

N° d'ordre :19/2010-M/GP

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene
Faculté de Génie Mécanique & Génie des Procédés



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER

En Génie des Procédés
Spécialité: Technologie Pharmaceutique

Par : Mr BOUDA Arezki

Thème

**Mise au point d'une formule qualitative et quantitative d'une
suspension buvable à base d'Ibuprofène**

Soutenu publiquement le 22 juin 2010, devant le jury composé de :

Mr DAOUD. Kamel	Professeur à l'USTHB	Président
Mr HADJ SADOK. Abdelkader	Maître de Conférences à l'Université de BLIDA	Directeur de thèse
Mr MOULAI. Mostefa. Nadji	Professeur à l'Université de MEDEA	Examinateur
Mr MAHFOUD. Mohamed	Maître de conférence à l'USTHB	Examinateur
Mme AYACHI. Nabila	Maître assistante au CRD-SAIDAL	Invitée

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma source de bonheur, âme de ma vie, mes chers parents qui m'ont soutenu, orienté, encouragé et aidé à surmonter toutes les difficultés rencontrées tout au long de mes études, que Dieu les garde.

Ma femme Rebrab Kahina, ainsi que toute sa famille.

Ma petite fille yasmine

Mes très chers frères : Youssef, Seddik, Djamel, Achour, Yazid, et Farid

Ma grande sœur : Zouina.

Mes belles sœurs : Nacera, Dalila, Noura, Faouzia, Nassima

*Mes nièces : Lydia, Nawal, Imane, Karima, maïssa, Katia, Sarah,
Amel*

*Mes neveux : Nassim Larbi, Yanis, Mourad, Massinissa, Riad, Ramy,
Walid, Rayan, Hocine*

Toute ma famille : Tantes, Oncles, cousins et cousines.

*A tous mes collègues du centre de recherche et de développement du
GROUPE/SAIDAL : Fizia, Salma, Aami rabah, Arslane, Khaled,
Hafid, Nassim, Farid, Omar, Amel, Bouchra, Saloua, Ghania,
Malika, lila, Amina, Radia, Kenza, Feriel, Samira, Kahina,
Hadjefa, Nabila, Warda, Affaf.....*

A toute la promotion poste Graduation Technologie

pharmaceutique 2008/2009

AREZKI

Remerciements

Avant toute chose, je remercie le tout puissant qui m'a donné la force et le savoir pour suivre mes études et réaliser ce travail, merci mon Dieu.

J'exprime mes remerciements à Mr Mohammed Ferkioûi le Directeur du CRD/GROUPE SAIDAL de m'avoir encouragé à présenter ce travail et mis tous les moyens nécessaires pour sa réalisation.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à mon Directeur de thèse Mr Hadj Sadok pour ses conseils et sa patience tout au long de ce mémoire, et qui a assuré la supervision de mes travaux et a su me faire bénéficier de son savoir et de sa rigueur méthodologique dans l'élaboration de ce projet.

Ma gratitude à Mr LE PROFESSEUR DAOUD de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et de juger ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à Monsieur le professeur MOULAI. Mostefa Nadji (U.Médéa) et à Monsieur MAHFOUD. Mohamed Maître de conférences (USTHB) qui m'ont fait l'honneur d'examiner mon travail de thèse.

Je tiens à remercier tous mes professeurs qui ont contribué à acquérir le savoir durant toute la formation en poste graduation.

A tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

Ces remerciements ne seront pas complets sans mentionner Mme AYACHEN qui a contribué à superviser ce travail.

Résumé

Le but de ce projet de recherche est de contribuer à la mise au point d'une formule qualitative et quantitative d'une suspension pharmaceutique buvable à base d'ibuprofène qui se présente sous forme de liquide comprenant une phase dispersante (eau purifiée) dans laquelle est dispersée le principe actif (Ibuprofène) sous forme de particules solides dont le diamètre est inférieur à $50\mu\text{m}$. Pour une première approche, nous procédons à une caractérisation rhéologique, granulométrique, microscopique et physico-chimique des produits de références. Nous allons ensuite utiliser une méthodologie expérimentale spécialement adaptée pour l'optimisation. Les résultats obtenus sont comparés à ceux d'une suspension de référence commercialisée.

Summary

The aim of this research of project is to contribute to the development of a qualitative and quantitative pharmaceutical oral suspension based on ibuprofen. Which is the form of liquid comprising a continuous phase (purified water) in which is dispersed active ingredient (ibuprofen) as the solid particles with a diameter less than $50\mu\text{m}$. As a first step, we proceed to a rheological, granulometrical, microscopic and physical-chemical characterisation of references products. Then, we use a design of experiment to formulate the product. The results so obtained are compared to a reference suspension which is commercialised.

الملخص

الغرض من هذا المشروع البحثي هو المساهمة في ايجاد تشكيلة نوعية و كمية للمعلق الصيدلاني عن طريق الفم على أساس الأيبوبروفان ، وهي على شكل سائل يتكون من مرحلة مستمرة (الماء النقي) الذي بعثر فيه العنصر النشط (ايبوبروفين) في شكل جسيمات صلبة مع قطرها $>50\mu\text{m}$. هذا العمل يركز على دراستين مهمتين هما :

● دراسة الخصائص الريولوجية , المجهرية , القرنيومترية والفيزيوكيميائية للمنتجات التجارية المستعملة كمرجع لهذه الدراسة

● إستعمال مسعى ميتودولوجي يعتمد على التصاميم التجريبية للحصول على صيغة كاملة بعد ذلك , تمت مقارنة النت

SOMMAIRE

Titre	Page
Liste des figures	I
Liste des tableaux	II
Nomenclature	III
Abréviation	IV
 INTRODUCTION GENERALE	
 SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
 CHAPITRE I : LES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES	
Introduction.....	1
I.1 Définition d'un médicament.....	1
I.2 Origine des médicaments.....	1
I.3 Composition d'un médicament.....	1
I.4 Généralités sur les suspensions.....	2
I.5 Stabilité d'une suspension.....	5
I.6 Comportement rhéologique des suspensions.....	12
Conclusion.....	13
 CHAPITRE II : TECHNIQUES EXPERIMENTALES	
Introduction	14
II.1 La rhéologique	14
II.2 La granulométrie.....	26
II.3 Turbidité.....	31
II.4 Comportement biopharmaceutique.....	33
Conclusion.....	37
 CHAPITRE III : SUSPENSIONS A BASE D'IBUPROFENE ET PROPRIETES ANTI-INFLAMMAOIRES	
Introduction.....	38
III.1 Médicament générique.....	38
III.2 Les différentes suspensions à base d'ibuprofène commercialisées.....	39
III.3 Brevets et licences d'exploitation des suspensions à base d'ibuprofène.....	41
III.4. Physiopathologie.....	41
III.5. Généralités sur l'ibuprofène	44
III.6.Définition et classification de l'ibuprofène.....	45
II.7.Propriétés pharmacodynamique du l'ibuprofène.....	46
III.8.Propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène.....	47
III.9.Mécanismes d'action des AINS.....	48
Conclusion.....	48

PARTIE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE IV : ETUDE DE PREFORMULATION	
IV. 1 Introduction.....	50
IV.2 Description du produit de référence et des deux génériques.....	50
IV.3 Matériels et méthodes de mesure.....	58
IV.4 Résultats et discussions.....	60
IV.5 Conclusion.....	73
CHAPITRE V : ETUDE DE FORMULATION	
V.1 Introduction.....	74
V.2 Matériels et méthodes de mesure	74
V.3 Résultats et discussions.....	79
V.4 Conclusion.....	92
CONCLUSION GENERALE	
ANNEXES	
Annexe I	
Annexe II	

LA LISTE DES FIGURES

N° de la figure	Titre	Page
I.1	Différentes structures du principe actif en poudre	6
I.2	Les quatre types d'équipement de base de réduction de la taille (a) broyeurs par engrenage, (b) broyeurs à marteau, (c) colloïd mills, (d) moulins à liquide	7
I.3	Mouillage d'un solide par un liquide	8
I.4	Répartition des forces de surface	8
I.5	Représentation de la sédimentation des suspensions floculées et defloculées	11
II.1	Le principe d'un rhéomètre	15
II.2	Courbe d'écoulement d'un fluide Newtonien	20
II.3	La variation de la viscosité en fonction de la contrainte d'un fluide Newtonien	20
II.4	Rhéogramme d'un fluide de Bingham	21
II.5	Rhéogramme d'un fluide de Casson	21
II.6	Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour les fluides plastiques	22
II.7	Diagramme des fluides sans contraintes seuil	23
II.8	Rhéogramme d'un fluide rhéofluidifiant	24
II.9	Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement	24
II.10	Rhéogramme d'un fluide dilatant	24
II.11	Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement	24
II.12	Evolution de la viscosité en fonction du temps pour les fluides thixotrope	25
II.13	Evolution de la viscosité en fonction du temps pour les fluides rhéopexes	26
II.14	Diffraction de la lumière par une particule	29
II.15	Diffraction et diffusion de la lumière par une particule	30
II.16	Dispositif expérimental du granulomètre laser	30
II.17	Granulomètre Laser	31
II.18	Schéma explicatif de phénomène de perte linéaire de photons mesuré par la turbidité du milieu	32
II.19	Schéma de la phase bio pharmaceutique	34
III.1	Classification sommaire des anti-inflammatoires	45
IV.1	Evolution de la déformation et la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement (ADVIL [®])	61
IV.2	Evolution de la déformation et la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement (SAPOFEN [®])	62
IV.3	Evolution de la déformation et la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement (ALGIFEN [®])	62
IV.4	Courbe de relaxation (déstructuration) et de fluage (régénération) d'ADVIL [®])	64

IV.5	Courbe de relaxation et de fluage de SAPOFEN [®]	65
IV.6	Courbe de relaxation et de fluage d'ALGIFEN [®]	65
IV.7	Courbe d'écoulement de charge et de décharge d'ADVIL [®]	67
IV.8	Courbe d'écoulement de charge et de décharge de SAPOFEN [®]	67
IV.9	Courbe d'écoulement de charge et de décharge d'ALGIFEN [®]	68
IV.10	Observation microscopique de produit de référence ADVIL [®]	71
IV.11	Observation microscopique de produit de référence SAPOFEN [®]	71
IV.12	Observation microscopique de produit de référence ALGIFEN [®]	72
V.1	Rhéogrammes d'équilibre essai n° 15, 16, 17 (essais de reproductibilité)	78
V.2	Rhéogramme d'équilibre d'un essai type essai (N°4)	79
V.3	Observation microscopique d'un essai type (essai N°4), grossissement 10x	81
V.4	Courbes d'effet des trois facteurs sur τ_c	83
V.5	Courbes d'effet des trois facteurs sur η_c	84
V.6	Courbes d'effet des trois facteurs sur la densité	84
V.7	Observation microscopique de l'optimum, grossissement 10x	85
V.8	Cinétique de dissolution de quatre produits ; ADVIL [®] , SAPOFEN [®] , ALGIFEN [®] et l'optimum	91

LA LISTE DES TABLEAUX

N° du tableau	Titre	Page
II.1	Différents systèmes de mesure	16
II.2	Modèles rhéologiques des fluides à contrainte seuil	23
II.3	Modèle d'Ostwald	25
III.1	Les différentes suspensions à base d'ibuprofène commercialisées	39
III.3	Pharmacocinétiques de l'ibuprofène	47
IV.1	Présentation des formules qualitatives de la spécialité de référence et des deux génériques du produit Ibuprofène suspension buvable à 20mg /ml	51
IV.2	Systèmes de mesure de Rhéolab MC1	59
IV.3	Les valeurs de la contrainte seuil des produits de références étudiés	63
IV.4	Paramètres rhéologiques de différents modèles des produits de référence	69
IV.5	Les diamètres représentatifs des trois produits de références	69
IV.6	Valeurs de la turbidité des trois produits étudiés	72
IV.7	Caractérisation pH-densité des 3 lots	73
V.1	Matrice d'expérience contenant les essais de formulation	76
V.2	Paramètres rhéologiques de la loi de casson, Densité et pH	78
V.3	Paramètres rhéologiques de la loi de casson des 14 essais	80
V.4	Résultats de mesure de la densité et du pH	80
V.5	Matrice de corrélation réponse-réponse	81
V.6	Coefficients des modèles des réponses	82
V.7	Valeurs des paramètres R^2 et Q^2 des trois modèles réponses	82
V.8	Valeurs de la concentration de l'optimum et valeurs expérimentales des réponses.	85
V.9	La comparaison de l'optimum avec le produit de référence	86
V.10	Optimisation des concentrations des arômes et édulcorants	86
V.11	Résultats des tests de dégustation	87
V.12	Résultats de dosage et de contrôle physicochimique de l'optimum	89
V.13	Résultats des tests de dissolution du produit de référence ADVIL [®] 20mg/ml et de trois génériques (SAPOFEN [®] 20mg/ml, est ALGIFEN [®] , 20mg/ml, et l'optimum)	90

Nomenclature

Symboles	Nom	Unité
Abs	L'absorbance.....	
c	La concentration de la solution.....	[M]
d	Densité.....	[g/cm ³]
dF	Force de frottement.....	[N]
g	Constante d'accélération de pesanteur.....	[m/s ²]
H	La hauteur de cylindre.....	[cm]
I ₀	Intensité incidente du laser.....	
K	Indice de consistance.....	[Pa.s]
K'	Constante de Kozeny.....	
n	Indice de structure.....	
R ₁	Rayon de cylindre 1.....	[cm]
R ₂	Rayon de cylindre 2.....	[cm]
r	Rayon des particules.....	[μm]
S _v	Surface spécifique de la couche solide.....	cm ² /cm ³]
dS	La surface de la couche.....	[cm ²]
T	Température.....	[°C]
Tr	Transmittance.....	
t	Le temps.....	[s]
V	Vitesse de sédimentation.....	cm/s]
w ₀	La vitesse angulaire.....	
Ø 10%	Diamètre correspondant à la ligne des 10% sur la courbe de distribution cumulée	[μm]
Ø 50%	Diamètre correspondant à la ligne des 50% sur la courbe de distribution cumulée	[μm]
Ø 90%	Diamètre correspondant à la ligne des 90% sur la courbe de distribution cumulée	[μm]
Δ(ρ)	différence de la masse volumique entre la particule et le fluide	[kg / m]
α	Trajet optique de la radiation incidente dans l'échenillant turbide.....	[cm]
β	L'angle de variation de la vitesse angulaire.....	
γ	Angle d'acceptance de l'appareil.....	
γ _{SA}	Déformation de cisaillement.....	[Pa]
γ _{SL}	Tension interfaciale solide-air	
γ _{LA}	Tension interfaciale solide-liquide.....	
γ̇	Tension interfaciale liquide-air.....	
ε	Vitesse de déformation.....	Pa.s]
1- ε	Facteur de porosité de la couche solide.....	
η	Volume de la phase interne.....	
η _c	Viscosité.....	[Pa.s]
η _p	Viscosité de Casson.....	[Pa.s]
η _{rel}	La viscosité plastique.....	[Pa.s]
η _s	La viscosité relative.....	[Pa.s]
η _{sp}	La viscosité dynamique de la solution.....	[Pa.s]
θ	La viscosité spécifique.....	[Pa.s]
τ	Angle de contact.....	
τ ₀	Contrainte de cisaillement.....	[Pa]
τ _c	Contrainte seuil.....	[Pa]
ρ	Contrainte seuil de Casson.....	[Pa]
τ	La masse volumique du matériau.....	[g/cm ³]
	Turbidité.....	

Abréviations

USP	United State Pharmacopoeia
BP	British Pharmacopoeia
PDR	Physician Desk Reference
Ph EUR	Pharmacopée Européenne
MKSA	Système d'unités quadri-dimensionnel fondé sur le mètre, le kilogramme, la seconde et l'ampère
PA	Principe actif
PI	Poiseuille
S(q)	Facteur de structure
m/v	Masse/Volume
P L S	Partial Last Square
®	Marque déposé
AINS.	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
C _{max}	Concentration maximale libérée du principe actif
COX1	Cyclooxygénases constitutives
COX2	Cyclooxygénases inductibles
PG	Prostaglandines

INTRODUCTION GENERALE

Le médicament générique est présenté comme une formule alternative de développement d'un médicament dont le prix est supportable par les caisses d'assurance, cette formule peut être aussi, le créneau promoteur pour l'industrie pharmaceutique des pays du Sud à l'image de notre pays

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

L'objet de ce travail de recherche est la mise au point d'une formule qualitative et quantitative d'une suspension pharmaceutique buvable qui se présente sous forme de liquide comprenant une phase dispersante (eau purifiée) dans laquelle est dispersé le principe actif (Ibuprofène) sous forme de particules solides dont le diamètre est inférieur à 50 μ m.

L'Ibuprofène est un anti- inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide aryl-carboxylique utilisé pour traiter l'inflammation et la douleur, il fait baisser la fièvre et fluidifie le sang. Il est utilisé pour le traitement des douleurs légères à modérées (maux de tête, douleurs dentaires) et dans certains cas pour les règles douloureuses.

Le choix de cette forme est justifié par le fait que ce type de produit n'a pas fait l'objet d'un développement galénique au niveau du Groupe SAIDAL.

Pour atteindre cet objectif, en plus de la rhéologie utilisée comme moyen d'approche, nous avons tenu compte de l'aspect microscopique, de la taille des particules (aspect granulométrique) et de la turbidité, que nous considérons comme des facteurs déterminants pour notre recherche.

Afin de rationaliser le nombre d'essai et de minimiser la variabilité, nous utilisons une stratégie expérimentale basée sur la méthode des plans d'expériences.

Ce rapport est scindé en deux parties :

Une partie bibliographique et une partie expérimentale.

- ✓ La partie bibliographique comprend trois chapitres, le premier étant consacré aux suspensions pharmaceutiques dans lequel nous essaierons de donner un aperçu sur les

problèmes liés à l'instabilité des suspensions. Le deuxième traite de la caractérisation des suspensions (rhéologie, granulométrie et turbidité). Dans le troisième nous citerons les différentes suspensions médicamenteuses à base d'ibuprofène et leurs propriétés anti-inflammatoires.

- ✓ Dans la partie expérimentale nous exposerons d'une part les différentes caractéristiques rhéologiques, granulométriques, microscopiques et physico-chimiques des produits de références et d'autre part un protocole expérimental qui permet de formuler un générique qui sera comparé aux produits de références.

Enfin nous conclurons ce mémoire par un récapitulatif des résultats obtenus et des perspectives éventuelles de ce travail.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
LES SUSPENSIONS
PHARMACEUTIQUES

Introduction

Les suspensions font partie des systèmes dispersés, où la phase solide, constituée généralement du principe actif, est dispersée dans une deuxième phase qui est généralement sous forme liquide. Cette forme qui est utilisée lorsque le principe actif est insoluble dans le solvant (généralement aqueux), est destinée pour un usage pédiatrique, où la forme comprimé est inadaptée en raison du risque de fausse route à cet usage (passage dans la trachée voie aérienne supérieure). Par ailleurs, cette forme ne pose pas de problème de délitement ou de désintégration, à l'instar de la forme comprimé, et donc entraîne une action plus rapide de libération du principe actif et par la même une action thérapeutique efficace.

Notre intérêt, dans cette étude, est porté sur une suspension médicamenteuse à base d'Ibuprofène.

I.1 Définition d'un médicament

Selon l'article 5111-1 du code de la santé public, on entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée chez l'homme ou chez 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 [1].

I.2 Origine des médicaments

L'origine des médicaments peut être:

- Végétal : extraction des huiles à partir des plantes.
- Animal : extraction des hormones polypeptidique à partir du sang humain (insuline).
- Synthétique : par synthèse directe ou par hémisynthèse (certaines pénicillines).
- Biologique : domaine du génie génétique [2].

I.3 Composition d'un médicament

Un médicament est composé principalement d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients [2].

- **Principe actif :**

C'est un composé chimique d'origine organique ou minérale qui confère au médicament son activité thérapeutique.

- **Excipients :**

Encore appelés les adjuvants pharmaceutiques, sont des substances dénuées d'activités thérapeutiques capables d'améliorer les propriétés physico-chimiques, ou organiques des préparations pharmaceutiques auxquelles elles sont ajoutées.

I.4 Généralités sur les suspensions

I.4.1 Définition

Une suspension est un système à deux phases constituées par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles :

- Une phase liquide, continue, dispersante
- Une phase solide, discontinue, dispersée.

Pour la voie orale les suspensions sont utilisées ; soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce que la forme insoluble est préférée, du fait que sa saveur est très désagréable lorsqu'il est solubilisé. Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement. La suspension doit alors être suffisamment stable pour que toutes les cuillères prélevées contiennent la même quantité de principe actif [3].

I.4.2 Classification

Elle est basée sur les paramètres suivants [4] :

- a) **En classes générales (Voies d'administrations) :**

- Suspensions orales
- Suspension parentérales
- Les lotions (percutanées, ou orifices naturels)

b) En proportion de particules solides :

- Suspension diluée (solide de 2 à 10% m/v)
- Suspension concentrée (solide 50% m/v)

c) Par la nature électrocinétique des particules solides :

- Suspension floculée
- Suspension défloculée

d) Par la taille des particules solides :

- Suspension de Nano (10 nm)
- Suspension colloïdale (< 1 micron)
- Suspension brute (> 1 micron)

I.4.3 Avantages et inconvénients**a)Avantages :**

- La suspension peut améliorer la stabilité chimique de certains médicaments qui sont susceptibles de se dégrader une fois solubilisés (par exemple : la pénicilline poudre pour suspension)
- La biodisponibilité de la forme suspension est meilleure comparée à d'autres formes galéniques. La biodisponibilité est dans l'ordre suivant,
Solution> Suspension> Capsule> comprimé> comprimé enrobé
- La durée et le début de l'action peuvent être contrôlés, contrairement aux solutions ou sirops.
- La suspension peut masquer le goût amer de certains principes actifs (par exemple : Chloramphénicol ou l'ibuprofène) [4].

b) Inconvénients :

- L'instabilité physique des suspensions tel que ; la sédimentation et le compactage des particules.
- L'inconfort de la prise de la dose thérapeutique.
- Difficulté lors de la formulation des suspensions.
- Une dose uniforme et précise ne peut pas être atteinte à moins que la suspension soit conditionnée sous la forme de doses unitaires [4].

I.4.4 Les propriétés recherchées dans les suspensions pharmaceutiques

- La formation d'un sédiment par floculation est réversible par une simple agitation.
- Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (couleur, goût et odeur)
- Elle devrait être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable.
- La suspension Parentérale/Ophtalmiques devrait être stériles [4].

I. 4.5 Applications

- La suspension est généralement applicable lorsque un principe actif est insoluble ou peu soluble.
- Pour empêcher la dégradation de principe actif ou pour améliorer sa stabilité (c'est le cas des poudres pour suspensions).
- Pour masquer le goût amer de certains principes actifs.
- Un médicament sous forme de suspension peut être formulé pour une application topique (exemple : lotion de Calamine).
- La suspension peut être formulée pour un usage parentéral afin de contrôler le taux du principe actif dans le plasma.
- Des vaccins, en tant qu'agent d'immunisation, sont souvent formulés en suspension (exemple : Vaccin de choléra) (ce sont des protéines (antigènes) instables en solution).
- Les agents de contraste par rayon X sont également formulés en suspension (exemple : Sulfate de baryum pour l'examen du tube digestif) (augmente artificiellement le contraste permettant de visualiser une structure anatomique) [4].

I. 4.6 Utilité des suspensions

La suspension est souvent choisie comme forme galénique pharmaceutique lorsque le principe actif est insoluble dans l'eau ou que sa solubilité est inférieure au taux nécessaire pour atteindre la dose requise lors de l'administration du médicament.

Cette forme galénique est souvent utilisée lorsque l'ajout d'agent solubilisant, permettant de faciliter le passage en solution du principe actif (co-solvant, tensioactifs, agents complexant...etc.), peut compromettre la stabilité et l'efficacité du médicament on modifier les propriétés organoleptiques des formes pour administration par voie orale [5].

I.5 Stabilité d'une suspension

La formulation d'une suspension implique des connaissances théoriques liées à la technologie permettant d'obtenir un produit présentant des propriétés optimales du point de vue pharmacologique et physico- chimique.

Parmi les paramètres les plus importants qu'il faut connaître et qui régissent la stabilité des suspensions: la taille des particules, le mouillage, la nature du sédiment et la charge des particules [5]

I.5.1 La taille des particules

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

Selon Wagner [5], les particules finement divisées se dissolvent à un taux plus grand et ont des solubilités relatives plus élevées que les grosses particules. Quand la taille de la particule est supérieure à 10µm, le taux de dissolution est directement proportionnel à la superficie. Par conséquent, la superficie, est un facteur principal qui permet de contrôler la dissolution.

La taille moyenne admise pour les particules en suspension va de 1 à 50 µm. La réduction de la taille des particules entraîne une augmentation de l'air interfaciale, cette augmentation est importante car elle influe d'une part sur la vitesse de dissolution du principe actif et d'autre part sur l'augmentation de l'énergie libre de surface. Après broyage, le système créé, possède une énergie de surface plus élevée et la dispersion devient plus instable sur le plan thermodynamique, le système a tendance à retrouver son état énergétique et les particules tendent à s'agglomérer pour former des particules plus grosses. Aussi, il est important d'agir sur ce système par des moyens physicochimiques et (ou) rhéologiques pour augmenter la stabilité ou carrément, opter pour un état floculé, où le sédiment sera facilement redispersible. Il convient de ne pas oublier qu'en dehors de la taille moyenne, intervient également la forme des particules et leur répartition granulométrique. Signalons en particulier qu'une répartition granulométrique très étroite, tend à éviter une évolution de la taille des cristaux plus volumineux aux dépends des plus petits (mûrissement d'Ostwald) [6].

❖ Réduction de la taille des particules

Selon Smith, la réduction de la taille dans une gamme de 50 à 75 μm est facile à obtenir par des procédés classiques. Toutefois, les particules ont tendance à s'agréger ou à s'agglomérer pour former des objets relativement gros (figure I.1).

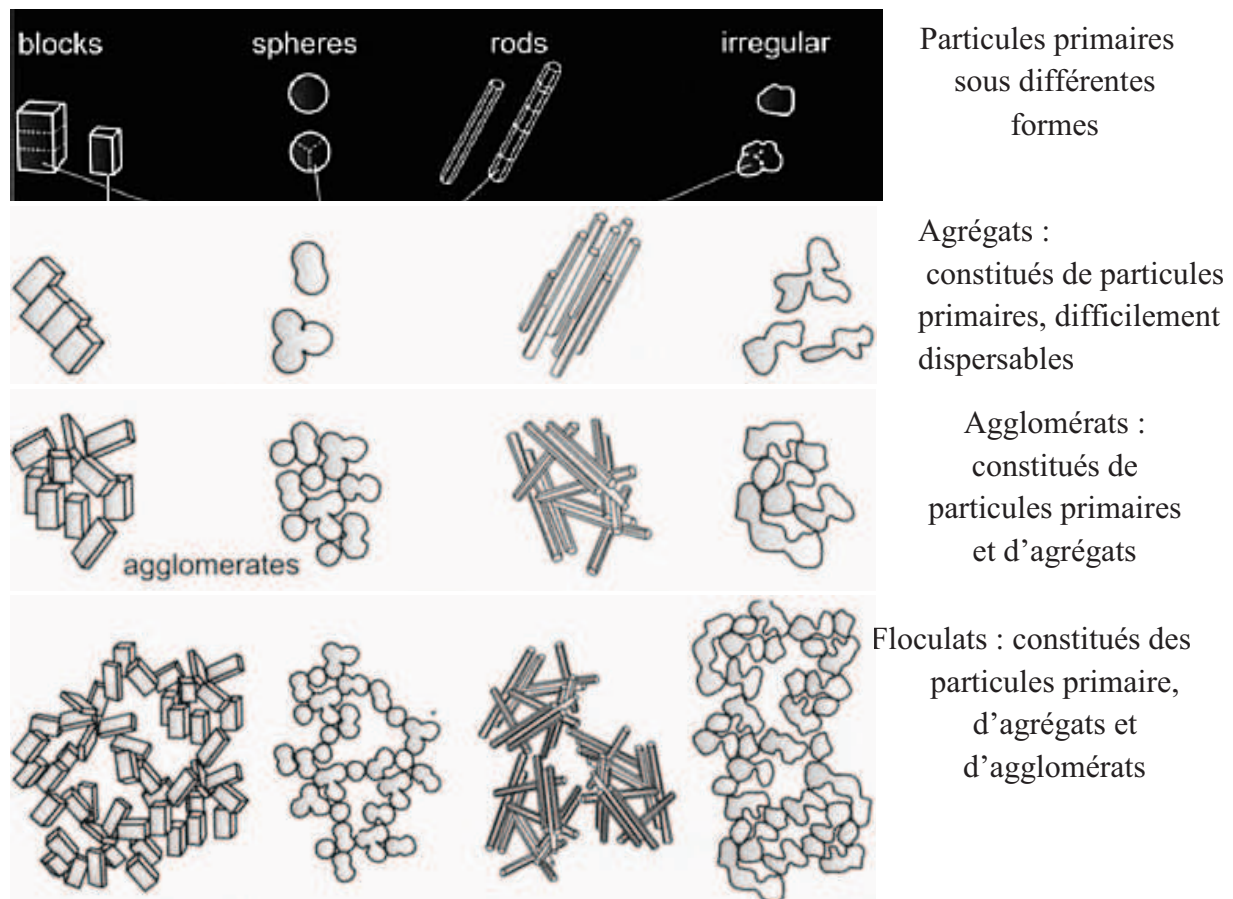


Figure I.1 : Différentes structures du principe actif en poudre

Lorsque la taille des particules est au-dessous de 10 μm , l'augmentation de l'énergie due à la cohésion des petites particules, devient un facteur important qui parasite la réduction de la taille.

La méthode la plus efficace pour produire des particules fines est le broyage sec avant la fabrication de suspension.

Les « colloïdes mills » (broyeurs colloïdaux) et les homogénéisateurs (figure I.2) sont souvent employés à la fin de la préparation des suspensions pour casser et affiner les particules qui sont mal mouillées ou celles qui sont toujours sous forme d'agrégal ou d'agglomérat[7].

