

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCE DE LA MATIÈRE

FILIÈRE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITÉ : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THÈME

Formulation d'un soluté massif pour nutrition parentérale

Présenté par : Mlle SIDI SAID LAMIA

Mlle IKEUFER DJOUHER

Soutenues publiquement, le 22 / 09/ 2016 devant le jury composé de :

M ^f . Elias Abdelhamid	Professeur – UMMTO	PRÉSIDENT
M ^{me} . Aberbache Nefissa	Enseignante associée, Gérante TSPPA	ENCADREUR
M ^f . Meziane Smaïl	Professeur-UMMTO	Co-ENCADREUR
M ^{lle} . Igueblalene Sarah	Pharmacienne galéniste	EXAMINATRICE

Année Universitaire : 2015/2016

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

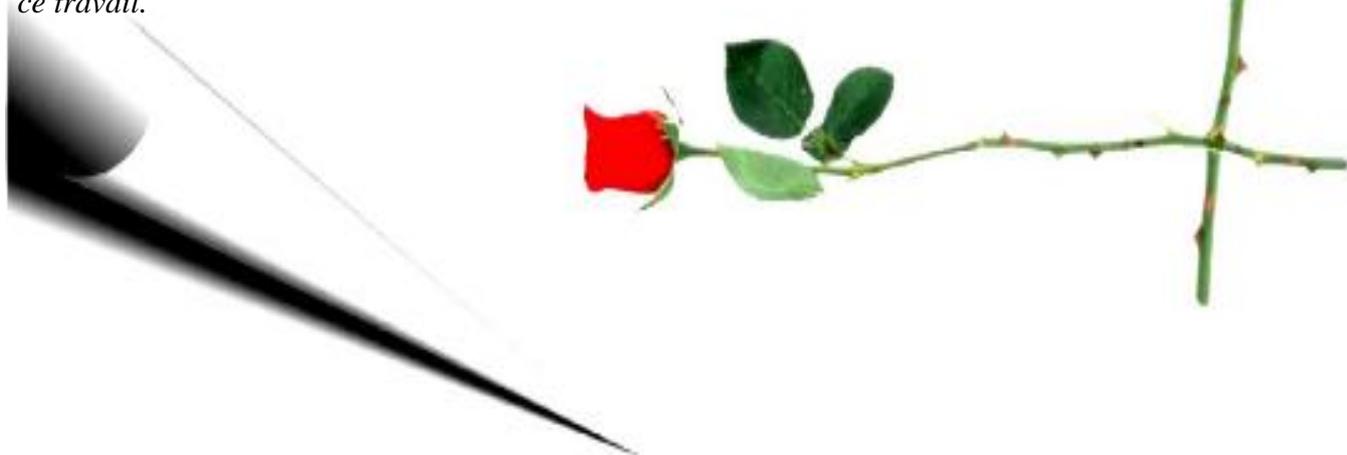
*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre encadreur **D^R ABERBACHE.N** qui nous a formé et accompagné tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience, pédagogie qui nous a été très précieuse pour structurer les différentes parties de ce travail, nous la remercions vivement.*

*Nos vifs remerciements vont au professeur **S.MEZIANE**, notre co-promoteur pour l'aide compétente qu'il nous a apportée, pour sa patience et son encouragement.*

*Nous remercions également et chaleureusement **D^R MAMOU** ainsi qu'à toute son équipe pour nous avoir donné la possibilité de manipuler au sein du laboratoire galénique de département pharmacie.*

*Un merci à **M^{me} BEGGAZ Dahbia** ingénieur du laboratoire chimie pharmaceutique du département chimie pour toute l'aide qu'elle nous a apportée.*

*Un grand merci aux membres de jury composé de, **Pr ELIAS Abdelhamid, DR Igueblalene Sarah**, qui ont accepté, de plus de leur travail, de prendre le temps d'évaluer ce travail.*



Dédicaces

Ce modeste travail est dédié :

A la mémoire de mon père, ma sœur Ouiza et ma tante Zahra que leurs âmes soient tranquilles et que le bon Dieu leur accorde sa miséricorde ;

A ma chère mère qui a veillé et souffert pour que je me construisse ;

A mes précieuses sœurs : Lynda et Brigitte qui m'ont toujours soutenue ;

A tous mes frères et mes proches ;

A ma très chère collègue Lamia avec laquelle j'ai partagé ce travail ;

A tous mes amies qui étaient fidèles à notre amitié « Nadia, Ouardia, Sassia et Dadou »

Djouher.



Dédicaces

Je dédie cet humble travail avec un grand amour, Sincérité et fierté :

A mes très chers parents, source de tendresse, de noblesse et d'affection.

A mes frères et sœurs, en témoignage de la fraternité, avec mes souhaits de bonheur, de santé, et de succès et à tous les membres de Ma famille ;

A tous mes amis, tous mes professeurs ;

A ma très chère collègue Djouher qui m'a tant supporté durant ce travail.

Lamia

Thank You



Résumé

Formulation d'un soluté massif pour nutrition parentérale

Le présent travail propose la formulation d'un soluté massif pour nutrition parentérale à trois compartiments : émulsion lipidique, solution d'électrolytes et solution glucosée à 20%, dont la référence est OLICLINOMEL[®] de BAXTER. La mise au point et la caractérisation des deux solutions de glucose et d'électrolytes sont basées sur le principe classique et maîtrisable des solutions, contrairement à l'émulsion à base de l'huile de soja stabilisée par la lécithine de soja et isotonisée par le glycérol qui est un système thermodynamiquement instable, nécessitant une planification expérimentale pour sa formulation. L'objectif de ce travail est d'étudier la faisabilité de la formulation de tels systèmes combinés. A noter que, l'émulsion a pris une part importante dans notre travail par l'évaluation de l'impact des paramètres technologiques (vitesse et la durée d'homogénéisation) sur les propriétés granulométrique, rhéologique, turbidimétrique et pH –métrique de l'émulsion lipidique. La méthodologie des surfaces de réponse exploitée, a permis de repérer le domaine de la vitesse et de la durée d'homogénéisation permettant d'obtenir une émulsion de qualité parentérale.

Mots clés : *émulsion parentérale, soluté massif, vitesse d'homogénéisation, durée d'homogénéisation, méthodologie des surfaces de réponse.*

Abstract

Formulation of a solid solute for parenteral nutrition

This work proposes the formulation of a solid solute for parenteral nutrition in three compartments: fat emulsion, electrolytes solution and glucose solution 20%, which reference is OLICLINOMEL[®] for BAXTER. The development and characterization of the two solutions of glucose and electrolytes are based on solutions principle, unlike the emulsion, which is a thermodynamically unstable system. This emulsion is composed of water and the soy oil stabilized by soy lecithin, and the glycerol which assure the isotonicity. For its formulation, it is requiring experimental planning. The objective of this work is to study the technical feasibility of such combined systems. Note that, the emulsion has played an important part in our work by assessing the impact of technological parameters (speed and duration of homogenization) on some physic-chemicals properties as: the size particle, rheology, pH and turbidimetric of lipid emulsion. Methodology exploited response surfaces, has identified the domain of the speed and the duration of homogenization to obtain a parenteral emulsion quality.

Keywords: *Parenteral emulsion, massif solute, homogenization speed, duration of homogenization, response surface methodology.*

SOMMAIRE

Résumé	
Introduction générale.....	1

Partie Théorique

Chapitre I : Solutés massifs pour nutrition parentérale

Introduction	2
I.1 Définition d'une émulsion parentérale.....	2
I.2 Différentes voies d'administration.....	2
I.2.1 La voie veineuse périphérique.	2
I.2.2 La voie veineuse centrale	2
I.3 Composants de la nutrition parentérale.....	3
I.3.1 Glucose.....	3
I.3.2 Lipides.....	3
I.3.3 Acides aminés	4
I.3.4 Electrolytes.....	4
I.3.5 Micronutriments.....	5
I.4 Différents modes d'administration de NP à l'hôpital	5
I.5 Intérêt et inconvénients de la nutrition parentérale	5
I.6 Préparation des solutions pour nutrition parentérale	6
I.7 Formulation d'une émulsion parentérale	7
I.8 Stabilisation d'une émulsion parentérale	9
I.9 Méthode de fabrication	10
I.9.1 Emulsification	10
I.9.2 Stérilisation	11
I.10 Essais à effectuer sur une NP après fabrication	11
A. Essais spécifiques des NP en solution	11
B. Essais spécifiques aux émulsions parentérales	12
Remarque	19

Chapitre II : Présentation du produit de référence Oliclinomel

Introduction	20
II.1 Caractérisation et Composition	20
II.2 Apport énergétiques.....	21
II.3 Posologie et mode d'administration	21
II.3.1 Posologie et débit de perfusion.....	21
II.3.2 Mode d'administration.....	22
II.4 Durée de conservation	22
II.5 Contre-indication	22
II.6 Préparation et manipulation.....	23

Chapitre III : Plans d'expériences

Introduction	25
III.1 Définition d'un plan d'expérience.....	25
III.1.1 Préparation du plan d'expérience	25
III.1.2 Avantage de la MPE.....	26
III.2 Autres définitions	26
III.3 Effet global et effet moyen d'un facteur	27
III.4 Différents types des plans d'expérience.....	28
III.4.1 Plans pour surface de réponse	28
III.4.1.1 Les plans composites	29

Partie Expérimentale

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

Introduction	31
IV.1 Matériels et produits utilisés	31
1) produits utilisés	31
2) Matériels et Equipement de préparation	35
IV.2 Equipement de contrôle	36
IV.3 Méthodologie du travail	37

IV.3.1 Préparation de la solution glucosée à 20%	37
IV.3.2 Préparation de la solution d'électrolytes	37
IV.3.3 Préparation de l'émulsion lipidique 10%	38

Chapitre V : Résultats et discussion

Introduction	41
V.1 Caractérisation de la solution glucosée à 20%	41
V.2 Caractérisation de la solution d'électrolytes	42
V.3 Caractérisation de l'émulsion lipidique	42
1) Isotonicité.....	42
2) Sens de l'émulsion	43
3) Etude des effets des facteurs sur les différentes réponses à T0	43
4) Exploitation statistiques des résultats.....	44
a) Etude de corrélation entre les réponses.....	44
b) Effet des facteurs sur chaque réponse.....	46
c) Modélisation en surface de réponse.....	50
5) Etude de la stabilité physico- chimique des émulsions réalisées	51
a) Aspect visuel.....	51
b) Etude de stabilité du pH.....	53
Conclusion générale	56
Références bibliographique	58
Annexe	60

Liste des abréviations

AA : Acide aminé

AG : Acide gras

BHA : Hydroxyanisole butyle.

