneur en chlore exprimée en poly (chlorure de vinyle), n'est pas inférieure à 80 pour cent. Ils peuvent contenir au maximum 15 pour cent de copolymères à base d'acides et/ou d'esters acryliques et/ou méthacryliques, et/ou de styrène et/ou de butadiène. **[18]**

Stabilité des formes pharmaceutiques sèches

La notion de stabilité des médicaments est demeurée constante dans sa définition et réside dans la connaissance et l'application de la constance de qualité, sécurité et activité au cours de la conservation, elle a pour corollaire la fixation de la date limite d'utilisation et l'étude des transformations éventuelles dans les conditions climatiques adaptées à la région où le médicament est consommé. Elle constitue ainsi l'une des préoccupations majeures au niveau du développement et régit à la fois la formulation, le conditionnement et la conservation. L'industrie pharmaceutique fait des efforts importants pour réduire le temps qu'elle prend pour la mise des produits médicamenteux au marché. Les chercheurs pharmaceutiques doivent être libres de concevoir et de développer de nouvelles façons de prévoir et de mesurer la stabilité par des tests de stress. La dégradation forcée (par exemple, les tests de stress), ces études sont fondamentales pour développer une compréhension de la stabilité en temps réel.

1. Définition de la stabilité

« Aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité ». [19]

1.1 Types de stabilité

- **Chimique** : teneur en principe actif (95-105%)
- **Physique** : aspect, goût.
- **Microbiologique** : contamination, prolifération
- **Thérapeutique** : effet thérapeutique inchangé.
- **Toxicologique** : pas d'augmentation de la toxicité (produit de dégradation)

1.2. Objectif des études de stabilité

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, permettant ainsi de définir les conditions de conservation et de déterminer la durée de validité des produits. [20]

1. 3. Conception des études de stabilité

La conception des études de stabilité d'un produit fini doit tenir compte des propriétés et des caractéristiques de stabilité de la substance pharmaceutique, mais aussi des conditions climatiques de la zone où elle sera commercialisée. Avant d'entreprendre ces études, les informations disponibles sur la stabilité de la substance en question devront être recueillies et analysées. Pour beaucoup de substances bien connues, de telles informations ont été publiées dans la littérature. [21]

1. 4. Objectif des études de stabilité sur le produit fini [20]

- Identifier les produits de dégradation provenant de l'interaction des différents composants de la formule,
- Établir une cinétique d'apparition de ces produits de dégradation,
- Mettre en place des techniques analytiques capables d'identifier et de quantifier les produits de dégradation,
- Déterminer la durée de validité du produit et de définir les conditions de conservation pendant le stockage et en cours d'utilisation.

La stabilité du produit fini dépend largement de la stabilité de la substance pharmaceutique qu'il contient. Il faut également noter que la formulation et le conditionnement peuvent exercer une influence positive ou négative sur la stabilité du principe actif. [21]

Les études de stabilité doivent être réalisées sur la substance médicamenteuse présentée dans un emballage identique ou similaire à l'emballage proposé pour l'entreposage et la distribution. [22]

1. 5. Conditions d'entreposage

En général, un produit médicamenteux doit être évalué dans les conditions d'entreposage (compte tenu des limites de tolérance appropriées) qui permettent d'évaluer sa stabilité à la chaleur et, le cas échéant, sa sensibilité à l'humidité ou son potentiel de perte de solvant. La durée des études et les conditions d'entreposage choisies doivent suffire à l'évaluation durant l'entreposage, l'expédition et l'utilisation ultérieure du produit.

La section « Cas général » s'applique aux produits médicamenteux ne correspondant à aucune des sections subséquentes. D'autres conditions d'entreposage peuvent être utilisées si elles sont justifiées. [22]

❖ Cas général :

Etude	Condition d'entreposage	Période minimale pour laquelle des données sont disponible au moment de la
-------	-------------------------	--

		présentation
Longue durée	25°C ±2°C / 60 % HR ±5% HR Ou 30°C ± 2°C/65 HR ± 5%HR	12 mois
Conditions intermédiaires	30°C ± 2 °C/65% HR ± 5% HR	6 mois
Dégradation accélérée	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5%HR	6 mois

Tableau II.1 : Conditions d'entreposage en général

2. La stabilité des formes pharmaceutiques sèches orales

La stabilité d'une spécialité pharmaceutique est la capacité d'une composition pharmaceutique, dans un conditionnement primaire spécifique, à rester dans des spécifications, physiques, chimiques (identité, pureté, qualité, dosage), microbiologiques, thérapeutiques et toxicologiques. Pour certaines formes, les spécifications de bioéquivalence sont demandées. Les formes galéniques sèches sont adaptées à la stabilité microbiologique et physicochimique des principes actifs. La date limite d'utilisation est « la preuve de la compatibilité contenant-contenu dans les articles de conditionnements définitivement adoptés » [23]. Ainsi, les formes solides sont stables et garanties par l'industriel jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'emballage, à condition de ne pas les déconditionner (sortie des blisters, du sachet, etc.) avant le moment même de l'administration.

La stabilité industrielle des spécialités (date limite d'utilisation [DLU]) est encadrée par des conditions standardisées et internationales (règlements de l'International Conférence en Harmonisation [ICH]) [24].

3. Les médicaments présentés sous forme orale sèche

On entend par forme orale sèche, toute préparation pour la voie orale présentée sous forme solide: [25]

- comprimé
- capsule dure : gélule
- capsule molle
- granulé
- poudre
- lyophilisat oral
- gomme

D'une manière générale, la présentation en récipients multidoses (type « piluliers ») est à proscrire pour toutes les spécialités pharmaceutiques de forme solide (type comprimé, gélule, capsule molle...) pouvant être conditionnées en plaquette thermoformée (blister®). [23]

4. Les principales instabilités [26]

1- Instabilités chimiques

- Hydrolyse
- Oxydoréduction
- Photolyse
- Racémisation et epimerisation

2- Instabilités et incompatibilités physiques :

- Risques de précipitation
- Risque de sorption :

Une préparation pharmaceutique peut être sujette à des interactions contenu/contenant avec les matériaux constitutifs des articles de conditionnement, phénomènes de sorption susceptibles d'évoluer dans le temps pendant la durée de conservation de la préparation. Ils sont essentiellement de deux types :

a) L'adsorption :

C'est un phénomène de surface par lequel des molécules de gaz ou de liquides sont susceptibles de se fixer à la surface du matériau de l'emballage primaire pharmaceutique, du filtre ou tout autre élément du matériel d'administration. Si la molécule pénètre au sein du matériau, on parle alors d'absorption.

L'adsorption est généralement due aux interactions de groupements fonctionnels du principe avec des sites de liaison ou d'ancrage à la surface du matériau. Même si le traitement de la surface des contenants en verre, par le blocage des fonctions silanols, peut éviter les interactions ioniques, cela ne peut pas éliminer celles de nature hydrophobe. L'adsorption sur des surfaces polymériques, celluloses ou plastiques est également très courante.

Il est évident que l'effet de la concentration initiale du principe actif est primordial sur les conséquences de ces phénomènes de sorption. Les sites de liaison sont limités, et par conséquent si la concentration du principe est basse, l'impact relatif sur la quantité disponible sera plus important que si cette concentration initiale est plus élevée.

Des études depuis des années traitent ce sujet [27] [28].

b) L'absorption :

C'est un phénomène qui évolue de façon plus lente dans le temps, qu'il est beaucoup plus difficile de maîtriser que l'adsorption. Il est particulièrement rencontré avec les molécules à caractère lipophile lors d'un contact avec des matériaux à structure amorphe prédominante comme le polychlorure de vinyle.

▪ **Risque de relargage :**

Les articles de conditionnement des préparations ainsi que les dispositifs médicaux utilisés pour leur administration sont à base de matériaux contenant des additifs susceptibles de migrer au sein de la préparation. Certains de ces additifs peuvent présenter un risque toxique pour le patient voire une instabilité de la préparation. Il conviendra donc d'être vigilant dans le choix du conditionnement de la préparation. Les principaux exemples sont les plastifiants relargués à partir du polychlorure de vinyle (présence dans les dispositifs de perfusion, les compte-gouttes) et les huiles de silicones susceptibles de favoriser les agrégats de principe actif d'origine protéique.

3. Instabilité microbiologique

5. Facteurs d'influence sur la stabilité d'une préparation :

- PH
- Surfactants
- Oxygène
- Lumière
- Matériaux

6. Etude d'interaction contenu-contenant :

Les formes galéniques sèches du type comprimés ou gélules sont conditionnées en blisters pour 75 % d'entre elles en France [29]. Ce sont des emballages composés d'aluminium / PVC le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosoudés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin. Des emballages en strips, tubes, ou flacons existent également pour ce type de forme.

Les matériaux utilisés sont choisis pour garantir au mieux la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit. [17]

La qualité de ces matériaux est contrôlée par le service de contrôle qualité des industries pharmaceutiques, car ils doivent correspondre à un cahier des charges très précis. Les méthodes d'identification, d'essais et de dosages sont, pour la plupart des matériaux, décrits dans la Pharmacopée Européenne. S'ils ne sont pas décrits dans la Pharmacopée Européenne ou dans une Pharmacopée d'un état membre, il est autorisé d'utiliser une monographie d'une autre Pharmacopée comme guide pour établir les tests de routine [30].

Certaines informations doivent être obligatoirement vérifiées et tracées. Ainsi, un test d'identification du polymère doit être réalisé, un grammage, une épaisseur et une perméabilité. Certains additifs peuvent être ajoutés afin d'optimiser leurs propriétés chimiques, physiques et mécaniques et ainsi les adapter au mieux à l'usage qui en sera fait.

Tous ces additifs sont décrits dans la Pharmacopée ainsi que la spécification de leur teneur maximale. Par exemple, pour les « matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale », la Pharmacopée Européenne dit qu'il est autorisé au maximum 1,5 pourcent de paraffine liquide, 1 pourcent de silice [31].

De manière à répondre aux requis de sûreté pour l'administration au patient, la réglementation impose d'étudier la compatibilité entre le produit et son conditionnement primaire [32], [34], avec les matériaux constitutifs des équipements en contact avec les produits utilisés dans les différentes phases de fabrication.

Jusqu'ici, concernant le procédé, compte tenu de « l'inertie apparente » [34] de ces matériaux, les études étaient limitées au seul dosage de certains résidus métalliques dans le produit fini [35]. La spécificité des produits innovants et l'usage croissant de matériels plastiques à usage unique, remettent en cause ce postulat de base et nécessitent d'analyser avec soin les interactions contenant-contenu et d'identifier les risques associés au relargage de composants ou de perte de substance active lors de la fabrication et l'utilisation. Les études de compatibilité entre le produit et les contenants présentent un enjeu majeur pour la maîtrise de la qualité du produit et la sécurité du patient.

Au cours de la production, le produit pharmaceutique (contenu) se trouve en contact avec des matériaux susceptibles d'interagir avec lui. Des transferts de matière peuvent alors se produire entre contenant et contenu. Ceci dépend des caractéristiques physicochimiques du produit (solubilité des molécules, viscosité, pH, composition du milieu...) mais également des facteurs liés à la nature du matériau constitutif du système utilisé (perméabilité aux gaz, dureté, résistance...). [36]

Lorsqu'un produit est mis en contact avec un matériau, les transferts de molécules qui peuvent se produire sont (*voir figure 1*) : [37]

Du matériau (additifs, monomères résiduels, produits de dégradation du polymère, etc.) vers le produit c'est la **migration**.

Du produit (arômes, tensioactifs, solvant, principe actif, etc.) vers le matériau, c'est le phénomène de **sorption** (adsorption ou absorption).

Du produit vers le milieu extérieur, c'est la **perméation**.

Ces différentes interactions sont schématisées dans la *figure 1*.

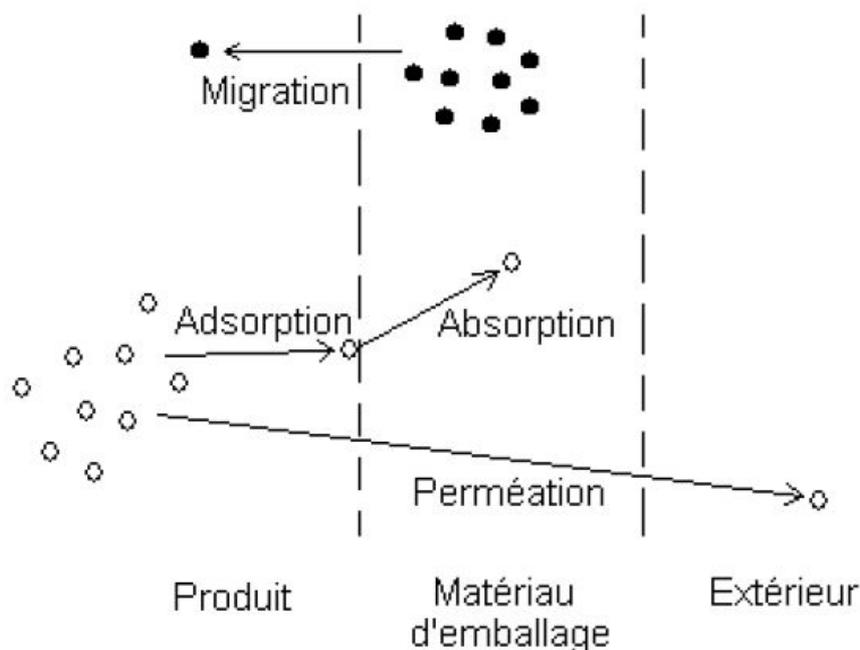


Figure II.1 : Schéma des différentes interactions possibles entre l'emballage, son contenu et le milieu extérieur.

Ces transferts peuvent conduire à l'apparition d'impuretés lors de réactions chimiques entre le migrant et le produit.

Les interactions doivent être identifiées et évaluées quant à leur impact potentiel sur le patient. Les analyses de risque sont réalisées en évaluant des critères inhérents aux interactions. La gravité, représentative de la « quantité d'impuretés » ou de la « perte de produit », dépend des conditions d'utilisation, et sont à prendre en compte pour son évaluation. [36]

7. Conséquences des interactions contenant-contenu

Les principales conséquences des interactions contenant- contenu sont les suivantes : [38]

- ✓ Dégradation du principe actif par une substance relarguée qui agit comme catalyseur
- ✓ Changement des caractéristiques physiques du produit telles que la couleur
- ✓ Les substances chimiques relarguées par le matériau peuvent avoir une toxicité potentielle pour l'organisme.