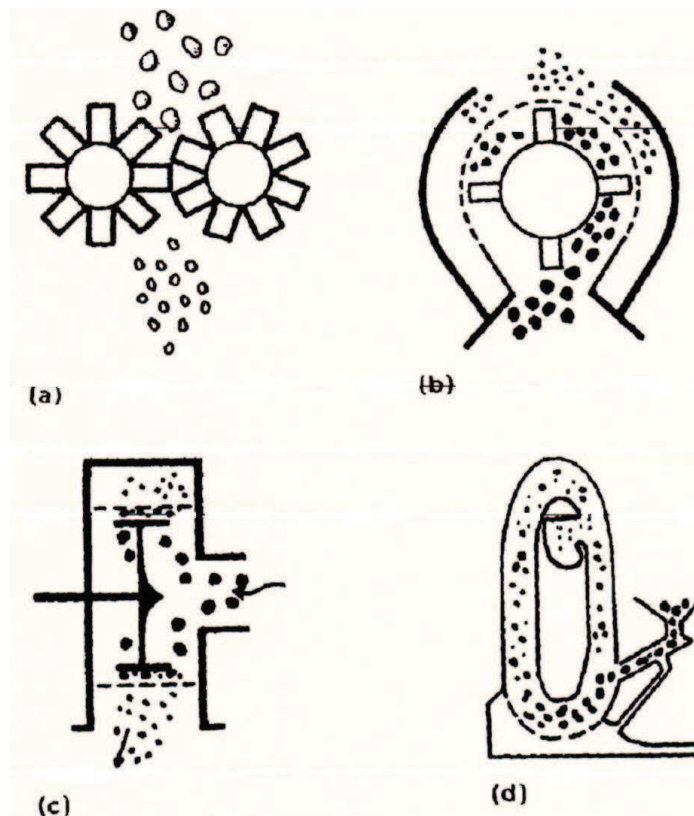


Figure I.2: Les quatre types d'équipement de base de réduction de la taille (a) broyeurs par engrenage, (b) broyeurs à marteau, (c) colloïdes mills, (d) moulins à liquide

I.5.2 Mouillage des particules

L'interaction des particules dans un véhicule est une phase importante de la préparation des suspensions. Lorsque ces particules sont très hydrophobes, elles sont recouvertes d'une mince couche d'air, elles ne peuvent être mouillées par le véhicule et auront une tendance à s'agglomérer et à flotter à la surface. On peut quelquefois éliminer cet air par agitation mais le plus souvent on a recours à l'addition d'un agent mouillant [8].

a) Phénomène de mouillage

Le mouillage d'un solide par un liquide est un phénomène de surface qui est représenté schématiquement par la figure I.3.

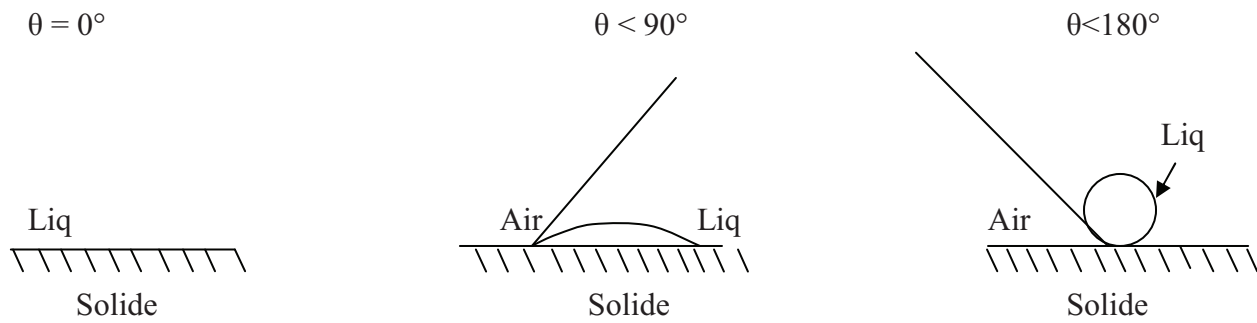


Figure I.3: Mouillage d'un solide par un liquide

Lorsqu'un liquide est déposé sur un solide, le mouillage de ce dernier peut être apprécié par l'angle de contact θ que se forme entre la surface du solide et la tangente à la gouttelette liquide. Il existe trois cas de figure [9]:

- Lorsque θ est pratiquement nul, le mouillage est dit parfait.
- Lorsque θ est élevé mais inférieur à 90° , il est dit imparfait.
- Enfin, Lorsque θ est entre 90° et 180° , le mouillage est nul.

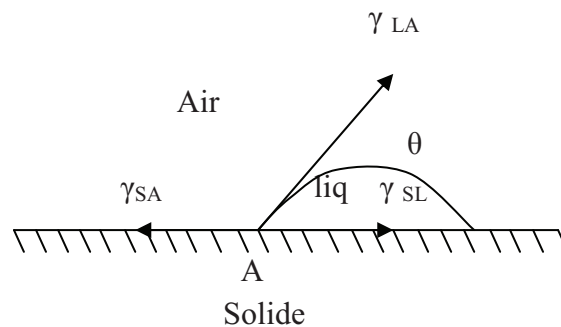


Figure I.4 : Répartition des forces de surface

La figure I.4 montre que le point A est soumis à l'action de trois interfaces, liquide-air, solide-liquide et solide-air. A l'équilibre:

$$\gamma_{SA} = \gamma_{SL} + \gamma_{LA} \cos \theta \quad \text{I.1}$$

Où

γ_{SA} : Tension interraciale solide-air

γ_{SL} : Tension interraciale solide-liquide

γ_{LA} : Tension interraciale liquide-air

θ : Angle de contact

Le mouillage dépend essentiellement de la valeur de la tension superficielle du liquide, il sera d'autant plus parfait que la valeur de la tension superficielle du liquide sera faible. Toute substance capable de diminuer celle-ci favorisera le mouillage [10].

b) Les mouillants utilisés

En tenant compte des considérations précédentes les agents mouillants utilisés pour la préparation des suspensions sont des surfactifs. Les plus employés sont des produits naturels (cholestérol, lécithine, céphaline...) ou synthétiques appartenant à la classe des surfactifs non ioniques (esters de sorbitanne Spans, Tween). Il convient d'ajouter que les polymères hydrophiles sont souvent utilisés dans la fabrication des suspensions afin d'augmenter la viscosité de la phase dispersante et peuvent jouer le rôle du mouillant [9].

I.5.3 Sédimentation des particules

La sédimentation est une tendance naturelle des particules solides dispersées à sédimenter qui résulte de l'influence de la gravité [11].

Une augmentation de la viscosité de la phase dispersante peut ralentir la sédimentation des particules [12].

Dans le cas des suspensions pharmaceutiques, il convient de considérer non seulement la vitesse de sédimentation des particules mais aussi la structure du sédiment (floculé ou défloculé). Cette dernière, en effet, conditionne la facilité avec laquelle le sédiment peut être redispersé par agitation.

a) Vitesse de sédimentation

➤ Loi de Stokes et de Kozeny

La vitesse de sédimentation d'une particule au sein un liquide visqueux newtonien est régi par la loi de Stokes :

$$V = \frac{2r^2 \cdot \Delta(\rho) \cdot g}{9 \eta} \quad \text{I.2}$$

Où :

g = constante d'accélération due à la pesanteur

r = rayon des particules

η = viscosité du milieu dispersant

V = vitesse de sédimentation

$\Delta(\rho) = d_p - d_f$ différence de la masse volumique entre la particule et le fluide

Cette équation n'est en fait valable que pour des particules parfaitement sphériques, de même taille, se trouvant dans un système dilué, c'est-à-dire un système au sein duquel il n'existe aucune friction entre les particules lors de la sédimentation.

Le phénomène de sédimentation peut être interprété comme un mouvement de la phase externe liquide à travers un lit poreux constitué par la phase interne solide. On applique aux suspensions concentrées l'équation de Kozeny [13] :

$$V = \frac{\Delta(\rho) \cdot g}{K \cdot \eta \cdot S_v^2} \cdot \frac{\varepsilon^3}{1 - \varepsilon} \quad \text{I.3}$$

Où :

V = vitesse de sédimentation

$\Delta(\rho) = d_p - d_f$ différence de la masse volumique entre la particule et le fluide

g = constante d'accélération due à la pesanteur

g = constante de gravité

η = viscosité du milieu dispersant

K = constante de Kozeny ≈ 5

S_v = surface spécifique en cm^2/cm^3 de la couche solide

ε = facteur de porosité de la couche solide

$1 - \varepsilon$ = volume de la phase interne

b) Structure du sédiment

Les suspensions peuvent présenter un sédiment mais celui-ci doit être facilement redispersable, par agitation, de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue [3].

Le dépôt des particules dans une suspension peut conduire à deux types de sédiment : soit un sédiment défloculé aboutissant au phénomène de caking, soit un sédiment floculé [14].

➤ Sédiment défloculé

Les particules sédimentent sous l'effet de la pesanteur. Elles le font individuellement avec une vitesse relativement faible et elles finissent par former au fond du récipient un sédiment de grosses particules. Les particules sont fortement serrées les une contre les autres. Les couches inférieures sont comprimées par les couches supérieures. Le liquide dispersant,

qui sépare les particules, est expulsé, ainsi, ces dernières se rapprochent à des distances permettant la création de liaison inter-particulaire [14].

- Dans ces conditions, le sédiment est très compact et très difficile à redisperser. Ce phénomène décrit par les anglo-saxons sous le nom de **gâteau** (figure I.5) rend pratiquement la suspension inutilisable.

➤ Sédiment floclé

Les particules se lient entre elles sous forme de flocculat dans lesquels est emprisonnée une certaine quantité de liquide. Chaque flocculat précipite à une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité. Le sédiment formé par l'accumulation de flocculat est très volumineux, poreux et facile à disperser. De plus, le liquide surnageant est limpide car les plus fines particules sont intégrées dans les flocons (figure I.5).

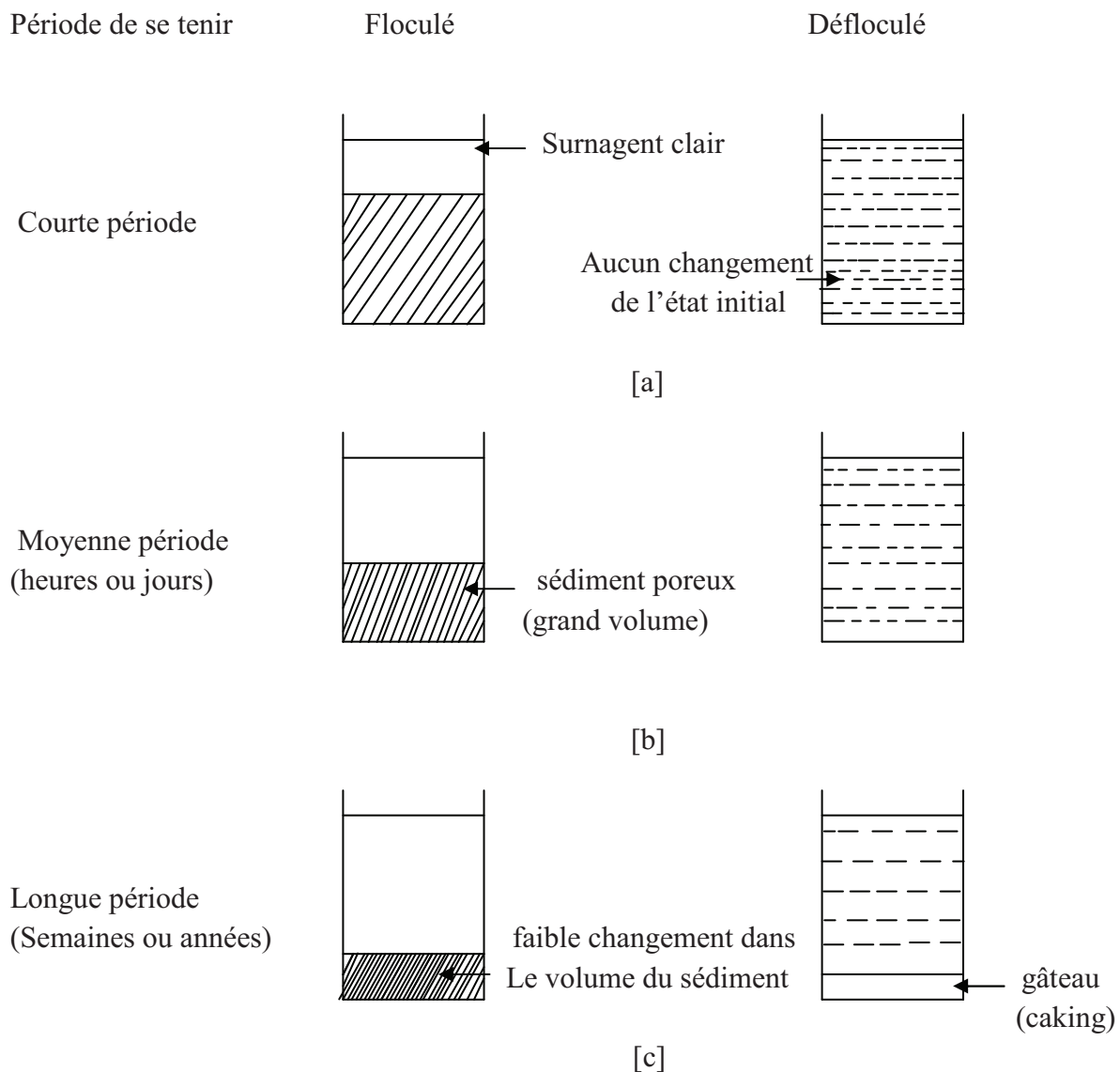


Figure I.5 : Représentation de la sédimentation des suspensions floculées (à gauche) et défloculée (à droite) [15]

I.5.4 Charge des particules

La plupart des solides insolubles développent des charges lorsqu'ils sont dispersés dans un milieu aqueux. La présence d'une charge de surface a un effet sur les propriétés interfaciales du solide et sur les interactions avec les autres particules [12].

On peut distinguer les forces d'attraction du type Vander Waals et des forces de répulsion qui dépendent de la charge des particules. Lorsque ces dernières prédominent, les particules se repoussent [3].

I.6. Comportement rhéologie des suspensions

1.6.1. Intérêt

La rhéologie a une grande importance dans l'étude de la stabilité des suspensions pharmaceutiques car la viscosité peut modifier le taux de sédimentation. Le maintien de la viscosité adéquate des suspensions est aussi importante pour assurer l'exactitude des doses administrées aux malades.

I.6.2. Facteurs affectant la rhéologie des suspensions

II.6.2.1. Forme des particules

La forme de la particule peut affecter le taux de sédimentation. Il peut aussi affecter la viscosité de la suspension. Si les particules ne sont pas sphériques la suspension devient plus visqueuse. La fraction du volume maximale de la phase dispersée, diminue quand les particules deviennent de plus en plus de forme Irrégulière[16].

I.6.2.2. La taille des particules et leurs distributions

Dans les dispersions diluées, la viscosité est indépendante de la taille des particules. Cependant, dans les suspensions concentrées, l'effet de la taille des particules sur la viscosité dépend du rapport des forces d'hydrodynamiques et Browniens. Une augmentation dans la taille des particules engendre l'augmentation de l'épaississement de la suspension Dans les dispersions, les plus petites particules agrègent plus rapide que les plus grandes particules. La distribution de la taille des particules peut jouer aussi un rôle

important dans la détermination de la viscosité de la dispersion. Une suspension avec une large distribution de la taille des particules et moins visqueuse que celles qui ont une distribution de la taille des particules étroite [16].

Conclusion

Les quelques notions sur les suspensions exposées dans ce chapitre sont d'une grande simplicité. Elles montrent cependant que la formulation de ces préparations ne peut être abordée d'une façon rationnelle qu'à condition de connaître les phénomènes physiques dont dépend leur stabilité. La même remarque vaut toutes les formes pharmaceutiques et il est certain que le galéniste sera de plus confronté à des problèmes pour lesquels de solides connaissances y préparé par l'enseignement de physique fondamentale qui lui est dispensé.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

EXPERIMENTALES

Introduction

Les suspensions occupent une place importante parmi les formes pharmaceutiques. Leur formulation est difficile car leur stabilité comme celle des émulsions dépend de nombreux facteurs chimiques et physiques. Ce chapitre est plus particulièrement consacré à une présentation des caractéristiques des suspensions pharmaceutiques qui ont été étudiées au cours de notre travail expérimental. Nous allons nous intéresser particulièrement à la stabilité, à la morphologie ainsi qu'à la structure des suspensions, ce qui nous conduit à les caractériser de point de vue :

- ✓ Rhéologique : afin de comprendre le comportement mécanique du fluide sous différents cisaillement.
- ✓ Granulométrique : qui a pour objectif la détermination de la taille des particules en suspension.
- ✓ Turbidimétrique : qui a pour objectif d'apprécier la dispersion des particules.
- ✓ Microscopique : qui a pour but d'analyser la morphologie de la suspension.
- ✓ Comportement biopharmaceutique est mis en évidence au moyen d'un test de dissolution (test in vitro) faisant ressortir un profil expérimental décrivant la cinétique de libération du principe actif.

II.1 La rhéologie

La rhéologie est une discipline qui traite l'écoulement et la déformation des fluides sous l'action de la contrainte. Son intérêt est rendu chaque fois plus évident par l'apparition de nombreuses substances au comportement complexe : suspensions, émulsions....etc.

La connaissance des propriétés rhéologiques des suspensions et leur évolution dans le temps est très importante car le plus souvent le champ d'application d'une préparation dépendra de sa consistance. Il est généralement admis que les mesures rhéologiques sont parmi les plus sensibles pour apprécier globalement les changements qui se produisent au sein des systèmes de suspensions au cours de leurs conservations.

II.1.1 Définition de la rhéologie

La rhéologie est une branche de la physique qui étudie l'écoulement ou la déformation des corps sous l'effet des contraintes qui leur sont appliquées, compte tenu de la vitesse d'application de ces contraintes ou plus généralement de leur variation au cours du temps [17] .

La rhéologie se décompose en plusieurs sortes d'études :

- **Rhéologie expérimentale:** détermination expérimentale des relations de comportement (entre contraintes et déformation ou vitesse de déformation).
- **Rhéologie structurale :** explication des comportements à partir de la structure du matériau.
- **Rhéologie théorique :** fournir des modèles mathématiques en nombre limité des comportements indépendamment de la structure microscopique.

II.1.2 Détermination du comportement rhéologique

L'appareil permettant d'établir le contrôle rhéologique est appelé Rhéomètre. Son principe de fonctionnement est le suivant :

La substance étudiée est emprisonnée entre deux cylindres de révolution coaxiaux de rayon R_1 et R_2 et de hauteur H . Le mouvement laminaire de cisaillement est obtenu en communiquant à l'un des cylindres un mouvement de rotation uniforme de vitesse angulaire ω_0 différente qui varie de 0 à ∞ .

Suite au mouvement relatif des couches les unes par rapport aux autres, il apparaît en tout point de l'échantillon une vitesse de cisaillement et une contrainte de cisaillement. Ces grandeurs servent à caractériser quantitativement le cisaillement (figure II.1) [18].

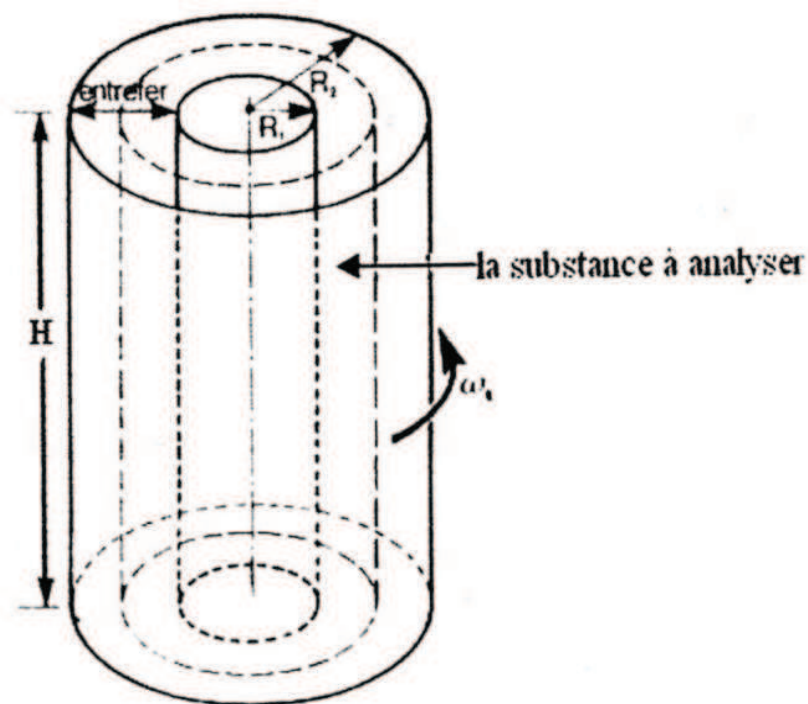
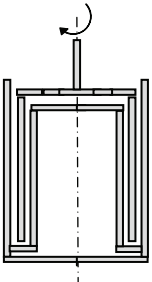
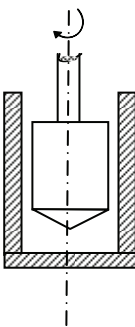
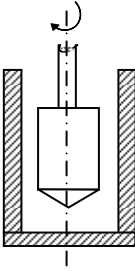
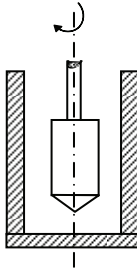


Figure II.1 : Le principe d'un rhéomètre

Le tableau ci-dessous donne des informations générales sur les différents systèmes de mesure. L'utilisation de ces systèmes de mesures dépendra évidemment de l'état du fluide (fluide à viscosité faible, suspension, semi-solide et fluide pâteux).

Tableau II.1 : Différents systèmes de mesure [19].

Système de mesure	Z1	Z2	Z3	Z4
Domaine de vitesse de cisaillement (s^{-1})	0 – 4031	0 – 1032	0 – 1032	0 – 1032
Domaine de et contrainte de cisaillement (Pa)	0 – 67	0 – 195	0 – 1141	0 – 34844
Domaine de viscosité (Pa.s)	0.001 – 1.30	0.02 – 15	0.118 – 100	0.672 – 500
Volume de Remplissage (ml)	22.5	100	17	3
Géométrie de mesure				
Cas d'utilisation	Liquides à faibles viscosités	Suspensions	Semi-solide	Fluides pâteux

II.1.3 Grandeurs utilisées en rhéologie

Les principales grandeurs physiques intervenant en rhéologie sont les suivantes :

a) Mouvements laminaires de cisaillement

Un mouvement laminaire de cisaillement est un mouvement au cours duquel le matériau présente une structure en lamelles, en couches adjacentes d'épaisseurs infiniment minces. La déformation du matériau s'effectue par un glissement relatif des différentes couches les unes sur les autres, sans qu'il y ait de transfert de matière d'une couche à une autre, c'est un mouvement strictement ordonné et stratifié qui se produit sans brassage du matériau et sans variation de son volume [18]

b) Contrainte de cisaillement τ (Shear stress)

Au cours d'un mouvement laminaire de cisaillement, les couches sont animées de mouvement relatif, les unes par rapport aux autres. Deux couches successives au contact l'une de l'autre se déplacent relativement l'une par rapport à l'autre. Il en résulte l'apparition de forces de frottement (dF) qui s'exercent tangentiellement à la surface de la couche (dS): Ces forces tangentielles sont appelées : forces de cisaillement [18].

Il est commode de rapporter ces forces de cisaillement à l'unité de surface sur laquelle elles s'exercent, on définit aussi ce qu'on appelle la contrainte de cisaillement τ .

$$\tau = \frac{dF}{dS} \quad \text{II.1}$$

Où τ étant une force par unité de surface, s'exprime en Pascals ou en Newton/m^2 dans le système MKSA.

La contrainte de cisaillement est la grandeur dynamique fondamentale de la rhéologie.

c) Déformation de cisaillement γ (Shear strain)

Pour définir la déformation de cisaillement, il est souhaitable d'envisager le cas particulier d'un mouvement laminaire de cisaillement présentant la symétrie plane.

On définit la déformation de cisaillement dans le cas de la symétrie plane est donné par la relation [18]:

$$\gamma(x, t) = \frac{du(x, t)}{dx} \quad \text{II.2}$$

d) Vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ (Shear rate)

Chaque matériau soumis à des contraintes met un temps pour se déformer. La vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ est la dérivée par rapport au temps de la déformation de cisaillement, elle est donnée par la relation [20] :

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} \quad \text{II.3}$$

$\dot{\gamma}$ à les dimensions de l'inverse du temps (s^{-1})

e) Viscosité

Les forces de cohésion intermoléculaire ont tendance à freiner l'écoulement d'un fluide. Cette propriété est appelée viscosité : c'est la capacité d'écoulement d'un fluide.

C'est-à-dire que dans un fluide réel, les forces de contact ne sont pas perpendiculaires aux éléments de surface sur lesquelles elles s'exercent. La viscosité est due à ces frottements qui s'opposent au glissement des couches fluides les unes sur les autres.

Les coefficients de viscosité sont des grandeurs physiques qui jouent un rôle essentiel en rhéologie. Leur connaissance suffit parfois à caractériser de façon précise le comportement rhéologique du matériau. On définit différents coefficients de viscosité [20].

➤ Viscosité dynamique

Elle est définie par la relation :

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad \text{II.4}$$

On l'appelle également viscosité apparente, son unité le pascal seconde (Pa.s) dans le système MKSA, l'unité MKSA a été appelée le poiseuille et notée PI [18].

Où

$$1 \text{ Pa.s} = 1 \text{ PI}$$

$\dot{\gamma}$ = la vitesse de cisaillement

τ = la contrainte de cisaillement

➤ Viscosité cinématique :

Ce coefficient est défini par la relation :

$$\eta = \frac{\mu}{\rho} \quad \text{II.5}$$

Où ρ est la masse volumique du matériau.

Dans l'étude des solutions (des dispersions), afin de déterminer les influences respectives du soluté (de la phase dispersée) et du solvant (de la phase dispersante) dans le comportement rhéologique, on utilise fréquemment les coefficients de viscosité suivants :

➤ **Viscosité relative :**

$$\eta_{\text{rel}} = \frac{\eta}{\eta_s} \quad \text{II.6}$$

➤ **Viscosité spécifique :**

$$\eta_{\text{sp}} = \frac{\eta - \eta_s}{\eta_s} = \eta_{\text{rel}} - 1 \quad \text{II.7}$$

➤ **Viscosité intrinsèque :**

$$[\eta] = \lim_{\substack{c \rightarrow 0 \\ \dot{\gamma} \rightarrow 0}} \left[\frac{\eta_{\text{sp}}}{c} \right] \quad \text{II.8}$$

Où η et η_s représentent respectivement la viscosité dynamique de la solution (de la dispersion) et du solvant (de la phase dispersante), et où c représente la concentration de la solution (de la phase dispersée).

η_{rel} et η_{sp} sont des grandeurs sans dimension.

$[\eta]$ est homogène à l'inverse d'une concentration.

II.1.4 Classification des fluides en fonction de leur comportement rhéologique

On distingue deux catégories principales de fluide, selon la nature des paramètres qui influe sur l'aspect de courbe de l'écoulement [21] :

- **Fluides indépendants du temps :**

Ce sont des fluides pour lesquels, il existe une relation entre la contrainte de cisaillement (τ) et la vitesse de cisaillement ($\dot{\gamma}$).

- **Fluides dépendants du temps :**

Ce sont des fluides pour lesquels, la relation entre (τ) et ($\dot{\gamma}$) dépend de temps.

Ces fluides se rappellent des traitements antérieurs ; ce sont des fluides à mémoire.

II.1.4.1 Les fluides indépendants de temps

Ces fluides se divisent en :

- ❖ Fluides Newtoniens.
- ❖ Fluides non Newtoniens.

a) Les fluides Newtoniens (linéaire) :

Un fluide est dit Newtonien si sa viscosité (η) est indépendante de la contrainte de cisaillement (τ) et de la vitesse de cisaillement ($\dot{\gamma}$). Son équation rhéologique est :

$$\tau = \eta \dot{\gamma} \quad \text{II.9}$$

Pour ces fluides, la vitesse de cisaillement est directement proportionnelle à la contrainte de cisaillement. Graphiquement lorsqu'on représente les contraintes exercées en fonction des vitesses de déformation, on obtient une droite passant par l'origine. La viscosité étant égale à la tangente (α) comme la montre la figure II.2.

Les fluides Newtoniens conservent la même viscosité quelle que soit la contrainte subie, c'est-à-dire qu'ils possèdent la même viscosité au repos que lors d'une agitation quelconque, tel qu'il est présenté dans la figure II.3 [22].

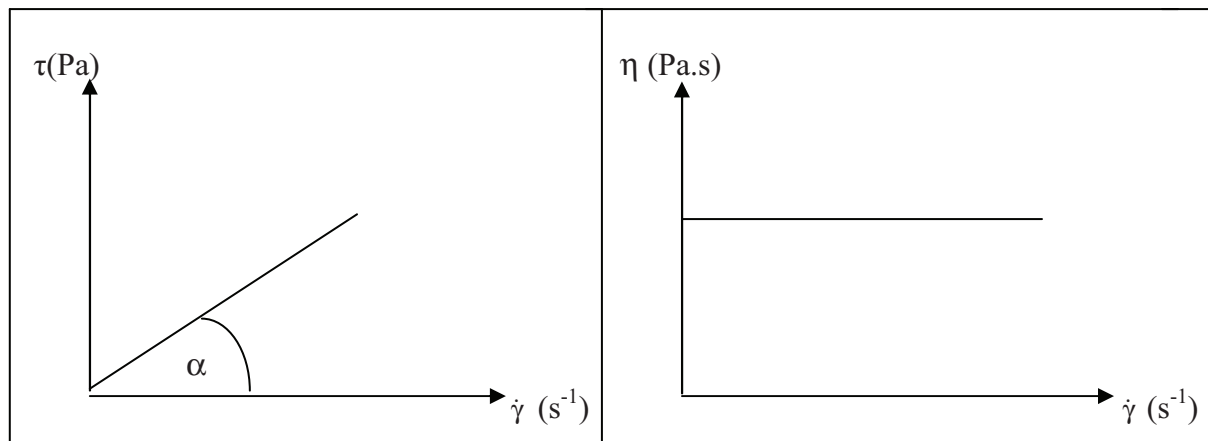


Figure II.2 [22]: Courbe d'écoulement d'un fluide Newtonien

Figure II.3 [22]: La variation de la viscosité en fonction de vitesse de cisaillement d'un fluide Newtonien

Parmi les fluides Newtoniens on trouve certain liquide pur comme l'eau et des dispersions très diluées dans des solvants Newtoniens [21].

b) Les fluides non- Newtonien

Pour ces fluides, la viscosité n'est plus constante. Un tel comportement est lié aux propriétés physico-chimiques du fluide étudié, à la taille des particules, à leur concentration dans la phase continue et à l'importance de la couche de solvation des particules [22].

