

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Mémoire du Projet de fin d'étude
2^{ème} Année Master

17/3486



Département : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés pharmaceutiques

Présenté par :

DENNA Zineb
BRAHMIA Oussama

*Etude de l'effet des conditions de stockage sur la
stabilité d'un médicament du système cardiovasculaire*

Mono-Tildiem 300 mg LP

Sous la Direction de :

Dr. A. R. NADJI

Juin 2017

Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant, de nous avoir donné la force pour accomplir ce travail.

Nous adressons nos vifs remerciements à notre promotrice consultant, Dr. A. R. NADJI, de nous avoir dirigé tout au long de ce travail, pour ses explications, ses remarques judicieuses et ses conseils qui nous ont été précieux pour la réalisation de ce travail.

Nous adressons nos chaleureux remerciements aux membres du jury, qui ont consulté notre travail et aussi aux enseignants pour leur aide et orientation durant nos études.

Nos derniers remerciements et ce ne sont pas les moindres, vont à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Zineb & Oussama

Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance...
Tout simplement*

*Je dédie cet humble travail
A ma très chère mère « Fairouz » pour son sacrifice et son
dévouement pour notre bonheur*

*A mon père « Laid » et mes frères « Ayoub, Boubakar, Seif-
Eddine, Atmen, Younes »
Et à toute la famille*

Aussi je dédie ce mémoire :

*A toutes mes amies, mes connaissances et compagnons de
parcours*

A mon futur mari

A tous mes enseignants

Zineb

Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance...
Tout simplement*

Je dédie cet humble travail

*A ma très chère mère « Jlabiba » pour son sacrifice et son
dévouement pour notre bonheur*

*A mon père « Salah » et mes frères « Sofiane, Khaled, Achref »
Et à toute la famille*

Aussi je dédie ce mémoire :

*A tous mes amis « Salah, Khieri, Bilel, Hamdi... »
mes connaissances et compagnons de parcours*

A tous mes enseignants

Oussama



*Table des
matières*

Abréviations	i
Liste des tableaux	ii
Liste des figures	iii
Liste des chromatogrammes	iv
INTRODUCTION GENERALE	1
Chapitre I :	
GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS	
<u>I. Introduction</u>	2
<u>II. Définition du médicament</u>	2
II.1. Définition officielle	2
II.1.1. <u>Médicaments essentiels, génériques</u>	3
II.1.1.1. <u>Médicaments essentiels</u>	3
II.1.1.2. <u>Médicaments génériques</u>	4
II.1.2. <u>Médicaments en nom de marque ou spécialité</u>	4
<u>III. Origines des médicaments</u>	5
III.1. <u>Origine végétale</u>	5
III.2. <u>Origine animale</u>	5
III.3. <u>Origine synthétique</u>	5
III.4. <u>Origine biogénétique</u>	6
<u>IV. Composition des médicaments</u>	6
IV.1. <u>Principe actif</u>	6
IV.1.1. <u>Caractéristiques du principe actif</u>	6
IV.2. <u>Excipients</u>	7
IV.2.1. <u>Propriétés des excipients</u>	7
IV.2.2. <u>Grandes classes d'excipients</u>	8
<u>V. Classification des médicaments</u>	8
V.1. <u>Classification en fonction de l'effet pharmacologique</u>	8
V.2. <u>Classification en fonction de la structure chimique</u>	9
V.3. <u>Classification en fonction de la cible</u>	9
V.4. <u>Classification en fonction du site d'action</u>	10
<u>VI. Formes pharmaceutiques</u>	10
VI.1. <u>Capsules</u>	11
VI.1.1. <u>Définition générale des capsules</u>	11
VI.1.2. <u>Définition des capsules dures ou gélules</u>	11

Chapitre II : LA LIBERATION PROLONGEE DES MEDICAMENTS

<u>I. Introduction</u>	13
<u>II. Libération prolongée ou contrôlée</u>	13
<u>III. Concept de la libération prolongée</u>	14
<u>III.1. Avantages des formes à libération prolongée</u>	16
<u>III.2. Désavantages et limites des formes à libération prolongée</u>	17
<u>IV. Médicament à Libération Prolongée sous étude</u>	17
<u>IV.1. Dénomination du médicament</u>	18
<u>IV.2. Classe pharmaco thérapeutique</u>	20
<u>IV.3. Indications thérapeutiques</u>	20
<u>IV.4. Mécanisme d'action</u>	21
<u>IV.5. Description des effets indésirables</u>	22

Chapitre III : STABILITE DES MEDICAMENTS

<u>I. Introduction</u>	23
<u>II. Définitions de stabilité et de la date limite d'utilisation</u>	23
<u>II.1. Stabilité</u>	23
<u>II.2. Date limite d'utilisation ou date de péremption</u>	24
<u>III. Objet des études de stabilité sur le produit fini</u>	24
<u>IV. Facteurs intervenants dans la stabilité des produits formulés</u>	26
<u>IV.1. Facteurs Extrinsèques</u>	26
<u>IV.1.1. Température</u>	26
<u>IV.1.2. Humidité</u>	26
<u>IV.1.3. Oxygène</u>	27
<u>IV.1.4. Lumière</u>	27
<u>IV.1.5. Autres facteurs</u>	27
<u>IV.2. Facteurs intrinsèques</u>	27
<u>IV.2.1. Système médicamenteux et état physique du milieu</u>	28
<u>IV.2.2. Interactions PA-excipients</u>	28
<u>IV.2.3. Interaction contenu-contenant</u>	28
<u>IV.2.4. pH et stabilité</u>	28
<u>IV.2.5. Chiralité ou épimérisation</u>	28

<i>IV.2.6. Polymorphisme</i>	29
<u>V. Situations induisant l'instabilité des médicaments</u>	29
<u>VI. Type d'études de stabilité</u>	29
<i>VI.1. Etudes de stress</i>	29
<i>VI.2. Etudes en temps accéléré</i>	30
<i>VI.3. Etudes en temps réel</i>	30
<u>VII. Conditions pour lesquelles les études de stabilité sont exigées</u>	31
<i>VII.1. En amont de la commercialisation</i>	31
<i>VII.2. En aval de la commercialisation</i>	31
<i>VII.3. Conditions de stockage</i>	31
PARTIE EXPERIMENTALE	
<u>I. Problématique</u>	33
<u>II. Procédure</u>	33
<u>III. Discussion</u>	33
<i>III.1. Temps de rétention et surfaces des pics</i>	34
<i>III.2. Aires des pics et concentrations relatives</i>	35
<i>III.3. Effet de la température et de l'humidité</i>	36
<i>III.4. Résolution</i>	36
<i>III.5. Facteur de symétrie</i>	36
<i>III.6. Autres grandeurs</i>	36
<u>IV. Conclusion</u>	37
CONCLUSION GENERALE	49
ANNEXES	
<i>Annexe I : Préparation des gélules</i>	50
<i>Annexe II : Rappel sur la technique HPLC</i>	56

ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
DCI :	Dénomination Commune Internationale
ICH :	International Conference of Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
LP :	Libération Prolongée
MP :	Matière Première
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PA :	Principe Actif
PF :	Produit Fini
RSD :	Relatif Standard Deviation
RT :	Retention Time

LISTE DES TABLEAUX

Tableau III.1 :	Conditions d'entreposage des produits finis et fréquences de prélèvements.	25
Tableau III.2 :	Conditions d'étude de stabilité en temps réel dans les quatre zones climatiques selon l'ICH.	30
Tableau III.3 :	Conditions générales de stockage de produits finis.	32
Tableau.1 :	Récapitulatif du temps de rétention et des aires de pics pour le PA et l'impureté.	34
Tableau.2 :	Récapitulatif des aires de pics et des concentrations relatives du PA et de l'impureté.	35
Tableau.3 :	Valeurs des écarts type σ , moyennes μ et écarts type relatifs du PA et de l'impureté.	36

LISTE DES FIGURES

Figure II.1 :	Représentation du profil de libération prolongée	13
Figure II.2 :	Profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée	14
Figure II.3 :	Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination.	15
Figure II.4 :	Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).	16
Figure II.5 :	Structure chimique du Diltiazem.	18
Schéma II.1 :	Mécanisme détaillé de synthèse du Diltiazem.	19

LISTE DES CHROMATOGRAMMES

Standards

Figure 1 :	Chromatogramme du SR1 injecté 1 fois.	38
Figure 2 :	Chromatogramme du SR1 injecté 2 fois.	38
Figure 3 :	Chromatogramme du SR1 injecté 3 fois.	39
Figure 4 :	Chromatogramme du SR1 injecté 4 fois.	39
Figure 5 :	Chromatogramme du SR1 injecté 5 fois.	40
Figure 6 :	Chromatogramme du SR2 injecté 1 fois.	41
Figure 7 :	Chromatogramme du SR2 injecté 2 fois.	41

Lot 1

Figure 8 :	Chromatogramme de l'échantillon 1 aux conditions 25°C – 60%.	42
Figure 9 :	Chromatogramme de l'échantillon 2 aux conditions 25°C – 60%.	42
Figure 10 :	Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 60%.	43
Figure 11 :	Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 60%.	43

Lot 2

Figure 12 :	Chromatogramme de l'échantillon 1 aux conditions 25°C – 60%.	44
Figure 13 :	Chromatogramme de l'échantillon 2 aux conditions 25°C – 60%.	44
Figure 14 :	Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 60%.	45
Figure 15 :	Chromatogramme de l'échantillon 4 aux conditions 25°C – 60%.	45
Figure 16 :	Chromatogramme de l'échantillon 5 aux conditions 30°C – 65%.	46
Figure 17 :	Chromatogramme de l'échantillon 6 aux conditions 30°C – 65%.	46

Lot 3

Figure 18 :	Chromatogramme de l'échantillon 1 aux conditions 25°C – 60%.	47
Figure 19 :	Chromatogramme de l'échantillon 2 aux conditions 25°C – 60%.	47
Figure 20 :	Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 65%.	48
Figure 21 :	Chromatogramme de l'échantillon 4 aux conditions 25°C – 65%.	48



Chapitre I :
Généralités sur
les
médicaments

I. Introduction

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche de la chimie; en passant par les essais cliniques sur les animaux puis l'Homme. Le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau traitement est long et difficile. Il existe plusieurs formes du médicament ; suspensions buvables; suppositoires, comprimés; sachets et gélules. La mission première de tout médicament est de celle de soulager les douleurs.

II. Définition du médicament

Un médicament est une substance ou une composition présentée comme possédant des propriétés curatives, préventives ou administrée en vue d'établir un diagnostic. Un médicament est le plus souvent destiné à guérir, à soulager ou à prévenir des maladies humaines ou animales.¹

II.1. Définition officielle

On entend par médicament, toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire, ne sont pas considérés comme des médicaments. Un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à

¹ M. moulin, A. coquerel. *Pharmacologie*, Masson, 2002.

celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.²

On peut distinguer différents types de médicaments selon leur utilisation, leurs composants, leur mode d'enregistrement réglementaire, etc. :

- Médicaments génériques,
- Médicaments bio-similaires,
- Médicaments orphelins,
- Médicaments biologiques,
- Médicaments à base de plantes.

II.1.1. Médicaments essentiels, génériques

II.1.1.1. Médicaments essentiels

Ce sont des médicaments, dont l'efficacité thérapeutique est prouvée par des essais cliniques contrôlés, qui présentent des garanties suffisantes de sécurité, susceptibles de satisfaire au besoin en matière de prévention et de traitement des maladies les plus répandues.³

Revus et adoptés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce sont des médicaments destinés aux affections les plus couramment rencontrées et qui sont les plus efficaces, les moins dangereux et les plus accessibles à tout point de vue, particulièrement aux populations les plus démunies.

L'OMS, définit le médicament essentiel comme un médicament sûr, fiable et qui répond :

- Aux besoins sanitaires réels et courants.
- A une efficacité thérapeutique significative.
- Est d'une qualité suffisante et d'un niveau acceptable pour son prix.

De cette définition, on déduit que le médicament essentiel possède un rapport coût/bénéfice minimisé et un rapport bénéfice/risque optimisé.

² Code de la santé publique. Article L. 5111-1 Modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 -art. 3 publié au JORF 27 février 2007.

³ Ministère de la Santé. Document cadre de politique pharmaceutique nationale. Ouagadougou, p17, 1996.

II.1.1.2. Médicaments génériques

C'est une copie du médicament original dont la production et la consommation sont rendues possibles par la chute du ou des brevets couvrant le médicament. Il est la copie rigoureuse d'un médicament existant sur le marché depuis plus de 10 ans, en ce qui concerne son dosage, sa forme galénique, son utilisation et ses indications.

➤ **Différents types de génériques**

- **Strictement identique au princeps** : copie conforme du princeps produite par le même laboratoire pharmaceutique sur la même chaîne de fabrication que le princeps.
- **Copie conforme** : les excipients et la forme galénique sont semblables au princeps mais la spécialité générique est fabriquée par un laboratoire différent.
- **Médicaments essentiellement similaires** : les excipients diffèrent de ceux du princeps. Parmi les excipients certains sont considérés comme pouvant présenter des effets secondaires notoires.
- **Médicaments apparentés aux essentiellement similaires** : la forme galénique orale et les excipients diffèrent de ceux du princeps.

II.1.2. Médicaments en nom de marque ou spécialité

Ils possèdent le même nom chimique servant à désigner la molécule qu'on appelle «Dénomination Commune Internationale» ou DCI et donc normalement, présentent la même efficacité thérapeutique. Le nom de marque est choisi par le fabricant ou le distributeur et est caractérisé par la firme concernée.⁴

³ Ministère de la Santé. Document cadre de politique pharmaceutique nationale. Ouagadougou, p17, 1996.

⁴ file:///C:/Users/zineb/Downloads/Documents/M08501.pdf

III. Origines des médicaments

Les médicaments peuvent être obtenus à partir de sources très diverses :

III.1. Origine végétale

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité aux recherches, en quête des principes actifs de façon systématique, dans des extraits végétaux.

Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : ex : quinine, émétine, morphine, etc.
- Les gommes : ex : gomme pour suspension (arabique, adragante).
- Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leur structure chimique.

III.2. Origine animale

On y distingue ces produits :

- Extrait du sang humain. Ex : fibrinogène.
- Hormones polypeptidiques extractives ex : l'insuline.
- Enzymes ex : trypsine.
- Aliments et substituts nutritifs thérapeutiques.

III.3. Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

- Synthèse totale ;
- Héli-synthèse ex certaines pénicillines : dans ce cas une chaîne latérale est greffée sur une structure de base fournie par un organisme vivant, cette adjonction confère à la molécule des propriétés nouvelles, comme une résistance à la pénicillinase.

III.4. Origine biogénétique

Les méthodes de génie génétique, sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments. Elles permettent de faire fabriquer par des cellules vivantes, des substances naturelles polypeptidiques présentant, toute la caractéristique de leur modèle humain.⁵

IV. Composition des médicaments

IV.1. Principe actif

Substance active connue pour prévenir ou guérir une maladie.

- ✓ Le principe actif est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.
- ✓ Le principe actif est désigné par sa dénomination commune internationale (DCI): c'est le nom utilisé dans tous les pays du monde. C'est souvent son nom scientifique.⁶

IV.1.1. Caractéristiques du principe actif

1. Caractères organoleptiques : Aspect, forme, couleur, odeur et goût.

Les caractères organoleptiques déterminent l'acceptabilité de la substance et le choix de la forme galénique, soit par exemple un principe actif (PA) amer : formulation en sirop ou gélule.

2. Caractères physico-chimiques

- a. Pureté :** En pré formulation, le PA est contrôlé du point de vue impuretés. Certaines impuretés peuvent être considérées comme étant potentiellement toxiques.
- b. Structure cristalline :** Le PA à l'état solide, se présente sous forme organisée c'est-à-dire un état cristallin ou sous forme non organisée et donc dans un état amorphe.

⁵ M. Moumni ; S. Bousaad. Mémoire d'ingénieur. Médicament générique Paralgan®, comprimés 500g. Université de Guelma, 2006.

⁶ M. Harichen. *Cours de galénique*, 2017.

Le PA présente des propriétés pharmacologiques, une stabilité chimique et des comportements technologiques différents selon l'état physique. La forme amorphe est plus soluble que les cristaux, mais elle est toujours instable.

c. Solubilité : ce caractère dépend :

- Des caractéristiques du soluté, sa nature chimique, sa granulométrie et son état physique.
- Du solvant.
- Du pH et de la température.

d. dissolution

e. Densité relative : elle influe aussi sur la stabilité et l'homogénéité du mélange, les particules les plus lourdes tendent à descendre au fond des récipients alors que les plus légères tendent à remonter à la surface.

f. Point de fusion : Important à connaître, car il détermine la stabilité des molécules à la température lors du séchage ou de la stérilisation.

g. Porosité : elle correspond au rapport entre le volume des vides et le volume total d'une substance.

h. Etude de stabilité : La stabilité, est le temps pendant lequel la substance médicamenteuse ou le médicament conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif.⁶

IV.2. Excipients

Les excipients, sont des substances ou des mélanges de substances, qui facilitent la mise en forme et/ou l'emploi du médicament.

IV.2.1. Propriétés des excipients

Les excipients, sont des substances réputées inertes, qui ont une innocuité parfaite, ou presque (la gamme de dose administrable d'un excipient est très large et le plus souvent ne doit pas déboucher sur une quelconque toxicité) ; ils stabilisent le PA (conservation) ; le

⁶ M. Harichen. *Cours de galénique*. Université de Guelma, 2017.

solubilisent (par ex. substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion) ; permettent une dissolution correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif) ; lui donnent une forme (comprimés, gélule, suppositoire, gel, etc.) en rapport avec le mode d'administration ; favorisent son administration (goût marqué du PA). Permettent son ciblage et améliorent sa demi-vie.