Chapitre 3

Méthodes analytiques

1. Méthodes spectrométriques

- **Loi de Beer-Lambert**

La loi de Beer-Lambert montre qu'il existe une proportionnalité entre le signal mesuré (A) et la concentration du soluté (C) : [39]

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Avec :

A : absorbance

ϵ : coefficient d'absorption molaire

l : largeur de cuve en cm

C : concentration molaire de la solution

La mesure spectrale

- **Transmittance :**

La transmittance T est la mesure de l'atténuation du faisceau lumineux. Elle est basée sur la comparaison de l'intensité transmise I_T et de l'intensité incidente I_0 , selon si l'échantillon est placé ou non sur le trajet optique. [40]

La transmittance T qui peut être exprimée en pourcentage est égale au rapport :

$$T = I_T / I_0$$

Avec :

I_0 : intensité du rayonnement incident.

I_t : intensité du rayonnement transmis.

- **Absorbance**

L'absorbance A est définie comme étant le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance T, selon les équations :

$$A = \text{Log}_{10} 1/T = \text{Log}_{10} I_0/I_t$$

Avec:

I_0 : intensité du rayonnement incident.

I_t : intensité du rayonnement transmis.

L'absorbance est une valeur positive sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible.

A. Spectrométrie d'absorption de l'infrarouge

L'infrarouge analytique regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosage non destructives basées sur l'absorption, ou la réflexion, par l'échantillon, des radiations électromagnétiques comprises entre 1 μm et 50 μm [40]. La région de l'infrarouge peut être décomposée en trois parties présentées dans le tableau ci-dessous (tableau I) [41]

	Longueur d'onde λ (cm)	Longueurs d'ondes λ' (cm^{-1})
Infrarouge Proche	$0,78 \cdot 10^{-4}$ à $2,5 \cdot 10^{-4}$	12 800 à 4 000
Infrarouge Moyen	$2,5 \cdot 10^{-4}$ à $5 \cdot 10^{-3}$	40 00 à 200
Infrarouge Lointain	$5 \cdot 10^{-3}$ à $1 \cdot 10^{-1}$	200 à 10

Tableau III.2 : Longueurs d'ondes et fréquences de la région infrarouge du spectre électromagnétique

Bien que le domaine du proche infrarouge soit pauvre en absorptions spécifiques, il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative. Le moyen infrarouge est, par contre, plus riche en informations sur les structures des composés examinés. De ce fait, il est utilisé pour l'identification des molécules organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte digitale. [40]

Pour effectuer ces analyses, on dispose d'une panoplie d'appareils allant des spectrométries à transformée de Fourier aux divers analyseurs industriels de type dispersifs ou non, spécialisés dans le dosage de composés prédéfinis (analyse des gaz par exemple) ou qui permettent de faire des mesures en continu avec des sondes à immersion sur les unités de production. [40]

A. 1. Spectromètres à transformée de Fourier (IRTF)

La FTIR est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques d'identifier les fonctions chimiques présentes. Les mesures par transformée de Fourier des absorbances permet d'en effectuer le dosage à des teneurs et quantités de matières très faibles. On accède ainsi directement à la structure moléculaire des matériaux analysés. Les différents montages disponibles permettent d'analyser pratiquement tout type de matériaux. [42]

A. 2. Utilisation de la méthode

La spectroscopie IR permet d'effectuer les déterminations qualitatives suivantes : [43]

- identification des groupes fonctionnels
- contrôle de réaction en synthèse
- détermination de la structure (seulement en combinaison avec d'autres méthodes spectroscopique)

Il est aussi possible de mesurer des substances minérales et de faire des mesures quantitatives :

- détermination de l'épaisseur de films

B. Spectrométrie d'absorption de l'ultraviolet et du visible

L'absorption des radiations lumineuses par la matière dans la plage spectrale s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1 100 nm, a été abondamment étudiée d'un point de vue fondamental. Cette partie du spectre est désignée par l'« UV/Visible », parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain. D'une manière générale elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'applications en analyse quantitative. Les calculs de concentration qui découlent de la loi de Beer et Lambert ont donné naissance à la méthode connue sous le terme général de colorimétrie. Cette méthode apparaît comme le cheval de labour de tout laboratoire d'analyses. Celle-ci s'applique non seulement aux composés qui possèdent un spectre d'absorption dans le visible mais aussi à tous ceux qui conduisent au moyen d'un réactif spécifique à un dérivé permettant une mesure d'absorbance. [40]

B. 1. Le domaine spectral UV-VIS et l'origine des absorbances

Ce domaine spectral est divisé en trois plages de longueurs d'onde appelées *proche UV* (185-400 nm), *visible* (400-700 nm) et *très proche infrarouge* (700-1 100 nm). La plupart des spectromètres vont de 185 à 900 nm. La limite inférieure des appareils dépend à la fois de la nature des matériaux optiques utilisés et de la présence ou non sur le trajet optique de l'air

ambiant, sachant que le dioxygène et la vapeur d'eau absorbent de manière intense en dessous de 190 nm. [40]

B. 2. Spectre UV/vis

Les spectromètres UV/Visible permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance, ou de l'absorbance, en fonction des longueurs d'onde repérées en abscisses. [43]

2. Chromatographie

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants présents dans des mélanges variés. Elle sert en analyse pour identifier et quantifier des composés au sein d'échantillons divers. Le principe de base repose sur les équilibres de concentration qui apparaissent lorsqu'un composé est mis en présence de deux phases non miscibles.

En chromatographie, l'une, dite stationnaire, est emprisonnée dans une colonne ou fixée sur un support et l'autre, dite mobile, se déplace au contact de la première. Si plusieurs composés sont présents, ils se trouvent entraînés à des vitesses différentes, provoquant leur séparation.

Ce procédé hydrodynamique a donné naissance à une méthode analytique instrumentale qui a un très grand domaine d'applicabilité et par suite se trouve très répandue. Aucun laboratoire analysant des composés moléculaires ne peut ignorer la chromatographie. [40]

Principe de la chromatographie

Dans chaque méthode de chromatographie, on trouve le même principe : les substances à préparer sont réparties dans deux phases.

Elles sont en solution dans la phase mobile liquide ou gazeuse. Celle-ci s'écoule sur une phase stationnaire liquide ou solide. D'après leurs affinités, les substances en solution sont plus ou moins retenues par la phase stationnaire, ce qui rend possible leur séparation.

Il existe deux mécanismes fondamentaux de séparation :

- par adsorption
- par partition

On constate rarement l'apparition d'un seul de ces effets ; généralement. Ils se superposent de manière variable, néanmoins, l'un ou l'autre est prépondérant. [43]

A. Chromatographie liquide haute performance HPLC

Parmi les techniques chromatographiques dont la phase mobile est un liquide, la chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la plus connue. Son champ d'application recouvre une grande partie du domaine de la chromatographie en phase gazeuse, auquel s'ajoute celui de l'analyse des composés thermosensibles ou de masses moléculaires à la fois très grandes et même polaires. Son succès est dû à la possibilité d'agir de manière très précise sur la sélectivité entre les composés par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant, c'est-à-dire en exploitant les interactions soluté/phase mobile/phase stationnaire. L'efficacité des colonnes est moindre qu'en CPG, mais l'utilisation de phases chirales ou des nouvelles phases stationnaires opérant suivant plusieurs modes, les techniques par appariement d'ions ainsi que d'interaction hydrophobe accroissent encore plus les possibilités de la CLHP. Enfin, la miniaturisation de la technique (nanochromatographie) a facilité son association avec la spectrométrie de masse. [40]

Principe de l'HPLC

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

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

Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. [44]

En sortie de colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

- La phase stationnaire est un support plus ou moins poreux recouvert d'un gel (liquide greffé) qui a les propriétés désirées pour retenir les molécules de solutés.
- La phase mobile ou éluant est un liquide qui entraîne les solutés à travers la colonne.

B. Chromatographie sur couche mince

La chromatographie planaire, également connue sous le nom de chromatographie sur couche mince (CCM), est une technique complémentaire de la CLHP, ayant sa propre spécificité. Bien que la mise en œuvre de ces deux techniques soit différente, le principe de la séparation et la nature des phases restent les mêmes. Méthode sensible, de faible coût, pouvant être

automatisée, elle est devenue désormais indispensable, sachant aussi qu'il est possible de mener plusieurs séparations en parallèle. L'appareillage actuel permet de maîtriser les trois étapes essentielles : le dépôt de l'échantillon, la migration sur la plaque et la mesure de concentration. Applicateurs et densitomètres automatiques ont ainsi conduit à la nano-CCM, une technique très sensible qui peut être couplée à la spectrométrie de masse. [40]

Mise en œuvre de la chromatographie sur couche mince

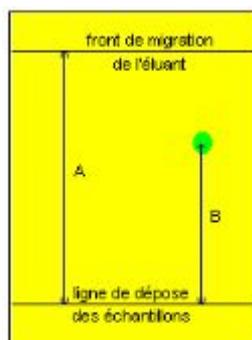
La séparation par chromatographie planaire des constituants de l'échantillon est réalisée sur une fine couche (100–200 μm) de phase stationnaire, généralement à base de gel de silice, déposée sur une plaque rectangulaire de verre, de plastique ou d'aluminium, de quelques centimètres de côté. Pour maintenir la phase stationnaire sur le support et assurer la cohésion des particules, un liant organique est incorporé au cours de la fabrication de la plaque. [40]

Le principe de la séparation entre phases est semblable à celui de la CLHP, mais la conduite de l'expérience de CCM est différente. On distingue trois étapes :

- 1) Dépôt de l'échantillon
- 2) Développement de la plaque
- 3) Révélation post-chromatographique

Rapport frontal et avantages de la CCM

Le rapport frontal (Rf) exprime le rapport entre la distance parcourue la substance et la distance parcourue par le front de la phase mobile. Ces distances sont mesurées à partir de la ligne de départ correspondant au centre de dépôt initial du mélange à séparer jusqu'au centre du ou des spot(s) et au front du solvant. Il faut noter que chaque substance possède un Rf dans un système chromatographique donné. [45]



$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la substance (B)}}{\text{distance parcourue par le front du solvant (A)}}$$

La CCM présente les avantages ci-après :

- La rapidité d'exécution (1 à 2 heures),
- La simplicité d'exécution,
- Un coût modeste
- La sensibilité de l'ordre des microgrammes (μg).

Application de la CCM en Pharmacie

Dans le domaine pharmaceutique, le principal intérêt de la chromatographie en couche mince est de permettre la détermination, de faibles concentrations d'impuretés dans les substances médicinales. Lorsqu'on l'utilise à des fins d'identification, cette technique permet de comparer le comportement chromatographique de la substance à identifier avec celui d'une substance étalon qui est généralement un spécimen authentique du produit à examiner. [45]

Grâce à la grande variété des couches que l'on utilise en association avec divers solvants, on peut faire varier le pouvoir séparateur d'une manière presque infinie et c'est ce qui rend la CCM aussi utile en pharmacie. [45]

Pour ce qui est des déterminations quantitatives, elles peuvent être effectuées directement sur la plaque soit après récupération du produit sur la plaque en grattant la tache et en utilisant un solvant approprié pour l'extraire de l'adsorbant. Après récupération, le dosage peut se faire par une méthode suffisamment sensible telle que la spectrophotométrie UV/Visible, soit directement, soit après dérivation ou réaction chimique (méthode de **Green**). [45]

Chapitre 4

Matériels et méthodes

Le stage a été effectué dans deux laboratoires de contrôle qualité de SAIDAL, unités **BIOTIC** et **PHARMAL**, qui sont équipés de tout le matériel nécessaire pour évaluer la qualité et l'efficacité des médicaments.

Le laboratoire de contrôle qualité dans une industrie pharmaceutique se divise en trois compartiments :

- Laboratoire in-process.
- Laboratoire microbiologique.
- Laboratoire physico-chimique.

L'étude a porté sur la vérification de la stabilité de deux produits pharmaceutiques fabriqués par ces unités, conditionnés dans des blisters.

1. Matériel

Appareillage et verrerie

Dans notre étude, nous avons eu besoin du matériel suivant :

- Autoclave à 121 °C
- Désagrégateur
- Duromètre
- Etuve (Binde)
- Four à moufle (Bicasa)
- FTIR (Jasco FT/IR-4100)
- HPLC (Waters 2489 , UV/visible Detector)
- Lampe UV
- Pied à coulisse
- Plaque chauffante
- Système de filtration.
- Spectrophotomètre UV/visible (Perckin Elmer _ Lambda 25)
- Dissolutest ERWEK.
- Dessiccateur sur gel de silice

2. Matières

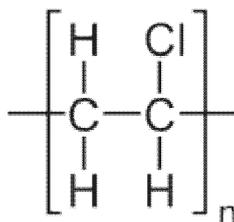
Réactifs	Formules chimiques	Marques
Tétrahydrofurane	C_4H_8	Merck
Toluène	$C_6H_5CH_3$	Panreac
Méthanol	CH_3OH	Sigma-Aldrich
Acide phosphorique	H_3PO_4	Panreac
Ethanol 96°	CH_3CH_2OH	CHEMICALS PROLABO
Chlorure de méthylène	CH_2Cl_2	Panreac
Chloroforme	$CHCl_3$	Panreac
Hexane	C_6H_{14}	Panreac
Eau distillée pour HPLC filtrée sur millipores	H_2O	/

Tableau IV.3: liste des réactifs.

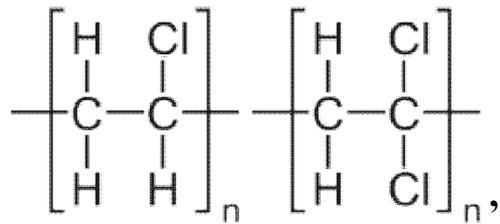
2. 1. Matières premières

Deux conditionnements plastiques ont été sélectionnés dans cette étude à savoir le PVC et le PVC/PVDC (*voir les fiches techniques en annexe*)

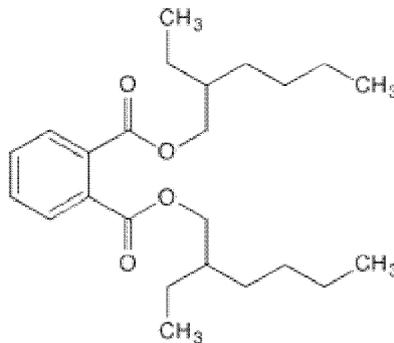
- Polychlorure de vinyle **PVC** : $(CH_2=CHCl)_n$ sous forme de film rigide, de couleur bleue limpide.