Cette famille engendre deux classes principales de fluide:

➤ **Les fluides à contrainte seuil tels que :**

- Fluide de BINGHAM
- Fluide de CASSON

➤ **Les fluides sans contrainte seuil tels que :**

- Fluide pseudo plastique « rhéofluidifiants »
- Fluide dilatants « rhéopaississants »

1) Les fluides à contrainte seuil d'écoulement ou les fluides plastiques :

Ces fluides diffèrent des autres par le fait qu'ils ne commencent à s'écouler qu'au-delà d'une certaine contrainte, donc il est nécessaire d'atteindre une contrainte minimale appelée contrainte seuil, symbolisée par τ_0 (Pa).

Pour certains fluides, une fois le seuil de l'écoulement dépassé, ils se comportent comme des fluides newtoniens. De tels fluides sont appelés fluides de Bingham, leur courbe d'écoulement est présentée dans la figure II.4.

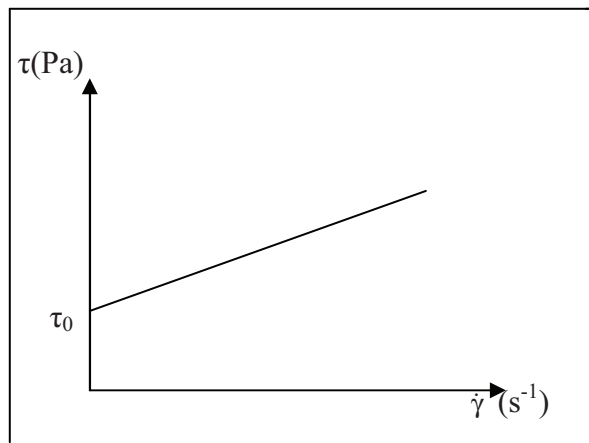


Figure II.4 : Rhéogramme d'un fluide de Bingham

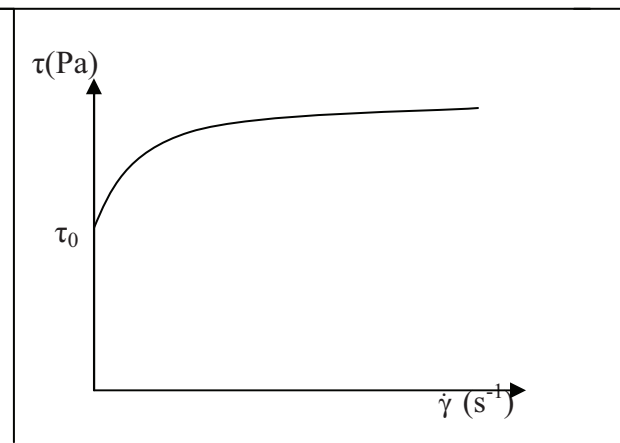


Figure II.5 : Rhéogramme d'un fluide de Casson

D'autres fluides présentent le même comportement, c'est-à-dire, un comportement plastique, mais leur rhéogramme est de type tel qu'il est schématisé sur la figure II.5, on les appelle corps de CASSON.

Les fluides de Bingham ont un comportement plastique idéal. Des exemples connus du corps de Bingham : des peintures à l'huile, quelque suspensions de particule solides, chocolat, mayonnaise..., tandis que les fluides de CASSON ont un comportement plastique non idéal (fluidifiant) comme les Boues, dentifrices, la pâte à pain, des matières grasses...

Généralement les fluides à contrainte seuil peuvent être considérés comme des solides lorsqu'ils sont soumis à des contraintes inférieures à leur seuil d'écoulement et comme liquides pour toutes contrainte supérieure à ce seuil.

Pratiquement, la viscosité apparente d'un fluide plastique qu'il soit idéal ou non décroît toujours avec le cisaillement, c'est-à-dire quand $\dot{\gamma}$ ou τ augmente telle qu'elle est présentée dans la figure II.6.

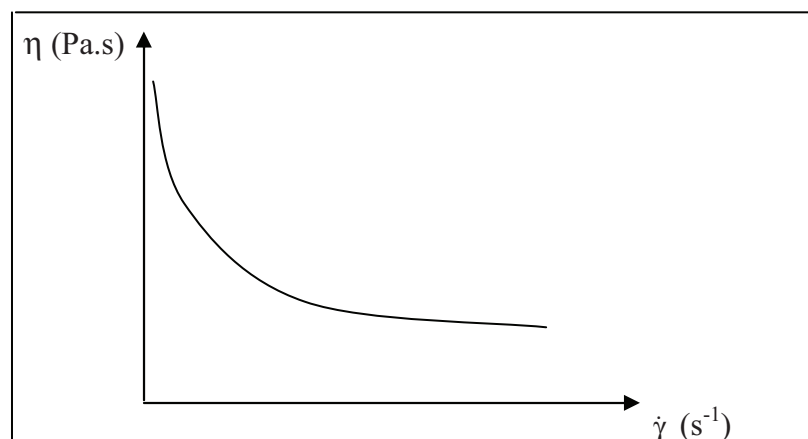


Figure II.6 : Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour les fluides plastiques

Des modèles mathématiques ont été proposés par BINGHAM, CASSON pour décrire le comportement des fluides plastiques.

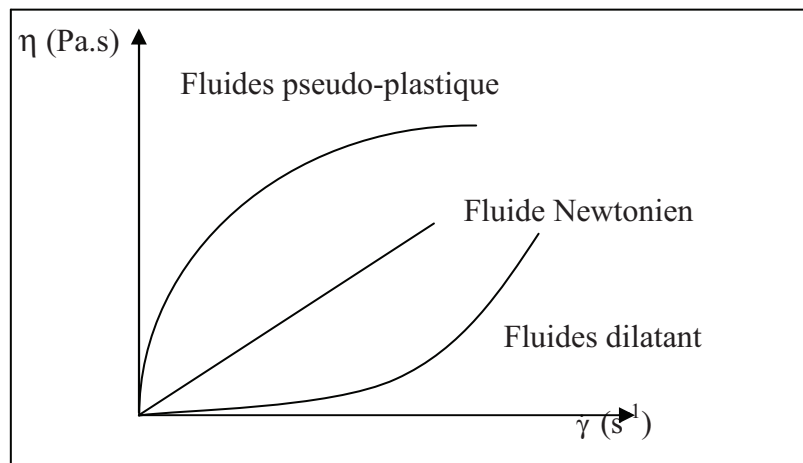
Ces modèles sont représentés dans le tableau II.2 :

Tableau II.2 : Modèles rhéologiques des fluides à contrainte seuil

MODELES	LOIS	PARAMETRES
BINGHAM	$\tau = \tau_0 + \eta_p \dot{\gamma}$ si $\tau > \tau_0$ $\dot{\gamma} = 0$ si $\tau < \tau_0$	τ : Contrainte de cisaillement τ_0 : Contrainte seuil η_p : Viscosité plastique $\dot{\gamma}$: Vitesse de cisaillement
CASSON	$\tau = \tau_0^{1/2} + (\eta_p \dot{\gamma})^{1/2}$ si $\tau > \tau_0$ $\dot{\gamma} = 0$ si $\tau < \tau_0$	τ : Contrainte de cisaillement τ_0 : Contrainte seuil η_p : Viscosité plastique $\dot{\gamma}$: Vitesse de cisaillement

2) Les fluides sans contrainte seuil :

Sur la figure ci-après, figure II.7, sont représentées les courbes d'écoulement des deux principales catégories des fluides sans contrainte seuil.

**Figure II.7 :** Diagramme des fluides sans contraintes seuil [22]

➤ Fluides rhéofluidifiants ou pseudoplastiques :

La viscosité du fluide décroît lorsqu'on augmente la vitesse de cisaillement. L'interprétation moléculaire consiste à admettre que les molécules s'alignent progressivement dans le sens de l'écoulement au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente. Les rhéogrammes de ces corps ont l'allure indiquée dans les figures II.8 et II.9.

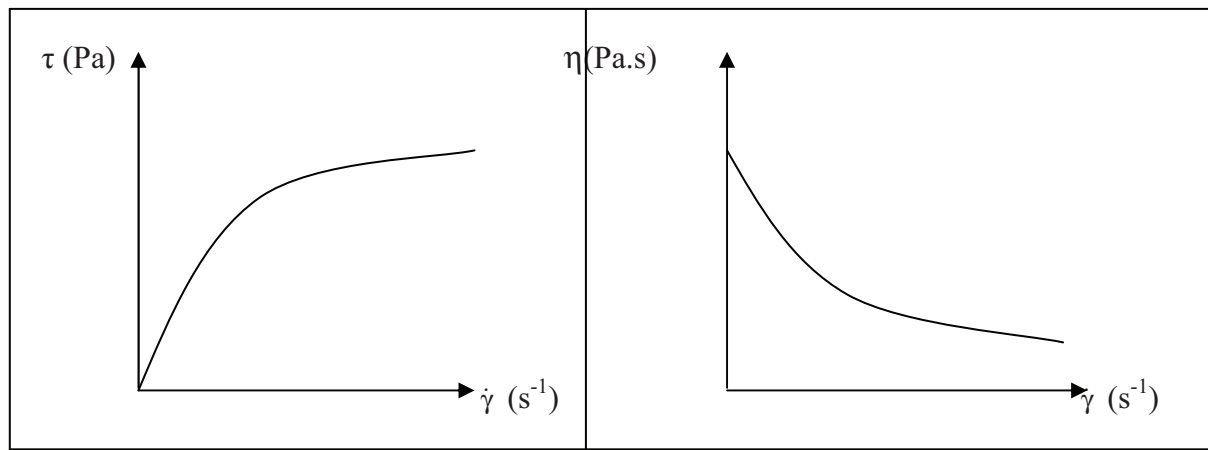


Figure II.8 [22]: Rhéogramme d'un fluide rhéofluidifiant

Figure II.9[22]: Variation de la viscosité fonction de la vitesse de cisaillement

On peut citer quelques exemples des fluides qui présentent un comportement rhéofluidifiant : certaines peintures, les pâtes à papier, les colles...ect.

➤ **Fluides dilatants ou rhéopaisissants :**

Au contraire des fluides rhéofluidifiants, les fluides rhéopaisissants ont une viscosité apparente qui augmente avec la contrainte ou la vitesse de cisaillement. Ce sont des corps de faible viscosité au repos, susceptibles de se solidifier par agitation.

Les rhéogrammes de ces corps ont l'allure indiquée dans les figures II.10 et II.11.

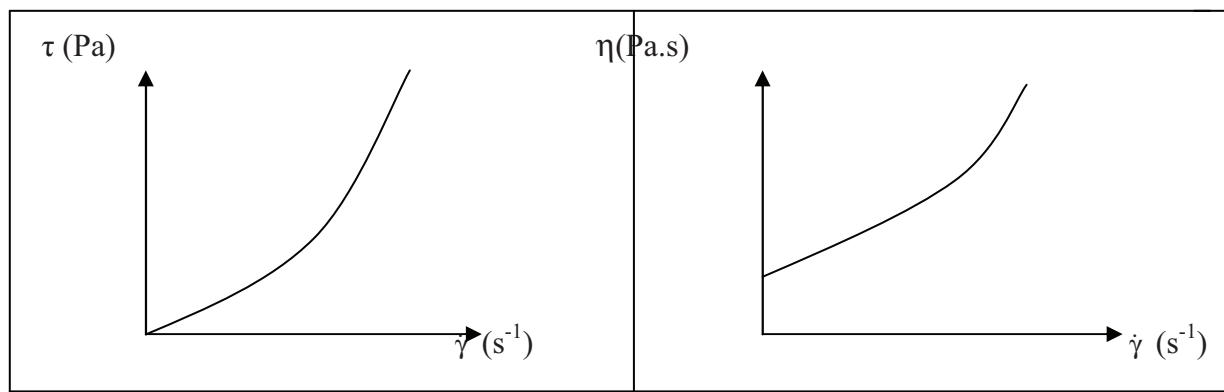


Figure II.10 [21]: Rhéogramme d'un fluide dilatant

Figure II.11[21] : Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement

Il existe plusieurs modèles empiriques ou semi empiriques caractérisant le comportement rhéologique de tels fluides parmi eux, on peut citer le modèle d'OSTWALD, dont les caractéristiques sont représentées dans le tableau ci-dessous [22].

Tableau II.3 : Modèle d'Ostwald

Modèles	Lois	Paramètres
OSTWALD	$\tau = K \dot{\gamma}^n$ Si $n < 1$ Cas d'un fluide pseudo-plastique $n > 1$ Cas d'un fluide dilatant	$\dot{\gamma}$: Vitesse de cisaillement K: Indice de consistance n : Indice de structure

II.1.4.2 Les fluides dépendants du temps :

Nous avons pu expliquer le comportement des précédents fluides par des modifications de leur structure interne. Si ces modifications sont très rapides, le temps n'intervient pas de façon apparente dans les équations d'écoulement, par contre, si elles sont suffisamment lentes la viscosité apparente mesurée dépendra du temps.

On distinguera trois catégories de fluides dépendants du temps qui sont:

- Les fluides thixotropes
- Les fluides rhéopèxes
- Les fluides viscoélastiques

➤ Les fluides thixotropes :

Le fluide thixotrope est tout corps dont la viscosité apparente a tendance à décroître dans le temps quand on lui applique une contrainte (ou une vitesse de cisaillement) constante ; pourvu qu'après suppression du cisaillement et un temps de repos suffisant, sa structure initiale se régénère, tel qu'il est présenté sur la figure II.12 [22].

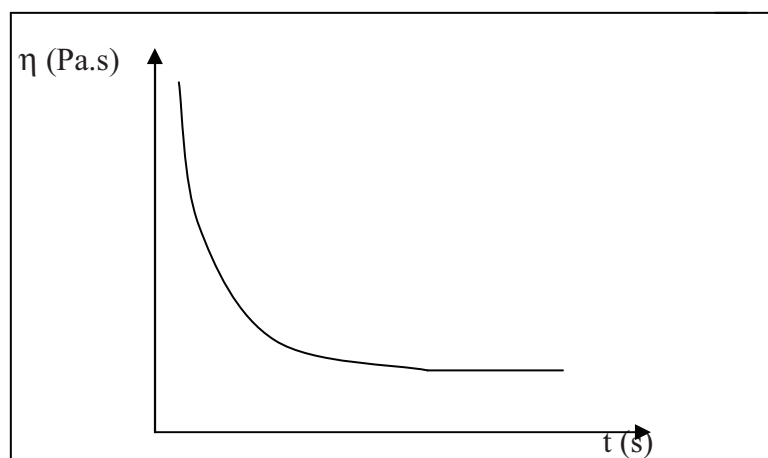


Figure II.12: Evolution de la viscosité en fonction du temps pour les fluides thixotropes

➤ **Les fluides rhéopèxes ou antithixotropes :**

L'antithixotropie est le phénomène inverse de thixotropie. Pour une contrainte donnée, la viscosité apparente augmente avec le temps et après suppression du cisaillement, elle diminue jusqu'à atteindre sa valeur initiale. Ces substances sont rares et on prend comme exemple: une suspension aqueuse de gypse, suspensions de bentonite...ect.

L'allure de son rhéogramme est indiquée dans la figure II.13.

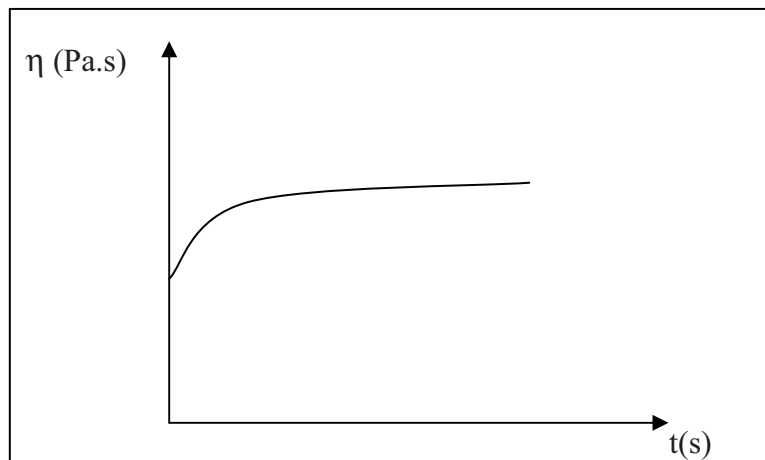


Figure II.13 : Evolution de la viscosité en fonction du temps pour les fluides rhéopèxes

➤ **Les fluides viscoélastiques :**

Un fluide viscoélastique est un fluide qui possède à la fois des propriétés de viscosité et d'élasticité : leur comportement s'apparente à la fois au comportement du solide élastique parfait et du liquide visqueux Newtonien.

Tous les matériaux présentent à des degrés divers, des propriétés viscoélastiques [22].

II.2 La granulométrie

II.2.1 Granulomètre laser

La granulométrie laser date des années 70, c'est une technique qui permet la mesure de la taille des particules, ou plus exactement de leurs rayons, et qui permet également de déterminer leur fréquence statistique en fonction de leur taille.

La granulométrie laser permet la mesure des tailles comprises entre 0,05 et 900 μm , elle convient donc particulièrement aux suspensions de polymères, à tout type de poudres minérales [25].

a) Définitions, symboles et abréviations

- **Diamètre médian :**

Diamètre correspondant à la ligne des 50% sur la courbe de distribution cumulée en volume ($\phi_{50\%}$ ou $D(v,0.5)$).

- **Polydispersité (span)**

Elle traduit l'étalement de la distribution granulométrique. C'est le rapport de l'intervalle inter-pourcentage et le diamètre médian. La formule de calcul est la suivante :

$$\text{Span} = (\phi_{90\%} - \phi_{10\%}) / \phi_{50\%} \quad \text{II.10}$$

Avec :

- ✓ $\phi_{50\%}$ = diamètre correspondant à la ligne des 50% sur la courbe de distribution cumulée
- ✓ $\phi_{10\%}$ = diamètre correspondant à la ligne des 10% sur la courbe de distribution cumulée
- ✓ $\phi_{90\%}$ = diamètre correspondant à la ligne des 90% sur la courbe de distribution cumulée

- **Présentation**

La présentation traduit le modèle optique de diffusion de la lumière adopté dans l'analyse de l'échantillon. La présentation "standard" utilise une forme particulière de la théorie de MIE décrivant la diffusion de la lumière ; c'est la présentation la plus courante ; les indices utilisés sont :

- ✓ indice de réfraction du matériau : 1,53
- ✓ indice d'absorption du matériau : 0,1
- ✓ indice de réfraction du milieu : 1,33

Pour certains échantillons, il peut s'avérer nécessaire de faire appel à une présentation particulière (suivre dans ce cas les instructions du constructeur) [25, 26].

- **Modèle**

Le modèle indépendant, qui ne fait pas d'hypothèse sur la forme du résultat, est normalement utilisé.

- **Obscuration**

Fraction de lumière perdue par le faisceau principal lorsque l'échantillon est introduit. La gamme de concentration sur laquelle l'instrument peut être utilisé est souvent exprimée en obscuration.

- **Dispersant**

Il s'agit du non solvant de l'échantillon dans lequel est réalisée la dispersion.

- **Caractérisation de la dimension des particules**

Quatre types de distributions granulométriques sont possibles [27] :

- ✓ Par le nombre des particules.
- ✓ Par la taille des particules.
- ✓ Par la surface des particules.
- ✓ Par la masse des particules

b) Principe de la granulométrie laser

La granulométrie laser est une technique basée sur la diffraction de la lumière. Elle s'appuie sur deux théories (la théorie de Fraunhofer et la théorie de Mie) [24].

❖ La théorie de Fraunhofer

Pour l'application de cette théorie, les hypothèses suivantes sont nécessaires :

- ✓ Particules sphériques, non poreuses et opaques.
- ✓ Diamètre des particules supérieur à la longueur d'onde.
- ✓ Particules suffisamment éloignées les unes des autres.
- ✓ Mouvement aléatoire.
- ✓ Toutes les particules diffractent la lumière avec la même efficacité quelle que soit leur taille.

La figure II-14 montre que lorsqu'une particule est éclairée par un faisceau de lumière cohérente et monochromatique, il apparaît un motif de diffraction sous forme de franges concentriques alternativement claires et sombres. Selon la théorie de Fraunhofer, l'intensité du rayonnement diffracté est une fonction du rayon des particules. L'angle de diffraction, défini par le premier point d'annulation, est d'autant plus grand que les particules sont petites [24].

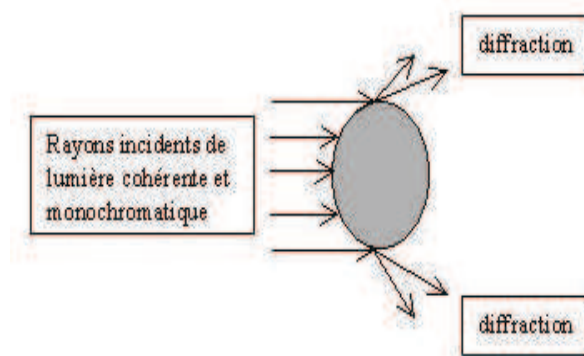


Figure II.14 : Diffraction de la lumière par une particule

❖ La théorie de Mie

Dès que le diamètre des particules est très inférieur à la longueur d'onde, la technique de diffraction laser doit céder la place à la spectrométrie par corrélation de photons qui utilise les approximations de **Rayleigh**.

Pour des particules de taille proche de la longueur d'onde utilisée, la théorie de Mie (1908) apporte une précision indispensable.

En effet, la lumière laser n'est pas seulement diffractée par la particule, mais aussi réfléchi et diffusée. Cela signifie que le faisceau laser traversant la cellule d'analyse va se propager sans déflexion jusqu'à ce qu'il rencontre une particule dont l'indice de réfraction est différent de l'indice de la phase continue. Ce changement d'indice va créer une réfraction du faisceau laser. Cette partie réfractée de lumière pénétrant dans la particule va ressortir en étant toujours soumise aux phénomènes de réflexion et réfraction dû à la différence des milieux.

Le faisceau lumineux va enfin arriver sur le détecteur en ayant subi plusieurs variations de son axe de propagation comme le montre la figure II.15 [24].

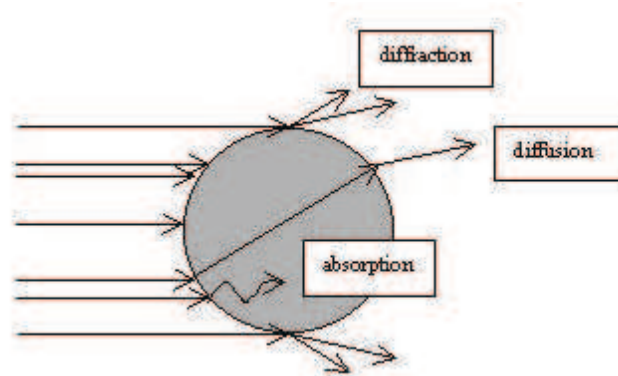


Figure II.15 : Diffraction et diffusion de la lumière par une particule

c) Description du dispositif expérimental

Le dispositif expérimental qui permet la mesure de la taille des particules est donné par la figure II.16.

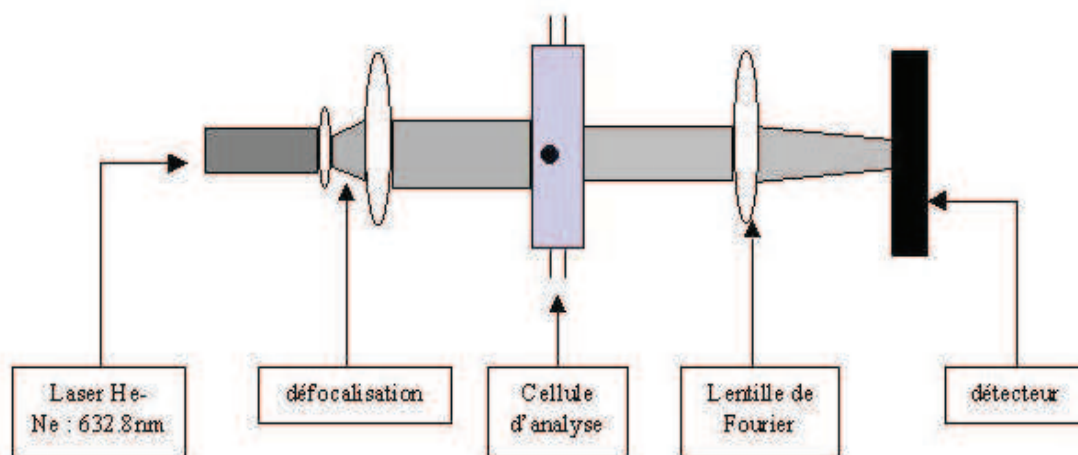


Figure II .16 [24]: Dispositif expérimental du granulomètre laser

d) Applications

Il faut tout d'abord diluer l'échantillon. L'appareil réalise ensuite une mesure de bruit de fond afin d'enregistrer les phénomènes de diffraction engendrés par l'eau qui sert en général de diluant.

Puis la solution à étudier est injectée dans la cellule de mesure, chaque particule passant devant le faisceau lumineux dévie la lumière qui est ensuite analysée par des détecteurs, puis les données sont traitées par des calculs sur des matrices inverses.

Les mesures sont très rapides, il faut quelques secondes pour lire 2000 à 4000 fois la lumière diffusée par des milliers de particules présentes en même temps dans le faisceau laser [24]

e) Appareillage :

Le CRD/SAIDAL dispose d'un granulomètre à faisceau laser MALVERN MASTERSIZER qui permet de réaliser des mesures de répartition granulométrique de poudre par voie humide dans la gamme de taille de particules 0,05 à 900 μm .

L'appareil est équipé d'un banc optique, de deux préparateurs d'échantillon par voie humide, d'une cellule de mesure à recirculation et d'équipement informatiques couplé au logiciel Malvern Mastersizer.

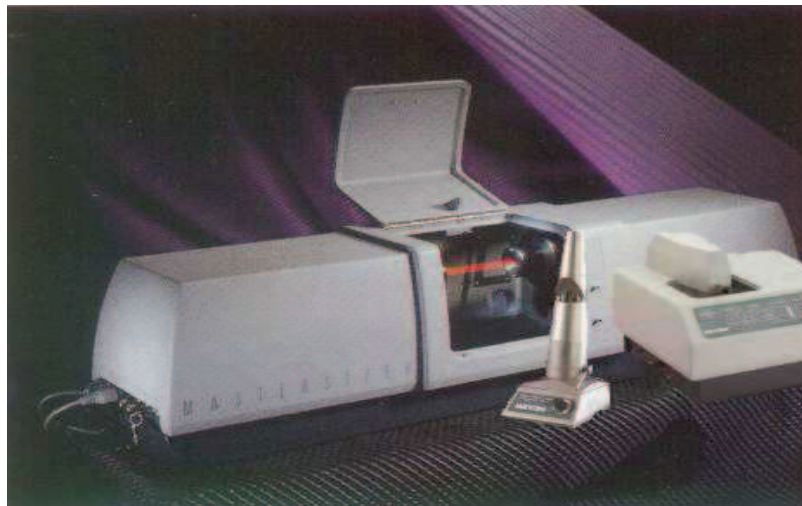


Figure II.17 : Granulomètre Laser

II.3 Turbidité

La turbidité se définit comme « l'expression de la propriété optique qui fait que la lumière est dispersée et absorbée plutôt que transmise en ligne droite à travers un échantillon », cette dispersion étant provoquée par l'interaction de la lumière avec les particules en suspension dans l'échantillon ; simplement dit, la turbidité est la réduction de la transparence d'un liquide due à la présence de matières non dissoutes qui le trouble [28] .

II.3.1 Turbidité et mesure de taille

La turbidimétrie est une technique très proche de celles en diffusion du rayonnement, puisqu'elle est fondée sur la quantification de la part des photons incidents subissant une déviation de leur course rectiligne suite à un phénomène de diffusion ou d'absorption au contact de particules.

Cette technique est beaucoup plus simple d'usage que les techniques classiques de diffusion du rayonnement et permet dans certains cas de relier la valeur de turbidité absolue τ à la structure des systèmes via leur facteur de structure $S(q)$. elle est couramment utilisée pour la détermination des tailles de particules colloïdale [29] .

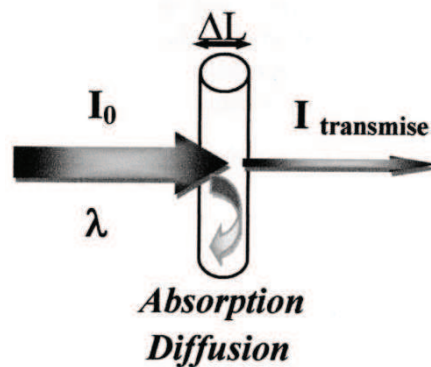


Figure II.18 : Schéma explicatif de phénomène de perte linéaire de photons mesuré par la turbidité du milieu

➤ La mesure de la turbidité

La mesure de la turbidité τ (cm^{-1}) du milieu correspond à la détermination de la quantité de photons « perdus » par unité de longueur lors du passage rectiligne de la lumière incidente à travers un échantillon turbide.

$$\tau \cdot I(L) = \delta I(L) / \Delta l \quad \text{II.11}$$

Ce qui donne en intégrant l'équation II.1 sur toute la longueur de l'échantillon ΔL que traverse la radiation incidente :

$$\tau = \ln(I/I^\circ) \cdot 1/\Delta L \quad \text{II.12}$$

Avec:

I° : intensité incidente du laser.

I : intensité transmise correspondant à l'intensité mesurée par le détecteur spectrophotomètre sur l'angle solide ($0 ; \beta$) avec :

β : angle d'acceptance de l'appareil, généralement inférieur à 3° .

ΔL : trajet optique de la radiation incidente dans l'échantillon turbide (cm)

La turbidité est en réalité calculée indirectement à partir des valeurs de transmittance (Tr) ou d'absorbance (Abs) du milieu qui sont les paramètres directement mesurables expérimentalement avec un spectrophotomètre :

$$Tr = I/I^\circ = 1 / \exp(Abs \cdot \ln 10) \quad \text{II.13}$$

La « perte » linéaire de photons enregistrée dans un échantillon est due :

- Soit à l'absorption des photons de l'onde incidente par les molécules présentes dans le milieu se faisant avec transition de leur niveau énergétique et par conséquent réalisant à des longueurs d'ondes bien spécifiques
- Soit à une déviation de leur direction incidente suite à leur diffusion lors de la rencontre de particules dans le milieu. Cette diffusion de certains photons incidents provoque un écart à leur cheminement rectiligne initial d'un angle θ ce qui fait qu'ils ne seront pas récupérés dans l'intensité transmise mesurée à $\theta = 0$.