IV.2.2. Grandes classes d'excipients

- ✓ Diluants,
- ✓ Liants,
- ✓ Délitants,
- ✓ Lubrifiants et agents d'écoulement,
- ✓ Autres (mouillants, solvants...).⁷

V. Classification des médicaments

La manière dont les médicaments répertoriés ou regroupés, peut prêter à confusion d'un traité à l'autre, le critère retenu peut effectivement différer.⁸

V.1. Classification en fonction de l'effet pharmacologique

Les médicaments sont souvent regroupés en fonction de l'effet biologique qu'ils exercent, et c'est ainsi qu'on parle par exemple d'analgésiques, d'antipsychotiques, d'antihypertenseurs, d'antiasthmatique, d'antibiotiques, etc.

Ce système est fort utile dès l'instant où l'on désire connaître l'éventail complet des médicaments dont on dispose, pour traiter une maladie particulière. On se doit cependant d'insister, sur le fait qu'un tel regroupement associe un grand nombre de médicaments souvent très diversifiés. Ceci est dû au fait qu'il y a bien souvent plus d'une manière de traiter un problème comme la douleur ou une maladie cardiaque. De nombreux mécanismes biologiques s'offrent en guise de viables aux pharmaco-chimistes, en quête de résoudre ces problèmes, de sorte que croire que tous les antalgiques se ressemblent ou appartiennent à une même famille n'est pas réaliste.

⁷ R. Denine. Cours de *pharmacie galénique*. OPU, 2013.

⁸ Graham L. Patrick. *Chimie pharmaceutique*. De Boeck, 2002.

Un autre argument, est que bon nombre de médicaments ne correspondent pas uniquement à la catégorie dans laquelle on voudrait les placer a priori, car ceux-ci permettent de traiter plusieurs affections différentes. Un sédatif, par exemple, peut parfois aussi servir d'anticonvulsivant. Classer de tels médicaments dans une catégorie particulière tout en ignorant les autres champs d'action possibles, serait une faute.

Les substances antibactériennes, constituent un bel exemple de médicaments divers qui été regroupés sur la seule base du critère de leur activité pharmacologique.

V.2. Classification en fonction de la structure chimique

Il est également possible de regrouper les médicaments qui possèdent un squelette chimique parental similaire. Ceci est vrai pour les nombreux médicaments comme, par exemple les pénicillines, les barbituriques, les opioïdes ; les stéroïdes, les catécholamines, etc.

Dans certains cas (par ex., avec les pénicillines), une telle classification s'avère vraiment utile puisque l'activité biologique (ici, une activité antibiotique) est la même : il y a par contre un risque de confusion, puisqu'on serait tenté de croire que tous les composés dérivant d'un même squelette chimique parental, exercent un même type d'action biologique. Les barbituriques, par exemple, sont très ressemblants du point de vue chimique et cependant ils sont prescrits pour des indications parfois totalement différentes. Il en va de même avec les stéroïdes.

Il est également important d'avoir à l'esprit que la plupart des médicaments peuvent agir en divers endroits de l'organisme et y exercer plusieurs effets pharmacologiques différents.

Les opiacés constituent un bel exemple de médicaments, dont la structure chimique est comparable.

V.3. Classification en fonction de la cible

Il s'agit ici de composés qui sont classés selon le type de système qui constitue leur cible dans l'organisme et ce, habituellement par l'entremise d'un messenger chimique. On distingue ainsi des antihistaminiques, des cholinergiques, etc.

Cette classification-ci est un peu plus spécifique que la première puisqu'elle précise le système avec lequel le médicament est appelé à interagir. Mais le mécanisme de fonctionnement du système visé comporte lui aussi plusieurs étapes, de sorte que la même remarque que précédemment peut être formulée : dans le cas, par exemple, des antihistaminiques, on ne doit pas s'attendre à retrouver des composés apparentés puisque la façon dont l'histamine est synthétisée, et libérée, interagit avec son récepteur et est finalement soustraite de celui-ci, offre des possibilités multiples d'interagir à tous ces niveaux.

V.4. Classification en fonction du site d'action

Il s'agit cette fois de composés qui sont classés selon le type d'enzyme ou de récepteur avec qui ils interagissent. Les antis cholinestérases, par exemple, représentent un groupe de médicaments qui exercent leurs effets, en inhibant une enzyme appelée acétylcholinestérase.

Cette classification-ci des médicaments est, cette fois, beaucoup plus spécifique, étant donné que la cible précise sur laquelle lesdits médicaments agissent est à présent identifiée.

Dans un tel système de classification, on peut espérer retrouver des points communs entre les diverses molécules concernées, puisqu'un même mécanisme d'action semble acceptable, encore que cette hypothèse souffre parfois de certaines exceptions.

On risque cependant, de ne plus voir la forêt quand on s'intéresse à certains arbres particuliers, bref de mal comprendre l'utilité de médicaments qui mettent hors circuit telle enzyme particulière ou tel site d'un récepteur. Ainsi, par exemple, il n'est pas évident de comprendre intuitivement pourquoi une substance anticholinergique arrive à paralyser les muscles et en quoi cet effet pourrait présenter une quelconque utilité.

VI. Formes pharmaceutiques

Une forme pharmaceutique, désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament ; l'usage du terme «forme posologique» n'est pas recommandé, car c'est un calque de l'anglais *dosage form*. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé

chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.⁶

VI.1. Capsules

VI.1.1. Définition générale des capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées par une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale.

L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. D'autres excipients tels que des agents tensioactifs, des opacifiants, des conservateurs antimicrobiens, des édulcorants, des matières colorantes autorisées par l'autorité compétente et des aromatisants, peuvent également être ajoutés. Les capsules peuvent porter des indications imprimées.

Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Il est constitué d'une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients tels que: solvants, diluants, lubrifiants et désagrégeant. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs: il en résulte la libération du contenu.⁹

VI.1.2. Définition des capsules dures ou gélules

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe dure préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Ces deux demi-cupules s'emboîtent exactement l'une dans l'autre.

La gélule peut contenir:

- ✓ un mélange pulvérulent
- ✓ des grains

⁶ M. Harichen. *Cours de galénique*. Université de Guelma, 2017.

⁹<https://sf4b0c292a460b48b.jimcontent.com/download/version/1303726646/module/5088233664/name/les-COMRIMES.pdf>

- ✓ des pellets
- ✓ des petits comprimés
- ✓ un liquide huileux



*Chapitre II :
La libération
prolongée des
médicaments*

I. Introduction

En médecine humaine, la recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée des médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré.

II. Libération prolongée ou contrôlée

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.¹

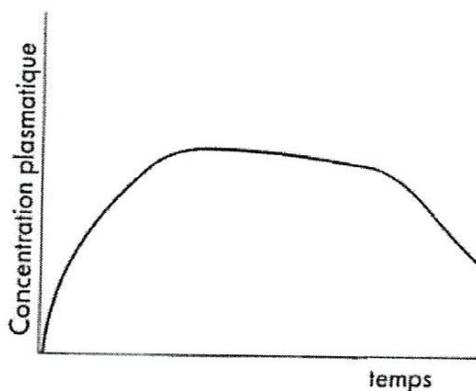


Figure II.1 : Représentation du profil de libération prolongée.

¹ <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00001356/01/boudendouna.pdf>.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption.
- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée.

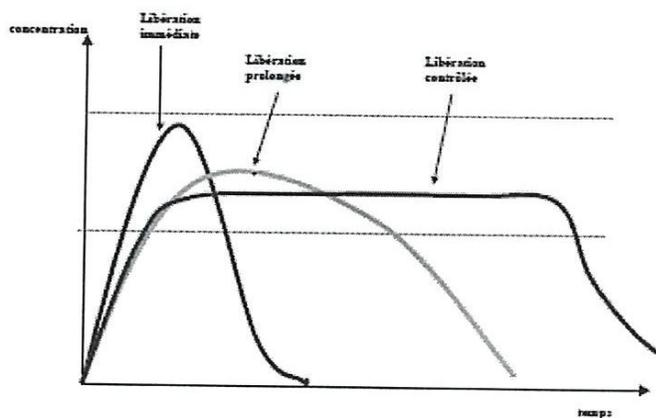


Figure II.2. Profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée.

III. Concept de la libération prolongée

Les formes galéniques orales, peuvent être divisées en deux catégories principales formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée.²

En contrôlant la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues seront directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique.

² <http://www.univ-setif.dz/MMAGISTER/images/facultes/TEC/2011/KHABER%20AZI%20MOUNA.pdf>

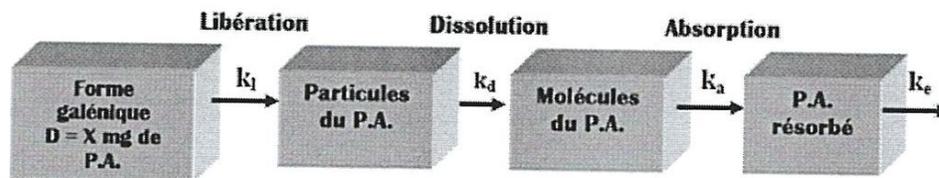


Figure II.3 : Représentation schématique de la cinétique de libération d'un P.A incorporé dans une forme pharmaceutique – k_l : constante de libération ; k_d : constante de dissolution ; k_a : constante de vitesse d'absorption ; k_e : constante d'élimination.

D'un point de vue pharmacocinétique, avec une formulation conventionnelle, la molécule est libérée immédiatement. Dans ce cas, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement (Figure II.2). Des formes à libération immédiate doivent être capables de libérer le ou les P.A dans le tractus GI, sans délai ni prolongation de sa dissolution ou de son absorption. En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% du PA.

Un système à libération immédiate implique un $k_l > k_a, k_e$ (Figure II.3). Dans ce cas, c'est l'absorption du principe actif à travers la membrane biologique qui constitue l'étape limitante et non pas sa libération à partir de la forme pharmaceutique.

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée.

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non respect de la posologie. Le seul moyen d'éliminer les pics et les creux des concentrations plasmatiques d'une thérapie conventionnelle, était une perfusion intraveineuse permanente, méthode lourde et onéreuse.³

³ Dash A.K.; Cudworth II G.C. *Therapeutic applications of implantable drug delivery systems*. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40: 1-12, 1998.

Par contre, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration.⁴

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (Figure II.4).⁵

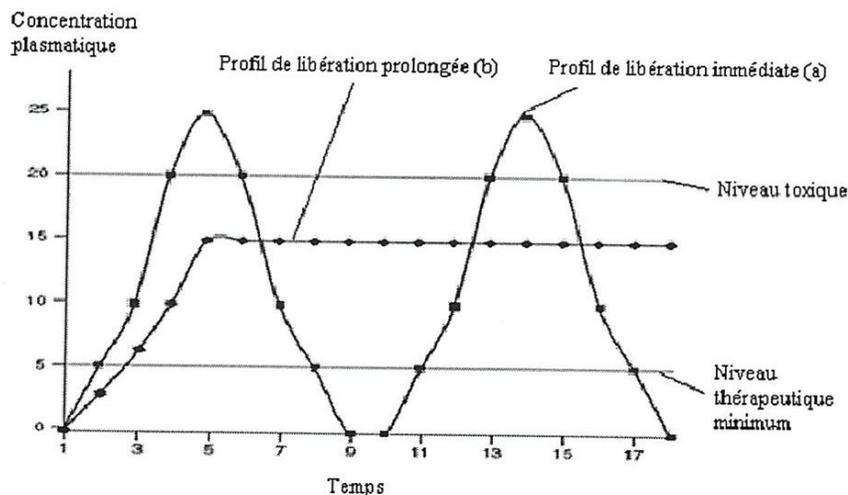


Figure II.4 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Dans ce cas $k_l < k_a$ (Figure 3), c'est la libération du principe actif qui devient alors l'étape limitante.⁶

III.1. Avantages des formes à libération prolongée

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate

⁴ M. Danckwerts; A. Fassih. *Implantable controlled release drug delivery systems: a review*. Drug Development and Industrial Pharmacy 17: 1465-1502, 1991.

⁵ J. Pommay; H. Bouvrais. *Formulation, administration et libération des antidouleurs*. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. 63-73, 2006.

⁶ S. Venkatraman; N. Davar; A. Chester; L. Kleiner L. In : An overview of Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, 2000.

- diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie, ex. Suppression d'éventuelle prise nocturne ;
- réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées ;
- effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate ;
- diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires
- meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

III.2. Désavantages et limites des formes à libération prolongée

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que :

- la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication.
- le risque de surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication (par exemple, systèmes réservoirs).
- les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de PA.
- la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA.

IV. Médicament à Libération Prolongée sous étude

MONO-TILDIEM® 300 LP

Le Diltiazem est un dérivé de la benzothiazépine avec une action vasodilatante due à son antagonisme des actions de l'ion calcium sur les fonctions membranaires. C'est un agent bloquant le canal de calcium de benzothiazépine, il inhibe l'afflux transmembranaire d'ions calcium extracellulaire en cellules du muscle lisse myocardique et vasculaire, provoquant une dilatation des artères coronaires et systémiques et une diminution de la contractilité myocardique. En raison de son activité vasodilatatrice. Il a été montré que cet agent,

améliore la microcirculation dans certaines tumeurs, améliorant ainsi potentiellement la délivrance d'agents antinéoplasiques aux cellules tumorales. (NCI04).⁷

Ce médicament se présente sous forme de gélules à libération prolongée à 300 mg (rose et blanc), il appartient à une classe de médicaments appelée les inhibiteurs calciques. Ce médicament permet une diminution du travail du cœur et une dilatation des vaisseaux sanguins. Il augmente le débit du sang dans les artères coronaires et améliore ainsi l'apport d'oxygène au cœur.⁸

IV.1. Dénomination du médicament

- **Substance active**

Une gélule à libération prolongée, contient 300 mg de chlorhydrate de diltiazem.⁹

Le Diltiazem est un dérivé de benzothiazépine avec une action vasodilatante due à son antagonisme des actions de l'ion calcium sur les fonctions membranaires. C'est un agent bloquant le canal de calcium de benzothiazépine. Il inhibe l'afflux transmembranaire d'ions calcium extracellulaire en cellules du muscle lisse myocardique et vasculaire, provoquant une dilatation des artères coronaires et systémiques et une diminution de la contractilité myocardique. En raison de son activité vasodilatatrice, il a été montré que cet agent améliore la microcirculation dans certaines tumeurs, améliorant ainsi potentiellement la délivrance d'agents antinéoplasiques aux cellules tumorales (NCI04).¹⁰

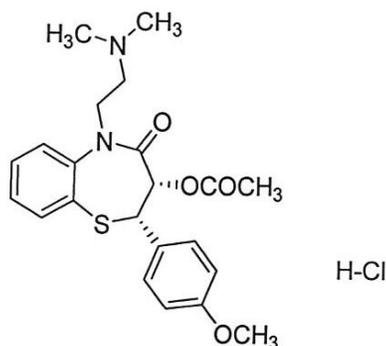


Figure II.5 : Structure chimique du Diltiazem.

⁷ Dictionnaire pharmaceutique pharmacologie et chimie des médicaments Yves Landry, Yveline Rival Editions TEC&DOC 2007

⁸ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63367821&typedoc=N>

⁹ <http://www.doctissimo.fr/medicament-MONO-TILDIEM-LP/4900657.htm>

¹⁰ Dictionnaire pharmaceutique pharmacologie et chimie des médicaments Yves Landry, Yveline Rival Editions TEC&DOC 2007

• **Caractéristiques physico-chimiques de Diltiazem¹¹**

Nom chimique	Diltiazem hydrochloride
Forme molaire	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ S
Masse molaire	450,978 g/mol

• **Schéma de synthèse**

Le mécanisme détaillé, proposé pour la formation du Mono-tildiem est représenté dans le schéma ci-dessous :

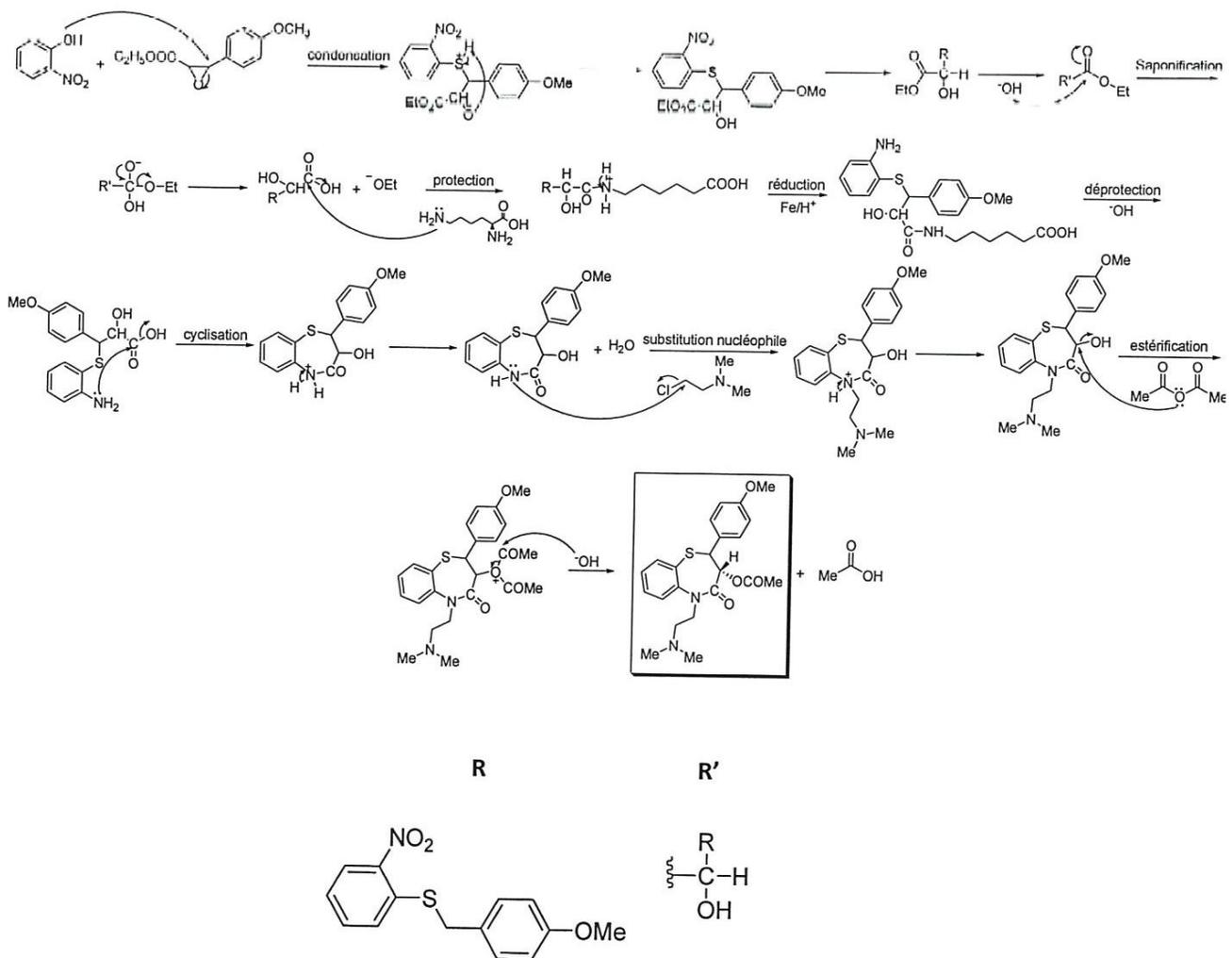


Schéma II.1 : Mécanisme détaillé de synthèse du Diltiazem.