- Polychlorure de vinyle / Polyvinylidene chloride **PVC/PVDC** : $(CH_2=CHCl)_n$ $(CH_2=CCl_2)_n$, C'est un film de PVC rigide, enduit avec du Polyvinylidene chloride PVDC, de couleur grise limpide.



- DiEthylHexyl Phthalate **DEHP**



2. 2. Produits finis

Deux produits finis ont été traités dans cette étude :

➤ Le **SAIPRIL PLUS (50mg-25mg)** est un comprimé nu sécable, de couleur jaune orangé, et de 8 mm de diamètre, conditionné dans des blisters en PVC/PVDC. [46]
Ce médicament contient deux PA antihypertenseurs, à des effets diurétiques et vasculaires :

- 1) Le **captopril** : qui est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- 2) L'**hydrochlorothiazide** : qui un diurétique du segment cortical de dilution.

Il est préconisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

➤ Le **PARALGAN 500mg** est un produit sous forme de comprimés sécables. Il est conditionné dans des blisters en PVC de 10 comprimés. [46]

Ce médicament contient un seul PA : **paracétamol**.

Ce médicament est un Antalgique, Antipyrétique, Non Salicylés, Symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible.

3. Méthodes

A fin de vérifier la stabilité des deux médicaments suscités, deux étapes ont été élaborées à savoir :

- **Un contrôle qualité** du contenu (SAIPRIL PLUS Cp) et (PARALGAN) et du contenant (PVC/PVDC) et (PVC).
- **Une étude de stabilité** du contenu (SAIPRIL PLUS Cp) et (PARALGAN) et du contenant (PVC/PVDC) et (PVC).

Pour la première partie, nous avons suivi des protocoles indiqués dans le dossier technique et des monographies de la pharmacopée européenne et de l'USP. [47][48][49]

Pour la deuxième partie, nous avons utilisé l'HPLC pour la stabilité du contenu, et nous avons exploité la technique FTIR pour vérifier la stabilité des conditionnements plastiques PVC, PVC/PVDC.

Le choix de la technique est fait sur la base que l'identification des articles de conditionnements et de leurs éventuels additifs est souvent réalisée par **Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)**, cette technique est courante, et le plastique est souvent directement coupé de l'emballage et analysé ; le spectre obtenu est alors comparé à un spectre de référence ou identifié dans une base de données (Postaire, 1991) [50].

3.1. Contrôle qualité des contenus et contenants

3.1.1. Contrôle qualité du contenu (comprimés SAIPRIL PLUS et PARALGAN)

SAIPRIL PLUS est un médicament fabriqué par l'unité EL Harrache, il est conditionné dans un blister (PVC/PVDC)/Al.

En ce qui concerne PARALGAN, est un ancien produit de SAIDAL, de l'unité Pharmal.

Les deux médicaments ont fait l'objet d'un contrôle qualité selon les indications du dossier technique et les pharmacopées, [47] [48] [49], les essais se résument à :

- **Aspect**

SAIPLRIL PLUS : Comprimé rose orangé sécable.

PARALGAN : Comprimé blancs plats d'aspect brillant, lisse sécable

- **Masse moyenne**

La masse moyenne est effectuée sur 20 Cp pour le SAIPRIL PLUS et 10 Cp pour le PARALGAN.

Critères d'acceptabilité

SAIPRIL PLUS : $216.69\text{mg} \leq \text{MM} \leq 251.83\text{mg}$

PARALGAN : $564 \text{ mg} \leq \text{MM} \leq 624\text{mg}$

- **Uniformité de masse**

La masse individuelle de 2 Cp au plus des 20 Cp peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que 7.5 %, mais la masse d'aucun Cp ne peut s'écarter de plus de 15%.

- **Friabilité**

Déterminée sur un nombre de Cp entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5g (cas des Cp de masse unitaire $\leq 0.65\text{g}$) pendant 4 minutes. Le résultat est exprimé en termes de perte de masse et calculé en pourcentage de la masse initiale.

$$F = [(P_i - P_f) / P_i] * 100$$

Avec :

F : friabilité.

P_i : poids initial des Cp.

P_f : poids final des Cp.

Critères d'acceptabilité : $F \leq 1 \%$

- **Dureté radiale**

Effectuer la mesure sur 10 Cp, en prenant soin d'éliminer tout débris de Cp avant chaque détermination. Exprimer les résultats en donnant la valeur moyenne, des valeurs minimales et maximales des forces mesurées. Tout est exprimé en **Kg poids (Kp)**.

Critères d'acceptabilité

SAIPRIL PLUS : $3 \text{ Kp} \leq \text{DR} \leq 7 \text{ Kp}$

PARALGAN : $8 \text{ Kp} \leq \text{DR} \leq 12 \text{ Kp}$

- **Temps de désagrégation**

Déterminé sur un échantillon de 6 Cp en milieu liquide (eau distillée).

Critères d'acceptabilité

L'essai est satisfaisant si tous les Cp de SAIPRIL PLUS sont désagrégés en 20 minutes, et en 15 min pour les Cp de PARALGAN.

- **Dosage des PA**

- ❖ **Cas de SAIPRIL PLUS**

Méthode de dosage des PA dans le comprimé par spectrophotométrie UV/VISIBLE

a. solution témoin : Introduire dans une fiole jaugée de 100ml des quantités exactement pesées de 50mg de « captopril » SCR et 25mg d' « hydrochlorothiazide » SCR.

Dissoudre dans 50mL d'eau distillée et mettre sous agitation dans un bac d'ultrasons pendant 10min, puis ajuster à 100mL avec le même solvant. Filtrer, et faire une dilution de 1mL de cette solution dans 50mL d'eau distillée.

b. Solution essai : broyer finement 20 Cp du SAIPRIL PLUS dans un mortier.

Prendre une prise exactement pesée voisine au poids moyen de 235mg. Dissoudre cette quantité dans une fiole jaugée de 100mL contenant 50mL d'eau distillée. Mettre sous agitation pendant 10min dans un bac d'ultrason puis compléter au volume avec le même solvant. Filtrer, et faire une dilution de 1mL dans 50mL d'eau distillée.

Analyser les résultats obtenus à $\lambda = 220\text{nm}$ pour le captopril, et à **271,6 nm** pour l'hydrochlorothiazide.

Dosage du captopril

La teneur en captopril (D_c , exprimée en mg/cp) est donnée par la formule suivante :

$$D_c = \frac{D_{oe} * P_t * M_M}{D_{ot} * P_e}$$

Avec :

Dot = densité optique de la solution témoin.

Doe = densité optique de la solution essai.

MM : masse moyenne des 20 Cp en mg.

Pt = prise d'essai témoin de CAPTOPRIL SCR en mg.

Pe = prise d'essai de SAIPRIL PLUS en mg.

Norme : (45 mg ≤ D.c ≤ 55 mg)

Dosage de l'hydrochlorothiazide

La teneur en hydrochlorothiazide (Dh, exprimée en mg/cp) est donnée par la formule suivante :

$$Dc = \frac{Doe * Pt * MM}{Dot * Pe}$$

Avec :

Dot = densité optique de la solution témoin.

Doe = densité optique de la solution essai.

MM : masse moyenne des 20 Cp en mg.

Pt = prise d'essai témoin de HYDROCHLOROTHIAZIDE SCR en mg.

Pe = prise d'essai de SAIPRIL PLUS en mg.

Normes : (22.5 ≤ D.h ≤ 27.5) mg/Cp

❖ Cas de PARALGAN

Méthode de dosage des PA dans le comprimé par spectrophotométrie UV/VISIBLE :

a. solution témoin : dans une fiole jaugée de 500mL, peser 0,120 g de paracétamol standard, ajouter 10mL de méthanol et agiter jusqu'à dissolution complète puis ajuster avec de l'eau purifiée au trait de jauge.

Prélever 5mL de la solution précédente, et mettre dans une fiole de 100mL puis ajuster jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée.

b. Solution essai : Dans une fiole jaugée de 500ml, peser 0,140g de PARALGAN®essai, ajouter 10mL de méthanol, agiter jusqu'à dissolution puis ajuster avec de l'eau purifiée au trait de jauge.

Prélever 5mL de la solution précédente et mettre dans une fiole de 100mL, puis ajuster jusqu'au trait de jauge avec de l'eau purifiée.

Lecture :

Lire les densités optiques de chaque solution préparée au spectrophotomètre à une longueur d'onde $\lambda = 244\text{nm}$, en utilisant comme blanc de l'eau purifiée.

Calcul :
$$T = \frac{DOE}{DOT} \times \frac{PeT}{PeE} \times PM$$

DOE = Densité optique de l'essai.

DOT = Densité optique du témoin.

PeT = Prise d'essai du témoin exprimée en mg.

PeE = Prise d'essai de l'essai exprimée en mg.

PM = Poids moyen théorique = 594,48 mg / Cp.

Normes : [475 à 525] mg/Cp.

- **Test de dissolution par U.V**

- ❖ **Cas SAIPRIL PLUS**

Milieu de dissolution

- Milieu acide à une vitesse donnée.

Temps de dissolution

- 60min pour l'hydrochlorothiazide.
- 20min pour captopril.

Longueur d'onde

- $\lambda = 271.6$ nm pour l'hydrochlorothiazide.
- $\lambda = 220$ nm pour le captopril.

a. solution témoin : préparer un témoin de captopril SCR ayant une masse de 28mg, la dissoudre dans 50mL (HCl 0.01 N), prélever 1mL, la diluer dans 10mL, puis 1mL dans 10mL du même solvant.

Peser 10mg d'hydrochlorothiazide SCR, la dissoudre dans 50mL (HCl 0.01 N), prélever 1mL, la dissoudre dans 10ml, puis 1ml dans 10mL.

b. solution essai : déterminer les quantités du Captopril **C₉H₁₅NO₃S** et d'hydrochlorothiazide **C₇H₈CIN₃O₄S₂** libérées. Faire un prélèvement de la solution essai. Filtrer et prélever 1mL du filtrat dans une fiole de 10ml, diluer au volume avec le même solvant.

Normes du taux de dissolution

Plus de 80 % de la quantité de captopril ($C_9H_{15}NO_3S$) sont dissoutes au bout de 20 min, et plus de 60 % de la quantité d'hydrochlorothiazide ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) sont dissoutes au bout de 60min.

❖ Cas de PARALGAN

Milieu de dissolution : Solution tampon phosphate PH = 5,8

Temps de dissolution : 30mn

Longueur d'onde : $\lambda = 244nm$

a. solution témoin : Prendre une prise d'essai équivalente à 500mg de paracétamol dans 900mL du milieu de dissolution.

b. solution essai : L'essai se fait sur 06 comprimés préalablement pesés.

Normes du taux de dissolution

Plus ou égale de 80% de poudre se disperse en 30minutes.

3. 1.2. Contrôle qualité du contenant (PVC, PVC/PVDC)

SAIDAL, souvent fidèle à ses fournisseurs, établie une relation de confiance (partenariat) avec eux et se limite dans le cas des ADC a des contrôles simplifiés tout en se basant sur le certificat du fournisseur.

La réglementation algérienne vise à établir la preuve absolue de la conformité du médicament mis sur le marché, tout en incluant la partie ADC.

C'est dans cette démarche que nous avons jugé intéressant de faire un contrôle complet des deux ADC choisis selon les exigences de la pharmacopée européenne.

La majorité des ADC sont contrôlés grâce à quelques tests simplifiés surtout liés à la machine de conditionnement (épaisseur, solubilité, identification etc.).

Tous les échantillons de PVC et de PVC/PVDC, (sous forme de films) utilisés dans les essais suivants, doivent être découpés en morceaux de 1 cm de cote au maximum.

- **Epaisseur [47]**

- mesurer avec un pied à coulisse sur un film à différents endroits avec un intervalle de 10 cm.
- Noter le résultat et calculer la moyenne.

La tolérance maximum admise est de $\pm 20\mu\text{m}$.

- **Solubilité [48] [47]**

- Insolubles dans l'eau.
- Insolubles dans l'acétone.
- Insolubles dans l'éthanol.
- Solubles dans le tétrahydrofurane.
- Peu solubles dans le chlorure de le méthylène.

- **Test de chlore**

Donnant une flamme jaune-orange bordée de vert en dégageant une épaisse fumée noire. [48]

- **Identification du film par FTIR**

Les films en PVC et PVC/PVDC ont été analysés par spectrophotométrie infrarouge

- **Lecture directe des films**

- Découper des morceaux du film à différents endroits.
- Placer les morceaux dans des supports de l'appareil FTIR, et analyser les films par FTIR (entre $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$)

- **Lecture des films reprécipités**

- Dissolvez le résidu A (voir Essai d'absorbance: solution S2) dans 5 mL de *Tétrahydrofurane R*.
- Déposez quelques gouttes de la solution sur une lame de chlorure de sodium et évaporez à siccité à l'étuve à $100\text{-}105\text{ }^\circ\text{C}$. et examinez par FTIR.

Le matériau à examiner doit présenter des maximums à **2975, 2910, 2865, 1430, 1330, 1255, 690, 615** ou doit être identique au spectre du matériau de référence (transmis par le fournisseur).

Remarque

L'analyse directe du film plastique permet de mettre en évidence en plus des bandes spécifique au polymère, celles des additifs, alors que le matériau reprecipité ne possède que les bandes du polymère vierge.

- **Absorbance dans UV /visible [48]**

Des solutions sont préparées en utilisant des matériaux plastiques dans différents solvants.

La mesure de l'absorbance, permet d'évaluer la concentration des matières relarguées dans le solvant, sachant que les deux valeurs sont proportionnelles.

Préparation de la solution S1

Dans un ballon de verre borosilicaté,

- Introduire 25 g de matériau à examiner.
- Ajouter 500 mL d'eau distillée et recouvrir le col du ballon d'une feuille en aluminium ou d'un vase de verre borosilicaté.
- Chauffer à l'autoclave à 121 ± 2 °C pendant 20 min.
- Laisser refroidir et décanter la solution.

Aspect de la solution S1

La solution S1 est incolore.

Absorbance dans UV/visible de la solution S1

- Evaporer à siccité 100 mL de la solution S1.
- Dissoudre le résidu dans 5 mL d'hexane R.
- Filtrer, si nécessaire, sur un filtre préalablement rincé à l'hexane R.
- Examiner la solution ou le filtrat de 250 nm à 310 nm.

A aucune longueur d'onde, l'absorbance n'est supérieure à 0,3.