II.4 Comportement biopharmaceutique

L'administration par voie quelconque d'une dose unique ou des doses répétées d'un principe actif contenu dans une forme pharmaceutique à pour but d'obtenir un effet pharmacologique thérapeutique. Chez un malade, l'effet thérapeutique recherché comme le soulagement de la douleur, la diminution de l'anxiété, la régularisation du rythme cardiaque dépend de la concentration du principe actif au niveau du récepteur ou de site d'action.

L'intensité de la réponse pharmacodynamique est généralement proportionnelle à la concentration du principe au site d'action. C'est pour cette raison que le choix approprié de la forme pharmaceutique de ses modalités d'administration est primordial.

Le médicament possède deux vies distinctes. La première est connue par les pharmaciens, car elle correspond, après la vérification de l'activité pharmacologique du

principe actif à sa mise en forme pharmaceutique, après formulation, fabrication et conditionnement en milieu industriel en vue de sa délivrance au public.

La seconde vie du médicament débute lorsque le malade ouvre le conditionnement et applique ou ingère le médicament. Les phénomènes qui vont se succéder dans l'organisme, après son introduction sont classiquement désignés sous le nom : « devenir ». Il s'agit d'un processus dynamique qui conduit à l'effet thérapeutique du principe actif. Le devenir à trois phases distinctes :

- ⇒ La phase biopharmaceutique
- ⇒ La phase pharmacocinétique
- ⇒ La phase pharmacodynamique

II.4.1 La phase biopharmaceutique

C'est la première phase, qui a pour but :

L'étude de la mise à disposition de l'organisme du principe actif à partir de sa forme pharmaceutique. Elle permet de prévoir le comportement du médicament dans l'organisme.

Elle est composée de trois étapes suivantes : libération, dissolution et absorption (LDA). Le principe actif contenu dans le médicament est libéré et va se dissoudre dans les liquides de l'organisme.

Il pourra alors être absorbé par diffusion à travers les membranes de l'organisme afin d'atteindre le sang, plus exactement la phase aqueuse ultra filtrable du sang [30].

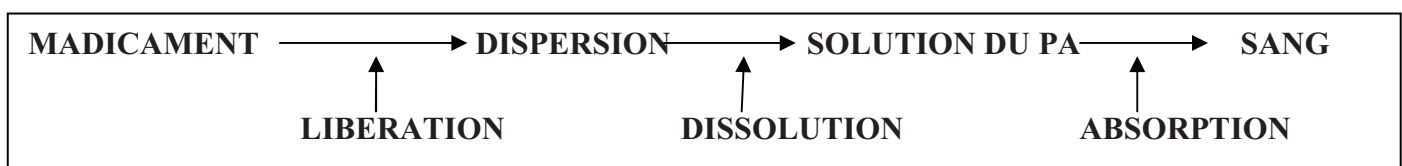


Figure II-19 : Schéma de la phase bio pharmaceutique

II.4.2 La phase pharmacocinétique

Elle comporte quatre phases qui décrivent le devenir du principe actif après sa libération et sa dissolution dans les milieux physiologiques de l'organisme qui sont [31]:

- ✓ **ABSORPTION**
- ✓ **DISTRIBUTION**
- ✓ **ELIMINATION**
- ✓ **EXCRETION (METABOLISME)**

II.4.3 Phase pharmacodynamique

Une fois le principe actif est dans le sang, il va atteindre l'organe cible, où il pourra exercer son action pharmacologie et/ou biochimique [30].

II.4.4 Mise à dispersion de l'organisme du principe actif à partir de sa forme galénique

La connaissance des événements survenant dans un tractus digestif après l'administration de la forme pharmaceutique orale, permet une formulation adaptée au but recherché.

Ainsi au cours du développement d'un médicament donné, le galéniste doit toujours avoir à l'esprit les caractéristiques du milieu biologique de chaque élément de l'appareil digestif (pH, enzymes, sels biliaires, forme ionique, tension superficielle ?.....)

Parallèlement il imaginera le devenir de ce médicament dans les fluides du tractus gastro-intestinal, en relation avec sa composition et sa structure.

Ainsi selon le médicament envisagé, la mise à disposition de l'organisme d'un principe actif comprendra plusieurs étapes dépendantes de ses propriétés physicochimiques, de celle de la forme médicamenteuse elle-même et des conditions rencontrées lors de son cheminement le long du tractus digestif. Toutes les étapes peuvent influencer la biodisponibilité du principe actif.

La biodisponibilité du principe actif correspond à la disponibilité du médicament in vivo que selon WAGNER étant caractérisé par deux paramètres, la quantité relative du principe actif absorbée à partir d'une forme pharmaceutique qui atteint la circulation systémique, et la vitesse à laquelle se produit le phénomène [31].

II.4.4.1. La libération

Le principe actif contenu dans le médicament est libéré quelle que soit la forme pharmaceutique. Cette libération peut se faire rapidement, dans les formes libération rapide, ou lentement dans le cas d'une forme pharmaceutique à libération prolongée [31].

II.4.4.2.La dissolution

La dissolution est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide, elle conduit à une préparation homogène appelée solution [32].

➤ **Dissolution simple ou complète :**

Cette dissolution est plus ou moins longue selon les substances dissoute et les solvants utilisés. En général, la vitesse de dissolution peut être accélérée, en augmentant la température du Milieu. Les substances sous formes de gros cristaux doivent être pulvérisées pour être plus rapidement dissoute ce qui augmente leur surface de contact avec le solvant.

II.4.4.2.1 Facteurs intervenants dans la dissolution

➤ **Facteurs physico-chimiques**

- ✓ Surface des particules, donc le degré de division
- ✓ Forme cristalline
- ✓ Nature du sel ou hydrate
- ✓ Solubilité en fonction du Ph

A ceux –ci viennent s'ajouter ceux qui dépendent des excipients et du mode de fabrication de la forme pharmaceutique.

Les excipients selon leur nature et les proportions utilisées peuvent modifier d'une part la Mouillabilité donc la surface de contact solide liquide et d'autre part la dispersion du principe actif [32].

Pour mieux comprendre les facteurs qui peuvent influencer sur la dissolution et par conséquent l'absorption du principe actif, le processus de dissolution peut être donné par la Formule de Noyes- Whitney 1897

$$Dc/dt = kS (C_s - C_t)$$

II-14

Ou:

⇒ S: Surface de contact solide-Liquide

⇒ C_s : Concentration de la solution à saturation du produit à dissoudre

⇒ C_t : Concentration de la solution à l'instant t

⇒ k: Constante de dissolution, selon la loi de Fick elle est égale à

$$K=D/h.v$$

II-15

Ou

⇒ D : Le coefficient de diffusion qui est proportionnelle à la température, et inversement proportionnel à la viscosité

⇒ V : Volume de solvant

⇒ H : L'épaisseur de la couche de diffusions qu'est fonction de l'agitation d'après cette formule les principaux facteurs intervenants dans la vitesse de dissolution sont :

1. La surface de contact solide –liquide :la vitesse de dissolution croit avec le degré de division ;
2. La viscosité qui diminue la vitesse en réduisant la diffusion ;
3. L'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface ;
4. La température (C_s augmente en générale avec la $T^{\circ}C$)

➤ Facteurs physiologiques

Le facteur le plus important est le métabolisme du principe actif au niveau du tube digestif et du foie. Il peut être plus ou moins absorbé par la muqueuse gastro-intestinale et plus ou moins dégradée en particulier au niveau du foie avant d'atteindre la circulation générale [32].

Comme autres facteurs on peut citer ;

⇒ La vitesse de vidange de l'estomac

⇒ La durée du transit intestinal

⇒ La sécrétion biliaire

Conclusion

Les techniques de mesures citées dans ce chapitre, nous permettent d'une part de mesurer les réponses à étudier pour connaître les facteurs influençant sur ces dernières et faire ressortir un l'optimum pour chaque facteur, d'autre part, c'est l'étude de la biodisponibilité du médicament pour démontrer l'équivalent thérapeutique du produit formulé.

CHAPITRE III
SUSPENSIONS A BASE
D'IBUPROFÈNE ET
PROPIETES ANTI-
INFLAMMATOIRES

Introduction

Les anti-inflammatoires constituent l'un des plus grands groupes de médicament, par la diversité des molécules qui constituent, leur utilisation thérapeutique, comme appoint à une multitude d'affection qui vont de l'entorse au cancer, et enfin à leur large utilisation ; d'ailleurs ce fut par excellence les substances de l'automédication.

La mise sur le marché d'un nouveau médicament est tributaire d'importants investissements financiers, de plus, la durée de la recherche et du développement d'une nouvelle molécule peut aller jusqu'à une vingtaine d'années; entre sa conception et sa mise sur le marché peuvent s'écouler de 7 à 12 ans.

Dans ce contexte, le médicament générique est présenté comme une formule alternative de production d'un médicament dont le prix est supportable par les caisses d'assurances, cette formule peut être aussi le créneau promoteur pour l'industrie pharmaceutique des pays du sud à l'image de notre pays.

III.1 Médicament générique

Bien se soigner tout en faisant des économies, c'est possible grâce au médicament générique. Aussi efficace et sûr qu'un médicament de marque, il coûte en moyenne 30 % moins cher. Aujourd'hui, la plupart des maladies peuvent être soignées avec des médicaments génériques.

III.1.1 Définition

Un médicament générique est un médicament similaire à un médicament original de référence. Il possède les mêmes principes actifs et la même forme pharmaceutique que le médicament original (spécialité de référence, princeps).

Il est commercialisé lorsque le brevet du médicament original est expiré (rentre dans le domaine publique) [33].

III.1.2 Les avantages des médicaments génériques

Les médicaments génériques ont les mêmes propriétés et la même efficacité que les médicaments de référence, Mais ils ont surtout plusieurs avantages [33] :

- Ils sont moins chers. les génériques sont généralement nettement moins chers pour les médicaments non remboursés également.
- Par le jeu de la concurrence, ils font baisser le prix des médicaments originaux dont le brevet est expiré,

III.2 Les différentes suspensions à base d'ibuprofène commercialisées

Tableau III.1 : Les différentes suspensions à base d'Ibuprofène [34-39]

produits	excipients	Références
ADVIL[®] 100 mg enfant et nourrisson 20 mg/ml	Solution de saccharose, glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, acésulfame de potassium, eau purifiée, arôme fraise (contient de la vanilline), arôme artificiel, colorant : rouge cochenille A. Teneur en saccharose : 0,5 g/ml.	PDR Notice1
ADVIL[®] Fruits (Fruit Flavor) enfant et nourrisson 20 mg/ml	Saveurs artificielles, carboxyméthylcellulose de sodium, acide citrique, EDTA disodique, FD & C rouge N° 40, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate 80, eau purifiée, benzoate de sodium, solution de sorbitol, saccharose, gomme xanthane Chaque cuillerée à thé contient 3 mg de sodium	PDR
ADVIL[®] Raisin (Grape Flavor) enfant et nourrisson 20 mg/ml	l'acide acétique, saveur artificielle, butylhydroxytoluène, carboxyméthylcellulose de sodium, acide citrique, édétate disodique, FD & C bleu n °. 1, FD & C rouge N° 40, glycérine, cellulose microcristalline, polysorbate 80, le propylène glycol, eau purifiée, benzoate de sodium, solution de sorbitol, saccharose, gomme xanthane Teneur en sodium : 3 mg/ml.	PDR

ADVIL[®] Framboise bleue(blue Raspberry flavor) enfant et nourrisson 20 mg/ml	Carboxyméthylcellulose de sodium, acide citrique, EDTA disodique, FD & C bleu N° 1, glycérine, cellulose microcristalline, saveurs naturelles et artificielles, polysorbate 80, le propylène glycol, eau purifiée, benzoate de sodium, citrate de sodium, solution de sorbitol, saccharose, gomme xanthane Teneur en sodium : 10 mg/ml.	PDR
NUREFLEX[®] 20mg/ml enfant et nourrisson	polysorbate 80, glycérol, maltitol liquide, saccharine sodique, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, gomme xanthane, chlorure de sodium, bromure de domipène, eau purifiée. Arôme : orange 2M 16014 (maltodextrine, gomme arabique, amidon modifié, silice, jus de citron pulvérulent, alcools, aldéhydes et esters aliphatiques et terpéniques, huile essentielle d'orange). Teneur en sodium : 1,85 mg/ml de solution, soit environ 0,9 mg/kg.	Vidal 2009
ADVIL[®] Raisin - sans colorant enfant et nourrisson à 20mg/ml	acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose de sodium, cellulose microcristalline, EDTA disodique, eau, glycérine, gomme de xanthane, polysorbate 80, saccharose, saveurs artificielles, sorbitol.	Internet
SAPOFEN[®] junior enfant et nourrisson 20 mg/ml	Granule de sucrose, glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, citrate de sodium anhydre, avicel, eau purifiée. Aromate orange, aromate ananas, couleur jaune couché du soleil.	Notice2

ALGIFEN[®] enfant et nourrisson 20 mg/ml	saccharose, glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, acésulfame de potassium, eau purifiée. Arôme fraise (contient de la vanilline)-banane, colorant : rouge cochenille A.	Notice3
--	--	---------

III.3 Brevets et licences d'exploitation des suspensions à base d'ibuprofène

Il existe plusieurs brevets proposés par plusieurs auteurs. Parmi les brevets trouvés on a :

➤ Brevet de l'an 1995

Dans ce brevet, les auteurs évoquent le problème d'amertume du principe actif, lorsqu'il est solubilisé au pH neutre ou alcalin. Aussi, ils se proposent d'ajuster le pH dans un domaine relativement bas, afin de ne pas solubiliser l'ibuprofène et d'obtenir par la même une suspension. L'amertume sera systématiquement réglée. Ils ont mis au point une formulation dans laquelle l'ibuprofène était dispersé d'une manière homogène et stable, tout en assurant la possibilité d'obtenir une saveur et un arôme qui permettent l'utilisation prolongée d'un tel médicament sans appréhension et sans goût amer [40].

➤ Brevet de l'an 2000

L'objet de cette invention est une poudre pour suspension pharmaceutique buvable à base d'ibuprofène. C'est une forme sèche qui est reconstituable sous forme liquide et qui est prête à l'emploi sous forme liquide, comprenant une phase liquide dans laquelle est dispersé l'ibuprofène à l'état solide.

Le principe actif est sous la forme de cristaux, de dimension inférieure à 500 microns, ou formulés dans des granules. Les cristaux sont enrobés d'une substance filmogène, pour masquer le goût amer du principe actif [41].

III.4. Physiopathologie de l'inflammation

Pour mieux comprendre l'action anti-inflammatoire de l'Ibuprofène, il est nécessaire de faire rappeler la physiopathologie de l'inflammation.

III.4.1. Physiologie de l'inflammation

L'inflammation est l'un des plus communs, sinon le plus commun des processus réactionnels de l'organisme. Sa physiopathologie met en jeu un grand nombre de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention et d'importance les uns par rapport aux autres varient d'une forme d'inflammatoire à l'autre. Parmi les médiateurs, les eicosanoïdes et plus récemment décrite l'interleukine 1 (IL1) occupent une place critique, il est important de souligner que l'inflammation n'a pas de système médiateur propre et qu'elle utilise dans sa pathogénie nombre de médiateurs intervenant dans d'autres processus réactionnels (coagulation, fibrinolyse, thrombose, immunité.....) et dans des phénomènes physiologiques tels que neurotransmission, tonus bronchique, production du mucus gastroprotecteur, régulation des circulations locales, rénales en particulier...»[42].

III.4.1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense consécutive contre une action traumatique, chimique ou microbienne de l'organisme, avec ces conséquences sur le corps ; chaleur, rougeur, exsudation du sérum sanguin et par suite gonflement et douleur [43].

III.4.1.2. Circuit de l'inflammation (Description des phases de la réaction inflammatoire)

On en compte classiquement trois, caractérisées de la façon suivante [44] :

a. 1^{er} phase : appelée « phase vasculaire et plasmatique » ou bien « phase exsudative »

Caractérisée par une augmentation de la perméabilité capillaire, qui entraîne œdème et gonflement. Cette première phase est identique quelque soit l'agent inflammatoire (bactérie, agent physique ou chimique). Il y a migration de leucocytes des vaisseaux vers des tissus lésés. De nombreux facteurs tissulaires sont libérés dans le foyer lésionnel, et sérotonine d'abord, puis les kinines (bradykinine) et enfin prostaglandine.

b. 2^{ème} phase secondaire dans l'infiltration cellulaire » « phase cellulaire »

Ici, les polynucléaires dans le filtrat cellulaire, puis diminuent pour faire place à des cellules mononuclées. Des phages très actifs interviennent: les histiocytes ou macrophages.

c. 3^{ème} phase tardive de réparation » ou bien « phase de cicatrisation

Le fibroblaste est cellule dominante : d'abord il prolifère, puis il synthétise des fibres de collagène et des mucopolysaccharides qui vont former la trame des nouveaux tissus conjonctifs. Simultanément, capillaire et vaisseaux lymphatiques se développent.

III.4.1.3.Médiateurs Vaso-Actifs de l'inflammation

Les étapes successives du processus inflammatoire sont déclenchées les unes après les autres par des substances plasmatiques et cellulaires, qui sont présentes au niveau du foyer inflammatoire, leur action se résume en trois effets principaux :

- Induction de modification vasculaires et en particulier de la perméabilité.
- Induction de la diapédèse leucocytaire par chimiotactisme positif.
- Production de liaisons tissulaires.

III.4.1.4. L'inflammation expérimentale

Diverses méthodes peuvent être utilisées pour provoquer une inflammation expérimentale. Tout agent entraînant une altération de l'homéostasie tissulaire entraîne, en faite une réaction inflammatoire [45]. Cette dernière est une réponse non spécifique qui peut être provoquée par des stimuli les plus variés [46].

Chaque méthode se fonde sur un ou plusieurs phénomènes différents, qui participent au mécanisme complexe de l'inflammation : érythème, diapédèse leucocytaire, œdème.....etc.

Tout ces phénomènes peuvent être observés sur l'animal vivant, ou post-mortem, après prélèvement et examen du tissu dans lequel l'inflammation été provoquée.

Ces techniques permettent :

❖ « Chez l'animal vivant » :

- ⇒ De suivre les différentes étapes de la réaction inflammatoire et d'étudier éventuellement l'action des divers médicaments après observation microscopique de la lame du tissu conjonctif et les vaisseaux qui résultent après provocation d'une altération tissulaire.
- ⇒ D'évaluer l'intensité de l'œdème et la perméabilité vasculaire après l'induction dans la patte de souris ou de rat, d'une réponse inflammatoire

(chaleur, injection de substance irritante, transfert passif d'un antigène et l'épaisseur de la patte en fonction du temps.

- ⇒ De mesurer l'exsudation plasmatique du niveau d'une inflammation cutanée, en injectant à l'animal, par voie intraveineuse (I-V), certains colorants, qui ont la propriété de se fixer sur l'albumine marquée à l'iode radioactif [45].

❖ « En Post-mortem » :

- ⇒ D'effectuer des observations, sur des tissus prélevés, après coloration histochimique, correspondant au siège de la réaction inflammatoire.
- ⇒ De mesurer l'intensité de la diapédèse, chez la souris et ce en suivant le nombre et la nature des leucocytes dans la cavité péritonéale ou pleurale, qui apparaît après l'injection de substances inflammatoires diverses : peptone, nitrate d'agent, la carragénine.
- ⇒ Enfin et surtout pour étudier l'inflammation chronique, on peut insérer, par voie cutanée, des corps étrangers non résorbables qui donnent naissance à un granulome inflammatoire qui peut être étudié par des techniques histologiques et biochimiques.
- ⇒ In vitro, on peut étudier certains aspects de la réaction inflammatoire citons :
- ⇒ La mesure de chimiotactisme des cellules phagocytaires.
- ⇒ L'adhésion des leucocytes et les plaquettes [45].

Récemment de nombreuses études ont été consacrées aux prostaglandines et aux leucotriènes à la fois pour ce qui concerne leur synthèse et leur mode d'action [47].

III.5. Généralités sur l'Ibuprofène

Un certain nombre de médicaments dépourvus de noyau stéroïde possèdent une activité anti-inflammatoire, mais l'usage réserve le terme d'anti-inflammatoire non stéroïdiens à certains produits seulement, que définissent d'une part, leur action essentiellement symptomatique sur l'inflammation, la douleur et la fièvre, d'autre part, leur principal mode d'action : l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, conséquence directe du blocage de l'activité d'une enzyme, la cyclo-oxygénase. Ce mode d'action explique également certains effets indésirables et interactions de ces produits [48].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens constituent un ensemble chimiquement hétérogène. Les molécules sont réparties en sept familles (Fig III.1). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des acides faibles, liposolubles et faibles poids moléculaires, ce qui explique la facilité de leur absorption par la muqueuse digestive [48].

Leur demi-vie est très variable selon les produits mais elle est en général supérieure dans le site d'action articulaire à ce qu'elle est dans le plasma. Nombreux facteurs physiologiques, en particulier l'insuffisance rénale, peuvent modifier leur pharmacocinétique. Il en va de même de certaines associations médicamenteuses [42].

III.6.Définition et classification de l'Ibuprofène

L'ibuprofène appartient à la famille des AINS, qui appartient à son tour au groupe des propioniques (Fig III.1), il est doué d'une activité anti inflammatoire, antalgique et antipyrétique, inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines et inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire [49].

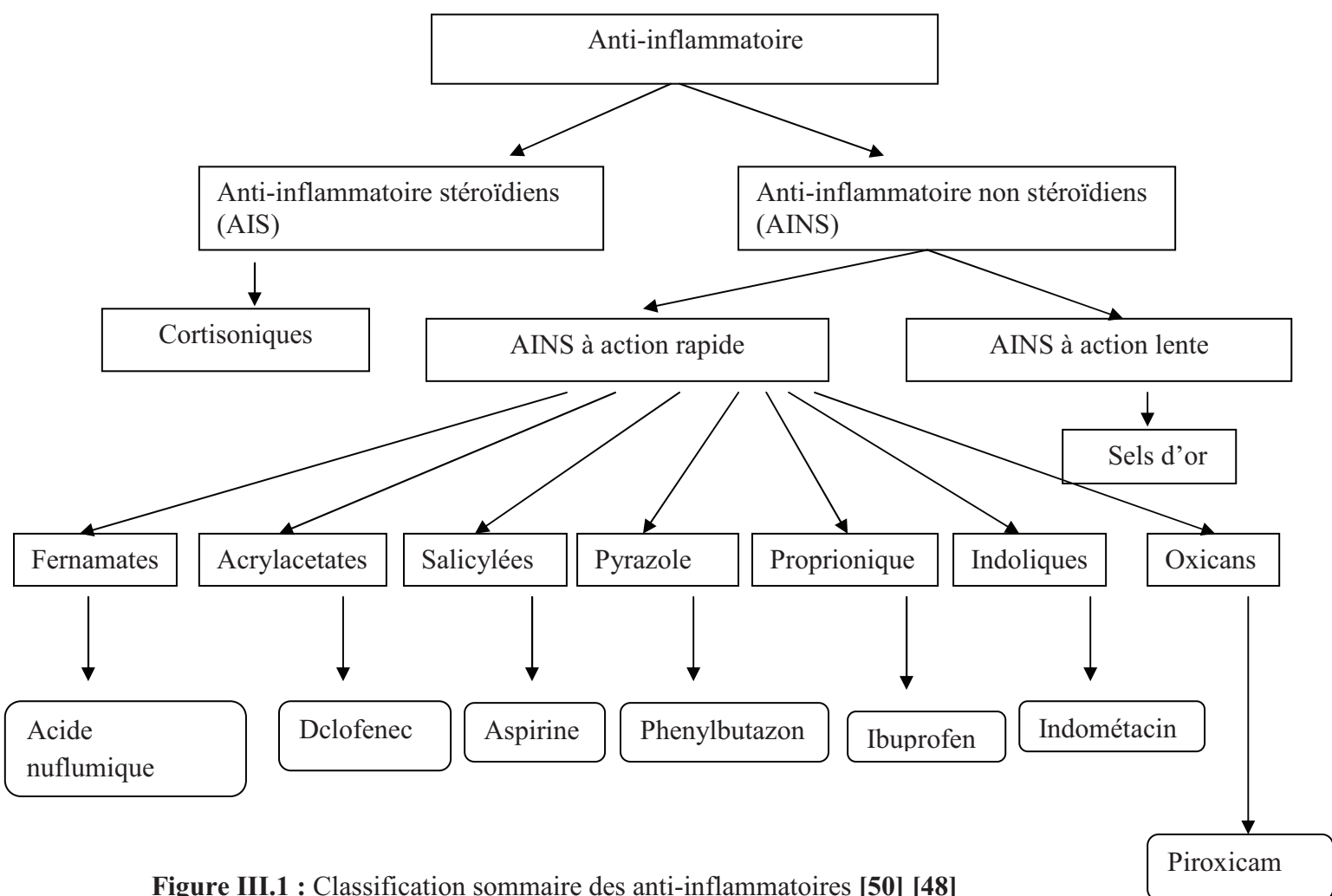


Figure III.1 : Classification sommaire des anti-inflammatoires [50] [48]

III.7. Propriétés pharmacodynamique du l'Ibuprofène

La plus part des propriétés pharmacodynamiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'ibuprofène est principalement expliqué par le biais de leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines. Ces propriétés peuvent se révéler utiles indésirables ou mixtes [48].

III.7.1. Propriétés pharmacologiques

➤ L'action anti-inflammatoire

Est expliqué en partie par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui interviennent à la phase précoce vasculaire à la réaction inflammatoire. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas d'action proprement curative des processus inflammatoires chroniques. De ce fait, dans ces cas, leur arrêt est régulièrement suivi de la reprise de la symptomatologie inflammatoire.

➤ L'action antalgique

Expliquée par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines sensibilisant les récepteurs de la douleur par excès de nociception au stimulus allogènes. Cette action périphérique se double vraisemblablement d'une action centrale, Dont le mécanisme reste discuté. L'action antalgique proprement dite doit être distinguée de la diminution de la douleur pouvant résulter secondairement de l'action anti-inflammatoire.

➤ L'action antipyrétique

Est expliquée par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines hypothalamique pyrogènes. Elle n'est observée par conséquent que chez le sujet fébrile. Les A.I.N.S. ne provoque pas l'hypothermie.

Concernant l'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdiens du groupe des propioniques. Il a une action antalgique certaine qui l'a fait trouver supérieur dans les lombalgies et les affections où l'inflammation n'est pas prédominante.

Par contre, bien incontestablement anti-inflammatoire à dose de 1200 mg par jour, il est légèrement moins actif dans les affections inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde. Il agit sur le gonflement articulaire mais il est actif sur la raideur matinale [49].

III.8. Propriétés pharmacocinétiques de l'Ibuprofène

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène sont résumées dans le tableau suivant [51] :

Tableau III.2 : pharmacocinétiques de l'ibuprofène

Absorption	Paramètres	Ibuprofène
	Absorption	L'alimentation la retarde
	Cmax	90mn
	Accumulation dans le plasma	-
Distribution	Demi-vie	2-3
	Liaisons aux protéines	99%
	Plateau synovial(h)	2
	Volume de distribution (l :kg)	0,1
Métabolisme	Biotransformation	Essentiellement hépatique
	Principe métabolite	N'est pas un inducteur enzymatique
	Activité	-
Excrétion	Elimination rénale %	54
	Elimination fécale	19-36
	Clairance	70-175
	Tissus de distribution	D'une manière générale ces substances diffusent dans la plus part des tissus et des fluides, mais pénètrent plus facilement dans les tissus enflammés que dans les tissus non enflammés

III.9.Mécanismes d'action des AINS

Les AINS agissent en inhibant les cyclooxygénases COX, enzymes qui catalysent le déroulement de la cascade métabolique qui conduit à l'acide arachidonique, lui-même formé à partir des phospholipides membranaires aux prostaglandines PG, aux prostacyclines et aux thromboxanes. Les AINS exercent cette action non seulement au niveau périphérique mais aussi au niveau central; à la corne postérieure de la moelle.

Les COX sont présents dans l'organisme sous deux iso formes appelées COX1 ou cyclooxygénases constitutives, et COX 2 ou cyclooxygénases inductibles, cette dernière étant synthétisée en réponse à une agression tissulaire. COX 1 et 2 sont encodées par des gènes différents et leurs séquences d'acides aminés ne possèdent que 60 % d'homologie, malgré un poids moléculaire identique.

Les COX 1 sont produites dans de nombreux organes et sont impliquées dans la synthèse des PGE2 au niveau des reins, des prostacyclines au niveau de la muqueuse gastrique et des cellules endothéliales et du thromboxane A2 (TxA2) au niveau plaquettaire. L'activité COX1 nécessaire est à l'homéostasie, prédomine dans les conditions physiologiques.

A l'inverse, les COX2 n'ont qu'une activité faible à l'état de base et sont responsables de la synthèse de la plus part des PG produites au décours d'un processus inflammatoire. Les COX2 n'apparaissent qu'au niveau de certains organes, tels que poumon, cerveau cortex rénal ainsi que dans les cellules endothéliales, les macrophages et le synoviocytes ou leur induction est stimulée par les cytokines (facteurs de croissance endotoxines) et les médiateurs de l'inflammation.

Sachant que les propriétés des AINS résulteraient de l'inhibition de la COX2 tandis que les effets indésirables résulteraient de l'inhibition de la COX1 [51].

Conclusion

IL est sans conteste, la science du médicament, et ses objectif, en partenariat étroite avec la chimie, la biologie, le procédé, consistent à rationaliser la mise en forme des molécules actives et à produire un médicament reproductible, stable, biodisponibilité et thérapeutiquement actif. L'activité thérapeutique intervient au terme d'une séquence d'événements qui suivent l'administration du médicament au malade. Schématiquement, il

s'agit de la phase pharmacodynamique, sous la dépendance de la phase pharmacocinétique, qui détermine le profil chronologique de présence du principe actif ou de son dérivé actif au niveau des effecteurs : cette phase pharmacocinétique est elle-même influencée par la phase biopharmaceutique qui la précède.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV

ETUDE DE

PREFORMULATION

IV Etude de pré formulation

IV.1 Introduction

L'objectif de ce travail est l'optimisation d'une formule qualitative et quantitative d'une suspension pharmaceutique à base d'Ibuprofène (Anti-inflammatoire, antalgique non stéroïdien), ayant les mêmes caractéristiques physico-chimiques et organoleptiques que le produit de la spécialité de référence (ADVIL[®] suspension buvable à 20mg/ml).

Pour ce faire, la première partie de ce travail comprend une étude de pré formulation qui consiste à réaliser une étude de caractérisation de la spécialité de référence et deux génériques. De cette étude, on fait ressortir des paramètres caractéristiques qui seront pris comme réponses, dans la phase de formulation, et leur valeurs seront considérées comme valeurs cibles à atteindre, à l'issue de la réalisation des essais de formulation.