¹¹ Y. Landry ; Y. Rival. *Dictionnaire pharmaceutique pharmacologie et chimie des médicaments*. TEC&DOC, 2007.

- **Excipients**
 - Cellulose microcristalline (AVICEL PH 101),
 - Carmellose sodique,
 - Copolymères d'esters acryliques et méthacryliques (EUDRAGIT RS 100),
 - Ethylcellulose,
 - Monoglycéridesdiacétylés,
 - Stéarate de magnésium.

- **Composition de l'enveloppe de la gélule**
 - Gélatine,
 - dioxyde de titane,
 - oxyde de fer rouge.

IV.2. Classe pharmaco thérapeutique

Le mono-tildiem, appartient à une classe de médicaments appelée les inhibiteurs calciques. Ce médicament permet une diminution du travail du cœur et une dilatation des vaisseaux sanguins. Il augmente le débit du sang dans les artères coronaires et améliore ainsi l'apport d'oxygène au cœur.¹²

IV.3. Indications thérapeutiques

Ce médicament est utilisé pour :

- Traiter une tension artérielle élevée.
- Prévenir les crises d'angine de poitrine (angor stable). L'angine de poitrine est responsable de l'apparition d'une douleur localisée dans la poitrine qui peut irradier vers l'épaule gauche et la mâchoire. Elle est provoquée par une diminution de l'apport en sang et en oxygène au niveau du cœur.

Ce médicament est réservé à l'adulte. Il est déconseillé de l'utiliser chez l'enfant.¹³

¹²<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0254788.htm>

¹³<https://medicament.ooreka.fr/medicament/voir/14418/mono-tildiem-lp-300mg-gelule-gb>

IV.4. Mécanisme d'action

A. Au niveau cellulaire

Les inhibiteurs calciques diminuent l'entrée du calcium au cours du plateau du potentiel d'action, succédant normalement à l'excitation d'une cellule contractile et bloquent ainsi l'action de l'ATPase des myofibrilles. Cet effet est lié à une inhibition sélective de la fréquence d'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage cellulaire.¹⁴

L'inhibition de l'entrée du calcium provoque bien sûr une réduction du relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, entraînant donc au niveau des cellules musculaires myocardiques, une diminution de la force contractile et de la consommation d'oxygène au niveau du myocarde. De même, au niveau des cellules musculaires lisses des artérioles, il existe une diminution de l'activité des protéines contractiles aboutissant donc à un effet vaso-dilatateur.

De plus, certains antagonistes du calcium ont des effets inotropes négatifs et chronotropes négatifs car ces inhibiteurs calciques ralentissent la conduction de l'influx cardiaque et permettent donc d'obtenir une action anti-arythmique.

B. Au niveau de l'organisme

L'effet principal des antagonistes du calcium, est l'abaissement des résistances artériolaires, provoquant une diminution de la charge du travail systolique du cœur et donc une baisse de la consommation d'oxygène du myocarde. Cet effet inotrope négatif, entraîne rarement une baisse de la performance cardiaque au repos ou à l'effort, chez les sujets ayant une fonction ventriculaire normale, du fait d'un équilibre entre la diminution de la force contractile et celle de la post-charge.¹⁵

Par contre, il existe un effet inotrope négatif qui s'exprime parfois lorsque la fraction d'éjection du ventricule gauche est déjà atteinte, et l'abaissement de la charge de travail systolique rend donc les inhibiteurs calciques contre-indiqués dans l'insuffisance cardiaque.

¹² https://www.vidal.fr/Medicament/mono_tildiem_lp-11166_prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

¹⁴ www.ndrugs.com/?s=monotildiem&t=actions

¹⁵ <http://www.besancon-cardio.org/cours/66-inhibiteurs-calciques.php>

IV.5. Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, MONO-TILDIEM L.P. 300 mg, gélule à libération prolongée peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.¹⁶

En général, la fréquence des effets indésirables est classée comme suit:

- Très fréquents (plus de 1 personne sur 10) : gonflement des membres inférieurs (chevilles)...etc.
- Fréquents (plus de 1 personne sur 100 et moins de 1 personne sur 10) : bouffées de chaleur ou sensation de chaleur inhabituelle, maux de tête, vertiges, malaise, fatigue, constipation, brûlures d'estomac, nausées, difficultés pour digérer...etc.
- Peu fréquents (plus de 1 personne sur 1000 et moins de 1 personne sur 100) : nervosité, insomnie, vomissements, diarrhée, baisse importante de la tension artérielle lors du passage à la position debout parfois responsable de vertiges ou de malaise...etc.
- Rares (plus d'une personne sur 10.000 et moins de 1 personne sur 1.000) : urticaire, sécheresse de la bouche...etc.
- Très rares (moins de 1 personne sur 10.000) : défaillance du fonctionnement du cœur (insuffisance cardiaque), inflammation des petits vaisseaux sanguins (vascularité), gonflement des gencives...etc.

¹⁶D. Vital Durand ; C. Le Jeune. *Guide pratique des médicaments*. Maloine, 2007.



*Chapitre III :
Stabilité des
médicaments*

I. Introduction

Comme toute entité complexe, un produit pharmaceutique est susceptible d'évoluer d'un point de vue chimique, par formation d'impureté(s) de dégradation et/ou d'interaction avec les excipients (ou avec certaines impuretés contenues dans les excipients) en fonction de la température et de l'humidité relative du milieu ambiant.

Ceci peut se traduire par la formation d'impuretés pouvant éventuellement présenter une certaine toxicité ou par une diminution de la teneur en principe actif dans le produit pharmaceutique.

Avec les aspects liés aux caractéristiques microbiologiques, les considérations précédentes constituent la justification fondamentale quant à la nécessité de réaliser des études de stabilité tant du principe actif que du produit fini lui-même.

II. Définitions de la stabilité et de la date limite d'utilisation

II.1. Stabilité

La stabilité d'un médicament peut être définie, comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et bio pharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité.¹

Les propriétés chimiques d'un médicament, sont le paramètre le plus important dans le contrôle de sa stabilité car les plus faciles à quantifier. On vérifie que :

- Le pourcentage en principe actif est supérieur à 95% du taux déclaré.
- Dans cette limite de baisse, les produits de dégradation ne sont pas toxiques.

Les propriétés physiques concernent :

- L'absence de signes organoleptiques d'altération : couleur, odeur, goût, limpidité,
- Le maintien des propriétés mécaniques du médicament : dureté, friabilité, sédimentation, viscosité...,
- l'intégrité du conditionnement.

¹ R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

Les propriétés microbiologiques d'un médicament concernent la maintenance de la stérilité des produits obligatoirement stériles (ex : préparations injectables) et la maintenance du taux de micro-organismes en dessous de la limite de propreté pour les produits non obligatoirement stériles.

Les propriétés biopharmaceutiques concernent la mise à disposition de l'organisme du principe actif à partir d'un médicament. Ces propriétés relèvent directement de l'efficacité du médicament.

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

II.2. Date limite d'utilisation ou date de péremption

C'est la date jusqu'à laquelle le médicament est censé rester conforme aux spécifications s'il est conservé correctement. Cette date doit figurer en clair sur les conditionnements primaire et secondaire. Elle est précédée des mentions : «à utiliser avant...» ou «date limite d'utilisation...». «date de péremption...»

III. Objet des études de stabilité sur le produit fini

Les essais de stabilité fournissent des données probantes sur la façon dont la qualité d'un produit varie en fonction du temps et sous l'effet de divers facteurs environnementaux (la température et l'humidité), tout en permettant d'établir les conditions et la durée d'entreposage.

Les études de stabilité doivent être menées sur toutes les dimensions et types de conditionnement prévus pour la mise sur le marché du produit.

Elles sont réalisées dans des étuves thermostatées, sous humidité contrôlée et dans des conditions définies selon la norme ICH. (International Conference of Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

Tableau III.1: Conditions d'entreposage des produits finis et fréquences de prélèvements.

Etude	Conditions d'entreposage	Fréquence de prélèvements (cas général)
Longue durée	25°C / 60% HR	T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24 et T36 mois
Conditions intermédiaires	30°C / 65% HR	T0, T3, T6, T9 et T12 mois
Conditions accélérées	40°C / 75% HR	T0, T3 et T6 mois

Les **conditions de longue durée** permettent de définir la date de péremption du produit, intervalle de temps où le produit reste conforme à ses spécifications.

La **dégradation accélérée** est une étude conçue pour augmenter la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'une substance active, tout en restant compatible avec les mécanismes mis en jeu lors de la conservation normale.

Lorsqu'un changement significatif survient au cours des 6 mois de l'étude accélérée, une étude complémentaire dans des **conditions intermédiaires** doit être mise en place. Il est admis qu'une étude de vieillissement accéléré sur 6 mois est représentative d'une étude dans des conditions normales de 24 mois.

Les études de stabilité sur les produits finis ont pour objet de :

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

IV. Facteurs intervenants dans la stabilité des produits formulés

IV.1. Facteurs Extrinsèques

La réactivité des constituants d'un médicament est sous l'influence des facteurs externes qui suivent:²

- Température ;
- Humidité : Interactions PA ;
- Oxygène : Interactions contenant ;
- Lumière, pH ;
- Autres facteurs Chiralité.

IV.1.1. Température

C'est le facteur de dégradation potentiel le plus actif et le plus permanent.

La chaleur peut :

- entrainer des modifications de l'état physique (Dureté, viscosité, fusion des suppositoires, inversion de phase des émulsions....) ;
- Catalyser les réactions chimiques ;
- entrainer le développement des micro-organismes.

Le froid peut :

- Augmenter la viscosité ;
- Provoquer une sursaturation (précipitation du PA, croissance des cristaux des suspensions).

IV.1.2. Humidité

Elle peut agir par :

- Hydrolyse: pénicillines
- Modification des caractères physiques : dureté, friabilité...
- Hydratation : en atmosphère ambiante humide, certains composés s'hydratent par reprise d'eau (glycérine).

² http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique19-stabilite_mdcts.pdf

- Effervescence lente.
- Développement de micro-organismes (bactéries et moisissures).
Humidité relative faible :
- Perte en eau pour les formes liquides en conditionnement plastiques semi-perméable.
- Efflorescence (transformation des sels qui perdent leur eau de cristallisation en devenant pulvérulents).

IV.1.3. Oxygène

L'oxygène, intervient dans l'oxydation préférentielle de certains groupements (hydroxyles, hétérocycles aromatiques, groupement diène des corps gras insaturés...) et des vitamines.

IV.1.4. Lumière

La lumière peut provoquer :

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode) ;
- Photo oxydation (réactions d'oxydo-réduction, réarrangement des cycles, ou dépolymérisation) ;
- Formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation.

IV.1.5. Autres facteurs

- Contamination microbienne pendant la fabrication ;
- Manipulations brutales :
 - Autoclavage,
 - Broyage,
 - Compression importante,
- Choc et vibrations lors du transport.

IV.2. Facteurs Intrinsèques

Il peut s'agir de :

- Système médicamenteux ;
- Interactions PA-Excipients ;

- Interactions contenant-contenu ;
- pH ;
- Chiralité ;
- Polymorphisme.

IV.2.1. Système médicamenteux et état physique du milieu

Les systèmes médicamenteux à entropie élevée sont moins stables. (émulsions, suspensions), par contre les formes sèches sont le plus souvent stables par rapport aux formes liquides.

IV.2.2. Interactions PA-excipients

Elles peuvent être de deux sortes :

- Interactions sans réactions chimiques directes avec les excipients mais qui peuvent être favorisées par ceux-ci. Il s'agit essentiellement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation du PA.
- Interactions correspondant à des réactions chimiques covalentes entre PA-excipients prévisibles par rapport à la structure chimique du PA.

IV.2.3. Interaction contenu-contenant

- Adsorption du PA,
- Absorption ;
- Perméation (pénétration d'un perméat (liquide, gaz ou vapeur) à travers un solide).
- Migration des composés de bas poids moléculaire du contenant vers le contenu

IV.2.4. pH et stabilité

Les réactions d'hydrolyses sont très souvent dépendantes du pH. Il est important de toujours chercher le pH qui confère une stabilité optimale.

IV.2.5. Chiralité ou épimérisation

Elle est due à la présence dans sa structure d'au moins un carbone asymétrique (énantiomères). la chiralité peut entraîner une conversion d'un énantiomère à un autre suite

à l'interaction de la molécule avec l'un des composants de la forme (solvant, impuretés du PA), lors de la fabrication (température, force de compression...).

Sur le plan pharmacologique, on peut avoir une diminution de l'activité pharmacologique.

IV.2.6. Polymorphisme

Il s'agit là de modification des propriétés physicochimiques (solubilité, point de fusion,...), facteurs qui influencent la qualité et la stabilité d'un produit formulé.

V. Situations induisant l'instabilité des médicaments

Un médicament devient instable dans les cas suivants.³

- Perte en PA > 5% ;
- Produits de dégradation > limites spécifiées ;
- Changement des caractères organoleptiques ;
- Changement du pH ;
- Test de dissolution non conforme ;
- Altération de la qualité microbiologique.

VI. Type d'études de stabilité

Il existe plusieurs types d'études de la stabilité :⁴

VI.1. Etudes de stress

- Réalisées en phase de développement sur le PA seul et sur les formules provisoires.
- Elles sont dites «drastiques» ou «études de dégradation forcée».

✓ Conditions

- Température : (50°, 60,70°...)
- Humidité relative: > 75%
- Milieu oxydant (H₂O₂, air atmosphérique, O₂)
- Lumière: rayonnement UV et visible en absence ou en présence d'air ou d'oxygène.

³ http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique19-stabilite_mdcts.pdf

⁴ <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926935/document>

- pH: soit en milieu acide (HCl 0,1N), soit en milieu basique (NaOH 0,1N) à chaud ou à froid.

VI.2. Etudes en temps accéléré

Ce sont des études durant lesquelles le produit subit des conditions «difficiles» par rapport aux conditions habituelles de stockage. Ces conditions permettent :

- D'accélérer la vitesse de dégradation chimique ou de changements physiques d'un produit;
- De réduire la durée des études de stabilité, permettant un gain de temps et d'argent;

Ces études accélérées sont exigées par la réglementation, mais doivent être complétées par un troisième type d'études (en temps réel) pour confirmer la stabilité du produit.

VI.3. Etudes en temps réel

Ces études sont réalisées dans des conditions climatiques identiques aux conditions climatiques du pays de commercialisation, dans le but de confirmer la durée de validité prédite ou la prolonger.

La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH), créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis en vue de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments ; divise le monde, en 04 zones climatiques :

Tableau III.2 : Conditions d'étude de stabilité en temps réel dans les quatre zones climatiques selon l'ICH.

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

L'Algérie, appartient à la zone II, de climat méditerranéen. De ce fait, les études en temps réel s'y déroulent sous des conditions climatiques de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ $60\% \pm 5\%$ pendant une période minimale de 12 mois, renouvelable.⁵

VII. Conditions pour lesquelles les études de stabilité sont exigées

VII.1. En amont de la commercialisation

Lors de la mise au point d'un nouveau médicament (innovant ou générique).

VII.2. En aval de la commercialisation

- Changement de site de fabrication ;
- Changements notables dans la formule ou le procédé de fabrication ;
- Changement du conditionnement primaire de départ ;
- Suivi permanent des médicaments : dans une « pharmacothèque » qui permet de conserver tous les témoins de tous les lots fabriqués ; elle répond aux besoins :
 - Suite de l'essai de stabilité ;
 - Prolongation de la durée de validité annoncée ;
 - Prélèvement d'inspection.⁶

VII.3. Conditions de stockage

Elles dépendent de :

- Propriétés du principe actif ;
- Nature de la forme pharmaceutique, matériau de conditionnement primaire ;
- Type d'étude à réaliser ;
- Conditions climatiques de la zone de commercialisation.

L'ICH donne les différentes conditions de stockage pour le produit fini:⁷

- Conditions générales ;
- Au réfrigérateur ;
- Au congélateur ;

⁵ R. Denine. *Cours de pharmacie galénique*. OPU, 2013.

⁶ <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926935/document>

⁷ http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique19-stabilite_mdcts.pdf

- À T < (-20°C) ;
- Contenants imperméables ;
- Contenants semi-perméables

Tableaux III.3 : Conditions générales de stockage de produits finis.

Etudes	Conditions de stockage	Période minimum pour la soumission
Temps réel	25°C ±2°C 60 % ±5% HR	12 mois
Accélérées	40°C ±2°C 75 % ±5% HR	6 mois



*Partie
expérimentale*

I. Problématique

D'après l'ICH, Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme ; notre pays, appartiendrait à la zone II, de climat méditerranéen. De ce fait, les études de stabilité en temps réel s'y déroulent sous des conditions climatiques de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ $60\% \pm 5\%$ pendant une période minimale de 12 mois, renouvelable ; il est toutefois utile de rappeler que lorsqu'un changement significatif survient au cours des 6 mois de l'étude accélérée, une étude complémentaire dans des **conditions intermédiaires** doit être mise en place. Dès lors, notre travail s'est porté sur l'étude de stabilité de trois lots du Mono-tildiem 300 LP sous les conditions intermédiaires 30°C , 65% d'humidité et confrontés aux résultats de l'étude à longue durée 25°C , 60% d'humidité. Par la recherche et l'identification d'éventuel(s) produit(s) de dégradation, par usage de la chromatographie liquide à haute performance.