Préparation de la solution S2

- Dissoudre 5,0 g de matériau à examiner dans 80 mL de *Tétrahydrofurane R*,
- Compléter à 100 mL avec le même solvant.
- Filtrer si nécessaire (la solution peut demeurer opalescente).
- Prélever 20 mL de la solution et ajouter, goutte à goutte et en agitant doucement, 70 mL d'alcool R, refroidir dans la glace pendant 1 h.
- Filtrer ou centrifuger (résidu A).

- Laver le résidu A avec de l'alcool R et réunir la solution de lavage au filtrat ou au liquide de centrifugation,
- Compléter à 100 mL avec de l'alcool R.

Absorbance dans l'UV/visible de la solution S2

- Examiner la solution S2 de 250 nm à 330 nm.

Dans le cas d'un matériau qui ne contient pas de 1 phényleicosane-1,3-dione, à aucune longueur d'onde, l'absorbance de la solution S2 n'est supérieure à 0,5.

Dans le cas d'un matériau qui contient le 1-phényleicosane-1,3-dione, à aucune longueur d'onde, l'absorbance de la solution S2, diluée 10 fois avec de l'alcool R, n'est supérieure à 0,4.

- **Métaux lourds [48]**

Préparation de la solution S3

- Dans un ballon de verre borosilicaté à col rodé, introduire 5 g de matériau à examiner.
- Ajouter 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M
- Chauffer à ébullition pendant 1 h. Laisser refroidir et laisser décanter la solution.

Protocole

Solution à examiner : 12 mL de la solution S3.

Solution témoin : Un mélange de 10mL de solution à 1 ppm de plomb (Pb) R, et de 2 mL de la solution S3.

Solution à blanc : Un mélange de 10 mL d'eau R et de 2 mL de la solution S3.

- A chaque solution, ajouter 2 mL de solution tampon pH 3,5 R.
- Mélanger et ajouter à 1,2 mL de réactif au thioacétamide R puis mélanger immédiatement.
- Examiner les solutions après 2 min.

L'essai n'est valable que si la solution témoin montre une légère coloration brune comparée à la solution à blanc. La substance à examiner est conforme à l'essai si la coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

- **Cendres sulfuriques [48]**

- Dans le creuset, introduire la prise (1g) d'essai puis peser.
- Humecter la substance à examiner avec un peu d'*acide sulfurique R* (généralement 1 mL) et chauffer doucement, à une température aussi faible que possible, jusqu'à carbonisation complète de l'échantillon.
- Après refroidissement, humecter le résidu avec un peu d'*acide sulfurique*.
- Chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de fumées blanches, puis calciner à 600 ± 50 °C jusqu'à incinération complète du résidu.
- Peser à nouveau et calculer le pourcentage de résidu.

La quantité du résidu obtenue ne doit pas dépasser la limite indiquée 1 %.

- **Essai de l'étain [48]**

Comme l'étain fait partie de la liste des additifs souvent présents dans les matériaux en PVC pour les formes sèches, ce test permet d'identifier ses traces.

- Introduire 0,1 mL de la solution S2 préparée dans les étapes précédentes.
- Rajouter 0,05 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1M, 0,5 mL de la solution d'iodure de potassium R, 5 ml d'éthanol à 96 % R, et mélanger soigneusement, Ajouter 9 ml d'eau R, 0,1 mL de sulfite de sodium R à 5 g/L,
- préparer une solution de dithizone R diluée 100 fois extemporanément avec du chlorure de méthylène R, prendre 1,5 mL et verser dans le tube à essai.
- Agiter la préparation pendant 15 sec, et laisser reposer pendant 2 min.

- **Test complémentaire**

Identification des additifs par CCM [51]

La CCM est préconisée dans la pharmacopée pour identifier les additifs des matières plastiques solubilisées dans l'emballage pharmaceutique.

Néanmoins, dans le cas du PVC utilisé dans les formes sèches, la CCM n'est pas proposée mais on la retrouve dans le PVC plastifié

La liste des additifs autorisés dans le cas de notre matériau est donnée dans la monographie avec les limites d'utilisation.

Préparation de la cuve

- Nous avons préparé à l'avance la cuve, en versant une quantité de toluène à l'intérieur, le niveau d'éluant doit être compris entre 5 et 8 mm.
- Nous l'avons bien fermée a fin de laisser l'atmosphère de la cuve se sature en vapeur d'éluant.

Préparation de la plaque

- Nous avons tracé sur la plaque un trait au crayon parallèle à la partie inférieure de la plaque à une distance de 1 cm.

Dépôt

- Nous avons, à l'aide d'une micro seringue injecté 5 μ L sur le trait, d'une solution de la préparation S2,
- A un intervalle de 1,5 cm nous avons déposé un volume de 5 μ L d'une solution témoin de DEHP (plastifiant utilisé dans le PVC plastifié).

Elution

- Nous avons disposé notre plaque dans la cuve, tout en s'assurant que le dépôt soit en dessus du niveau de l'éluant.
- Nous avons laissé migrer l'éluant à une certaine hauteur H. que nous avons noté.
- Nous avons séché la plaque à l'air pour évaporer tout l'éluant.

Révélation

- Nous avons mis la plaque sous une lampe UV pour voir les taches.
- Après révélation par UV, nous avons imprégné notre plaque avec des vapeurs d'iode (révélateur chimique).
- Nous avons contourné les taches avec un crayon et calculé les rapports frontaux.

3. 2. Etude de stabilité d'une forme sèche « comprimé » conditionnée dans des blisters en PVC et PVC/PVDC

Les deux médicaments étudiés ont déjà fait l'objet d'une étude de stabilité (réalisé uniquement sur la forme selon les exigences ICH) afin d'évaluer la compatibilité de ces produits avec leur conditionnement.

Nous avons jugé intéressant de reprendre les études de stabilité sur le contenu en même temps que sur le contenant.

L'étude de stabilité de SAIPRIL PLUS et PARALGAN a été réalisée par HPLC [49], afin de vérifier le dosage des principes actifs et des impuretés, et sur son conditionnement primaire (PVC, PVC/PVDC) par analyse sur FTIR en évaluant l'interaction contenu-contenant, en leur accordant la même importance en matière de contrôle qualité. Pour cela, nous avons besoin d'une bonne connaissance du matériau utilisé, de point de vue réglementaire (conformité aux pharmacopées) et du point de vue compositionnel (caractéristiques chimiques du matériau).

A. Evaluation de la stabilité du contenu par HPLC [49]

Pour les deux produits étudiés, des échantillons ont été prélevés de l'échantillothèque de deux lots : 2015 et 2013 ; L'analyse des PA a été effectuée par HPLC (usp)

❖ Cas de SAIPRIL PLUS

Dosage des PA (captopril et hydrochlorothiazide)

Le dosage des PA captopril et hydrochlorothiazide ont été déterminés par HPLC ainsi que les produits apparentés

Conditions opératoires :

- Détecteur UV à 210 nm.
- Colonne 30 cm L11
- Débit : 1.5 mL/min

Préparation de la phase mobile

Pour préparer la phase mobile, nous avons mélangé :

- 750 mL d'eau distillée filtrée sur millipores 0.45 µm.
- 250 mL de Méthanol.
- 0.5 mL d'acide phosphorique.

Préparation des solutions à tester

Pour chaque lot :

- Nous avons pesé la poudre de 20 comprimés finement broyée.
- Nous avons pesé l'équivalent de 15 mg d'hydrochlorothiazide, et nous les avons mis dans une fiole de 50mL.
- Nous avons rempli la fiole au trait de jauge avec la phase mobile.
- Puis, nous l'avons laissé pendant 15 min dans l'Ultrason.

Nous l'avons agité pendant 10 min.

- **Limite du captopril disulfide**

Conditions opératoires

- Détecteur UV à 210 nm.

- Colonne 15 cm L11
- Débit : 2 ml/ min.

Préparation de la phase mobile

Pour préparer la phase mobile, nous avons mélangé :

- 550 mL d'eau distillée filtrée dans un système de filtration.
- 450 mL de Méthanol.
- 0.5 mL d'acide phosphorique.

Préparation des solutions à tester

Pour chaque lot :

- Nous avons pesé la poudre de 20 comprimés finement broyée.
- Nous avons pesé l'équivalent de 25 mg de captopril, et nous les avons mis dans une fiole de 50ml.
- Nous avons rempli la fiole au trait de jauge avec la phase mobile.
- Puis, nous l'avons laissé pendant 15 min dans l'Ultrason.

Limite du benzothiadiazine

Le même protocole utilisé pour le dosage des PA a été suivi pour la détermination de la benzothiadiazine.

❖ Cas de PARALGAN

Nous avons fait l'analyse sur quatre lots différents, fabriqué en 2015, 2014, 2013, et en 2012 pris de l'échantiothèque, pour vérifier le dosage de PA au cours des années.

Dosage de PA

Conditions opératoires

- Détecteur UV à 243 nm.
- Colonne L1(300*3,9) mm ;5µm
- Débit : 1,5 mL/min.

Préparation de la phase mobile

Pour préparer la phase mobile, nous avons mélangé :

- 1500 mL d'eau distillée filtrée sur millipores 0.45 µm.
- 500 mL de Méthanol.

Préparation des solutions à tester

Pour chaque lot :

- Nous avons pesé la poudre de 20 comprimés finement broyée.
- Nous avons pesé l'équivalent de 100 mg de paracétamol
- Nous avons prélevé 5 mL et nous les avons mis dans 250 mL de la phase mobile.

Préparation de standard

- Préparer une solution à 0,01 mg/mL de paracétamol, (1mg de paracétamol dans 100 mL de phase mobile)

La formule insérée pour l'HPLC pour avoir le calcul :

- $\text{Surface ech/surface std} \times [\text{ech}/\text{std}] \times \text{titre}$

Norme :

- [95%- 105%]

B. Evaluation de la stabilité du contenant (blisters PVC et PVC/PVDC) par infrarouge

Plusieurs travaux ont utilisé cette technique pour identifier des matières plastiques [52] [53] [54], et suivre la migration de certains additifs par le suivi de l'évaluation de certaines bandes spécifiques dans le temps et dans différentes conditions.

Nous avons appliqué cette technique pour évaluer la stabilité des matières plastiques (blister en PVC, PVC/PVDC) utilisés dans le conditionnement des deux produits étudiés PARALGAN et SAIPRIL PLUS.

Nous avons utilisé un nombre important d'échantillons afin de faire apparaître au mieux les variations observées lors de l'analyse.

L'analyse des AC surtout en matières plastiques est complexe, ceci est dû le plus souvent aux manques d'informations concernant la formule qualitatives et surtout quantitatives de ces derniers (détenues comme confidentielle chez le fournisseur).

Les contrôles qualités réalisés selon la pharmacopée se limitent à l'identification du polymère de base et quelques essais sur les éventuelles migrations souvent globales et non spécifiques.

Le manque d'information sur la composition des MP rend la recherche des additifs difficile, d'autant plus que les substances de référence sont souvent exigées dans les analyses.

L'analyse quantitative par FTIR, permet de mettre en évidence des bandes caractéristiques des matériaux et celle des additifs présents. Le suivi de l'évolution de ces derniers sur les plans qualitative (déplacement des bandes) et quantitative (diminution ou augmentation) permet d'apprécier les interactions produites lors du contact des matériaux avec le contenu tout au long de sa conservation.

Pour cela nous avons pris des échantillons de plusieurs dates de fabrication des médicaments SAIPRIL PLUS et PARALGAN.

Nos échantillons se présentent sous la forme d'alvéole en PVC pour le conditionnement de PARALGAN, et en PVC/PVDC pour le conditionnement de SAIPRIL PLUS.

Préparation des échantillons

- Après avoir collecté les échantillons nécessaires, nous avons enlevé les comprimés de leurs alvéoles, et nous les avons conservé pour la réalisation des tests de stabilité du produit.
- Nous avons coupé 6 alvéoles de chaque année.
- Nous avons bien essuyé l'intérieur.

Lecture des échantillons

- Les échantillons seront placés sur le support de l'appareil infrarouge.
- Le support sera placé dans l'appareil, et on fera en sorte que le faisceau soit bien au milieu de l'alvéole.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence :

- Les bandes spécifique aux matériaux PVC et PVC/PVDC.

La présence d'autres bandes pouvant être attribuées aux additifs (sans pour autant les connaître), et nous avons suivi leur évolution en fonction

Chapitre 5

Résultats et interprétations

1. Contrôle qualité des contenus et des contenants

1. 1. Contrôle qualité des contenus (SAIPRIL PLUS et PARALGAN)

Résultats

Les résultats des différents tests réalisés selon le dossier interne, la pharmacopée européenne et l'USP, sont résumés dans les tableaux suivants :

Cas de SAIPRIL PLUS

Tests	Normes	Résultats
Aspect	comprimé rose orangé sécable	comprimé rose orangé sécable
Dosage du Captopril <i>mg</i>	$45 \text{ mg} \leq \text{D.c} \leq 55 \text{ mg}$	46,12 mg
Dosage d'hydrochlorothiazide <i>mg</i>	$22.5 \text{ mg} \leq \text{D.h} \leq 27.5 \text{ mg}$	23,17 mg
Friabilité %	$F \leq 1 \%$	0,03 %
Masse moyenne <i>mg</i>	$216.69\text{mg} \leq \text{Mm} \leq 251.83\text{mg}$	235,1 mg
Uniformité de masse <i>mg</i>	226 mg à 240 mg	Aucun Cp ne s'écarte de la moyenne plus de 15%
Temps de désagrégation <i>min</i>	$\text{Td} < 20 \text{ min}$	4 min
Dureté <i>Kp</i>	$3 \text{ Kp} \leq \text{D.R} \leq 7 \text{ Kp}$	6,9 Kp
Test de dissolution	<input type="checkbox"/> 80 % de captopril (20min) <input type="checkbox"/> 60 % d'hydrochlorothiazide (60min)	90 % 75 %
Dosage du captopril <i>mg/Cp</i>	$45 \leq \text{D.c} \leq 55$	52,535
Dosage du captopril disulfide %	< 3%	1,973
Dosage d'hydrochlorothiazide	$22.5 \leq \text{D.h} \leq 27.5$	

<i>mg/Cp</i>		27,195
Dosage du benzothiadiazine %	< 1%	0,228

Tableau V.4 : Résultats des tests appliqués sur le produit fini SAIPRIL PLUS t₀

Cas de PARALGAN

Tests	Normes	Résultats
Aspect	Comprimé blancs plats d'aspect brillant, lisses sécables	Comprimé blancs plats d'aspect brillant, lisses sécables
Dosage de paracétamol <i>mg</i>	475 à $mg \leq DP \leq 525$	515,18mg
Friabilité %	$F \leq 1 \%$	0,5 %
Masse moyenne <i>mg</i>	$564 \text{ mg} \leq Mm \leq 624\text{mg}$	592 mg
Temps de désagrégation <i>min</i>	$Td < 15 \text{ min}$	9min
Dureté <i>Kp</i>	$8 \text{ Kp} \leq D.R \leq 12 \text{ Kp}$	9,6 Kp
Test de dissolution	\geq plus ou égale du 80% de poudre dispersée en 30minutes.	85%.
Dosage de paracétamol <i>mg/comprimé</i>	$475 < DP < 525$	525

Tableau V. 5 : Résultats des tests appliqués sur le produit fini PARALGAN t₀

Interprétations

Les tests physico-chimiques réalisés sur les produits pharmaceutiques, sont une étape incontournable avant de pouvoir libérer les lots.