Egalement dans cette étape d'étude, il est question d'identifier les différentes propriétés physico-chimiques du principe actif et des excipients rentrant dans la composition de la suspension, en vue de dégager les facteurs de contrôle principaux qui sont susceptibles de porter des modifications éventuelles sur les réponses.

IV.2 Description du produit de référence et des deux génériques :

Le produit de référence étudié est ADVIL[®] suspension buvable dosée à 20 mg/ml du laboratoire WYETH santé familiale, référencié sur le VIDAL 2009. Pour enrichir notre étude nous avons caractérisé en parallèle deux produits génériques existants sur le marché algérien à savoir ALGIFEN[®] suspension buvable à 20 mg/ml et SAPOFEN[®] suspension buvable à 20mg/ml.

Les formules qualitatives du produit de la spécialité de référence et des deux génériques du produit Ibuprofène suspension buvable à 20mg /ml, sont présentées dans le tableau IV-1

Tableau IV.1 : Présentation des formules qualitatives de la spécialité de référence et des deux génériques du produit Ibuprofène suspension buvable à 20mg /ml.

produits	Composition	références
ADVIL[®] (DCI :Ibuprofène)100 mg enfant et nourrisson suspension buvable à 20 mg/ml	Solution de saccharose, glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, acésulfame de potassium, eau purifiée. Arôme fraise (contient de la vanilline), arôme artificiel. <i>Colorant</i> : rouge cochenille A. Teneur en saccharose : 0,5 g/ml.	VIDAL 2009
SAPOFEN[®] - junior (DCI : Ibuprofène) suspension buvable à 20mg/ml	Granule de sucrose, glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, citrate de sodium anhydre, eau purifiée. Aromate orange aromate ananas. <i>Couleur jaune coucher du soleil.</i> avicel	Notice du produit
ALGIFEN[®] (DCI : Ibuprofène) suspension buvable 20mg/ml	saccharose, glycérol, sorbitol à 70 % (cristallisable), polysorbate 80, benzoate de sodium, acide citrique anhydre, édétate de sodium, gomme xanthane, acésulfame de potassium, eau purifiée. Arôme fraise (contient de la vanilline)-banane. <i>Colorant</i> : rouge cochenille A.	Notice du produit

IV.2.1 Description des matières premières entrant dans la composition du produit à développer (formule qualitative (à l'exception du saccharose) du produit de référence ADVIL[®] suspension buvable à 20 mg/ml)

A noter que, le saccharose est à effet notoire, en plus le saccharose qui existe sur le marché algérien n'est pas de qualité pharmaceutique. Ainsi, il a été décidé de le supprimer dans la formule qualitative.

IV.2.1.1 Principe actif

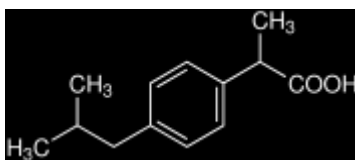
L'ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'**acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneéthaneïque**. Il s'agit de la substance active d'un médicament AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien). Les caractéristiques du principe actif sont citées ci-dessous [52, 53]:

-Dénomination commune International (DCI) : Ibuprofène

-Aspect: poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolore.

-Solubilité : Il est pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène .il se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

-Structure chimique :



-Point de fusion : 75° C – 78° C

-Granulométrie : D [4 .3] = 49,7µm

-Autres caractéristiques :

Masse molaire : 206,281316 g.mol⁻¹

pKa : 4,54 à 25°C

Solubilité : 0,043 mg/ml eau à 37°C

Masse volumique : 0,2 à 0,6 g/cm³

-Rôle et domaine d'utilisation

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il est indiqué, chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg (soit environ 12 ans), dans le traitement de courte durée de la fièvre et/ou des douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses.

Dans notre cas, la quantité du principe actif est fixée à 20mg/ml et donc ne sera considéré comme un facteur de contrôle.

IV-2.1.2 : Excipients

Les caractéristiques physico-chimiques des excipients rentrant dans la formule d'ADVIL[®] suspension buvable à 20mg/ml sont citées ci-dessous [54]:

IV-2.1.2.1 Glycérol

-Aspect : Le glycérol ou la glycérine est un polyalcool, Il possède trois fonctions alcool (OH) donc c'est un triol. Le glycérol se présente sous la forme d'un liquide transparent, visqueux, incolore, inodore, hygroscopique, a une saveur sucré approximativement 0,6 fois que le saccharose.

-Solubilité : Le glycérol peut se dissoudre dans les solvants polaires grâce à ses 3 groupes hydroxyle (OH). Il est donc soluble dans l'eau et l'éthanol.

-Structure chimique :



-Point de fusion : 17,8 °C

-Autres caractéristiques :

Masse molaire : 92,09 g.mol⁻¹

Température d'ébullition : 290 °C (sous 1 bar)

Densité : 1,2636 g/cm⁻³ à 20°C

Indice de réfraction n_D^{20} : 1,4746

Viscosité dynamique à 20 °C : 1 490 m.Pa

-Rôle et domaine d'utilisation :

Agent antimicrobien < 20 g

Agent densifiant ≤ 30 g

Agent édulcorant ≤ 30 g

IV-2.1.2.2 Acide citrique monohydratée

-Aspect : L'acide citrique se produit au tant que cristaux incolores, poudre efflorescente.

-Solubilité : très soluble dans l'eau et l'éthanol.

-Structure chimique : $C_6H_8O_7$

-Autres caractéristiques :

Poids moléculaire : $210.14 \text{ g.mol}^{-1}$

pH : 2.2 (1% W/V solution aqueuse)

Densité : $1,542 \text{ g/cm}^{-3}$

-Rôle et domaine d'utilisation :

Agent tampon [0,1- 0,2]%

Agent séquestrant [0,3- 2]%

Agent aromatisant [0,3 - 2]%

IV-2.1.2.3 Benzoate de sodium

-Aspect : Le benzoate de sodium se produit comme poudre granulaire ou cristalline, légèrement hygroscopique blanche. Il est inodore, ou avec l'odeur faible de la benzoïne et a un goût doux et salin désagréable.

-Solubilité : Très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool.

-Structure chimique : $C_7H_5NaO_2$

-Autres caractéristiques :

Masse molaire : $144,11 \text{ g.mol}^{-1}$

pH = 8 solution saturée à 25°C

Densité : 1,497-1,527 g/cm⁻³ à 24°C

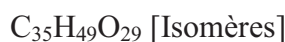
-Rôle et domaine d'utilisation : Agent conservateur [0,02 -0,5] %

IV-2.1.2.4 Gomme xanthane

-Aspect : La gomme de xanthane est une poudre fine de couleur crème ou blanchâtre, inodore et insipide. Elle est non toxique, compatible avec la plupart des ingrédients pharmaceutiques et elle a une bonne stabilité en milieu acide.

-Solubilité : Elle est soluble à froid dans l'eau, dans le lait et insoluble dans l'alcool.

-Structure chimique :



-point de fusion : 270°C

-Autres caractéristiques :

pH= 6-8 à 1% w/v

Viscosité dynamique à 25°C : 1200 -1600 mPa.s

-Rôle et domaine d'utilisation :

Agent viscosifiant [0,1 – 1 ,5] %

IV-2.1.2.5 Polysorbate 80

-Aspect : Liquide huileux de couleur jaune, saveur chaude et légèrement amer

-Solubilité : Soluble dans les solvants hydrophiles ou lipophiles : (eau, alcool et acétate d'éthyle), insoluble dans les huiles grasses et minéraux.

-Structure chimique : C₆₄H₁₂₄O₆₂

-Point de fusion : 149°C.

-Autres caractéristiques :

pH=6-8 à 5% w/v

Poids moléculaire : 1310 g.mol^{-1}

Densité : $1,08 \text{ g.cm}^{-3}$

Viscosité dynamique à 25°C : 425 mPa.s

HLB = 15

-Rôle et domaine d'utilisation : Agent mouillant [0,1 – 3]%

IV-2.1.2.6: E.D.T.A

-Aspect : Poudre blanche à blanc jaune.

-Solubilité : Insoluble dans l'eau et l'alcool, très soluble dans les solutions diluées d'hydroxyde alcalin.

-Structure chimique :



-Point de fusion : 300°C.

-Autres caractéristiques :

Poids moléculaire : $292,24 \text{ g.mol}^{-1}$

pH = 11, 3 à 1% w/v

f) Rôle et domaine d'utilisation :

Agent chélateur [$\leq 1\%$]

IV-2.1.2.7: Sorbitol à 70% cristallisable

-Aspect : liquide claire visqueux, incolore.

-Solubilité : Miscible avec l'eau, glycérol, très soluble dans l'alcool.

-Structure chimique : $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$

-Autres caractéristiques :

Poids moléculaire : $182.17 \text{ g.mol}^{-1}$

Densité : $1,29 \text{ g.cm}^{-3}$

Indice de réfraction : 1,458

Viscosité dynamique à 25°C : 110 mPa.s

-Rôle et domaine d'utilisation : Agent densifiant et Edulcorant [10- 50]%

IV-2.1.8. : Acésulfame potassium

-Aspect : Poudre cristalline blanche inodore

-Solubilité: Très soluble dans l'eau

-Structure chimique : $\text{C}_4\text{H}_4\text{KNO}_4\text{S}$

-Point de fusion : 225°C

-Autres caractéristiques :

Poids moléculaire : $201,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Densité : $1.1 - 1.3 \text{ g/cm}^3$

-Rôle et domaine d'utilisation : Edulcorant [0,01- 0,09]%

Au regard des rôles des excipients, ainsi que leur importance dans la stabilité de la suspension, nous avons identifié trois facteurs de contrôle qui ont un impact certain sur les propriétés rhéologiques et physicochimiques de la suspension. Les facteurs sont :

Sorbitol variant dans le domaine de [10-50]

Xanthane variant dans le domaine de [0,2 - 1,5]

Glycérol variant dans le domaine de [10-20]

Les autres facteurs ont été figés, par le fait que le pH et l'activité antimicrobienne sont fixés d'emblé, de par la bibliographie.

IV.3 Matériels et Méthodes de mesure

IV.3-1 Mesures rhéologiques :

IV.3.1.1. Type de rhéomètre : Dans l'étude rhéologique, on a utilisé un rhéomètre rotatif type Couette, de marque PAAR PHYSICA MC1, (voir annexe I, Image 1), relié à un thermostat, ou la température est fixée à 20°C. Ce rhéomètre est piloté par un micro-ordinateur qui permet la saisie et l'analyse des résultats d'étude à l'aide d'un logiciel approprié « Rhéosolve US 200 ».

IV.3.1.2. Application : Le MC1 est utilisé en contrôle de qualité, il permet de faire l'enregistrement des courbes d'écoulement, régime stationnaire ainsi que la viscosité des fluides Newtoniens et des fluides non Newtoniens. Cependant il peut aussi effectuer des tests en régime non stationnaire et cela en mesurant la viscoélasticité des substances en régime statique.

IV.3.1.3. Principe de mesure : Le MC1 est un cisailleur rotationnel, des cylindres concentriques sont utilisés pour le système de mesure. L'échantillon est positionné entre le gobelet de mesure fixe et l'agitateur de mesure tournant. Son principe de fonctionnement est basé soit sur une contrainte imposée, soit sur une vitesse de cisaillement imposée.

IV.3.1.4. Caractéristiques du système de mesure : Le MC1 offre les caractéristiques spécifiques suivantes :

- Contrôle digital de la vitesse et du couple de rotation
- Adaptation automatique des paramètres de contrôle durant le test
- Affichage direct des valeurs mesurées et calculées: vitesse couple de rotation, gradient de vitesse, contrainte de cisaillement, viscosité, température, temps etc....

IV.3.1.5. Systèmes de mesure : Le tableau IV.2 : donne des informations générales sur les différents systèmes de mesure de Rhéolab MC1 :

Tableau IV.2 : systèmes de mesure de Rhéolab MC1

Système de mesure	Z1	Z2	Z3	Z4
Domaine et vitesse de cisaillement (S^{-1})	0-4031	0-1032	0-1032	0-1032
Domaine et contrainte de cisaillement (Pa)	0 - 67	0 - 195	0 - 1141	0 - 34544
Domaine de viscosité (Pa.s)	0,001-1,30	0,02-15	0,018-100	0,672-500
Volume de remplissage (ml)	22,5	100	17	3
Cas d'utilisation	Liquides à faibles viscosités	Suspensions	Semi-solides	Fluides pâteux

IV.3.2 Mesure granulométrique :

Dans l'étude granulométrique, on utilise un granulométrie laser de marque MALVERN MASTERSIZER, (voir annexe I, Image 2). Ce dernier est piloté par un micro-ordinateur qui permet la saisie et l'analyse des résultats d'étude à l'aide d'un logiciel approprié « Malvern Mastersizer ».

IV.3.3 Etude microscopique :

Dans l'étude microscopique, on utilise un microscope optique de marque MOTIC BA 200, (voir annexe I, Image 3), piloté par un micro-ordinateur qui permet la visualisation et le traitement graphique des photos à l'aide d'un logiciel « MOTI C IMAGE ».

IV.3.4 Mesure de turbidité :

Dans l'étude turbidimétrie, on utilise un spectrophotomètre UV – visible, (voir Annexe I, Image 4), (jasco V-530) muni d'une cuve rectangulaire en quartz, pilotée par un micro-ordinateur. Les mesures de la turbidité ont été effectuées à une température de 20°C.

IV.3.5 Mesure de pH :

Pour le contrôle du pH on utilise un pH-mètre, de marque INOLAB 720 (voir annexe I, Image 5).

IV.3.6 Mesure de densité :

Pour le contrôle de densité on utilise un densimètre (DMA 35N-Anton Paar), (voir annexe I, Image 6).

IV.4. Résultats et discussions

IV.4.1 Caractérisation rhéologique des produits de références

Dans cette partie, on se propose de caractériser le comportement rhéologique des produits de références.

- ⇒ En premier lieu, on étudie la variation de la déformation en fonction de la contrainte de cisaillement appliquée. De ce test, on fait ressortir la valeur de la contrainte seuil, qui représente le début d'écoulement et la limite du comportement solide.
- ⇒ En deuxième phase, on étudie l'influence du temps sur le comportement rhéologique des trois produits.
- ⇒ Enfin, on s'intéresse aux courbes d'écoulement (rhéogrammes) en régime d'équilibre qui traduisent l'évolution de la contrainte d'équilibre ou de la viscosité en fonction de la vitesse de déformation.

Le système de mesure choisi, dans notre cas, est le système **Z2**.

Par ailleurs, le rhéomètre est lié à un thermostat, ce qui permet de régler la température du produit, à 20°C.

On prélève 100 ml de l'échantillon à tester, que l'on introduit dans l'entrefer du système de mesure.

L'échantillon subira ensuite les différents tests qu'on programme à l'aide du logiciel (SOFTWARE **US200**).

IV.4.1.1 La contrainte seuil

Pour mettre en évidence la présence de la contrainte seuil, on propose d'effectuer une expérience en rampe de contrainte de 1 Pa jusqu'à 6 Pa avec un temps de 10s pour chaque mesure. On enregistre alors la déformation en fonction de la contrainte de cisaillement imposée.

Les résultats expérimentaux de ce test obtenus pour les trois produits de références sont représentés sous forme de courbe donnant les variations de la déformation et de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement, figure IV.1, 2 et 3.

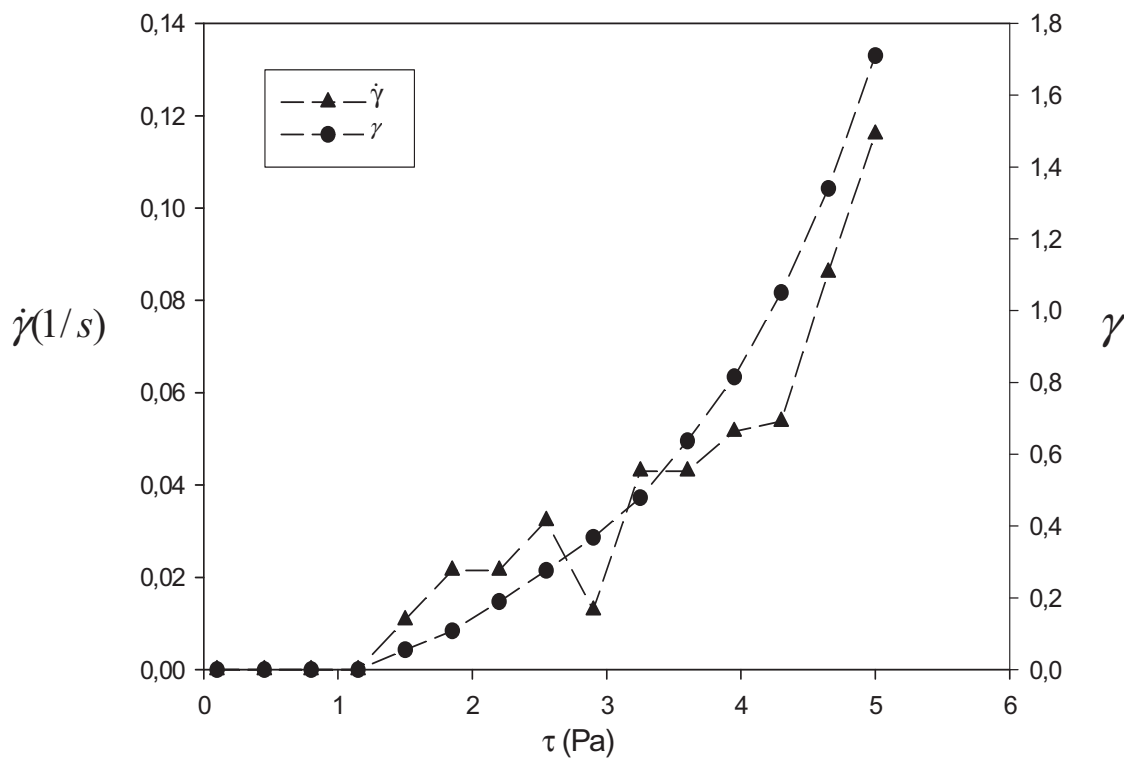


Figure IV.1 : Evolution de la déformation et la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement (ADVIL[®]), T= 20°C

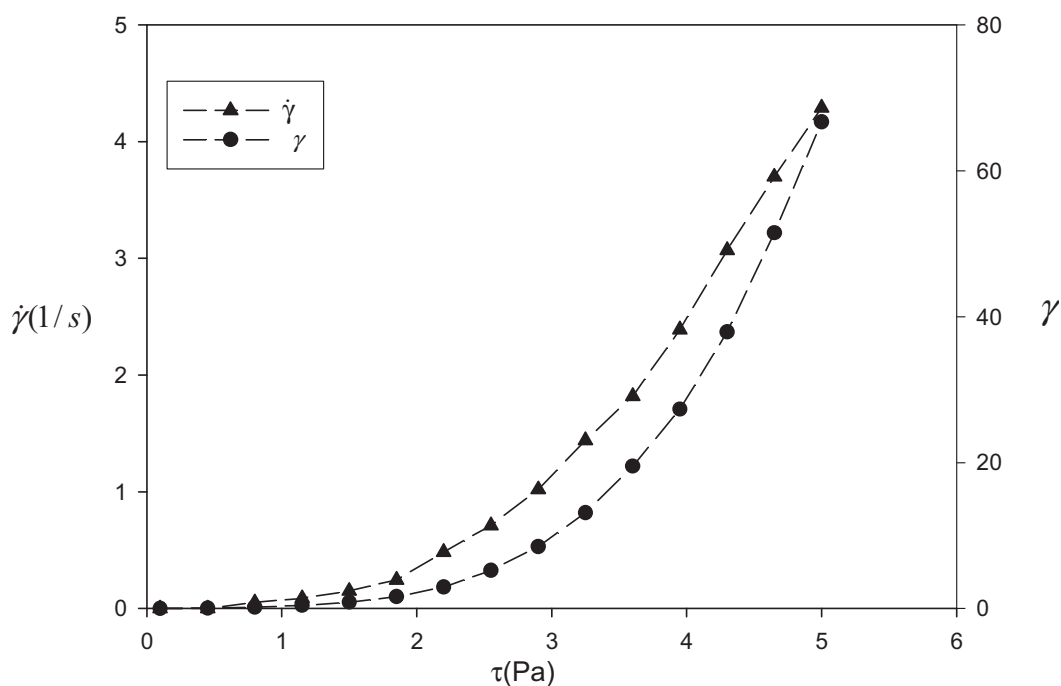


Figure IV.2 : Evolution de la déformation et la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement (SAPOFEN[®]), $T = 20^\circ\text{C}$

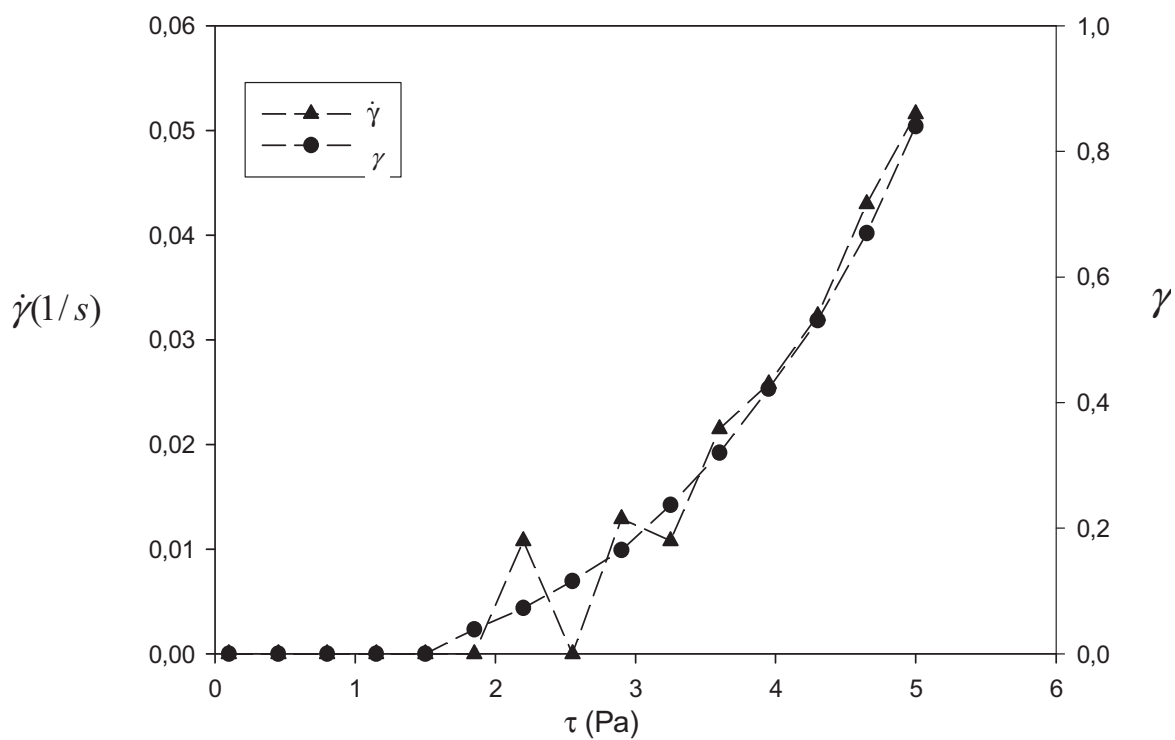


Figure IV.3: Evolution de la déformation et la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement (ALGIFEN[®]), $T = 20^\circ\text{C}$

Les valeurs de la contrainte seuil ont été obtenues par une analyse « yield stress II » proposée par le logiciel US200 et qui consiste à détecter la déviation de la courbe de déformation. Ces valeurs sont regroupées dans le tableau IV.3 ci-dessous.

Tableau IV.3 : Les valeurs de la contrainte seuil des produits de références étudiés

Les produits de références	La contrainte seuil
ADVIL [®]	4,78 Pa
ALGIFEN [®]	4,74 Pa
SAPOFEN [®]	1,50 Pa

La contrainte seuil est un paramètre apparent et non pas absolu, du fait que le fluide est thixotrope. Sa valeur change selon le mode opératoire, Mais en respectant scrupuleusement le même mode opératoire on doit avoir la même contrainte seuil.

L'interprétation d'un tel comportement montre qu'à l'état de repos, le fluide présente une structure rigide ordonnée qui ne s'écoule pas, que si l'on applique une contrainte qui peut détruire cette structure et à partir de laquelle le fluide commence à s'écouler. Cela provient de l'existence d'une structure ordonnée qui se met lentement en place dans le fluide au repos et qui est détruite sous l'action de la contrainte appliquée. Cette force de cisaillement est donc nécessaire pour vaincre les forces de liaison intermoléculaires et provoquer le début d'écoulement.

Il est clair que la valeur de la contrainte seuil du produit SAPOFEN[®] est inférieure aux valeurs des deux autres produits. Ceci laisse montre que la quantité de l'agent viscosifiant utilisée est moindre. En effet, dans le cas de l'ALGIFEN[®] et d'ADVIL[®], l'agent viscosifiant utilisé est la gomme xanthane et dans le cas du SAPOFEN[®], c'est un mélange de carboxyméthylcellulose de sodium et de cellulose microcristalline.

Ces agents viscosifiants ont un double rôle dans ces suspensions ; ils permettent de stabiliser en suspension le principe actif et de masquer le goût amer.

C'est pourquoi, nous remarquons que les valeurs de la contrainte seuil des produits ADVIL[®] et ALGIFEN[®] sont très grandes relativement à d'autres suspensions qui elles ne présentent pas d'amertume. A noter, comme même, qu'ALGIFEN[®] présente une amertume légère par rapport à l'ADVIL[®].

IV.4.1.2 Etude de la thixotropie:

Le but de ce test est de voir si le produit est thixotrope ou non, on note que l'état final dépend de l'intensité de la vitesse de déformation ou de la contrainte de cisaillement imposée ainsi que du temps de repos du produit avant qu'il soit étudié.

A cet effet, on réalise un test de relaxation qui consiste à imposer une contrainte de cisaillement constante, de préférence de faible amplitude et légèrement supérieure à la valeur de la contrainte seuil. On observe alors l'évolution de la viscosité enregistrée par le produit dans le temps en fonction de la contrainte imposée. Suite à cela, on impose une contrainte suffisamment grande, pour apprécier la dépendance de la viscosité au temps, correspondant à la déstructuration de la structure.

Enfin, on réimpose la première valeur de la contrainte seuil, pour pouvoir observer la régénération de la structure, associée à une augmentation de la viscosité dans le temps.

Les résultats obtenus, à l'issu de ce test, sont représentés sur les courbes suivantes donnant la variation de la viscosité apparente et la contrainte de cisaillement en fonction du temps.