L'analyse HPLC des échantillons a été effectuée selon les paramètres définis d'une méthode établie pour l'HPLC. A cet effet, il est important de noter que pour des raisons d'extrême confidentialité nous ne pourrions pas donner entre autres, des détails sur les méthodes et l'appareillage utilisé dans la présente étude, parce qu'il nous a été strictement interdit de nous approprier ces informations.

II. Procédure

L'appareil HPLC, a été préparé d'abord par l'injection du blanc, préparation du diluant, ne contenant aucune substance (principe actif) qui absorbe dans la longueur d'onde utilisée pour les analyses aux deux températures 25 et 30°C , injectée dans les mêmes conditions que les échantillons à examiner, suivie des standards pour s'assurer de la stabilité du système ; et refaite à la fin de la séquence des analyses.

III. Discussion

Globalement, l'examen des chromatogrammes des échantillons des trois lots présentent, un pic principal représentant le diltiazem, substance active du Mono-tildiem 300 mg et une impureté (deacetyldiltiazem) au pic beaucoup moins résolu que le premier.

III.1. Temps de rétention et surfaces des pics

Tableau 1 : Récapitulatif du temps de rétention et des aires de pics pour le PA et l'impureté.

N° de lot et échantillon		Temps de rétention	
		Deacetyldiltiazem	diltiazem
Lot 1	25°C-60% E1	1,945	3,143
	25°C-60% E2	1,946	3,145
	25°C-60% E3	1,946	3,145
	30°C-65% E4	1,945	3,144
	30°C-65% E5	1,945	3,146
Lot 2	25°C-60% E1	1,945	3,148
	25°C-60% E2	1,945	3,148
	25°C-60% E3	1,946	3,150
	25°C-60% E4	1,946	3,150
	30°C-65% E5	1,948	3,152
	30°C-60% E6	1,947	3,151
Lot 3	25°C-60% E1	1,947	3,152
	25°C-60% E2	1,947	3,152
	25°C-65% E3	1,947	3,154
	25°C-65% E4	1,949	3,155

Le temps de passage des deux constituants dans la colonne, n'est pas trop long. Il faut remarquer que celui du deacetylazem (impureté) est beaucoup plus court que le diltiazem (PA) dans les trois lots.

Par ailleurs, il est important de noter que les durées de rétention RT identiques du PA, avec une précision de deux chiffres après la virgule, obtenues pour les échantillons des trois lots sous étude, montrent une excellente reproductibilité. Il est à signaler que la différence entre les RT de ces échantillons ne dépasse pas les 0,001 ou 0,002. En plus le rapport des valeurs successives (deux par deux) est très voisin de 1 (plus précisément 0,9994).

III.2. Aires des pics et concentrations relatives

L'examen des résultats du tableau ci-dessous, montre globalement que la concentration relative en PA des échantillons de gélules étudiés pour les trois lots, tourne en moyenne autour de la valeur 99,65 % avec des traces du deacetyldiltiazem (0,35 %) comme impureté.

Tableau 2 : Récapitulatif des aires de pics et des concentrations relatives du PA et de l'impureté.

N° de lot et échantillon		Aires des pics		Concentrations relatives %	
		Deacetyldiltiazem	diltiazem	Deacetyldiltiazem	Diltiazem
Lot 1	25°C-60% E1	20698	7293760	0,28	99,71
	25°C-60% E2	25207	7294185	0,34	99,65
	25°C-60% E3	25207	7294185	0,34	99,65
	30°C-65% E4	27307	7219562	0,38	99,62
	30°C-65% E5	26401	7280317	0,36	99,64
Lot 2	25°C-60% E1	22894	7427592	0,31	99,69
	25°C-60% E2	22894	7427592	0,31	99,69
	25°C-60% E3	23037	7425204	0,31	99,69
	25°C-60% E4	23037	7425204	0,31	99,69
	30°C-65% E5	30751	7345840	0,42	99,58
	30°C-60% E6	26562	7265104	0,36	99,64
Lot 3	25°C-60% E1	30749	7320999	0,42	99,58
	25°C-60% E2	31257	7306698	0,43	99,57
	25°C-65% E3	23256	7459402	0,31	99,69
	25°C-65% E4	20400	7291022	0,28	99,72

Par ailleurs, pour les lots 1 et 2, les concentrations relatives calculées à partir des aires de pics correspondants au PA, diminuent dans les conditions intermédiaires 30°C, 65% d'humidité, en revanche elles augmentent pour l'impureté. Il est important de remarquer une stabilité de la concentration relative du PA dans les conditions d'étude à longue durée 25°C, 60% d'humidité. Exceptionnellement, dans le lot 3 où l'étude s'est faite à 25°C, on enregistre les plus hautes concentrations relatives en PA pour les échantillons étudiés sous 65% d'humidité, avec les plus faibles taux d'impureté.

On peut conclure que l'entreposage des produits finis en respectant les conditions 25°C, 60% d'humidité, pourrait garantir une certaine stabilité du PA.

III.3. Effet de la température et de l'humidité

L'effet du changement de la température de 25 à 30°C et d'humidité de 60 à 65%, sur le RT et les aires de pics est beaucoup plus perceptible, dans les échantillons des lots 1 et 2, qui présentent globalement une élévation de ces paramètres, témoignant surtout de l'élévation de la concentration de l'impureté.

Par ailleurs, dans le lot 3 le maintien de la température à 25°C avec changement du taux d'humidité, augmente le RT des deux constituants. Étonnement, les aires de pics de l'impureté régressent.

III.4. Résolution

Les chromatogrammes des échantillons des trois lots, montrent bien les pics du diltiazem (substance active) avec une très bonne résolution ($R > 1,6$) ; cela sous-entend que les paramètres appliqués à la colonne sont bons. L'examen de ces chromatogrammes, révèle aussi la présence d'une impureté (deacetyldiltiazem) dans les échantillons des trois lots.

III.5. Facteur de symétrie

On remarque que les facteurs de symétrie du pic principal (PA) prenant des valeurs autour de 0,8, à 0,81 et ne dépassant pas 0,82 ; obéissent au critère de conformité, en restant dans l'intervalle [0,8 – 1,5].

III.6. Autres grandeurs

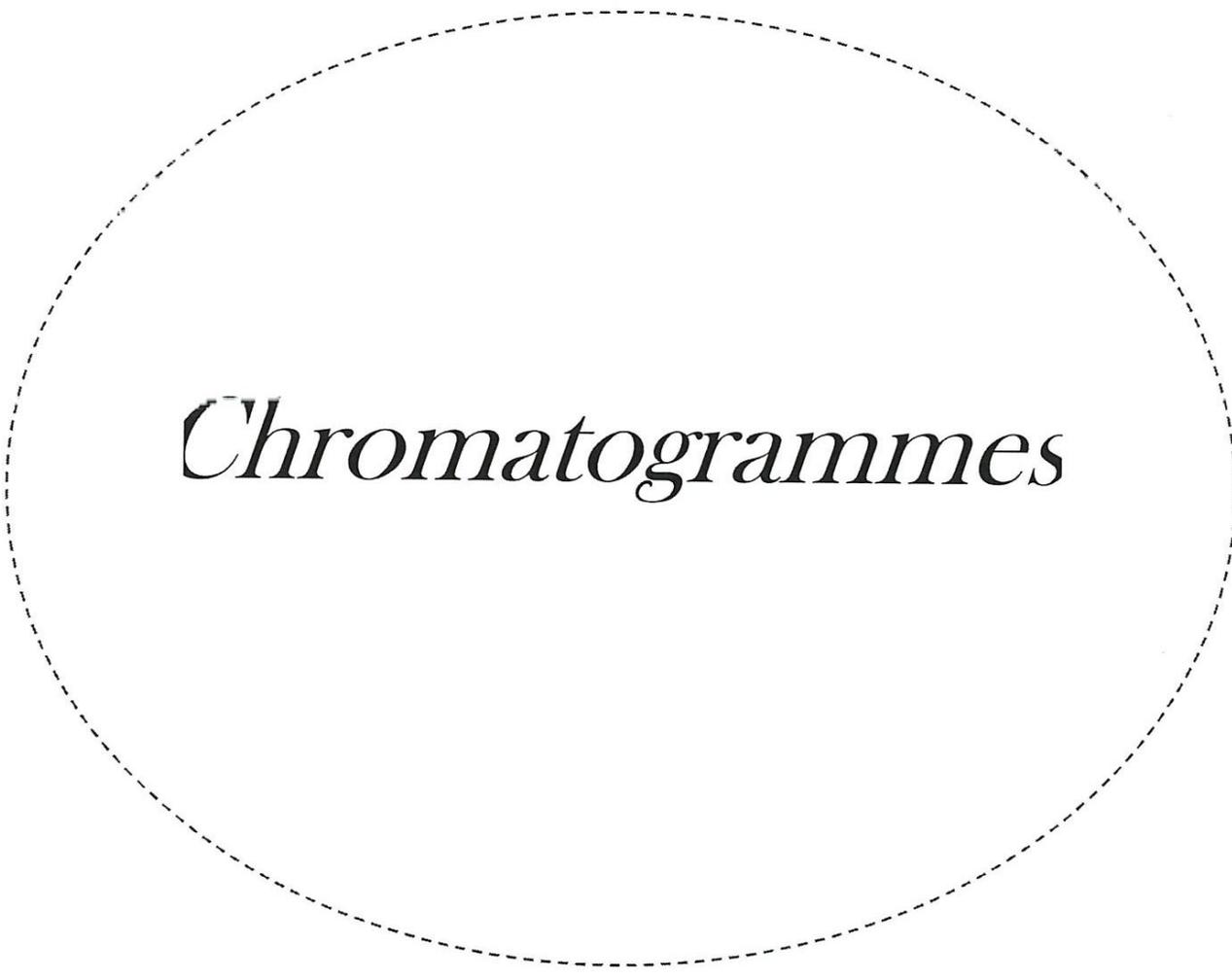
Tableau 3 : Valeurs des écarts type σ , moyennes μ et écarts type relatifs du PA et de l'impureté.

Grandeur	Deacetyldiltiazem	Diltiazem
Moyenne μ	1,941	3,167
Ecart type σ	0,007	0,024
% RSD	0,4	0,8

Le RSD (Relatif Standard Deviation) ou écart type relatif, avec sa valeur inférieure à 2, informe sur le système HPLC, qui est en bon fonctionnement dans la présente étude, sur la fiabilité des résultats et le bien fondé de nos discussions.

IV. Conclusion

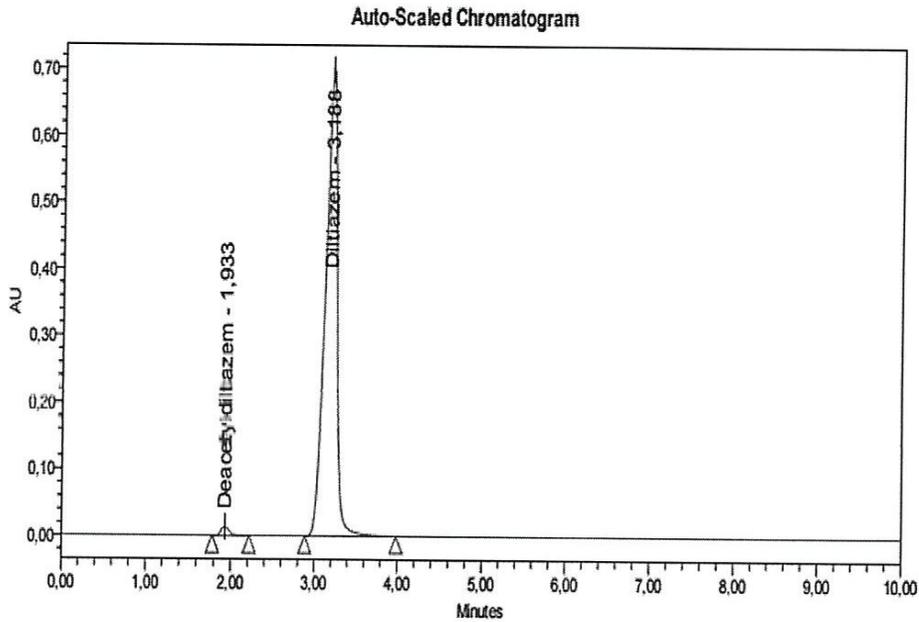
L'ensemble des résultats de cette étude, confirment d'abord la présence de traces du deacetyldiltiazem comme impureté ; la fiabilité de l'équipement et de la méthode utilisés ainsi que les résultats. Cela nous a permis d'observer et de souligner l'influence des conditions de stockage sur la stabilité du principe actif.



Chromatogrammes

Standards

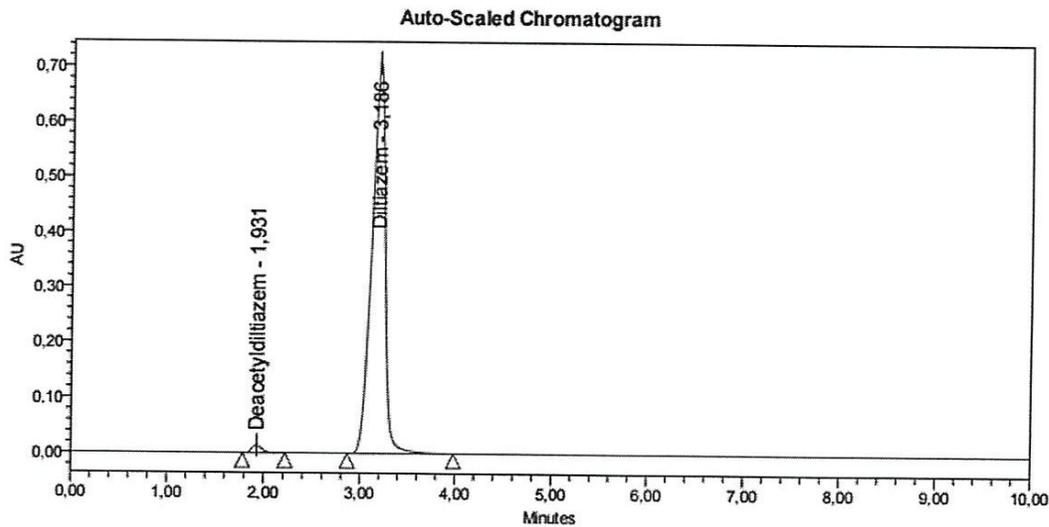
SR1



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,933	95845	13880	1,898810e+003		1,220682e+000
2	Diltiazem	3,188	6925875	701717	2,477726e+003	5,804107e+000	8,835399e-001

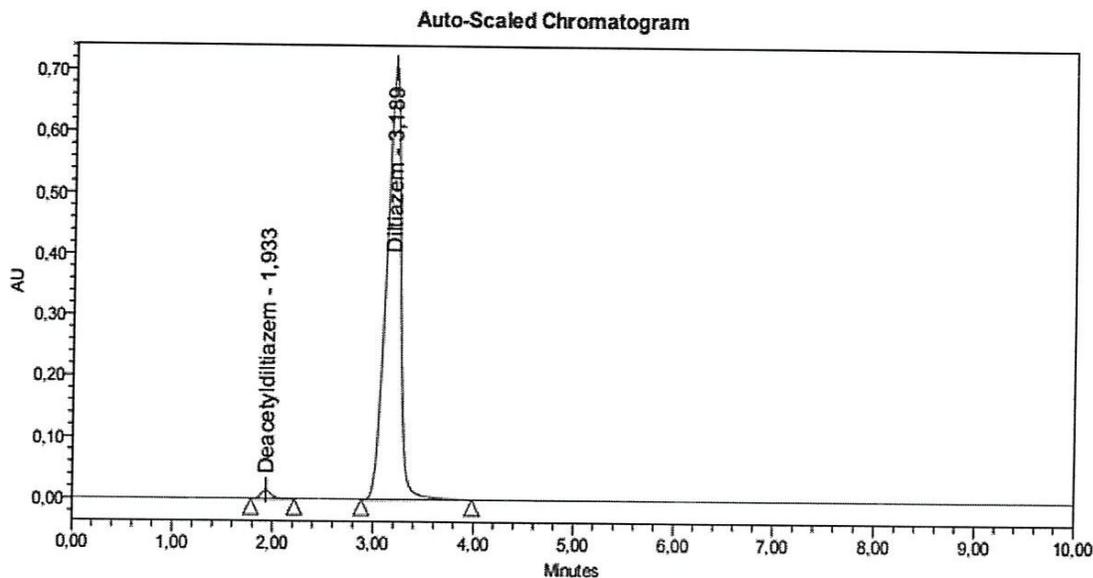
Figure 1 : Chromatogramme du SR1 injecté 1 fois.