SAIDAL fait tous les tests nécessaires pour évaluer la conformité de ses produits par rapport aux exigences des pharmacopées et dossiers techniques.

A partir des résultats des contrôles de SAIPRIL PLUS Cp et PARALGAN Cp (*Voir tableaux V.4 et V.5*), nous pouvons dire que :

Dans le cas de comprimés, et dans notre cas, SAIPRIL PLUS et PARALGAN, la vérification de l'aspect est très importante, ils doivent être uniformes pour tous les comprimés.

Le dosage des PA dans les comprimés par U.V est un test quantitatif qui permet de vérifier que la masse des PA correspond à celles requises. Les valeurs obtenues de ce test sont conformes aux normes de la pharmacopée.

➤ **Tests pharmaco-technique**

Ils se résument :

La friabilité

Permet d'avoir une idée sur la résistance aux chocs auxquels le comprimé peut être exposé pendant sa durée de vie. Dans notre cas, le test est conforme.

Le test de délitement

Nous permet de déterminer le temps de désintégration des comprimés dans un milieu liquide sous agitation. La désintégration est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu solide, c'est-à-dire lorsque le résidu n'est constitué que d'une masse molle, ne comportant pas d'agrégats palpables et non imprégnée par des fragments d'enrobage.

La dureté

Associée aux mesures de diamètre et de longueur, il consiste à exercer une pression sur le comprimé jusqu'à son point de rupture. La dureté est un paramètre qui influence le délitement, pour cela, elle doit être contrôlée à intervalle de temps régulier au cours de la compression. Elle doit être comprise dans la fourchette exigée par la pharmacopée européenne

La biodisponibilité des comprimés est vérifiée par le test de dissolution.

Tous ces tests pharmaco-techniques répondent aux exigences de la pharmacopée européenne et aux normes du dossier technique.

Résultats

L'ensemble des tests physico-chimiques et pharmaco-technique ont confirmé la qualité des produits aux normes du dossier technique et de la pharmacopée européenne et de l'USP.

1. 2. Contrôle qualité des contenants (blisters en PVC et PVC/PVDC)

Résultats

Test	Normes	Résultats	
		PVC	PVC /PVDC
Epaisseur	Tolérance maximum admise est de $\pm 20\mu$	$\pm 222 \mu\text{m}$	$\pm 243 \mu\text{m}$
Solubilité dans <ul style="list-style-type: none"> - l'eau - l'acétone - le THF - l'éthanol - Le chlorure de méthylène 	Les films de PVC et PVC/PVDC restent : <ul style="list-style-type: none"> - Insolubles - Insolubles - Solubles - Insolubles - Peu solubles 	Conforme	Conforme
Test des chlores	Flamme jaune-orange bordée de vert en dégageant une épaisse fumée noire	Flamme jaune-orange bordée de vert avec fumée noire	Flamme jaune-orange bordée de vert avec fumée noire
Aspect de la solution S1	Incolore	Pas de couleur	Pas de couleur
Absorbance de la solution S1	A aucune longueur d'onde, [250-400] l'absorbance n'est supérieure à 0,3	A= 0,3	A= 0,3
Absorbance de la solution S2	A aucune longueur d'onde, [250-400] l'absorbance n'est supérieure à 0,5.	A= 0,2	A=0,4
Métaux lourds	si la solution témoin montre une légère coloration brune comparée à la solution à blanc. la	la solution à	la solution à

	coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.	examiner est transparente.	examiner est transparente.
Cendres sulfuriques	le taux de cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 1,0 pour cent. □ 1%	0,15%	0,74%
Essaie de l'étain	La coloration bleu-vert de la solution de dithizone vire au rose en présence d'étain.	Pas de virage	Pas de virage
La chromatographie sur couche mince :	<ul style="list-style-type: none"> - Par UV : pas de tache de DEHP - Par Vap d'iode : présence de 2 taches qui ne correspondent pas au DEHP 	Non réalisé	Présence de 2 taches au vapeur d'iode
Identification par IR (après repécipitation)	Le spectre doit présenter des bandes à : 2975, 2910, 2865, 1430, 1330, 1255, 690, 615	Présence de toutes les bandes.	Présence de toutes les bandes.

Tableau V.6 : liste des tests appliqués sur les contenants avec leurs résultats

Interprétations

A la lumière des résultats du tableau (V.6), nous pouvons dire que :

Le test de l'épaisseur est important pour la machine conditionneuse, ou les limites sont fixées (normes internes). Nous avons constaté une différence entre les épaisseurs déterminées sur différents points du film blister (non homogène) mais l'écart entre les mesures ne dépasse pas les limites fixées dans le dossier.

➤ Tests d'identification du matériau

L'identification des matériaux a été réalisée par des tests simplifiés tels :

La solubilité qui est conforme aux indications de la pharmacopée européenne et de dossier technique.

Le test de chlore permet de confirmer la présence de la fonction C-Cl dans les matériaux plastiques.

Identification par FTIF

L'essai a été réalisé sur 6 échantillons afin d'évaluer la reproductibilité de l'analyse.

La méthode d'identification par précipitation dans le THF, et la reprecipitation dans l'ETHANOL a permis de conduire à un film vierge, ou les additifs sont extraits dans le THF et l'ETHANOL.

Les mêmes bandes spécifiques aux matériaux et citées dans la pharmacopée sont retrouvées

➤ Tests d'identification des additifs (relargage)

Absorbances :

La teneur globale des additifs susceptibles de migrer a été déterminée par spectroscopie UV/vis après extraction dans deux milieux, le THF et l'EAU. Les solutions obtenues, analysées entre 250 nm et 400nm ont mis en évidence des absorbances.

Nous avons mis les films en contact avec l'eau (solution S1), et avec une température élevée (121°C) pour provoquer la diffusion des constituants hydrophiles présents dans la composition du matériau tel que les sels et les carbonates.

Et après une lecture par UV, nous avons obtenu des longueurs d'ondes que nous jugeons très élevées, mais qui ne dépassent pas tout de même la valeur 0,3 exigée par la pharmacopée, (*voir figure 1 annexe*), donc nous pouvons considérer les absorbances comme conformes par rapport à la pharmacopée.

En ce qui concerne la solution S2 qui est obtenue par solubilisation dans le THF et reprecipitation dans l'éthanol des matériaux, elle représente la totalité des additifs présents dans ces derniers, de ce fait, le taux est plus important que dans l'eau. (*Voir Figure 2 annexe*)

Les additifs sont des substances qui font partie de la composition des matériaux plastiques, ils doivent être identifiés et ne doivent pas dépasser les limites quantitatives fixés par la pharmacopée. Dans notre cas, les valeurs des absorbances restent inférieurs aux limites fixés par la pharmacopée, ce qui permet de dire que les deux matériaux sont conformes.

Les autres tests comme les métaux lourds et les cendres sulfuriques, sont aussi indicateurs de la qualité des matériaux.

Métaux lourds

Comme les métaux lourds utilisés souvent comme catalyseur lors des réactions des polymères sont des éléments toxiques, leur contrôle est exigé par la pharmacopée européenne.

Ce test limite nous renseigne sur la quantité globale des métaux présents dans le matériau, et le résultat trouvé est conforme à la pharmacopée européenne.

Cendre sulfurique

Le test des cendres sulfuriques permet de rechercher les matières inorganiques dans l'échantillon par incinération, le taux des cendres obtenues est inférieur aux normes fixées par la pharmacopée européenne 1%.

Test de l'étain

Comme l'étain est un élément qui se trouve dans la composition des additifs autorisés par la pharmacopée, sa recherche est exigée en particulier.

Son identification par le test de dithizone n'a permis de voir aucun virage de coloration, ce qui permet de dire qu'il y'a absence d'étain dans les deux matériaux.

Test complémentaire CCM

Dans le cas de blisters (formes sèches), la monographie ne préconise pas de CCM pour l'identification des additifs de ces matériaux.

Nous avons appliqué la monographie [51] sur ces blisters pour vérifier la présence éventuelle du plastifiant DEHP

La lecture sous la lampe UV a révélé uniquement la tache correspondant à la substance témoin DEHP, par contre aucune tache de Rf correspondant au DEHP n'est observée dans la solution échantillon, ce qui nous permet de dire que le matériau ne contient pas de plastifiant.

La révélation chimique (aux vapeurs d'iode) quant à elle a permis de mettre en évidence des taches de Rf différent de celui du DEHP, celles-ci peuvent correspondre aux huiles, mais la confirmation doit se faire avec des substances de référence non disponible au laboratoire.

Conclusion

Sur la base des résultats des contrôles qualités réalisés, nous pouvons conclure que les matériaux utilisés à SAIDAL pour la fabrication des blisters pour comprimé, sont conformes aux prescriptions des pharmacopées.

Les spectres correspondants au PVC/PVDC –SAIDAL, sont comparables à celui du PVC (pas de bandes spécifique au PVDC), ce ci est probablement attribué au taux faible du PVDC dans le film PVC/PVDC

2. Etude de stabilité d'une forme sèche « comprimé » conditionnée dans des blisters en PVC et PVC/PVDC

A. Evaluation de la stabilité du contenu (SAIPRIL PLUS et PARALGAN) par HPLC

SAIPRIL PLUS et PARALGAN sont des produits fabriqués et commercialisés par SAIDAL, notre étude a porté sur deux lots (2015 **nouveaux**, et 2013 **anciens**) de ces produits, afin de confirmer leur qualité.

Nous nous sommes limités pour les contrôles aux tests de dureté et aux dosages des PA.

Les résultats obtenus sont mentionnés dans les tableaux (V.7) et (V.8).

Résultats

Tests	Normes	Produit 2015	Produit2013
Dureté <i>Kp</i>	$3 Kp \leq DR \leq 7 Kp$	6.96	7
Dosage du captopril <i>mg/Cp</i>	$45 \leq D.c \leq 55$	52,535	52,724
Dosage du captopril disulfide %	< 3%	1,973	1,272
Dosage d'hydrochlorothiazide <i>mg/Cp</i>	$22.5 \leq D.h \leq 27.5$	27,195	26,951
Dosage du benzothiadiazine %	< 1%	0,228	0,262

Tableau V. 7 : Résultats des tests de stabilité appliqués sur le SAIPRIL PLUS.

Test	Normes	Produits 2015	Produits 2013

Dureté Kp	$8 Kp \leq D.R \leq 12 Kp$	9.6	10.1
Dosage de paracétamol mg/comprimé	$475 < Dp < 525$	525	520,57

Tableau V. 8 : Résultats des tests de stabilité appliqués sur le PARALGAN.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressées aux tests suivants : dureté, dosage des PA et leurs impuretés par HPLC, (voir tableau V.7 et V.8), le but est de faire une comparaison des caractéristiques physiques et chimiques entre des lots du même produit, à différentes dates de fabrication afin d'évaluer sa stabilité.

Conclusion

Les produits SAIPRIL PLUS et le PARALGAN sont des produits commercialisés, tous les tests réalisés ont confirmé la stabilité de ces derniers.

B. Evaluation de la stabilité du contenant (blisters PVC et PVC/PVDC) par infrarouge

Le logiciel IR solution permet d'évaluer les surfaces de chaque bande du spectre obtenu après analyse, parmi ces bandes nous avons sélectionné les bandes spécifiques aux matériaux, le reste des bandes est attribué aux additifs, et ce sont celles-ci qui seront suivies dans cette étude.

Les résultats sont mentionnés dans les tableaux (*voir tableaux 1, 2 en annexe*).

Les cases en couleur indiquent les bandes caractéristiques du matériau. (*tableaux 1, 2 en annexe*) conformément citées dans la pharmacopée européenne.

Une bande à 690 cm^{-1} (représentant la fonction CH) n'est pas citée dans la pharmacopée européenne mais elle est attribuée aux matériaux de PVC [55].

Les bandes sont pratiquement stables, car elles représentent des fonctions présentes dans les polymères qui sont des macromolécules stables.

Les autres bandes, représentent les fonctions des différents produits présents dans les polymères, tels les additifs, résidus de polymérisation, produits de dégradation, et un intérêt particulier leurs sera porté.

Un léger décalage des nombres d'ondes est observé entre le spectre obtenu sur le film (en bobine) avant moulage, et celui obtenu après conditionnement (Alvéoles).

Ceci peut être attribué d'une part au traitement thermique appliqué sur le film lors de conditionnement, et à l'épaisseur de ce dernier, qui diminuent d'autre part, néanmoins elles restent proches des valeurs théoriques proposées par la pharmacopée.

Nous remarquons aussi que :

La plupart des bandes représentant les fonctions des substances présentes dans les matériaux plastiques, restent stables tout au long de la durée de validation (3ans) dans les deux produits (*voir figure V.3 et V.5*), et même après péremption, néanmoins quelques variations ont été observées.

La lecture sur FTIR nous a permis de quantifier le nombre de fonctions, nous avons alors 11 fonctions des additifs dans la composition du polymère.

Les bandes caractéristiques du PVC et PVC/PVDC varient d'une façon aléatoire, cela n'a aucune influence sur la stabilité des blisteres, à l'exception des bandes 967 cm^{-1} , 2913 cm^{-1} du PVC qui correspondent à des fonctions C-H et C-H₂ respectivement, qui sont en augmentation depuis la date de fabrication.

La bande à 967 cm^{-1} du PVC (représentées par la *figure V.2*) présente une intensité qui augmente dans le temps. En effet elle passe de $S=109,7375$ (2015) à $S=159,6845$ (2013), cette augmentation se confirme pour le lot périmé ou la valeur atteint $178,9843\text{ cm}^{-1}$.