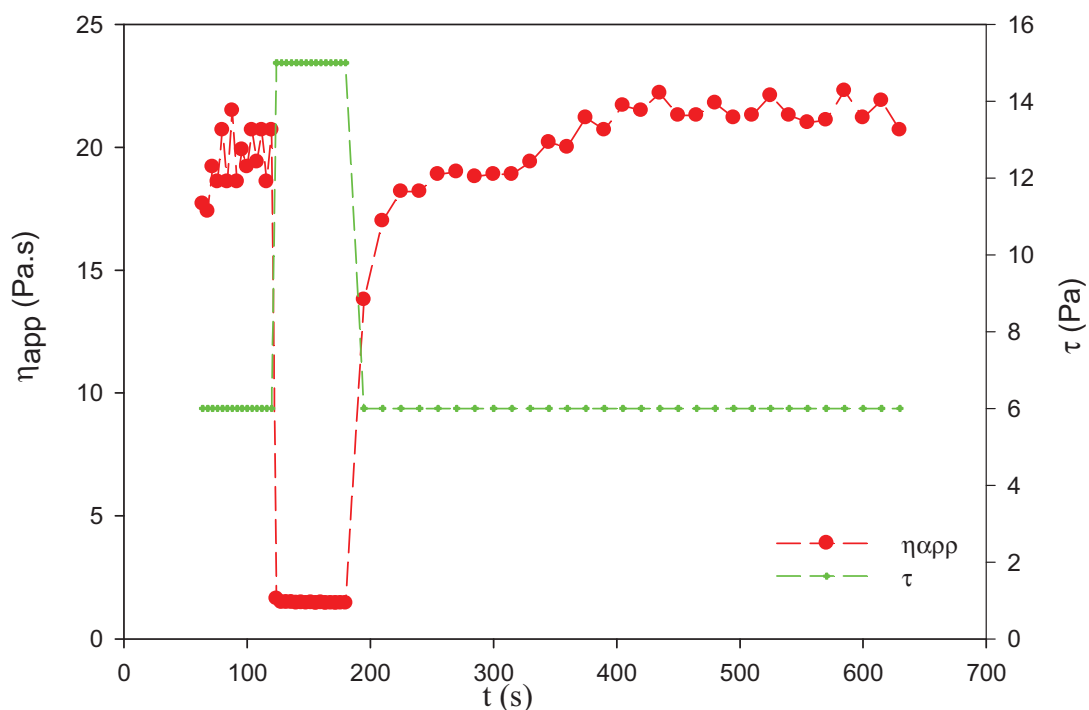


Figure IV.4: Courbes de relaxation (déstructuration) et de fluage (régénération) d'ADVIL[®],
T= 20°C

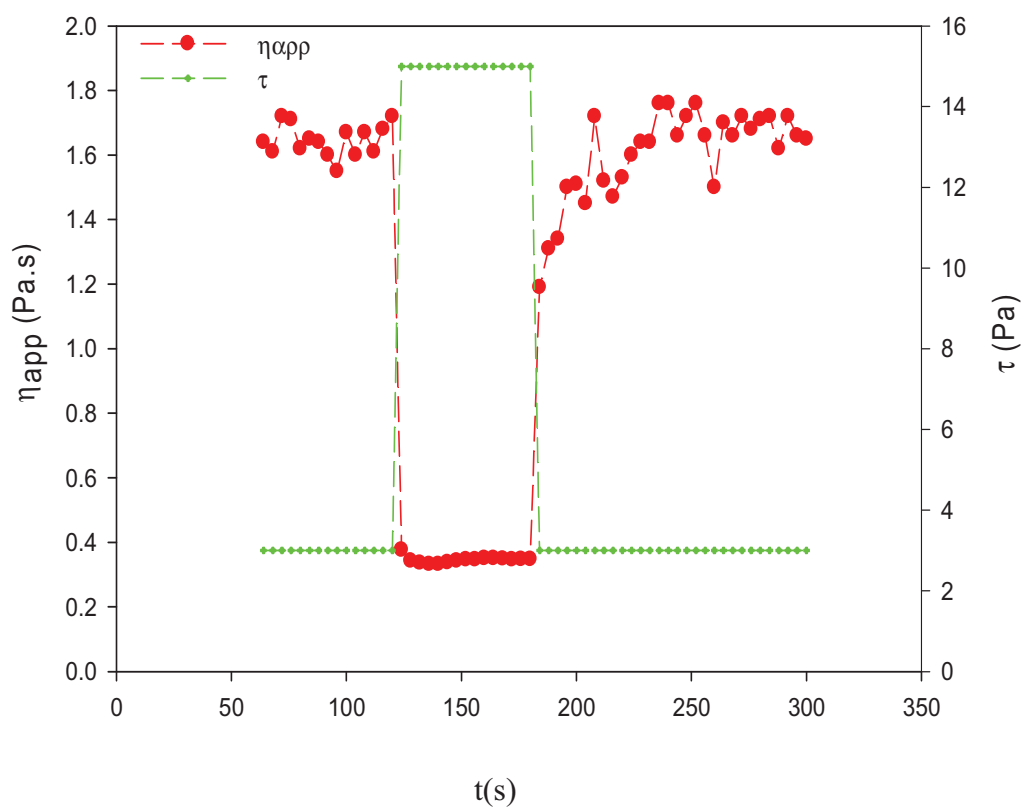


Figure IV.5: Courbe de relaxation et de fluage de SAPOFEN[®], T= 20°C

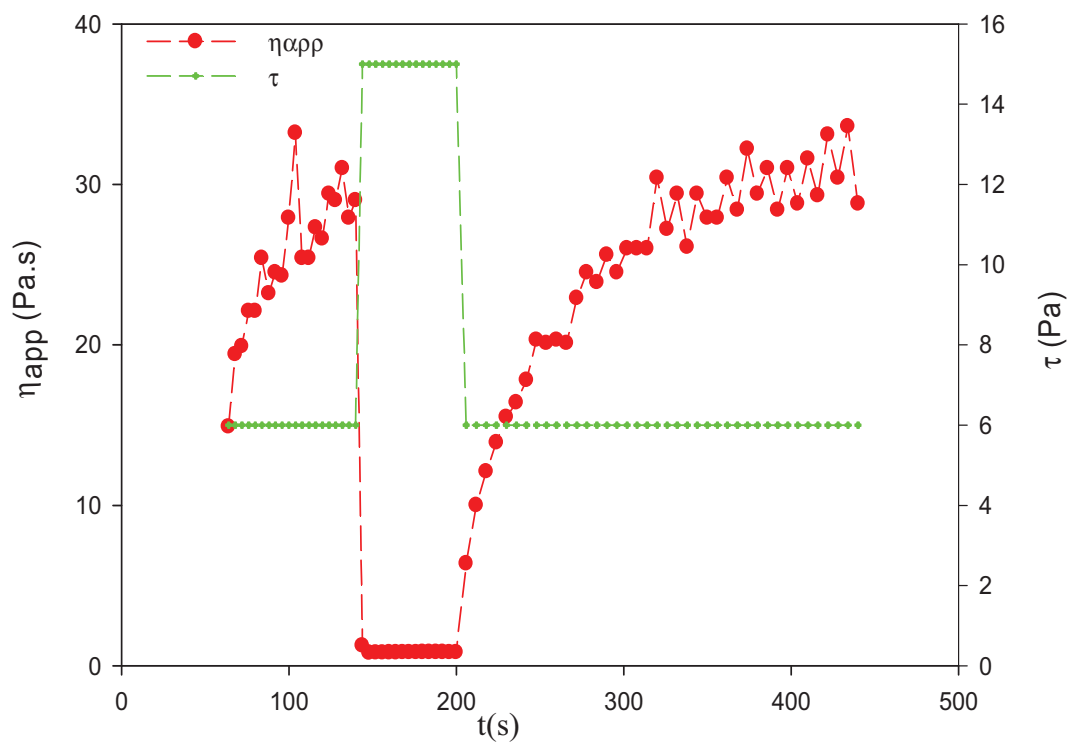


Figure IV.6: Courbe de relaxation et de fluage d'ALGIFEN[®], T= 20°C

D'après les courbes de ce test de relaxation (déstructuration de la structure) et de fluage (régénération de la structure)(fig IV.6), on constate que les trois produits ont un comportement rhéologique dépendant du temps, vu que la viscosité évolue dans le temps soit lors de la déstructuration ou lors de la régénération.

Ceci était prévisible, du fait que la quantité d'agent viscosifiant dans les trois formules est importante, pour les raisons citées auparavant. L'évolution de la viscosité se fait sentir dans le temps, car le réseau formé par les gélifiants est assez compact et donc le mouvement des chaînes macromoléculaires en cisaillement est ralenti progressivement.

A noter, que la première zone de sollicitation n'a pas donné une déstructuration de la structure, vu que la viscosité n'a pas diminué.

IV.4.1.3 Test d'écoulement à l'équilibre

Le but de cette étude est de caractériser le comportement de la suspension, lorsque cette dernière est soumise à des sollicitations variables. Evidemment, on s'intéressera à ce comportement lorsque l'état d'équilibre est atteint en fonction de la vitesse de cisaillement imposée.

Tout fluide a sa propre courbe d'écoulement et un modèle rhéologique auquel il obéit.

Pour établir cette courbe d'équilibre expérimentale ainsi que le modèle auquel le produit obéit, on va suivre le protocole opératoire suivant :

On impose une rampe en contrainte croissante allant d'une valeur légèrement supérieure à la valeur de la contrainte seuil jusqu'à une valeur limite auquel les conditions opératoire restent valable (écoulement laminaire, écoulement possible, limite de performance du rhéomètre...). Le temps de mesure de chaque point doit être suffisamment grand, pour atteindre l'état d'équilibre qui a été observé lors de l'analyse de la thixotropie.

Cette expérience sera suivie d'un essai de décharge, où l'on impose une rampe décroissante de contrainte. En respectant scrupuleusement ce protocole, nous devrions obtenir une courbe de charge superposable à la courbe retour. Autrement dit le temps n'aura aucun effet sur les deux courbes.

Aussi, au terme de cette analyse, on obtient trois rhéogrammes des trois produits qui sont présentés dans les figures IV.7, 8 et 9.

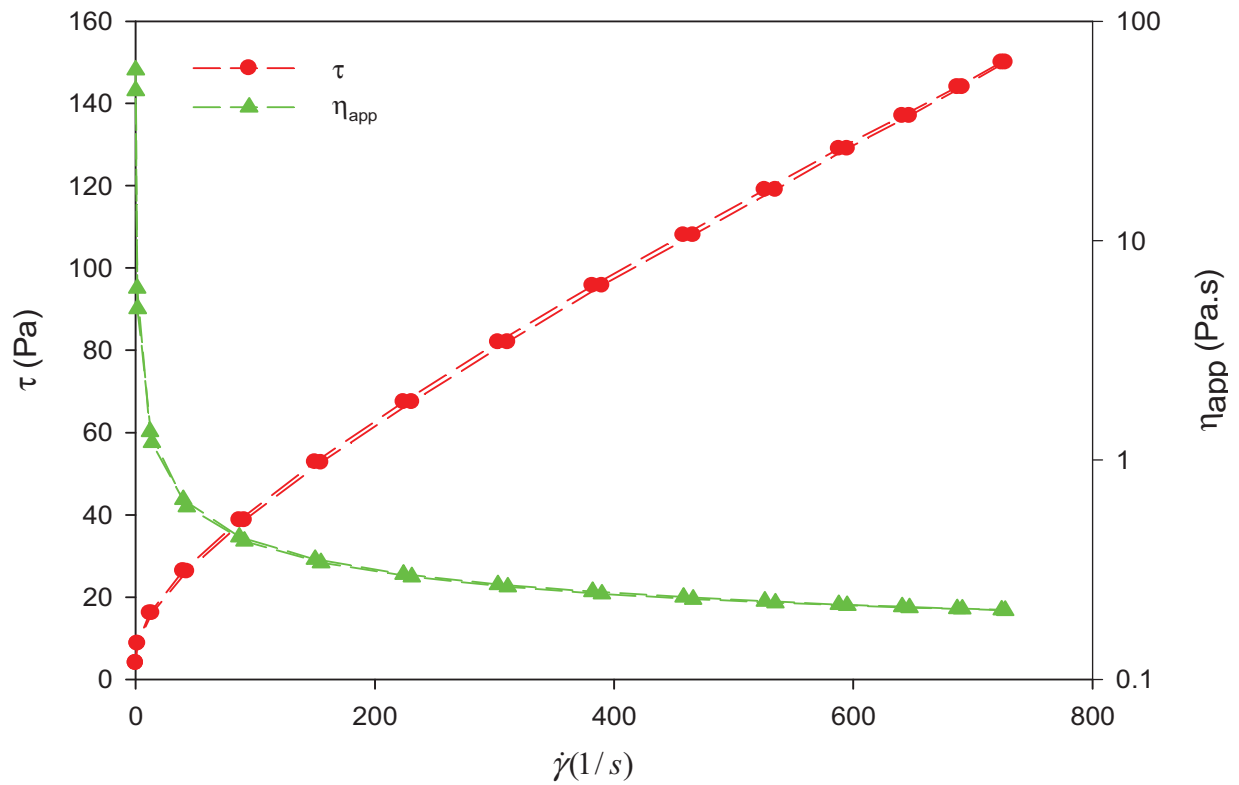


Figure IV.7: Courbe d'écoulement de charge et de décharge d'ADVIL®, T=20°C

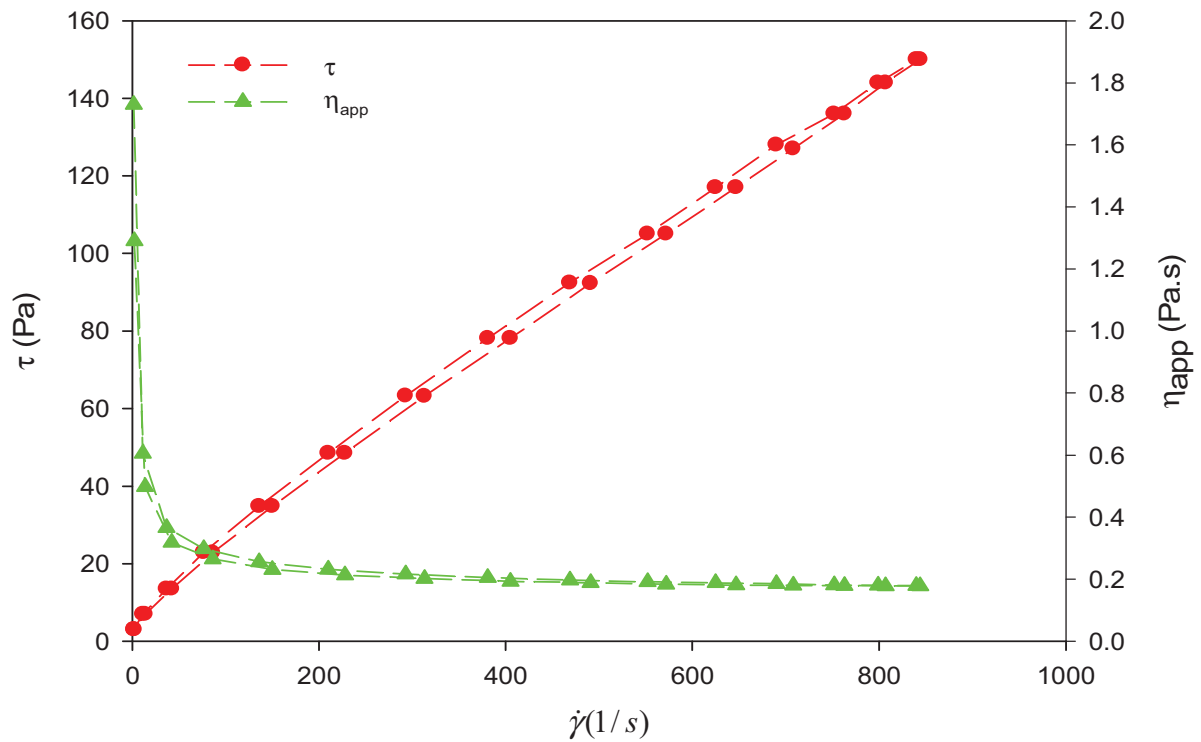


Figure IV.8: Courbe d'écoulement de charge et de décharge de SAPOFEN®, T=20°C

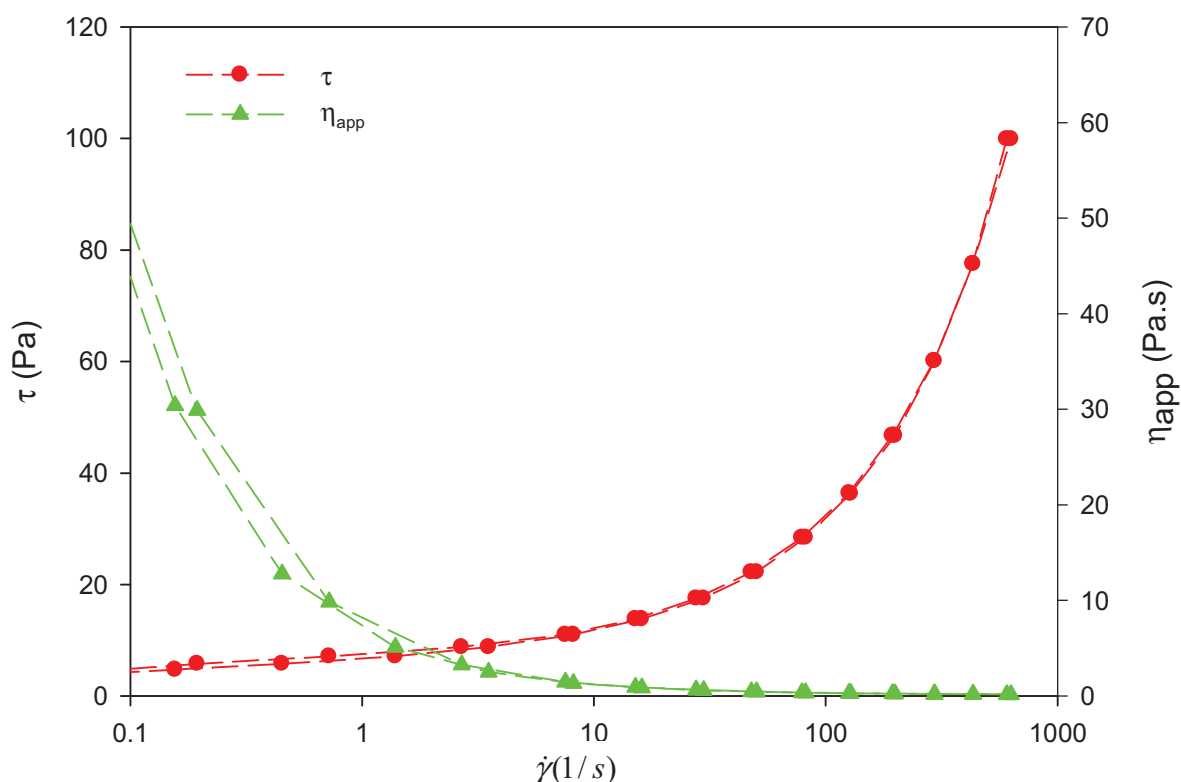


Figure IV.9: Courbe d'écoulement de charge et de décharge d'ALGIFEN[®], T= 20°C

A la lumière de ces graphes, on peut remarquer que la courbe « aller » coïncide avec la courbe « retour », et cela pour les trois produits. Donc on peut dire que les rhéogrammes obtenus sont des rhéogrammes d'équilibre et ne dépendent pas du temps. On remarque que la viscosité diminue quand la vitesse de cisaillement augmente, c'est le comportement d'un fluide plastique rhéofluidiant.

Ce comportement est utile dans le cas des suspensions. En effet, lors de l'utilisation du médicament, le produit doit s'écouler facilement, et c'est le cas, car la viscosité diminue avec l'écoulement. Une fois au repos, la viscosité doit augmenter, pour empêcher le principe actif en suspension de ne pas sédimenter, et c'est également le cas.

➤ Modélisation des courbes d'écoulement

Afin de représenter le comportement rhéologique des produits de références, et de dégager des paramètres caractéristiques rhéologiques de ces courbes d'écoulements, on se

propose d'ajuster ces rhéogrammes par quelques modèles usuels (Bingham, Casson, Herschel-Bulkley, Ostwald).

Les différents résultats sont regroupés dans le tableau IV.4 ci-dessous.

Tableau IV.4 : Paramètres rhéologiques de différents modèles des produits de références

Modèles Produit de référence	Bingham $\tau = \tau_0 + \eta \cdot \dot{\gamma}$	Casson $\tau^{1/2} = (\tau_0)^{1/2} + (\eta \dot{\gamma})^{1/2}$	Ostwald $y = K \cdot \dot{\gamma}^n$	Herschel-bulkley $\tau = \tau_0 + K \dot{\gamma}^n$
ADVIL [®]	R : 0,96877 τ_0 : 5,4804 Pa η : 0,2328 Pa·s	R : 0,99321 τ_0 : 4,7874 Pa η : 0,15257 Pa·s	R : 0,95947 K : 7,8467 n : 0,4155	R : 0,99663 τ_0 : 3,8197 Pa K : 2,4251
SAPOFEN [®]	R : 0,99057 τ_0 : 3,1077 Pa η : 0,19061 Pa·s	R : 0,99924 τ_0 : 1,5033 Pa η : 0,14714 Pa·s	R : 0,98854 K : 1,3726 n : 0,67979	R : 0,99941 τ_0 : 2,0929 Pa K : 0,53881
ALGIFEN [®]	R : 0,94376 τ_0 : 5,7118 Pa η : 0,2007 Pa·s	R : 0,99165 τ_0 : 4,7464 Pa η : 0,1135 Pa·s	R : 0,91872 n : 0,33438	R : 0,99516 τ_0 : 4,2302 Pa K : 1,9152

A la lumière des résultats obtenus de la modélisation, on peut constater que le modèle de Casson peut être choisi comme modèle de caractérisation, vu qu'il n'a que deux paramètres rhéologiques, τ_0 et η . Egalement, son coefficient de corrélation R est proche de 1 pour les trois produits et du fait que ces paramètres sont liés étroitement à l'état structural de la suspension.

IV.4.2 Caractérisation granulométrique

Cette technique est utilisée pour déterminer la taille des particules du principe actif présent dans la suspension.

Le tableau IV.5 regroupe les diamètres représentatifs des trois produits.

Tableau IV.5 : Les diamètres représentatifs des trois produits de références

	D (v, 0.1) :	D (v, 0.5) :	D (v, 0.9)	D [4,3]
ADVIL [®]	20.42 μm	57.06 μm	189.44 μm	101.49 μm
SAPOFEN [®]	14.31 μm	57.37 μm	139.35 μm	69.49 μm
ALGIFEN [®]	50.91 μm	228.20 μm	562.62 μm	270.93 μm

D (v, 0.1) :

Ce résultat indique que 10% des particules d'ADVIL[®] ont un diamètre < 20.42 µm et 10% des particules de SAPOFEN[®] ont un diamètre < 14.31 µm, alors que 10% des particules d'ALGIFEN[®] ont un diamètre < 50.91 µm.

D (v, 0.5) :

Ce diamètre indique que 50% des particules d'ADVIL[®] ont un diamètre < 57.06 µm et 50% des particules de SAPOFEN[®] ont un diamètre < 57.37 µm, alors que 50% des particules d'ALGIFEN[®] ont un diamètre < 228.20 µm.

D (v, 0.9) :

Ce diamètre indique 90% des particules d'ADVIL[®] ont un diamètre < 189.44µm et 90% des particules de SAPOFEN[®] ont un diamètre < 139.35µm, alors que 90% des particules d'ALGIFEN[®] ont un diamètre < 562.62 µm.

D [4,3] :

Ce diamètre indique que le diamètre d'ADVIL[®] par rapport à la surface est de 101,49 µm, de SAPOFEN[®] est de 69.49 µm et d'ALGIFEN[®] est de 270.93 µm.

Sachant qu'une suspension doit contenir des particules dont le diamètre moyennement (50% de la population) est compris entre 10 et 50 µm, nous constatons que les produits ADVIL[®] et SAPOFEN[®] ont des distributions dans les normes alors qu'ALGIFEN[®] possède une granulométrie qui excèdent de loin les exigences granulométriques d'une suspension médicamenteuse. Aussi, est-il intéressant de connaître la morphologie des trois suspensions et de voir pourquoi la granulométrie d'ALGIFEN[®] est importante.

IV.4.3 Caractérisation microscopique

Cette analyse est importante pour la caractérisation des systèmes dispersés. A l'état microscopique, on peut évaluer la dispersion des particules dans la phase continue, ainsi la stabilité de ce type de système dépend de l'homogénéité de la dispersion et la taille des particules.



Figure IV.10 : Observation microscopique de produit de référence ADVIL[®],
grossissement 10x.

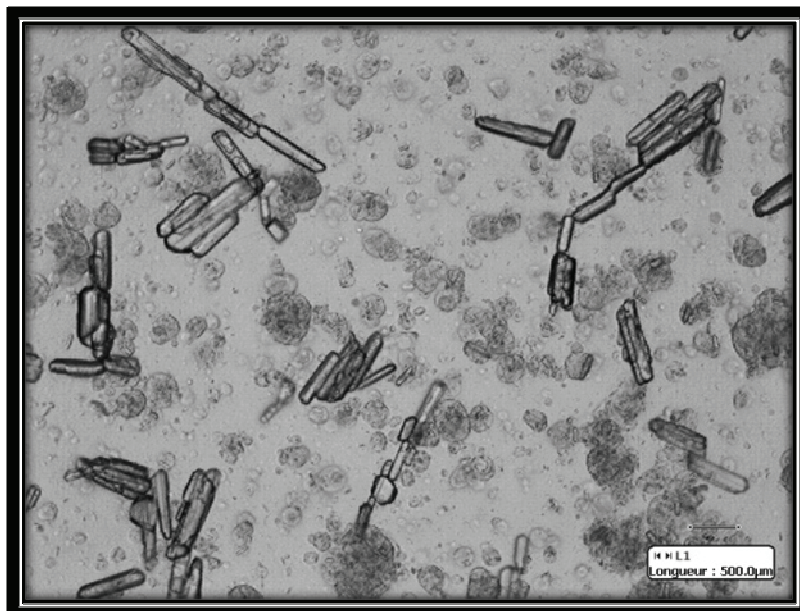


Figure IV.11 : Observation microscopique de produit de la spécialité pharmaceutique
SAPOFEN[®], grossissement 10x.

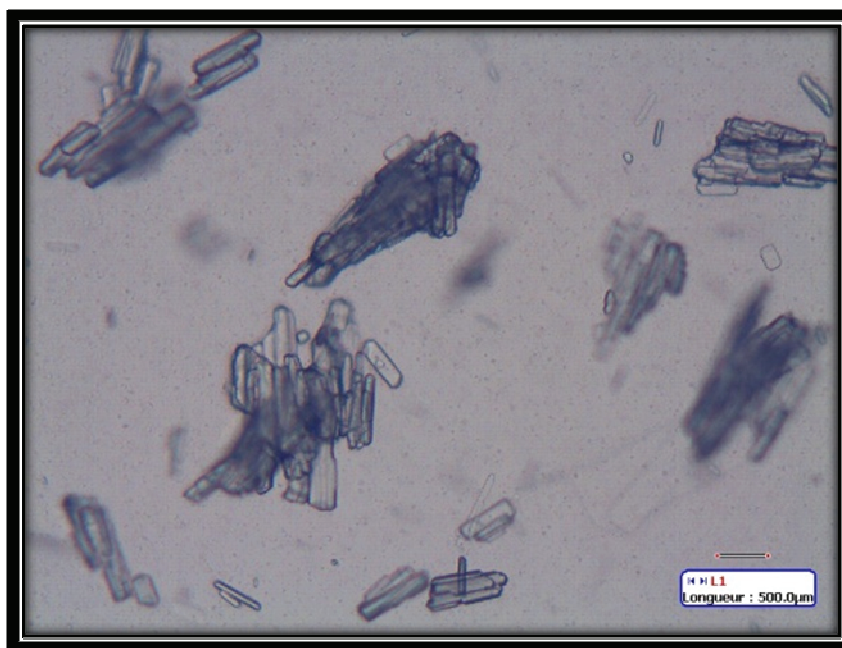


Figure IV.12: Observation microscopique de produit de la spécialité pharmaceutique ALGIFEN[®], grossissement 10x.

L'observation microscopique des trois produits de références a révélé que les particules du principe actif d'ADVIL[®] et de SAPOFEN[®] sont bien dispersées, ce qui conforme l'étude granulométrique figure IV.10 et 11. La présence d'une deuxième population dans le produit SAPOFEN[®] est due à la présence de la cellulose microcristalline qui est insoluble.

En revanche, au regard de photo microscopique de l'ALGIFEN[®], figure IV.12, on observe que le principe actif se trouve sous forme d'agrégat. Ceci laisse supposer une mauvaise dispersion du principe actif qui peut avoir une conséquence néfaste sur la biodisponibilité du médicament, et par conséquence sur la posologie.

IV.4.4 Turbidité :

La turbidité du milieu a été déterminée par spectrophotométrie UV à la longueur d'onde $\lambda = 600$ nm pour les 3 lots.

Tableau IV.6 : Valeurs de la turbidité des trois produits étudiés

Produits	Absorbance	Turbidité (cm ⁻¹)
ADVIL [®] T ₁	2.33	0.84
ALGIFEN [®] T ₂	1.99	0.68
SAPOFEN [®] T ₃	2.57	0.94

D'après le tableau IV.6, on constate que $\tau_3 > \tau_1 \gg \tau_2$ donc ces valeurs montre que les produits ADVIL[®] et SAPOFEN[®] sont plus troubles, ce qui explique que les particules sont bien dispersées et que le système (défloculé) est plus stable que le produit ALGIFEN[®].

IV.4.5 Mesure du pH et de la densité

Les différentes réponses pH-densité sont regroupées dans le tableau IV.7.

Tableau IV.7: Caractérisation pH-densité des 3 lots.

Produits /caractéristiques	pH	densité (g/cm ³)
ADVIL [®]	4.03	1.236
ALGIFEN [®]	4.06	1.222
SAPOFEN [®]	4.22	1.216

D'après les résultats représentés sur ce tableau, le pH de ces suspensions est acide, et la densité supérieure à 1. On peut dire que les valeurs du pH et de la densité des trois produits sont très proches.

IV.5 Conclusion :

Au terme de ce travail de pré formulation, il ressort les points pertinents suivants :

Les suspensions à base d'Ibuprofène ont un comportement rhéologique rhéofluidifiant et sont pourvus d'une contrainte seuil relativement grande.

Ceci démontre l'importance de l'utilisation des agents viscosifiants afin de stabiliser la suspension et surtout de masquer le gout amer du principe actif.

Les caractéristiques granulométrique et morphologique du médicament ALGIFEN[®] sont différentes de celle d'ADVIL[®] et de SAPOFEN[®]. Ceci dénote l'importance du procédé de fabrication et en particulier la phase d'homogénéisation sur la désagrégation des particules du principe actif, et par conséquent sur la biodisponibilité de la suspension.

Enfin, les réponses et les facteurs retenus de cette étude de pré formulation sont :

- ❖ **Réponses :** τ_0 : contrainte seuil déterminée expérimentalement, τ_c : contrainte seuil de Casson, et η_C : viscosité de Casson

Les autres propriétés, à savoir, le pH, la densité et granulométrie sont constantes et donc ne seront pas prises comme réponse.

- ❖ **Facteurs :** Xanthane, Sorbitol et le Glycérol

CHAPITRE V

ETUDE DE

FORMULATION

V Etude de formulation

V.1 Introduction

La formulation d'un médicament reste une tâche très difficile qui nécessite la maîtrise de nombreux domaines, les contraintes actuelles ne laissent plus aux formulateurs le loisir d'agir d'après leurs intuitions mais les obligent à procéder de façon méthodique afin d'aboutir à un produit sûr.

La mise en œuvre de la méthode des plans d'expériences, auquel cas les facteurs et les réponses sont ceux qui ont été déterminés lors de la phase de pré formulation, nous permet de restreindre le nombre d'essais à réaliser et de travailler de façon cohérente.

Une formule optimale sera alors identifiée par modélisation en surface de réponses, et comparée au produit de la spécialité de référence, tant sur le plan physico-chimique que sur le plan biopharmaceutique.

V.2 Matériels et méthodes de mesure

V.2.1 Planification expérimentale pour la formulation d'un générique

L'étude d'un phénomène peut, le plus souvent, être schématisée de la manière suivante : on s'intéresse à une grandeur, Y que nous appellerons réponse qui dépend d'un grand nombre de variables, $X_1, X_2, \dots, X_n$, que nous appellerons facteurs.

La modélisation mathématique consiste à trouver une fonction f telle que $Y = f(X_1, X_2, \dots, X_n)$. Une méthode classique d'étude consiste en la mesure de la réponse Y pour plusieurs valeurs de la variable X_i tout en laissant fixe la valeur des $(n - 1)$ autres variables. On itère alors cette méthode pour chacune des variables. Ainsi, par exemple, si nous avons 4 variables et si l'on décide de donner 5 valeurs expérimentales à chacune d'elles, nous sommes conduits à effectuer $5^4 = 625$ expériences.

Ce nombre élevé dépasse les limites de faisabilité tant en temps qu'en coût. Il faut donc réduire le nombre d'expériences à effectuer sans pour autant perdre sur la qualité des résultats recherchés. L'utilisation d'un << **plan d'expériences**>> donne alors une stratégie dans le choix des méthodes d'expérimentation. Le succès des plans d'expériences dans la recherche et l'industrie est lié au besoin de compétitivité des entreprises : ils permettent une amélioration de la qualité et une réduction des coûts [43].

La méthode des plans d'expériences a été mise au point au début du siècle, dans les années 1920, par Ronald A. Fisher, dans le cadre d'études agronomiques. Elle a pris un essor considérable avec le développement de l'informatique et la puissance de calcul qui l'accompagne.

La grande nouveauté de la méthode des plans d'expériences est qu'elle propose une expérimentation factorielle, c'est-à-dire que tous les facteurs varient simultanément. Le traitement des résultats se fait à l'aide de la régression linéaire multiple.

V.2..1.1 Définition des facteurs

On appelle facteurs, les paramètres supposés influencer la réponse qui caractérise le comportement du phénomène étudié. Il est important de pouvoir attribuer à chacun des facteurs deux niveaux, l'un sera qualifié de << niveau bas>> l'autre de << niveau haut>>[43].

V.2.1.2 Définition de matrice d'expériences

La matrice d'expériences est le tableau qui indique le nombre d'expériences à réaliser avec la façon de faire varier les facteurs et l'ordre dans lequel il faut réaliser les expériences [43].