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,931	96973	14014	1,885708e+003		1,224779e+000
2	Diltiazem	3,186	6999859	709241	2,483088e+003	5,806038e+000	8,816443e-001

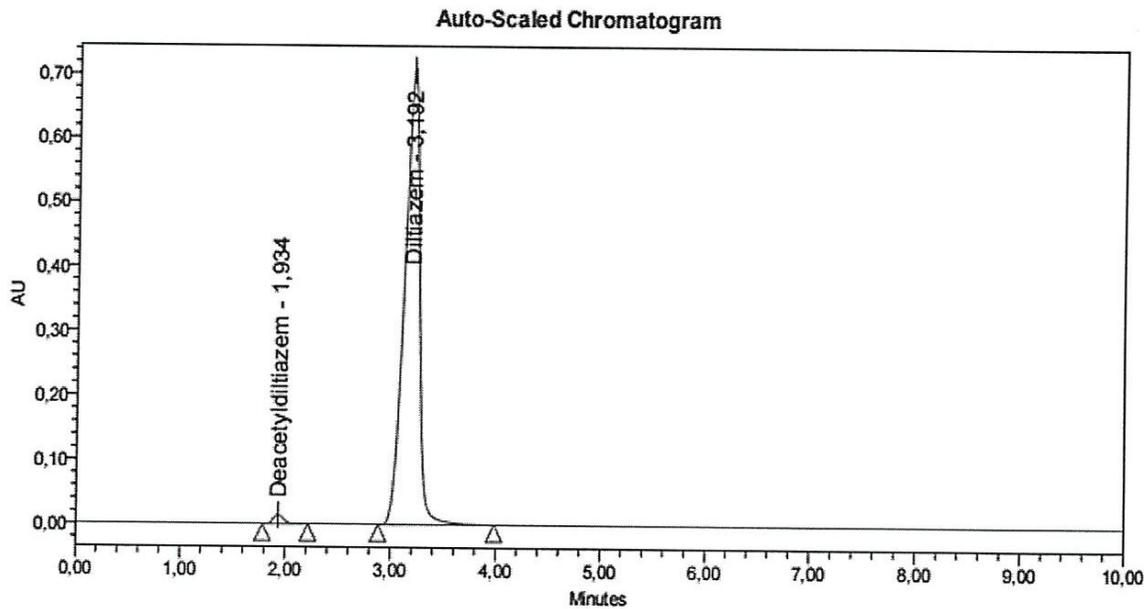
Figure 2 : Chromatogramme du SR1 injecté 2 fois.



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,933	97118	14074	1,902776e+003		1,219863e+000
2	Diltiazem	3,189	7010600	708152	2,456221e+003	5,794156e+000	8,798903e-001

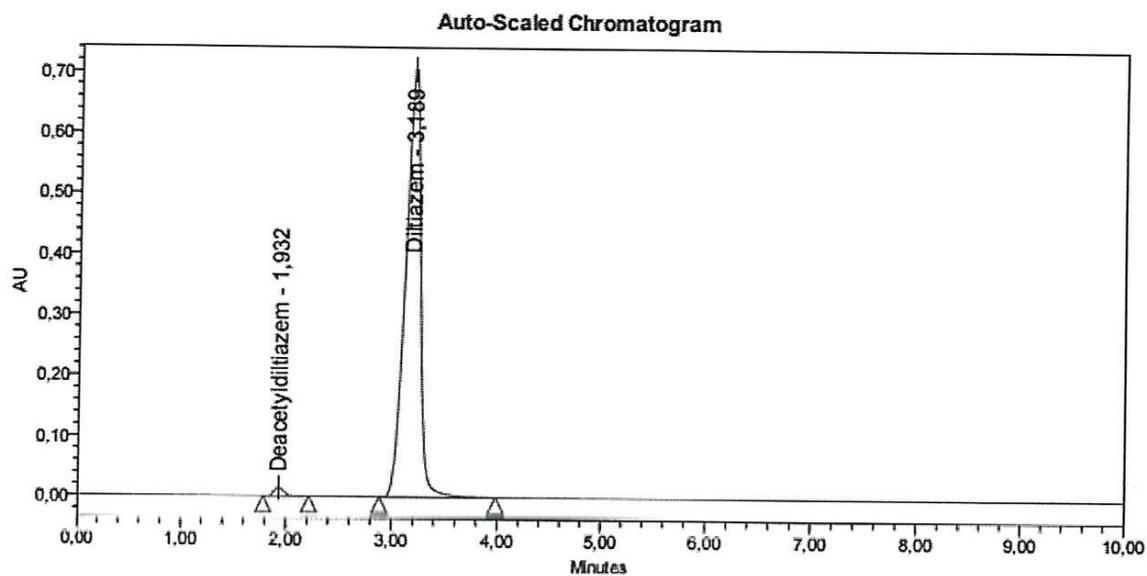
Figure 3 : Chromatogramme du SR1 injecté 3 fois.



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,934	97213	14090	1,903100e+003		1,219414e+000
2	Diltiazem	3,192	7022225	715222	2,448271e+003	5,793125e+000	8,757471e-001

Figure 4 : Chromatogramme du SR1 injecté 4 fois.



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,932	96733	13995	1,892662e+003		1,220509e+000
2	Diltiazem	3,189	6983694	707917	2,474226e+003	5,807507e+000	8,820789e-001

Figure 5 : Chromatogramme du SR1 injecté 5 fois.

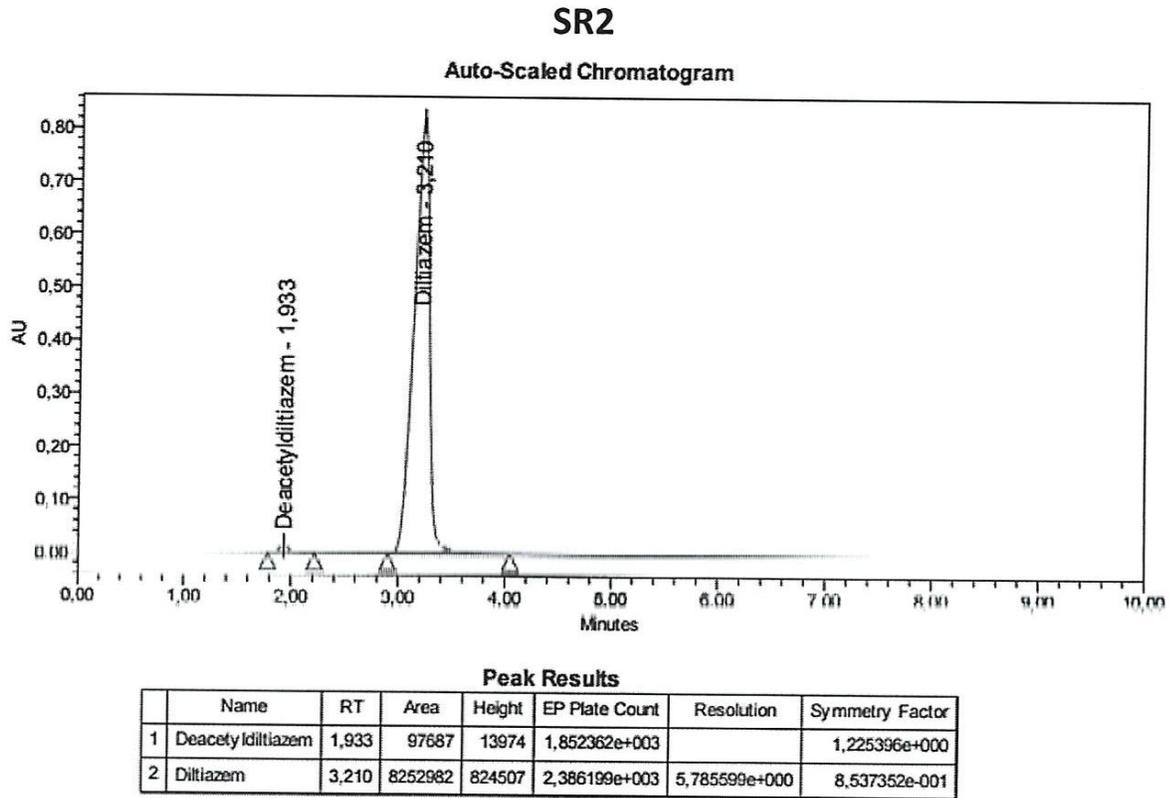


Figure 6 : Chromatogramme du SR2 injecté 1 fois.

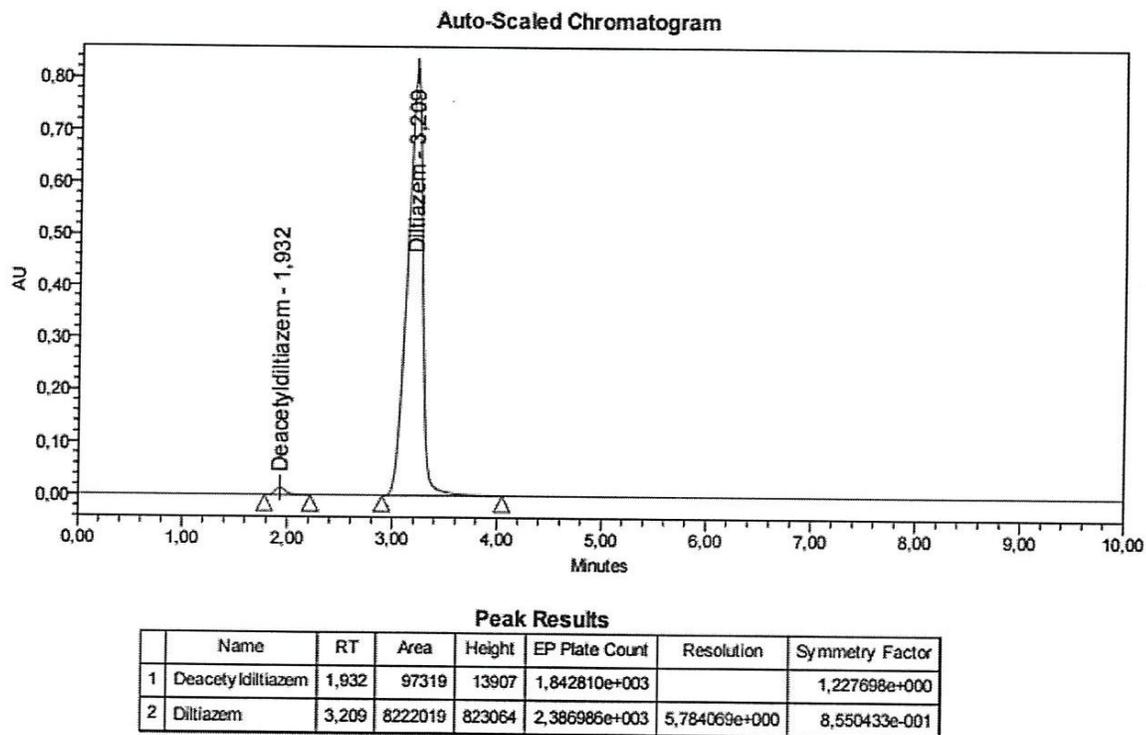


Figure 7 : Chromatogramme du SR2 injecté 2 fois.

Lot 1

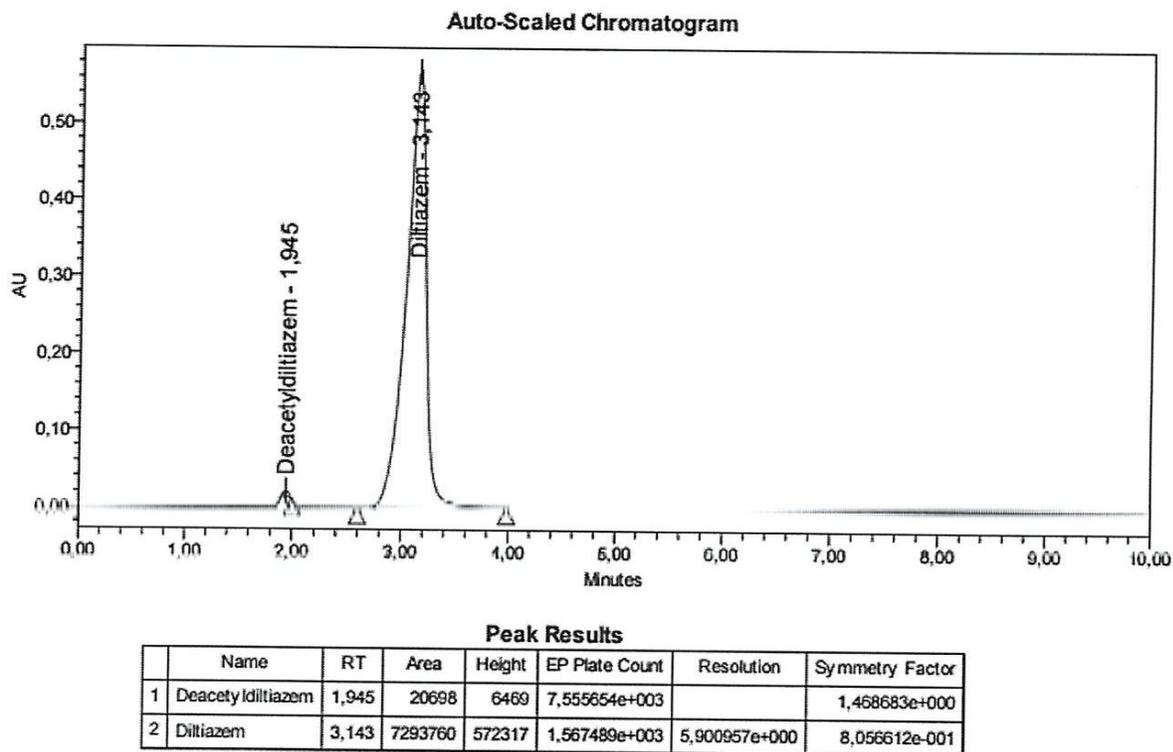


Figure 8 : Chromatogramme de l'échantillon 1 aux conditions 25°C – 60%.

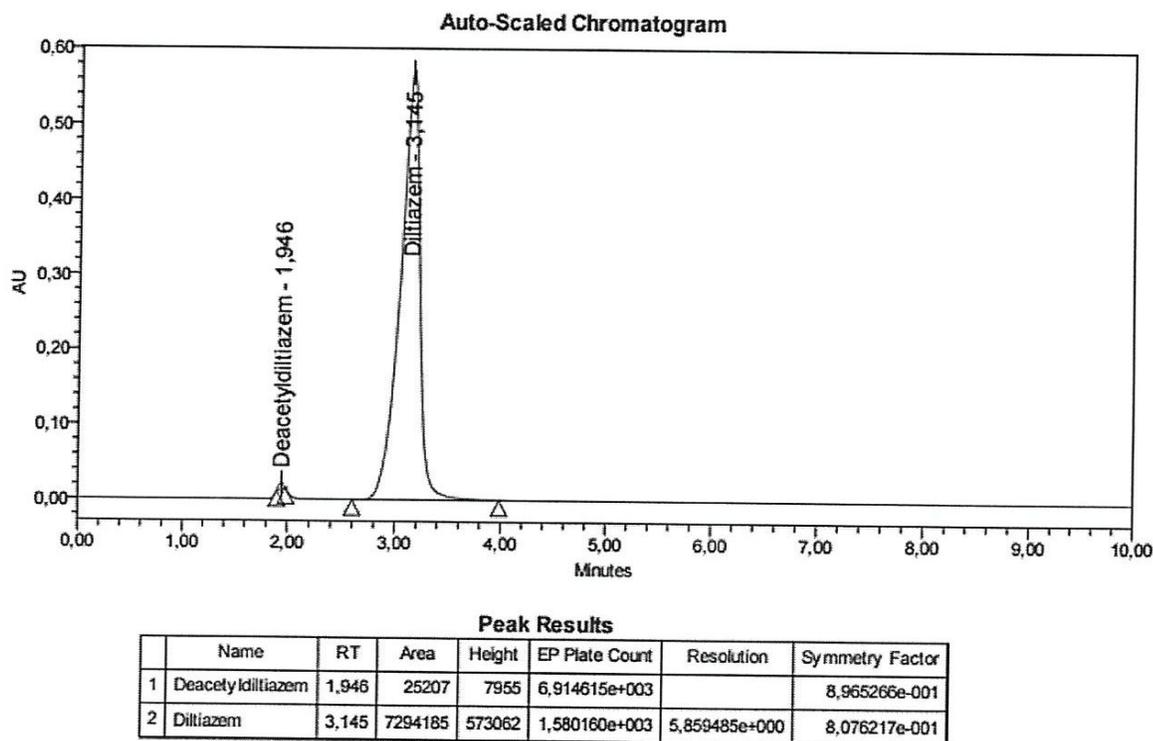


Figure 9 : Chromatogramme de l'échantillon 2 aux conditions 25°C – 60%.

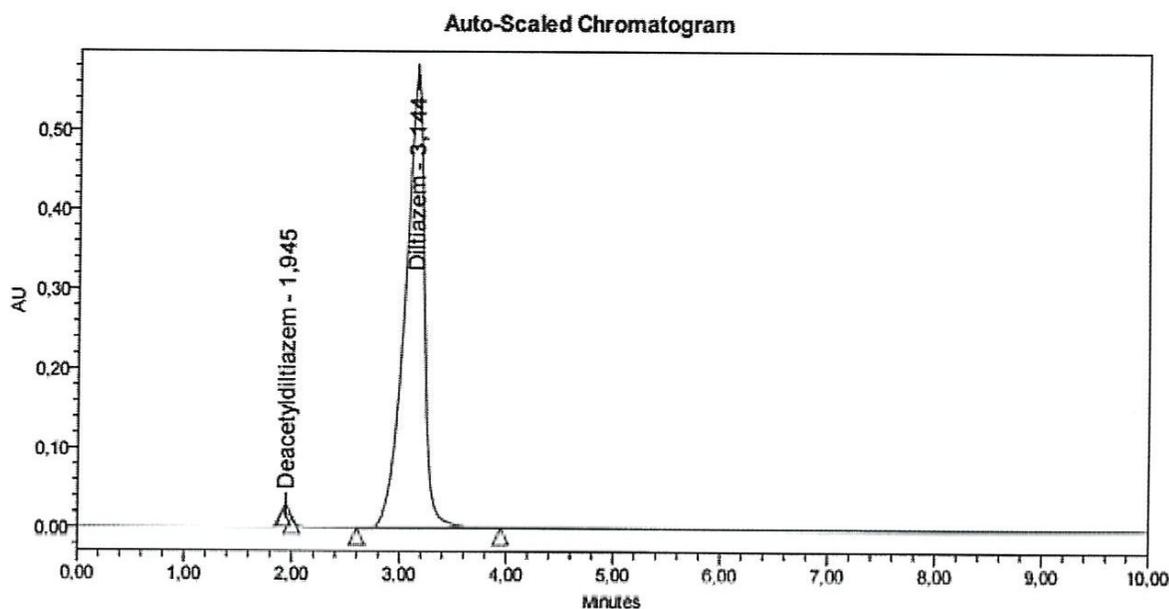


Figure 10 : Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 60%.