BHT : Hydroxytoluén butyle.

D32 : Diamètre moyen des particules.

D : Densité en g/cm^3 .

DHA : Docosahexaénoïque.

E : Eau

E/H : Eau dans l'huile.

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique.

EPA : Acide écosapentaénoïque.

EPPI : Eau pour préparations injectables.

H : Huile.

H/E : Huile dans l'eau.

IV : Intraveineuse.

K : Nombre de facteurs.

LCT : Longue chaînes de triglycérides.

LD: Polyethylene (Low den-sity).

M : Masse molaire (g/mol).

MCT : Moyenne chaînes de triglycérides.

MEB : Microscope électronique à balayage.

MES : Matière en suspension.

M_v : Masse volumique (g/cm^3).

MPE : Méthode des plans d'expérience.

N : Nombre d'expériences.

NFU : Formazine Néphélométric Unit.

n_D : Indices de réfraction.

NP : Nutrition parentérale.

NTU : Nephelometric Turbidity Unit (unité de mesure de la turbidité).

PA : Principe actif.

P_{ébu} : Point d'ébullition.

Pf : Point de fusion.

pH : Potentiel hydrogène.

PP : Polypropylène.

PVC : Polychlorure de vinyle.

PUFA : Acides gras polyinsaturés.

Qsp : Quantité suffisante pour.

R² : Coefficient de détermination

T_{ébu} : Température d'ébullition.

t-h : Temps d'homogénéisation.

USTHB : Université des sciences et de la technologie Houari BOUMDIENNE.

Tr/min : Tour par minute, vitesse d'agitation et d'homogénéisation.

v-h : Vitesse d'homogénéisation.

Liste des figures

Figure I.1 : fabrication d'une solution stérilisée dans son récipient final

Figure I.2 Représentation schématique conventionnelle d'un tensioactif.

Figure I.3 : Comportement des hématies dans les différentes solutions parentérales.

Figure I.4 : Les 4 types de systèmes dispersés selon Winsor.

Figure II.1 : Poche d'OLICLINOMEL[®] avec 3 compartiments.

Figure II.2 : Etapes de préparation d'OLICLINOMEL.

Figure III.1 : Système en fonction des facteurs.

Figure III.2 : les réponses associées aux points de domaine d'étude formant la surface de réponse.

Figure III.3 : Plan composite pour deux facteurs.

Figure IV.1 : Homogénéiseur de type IKA[®]T18 digital.

Figure IV.2 : Agitateur à hélice de marque IKA[®] T18 digital.

Figure IV.3 : Turbidimètre de marque EUTECH instrument.

Figure IV.4 : Granulomètre laser de marque MASTERSIZER, Malvern Instruments.

Figure IV.5 : Viscosimètre à chute de bille.

Figure V.1 : Courbes de la corrélation entre la turbidité, viscosité avec le D32.

Figure V.2 : Courbes de corrélation entre la turbidité et la viscosité avec le pH.

Figure V.3 : Courbe de corrélation entre viscosité et la turbidité.

Figure V.4 : Effet de la vitesse d'homogénéisation sur le D32.

Figure V.5 : Effet du temps d'homogénéisation sur le D32.

Figure V.6 : Effet du temps d'homogénéisation sur la viscosité.

Figure V.7 : Effet de la vitesse d'homogénéisation sur la viscosité.

Figure V.8 : Effet de la vitesse d'homogénéisation sur la turbidité.

Figure V.9 : Effet du temps d'homogénéisation sur la turbidité.

Figure V.10 : Histogramme de R^2 en fonction des réponses

Figure V.11 : Aspect visuel des formulations.

Figure V.12 : Les valeurs du p H à T_0 , à $T= 5$ semaines et le pourcentage de sa chute.

Figure V.13 : Effet de v-h sur le pH.

Figure V.14 : Effet du t-h sur le pH.

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients de la NP.

Tableau I.2 : Quelques conservateurs et antioxydants de l'émulsion parentérale.

Tableau II.1 : Les apports énergétiques d'OLICLINOMEL[®]

Tableau IV.1 : Propriétés physicochimique des produits utilisés dans la solution glucosée à 20%.

Tableau IV.2 : Propriétés physicochimiques des produits utilisés dans la solution d'électrolytes.

Tableau IV.3 : Caractéristiques physico-chimiques des produits utilisés dans l'émulsion lipidique.

Tableau IV.4 : matrice d'expérience.

Tableau V.1 : Résultat de pH, d'isotonicité de la solution de glucose préparée à 20 %.

Tableau V.2 : Résultats de pH et d'isotonicité de la solution glucosée 20% du princeps, tirés de la littérature (OLICLINOMEL[®]).

Tableau V.3 : Résultat de pH et d'isotonicité de la solution d'électrolyte préparée.

Tableau V.4 : Résultats de pH et d'isotonicité de la solution d'électrolytes du princeps, tirés de la littérature (OLICLINOMEL[®]).

Tableau V.5 : Matrice des réponses à $t = 0$.

Tableau V.6 : Résultats de la classification Winsor et % du crémage.

Tableau V.7 : Valeurs du pH des émulsions à T_0 , à $T = 5$ semaines et le % de la chute de pH au cours du temps.

Tableau V.8 : Résultats de la viscosité exploités avec le Modde 06.

Tableau V.9 : Résultats du D32 exploités avec le Modde 06.

Tableau V.10 : Résultats de la turbidité exploités avec le Modde 06.

GLOSSAIRE

Amphiphile : une espèce chimique, une molécule ou un ion qui possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe.

Anti-inflammatoire : substance ou médicament combattent une inflammation. Exemple : Aspirine.

Effet de premier passage hépatique : est le phénomène de métabolisation d'un médicament par l'organisme, qui conduit à diminuer la fraction de PA à la circulation sanguine générale.

Embolie : est le largage de matériel embolisé dans la circulation sanguine.

Enterale : C'est une technique d'alimentation artificielle qui permet d'administrer l'alimentation sans passer par la bouche. Elle mise en place dans le but de pallier une fonction orale défectueuse et/ou de maintenir un apport alimentaire suffisant pour le patient. Cette forme d'alimentation préserve les fonctions du tube digestif et des organes associés (foie, pancréas et vésicule biliaire), elle porte à l'organisme les macronutriments (protéines, lipides et glucides) et micronutriments (vitamines et minéraux) dont il a besoin, directement dans l'estomac ou l'intestin par le biais d'une sonde. Exemple : une sonde naso-gastrique est introduite dans le tube digestif par voie nasale.

Excipient : désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

Fistule : est un abouchement anormal d'une cavité dans une autre au cours d'un processus évolutif pathologique. On le distingue des malpositions d'organe, ou des malformations anatomiques.

Générique : C'est le médicament qui a la même composition qualitative et quantitative, forme pharmaceutique et une biodisponibilité identique au médicament de référence.

Hémolyse : L'hémolyse est la destruction des globules rouges libérant l'hémoglobine dans le plasma sanguin.

Hydrophile : un composé ayant une affinité pour l'eau et tendance à s'y dissoudre.

Hydrophobe : un composé qui n'interagit pas avec les molécules d'eau.

Homéostasie : processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (liquides de l'organisme).

Isotonisant : est une substance qui permet à une préparation d'avoir la même pression osmotique que les liquides physiologiques avec lesquels il sera en contact.

Isotonique : une solution isotonique est une solution qui a la même pression osmotique que le plasma sanguin.

LAL : Le test de Limulus Amebocyte Lysate est recommandé dans les pharmacopées internationales comme méthode pour détecter des toxines bactériennes à la fois dans les matières premières utilisées pour la production de médicaments et pour les produits finaux.

Métabolisme : ensemble des processus complexes de transformation de matière et d'énergie par la cellule ou l'organisme, au cours des phénomènes d'édification et de dégradation organiques.

Parentérale : La voie parentérale est une façon privilégiée pour administrer des traitements médicamenteux par injection. La voie parentérale peut désigner toutes sortes d'injections, à l'exception de la voie entérale, c'est-à-dire par le tube digestif. Cette voie englobe donc l'injection par intraveineuse (dans une veine), l'injection sous-cutanée (sous la peau), l'injection intradermique (dans le derme) et l'injection intramusculaire (dans le muscle). Donc elle peut être réalisée à n'importe quel endroit du corps humain.

Plasmolyse : est l'état cellulaire résultant d'une perte d'eau par une cellule végétale ou animale, notamment au niveau de sa (ses) vacuole(s) (pour cellules végétales). Elle est provoquée par le phénomène d'osmose.

Princeps : Un médicament princeps ou dit innovateur, est un médicament qui a subi des études précliniques, cliniques et une étude de préformulation, de formulation. Il s'agit de médicament qui a obtenu une AMM et mis le premier sur le marché territorial voire mondial. Ce médicament sert de référence pour les copies fabriquées par d'autres laboratoires après la tombée du brevet dans le domaine public. Ces copies sont dites " médicaments génériques".

Principe actif : est une substance douée de propriétés thérapeutiques. Il existe deux catégories de PA : synthétique et extraite à partir des produits naturels.

Stéatose : c'est l'accumulation de graisse, principalement les triglycérides dans un tissu organique.

Tension superficielle : est la tension qui existe à la surface de séparation de deux milieux. Cet effet permet par exemple aux insectes de marcher sur l'eau, à la rosée de ne pas s'étaler sur les pétales de fleurs...etc.