V.2.1.3 Plans d'expériences

La méthodologie expérimentale adaptée, en vue d'obtenir une formule médicamenteuse à base d'un principe actif est celle des plans d'expériences où tous les facteurs varient en même temps. La matrice d'expériences choisie qui répond à cette stratégie (pour trois facteurs) est de type CCF (Composite à Face Centrée) du logiciel MODDE 6.

La matrice contient 17 essais, où trois sont de répétition pour tenir compte de la reproductibilité. Cette méthode nous permet la réalisation d'un nombre minimal d'essais avec un maximum d'information, assurant ainsi une meilleure exploitation des résultats.

La stratégie de planification expérimentale adéquate repose sur la modélisation en surface de réponses utilisant la méthode PLS (partial least square).

Pour ce fait, le modèle mathématique quadratique avec interactions proposé s'écrit comme :

$$Y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_{11} X_1^2 + a_{22} X_2^2 + a_{33} X_3^2 + a_{12} X_1 X_2 + a_{13} X_1 X_3 + a_{23} X_2 X_3$$

Avec Y la réponse et X_1, X_2, X_3 sont les facteurs centrés réduits compris entre -1 et +1.

Ces facteurs sont associés respectivement aux concentrations du xanthane, du sorbitol et du glycérol.

Au vu de ce modèle, on constate aisément que toutes les interactions sont prises en considération et les effets sont supposés non linéaires par la présence des termes quadratiques.

On fait introduire les facteurs et leurs domaines de variation dans le logiciel (MODDE 6,0) ce dernier propose une matrice d'expériences (tableau V.1).

Tableau V.1 : Matrice d'expériences contenant les essais de formulation.

N°	X ₁	X ₂	X ₃
N1	-1	-1	-1
N2	+1	-1	-1
N3	-1	+1	-1
N4	+1	+1	-1
N5	-1	-1	+1
N6	+1	-1	+1
N7	-1	+1	+1
N8	+1	+1	+1
N9	-1	0	0
N10	+1	0	0
N11	0	-1	0
N12	0	+1	0
N13	0	0	-1
N14	0	0	+1
N15	0	0	0
N16	0	0	0
N17	0	0	0

V.2.2 Matériels (voir annexe I)

- Agitateur à hélice de marque IKA-RW15
- Plaque chauffante de marque IKA WERK
- Homogénéisateur PT 3100 POLYTRON
- Balance de précisions (d=0,001g) de portée maximale de 6200, et de marque Sartorius

V.2.3 Méthode de préparation des essais

Le procédé de fabrication a été validé suite à des essais préliminaires, tout en se basant sur les propriétés physicochimiques du principe actif et les excipients. Ainsi que le rôle de chaque excipient.

Etape 1 : Pesée des matières premières

Etape 2 : Mélange 1

Dans un bécher 200 ml, dissoudre dans 25ml d'eau purifiée, sous agitation à hélice le benzoate de sodium, edetate de sodium, acide citrique et saccharine sodique. Une fois solubilisée ajouter, sorbitol, sous agitation durant 10min à 500 trs/min.

Etape 3 : Mélange 2

Dans un autre bécher, solubiliser dans 10ml d'eau chauffée à 40°C le tween 80 (Polysorbate 80), puis disperser progressivement l'Ibuprofène et laisser sous agitation à hélice durant 30min à 500 trs/min.

Etape 4 : Mélange 3

Dans un bécher, disperser la gomme xanthane dans le glycérol, et ajouter 10ml d'eau purifiée chauffée à 70-90°C, et laisser sous agitation à 500tr/min durant 20min.

Etape 5 : Mélange semi-fini

Dans la solution de principe actif issue de l'étape 2, ajouter la solution du conservateur (étape2) et la gomme xanthane (étape 4), mettre sous agitation à hélice à 500tr/min durant 20min.

Etape 6 :

Dans le mélange précédent, introduire les quantités d'arôme fraise, et laisser sous agitation à 500tr/min durant 10 min

Etape 7 :

Solubiliser le colorant dans 2ml d'eau et l'introduire au mélange sous agitation à hélice à 500tr/min durant 10min.

Etape 8 : Compléter au volume final avec de l'eau purifiée jusqu'à 100 ml, sous agitation à hélice durant 5min à 500tr/min puis homogénéiser 3min à faible vitesse (3000rpm) puis 5min à forte vitesse (10000rpm).

Pour les autres essais, on procède de la même manière.

Pour réaliser un plan d'expériences, il faut vérifier la stabilité au sens statistique du système étudié. Dans ce but, on effectue trois fois la même combinaison, les essais 15, 16 et 17.

Ainsi, on remarque à partir des résultats de la caractérisation rhéologique décrite par la figure V.1 et les paramètres rhéologiques déduits de ces courbes (tableau V.2) que le processus est reproductible et que la préparation de la suspension est maîtrisable.

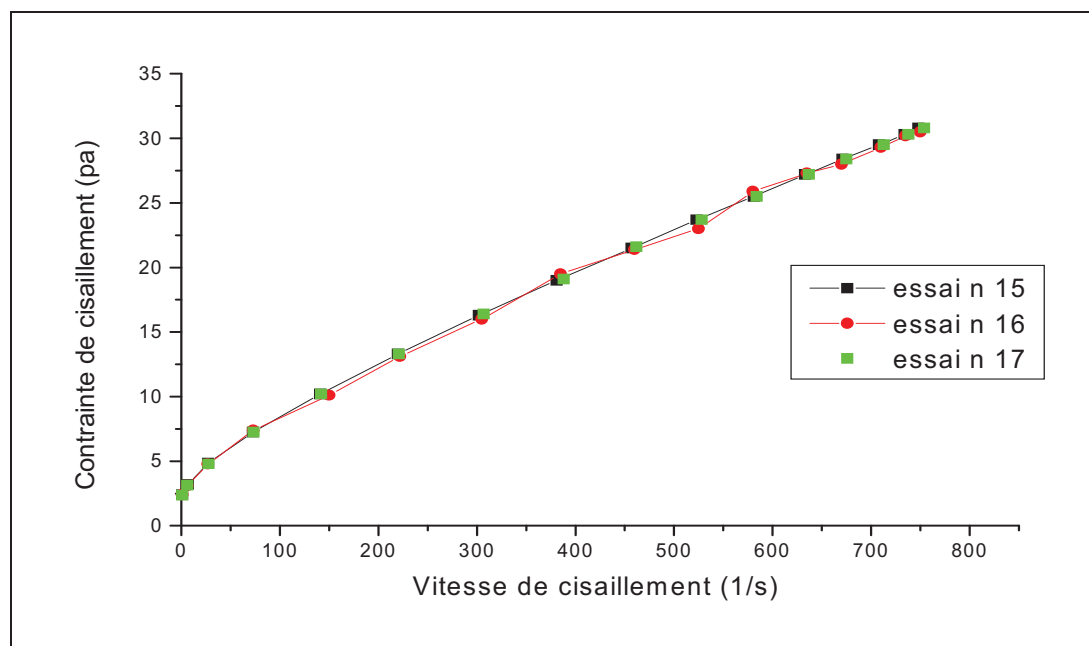


Figure V. 1 : Rhéogramme d'équilibre essai n° 15, 16, 17 (essais de reproductibilité)

L'examen de ces courbes montre que les courbes décrivent l'allure d'un fluide rhéofuidifiant. Les paramètres rhéologiques de ces trois essais sont rassemblés dans le tableau V.2.

Tableau V.2 : Paramètres rhéologiques de la loi de Casson, Densité et pH

Essai	τ_0 (Pa)	τ_0 Casson (Pa)	η Casson (mPa.s)	Coefficient de corrélation	Densité (g/cm ³)	pH
15	1,48	1,94	23,05	0,997	1,123	3,60
16	1,24	1,81	22,43	0,999	1,125	3,43
17	1,34	1,94	22,96	0,997	1,120	3,62
Moyenne $\bar{X}$	1,353	1,875	22,813	0,998	1,123	3,55
Ecart type (δ)	0,12	0,091	0,005	0,001	0,003	0,104
Coefficient de variation (CV) %	8,91	4,90	1,47	0,12	0,27	2,94

L'examen des résultats regroupés dans le tableau V.2 montre que les essais de formulation sont reproductibles et que le processus de préparation de la suspension est maîtrisable.

A la base de ces résultats, nous avons procédé à la préparation de 14 essais comme suggéré par le plan d'expériences.

V.3 Résultats et discussions

V.3.1 Caractérisation rhéologique et physicochimiques des produits formulés

Les produits formulés ont été soumis à une caractérisation rhéologique, Densité, pH, et étude microscopique.

Les courbes d'écoulement obtenues sont celles d'un fluide à comportement rhéofluidifiant sont pourvus d'une contrainte seuil. La figure V.2 d'un essai type (N°4) illustre clairement ce comportement. Les courbes d'écoulement des autres essais sont présentées en annexe II

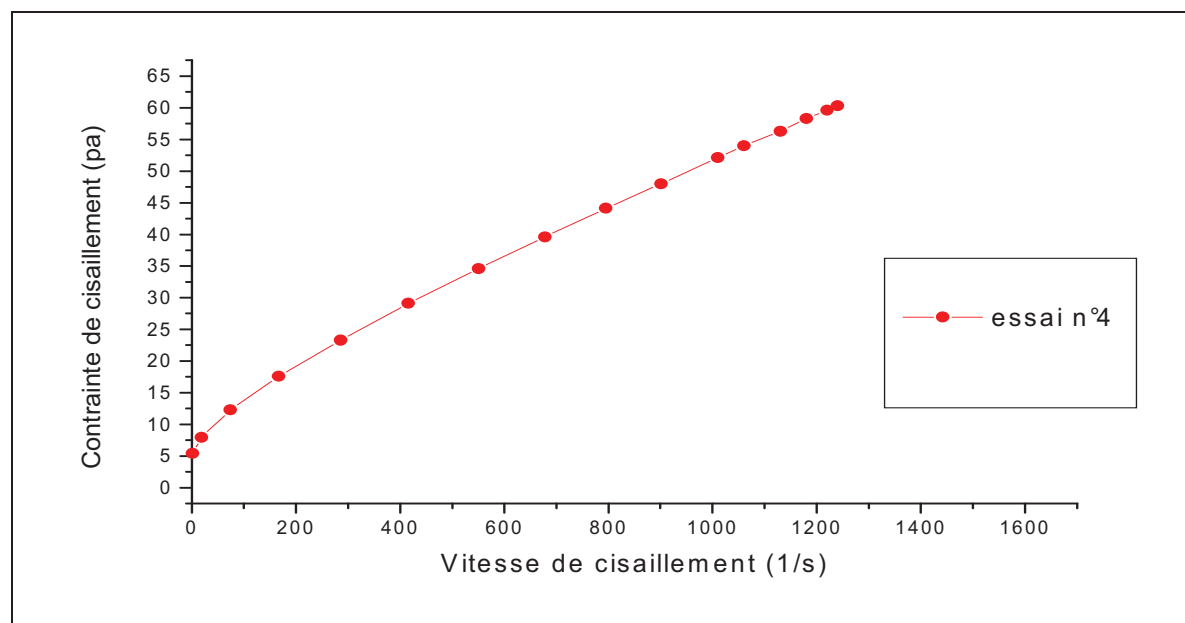


Figure V.2 : Rhéogramme d'équilibre d'un essai type (N°4)

Les résultats de caractérisation des essais de formulation sont consignés dans le tableau V.3.

Tableau V.3 : Valeurs rhéologiques de la loi de Casson des 14 essais,

N°	τ_0 (Pa)	τ_0 Casson (Pa)	η Casson (m Pa. s)	R
N1	0,84	0,47	13,6	0,973
N2	2,81	3,7	15,54	0,995
N3	1,28	0,47	19,03	0,915
N4	4,57	4,51	25,63	0,999
N5	0,77	0,21	21,2	0,957
N6	2,63	3,54	24,6	0,999
N7	0,88	0,41	41,44	0,998
N8	2,58	3,21	50,79	0,997
N9	0,94	0,64	25,93	0,999
N10	2,35	3,21	23	0,954
N11	1,65	1,73	14,55	0,971
N12	1,48	1,87	34,34	0,998
N13	1,74	1,88	16,87	0,999
N14	1,28	1,84	31,46	0,995

L'examen du tableau V.3 montre que le modèle de Casson ajuste bien les courbes d'écoulement, au vu des bonnes valeurs affichées du coefficient de corrélation (proche de 1),

Les résultats de pH et de la densité de chaque essai sont résumés dans le tableau V.4.

Tableau V.4 : Résultats de mesure de la densité et du pH

N°	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13	N14
Ph	4	3,86	3,75	3,69	3,62	3,59	3,52	3,54	3,48	3,49	3,48	3,46	3,43	3,50
Densité (g/cm ³)	1,06	1,06	1,14	1,13	1,11	1,10	1,18	1,17	1,14	1,12	1,08	1,15	1,1	1,14

Les valeurs du pH des 14 essais effectués sont presque identiques et sont inférieures à 4. Ceci étant prévisible, dans le sens où à ce pH, l'Ibuprofène reste insoluble. D'ailleurs ces résultats sont similaires à ceux de la suspension de référence ADVIL[®]. Pour la densité, on remarque que celle-ci est sensible à la variation des facteurs, vue que nous avons fait varier le glycérol et le sorbitol, connus pour leur effet sur la densité.

A noter également que les valeurs de la densité sont toutes plus petites que celle de ADVIL[®], dû au fait que nos formulations ne contiennent pas de saccharose qui fait augmenter fortement ce paramètre.

V.3 .2 Etude microscopique

Cette analyse est importante pour la caractérisation des systèmes dispersés, A l'état microscopique, on peut évaluer la dispersion des particules dans la phase continue. Ainsi, la stabilité de ce type de système dépend de l'homogénéité de la dispersion et la taille des particules.

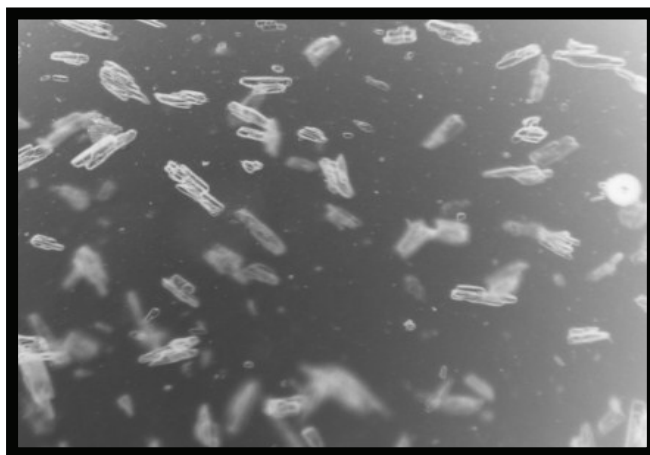


Figure V.3 : Observation microscopique, d'un essai type (essai N° 4),
grossissement 10x

L'examen de la figure V.3, montre que les particules sont quasiment à leur état primaire (absence d'agréats), ce qui montre l'efficacité du procédé de dispersion de ces particules par l'homogénéisateur ultra-turax. Egalement, vue l'absence d'agglomérat dans le système les interactions inter particulaires de répulsion par effet stérique sont omniprésentes par la présence de l'agent viscosifiant.

V.3.3 Modélisation et simulation en surface de réponses et optimisation

V.3.3.1 Identification des corrélations entre réponses

L'objectif de cette étude est de déceler les réponses dépendantes pour ne laisser quant à la suite que celles qui sont indépendantes. Le logiciel Modde6 permet l'obtention de la matrice de corrélation réponse - réponse, tableau V.5.

Tableau V.5 : Matrice de corrélation réponse-réponse

	τ_0	τ_c	D	η_c
τ_0	1	0,929453	-0,129308	0,0832689
τ_c	0,929453	1	-0,191588	0,130783
D	-0,129308	-0,191588	1	0,739387
η_c	0,0832689	0,130783	0,739387	1

De cette matrice, on déduit que les deux contraintes seuil, expérimentale et de Casson sont fortement corrélées, et donc on se propose de garder la contrainte seuil du modèle de Casson, comme réponse indépendante.

V.3.3.2 Modélisation des réponses en fonction des facteurs

La modélisation des réponses consiste, en fait, à calculer les coefficients des modèles polynomiaux par la méthode PLS (partial least square). Suite à l'application de cette méthode, on regroupe dans le tableau V.6, les valeurs des coefficients des modèles de surfaces de réponse : τ_c , η_c et densité.

Tableau V.6: Coefficients des modèles des réponses.

Coefficients	τ_c	η_c	D
Constante	1.52605	24.828	1.12611
X_1 (xanthane)	1.26205	1.44992	-0.00326616
X_2 (glycérol)	0.0474343	6.4008	0.0269544
X_3 (sorbitol)	-0.117157	6.3228	0.0175903
X_1^2	0.136607	0.323759	-0.000166742
X_2^2	0.103726	0.328863	-0.0029714
X_3^2	0.122617	0.243863	-0.00204045
X_1X_2	0.0130688	0.800039	-0.000395957
X_1X_3	-0.0992704	0.295056	-0.000609372
X_2X_3	-0.0894796	2.36372	-0.00152397

Par ailleurs, à la lumière des valeurs des paramètres statistiques R^2 et Q^2 , on peut dire que les trois modèles en surface de réponses sont de bonne qualité, tant sur le plan ajustement que sur le plan prédiction (à l'exception de Q^2 de la densité), tableau V.7.

Tableau V.7 : Valeurs des paramètres R^2 et Q^2 des trois modèles réponses.

Paramètres statistiques	R^2 Coefficient de détermination	Q^2 Coefficient de prédiction
τ_c Casson	0.971	0,884
D (densité)	0,965	0,677
η_c Casson	0,932	0,843

V.3.3.3 Etude d'effet et d'interaction des facteurs sur les réponses

Par simulation mathématique, on se propose de représenter graphiquement les courbes d'effet des différents facteurs sur les trois réponses: τ_c , η_c et densité.

- **Effet et interaction des facteurs sur τ_c :**

Les effets propres du xanthane, du sorbitol et du glycérol sur τ_c , sont représentés sur la figure V.4.

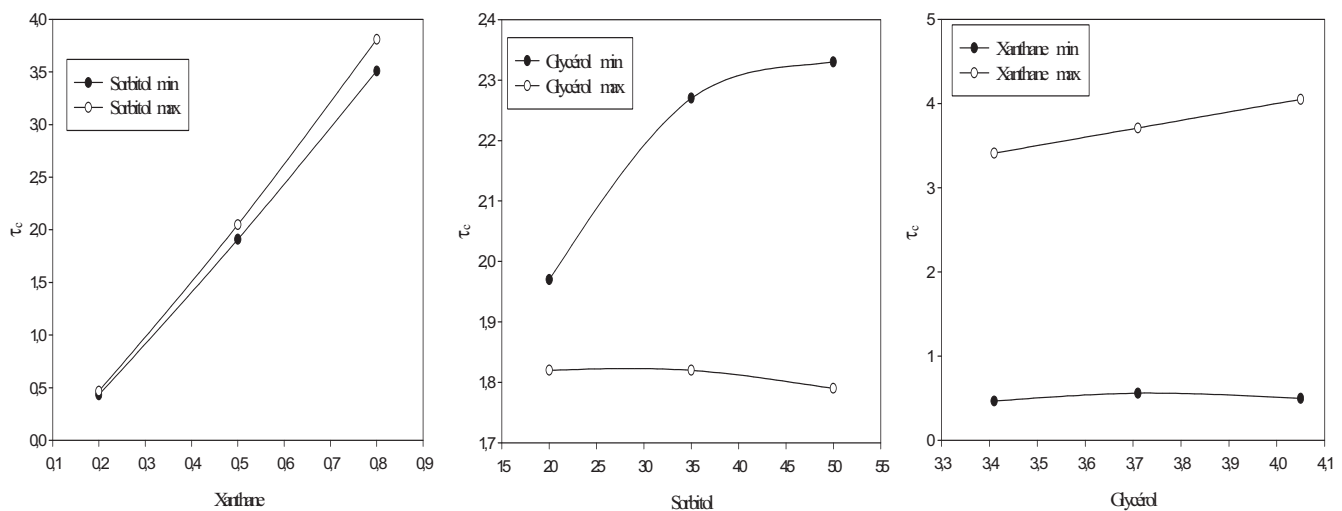


Figure V.4 : Courbes d'effet des trois facteurs sur τ_c

Au regard de ces courbes, on peut remarquer que le xanthane a un effet très significatif sur la contrainte seuil et que cet effet n'est pas conditionné par le niveau de variation du sorbitol. Donc il n'existe pas d'interaction entre ces deux facteurs sur τ .

Par ailleurs, le sorbitol semble ne pas avoir un effet sur τ , lorsque le glycérol est à son niveau haut. Cependant, lorsqu'on passe à une concentration minimale en glycérol, l'effet du sorbitol devient positif. Ceci permet de dire qu'il existe une interaction négative entre ces deux ingrédients. L'effet du glycérol sur la contrainte seuil paraît être non significatif, vu les faibles variations sur τ générées par ce facteur.

- Effet et interaction des facteurs sur η_c

Les effets propres du xanthane, sorbitol et du glycérol sur η_c , sont représentés sur la figure V.5.

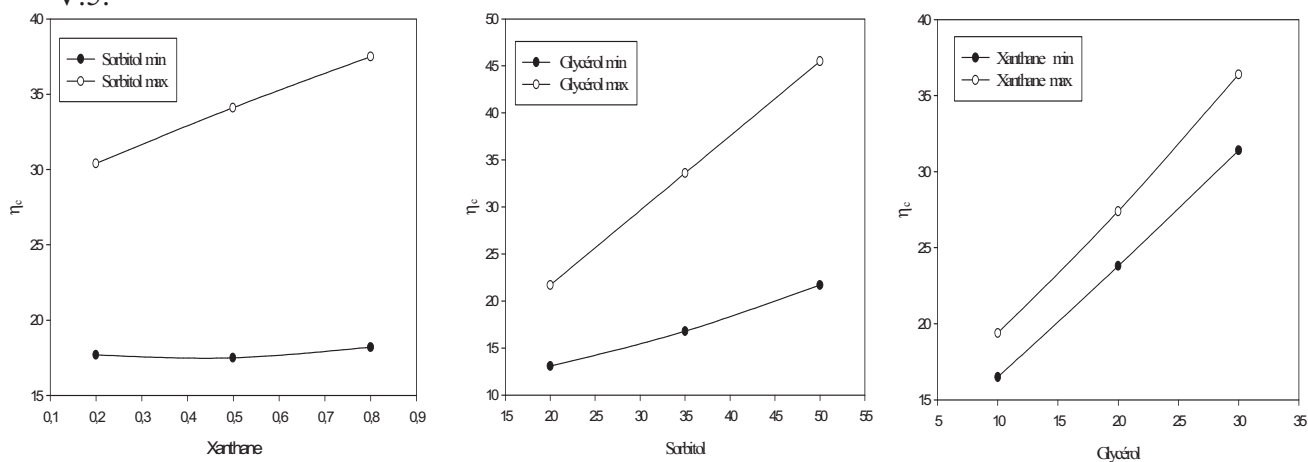


Figure V.5 : Courbes d'effet des trois facteurs sur η_c

Au vu de ces courbes d'effet, le xanthane n'a d'effet positif sur la viscosité de Casson que lorsque le sorbitol est à son niveau maximum. En revanche les deux autres facteurs ont un effet positif sur la viscosité de Casson. Ceci est plausible du fait que la viscosité de Casson est calculée au cisaillement infini, auquel cas la suspension a un comportement newtonien.

- Effet et interaction des facteurs sur la densité

Les effets propres du xanthane, sorbitol et du glycérol sur la densité, sont représentés sur la figure V.6.

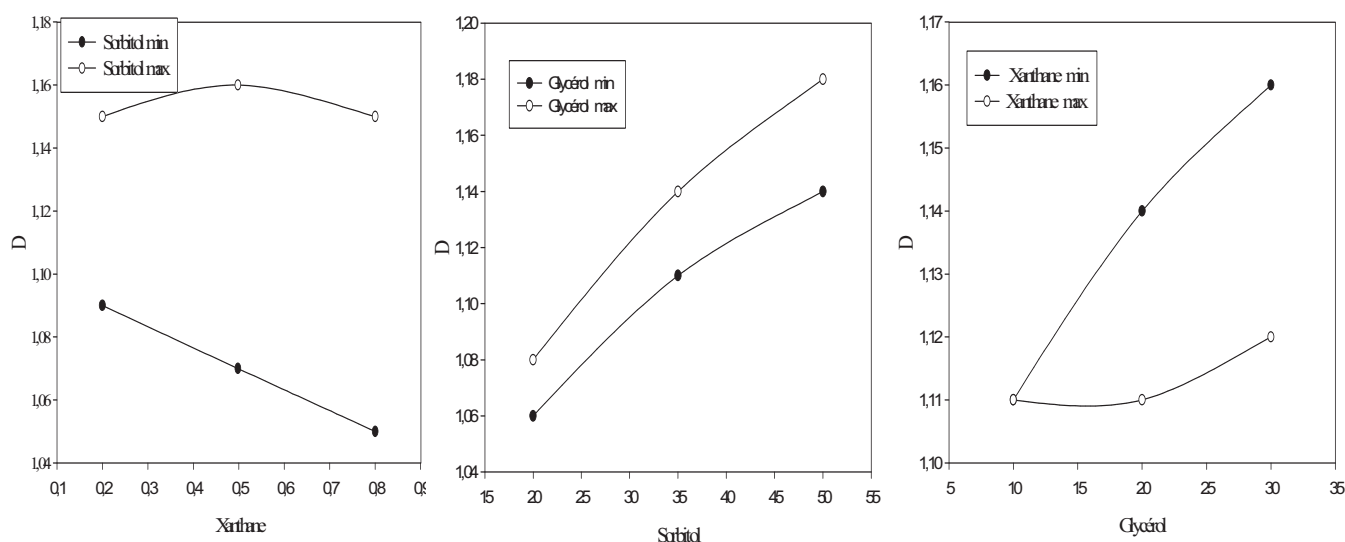


Figure V. 6 : Courbes d'effet des trois facteurs sur la densité

Au vu de ces courbes, le xanthane semble avoir un effet négatif sur la densité lorsque le sorbitol est à son niveau minimal. Toutefois, vue la faible valeur de la variation induite sur

la densité qui est de 0,04, on peut alors spéculer que l'effet du xanthane négatif peut être insignifiant.

Lorsque le sorbitol est à son niveau maximal, l'effet du xanthane devient visiblement nul. Les deux autres ingrédients ont un effet positif sur la densité, ce qui est tout à fait plausible.

Notre propos est d'obtenir une suspension présentant des propriétés organoleptiques, rhéologiques et physicochimiques les plus intéressantes qui se traduisent par des valeurs optimales des réponses étudiées.

A la lumière de tous ces résultats, nous avons trouvé, grâce au logiciel (Modde 6.0), un optimum qui sera comparé avec la suspension de référence et ceci en maximisant les différentes réponses (τ_c , η_c et densité). Les valeurs des réponses, obtenues à l'issue de la caractérisation, ainsi que les valeurs de la concentration de trois excipients sont regroupées dans le tableau V.8.

Tableau V.8 : Valeurs de la concentration de l'optimum et valeurs expérimentales des réponses.

Xanthane	Sorbitol	Glycérol	τ_c(Pa)	η_c(Pa.s)	D	pH
(X) g/100ml	(Y)g/100ml	(Z)g/100ml	4,92	0,036	1,128	4,01

Une validation de ces propriétés s'impose, à fin de confirmer la solution proposée.

L'étude de la morphologie de la suspension optimale, montre que les particules du principe actif sont bien dispersées dans la phase continue, figure V.7, ce qui confirme la bonne homogénéisation du produit.

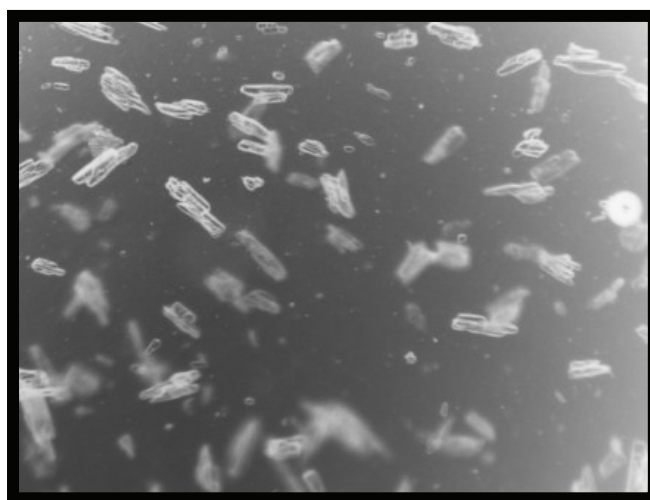


Figure V.7: Observation microscopique de l'optimum, grossissement 10X

Le tableau V.9 présente une comparaison entre le produit de référence et l'optimum obtenu :

Tableau V.9 : La comparaison de l'optimum avec le produit de référence :

Réponse produit	τ_c (Pa)	η_c (Pa.s)	D	pH
Produit de référence (Advil®)	4,78	0,152	1,24	4,02
L'optimum	4,92	0,036	1,12	4,01

V.3.4 Etude des caractéristiques organoleptiques

Au vu de ces résultats fort encourageants, on peut dire que la formule de la suspension est mise en évidence.

Par ailleurs, en soumettant le produit à un jury spécialisé pour un test de dégustation, il a été constaté la présence d'un goût amer avec un arrière goût piquant.

A cet effet, nous réalisons une série d'essais en utilisant des concentrations variables des arômes et édulcorants afin de tenter de masquer l'amertume du principe actif (voir tableau 10).

Tableau V.10 : Optimisation des concentrations des arômes et édulcorants

Essai / Quantité		1	2	3	4	5
saccharinate	X ₁	X				
	X ₂		X		X	
	X ₃			X		X
Sucralose	Z ₁	X	X			
	Z ₂			X	X	X
	Z ₃					
Arôme Fraise	W ₁			X	X	
	W ₂		X			
	W ₃					X
Arôme vanille	Y ₁	X		X		
	Y ₂		X		X	X

Une fois les essais effectués, nous avons réalisé un test de dégustation en présence de quatre volontaires spécialisés, dont les résultats sont résumés dans le tableau V.11.