La même observation a été relevée pour les bandes à 2913 cm^{-1} du PVC, et à $1434,78\text{ cm}^{-1}$ du PVC/PVDC, et les évolutions (augmentations) ne peuvent être liées qu'à une adsorption.

Les évolutions (diminutions) des bandes telles que la bande de PVC/PVDC $1093,44\text{ cm}^{-1}$ ne peuvent être liées qu'à une migration des additifs des matériaux dans le contenu. Mais elles restent négligeables $< 0,8\%$.

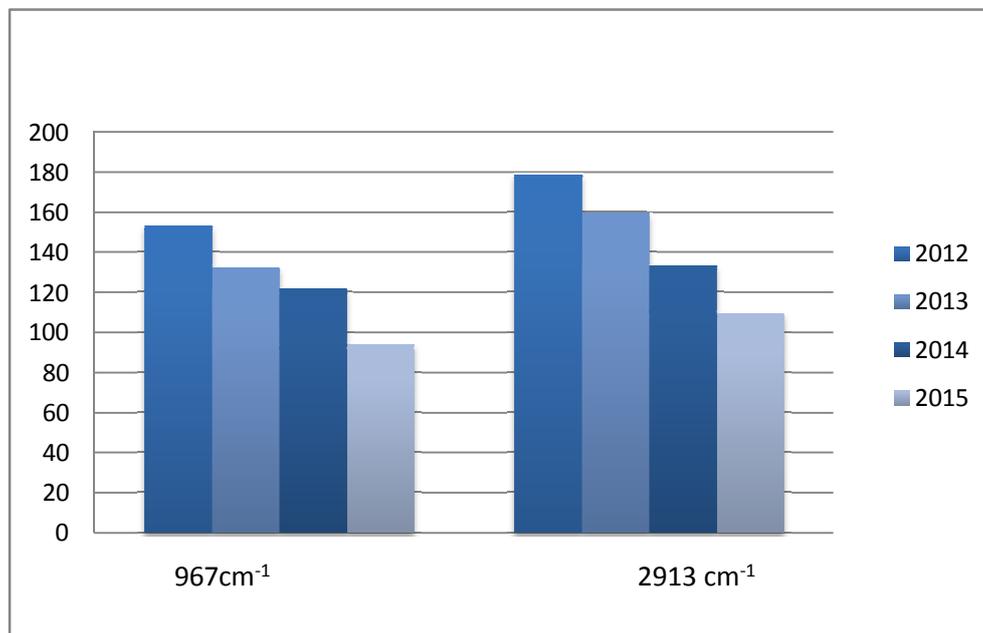


Figure V. 2 : Evolution des bandes : 967 cm^{-1} , 2913 cm^{-1}

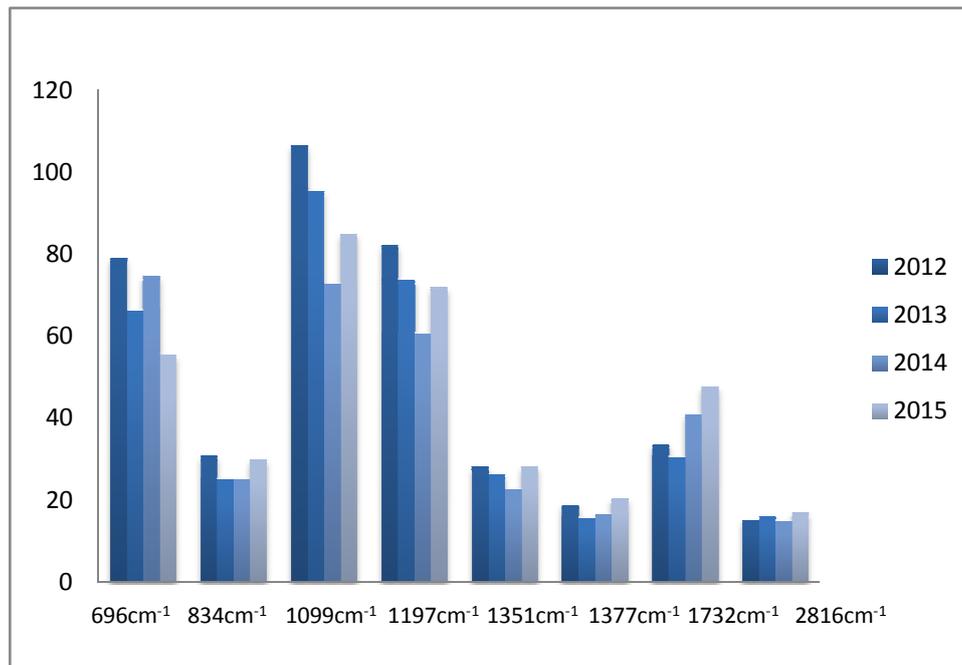


Figure V. 3 : Evolution des bandes du PVC.

La réglementation pharmaceutique est très exigeante en ce qui concerne les plastiques et leur interaction avec les formes pharmaceutiques.

Néanmoins, les interactions sont considérées négligeables dans le cas des formes solides ou sèches, (Comprimés et capsules), et l'étude de compatibilité n'est pas nécessaire que dans le cas d'une forme sèche à usage ophtalmique ou parentéral. [56]

Par ailleurs, nous avons observé une augmentation de l'intensité de la bande à **1017,27 cm⁻¹**, ceci ne peut provenir que de l'adsorption de certains composés du comprimé sur le polymère, nous avons attribué cette bande à la fonction correspondant à CH₂, et celle là est présente dans la molécule du PARACETAMOL (PA) (voir Figure 3 en annexe).

Néanmoins, cette évolution est négligeable vu les résultats de la teneur du paracétamol dans le contrôle du comprimé (voir tableau en annexe)

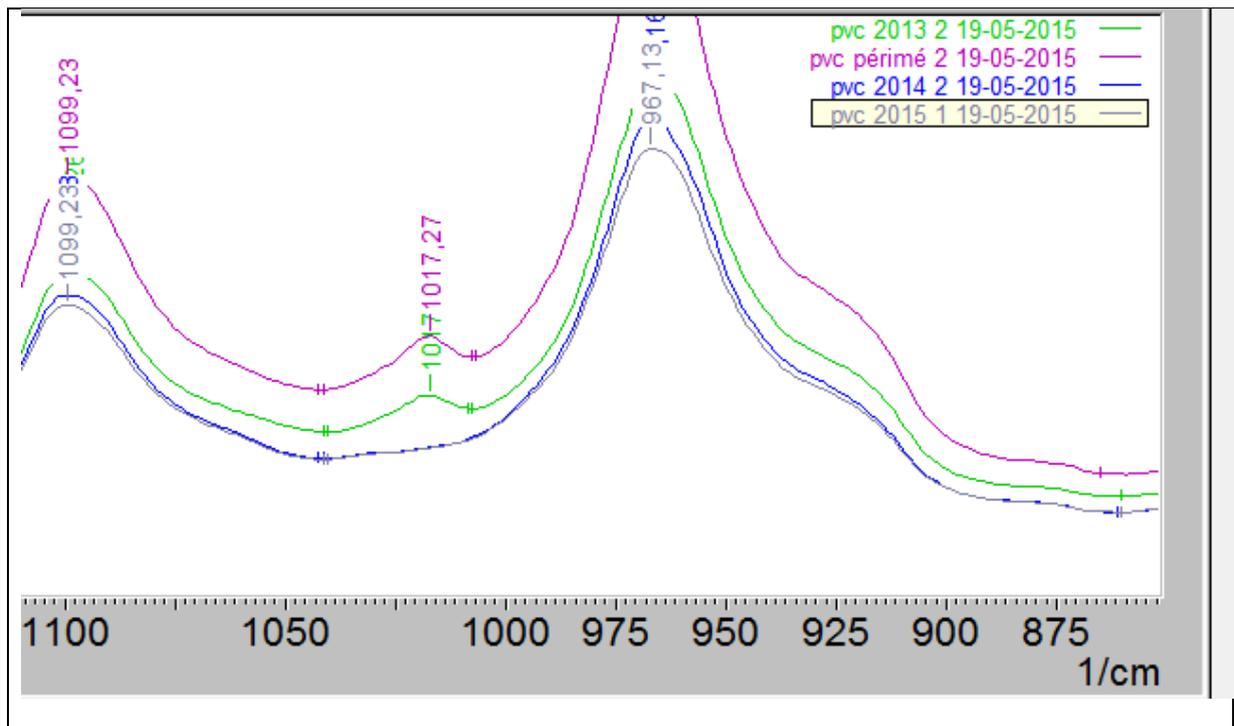


Figure V. 4 : Evolution de la bande 1017,27 cm⁻¹

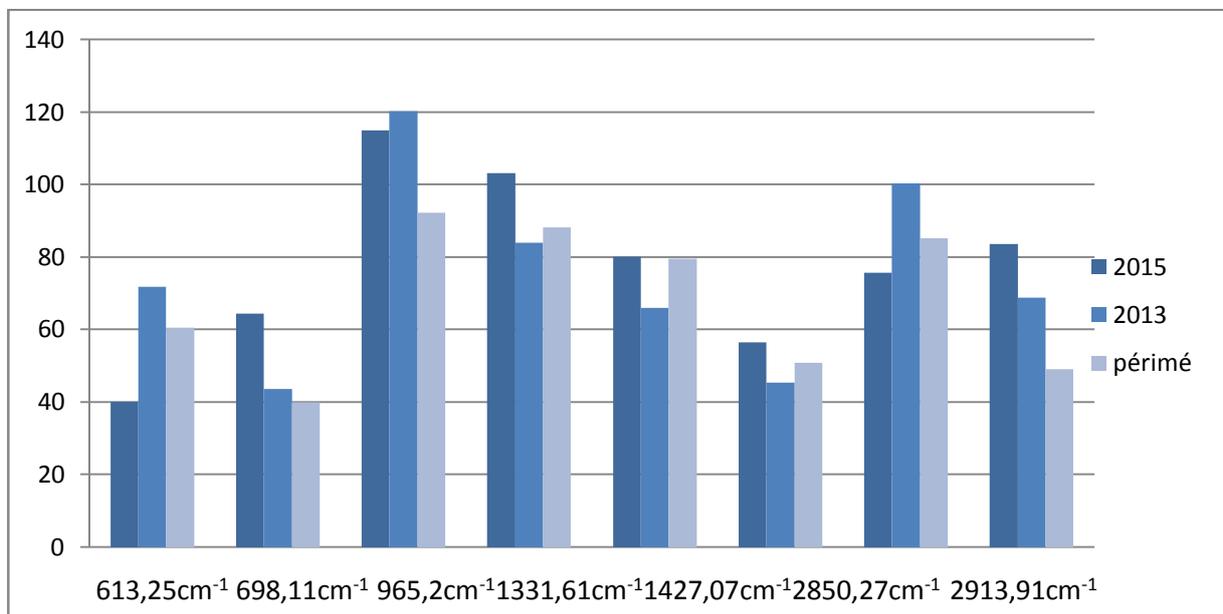


Figure V. 5 : Variation des bandes spécifiques du PVC/PVDC

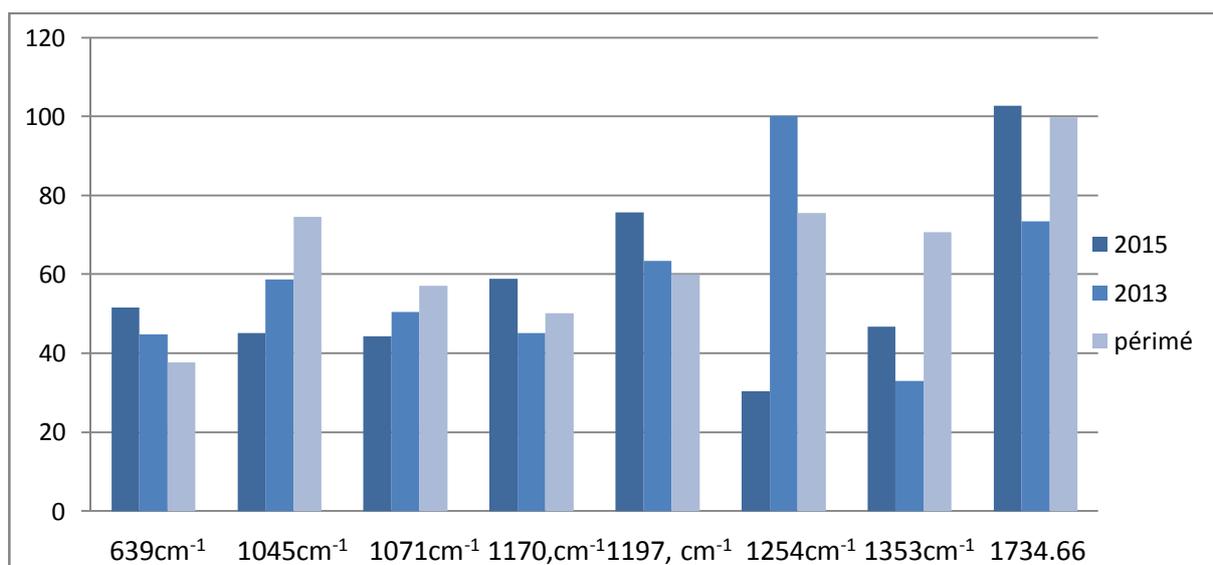


Figure V. 6 : Variation des bandes attribuées aux additifs du PVC/PVDC

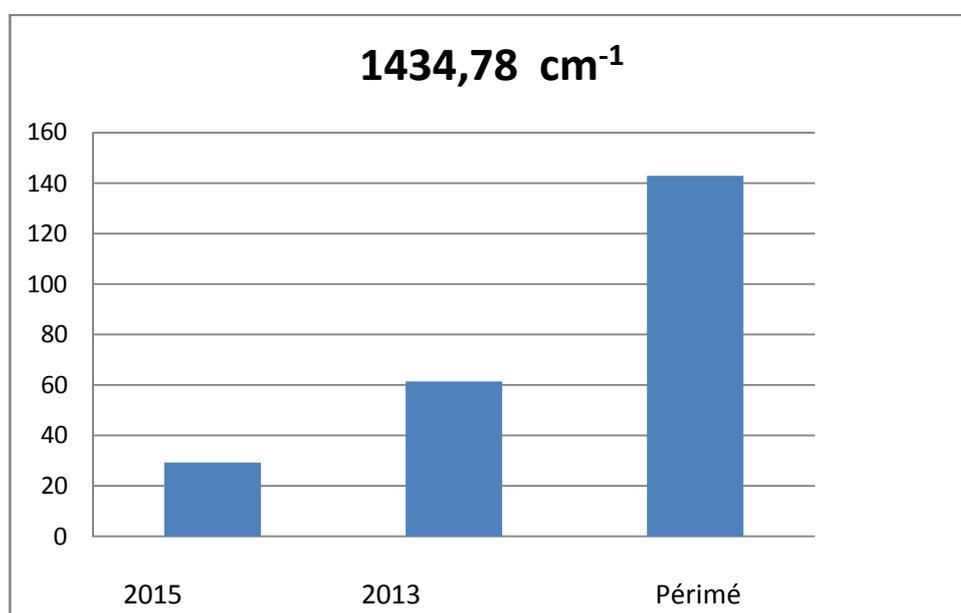


Figure V. 7 : Variation de la bande 1434,78 cm⁻¹ du PVC/PVDC.