Introduction générale



Introduction générale

Face à l'apparition et le développement de différentes maladies, il est nécessaire pour beaucoup d'entreprises pharmaceutiques de proposer des médicaments innovants et de renouveler rapidement leurs gammes. Le but étant de satisfaire les besoins des patients, en améliorant la forme et la composition par fabrication des nouvelles formes qui contiennent plusieurs PA(s) dans une seule formule, pour minimiser le nombre de prise en agissant sur plusieurs maladies à la fois. Comme exemple nous citons l'entreprise BAXTER qui a commercialisé un médicament 3 en 1. L'objectif de ce travail réside dans la formulation d'un générique de ce médicament qui est un soluté massif destiné à la nutrition parentérale, composé de trois compartiments : une émulsion lipidique, une solution d'électrolytes et une solution de glucose. Ce médicament renferme deux formes galéniques : deux solutions et une émulsion. Les solutions sont des préparations pharmaceutiques faciles à mettre au point. Contrairement, aux émulsions parentérales qui sont des systèmes dispersés caractérisés par la présence d'au moins deux liquides non miscibles dont l'un est dispersé dans l'autre. Les rappels théoriques apportant les informations de base sur ces formes galéniques sont portés dans le chapitre I.

La présentation du médicament princeps est très importante, afin de montrer notre objectif, c'est pour cela nous avons consacré un chapitre présentant le médicament OLICLINOMEL[®] de BAXTER.

Le troisième chapitre explique les plans d'expérience que nous avons suivi pour bien organiser nos essais, et afin d'interpréter facilement les résultats obtenus.

Les deux derniers chapitres comprennent la méthodologie du travail et l'interprétation des résultats obtenus. A cet effet, nous sommes intéressées, en premier lieu à formuler les trois produits, solution de glucose à 20%, solution d'électrolytes sans acides aminés et l'émulsion lipidique, puis nous avons procédé à leurs contrôles en fonction des moyens disponibles.

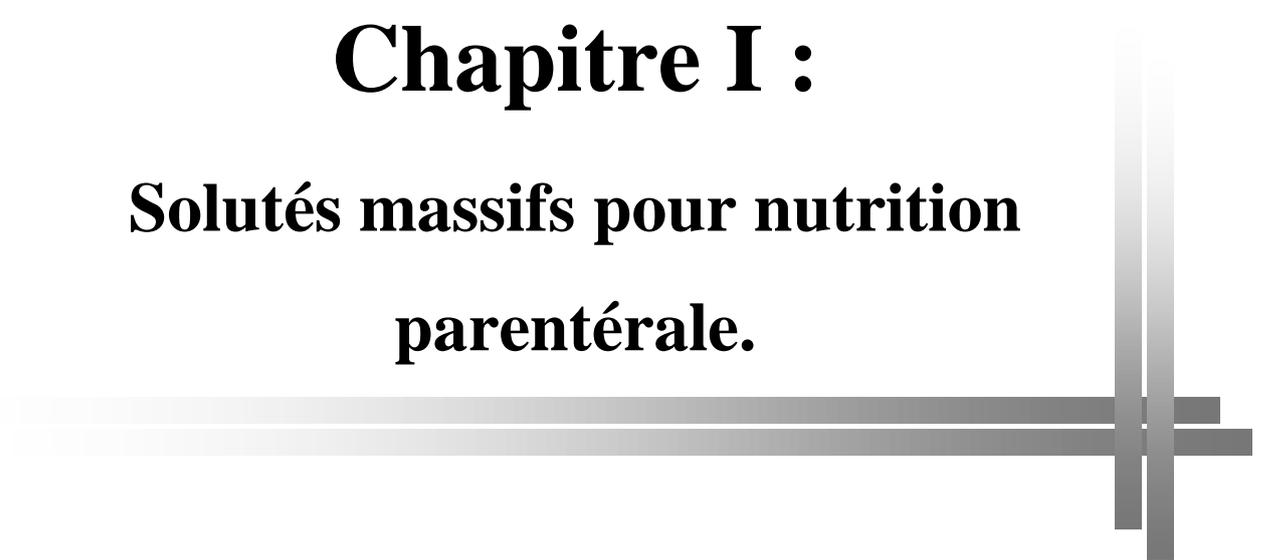
Enfin, nous terminons notre travail par une conclusion générale qui relate les résultats essentiels obtenus de notre étude.

Partie Théorique



Chapitre I :

Solutés massifs pour nutrition parentérale.



Introduction

La nutrition parentérale est une thérapeutique consistant à administrer les nutriments par voie veineuse pour prévenir et traiter une dénutrition sévère chaque fois que l'alimentation orale ou entérale est insuffisante ou impossible [1]. L'objectif de ce chapitre a été consacré à expliquer quelques généralités sur les émulsions parentérales, leurs utilisations, y compris ses voies d'administrations, leurs intérêts, inconvénients et en s'intéressant sur leurs modes de fabrication ainsi que les contrôles à effectuer après fabrication.

I.1 Définition d'une émulsion parentérale

Selon la pharmacopée européenne édition N°6, ce sont des préparations hétérogènes, stériles, neutres, destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Elles sont en grande majorité du type H/E, une des deux phases contenant le ou les principe (s) actif (s).

Les émulsions parentérales doivent être stériles, apyrogènes, non toxiques, biodégradables et stables. L'isotonicité dépend de la voie d'administration périphérique ou centrale. De plus, la taille des gouttelettes doit être inférieure à celle des capillaires les plus fins dans lesquels elles vont circuler afin d'éviter tout risque d'embolie [2]. La taille des particules doit être inférieure à 5 μm .

I.2 Différentes voies d'administration [1]

La NP peut être administrée par voie veineuse périphérique ou par voie veineuse centrale.

- **I.2.1 La voie veineuse périphérique :** est utilisée de préférence pour les NP de courte durée (inférieure à 2 semaines), et quand l'osmolarité du mélange nutritif ne dépasse pas 2 à 3 fois l'osmolarité du plasma.
- **I.2.2 La voie veineuse centrale :** est employée pour toute NP hyperosmolaire. Elle est systématiquement utilisée pour les NP prolongées /et ou exclusives, elle peut entraîner des complications, l'infection demeurant la plus fréquente. Cette voie d'abord est mise en place en milieu spécialisé (réanimation) dans une veine profonde sous-clavière ou jugulaire interne.

I.3 Composants de la nutrition parentérale [3]

Il est possible de décomposer la NP en composant physiologiques : apports énergétiques, protéiques, volumiques et de nutriments essentiels ou en composants chimiques : acides aminés, glucose, lipides, eau, électrolytes et micronutriments (vitamines et oligoéléments).

- **I.3.1 Glucose**

Le glucose est la source primaire d'hydrates de carbone et donc d'énergie dans la NP. Il est directement nécessaire au bon fonctionnement des cellules du système nerveux central, des cellules sanguines et rénales. Chaque gramme de glucose apporte 4 kcals. Lorsque les apports dépassent cette valeur, elles sont les causes d'hyperglycémie, de formation excessive de dioxyde de carbone et augmentent le risque de stéatose (lipogénèse). Le glucose présent en grande quantité dans les NP est le principal responsable de la haute osmolarité de ces solutions. Sa concentration va majoritairement déterminer sur quel type de voie la NP pourra être administrée.

- **I.3.2 Lipides**

Les lipides utilisés dans la NP sont des triglycérides, apportés sous forme d'émulsions lipidiques. Leur développement a permis de diminuer les quantités de glucose perfusées tout en administrant une quantité énergétique adéquate puisque 1g de lipides apporte 9 kcal. Le pH évolue au cours de la conservation pour passer d'un pH 9 au début à un pH 6 à la fin de la validité. Ce phénomène est dû à la dégradation des acides gras libres. Les émulsions lipidiques sont administrées soit mélangées aux acides aminés et au glucose (système ternaire) soit séparément.

Il existe différentes formules d'émulsions lipidiques, elles sont classées en fonction du type d'AG présent :

- **Les émulsions lipidiques de première génération** : issues du soja, sont constituées de LCT comprenant 16 à 18 atomes de carbone. Ces émulsions apportent de grandes quantités d'acides gras polyinsaturés (PUFA) dont les acides linoléiques et linoléniques, qui sont tous deux des oméga-6 considérés comme essentiels, dont notre corps ne pouvant pas les synthétiser.

• **La seconde génération d'émulsion lipidique** : Elle a été développée dans le but de diminuer la charge en LCT et PUFA, tout en couvrant les apports en acides gras essentiels. Ainsi, des émulsions constituées de 50% de LCT et de 50% de MCT et des émulsions à base d'huile d'olive ont été élaborées. Les avantages des émulsions de deuxième génération restent théoriques, et dans la pratique, les huiles de première et deuxième génération sont utilisées de manière similaire.

• **La dernière génération d'émulsion lipidique** : comprend les émulsions à base d'huile de poisson qui ont un taux élevé de LCT de la famille des oméga-3 dont l'EPA et le DHA. Contrairement aux oméga-6 des émulsions de première génération, ceux-ci favorisent la formation de dérivés supérieurs d'anti-inflammatoires et auraient un bénéfice sur l'immunité chez les patients agressés. Ces émulsions sont utilisées en complément d'une émulsion de première ou deuxième génération et ne devraient pas être administrées seules pour garantir les apports en acides gras essentiels.

• **I.3.3 Acides aminés**

Les solutions d'acides aminés actuellement disponibles sur le marché sont composées d'AA cristallins issus de synthèse et non plus d'hydrolysats de protéines. Ceci permet de maîtriser parfaitement la teneur de chaque AA. Ainsi, certaines solutions d'acides aminés sont spécifiquement élaborées pour la pédiatrie du point de vue de leur composition. Par exemple, la concentration en taurine est plus élevée dans les solutions pour prématurés, cet AA étant considéré comme essentiel dans cette population et non chez l'adulte. Toutefois, peu d'études ont été conduites avec les solutions spécifiques d'acides aminés. Parmi les acides aminés décrits dans le produit de référence OLICLINOMEL on peut citer : Alanine, Arginine, Glycine, Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Proline, Sérine, Thréonine, Tryptophane, Tyrosine, Valine.

• **I.3.4 Electrolytes**

Les électrolytes doivent être administrés de manière quotidienne dans la NP afin de préserver l'homéostasie électrolytique. Bien que les besoins électrolytiques puissent varier d'un patient à l'autre, ils sont chez l'adulte généralement bien couverts par l'apport de nutriments standardisés. Cependant, des adaptations chez les insuffisants rénaux ne sont pas rares et nécessitent parfois d'individualiser les apports électrolytiques. Des apports supplémentaires en parallèle de la NP sont également courants lors de perte électrolytique importante comme en cas de diarrhée, vomissement ou fistule.