Tableau V. 11 : Résultats du test de dégustation

Réponses échantillon		Amer	Légèreme nt amer	Légèreme nt sucré	Sucré	Amer	Légèreme nt amer	Légèreme nt sucré	Sucré
Lot1	1	-				+			
	2				+				+
	3			+			+		
	4				+		+		
	5		+					+	
Lot 2	1	-					+		
	2				+				+
	3		+					+	
	4			+				+	
	5		+					+	
Lot 3	1		+			+			
	2				+				+
	3			+			+	+	
	4		+						
	5			+				+	
Lot 4	1						+		
	2				+				+
	3			+				+	
	4			+			+		
	5		+					+	

A la lumière de ces résultats, il apparaît que l'essai N° 2 est satisfaisant, présentant un goût sucré et un arrière goût acceptable et donc, nous avons retenu les concentrations d'édulcorant et d'arômes nécessaires pour masquer l'amertume du principe actif entrant dans la composition de la suspension d'Ibuprofène.

V. 3.5 Contrôle Analytique et biopharmaceutique

Le contrôle de la qualité et de la conformité du médicament par rapport aux exigences réglementaires est très important.

Pour répondre à une meilleure qualité du médicament, on doit avoir recours à des moyens multiples et complémentaires de contrôle parmi lesquels :

Le contrôle physicochimique qui s'occupe de vérifier toutes les spécifications de la pharmacopée, notamment, la qualité de la matière première et les principes actifs entrant dans la composition du produit.

Il est important de rappeler qu'actuellement en Algérie, le contrôle se fait essentiellement pour évaluer les paramètres analytiques, pharmaco techniques et biopharmaceutiques et tout produit correspondant à ces spécifications est considéré comme ayant l'effet thérapeutique désiré.

V.3.5.1 Contrôle Analytique

Une fois la formule qualitative et quantitative validée de point de vue Galénique, une série d'essai a été réalisée pour tester l'homogénéité du principe actif dans la suspension. Pour ce faire nous avons utilisé une méthode d'analyse par HPLC qui est décrite dans l'USP 30^{ème} .[56].

Les résultats du dosage analytique et contrôle physico-chimique sont résumés dans le tableau V. 12 suivant :

Tableau V.12 : Résultats de dosage et de contrôle physicochimique de l'optimum

Tests effectuées	ESSAIS	Essai N° 1	Essai N° 2	Essai N° 3	Moyenne X	Ecart type (δ)	Coefficient de variation (CV)
	Normes						
pH	3,6- 4,6	4,08	4,08	4,04	4,06	0,028	0,69 %
Densité	1,10- 1,20	1,137	1,149	1,082	1,122	0,035	3,11 %
Dosage	90% - 110%	93,10 %	94,75 %	98,24 %	95,36 %	2,62	2,75 %

A la lumière de ces résultats, nous concluons que la suspension est homogène présentant un pH conforme et reproductible.

V.3.5.2 Contrôle biopharmaceutique [57]

L'industrie pharmaceutique cherche à obtenir, pour un principe actif donné, une formule garantissant une biodisponibilité optimale. Lors du développement de la forme galénique qui permettra d'obtenir une biodisponibilité satisfaisante, il devient important de tenir compte de l'ensemble des phénomènes qui interviendront tout au long du tractus-gastro-intestinal (TGI) et qui, par conséquent, gouverneront la mise à la disposition de l'organisme du principe actif à partir de la forme pharmaceutique choisie.

Les tests in vitro, dans la majorité de ces études sont les tests de dissolution, or la dissolution n'est qu'une étape préalable à l'absorption dans le processus de la mise à la disposition de l'organisme, mais elle reste une donnée fondamentale pour prédire le comportement du principe actif dans l'organisme.

Ce comportement biopharmaceutique est mis en évidence au moyen d'un test de dissolution (test in vitro) faisant ressortir un profil expérimental décrivant la cinétique de libération du principe actif.

Quatre produits, ADVIL[®], AGIFEN[®], SAPOFEN[®] et l'optimum sont utilisés pour la réalisation du test de dissolution in vitro. La méthode est décrite dans l'USP 30^{ème} Ed [56].

La réponse du test de dissolution consiste à mesurer la quantité du principe actif libérée pendant 60 mn, dans un dissolu-test en milieu tampon phosphaté pH : 7,2 avec une vitesse de 50 tr/mn, et une température de $37 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Les résultats du test de dissolution en utilisant l'HPLC comme méthode de dosage décrite dans USP 31^{ème} pour la spécialité de référence (ADVIL[®] 20mg/ml) et de trois Génériques (SAPOFEN[®] 20mg/ml, est ALGIFEN[®], 20mg/ml, et l'optimum) sont représentés dans le tableau V.13 et graphiquement dans la figure V.8.

Tableau V.13 : Résultats des tests de dissolution du produit de référence ADVIL[®] 20mg/ml et de trois génériques (SAPOFEN[®] 20mg/ml, est ALGIFEN[®], 20mg/ml, et l'optimum)

	3min	6min	9min	12min	15 mn	30 mn	45 mn	60 mn
ADVIL [®] 20mg/ml	39,5%	48,1%	52,9%	61,5%	67,6%	92,9%	92,5%	92,114%
SAPOFEN [®] 20mg/ml	100,1%	100,4%	100,4%	100,1%	101,1%	101,2%	101,3%	101,12%
ALGIFEN [®] 20mg/ml	28,13%	28,1%	28,3%	28,40%	28,40%	28,5%	28,6%	28,40%
Optimum 20mg/ml	35,4 %	44,8%	49,9%	56,3%	63,2%	91,2%	92,9%	92,40%

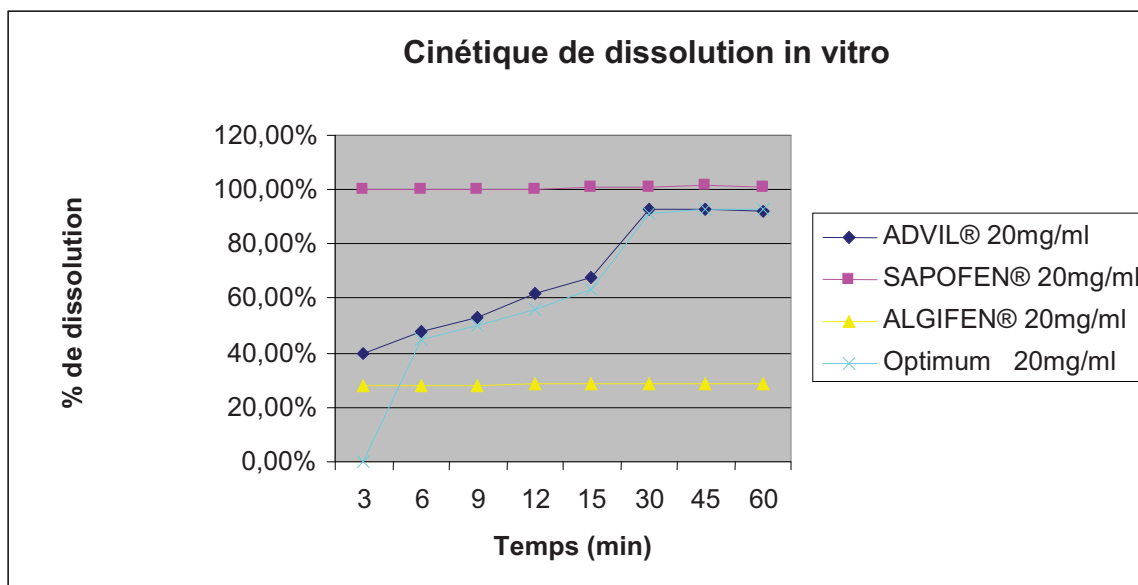


Figure V.8 : Cinétique de dissolution de quatre produits ; ADVIL[®], SAPOFEN[®], ALGIFEN[®] et l'optimum

Au regard, de ces résultats nous constatons que la cinétique de libération du principe actif de l'optimum et ADVIL[®] présente la même allure. Par ailleurs, la cinétique de libération du principe actif ALGIFEN[®] est inférieure à 40% ce qui implique que le principe actif présente des difficultés à se libérer, vue que ce dernier se trouve sous forme d'agrégats. Ceci dénote l'importance de la dispersion des particules du principe actif sur le comportement biopharmaceutique de la suspension.

La cinétique de libération du principe actif du produit SAPOFEN[®] est d'emblé à 100% (après 3 mn). Ceci peut être néfaste à la santé des enfants, vue que toutes la quantité est libérer au même temps, ce qui peut engendrer un problème de surdosage. Cette libération quasi instantanée, peut être justifiée par le fait que la viscosité de cette suspension est relativement faible.

V.4 Conclusion

Notre propos est de contribuer à l'optimisation d'une formule qualitative et quantitative d'une suspension buvable à base d'Ibuprofène, présentant les propriétés rhéologique, physico-chimique, organoleptique, morphologique et biopharmaceutique optimales.

La démarche qui a été empruntée à fin d'organiser les essais d'expérimentation est basée sur la technique des plans d'expériences.

A l'issue de l'application de cette méthodologie de travail, le nombre d'essai retenu dans le cadre de l'optimisation en surface de réponse est de 17 essais. Ceci a permis de rationaliser la matière première et d'obtenir un gain substantiel en temps.

Par ailleurs, il a été possible de quantifier la contrainte seuil (τ_0) et la viscosité à l'infini (η) en utilisant la rhéologie comme moyen d'approche. Ces caractéristiques ont été complétées par d'autres liées aux propriétés physico-chimiques (pH et densité).

Au terme de la modélisation de ces réponses en fonctions des facteurs, des modèles mathématiques sont dégagés. De ce fait des informations relatives aux effets des facteurs et leur interaction ont été mises en évidence.

Dans ce contexte, un optimum a été dégagé, réalisé est validé expérimentalement et statistiquement de point de vue rhéologique, physico-chimique, morphologique, organoleptique et biopharmaceutique.

CONCLUSION GENERALE

La mise en forme d'une suspension pharmaceutique stable est un concept de qualité très difficiles à atteindre puisqu'il implique les paramètres physico-chimiques des composants de la formule galénique (taille, morphologie, distribution granulométrique, viscosité densité, pH), et également les différents paramètres des étapes de fabrication.

C'est dans cette esprit que ce travail a fait l'objet d'une optimisation des différents paramètres de formulation afin de réduire et/ou de minimiser tous les facteurs de variabilité entre les deux produits (générique et princeps) au point de vue rhéologique, physico-chimique, morphologique et biopharmaceutique. A cette effet, une démarche méthodologique a été adoptée, faisant appel à deux étapes essentielles : étude de pré formulation et étude de formulation.

L'étude de pré formulation a permis dans un premier temps de connaître avec précision l'importance de chaque constituant sur la formule et dans un second temps, de déterminer les différentes propriétés rhéologique, physico-chimique et morphologique des trois suspensions qui sont commercialisées en Algérie.

Dans cette partie, nous avons établi une liste de tous les facteurs de formulation, ayant une influence sur notre système et considérés comme facteurs principaux, car ils conditionnent la viscosité et la densité de la suspension. Les autres facteurs ont été figés, par le fait que le pH et l'activité antimicrobienne sont fixés d'emblé, de par la bibliographie.

Dans la partie formulation nous avons empruntée une démarche basée sur la technique des plans d'expériences à fin d'organiser les essais d'expérimentation.

A l'issu de l'application de cette méthodologie de travail, le nombre d'essai retenu dans le cadre de l'optimisation en surface de réponse est de 17 essais. Ceci a permis de rationaliser la matière première et d'obtenir un gain substantiel en temps.

Au terme de la modélisation en surface de réponses, une formule optimale a été dégagée, et sa caractérisation a donné des résultats très satisfaisant, tant sur le plan rhéologique que sur le plan physicochimique, organoleptique et morphologique.

De même, une cinétique de dissolution a été étudiée en comparaison avec les produits existants sur le marché algérien, suite à cela nous concluons que le test de dissolution in vitro est très important, pour les suspensions. Car dans ce genre de suspension, l'état structural des particules du principe actif conditionne fortement cette analyse.

Egalement, pour espérer voir le produit sur le marché algérien, une étude de transposition aux échelles pilote et industrielle doit être entreprise, suivie d'une étude complète de caractérisation et de stabilité. Enfin un dossier technique comportant toutes les phases de développement doit être rédigé, en vue d'avoir l'accord du ministère de la santé pour la mise sur le marché.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] -**MOULIN.M, COQUEREL.A.** « Pharmacologie : Connaissances et pratiques » .2^{ème} édition, Masson 2002.
- [2] -**MOULIN. M** « Abrégés de pharmacologie » édition Masson, Paris 1998.
- [3] -**LE HIR.A.** « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments ».
7^{ème} édition, Masson, 1997.
- [4] - **MARTIN. A.** « Coarse dispersion ». (Pharmaceutical Suspension: A Review), Physical Pharmacy, fourth edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.
- [5] -**WAGNER. (J- G).** « Biopharmaceutics: Absorption aspects ». J. Pharm. Sci , 1961.
- [6] -**GILBERT. S, BANKER, CHRISTOPHER. T, RHODES.** « Modern Pharmaceutics ». Fourth édition, Revised and Expanded, New York, 2002.
- [7] -**SMITH. (E. A).** « Particle size reduction to micron size ». Manuf. Chem, & Aerosol News, July 1967.
- [8] -**LE HIR. A.** « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments »
8^{ème} édition, Paris 2001.
- [9] -**MOES. A.** « Pharmacie galénique, Aspects théoriques et pratiques de la formulation des suspensions ». Cercle Scientifique des anciens élèves de l'institut Gilkinet. A, Liège, 20 Mars 1966.
- [10] -**DENINE. R, OUALI. A, KASSA. D ET KHEDDAM. N.** « Pharmacie galénique », tome I, édition office des publications universitaires, 2001.
- [11] -**RUYSSEN. R, MOLLE. L.** « Principe de chimie physique à l'usage des pharmaciens et des biologistes » : Masson et C^{IE}, 1965.
- [12] -**NEHLER. P.** « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique ». Édition Maloin, Paris 2007.
- [13] -**PUISIEUX. F ET FRANCES. J.** « Les suspensions pharmaceutiques, produits et problèmes ». Faculté de pharmacie, vol 2, 1973.
- [14] -**HERBERT. A, LIEBERMAN, RIEGER ET GIBERT,** « Parmaceutical dosage form : dispersed systèm ». Volume II, édition Dunod, Paris1990.
- [15]-**AULTON. (M.E).** « Suspension pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design », second édition, Churchill Livingstone, Edinburgh 2002.

- [16] – **ALOK K.KULSHRESHTHA. ONKAR N. SINGH. G. MICHAEL.WALL** « pharmaceutical suspensions from formulation to development »
- [17] - **WWW.UNIV-MLV.FR/lpmdi/RHE/Ercb/ERCB.Rheologie.pdf** « Rhéologie: Ecoulements de matériaux compliqués, Corollaire : Lois de comportement ».
- [18] - **COUARRAZE.G, GROSSIORD. (J-L).** « Initiation à la rhéologie ». 3^{ème} édition, technique et documentation 2000.
- [19] - **LINDEN.G.** «Techniques d'analyse et de contrôle dans les industries agro-alimentaire, principes des techniques d'analyses». 2^{ème} édition; Paris Lavoisier, 1991.
- [20] - **DANIEL. (J-C).** « Petits volumes et grandes surfaces : univers des colloïdes ». In : la juste argile, edited by M. Daoud , Les éditions de physique,1995.
- [21] - [WWW.MEMOIREONLINE.COM/ maitrise-processus-fabrication-medicament-forme-liquide-suspension5.html](http://WWW.MEMOIREONLINE.COM/maitrise-processus-fabrication-medicament-forme-liquide-suspension5.html) par A. Nabil U- S- T- H- B - ingénieur d'état en génie pharmaceutique, Traductions: Original: fr Source, 2008.
- [22] - **SCHER.J.** « Rhéologie, texture et texturation des produits alimentaires ». Technique de l'ingénieur, Génie des procédés, 1998.
- [23] - **WOLFF, DUPUIS.D.** « Viscosité ». Technique de l'ingénieur F-3300, 1998.
- [24] - **HUNTER .R.J.** « Zeta potentiel in colloid sciences ». Academic Press m London, 1981.
- [25]- **DICTIONNAIRE DU GTPS** - édition série p, 32 rue du tage - 75013 Paris.
- [26] - **DECRET 79.846** « Portant règlement d'administration publique sur la protection des travailleurs contre les risques particuliers, auxquels ils sont soumis dans les établissements pyrotechniques ». 28/09/1979.
- [27] - **PUISIEUX. F ET SEILLER. M .** « Galinica 5, les systèmes dispersés ». Agent de surface et émulsions, technique documentation, édition Lavoisier, Paris 1983.
- [28] - **UN GROUPE SCIENTIFIQUE SUR L'EAU** « Turbidité ; dans fiches synthèse sur l'eau potable et la santé humaine ». Institut national de santé publique, Québec, 2003.
- [29] - **MATTIEU POUZOT** « relations structures et propriétés mécaniques des agrégats et des gels de β -lactoglobuline ». Thèse de doctorat à l'université de Maine, faculté des sciences, Paris 2000.
- [30] - **LABAUNE.,J.P., BARRE,J.,FLOUVAT,B., HERMANN, Ph., HOUIN, G., TROUVIN,J.H. (1991)** Propriétés pharmacologiques des médicaments. Masson.p 273et 274.

- [31]- **A. le HIR** pharmacie galénique bonne pratique de fabrication des médicaments
MASSON III, 9^{ème} édition 2006.
- [32]- **J.M AIACHE, S. AIACHE et R.RENOUX**, Initiation à la connaissance du
médicament MASSON III, 2^{ème} Edition, 1995
- [33] - **AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE
SANTÉ (AFSSAPS)** , Site d'informations sur tous les produits de santé destinés à
l'homme : médicaments, dispositifs médicaux, produits sanguins, cosmétiques ;
répertoire des groupes génériques.
- [34] - **VIDAL**, CD-ROM dictionnaire, version (4.5.4.0) copyright 1999-2007.
- [35] - **PDR**, Physicians Desk Référence, version (7.0.306 a-2006.1.).
- [36] - **NOTICE1** : ADVIL[®] Enfant et nourrissons 20mg/ml suspension buvable en flacon.
- [37] - **NOTICE2** : SAPOFEN[®] Junior analgésique et anti-inflammatoire.
- [38] - **NOTICE3** : ALGIFEN[®] Suspension buvable ibuprofène 200mg/ml.
- [39] - **WWW.ADVIL.CA/francais/children/pediatric.asp**.
- [40] - **SINTUREL, CHRISTOPHE; (FR). BREVET**, (wo/1995/017177) « Liquid
pharmaceutical compositions based on ibuprofen » ,1995.
- [41] - **LEBON, CHRISTOPHE; (FR).GUERIN, EMMANUEL; (FR).SUPLIE,
PASCAL; (FR). BREVET** : (wo 00/59467) organisation mondiale de la propriété
intellectuelle, bureau international.2000
- [42] - **PELTIER , A .P. (1987)** Anti-inflammatoires nonstéroïdiens.la revue du praticiens.
Tome XXX VII n° P2463-2464
- [43] - **LAROUSSE . (1994)**. Dictionnaire encyclopédique n°& . Librairie Larrons.P157, 250
et 365.
- [44]- **LECHAT.P , BISSLICHES.F.,CHARDRAU. P, DECHY.H, JUILLET.Y,
LAGIER. P,MAZZOLA.C, MARNET.A** (1975) Abrégé pharmacologique médicale.2^{ème}
édition. Masson. P 239, 240 et 274.
- [45] - **LAURENT, P.E., PERRIN, L.F.(1986)** Inflammation, physiologie, inflammation
médicale dans le laboratoire. UPSA édit .P4 et 42.
- [46] - **MARCAIS,J.F. (1969)** Contribution à l'étude de l'inflammation expérimentale et la
détection pharmacologique de l'activité anti-inflammatoire. Doct. D'état en pharmacie,
Univer.alger.p1177
- [47]- **BACH.J.F** (1986) immunologie, 3^{ème} édit. Flammarion. p 737I
- [48] - **PAWLOTSKY,P. (1995)** Anti-inflammatoires non stéroïdien. La revue du praticien.
Tome45.p 1049 et1022.

- [49] - **VIDAL 2009** Edition Vidal.
- [50] - **BENOIT, J.M., MISSET dans GIRAUD,J.P., MEYNIEL(1978)** Pharmacologie clinique. Expansion Scientifique Française.p 1049 et 1050
- [51] - **LABAUNE.,J.P., BARRE,J.,FLOUVAT,B., HERMANN, Ph., HOUIN, G., TROUVIN,J.H. (1991)** Propriétés pharmacologiques des médicaments. Masson.p 273et 274.
- [52] - **MARTINDALE:** The complete drug reference © 2007, the pharmaceutical press.
- [53] - **PHARMACOPEE EUROPEENNE.** Manographe 0721 ,2007.
- [54] – **Raymond C Rowe, Paul J Shesky and Marian E Quinn** Handbook of pharmaceutical excipients - 6ème Ed, 2009.
- [55] – **RESSOURCES NATIONALES DE CHEMIES,**
(www.educnet.education.tr/rh.chimie).
- [56] - **ARABS WELL,** U S P 30-NF 25,"The official compendia of standards", (Unite State Pharmacopoeia), 2007.
- [5 7] **J. M AIACHE- J. Ph. DEVISSAGUET. A- M.GUYOT-HERMANN** GALENIGA 2 BIOPHARMACIE 2^{ème} édition.

ANNEXES

ANNEXE I

Matériels utilisés dans l'orientation et la formulation



Image 1 : Rhéomètre rheolab MC1



Image 2 : Granulomètre laser



Image 3 : Microscope optique



Image 4 : Spectromètre UV-visible

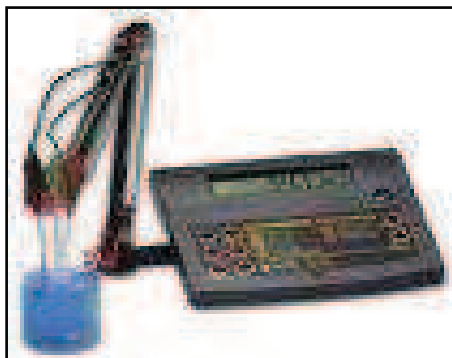


Image 5 : pH-mètre



Image 6 : Densimètre

Matériels utilisés dans la formulation



Image 7 : Plaque chauffante

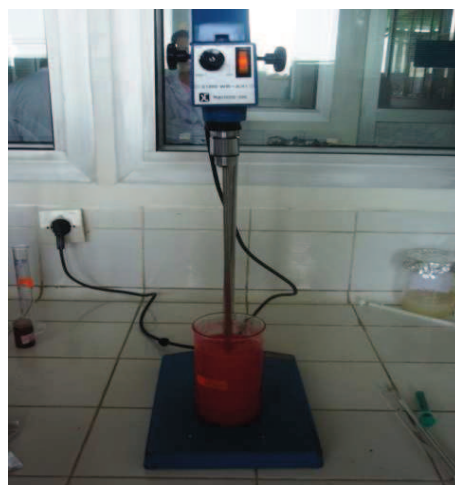


Image 8 : Agitateur à hélice



Image 9 : Système Z2.1



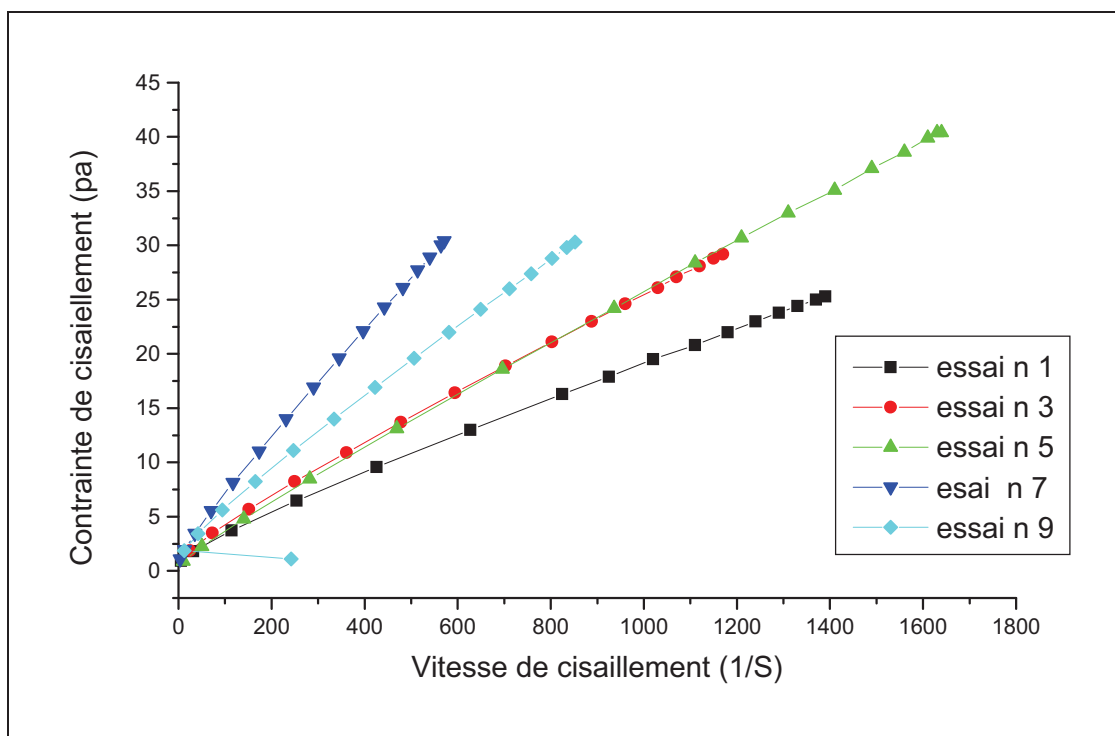
Image 10 : Homogénéisateur



I

Annexe II

Courbes des rhéogrammes d'équilibre des essais



Figures I : Rhéogrammes d'équilibre des essais 1,3, 5,7,9

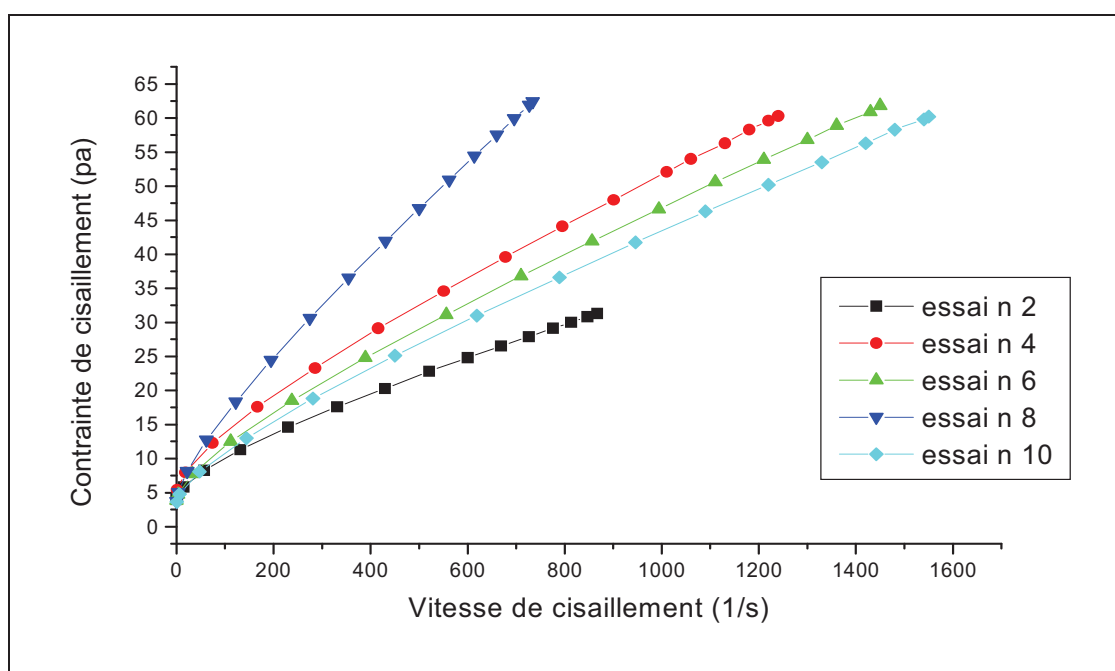


Figure II : Rhéogrammes d'équilibre des essais 2,4,6, 8, 10

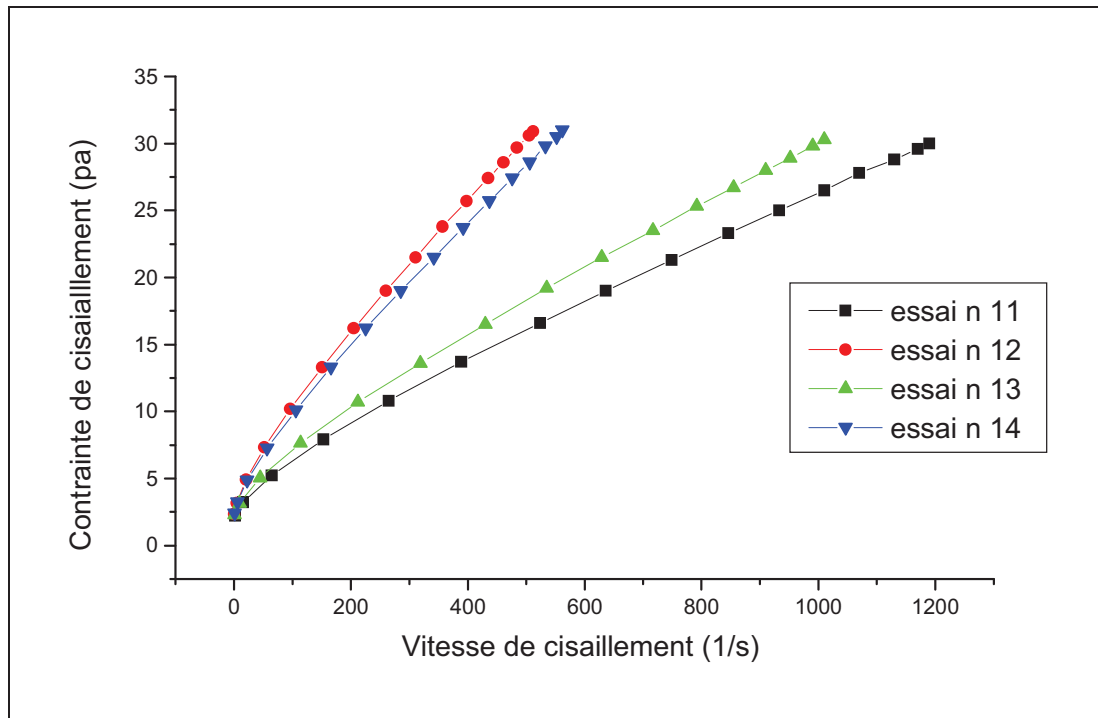


Figure III : Rhéogrammes d'équilibre des essais 11, 12, 13, 14