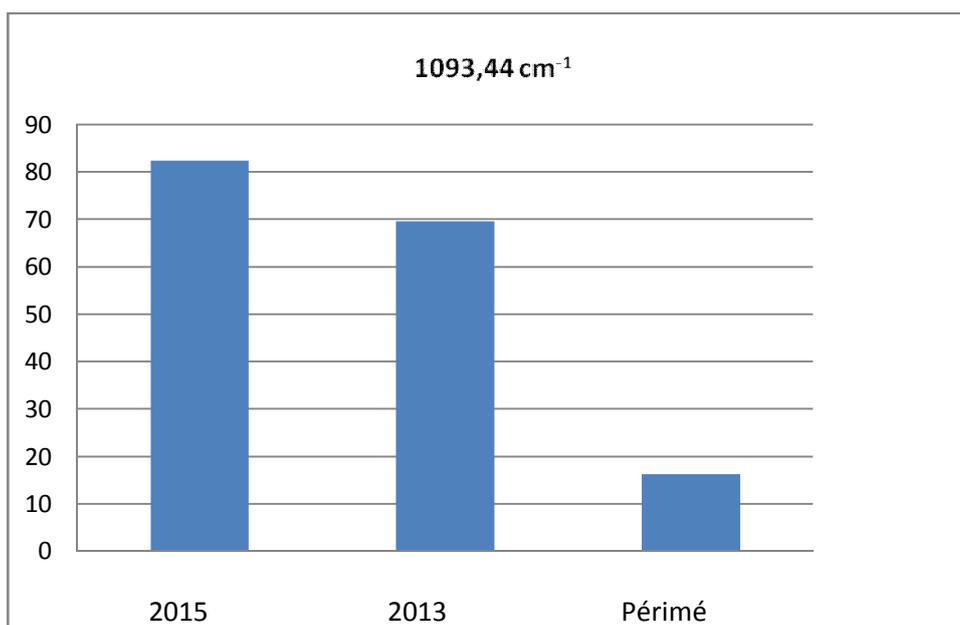


Figure V. 8 : Variation de la bande 1093,44 cm⁻¹ du PVC/PVDC.

Conclusion :

Nous avons exploité la technique FTIR pour évaluer les phénomènes d'interaction contenu/contenant dans le cas des médicaments de formes sèches.

Cette technique a pu mettre en évidence des phénomènes d'adsorption (du comprimé vers le polymère) et de migration, même s'ils sont considérés faibles, ils ne sont pas complètement nuls (inertes).

Conclusion générale

L'étude des interactions contenant-contenu est indispensable pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un produit pharmaceutique en contact avec son conditionnement.

L'évaluation du risque de relargage du contenant vers le contenu nécessite une collaboration étroite entre l'industriel pharmaceutique et le fournisseur du matériau de conditionnement.

L'étude réalisée a porté sur l'évaluation des phénomènes de compatibilité des deux produits pharmaceutiques de formes sèches fabriqués par SAIDAL, à savoir, le PARALGAN et le SAIPRIL PLUS dans leurs emballages primaires (blister) respectifs en PVC et PVC/PVDC.

Ces deux médicaments sont déjà sur le marché mais dans cette étude, nous nous sommes intéressés particulièrement aux conditionnements afin d'évaluer leur stabilité en temps réel.

Un contrôle qualité préliminaire a été réalisé sur les contenus et les contenants en suivant les spécifications mentionnées dans les pharmacopées et les dossiers techniques internes.

Les résultats des essais se sont avérés conformes aux normes fixées dans les référentiels retenus.

La méthodologie suivie dans cette étude pour évaluer les interactions contenu contenant entre les deux produits et leur emballages respectifs se résume à :

- Analyser les comprimés mis en stabilité réelle (sur une durée de 3 ans) pour vérifier leur conformité ; nous nous sommes limités dans les contrôles à un test pharmaco-technique à savoir la dureté et le dosage du PA par HPLC ;
Les résultats des tests sont conformes aux normes requises, ce qui nous confirme que le comprimé a gardé ses caractéristiques physicochimiques tout au long de sa conservation.
- L'étude de la stabilité du contenant (blister) quant à elle, a été réalisée par spectrométrie FTIR ; cette technique permet d'identifier les polymères constituant le conditionnement et d'avoir des informations sur les substances présentes dans ce dernier par la détection de leurs groupements fonctionnels,

Les blisters en PVC et PVC/PVDC, récupérés sur des échantillons mis en stabilité réelle depuis plus de 3 ans ont été analysés par FTIR (partie alvéoles qui est mise en contact direct avec le produit).

En premier lieu, les bandes caractéristiques aux polymères ont été déterminées en comparaison avec un spectre du matériau reprécipité (purifié) ;

Par extrapolation, nous avons déduit celles qui correspondraient aux substances présentes dans les polymères (additifs ou autres) et nous avons suivi leur évolution dans le temps grâce au logiciel IR Solution qui nous informe sur le nombre d'onde de la bande et son intensité.

Très peu de variations ont été observées quant à l'intensité des bandes dans le temps mais elles ne sont pas complètement nulles puisque :

- une augmentation a été relevée pour deux bandes à 2913 cm^{-1} , $1434,78\text{ cm}^{-1}$ et 967 cm^{-1} mettant en évidence un phénomène d'adsorption (lié peut être au PA ou aux excipients), mais il reste faible étant donné que l'analyse préalable du PA dans le comprimé a donné des résultats conformes ;
- une diminution de bande à $1093,44\text{ cm}^{-1}$ liée à un phénomène de migration de substances du matériau vers le comprimé ; la confirmation de ce résultat par la recherche de ces additifs dans la forme pharmaceutique est impossible du fait du manque d'informations sur la composition des conditionnements utilisés,

Néanmoins, ces variations sont considérées faibles et n'altèrent pas la qualité du médicament.

Ceci est lié à la forme du médicament, en effet, les échanges entre le contenu et le contenant sont négligeables dans les formes solides (absence du solvant qui pourrait être responsable de l'extraction des contaminants après pénétration dans le polymère et solubilisation de ces derniers) [35]

La méthodologie proposée pour le suivi des interactions contenu-contenant peut aisément être adoptée par SAIDAL lors du suivi des études de stabilité de ses médicaments conditionnés dans des matériaux plastiques du fait de la disponibilité de spectrophotomètres FTIR sur tous ses sites, de la simplicité de la méthode et surtout de l'ampleur des informations fournies par cette analyse pouvant orienter sur une prise de décision sur la qualité du produit.

Perspectives

En perspective, il serait intéressant de :

- Confirmer le phénomène d'adsorption observé sur la face du polymère mise en contact avec le produit par ATR (plus sensible pour évaluer les traces) et rechercher le composé responsable (PA ou excipient) ;
- Vérifier la fiabilité de la méthode FTIR par la réalisation des essais sur un échantillonnage plus important et une étude statistique ;
- Appliquer la méthodologie adoptée sur des formes liquides ou les phénomènes d'interaction sont plus importants surtout pour les hémodialyses où la réglementation est plus exigeante.

Annexe

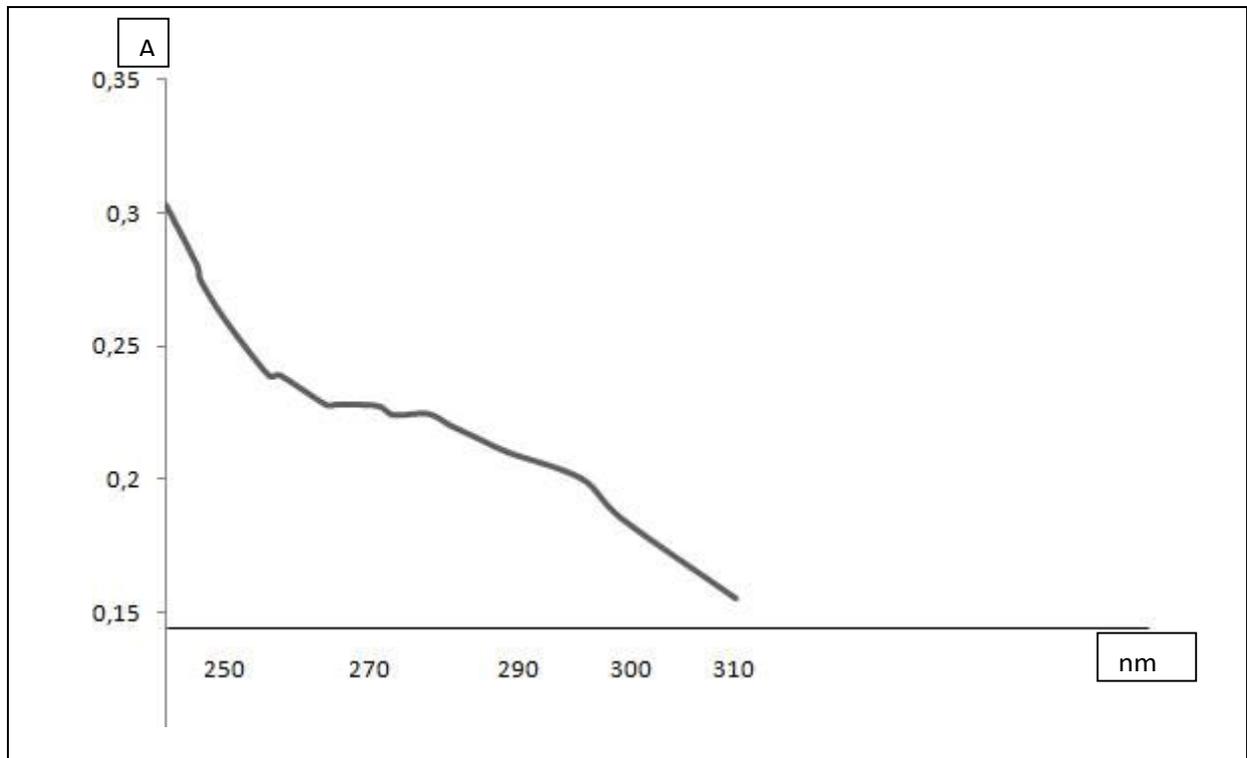


Figure 1 : Absorbance de la solution S1

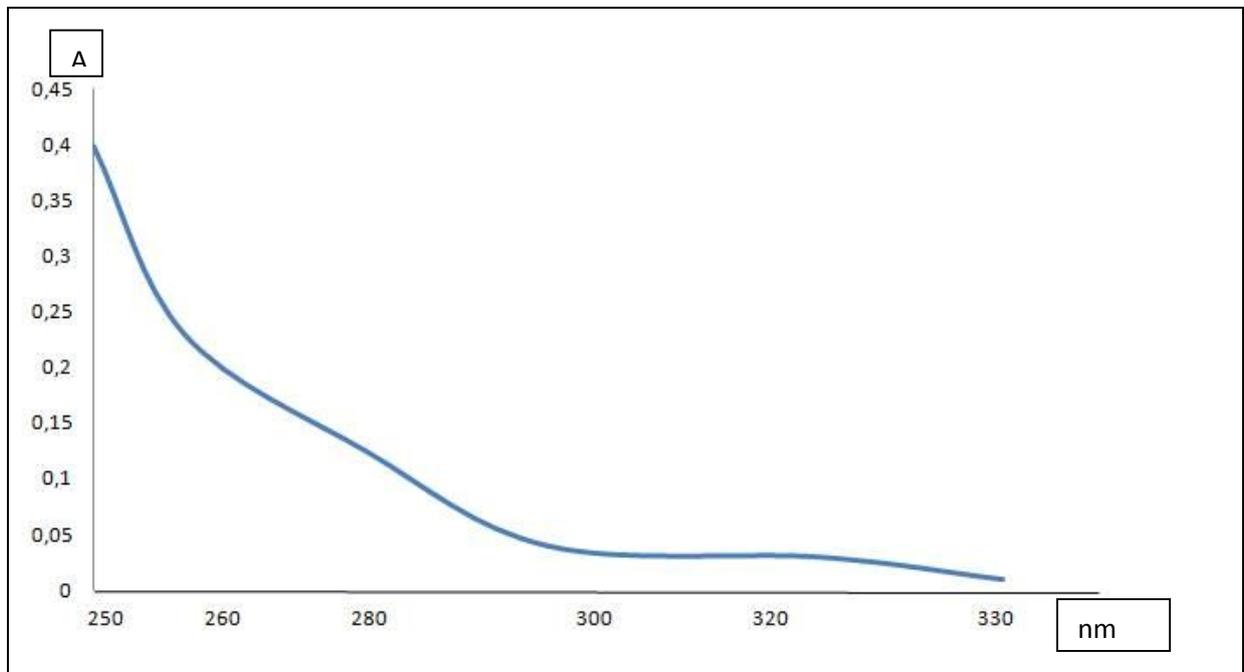


Figure 2 : Absorbance de la solution S2

Bandes cm⁻¹	2012 (périmé)	2013	2014	2015
616,15	48.8932	62.3059	55.4765	41.4744
638,32	62,9378	61,0114	49,0719	47,9765
696,18	102,5156	66.0503	74,6667	55.3303
834,06	30,688	25,0781	25,1085	29,9172
967,13	178.9843	159.6845	133.3460	109.7375
1017,58	34,7567	31,635	/	/
1099,23	106.5140	95.4638	72.6884	84.9184
1197,58	82.1466	73.6225	60.6620	71.8780
1254,47	126.7211	83.5167	125.9847	116.0676
1330,64	108.5274	78.5335	88.2132	84.4920
1351,86	28.0761	26.2604	22.4231	28,1763
1377,89	18,75	15,5336	16,5068	20,3446
1427,07	73.5225	41.5835	37.3559	47,2281
1433,82	/	51.5547	55.5950	76.7668
1732,73	33.5938	30.2057	40.9066	47.6815
2816,53	15,0427	16,1464	14,7133	17,0877
2850,27	38.5041	33.6814	32.3950	37.0847
2913,9	153.2877	132.7875	121.6856	94.2468
2966,95	60.2853	52.4986	57.7833	68.6443