• **I.3.5 Micronutriments**

Le terme micronutriments regroupe les vitamines et oligo-éléments. Les vitamines sont des substances organiques dont l'apport est indispensable, puisqu'elles ne peuvent pas être synthétisées. Elles sont nécessaires pour un métabolisme normal et pour différentes fonctions cellulaires. Il existe 13 vitamines, dont 4 lipophiles (A, D, E et K) et 9 hydrophiles (les vitamines du groupe B, la vitamine C, l'acide folique et la biotine).

Les oligo-éléments sont des métaux présents en infime quantité dans notre corps, qui sont essentiels au fonctionnement de différentes enzymes et au métabolisme.

Des déficits en micronutriments, principalement le zinc, le fer, le sélénium, les vitamines A, B et C sont régulièrement présents chez les patients agressés.

I.4 Différents modes d'administration des NP à l'hôpital [3]

Deux modes d'administration sont possibles :

- **I.4.1 La perfusion par flacons séparés :** le mélange de la solution perfusée s'effectue au niveau de la ligne nutritive. Les flacons sont reliés par un accord en Y, un robinet à 3 voies ou par une rampe de 2 à 6 robinets.
- **I.4.2 Les mélanges pour nutrition parentérale :** le principe ici est de mélanger tous les éléments nécessaires pour un ou plusieurs malades dans un même contenant. Ces mélanges sont conditionnés en flacon ou en poche (mono, bi ou tricompartimentale).

I.5 Intérêt et inconvénients de la nutrition parentérale [2]

La NP présente plusieurs avantages et inconvénients qui sont regroupés dans le tableau I.1

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients de la NP

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Une mise en circulation rapide du PA dans le compartiment sanguin donc un bon ajustement de la posologie. • La solubilisation de PA (s) faiblement hydrosolubles et la stabilisation PA (s) actifs sensibles à l'hydrolyse. • la réduction de l'irritation ou de la toxicité due au PA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite la présence d'un personnel qualifié pour sa préparation ainsi que pour son administration. • Présente des risques de douleur, d'irritation ou d'infection au point d'injection. • Exigences technologiques particulières/stérilité, pas de pyrogènes.

I.6. Préparation des solutions pour nutrition parentérale

I.6.1 Définition de la solution pour nutrition parentérale : Les solutions pour nutrition parentérale ou dites solutés massifs sont des préparations stériles, limpides, neutres et apyrogènes destinées à être administrer par perfusion. Elles sont obtenues par dissolution complète de (ou des) PA (s) dans un solvant pour faciliter leur administration et améliorer leur biodisponibilité dans l'organisme [4-5].

• **Solutions du glucose 5, 10, 20 et 30% :** sont des solutions hypotoniques, isotoniques ou hypertoniques, limpides, de couleur transparente ou un peu jaunâtre, utilisées pour les adultes et les enfants afin de rétablir la concentration du glucose dans le sang ou en cas d'hypoglycémie [6].

• **Solutions d'électrolytes :** sont des solutions transparentes, limpides contiennent des ions et les cations des sels dissouts dans l'EPPI. Elles sont utilisées pour maintenir l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme [7]. Il existe plusieurs solutions d'électrolytes selon les indications thérapeutiques recommandées, à titre d'exemple on peut citer : solution de sodium, solution de magnésium...etc.

I.6.2 Procédé industriel de la préparation des solutions

Les différentes techniques de fabrication des solutions injectables varient en fonction du type de la préparation à réaliser [5]. La figure ci-dessous représente un schéma montrant la fabrication d'une solution stérilisée dans son récipient final :

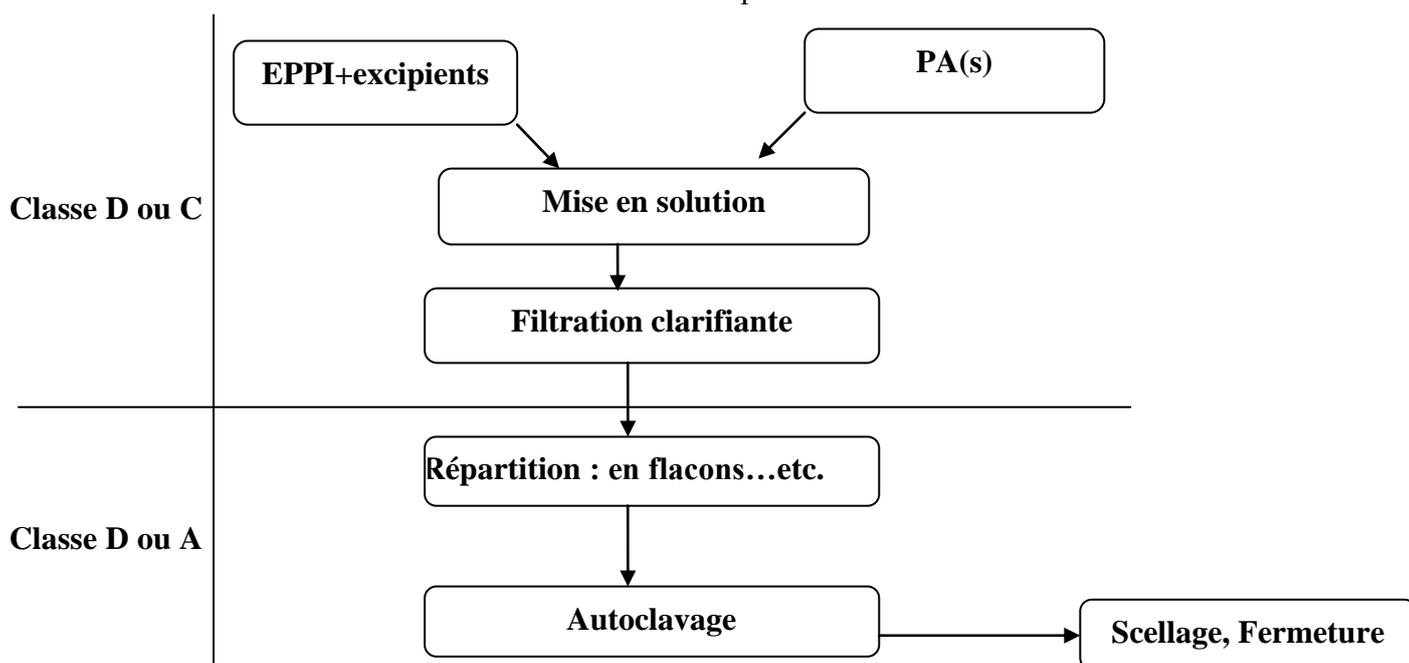


Figure I.1 : Fabrication d'une solution parentérale stérilisée dans son récipient final.

Remarques : la stérilisation dans le récipient final est la plus utilisée pour les solutions, chaque fois que le ou les PA sont stables en solution et à la chaleur.

Les classes A, B, C et D des sont des classes des zones à atmosphère contrôlée.

I.7 Formulation d'une émulsion parentérale

La préparation d'émulsion H/E stable nécessite une bonne incorporation du PA dans la phase huileuse. Le choix des excipients ainsi que celui du procédé de fabrication sont donc deux points essentiels qui nécessitent un certain savoir-faire afin d'optimiser la mise au point d'émulsion parentérale [2].

- **I.7.1 Choix des excipients**

La sélection des excipients est très importante, c'est en grande partie elle qui va permettre d'obtenir des émulsions répondant aux exigences fixées pour une administration parentérale. Deux types d'excipients en particulier vont jouer un rôle crucial dans cette obtention : les huiles et les tensioactifs.

- **I.7.1.1 Huiles**

Les résultats des essais de solubilité du principe actif dans les différents types d'huiles vont permettre de faire une première sélection. Les huiles les plus utilisées pour ce genre d'émulsion sont des LCT d'origine végétale (Soja, coton, sésame...), ainsi que les MCT, issus de l'hydrolyse de l'huile de noix de coco et fractionnés en acide gras en C6 et C12. Quel que soit le type d'huile sélectionnée, sa pureté va être le point critique pour son utilisation par voie parentérale. L'huile doit être exempte de toutes contaminations telles que les peroxydes, pigments, produits de dégradation thermiques ou d'oxydation. Les huiles naturelles doivent également être exemptées de tout herbicide ou pesticide [2].

- **I.7.1.2 Tensioactifs**

Les émulsions conventionnelles sont des systèmes thermodynamiquement instables qui se séparent, plus ou moins rapidement, en deux phases. En raison de cette instabilité, les émulsions industrielles comportent toujours des émulsifiants, formant un film interfacial autour des globules de la phase dispersée. Il s'agit le plus souvent de petites molécules amphiphiles appelées *tensioactifs*. La schématisation classique des tensioactifs met en évidence un pôle

hydrophile polaire et un pôle hydrophobe apolaire qui est constituée d'une chaîne hydrocarbonée, aliphatique, linéaire, ramifiée ou aromatique [2].

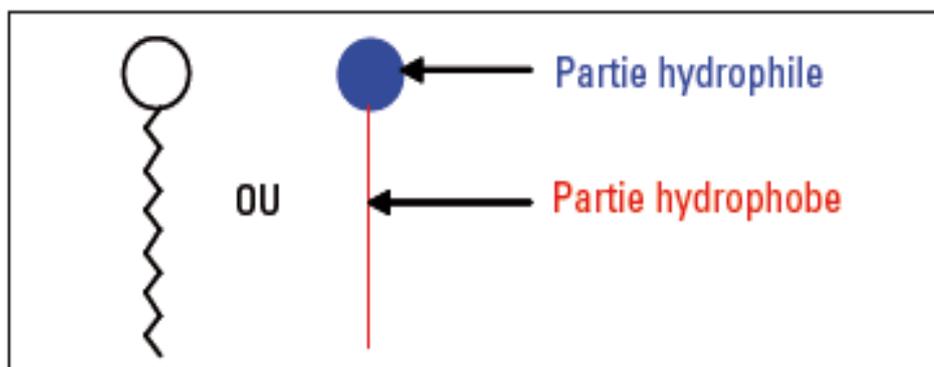


Figure I.2 : Représentation schématique conventionnelle d'un tensioactif [20].