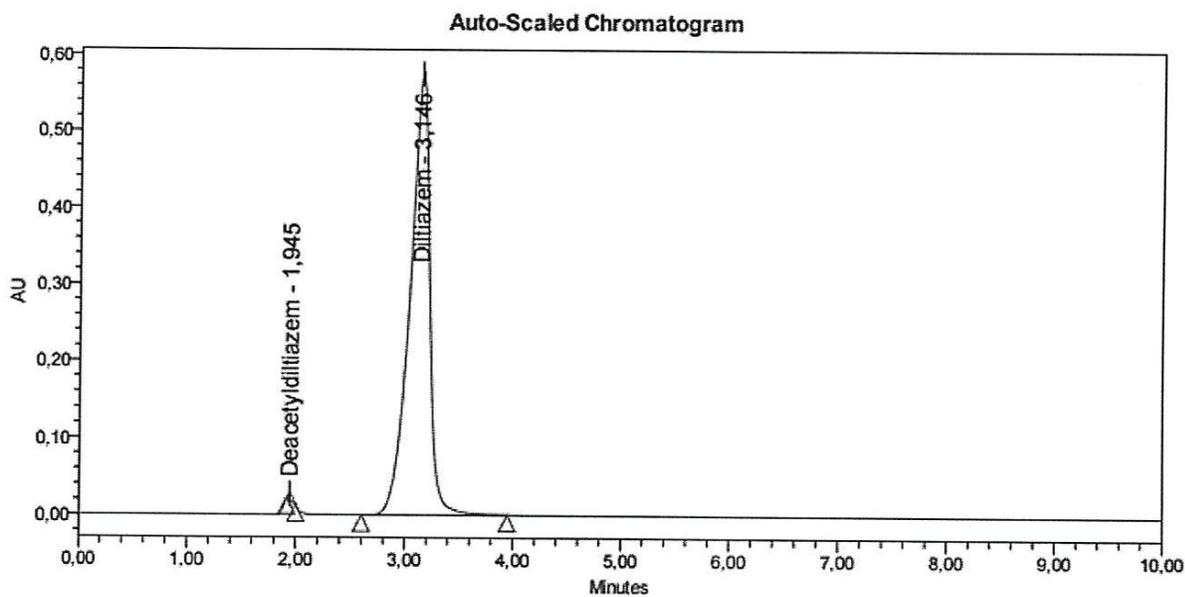
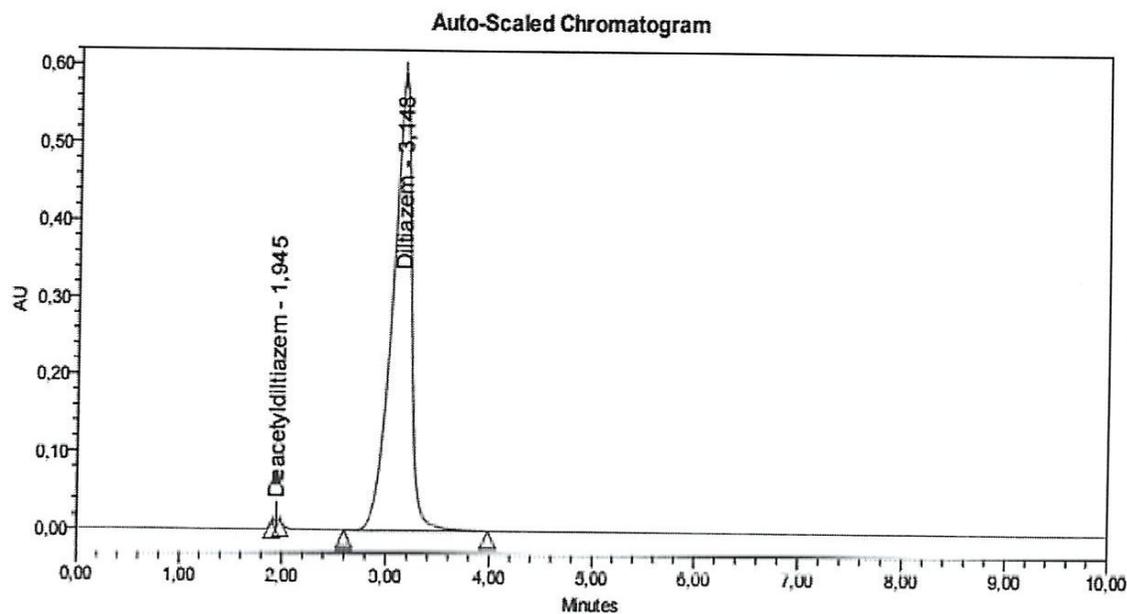


Figure 11 : Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 60%.

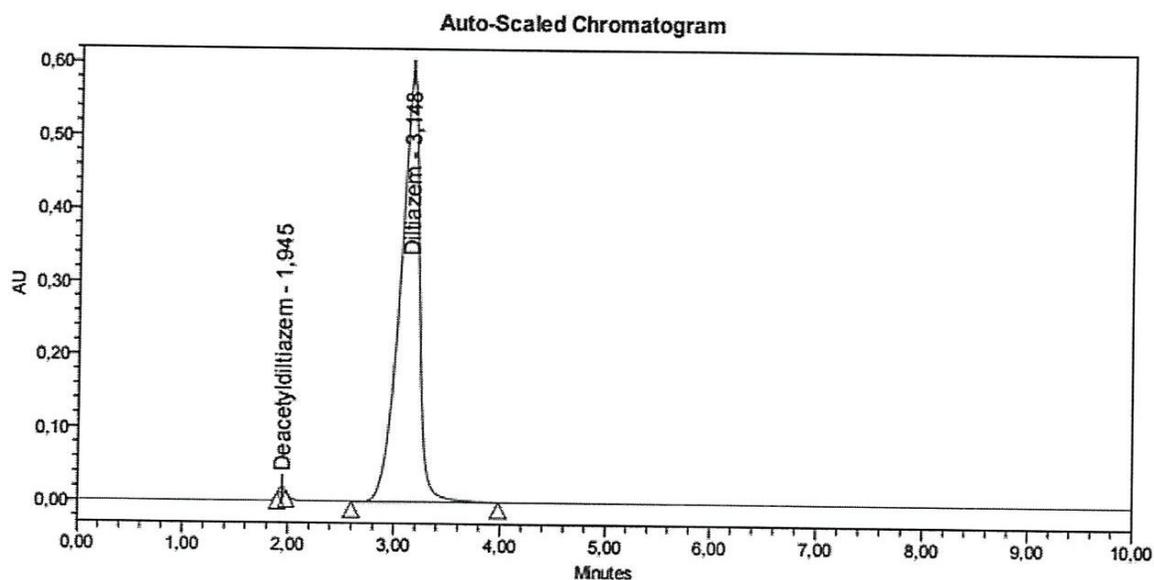
Lot 2



Peak Results

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyl diltiazem	1,945	22894	7230	6,841366e+003		9,161211e-001
2	Diltiazem	3,148	7427592	589721	1,615867e+003	5,921239e+000	8,109627e-001

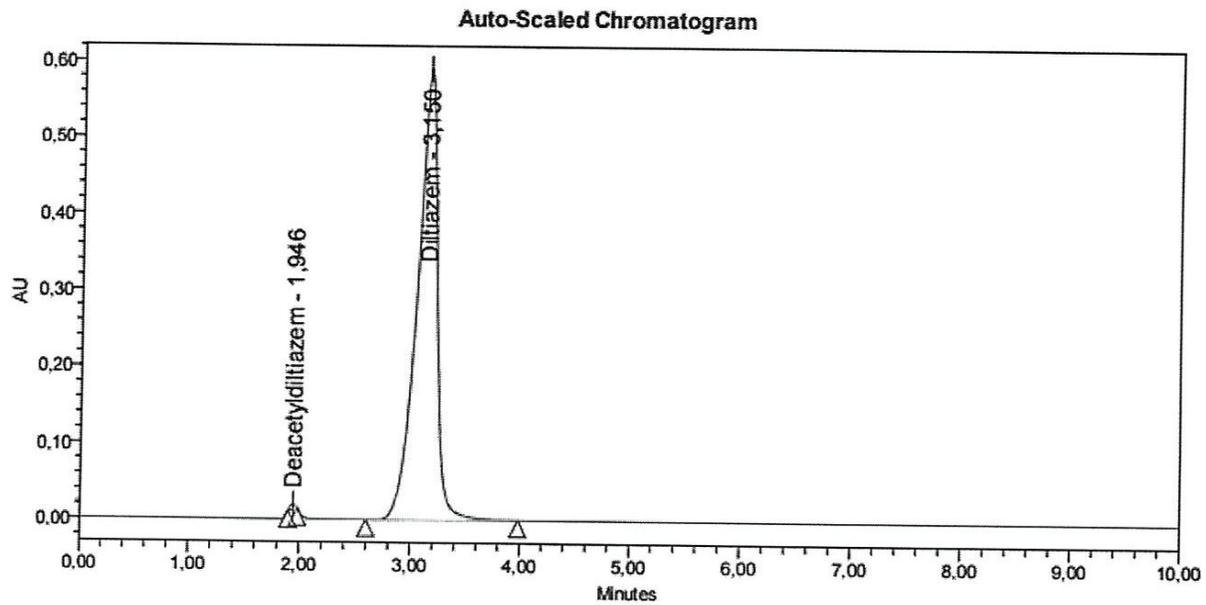
Figure 12 : Chromatogramme de l'échantillon 1 aux conditions 25°C – 60%.



Peak Results

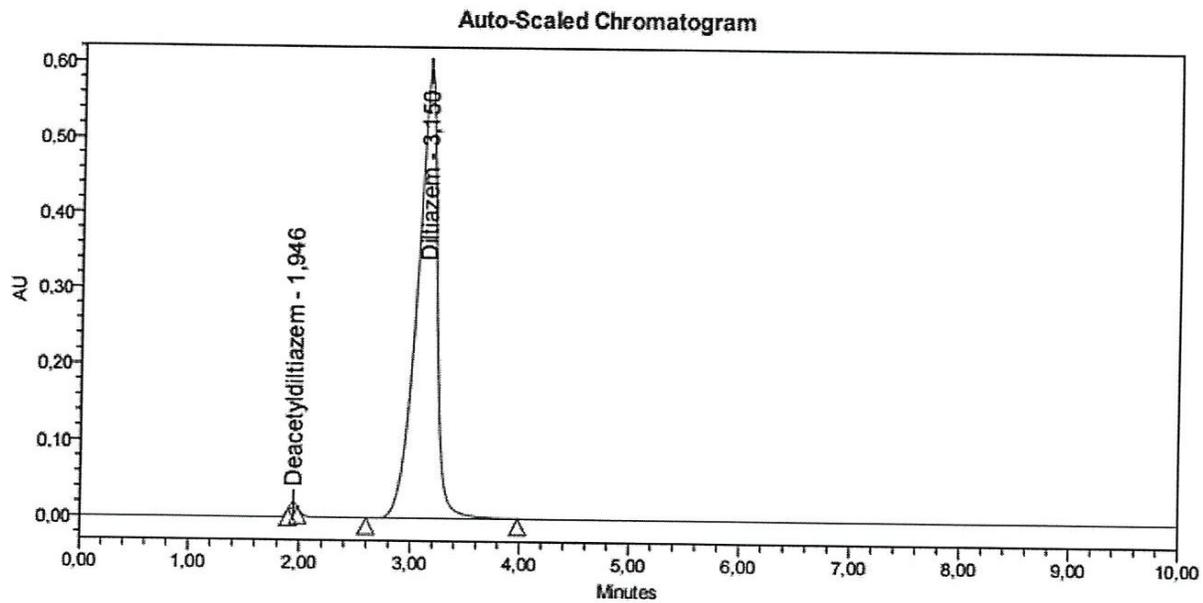
	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyl diltiazem	1,945	22894	7230	6,841366e+003		9,161211e-001
2	Diltiazem	3,148	7427592	589721	1,615867e+003	5,921239e+000	8,109627e-001

Figure 13 : Chromatogramme de l'échantillon 2 aux conditions 25°C – 60%.

**Peak Results**

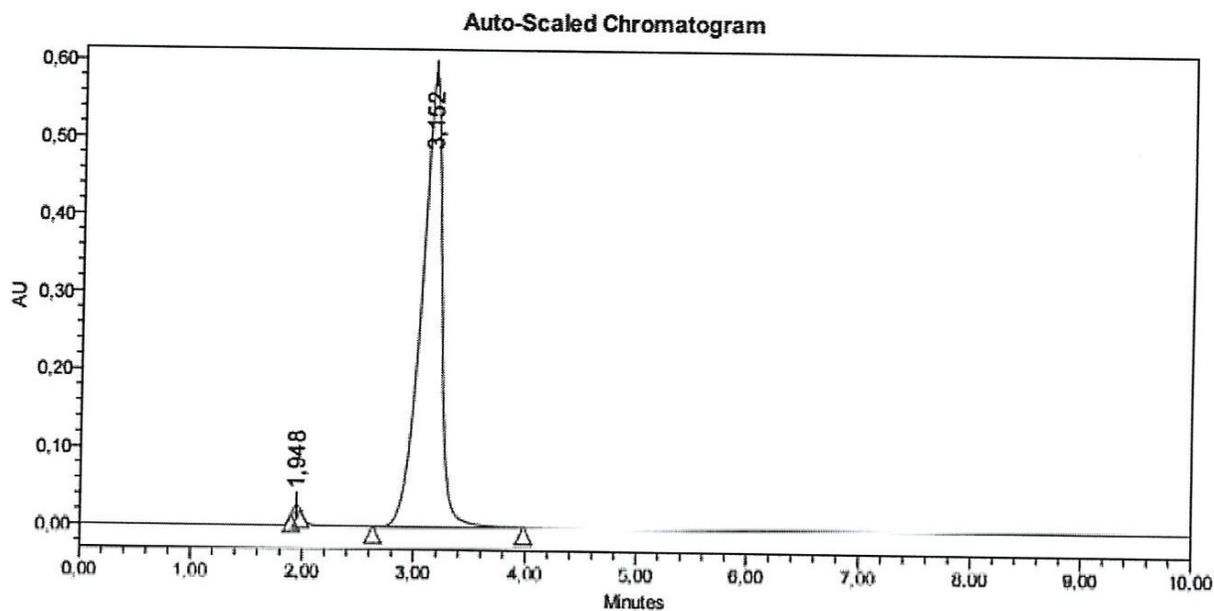
	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,946	23037	7271	6,888659e+003		9,027464e-001
2	Diltiazem	3,150	7425204	590399	1,623044e+003	5,937048e+000	8,115410e-001

Figure 14 : Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 60%.

**Peak Results**

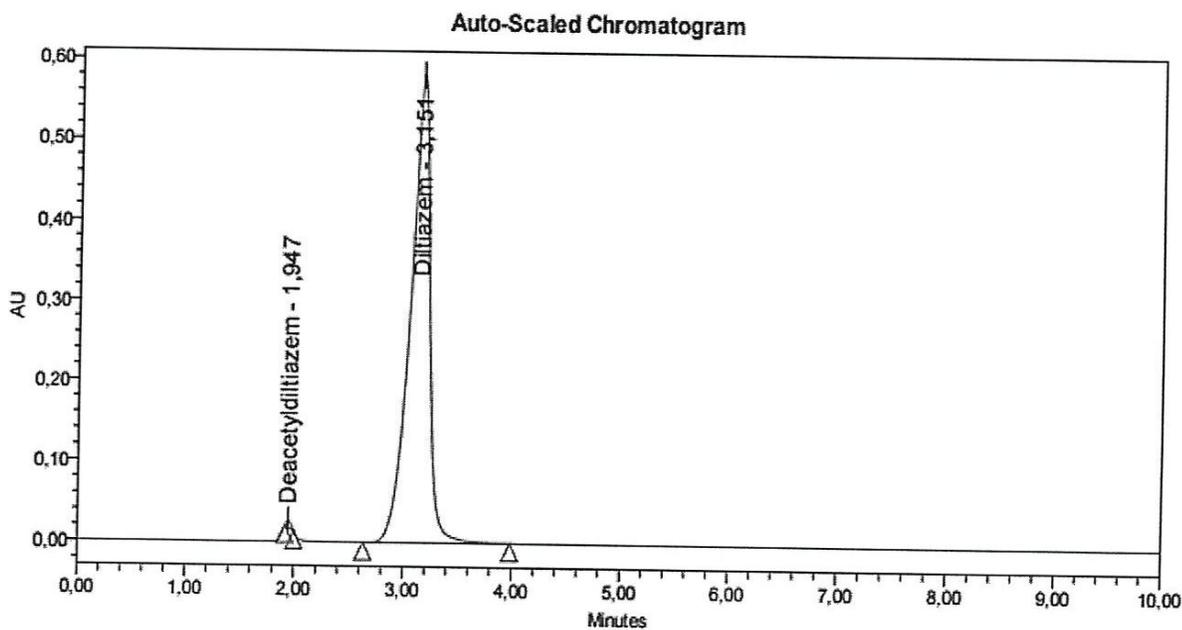
	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,946	23037	7271	6,888659e+003		9,027464e-001
2	Diltiazem	3,150	7425204	590399	1,623044e+003	5,937048e+000	8,115410e-001

Figure 15 : Chromatogramme de l'échantillon 4 aux conditions 25°C – 60%.

**Peak Results**

Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	1,948	30751	9679	7,024261e+003		8,664029e-001
2	3,152	7345840	584867	1,628792e+003	5,955337e+000	8,135587e-001

Figure 16 : Chromatogramme de l'échantillon 5 aux conditions 30°C – 65%.

**Peak Results**

Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1 Deacetyldiltiazem	1,947	26552	8424	7,552263e+003		1,365981e+000
2 Diltiazem	3,151	7265104	580542	1,640347e+003	6,023074e+000	8,161654e-001

Figure 17 : Chromatogramme de l'échantillon 6 aux conditions 30°C – 65%.