Tableau 1: liste des bandes données par l'IR et leurs surfaces du PVC

Bandes	2015	2013	Périmé
613,25	40,2239	71,9274	27,6328667
698,11	64,404	43,7199	40,9747
835,03	42,2994	36,4088	37,9615
965,2	114,9963	128,197	92,2494
1045,23	45,2225	58,7424	74,7278
1071,26	44,3044	50,5334	57,1668
1093,44	82,3247	69,6169	16,2364
1170,58	58,9008	45,1679	50,1625
1197,58	75,7164	63,4217	60,0903
1254,47	30,517	100,29	75,6488
1331,61	103,1293	83,9329	88,2096
1353,78	46,7942	32,9934	70,8233
1427,07	80,0855	66,022	79,5615
1434,78	29,317	61,5432	142,8428
1734,66	102,8003	73,5528	99,874
2850,27	56,4418	45,4743	50,8081
2913,91	75,7921	113,3888	85,2024
2966,95	83,5967	68,8721	49,0504

Tableau 2: liste des bandes données par l'IR et leurs surfaces du PVC/PV

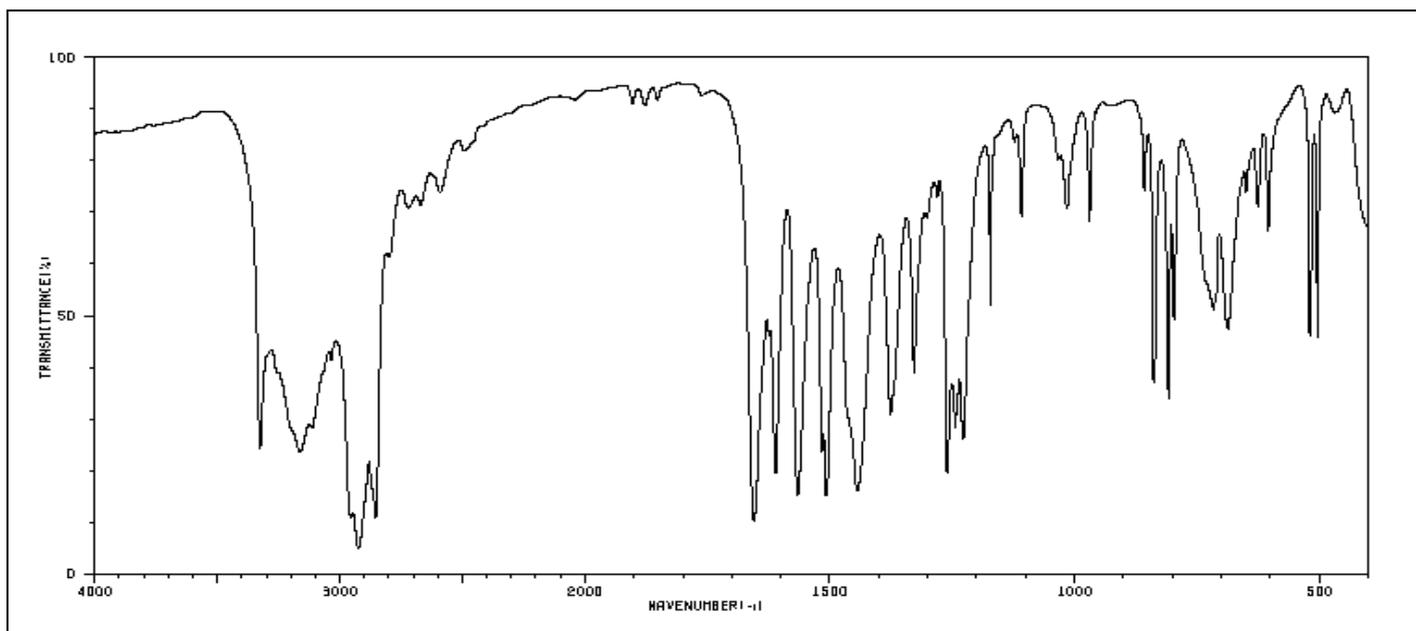


Figure 3: Spectre IR du PARACETAMOL

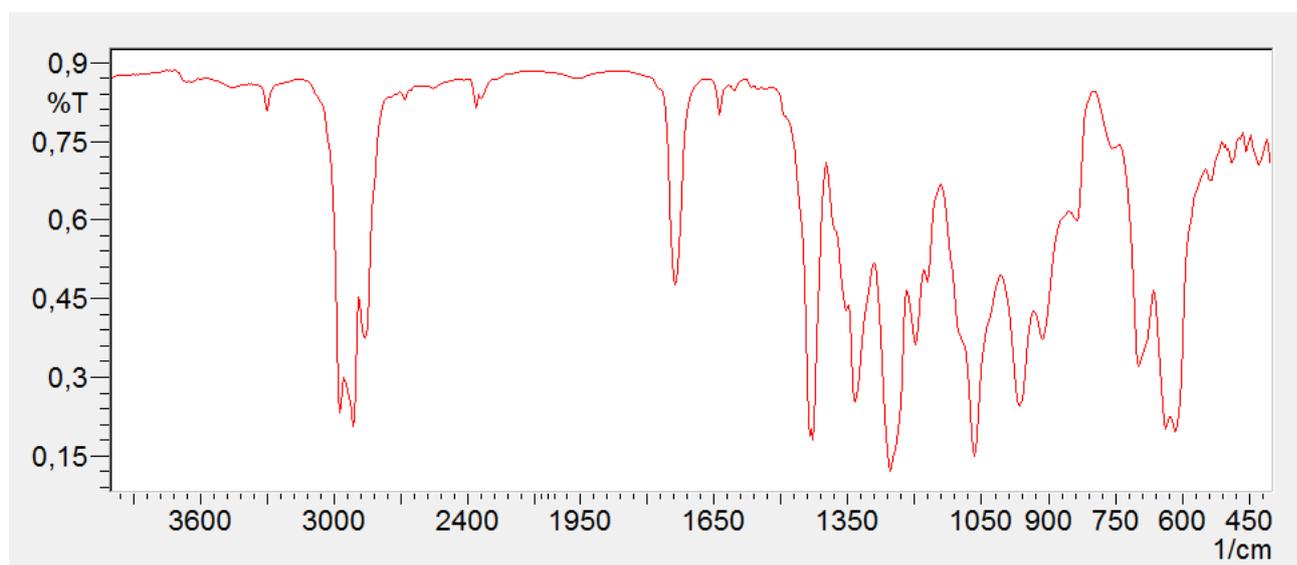


Figure 4 : Spectre IR du polymère

Bibliographie

- [1]. Bases physicochimiques pour l'évaluation de la conformité des matériaux au contact des aliments Olivier Vitrac, Catherine Joly, UMR INRA 2007
- [2]. Pharmacopée Européenne, 6e édition, "Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique", 3.2.2.
- [3]. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. European Medicines Agency. EMEA/CVMP/205/04. 5/19/2005.
- [4]. Bonnes Pratiques de fabrication, bulletin officiel n°2007/1bis. Chapitre 3 « Locaux et matériels »
- [5]. Code of federal Regulation –title 21. Sec. 211.65 "Equipement construction"
- [6]. L'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique 2007.
- [7]. WWW.chmp.org/piot.pdf: Médicament Essentiel Multi source : Etude de Stabilité en conditions réelles et, conditions accélérées.
- [8]. PHARMACIE GALENIQUE, Formulation et technologie pharmaceutique 2007, Sous la direction de **P.WEHRLE**.
- [9]. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE.
[http:// www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) article R. 5121-1, consulté le 19 avril 2015
- [10]. DELARUE, Franck.
A propos des dossiers de lot: application au service de conditionnement.- 80p.
Th. D : Pharmacie: Caen: 2000).
- [11]. Pharmacie galénique, Bonne pratique de fabrication des médicaments, A.Le Hir, J.-C Chaumeil, D. Brossard, 9^{ème} édition.
- [12]. Mamadou Samaké. Problématique d'un changement de conditionnement (Pilulier / Blister) des produits pharmaceutiques ; cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. Thèse de Pharmacie, Bamako 2006.
- [13]. Trissel L.A. Stability indicating HPLC methods for drug analysis. 1st ed, 2008. Pharmaceutical Press. London, UK
Carstensen J.T., Rhodes C. Drug Stability: Principles and Practices, 3rd Rev. 2000, Marcel Decker Inc, New York, USA.

[14]. Dossier Enseignant. « VOYAGE EN INDUSTRIE » CAP SCIENCES 2006.

[15]. L'installateur sanitaire - **Les matières plastiques: généralités**

Fonds de Formation professionnelle de la Construction

[16]. LAU, O., WONG, S. Contamination in food from packaging material. Journal of Chromatography A, 2000, Vol. 882, 255-270

[17]. LE CONDITIONNEMENT DES FORMES SECHES ET SON DOSSIER DE LOT: EXEMPLE DES COMPRIMES ET DES GELULES.

[18]. Pharmacopée européenne 6^{ème} édition 2008

[19]. International standard of harmonisation.

[20]. Etude de stabilité des médicaments _LNCPP/cecomed

<http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/stabilite.pdf>

[21]. [Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1](#) Organisation mondiale de la santé 1998.

[22]. LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L'INDUSTRIE Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux ICH thème Q1A(R2).

[23]. Le Hir A, Santini C. Séance thématique — Qualité, sécurité et bon usage du médicament : le rôle du conditionnement pharmaceutique (Séance organisée le 23 octobre 2003 par la 4^e section de l'Académie nationale de pharmacie). Ann Pharm Fr 2003;61(5):293—4, 308—9.

[24]. Lo-Gatto V. La problématique du conditionnement au cours du développement d'une spécialité pharmaceutique. Ann Pharm Fr 2003;61(5):295—9.

[25]. CAHIER DES CHARGES DES BONNES PRATIQUES RELATIVES AU CONDITIONNEMENT UNITAIRE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DESTINEES EN PARTICULIER AUX ETABLISSEMENTS DE SANTE. JUILLET 2007. *Afssaps*

[26]. Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. Coord. V. Sautou. 1^{ère} éd. SFPC/GERPAC, 2013

[27]. Compatibility of Diazepam with Polypropylene Multilayer Infusion Container
Dong Il Noh, Kyu Nam Park, and Heung Jae Chun
Macromolecular Research, Vol. 17, No. 7, pp 516-521 (2009)

[28]. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers
N.K. Kambia, T. Dine, T. Dupin-Spriet, B. Gressier, M. Luyckx, F. Goudaliez, C. Brunet
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 37 (2005) 259–264

- [29]. Les blisters optimisent leurs solutions et étendent leurs protections. Emballage Digest; août 05 ; rubrique dossier. www.emballagedigest.com
- [30]. Commitee for proprietary medicinal products. Plastic primary packaging materials. Note for guidance. IIII9090/90-EN
- [31]. European Directorate for the Quality of Medicines. Pharmacopée Européenne 5ème édition, 2005.
- [32]. FDA Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Drugs and Biologics, Chemistry, Manufacturing, and Control Documentation. Rockville, MD; May 1999
- [33]. EMEA Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials; May 2005.
- [34]. D. Hunt USP Evaluation of the Inner Surface Durability of Glass Containers.
- [35]. EMA Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents February 2008.
- [36]. [Interactions contenant contenu - Industrie Pharma Magazine - novembre 2012.pdf](#)
<http://aktehom.com/wp-content/uploads/files/AKTEHOM>.
- [37]. Science appliquée 2007-2008 _ Haute école CHARLEMAGNE _ Communauté française.
- [38]. Evaluation des risques qualité pour les produits pharmaceutiques en termes d'extractibles et de relargables. «THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, Mme. Halima MAHAMMED, FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES- LILLE.
- [39]. Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. Coord. V. Sautou. 1ère éd. SFPC/GERPAC, 2013
- [40]. ANALYSE CHIMIQUE -Méthodes et techniques instrumentales modernes -6eme édition
Francis Rouessac, Annick Rouessac avec la collaboration de Daniel Cruché
- [41]. Bertrand D, Dufour E. La spectroscopie infrarouge et ses applications analytiques. 2eme ed Paris: Lavoisier; 2006
- [42]. Biophy research
<http://www.biophyresearch.com/technique-analyse/la-spectroscopie-infrarouge-a-transformee-de-fourier/>
- [43]. Guide pratique de laboratoire de chimie, édition française : labo, edition Delta et Spes S .A ., CH-1026 denges, 1984
- [44]. <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>

[45]. Contribution à l'étude de la qualité des comprimés d'Artésunate en coblister douze mois après la péremption, par Glorry PANZU MAVWANDA
Université de Kinshasa-Pharmacien 2008

[46]. Vidal 2009

[47]. Dossier interne de l'entreprise

[48]. Monographie 3.1 : Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes sèches pour administration par voie orale. Pharmacopée européenne 2009.

[49]. US Pharmacopia 2014, Captopril and hydrochlorothiazide tablets .

[50]. Postaire, E., 1991. Les matières Plastiques a` usage pharmaceutique – Propriétés Générales et Biotechniques, second ed. Editions Médicales Internationales, Cachan, France.

[51]. Pharmacopée européenne 6eme edition, Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits de sang.

[52]. Characterization of plastic packaging additives: Food contact, stability and toxicity, Meriem Cherif Lahimer a,* , Naceur Ayed a, Jalel Horriche b, Sayda Belgaied, Arabian Journal of Chemistry (2013).

[53]. Performance evaluation of new plasticizers for stretch PVC films. Leda Coltro a,* , Joyce B. Pitta a, Emerson Madaleno b, Polymer testing 32 (2013) 272 278).

[54]. Standard Practice for General Techniques for Obtaining Infrared Spectra for Qualitative Analysis (1998). Philadelphia. pp.13.

[55]. Performance evaluation of new plasticizers for stretch PVC films. Leda Coltro a,* , Joyce B. Pitta a, Emerson Madaleno b, Polymer testing 32 (2013) 272 278).

[56]. Evaluation of the Chemical Compatibility of Plastic Contact Materials and Pharmaceutical Products; Safety Considerations Related to Extractables and Leachables; DENNIS JENKE
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 96, NO. 10, OCTOBER 2007
Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