Le tensioactif le plus employé dans les émulsions parentérales, de part son innocuité et sa facilité d'approvisionnement est la lécithine naturelle, présente dans tout organisme vivant. Des études scientifiques ont démontré que la lécithine de soja soutient l'action de la lécithine présente dans notre organisme face à une alimentation trop riche en graisses saturées, prévenant et aide à traiter l'hypercholestérolémie.

- **I.7.1.3 Autres agents [2]**

La phase aqueuse contient généralement différents agents qui permettent d'obtenir une émulsion possédant les propriétés suivantes :

- a. Agents d'isotonie**

L'isotonie d'une émulsion parentérale est d'autant plus importante que le volume à injecter est grand. Elle est obtenue par ajout de différents composés, tels que le **glycérol**, le **sorbitol** ou le **xylitol** en quantités suffisantes de façon à avoir une osmolarité finale comprise entre 280 et 300 mOsmol/Kg. Cependant, l'isotonie dépend de la voie d'administration (voie périphérique ou centrale). L'émulsion lipidique pour NP est hypertonique selon les données du laboratoire BAXTER puisque la solution de glucose est hypertonique.

- b. Agents de neutralité**

Le pH est ajusté avec des solutions aqueuses de NaOH ou de HCl pour atteindre la valeur souhaitée, généralement aux alentours de 7 (Le pH physiologique est de 7.35-7.40).

Le pH des solutions pour NP est compris entre 6 – 8.

L'ajustement de pH doit tenir compte des propriétés physicochimiques des excipients de la formule. Il s'agit de trouver un bon compromis entre la stabilité, la solubilité du principe actif et la tolérance de l'organisme face au produit administré. L'ajout d'autres substances va jouer un rôle important pour obtenir une émulsion stable, les conservateurs doivent avoir une efficacité reconnue et contrôlée, et être compatible avec le PA et ne pas interagir avec les autres excipients de la formule.

c. Les antioxydants

D'autre part, des antioxydants doivent être utilisés afin d'éliminer tout risque d'oxydation du PA ou des huiles au cours de la préparation et du stockage, ils doivent être choisis en fonction de la nature des produits qui entrent dans la préparation injectable ainsi que du pH final.

d. Les stabilisants

Enfin, l'ajout de stabilisant peut être nécessaire pour limiter le phénomène de séparation de phase, ces molécules stabilisantes sont généralement amphiphiles et sont capables de se localiser à l'interface. Elles peuvent également avoir un rôle de stabilisation stérique ou électrostatique [2].

Tableau I.2 : Quelques conservateurs et antioxydants de l'émulsion parentérale [2].

Conservateurs	Antioxydants
<ul style="list-style-type: none"> Le phénol, le crésol, les composés organomercuriels ainsi que les esters méthyliques, éthyliques, propyliques de l'acide parahydroxybenzoïque. 	<ul style="list-style-type: none"> l'α-tocophérol, le BHA, la BHT ou une combinaison de ces deux agents, ou encore le palmitate d'ascorbyle.

Remarque : les émulsions pour NP ne contiennent pas ni de conservateur, ni d'antioxydant

I.8 Stabilisation d'une émulsion parentérale [2]

Une émulsion est un système instable à plus ou moins à long terme. Les gouttelettes lipidiques tendent à se rapprocher puis à se fusionner entre elles pour diminuer l'énergie interfaciale et atteindre un état stable. Pour éviter le phénomène de déstabilisation d'un système colloïdal, deux voies sont possibles : la stabilisation stérique ou la stabilisation électrostatique.

- **I.8.1 Stabilisation stérique**

Elle consiste à créer une gêne stérique afin d'empêcher le rapprochement de deux gouttelettes. Cette stabilisation peut être obtenue en incluant des molécules de grande taille dans le film interfacial, tels que : les polymères, copolymères, les oxydes métalliques, ...etc.

- **I.8.2 Stabilisation électrostatique**

Elle consiste à charger la surface des gouttelettes lipidiques avec un même type de charges (soit toutes négatives, soit toutes positives) afin de générer une répulsion des charges entre les gouttelettes. Plus la valeur absolue de charge portée est importante, plus la force de répulsion sera grande et empêchera le phénomène de coalescence. C'est cette voie de stabilisation qui est la plus utilisée pour les émulsions [2]. Exemple : lécithine...etc.

I.9 Méthode de fabrication de l'émulsion

La fabrication des émulsions doit prendre en compte les variables de composition « nature et proportion des phases, choix et quantités d'additifs, en particulier émulsifiants » et les conditions dans lesquelles ces émulsions sont produites (température, vitesse d'agitation, temps d'agitation, ...etc.). Ces paramètres conditionnent le type de l'émulsion.

D'autre part, les variables de procédé relatives à la technique d'émulsification (types d'agitation, vitesses et temps d'agitation, mélangeur statique, procédé à membrane, etc.) et au mode opératoire (ordre d'introduction des constituants, températures à respecter aux différentes étapes de la préparation), déterminent en grande partie la qualité de l'émulsion (finesse et stabilité).

- **I.9.1 Emulsification**

Les ingrédients solubles dans l'eau et/ou solubles dans l'huile sont généralement dissous dans la phase aqueuse et dans la phase huileuse, respectivement. Des émulsifiants peuvent être dispersés dans l'huile ou dans la phase aqueuse. Les deux phases sont suffisamment chauffées et agitées pour disperser ou dissoudre les ingrédients. La phase lipidique est ensuite généralement ajoutée à la phase aqueuse sous agitation et à température contrôlée (en utilisant des mélangeurs à fort cisaillement) pour former une émulsion grossière dispersée de façon homogène. L'émulsion grossière est ensuite homogénéisée (à l'aide d'un microfluidiseur ou un homogénéisateur à haute pression) à la pression optimale, la température et le nombre de cycles pour réduire d'avantage la taille des gouttelettes et former l'émulsion fine. Le pH de l'émulsion

fine obtenue est ensuite ajusté à la valeur désirée et l'émulsion est filtrée à travers des filtres 1-5 μm [8].

- **I.9.2 Stérilisation**

La stérilisation des formulations peut être obtenue par stérilisation à la chaleur humide, à l'autoclave ou par filtration stérilisante. La stérilisation humide en phase terminale permet généralement une meilleure assurance de la stérilité du produit final. La stérilisation par filtration nécessite la taille de gouttelette d'émulsion être inférieure à 200 nm. En variante, le traitement aseptique peut être employé. Cependant, ce processus est très lourd, nécessite beaucoup de travail et plus de données de validation des processus et la justification lors de soumissions réglementaires [8].

I.10 Essais à effectuer sur une NP après fabrication

On distingue deux types d'essai relatif à la NP ; ceux concernant les émulsions et ceux concernant les solutions :

A. Essais spécifiques des NP en solutions

1) Limpidité

Les solutions pour NP, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptées de particules. L'origine de ces particules peut être accidentelle : poussière dans les récipients de conservation, bouchons ou particule de l'atmosphère, ce qui peut entraîner la mort, l'embolie ou la toxicité à long terme pour les perfusions de longue durée. Le contrôle de limpidité des particules visibles peut être effectué par un examen visuel sous éclairage. La limite de la taille des particules détectées est de 50 à 100 μm . Par ailleurs, les particules non visible peuvent être détectées par la méthode de blocage de lumière qui consiste à mesurer la lumière interceptée ou diffusée par chacune des particules en suspension dans la solution traversée par le rayon lumineux, en déduire la taille équivalente de chacune d'elles, puis totaliser les particules de diamètre $>$ à 10 et 25 μm dans un volume donné. La méthode au microscope optique est aussi utilisée pour ce genre de particules. L'élimination des particules est donc la limpidité, est assurée par une filtration clarifiante [10].

2) Neutralité

Le pH des solutions injectables doit être contrôlé avant et après stérilisation, car celui-ci peut être modifié au cours de la filtration ou de la stérilisation à la chaleur [10]

3) Apyrogénicité [10]

Les préparations injectables doivent être apyrogènes, c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température. Deux méthodes ont été observées :

• Méthode leucocytaire

Le principe de ce test est basé sur la leucopénie consécutive à une injection de pyrogènes chez le lapin. Chez cet animal au repos, la numération leucocytaire donne 13 000 GB/mm³, après injection du liquide à tester, on fait des prélèvements et des numérations après 45 et 90 mn et l'on prend la moyenne des chiffres trouvés.

- En présence de pyrogènes, on observera une chute du taux de leucocytes, c'est-à-dire une **leucopénie** ;
- Une solution est apyrogène, si l'injection IV de 5 à 10 ml de liquide ne produit pas une chute leucocytaire supérieure à 4000 GB/mm³.

• Méthode basée sur l'élévation de température

Elle consiste à rechercher l'absence de substances pyrogènes dans les solutions aqueuses injectables, en injectant un certain volume de ces préparations aux lapins dont on suit l'évolution de la température.

4) Autres tel que : isotonie, stérilité.**B. Les essais spécifiques aux émulsions parentérales****1) Aspect visuel**

Une émulsion parentérale ne doit pas présenter de signe de séparation de phases. L'aspect de la préparation doit être homogène à l'œil nu, il ne doit pas former de crémage à la surface, ni de dépôt au fond du flacon [9].

2) Taille

La taille des gouttelettes peut avoir un impact direct sur la sécurité de l'individu et la stabilité du système d'émulsion. Les gouttelettes supérieures à 5 µm peuvent être piégées dans les poumons et provoquer une embolie pulmonaire. En outre, l'augmentation de la taille des gouttelettes est la première indication de problèmes de stabilité de la formulation. Par conséquent, la taille et la distribution des gouttelettes sont parmi les caractéristiques les plus importantes d'une émulsion injectable [8]. Les outils qui permettent de déterminer la taille et la distribution granulométrique de la phase dispersée sont : granulomètre laser, MEP, ...etc. Dans notre projet, nous avons exploité le granulomètre laser de SAIDAL ; La granulométrie par diffraction laser permet de déterminer la taille des poudres, des suspensions, et des émulsions mises dans un dispersant inerte (air, eau, alcool) par rapport à l'échantillon. La gamme des diamètres mesurables s'étend de 0.05 à 900 µm.