Lot 3

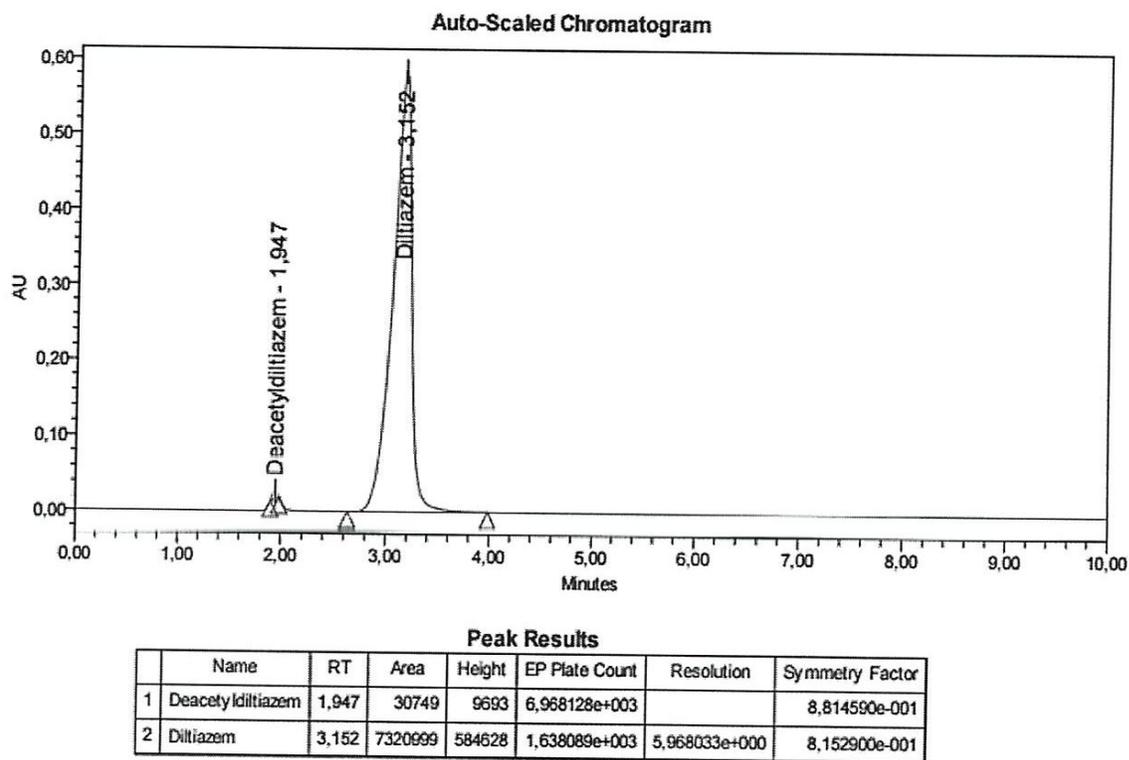


Figure 18 : Chromatogramme de l'échantillon 1 aux conditions 25°C – 60%.

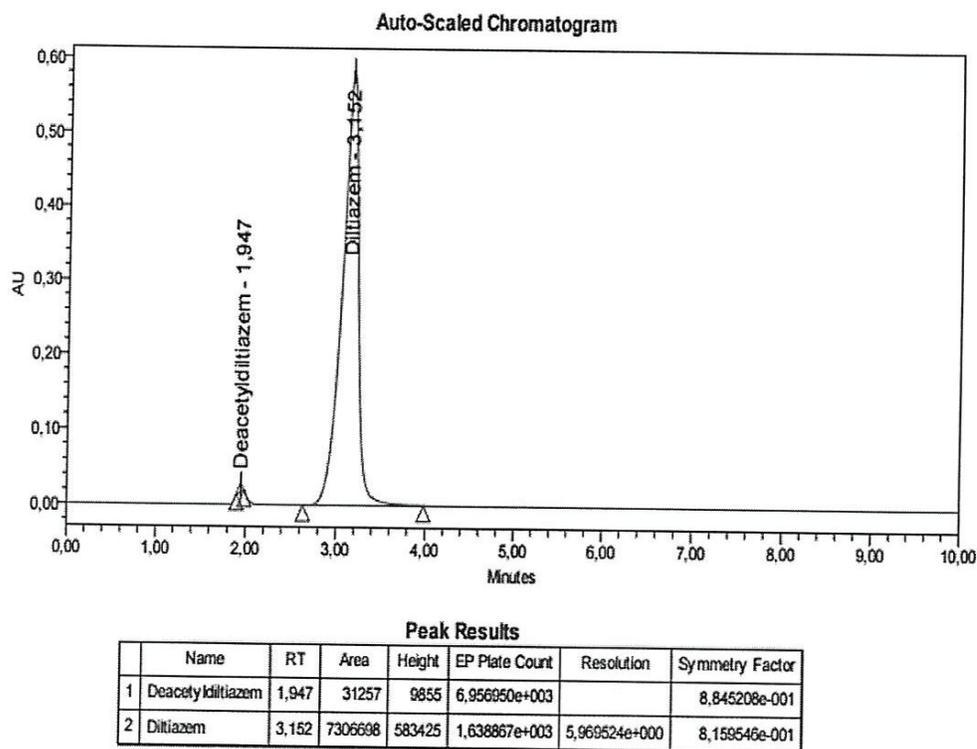
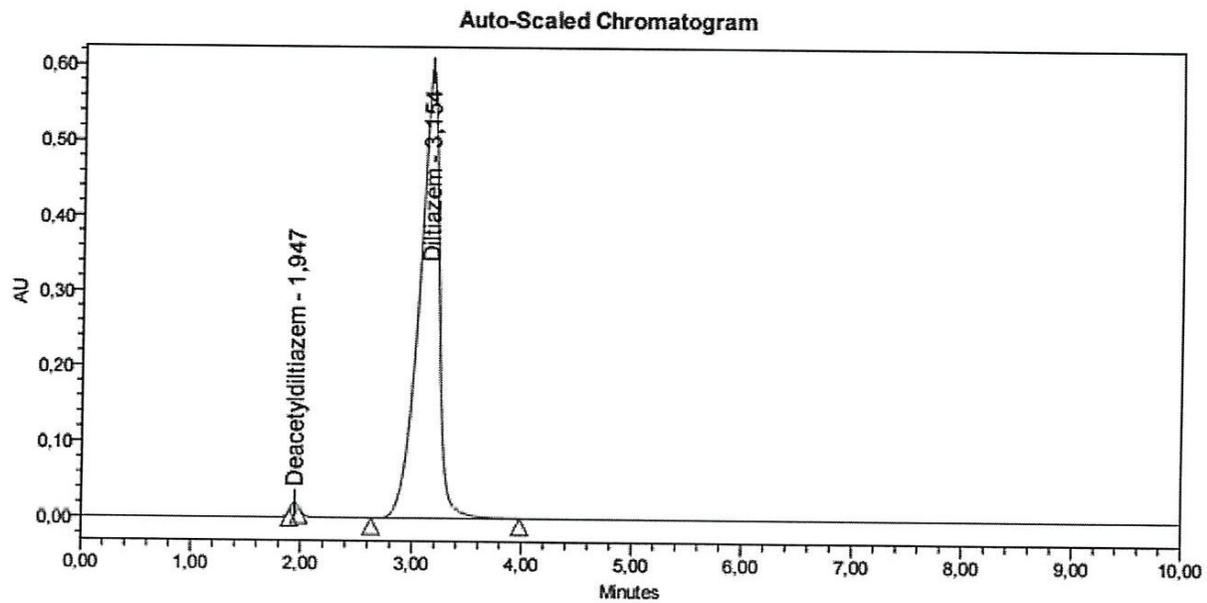
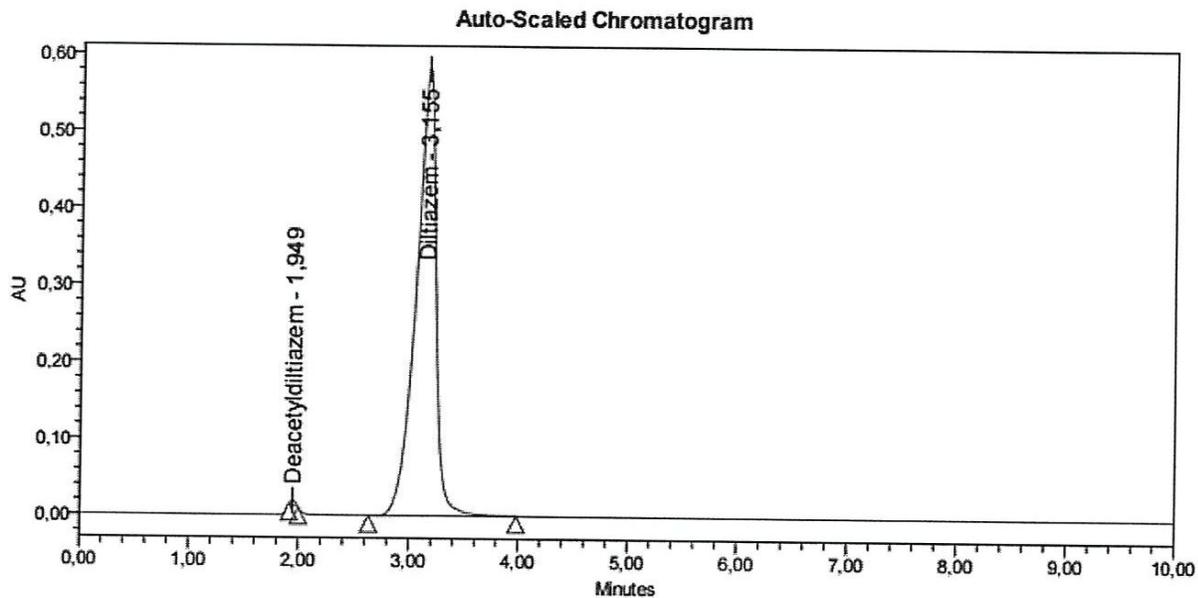


Figure 19 : Chromatogramme de l'échantillon 2 aux conditions 25°C – 60%.

**Peak Results**

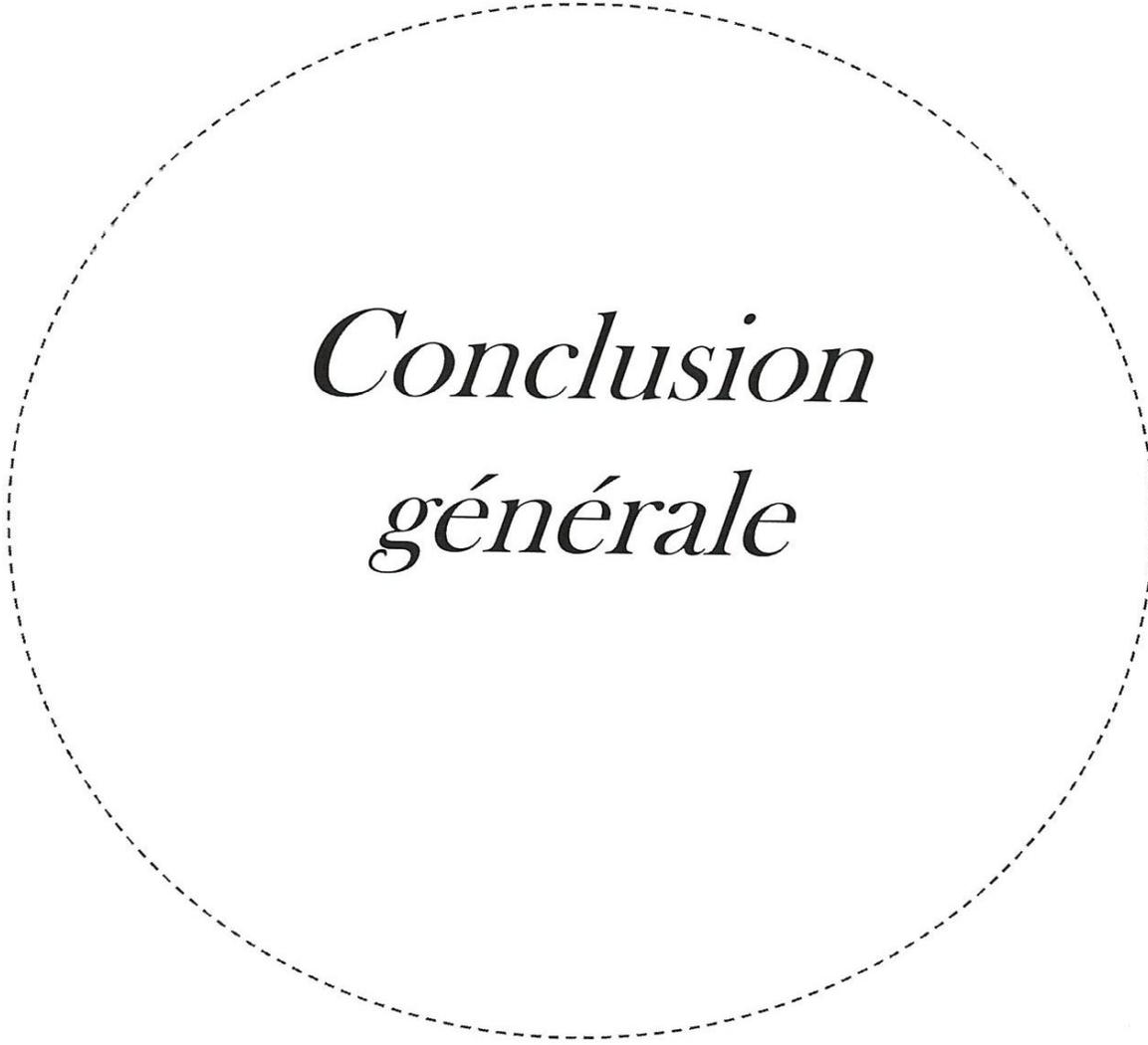
	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,947	23256	7331	6,972150e+003		8,805343e-001
2	Diltiazem	3,154	7459402	594648	1,631952e+003	5,965692e+000	8,129494e-001

Figure 20 : Chromatogramme de l'échantillon 3 aux conditions 25°C – 65%.

**Peak Results**

	Name	RT	Area	Height	EP Plate Count	Resolution	Symmetry Factor
1	Deacetyldiltiazem	1,949	20400	6523	7,497688e+003		1,291993e+000
2	Diltiazem	3,155	7291022	582878	1,642428e+003	6,024205e+000	8,164475e-001

Figure 21 : Chromatogramme de l'échantillon 4 aux conditions 25°C – 65%.



*Conclusion
générale*

Conclusion générale

Ce travail nous a permis de mettre en avant l'objectif principal que nous nous sommes fixé, celui d'étudier l'effet des conditions de stockage sur la stabilité du Mono-Tildiem 300 mg LP.

Nous avons dans la première partie de ce travail, rappelé des généralités sur les médicaments. Nous avons par la suite présenté la libération prolongée suivie de quelques notions de la stabilité des médicaments.

La deuxième partie consistera en l'appréciation des effets des conditions de stockage sur la stabilité du Mono-tildiem 300 mg LP.

L'examen de l'ensemble des résultats de cette étude, informe sur le système HPLC, qui est en bon fonctionnement, sur la fiabilité des résultats et le bien fondé de nos discussions. Mais surtout qui confirme l'existence d'une impureté dans le Mono-tildiem 300 mg LP, qui n'existait forcément pas à la libération des lots en questions, mais qui peut altérer l'effet thérapeutique du PA.

Cette étude ne peut être achevée, que lorsqu'on aura réalisé le dosage du PA pour savoir avec certitude, s'il y a eu perte dans sa teneur.

Notre travail confirme l'intérêt qu'il faut accorder aux conditions de stockage des médicaments, par le suivi continu.



Annexe I

*Fabrication et contrôle
des gélules*

I. Préparation des gélules

La préparation des gélules, comporte deux étapes :

- ✓ Fabrication des enveloppes
- ✓ Remplissage des gélules¹

I. 1. Fabrication des enveloppes

a) Composition

- gélatine pure avec une faible teneur en eau (12 à 15% environ),
- opacifiant (oxyde de titane),
- colorants autorisés,
- conservateurs autorisés.

b) Fabrication

Les corps et têtes des gélules sont fabriqués parallèlement sur une même chaîne de fabrication entièrement automatique.

Le cycle de fabrication (méthode au trempé) suit les étapes :

- Trempage,
- séchage,
- démoulage et découpage,
- emboîtement corps et têtes
- éjection.

Les corps et les têtes diffèrent seulement par :

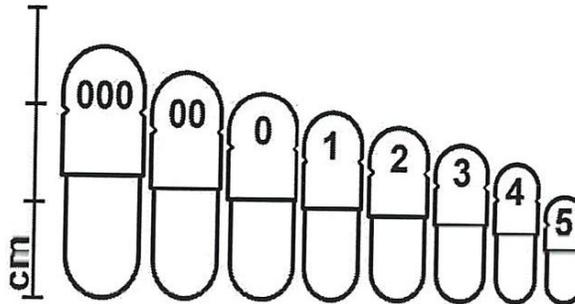
- leur diamètre et leur longueur
- souvent par leur coloration

Remarque : les gélules vides sont livrées fermées et conservées en récipient bien hermétique à l'abri de l'atmosphère trop sèche ou trop humide.

¹Faculté de médecine Département de Pharmacie Laboratoire de Pharmacie Galénique Dr. M.DJEBBAR Année universitaire 2014/2015.

c) Taille des gélules vides²

Taille	Volume (ml)
000	1,37
00	0,91
0	0,68
1	0,50
2	0,37
3	0,30
4	0,21
5	0,13

**1.2. Remplissage des gélules****✓ Conditions atmosphériques**

Classe d'empoussièrement D:

- Humidité relative : 45 - 50 %
- Température : 19 – 21 °C

✓ Répartition volumétrique

Le volume du produit à répartir correspond au volume des gélules à remplir.

Paramètres influençant le remplissage (écoulement) :

- Granulométrie de la poudre ou du grain.
- Forme des particules ou des grains.
- Propriétés de surface de la poudre ou du grain.
- Humidité.

a) Préparation du mélange

²Technical Reference File, 1st edition CAPSUGEL – Gélules Coni-Snap.