Principe de fonctionnement

Un faisceau laser est issu d'un tube à gaz Hélium, Néon ; Ce tube laser émet une lumière rouge de faible puissance et sans danger. Les particules qui doivent être mesurées sont d'abord diluées puis mises en circulation dans une cellule appropriée. Les Particules éclairées par la lumière laser dévient la lumière de son axe principal. La quantité de lumière déviée et l'importance de l'angle de déviation permettent de mesurer avec précision la taille des particules. Ainsi les particules de grosses tailles dévient des quantités importantes de lumière sur des angles faibles par rapport à l'axe de propagation et les petites particules au contraire dévient des quantités infimes de lumière mais sur des angles beaucoup plus larges. Les intensités reçues aux différents angles par des photodiodes de silicium sont numérisées, puis traitées sur un ordinateur doté du logiciel de granulométrie qui donne des résultats sous forme d'une distribution statistique [9]. Un diamètre moyen d'une particule n'est jamais cité isolément, il est toujours relié à des méthodes de mesure, et il représente la valeur moyenne d'une distribution granulométrique de l'ensemble des particules. Parmi les différents diamètres moyens on cite le D [3,2] qui représente le diamètre d'une sphère ayant le même pourcentage surface/volume que la population entière [21], ou le diamètre de Sauter dont la relation est la suivante :

$$D [3,2] = \sum d_v^3 / d_s^2 \dots\dots\dots(1.1)$$

Avec :

d_v^3 : le volume des particules

d_s^2 : la surface des particules

3) Neutralité

Le pH de l'émulsion est mesuré à l'aide d'un pH mètre. Il doit être proche de la valeur du pH physiologique pour permettre une bonne tolérance du produit [9].

4) Sens de l'émulsion

Les émulsions parentérales sont du type H/E. La détermination de leurs types revient à caractériser la phase externe. Ceci peut être déterminé à l'aide des tests de dilution, de coloration ou mieux de conductivité.

- **Méthode par dilution** : Une émulsion H/E peut être diluée avec de l'eau mais pas avec une huile. c'est l'inverse pour une émulsion E/H.

- **Méthode de la conductimétrie** : La conductivité électrique d'une émulsion est celle de la phase continue. Les émulsions H/E conduisent le courant électrique, les émulsions E/H sont des isolants électriques.

- **Méthode par coloration** : des colorants hydrosolubles (exemple : bleu du bromotymol) et liposolubles (Rouge soudan III) sont ajoutés aux émulsions séparément.

- **Émulsion + colorant hydrosoluble** : Si l'émulsion est du type E/H La coloration ne s'étend pas, et si c'est l'inverse la coloration se propage.

- **Emulsion + colorant liposoluble** : Si l'émulsion est du type E/H la coloration se propage, sinon elle ne va pas s'étendre.

5) Stérilité

La stérilité est une caractéristique très importante dans les préparations injectables, il existe deux méthodes pour mettre en évidence la stérilité d'une émulsion parentérale :

- **Filtration sur membrane**

On utilise un filtre de pore de diamètre de 0.45µm au maximum, efficace à la rétention de micro-organismes. L'émulsion pure ou diluée, est passée à travers du filtre, puis on rince le filtre en faisant passer au travers une solution stérile. Le filtre est transféré dans un milieu de culture adéquat et mis en incubation [5].

- **Ensemencement direct du milieu de culture**

La préparation à tester est directementensemencée dans le milieu de culture adéquat. La préparation est considérée stérile si aucun micro-organisme ne se développe après un certain délai [9].

6) Isotonie

L'osmolarité de l'émulsion peut être mesurée à l'aide d'un osmomètre. La préparation est isotonique si l'osmolarité mesurée est comprise entre 280 et 300 mOsm/kg [2]. Il existe une autre méthode de contrôle : la méthode biologique aux hématies qui consiste à mettre des volumes égaux du sang et de la solution dans un tube EDTA, puis le faire passer dans la centrifugeuse afin de mettre en évidence le phénomène d'osmose et de la pression osmotique [14].

- ❖ Les hématies ne changent pas de forme ni de volume. On dit que cette concentration est isotonique au plasma.

- ❖ Les hématies s'aplatissent, augmentent de diamètre et se recroquevillent. L'eau interne a quitté l'hématie (phénomène de plasmolyse). On dit que cette concentration est hypertonique.

- ❖ Les hématies augmentent de volume, l'eau de la solution pénètre dans les hématies puis finissent par éclater leur contenu (hémolyse). On dit que cette solution est hypotonique.

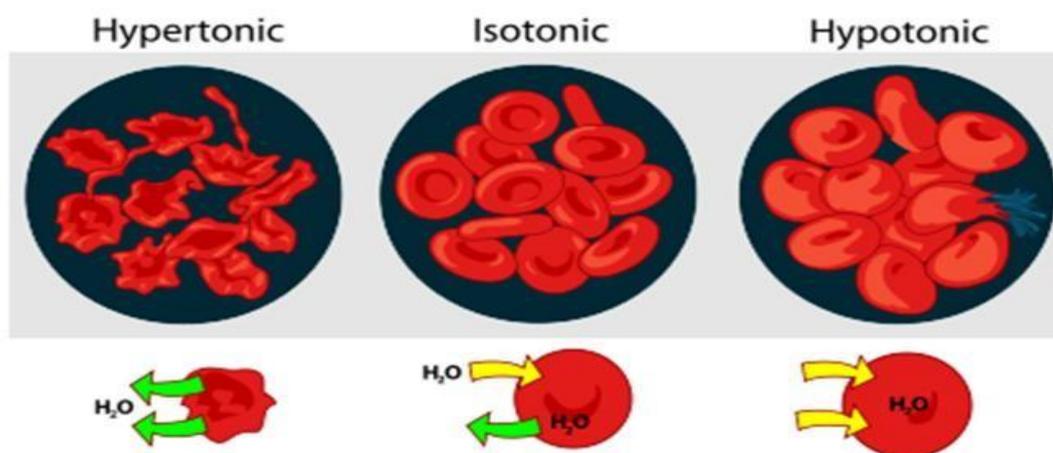


Figure I.3 : Comportement des hématies dans les différentes solutions parentérales [10].

7) Apyrogénicité

La mesure peut se faire par la méthode basée sur l'élévation de température. Une autre méthode *in Vitro* est exploitable, il s'agit du test à LAL qui est un test quantitatif pour les endotoxines à Gram négatif. Le réactif utilisé est un lysat de protéines du crabe en fer à cheval. Ce lysat mis en présence d'un soluté contenant des pyrogènes, se coagulera.

Le test LAL a une sensibilité 15 à 20 fois supérieure à l'essai sur le lapin [10].

8) Le potentiel zêta

Le potentiel zêta est une caractéristique des forces de répulsions entre particule. Il se mesure par la vitesse de déplacement des particules soumises à un champ électrique (mobilité électrophorétique). La valeur du potentiel zêta est une valeur indicatrice de la charge portée à la surface des gouttelettes lipidiques dans une émulsion. Plus la valeur de la charge est importante, plus la valeur de répulsion des charges est importante, donc plus la répulsion sera forte entre les gouttelettes. Cette force va aller à l'encontre des phénomènes de crémage et augmenter la stabilité de l'émulsion. En général, une dispersion présentant un potentiel inférieure à 10 Mv en valeur absolue est souvent instable, alors qu'une valeur absolue supérieure à 30 Mv lui confère une bonne stabilité [2].

9) La turbidité

La caractérisation des déstabilisations (phénomène de migration et d'augmentation de taille des particules d'une émulsion) peut être suivie à l'aide d'un Turbiscan qui est un instrument de caractérisation optique des dispersions liquides. L'échantillon à analyser est placé dans un tube cylindrique. La tête de mesure va émettre un faisceau dans le proche infrarouge (850 nm)

à différentes hauteurs. Des détecteurs placés à 0° et 135° du faisceau incident, récupèrent les photons rétrodiffusés et transmis, permettant le traçage de spectres de transmission et de rétrodiffusion. Ce sont des courbes donnant le flux, en pourcentage, de la lumière transmise et rétrodiffusée, aux différentes hauteurs du tube [2]. Ce profil permet de visualiser les variations temporelles du flux lumineux sur toute la hauteur des émulsions [21]. Exemple : Turbidités inférieures à 10 – 20 NTU : MES = 2 mg/L, turbidités supérieures à 20 NTU : MES = 3,3 mg/L. Sachant que : 1 NTU = 0.02 % de réflexion de la lumière.

10) Rhéologie

Les propriétés rhéologiques d’une émulsion constituent l’un des meilleurs moyens d’étude de l’influence des paramètres de formulation et des procédés de fabrication sur les qualités d’un produit, mais aussi une méthode de contrôle de la reproductibilité de la production et de la conservation[9]. Les Propriétés rhéologiques des émulsions peuvent être complexe et dépendent d’un certain nombre de facteurs tels que les tensioactifs et les huiles utilisées, le rapport de la phase dispersée et continue, la distribution de la taille des gouttelettes et d’autres facteurs. La floculation d’émulsions entraîne généralement une augmentation de la viscosité au cours du stockage, et elle est importante pour l’évaluation de la stabilité et de la durée de vie du système d’émulsion. Les émulsions parentérales ont les mêmes propriétés rhéologiques des fluides newtoniens. Toute augmentation de la viscosité signe un épaississement donc une non-conformité d’usage. La viscosité des émulsions parentérales est très faible, elle est de l’ordre de quelques milli pascal à 20 °C.

La mesure de la viscosité dans notre étude a été faite à l’aide de viscosimètre à chute de bille et en utilisant la relation suivante :

$$\eta = k (\zeta_b - \zeta_s) t \dots\dots\dots (I.2)$$

η : viscosité en mPa.s

K : constant de la bille = 0.09 mP.cm³.g⁻¹

ζ_b : densité de la bille en verre = 2.4 g.cm⁻³

ζ_s : densité de l’émulsion (calculé à l’aide de pycnomètre) en g.cm⁻³

t : le temps que la bille a pris pour traverser le tube en s.

En mesurant le temps que la bille a pris pour se déplacer du premier au troisième trait de tube intérieur du viscosimètre, puis on a mesuré la densité en utilisant le pycnomètre pour qu’on puisse appliquer la relation (I.1).

11) stabilité

Lors de l'étude de stabilité, tous les paramètres étudiés à T0 seront réanalysés aux différents temps. De plus, Il est possible d'apprécier la stabilité des émulsions parentérale par leur résistance à la chaleur, ou au froid, à la centrifugation et à l'agitation mécanique. On apprécie alors la stabilité par la classification de Winsor, qui est une manière de classer les systèmes de microémulsions en fonction des phases présentes. Ces dernières peuvent se former soit à partir de l'émulsion huile dans l'eau **H/E** ou bien l'eau dans l'huile **E/H**. Il existe quatre types de classification Winsor sont [11] :

- **Type Winsor I** : les composants du système existent en équilibre avec une solution aqueuse d'agent TA contenant un liquide organique solubilisé. En d'autres termes, une émulsion H/E, le système coexiste avec un excès d'huile.

- **Type Winsor II** : Il désigne un système biphasique, où une phase de type E/H, dans laquelle se trouve le surfactant, surnage sur une phase aqueuse. Le surfactant est très majoritairement dissout dans la phase organique. Le système coexiste avec un excès d'eau.

- **Type Winsor III** : Il désigne un système triphasique dans lequel une phase intermédiaire riche en surfactant se forme entre les phases aqueuse et organique. Cette microémulsion est formée de feuilletts de phase aqueuse et de phase organique intriqués, sans micelles ni phase continue prépondérante.

- **Type Winsor IV** : Ce dernier type, peut être considéré comme un Winsor III sans excès de phase aqueuse ni de phase organique : c'est un système monophasique constitué d'une microémulsion.

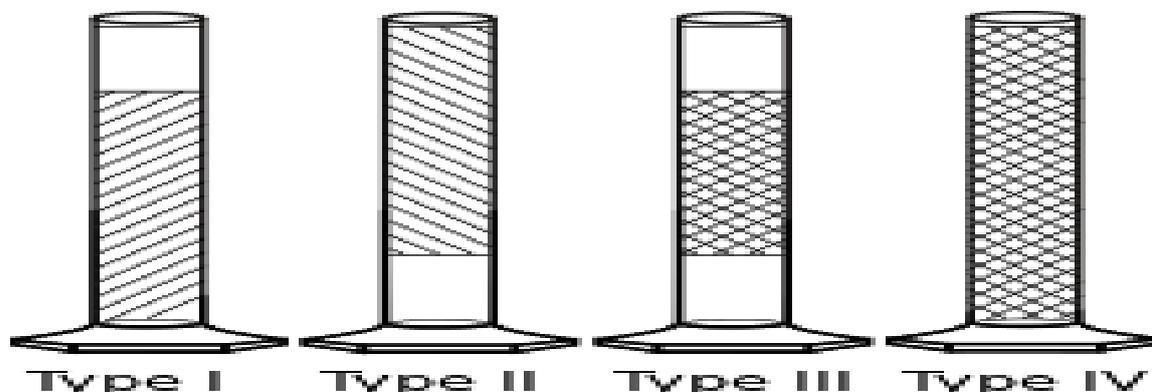


Figure I.4 : Les 4 types de systèmes selon Winsor.

Remarque

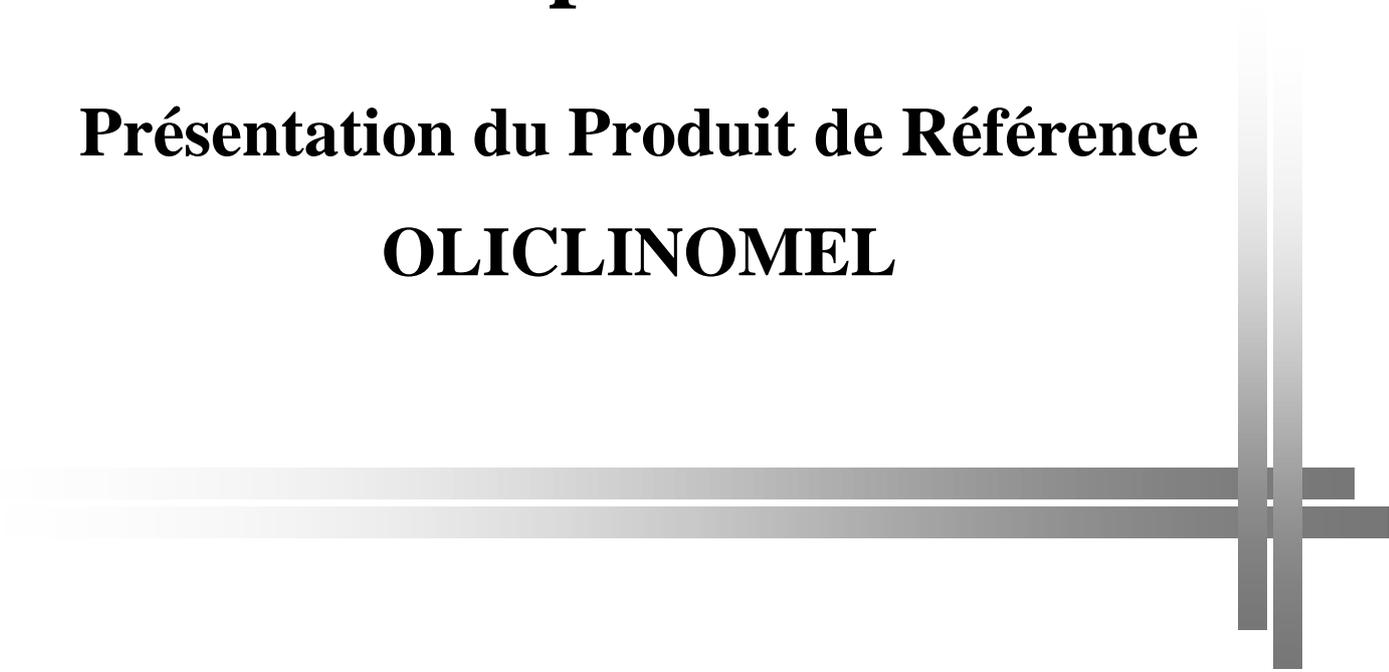
Afin d'aboutir à une émulsion parentérale la plus stable possible, il faut bien connaître et maîtriser les conditions opératoires et suivre une méthode d'optimisation la plus convenable, c'est pour cela qu'on a opté à la méthode des plans d'expérience que nous allons traiter dans le chapitre III. Les spécifications relatives à la conformité des émulsions parentérales sont : Aspect blanchâtre, homogène, type WINSOR IV, sens de l'émulsion H/E, fluide de viscosité très faible, la taille des particules dispersée $< 3 \mu\text{m}$ voire $1 \mu\text{m}$, neutre, stérile, apyrogène, hypertonique, et la turbidité faible.

Les spécifications des solutions pour nutrition parentérales sont : limpidité, transparence, neutralité, Apyrogénicité et hypertonie.

Chapitre II :

Présentation du Produit de Référence

OLICLINOMEL



Introduction

L'objectif de notre travail est inclut dans la fabrication d'un médicament générique de la gamme BAXTER, qui est considéré comme étant une alimentation parentérale équilibrée grâce à sa composition riche en électrolytes, glucose, lipides et acides aminés.

Dans cette partie nous allons présenter ce médicament et nous nous intéresserons à sa composition, son mode d'administration, ses apports énergétiques ainsi que quelques informations pratiques sur sa préparation et sa manipulation.

II.1 Caractérisation et Composition

OLICLINOMEL[®] est une émulsion pour perfusion conditionnée dans une poche à 3 compartiments, c'est-à-dire une poche en plastique multicouches. La couche intérieure (de contact) de la poche est en polymère (mélange de copolymères polyoléfiniques) compatible avec les constituants et les additifs autorisés et permettant la fabrication de fermetures pelables. Avant le mélange du contenu des 3 compartiments de la poche, un compartiment contient un liquide homogène d'apparence laiteuse (émulsion lipidique), tandis que les autres (contenant la solution d'acides aminés avec des électrolytes et la solution de glucose) contiennent une solution incolore ou légèrement jaunâtre. Une fois mélangé, OLICLINOMEL[®] est une émulsion pour perfusion homogène d'aspect laiteux, il est de classe thérapeutique : réanimation, antalgique [12].



Figure II.1 : Poche d'OLICLINOMEL[®] avec 3 compartiments.

II.2 Apports énergétiques

Les quantités de substances actives de chaque poche d'émulsion reconstituée varient selon le volume de cette dernière. Par ailleurs, l'apport énergétique de l'ensemble des poches après reconstitution est présenté comme suit :

Tableau II.1 : Les apports énergétiques d'OLICLINOMEL®

Par poche	1l	1.5l	2l	2.5l
Glucose (g)	80	120	160	200
Lipide (g)	20	30	40	50
Calories total (Kcal)	610	910	1215	1520
Calories glucidiques (Kcal)	200	300	400	500
Sodium (mmol)	21	32	42	53
Magnésium (mmol)	2.2	3.3	4.4	5.5
Calcium (mmol)	2	3	4	5
Phosphate (mmol)	8.5	13	17	21
Acétate (mmol)	30	46	61	76
Chlorure (mmol)	33	50	66	83
Potassium (mmol)	16	24	32	40
pH	6	6	6	6

II.3 Posologie et mode d'administration

La posologie est en fonction des besoins métaboliques, de la dépense énergétique et de l'état clinique du patient. La durée recommandée de la NP est comprise entre 12 à 24h, le débit est augmenté progressivement pendant la première heure, sans dépasser 3 ml/kg/h [12].

II.3.1 Posologie et débit de perfusion

- **Chez l'adulte** : les besoins en azotes moyens sont de 0.16 à 0.35g/kg/jour (environ 1 à 2g d'acides aminés/kg/jour). Les besoins énergétiques varient selon l'état nutritionnel du patient et son taux de catabolisme. En moyenne, ils se situent entre 25 à 40 kcal/kg/jour. La dose maximale étant de 40 ml/kg/jour.