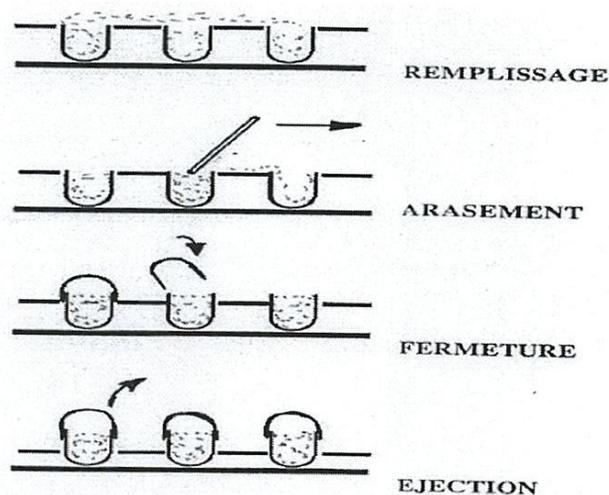
- Utilisation de la table de remplissage
- Utilisation du volume des gélules

Utilisation de la table de remplissage

- Abscisse : volume en ml du mélange.
- Ordonnée : N° de gélules.
- Diagonale : droite correspondante au nombre de gélules à préparer.

Utilisation du volume des gélules

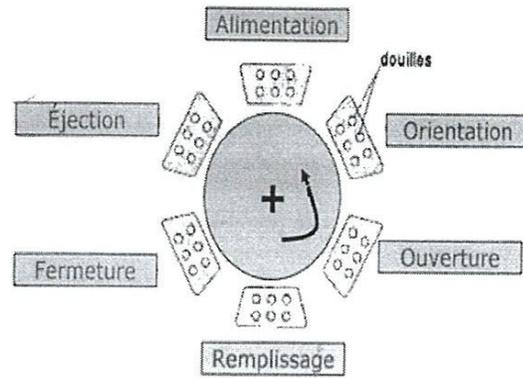
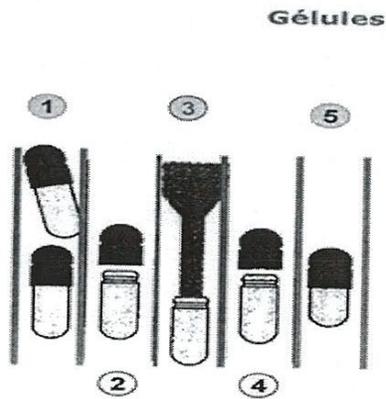
- 45 ml de poudre pour 120 gélules. Taille 2, V= 0,30 ml
- 16 ml de poudre pour 20 gélules.
- 18 ml de poudre pour 120 gélules.
- **En officine**



- **En industrie**

Le cycle comprend 5 phases :

1. Orientation des gélules vides pré emboîtées
2. Ouverture
3. Remplissage des corps de gélules
4. Fermeture des gélules pleines
5. éjection



II. Contrôle des gélules

1. Uniformité de masse

- ✓ Peser individuellement 20 capsules
- ✓ Ouvrir et vider ces capsules
- ✓ laver les enveloppes avec de l'éther ou un autre solvant volatil (cas des capsules molles)
- ✓ peser les enveloppes vides
- ✓ déduire le poids du contenu par différence
- ✓ les masses individuelles doivent se trouver dans les limites données

Poids moyen	Ecart limite	Ecart toléré pour 2 unités
< 300 mg	+/- 10 %	+/- 20 %
=> 300 mg	+/- 7,5 %	+/- 15 %

2. Uniformité de teneur

Cet essai est destiné à vérifier que dans un échantillon de 10 unités prélevées au hasard, les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans les limites raisonnables par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

3. Temps de délitement

- L'essai se fait dans les mêmes conditions que pour les comprimés non enrobés, avec normalement un disque dans chaque tube.
- La limite pour les capsules dures et molles est de 30 minutes.

4. Vitesse de dissolution¹

III. Avantages et Inconvénients

a) Avantages

- mise au point de la forme plus simple/ comprimés,
- nombre d'adjuvants plus réduit, ce qui facilite les contrôles,
- fabrication à sec,
- libération en principe plus facile des principes actifs dans le tube digestif (intérêt parfois d'ajouter un désagrégant),
- pour les enfants, les capsules peuvent être ouvertes et le contenu, facilement dispersé dans leur nourriture,
- à l'officine, seule la forme gélule est facilement réalisée
- les gélules masquent l'odeur et la saveur désagréable des médicaments
- possibilité d'introduire des liquides dans des enveloppes spéciales
- possibilité de fabriquer des gélules LP, gastro-résistantes.

b) Inconvénients

- plus cher que le comprimé ;
- non fractionnable ;
- se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage, ce qui peut entraîner une altération de celui-ci dans le cas d'un principe actif agressif.⁴

¹ Faculté de médecine Département de Pharmacie Laboratoire de Pharmacie Galénique Dr. M.DJEBBAR Année universitaire 2014/2015.

⁴ A. LE HIR. *Bonne pratique de fabrication d'un médicament. Pharmacie galénique*, 7ème édition, Masson 1992.



Annexe II

*Rappel sur la technique
HPLC*

I. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

I. Définition

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est basée sur le partage de l'analyte entre une phase liquide mobile et une phase stationnaire solide très finement divisée. Pour obtenir un débit satisfaisant, il faut appliquer de très fortes pressions (> 100 bars).

Suivant la nature des analytes à séparer, diverses phases stationnaires solides peuvent être utilisées:

- 1. chromatographie par échange d'ions :** La phase stationnaire est ionique, l'analyte ionique (ionisable) interagit avec les groupes de charges opposées de la phase stationnaire. La phase mobile est une solution aqueuse de force ionique donnée.
- 2. chromatographie d'exclusion :** la phase stationnaire est un tamis moléculaire, les analytes sont séparés en fonction de leur taille (masse moléculaire > 10'000 g.mol⁻¹).
- 3. chromatographie de partage :**
 - a. la phase stationnaire est polaire (mode normal) et la phase mobile est un solvant non polaire.
 - b. la phase stationnaire est apolaire (mode inversé) et la phase mobile est un solvant polaire.
- 4. chromatographie d'affinité :** La phase stationnaire contient un groupement pour lequel l'analyte a une affinité très prononcée. La phase mobile est une solution aqueuse.¹

II. Principe de la HPLC

La chromatographie est une technique d'analyse pour séparer les constituants d'un mélange ; les molécules à séparer sont entraînées par un solvant qu'on appelle la phase mobile qui se trouve dans le réservoir.

Les pompes utilisées pour la circulation de la phase mobile, c'est-à-dire le liquide circulant dans le système chromatographique. Des tubes en acier inoxydables permettent de relier la

¹ <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>

ou les pompes à l'injecteur chromatographique. Après l'injecteur, est placée une colonne chromatographique (cylindre rempli par la phase stationnaire) qui permet la séparation.

La colonne est reliée au détecteur chromatographique (spectroscopie UV-visible, barrette de diode, fluorimètre, réfractomètre, etc). Un ordinateur complète ce dispositif, pour la commande du système chromatographique, ainsi que l'acquisition et le traitement des données.²

La figure ci-dessous illustre le principe de fonctionnement d'une HPLC.

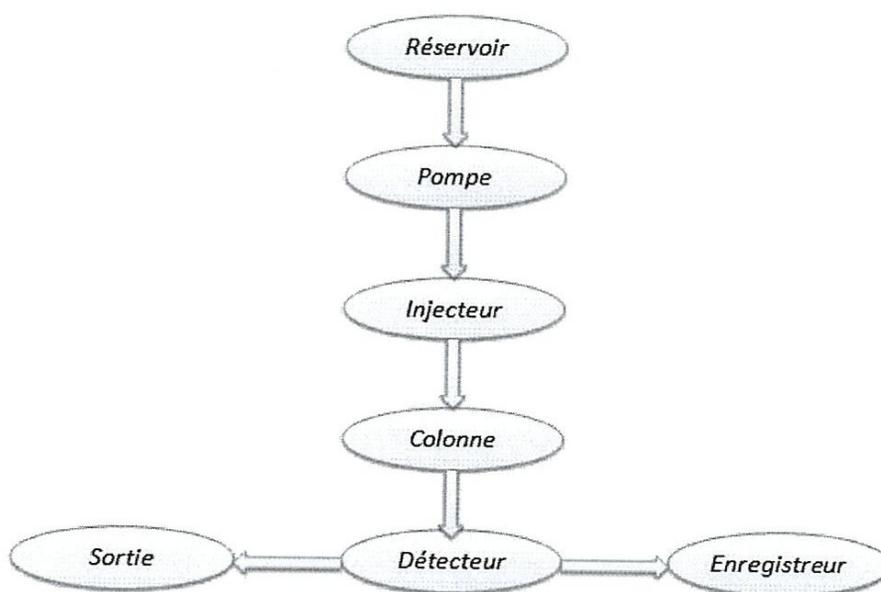


Figure 1: Organigramme de principe de fonctionnement d'une HPLC.

² I. Boufelfel, Cours de méthode d'analyse pratique, 2017

III. Appareillage

Les différentes composantes d'une chaîne HPLC sont présentées sur le schéma suivant (figure). Tous les organes du système sont liés à un micro-ordinateur qui pilote tous les processus.

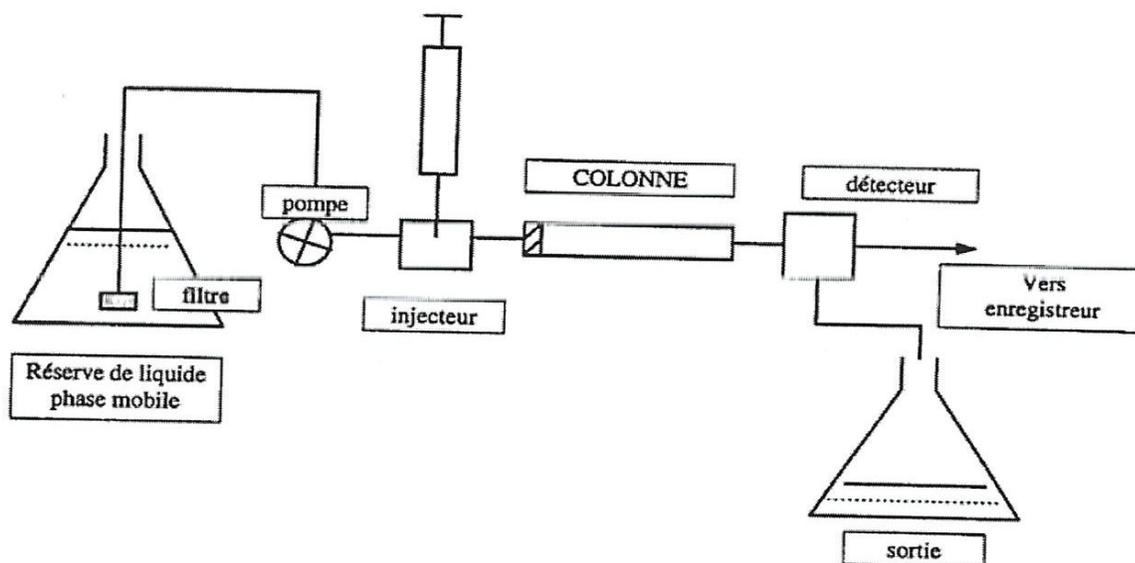


Figure 2: Organes d'une chaîne HPLC.

L'appareillage se compose d'un réservoir contenant la phase mobile, d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (avec un logiciel pour traiter les signaux).³

A. Réservoir de la phase mobile

Il contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluant (solvant de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluant.

Mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables, à l'aide de la pompe qui réalise le mélange demandé.

³ L. Boufelfel, Cours de méthode d'analyse pratique, 2017

B. Pompe

Elle doit fournir la phase mobile à un débit constant à une certaine pression pour atteindre la colonne. Elle permet de travailler soit :

- ✓ En mode isocratique, c'est à dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.
- ✓ En mode gradient, c'est à dire avec une variation des constituants du mélange d'éluant
- ✓ En mode gradient, c'est à dire avec une variation des constituants du mélange d'éluant,

Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques μL à plusieurs ml/min.

La pression à imposer dépend des facteurs suivants :

- Débit de phase mobil
- viscosité du modificateur organique
- taille des grains de la phase stationnaire
- géométrie de la colonne

C. Injecteur

L'injection de l'échantillon se fait de deux manières :

- ✓ **Manuelle** : l'injecteur comporte une vanne à plusieurs voies montée sur le parcours de la phase mobile, juste avant la colonne. L'échantillon à analyser est introduit avec une micro-seringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle ; l'échantillon est ainsi inséré avec un flux de phase mobile.
- ✓ **Automatique** : l'injection se fait automatiquement, l'injecteur utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe, cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne

D. Colonne

La colonne est l'élément majeur de la chaîne HPLC. Le choix d'une colonne HPLC est lié aux paramètres suivants :

- ✓ Type de la phase stationnaire
- ✓ Longueur
- ✓ Diamètre des particules (d_p)
- ✓ Débit de la phase mobile supportable

En chromatographie liquide à haute performance de phase inversée, la phase stationnaire est apolaire et la phase mobile modérément polaire, l'efficacité de remplissage est fortement affectée par la qualité du gel de silice de la phase stationnaire. On peut utiliser une colonne de type C18, qui a plusieurs avantages et est fréquemment utilisée pour les analyses des produits pharmaceutiques par HPLC.

La Phase stationnaire apolaire, est formée d'un gel de silice dans lequel on a greffé des fonctions chimiques le plus souvent de chaînes alkyles à 18 atomes de carbone, hydrophobes.

La phase stationnaire est maintenue entre deux disques frittés, on distingue deux types de phase stationnaire :

➤ **Phase stationnaire normale**

La phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête

➤ **Phase stationnaire inversée**

La phase inverse est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C_8 et C_{18}). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire tels que l'acétonitrile, le méthanol et l'eau. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier. Contrairement à une phase normale, il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps, et la qualité de la séparation est donc maintenue constante.

L'augmentation du nombre de chaîne greffé par unité de surface fait diminuer le temps de rétention et augmenter la séparation des signaux ainsi que le facteur de la sélectivité. A des pH supérieur à 8, les greffons se trouvent instables. Pour les composés ionisés, il faut ajuster

le pH pour que les composés gardent leur forme neutre nécessaire à leur rétention par la colonne.

Les gels de silice sont stables dans une grande gamme de pH mais ils ne supportent pas des pH trop extrêmes. Il y a des risques de dissolution pour des pH trop acides ou trop basiques, on se limite donc à la gamme de pH comprise entre 2 et 12.

E. Détecteur

Le détecteur est relié à la sortie de la colonne. Les solutés en sortie de la colonne chromatographique sont en solution très diluée dans une phase éluant dont la nature et la composition varient d'une analyse à l'autre, de ce fait un détecteur est nécessaire puisqu'il permet de suivre en continu la séparation et de mesurer la concentration des solutés. Le choix d'un détecteur dépend à la fois des caractéristiques physiques des composés à séparer et des conditions opératoires.

Le détecteur suit l'apparition des analytes. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Il existe différents types de détecteurs :

- ✓ Détecteur UV-visible
- ✓ Réfractomètre
- ✓ Détecteur à fluorescence
- ✓ Détecteur à barrette de diodes (DAD)

F. Enregistreur

L'enregistreur reçoit un signal électrique proportionnel à la concentration de l'analytique qui traverse le détecteur. Ce signal est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme. Pour qu'un pic soit exploitable, on considère généralement que le rapport signal / bruit doit être au moins de trois.

Le bruit se traduit par des oscillations plus ou moins marquées autour de la ligne de base, ce bruit de fond aléatoire provient de diverses causes :

- ✓ la variation de température
- ✓ de la pression

- ✓ l'instabilité électronique

Par ailleurs on doit avoir une ligne de base aussi proche que possible de l'horizontale.

IV. Aperçu sur les paramètres chromatographiques de séparation

1. Phase mobile

L'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations:

- Si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite dans ce cas en phase normale.
- Si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire c'est la chromatographie en phase inverse.

En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention des composés.

Avec une phase greffée, l'ordre d'élution est opposé à celui auquel on est habitué avec la phase normale. Ainsi avec un éluant polaire, un composé polaire migre plus vite qu'un composé apolaire. Dans ces conditions, les hydrocarbures sont fortement retenus. On peut réaliser des gradients d'élution en diminuant au cours de la séparation la polarité de l'éluant. On peut, en mélangeant plusieurs solvants, ajuster le pouvoir d'élution de la phase mobile.

La phase mobile est l'un des principaux facteurs influençant sur la séparation des solutés. Le Type de phase mobile utilisée peut avoir un grand effet sur la rétention. La principale exigence pour la phase mobile est qu'elle doit dissoudre les analytes à la concentration appropriée pour la détection ; les solvants qui composent la phase mobile doivent être miscibles.

Teneur en solvant organique dans la phase mobile

On fait varier la polarité et la tension superficielle de la phase mobile avec la teneur en solvant organique. On joue à la fois sur les temps de rétention t_r et sur les facteurs de rétention k' donc sur la qualité de la séparation.

Il existe souvent une corrélation linéaire dite équation d'Everett entre les logarithmes des facteurs de rétention et le logarithme de la teneur en solvant organique. L'augmentation de la teneur en solvant organique x permet généralement de raccourcir les temps de rétention et donc de diminuer la durée d'analyse. Si les valeurs de k' sont proches, les composés sont alors moins bien séparés.

$$\text{Log } k' = a \log x + b$$

2. Polarité des solvants

Si la phase stationnaire est polaire, on utilise une phase mobile apolaire c'est la chromatographie en phase normale. Si la phase stationnaire est apolaire, on utilise une phase mobile polaire, on parle de la chromatographie en phase inversée. Les solvants utilisés pour HPLC sont classés suivant leur polarité et leur force éluante. La polarité de la phase mobile augmente par l'ajout d'un solvant organique tel que le méthanol ou l'acétonitrile qui sont principalement utilisés pour l'analyse par la HPLC