- **Chez l'enfant de plus de 2 ans** : les besoins en azotes moyens sont de 0.35 à 0.45g/kg/jour (environ 2 à 3g d'acides aminés /kg/jour). Les besoins énergétiques sont en moyenne entre 60 à 110 kcal/kg/jour.

II.3.2 Mode d'administration

OLICLINOMEL[®] doit être administré par voie intraveineuse par le biais d'une veine centrale ou périphérique [12].

II.4 Durée de conservation

Si le sur emballage n'est pas endommagé, la durée de conservation est de deux ans, après ouverture des soudures non permanentes entre les trois compartiments, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, lorsque l'émulsion est reconstituée ou après addition de suppléments (électrolytes, oligo-éléments, vitamines), la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours, à une température comprise entre 2 et 8°C, suivi de 48h à une température inférieure à 25°C. D'un point de vue microbiologique, tout mélange doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les conditions et la durée de conservation avant usage sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si les additions ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées [12].

II.5 Contre-indication

La prise de ce médicament n'est pas recommandée dans les cas suivants :

- Un bébé prématuré, un nourrisson moins de 2 ans ;
- En cas d'allergie aux œufs, aux protéines de soja ou tout autre composant d'OLICLINOMEL ;
- Problèmes aux reins et au foie ;
- Difficulté du corps à utiliser des acides aminés ;
- Troubles de la coagulation sanguine ;
- Hyperlipidémie (taux de graisse dans le sang élevé) ;
- Hyperglycémie ;
- élévation de la concentration plasmatique de l'un des électrolytes compris dans ce médicament ;
- Œdème pulmonaire aiguë (présence du liquide dans les poumons) ;
- Hyperhydratation ;
- Insuffisance cardiaque ;

Dans tous les cas, le médecin basera sa décision sur le fait de recevoir ce médicament selon des facteurs tels que l'âge, le poids et l'état clinique, ainsi que sur les résultats des examens.

II.6 Préparation et manipulation [12]

N'administrer le produit qu'après rupture des soudures non permanentes entre les 3 compartiments et après mélange de leur contenu, comme illustré ci-dessous :

1. Déchirer l'avant de la surpoche pour sortir la poche OLICLINOMEL[®]. Jeter la surpoche et le sachet absorbant d'oxygène.

2. Placer la poche à plat sur une surface horizontale et propre avec la poignée tournée vers vous.

3. Soulever la zone de suspension pour retirer la solution de la partie haute de la poche. Enrouler fermement la partie haute de la poche jusqu'à ce que la soudure pelable soit complètement ouverte (environ la moitié de la longueur)

4. Mélanger en retournant la poche au moins 3 fois. S'assurer que le mélange est homogène, sans aucune séparation de phase.

5. Pendre la poche. Faire tourner le protecteur et le retirer de site d'administration insérer fermement le connecteur de perforateur.

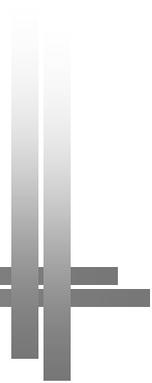


Figure II.2 : Etapes de préparation d'OLICLINOMEL.

La NP permet d'assurer les besoins azotés et caloriques au patient dont le tube digestif n'est plus en mesure de jouer son rôle. Sa composition est complexe, car elle va assurer une croissance harmonieuse chez l'enfant et une restauration de la masse musculaire chez l'adulte [1].

Chapitre III :

Plans d'expérience



Introduction

Les plans d'expériences permettent d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des études industrielles. Ils sont applicables à de nombreuses disciplines et à toutes les industries à partir du moment où l'on recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt Y , et des variables X_i [13].

L'objectif général des plans d'expériences peut être défini de la façon suivante : minimiser le coût d'obtention d'une information fiable c'est-à-dire faire le minimum d'essais et obtenir le maximum de précision et de renseignements sur les résultats visés. Pour cela, il faut suivre des règles mathématiques et adopter une démarche rigoureuse. La compréhension de la méthode des plans d'expériences s'appuie sur deux notions essentielles, celle d'espace expérimental et celle de modélisation mathématique des grandeurs étudiées [14].

III.1 Définition d'un plan d'expérience [15]

Un plan expérimental est un ensemble d'expérience organisée d'après une méthodologie bien déterminée, pour étudier l'effet d'un ou de plusieurs facteurs sur une ou plusieurs réponses données. La méthodologie qui intervienne dans la résolution de problèmes scientifiques peut être divisée en trois parties :

- **La construction du plan d'expériences** : cette partie indique toutes les étapes qui permettent de construire facilement un plan d'expériences, soit manuellement, soit avec l'aide d'un logiciel.
- **La réalisation des expériences** : cette partie nécessite des connaissances spécifiques à chaque spécialité.
- **L'interprétation des résultats des expériences** : L'interprétation consiste à extraire les faits les plus saillants qui se dissimulent dans les résultats des essais. L'un des objectifs que l'on s'impose lors de la construction d'un plan d'expériences est de faciliter l'interprétation des résultats. On se rend compte que la phase de construction d'un plan doit être réalisée avec soin et précaution.

III.1.1 Préparation d'un plan d'expérience [15]

La construction d'un plan d'expériences exige une préparation soignée et s'effectue en plusieurs phases dont les principales sont :

- Description du produit ou du procédé ;
- Définition des objectifs de l'étude ;

- Choix des réponses pour atteindre l'objectif ;
- Choix des facteurs qui peuvent modifier la réponse ;
- Définition du domaine de variation de chaque facteur ;
- Précaution à prendre avant de démarrer ;
- Prise en compte des connaissances déjà acquises ;
- Choix du plan.

III.1.2 Avantage de la MPE

- ❖ Sélectionner et ordonner les essais afin d'identifier les effets des paramètres sur la réponse du produit ;
- ❖ Permettre de repérer très rapidement les facteurs influant avec un minimum d'expériences ;
- ❖ Optimiser l'organisation des essais de façon à obtenir le maximum d'informations avec un minimum d'essais ;
- ❖ Minimiser le coût d'obtention d'une information fiable ;
- ❖ Possibilité d'étudier un très grand nombre de facteur.

III.2 Autres définitions

Le scientifique est souvent amené à comprendre comment réagit un système en fonction des facteurs susceptibles de le modifier. Pour visualiser cette évolution, il mesure une réponse et va ensuite essayer d'établir des relations de cause à effet entre les réponses et les facteurs [16].

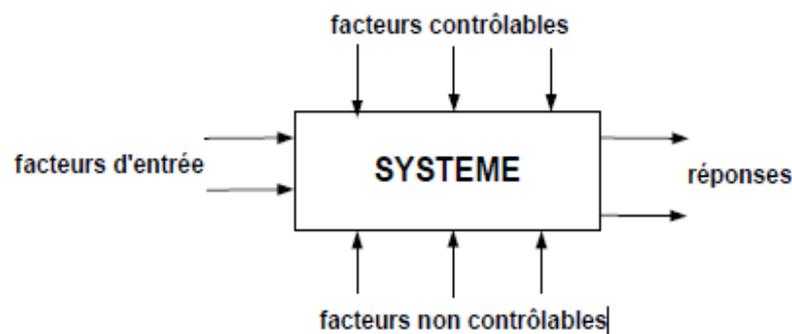


Figure III.1 : Représentation schématique des relations de cause à effet entre les réponses et les facteurs [16].

La MPE utilise une terminologie précise qui est la suivante :

- **Réponse** : qui est la grandeur mesurée lors de l'essai ;
- **Facteur** : est le paramètre que l'on fait varier au cours des essais ;
- **Domaine de l'étude** : la variation de chaque facteur est limitée par deux bornes, borne inférieure [niveau bas (-1)] et borne supérieure [niveau haut (+1)]. L'ensemble des valeurs que peut prendre un facteur entre les deux niveaux s'appelle domaine expérimentale.
- **Plan d'expérimentation** : correspond à la traduction de la matrice d'expériences en variables réelles.
- **Niveau d'un facteur** : c'est la valeur donnée à un facteur pour réaliser un essai.
- **Facteur significatif** : est un facteur qui, lorsqu'il est modifié, modifie la réponse. Evidemment un facteur non significatif sera un facteur qui n'a aucun effet sur la réponse ou, dont l'effet est très faible pour pouvoir être apprécié.
- **Interaction** : elle traduit la notion de non additivité des facteurs, il y'a interaction entre facteurs lorsqu'ils ne sont pas indépendants c'est –à-dire quand l'effet de l'un est fonction de la combinaison des niveaux des autres.
- **Matrice d'expérience** : est un objet mathématique qui regroupe sous forme de variables codées (-1, +1) toutes les expériences réalisées. Pour K facteurs, la matrice d'expériences comporte k colonnes et 2^k lignes.
- **Matrice des effets** : Elle sert au calcul des coefficients du modèle, s'obtient-en Ajoutant à gauche de la matrice d'expérience une colonne ne contenant que des +1.

III.3 Effet global et effet moyen d'un facteur [9]

- 1) **Effet global** : Il représente l'influence du facteur sur la réponse quand il passe du niveau -1 au niveau +1.
- 2) **Effet moyen** : c'est l'influence du facteur sur la réponse quand il passe du niveau moyen (niveau 0) au niveau +1 ou du niveau -1 au niveau 0.
- 3) **La moyenne** : La moyenne de toutes les réponses représente la valeur de la réponse quand tous les facteurs sont au niveau 0.

Exemple :

$$b_0 = Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 / 4 \dots \dots \dots (III.1)$$

III.4 Différents types des plans d'expérience

Il existe de nombreux plans d'expériences adaptés à tous les cas rencontrés par un expérimentateur. Parmi lesquels :

- ✚ Plans factoriels ;
- ✚ Plans pour surfaces de réponse. ;
- ✚ Plans de mélanges ;
- ✚ Plans de criblage.

Dans notre étude on s'intéresse aux plans pour surfaces de réponse.

III.4.1 Plans pour surface de réponse

À chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. À l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localise sur une surface appelée *surface de réponse* [17].

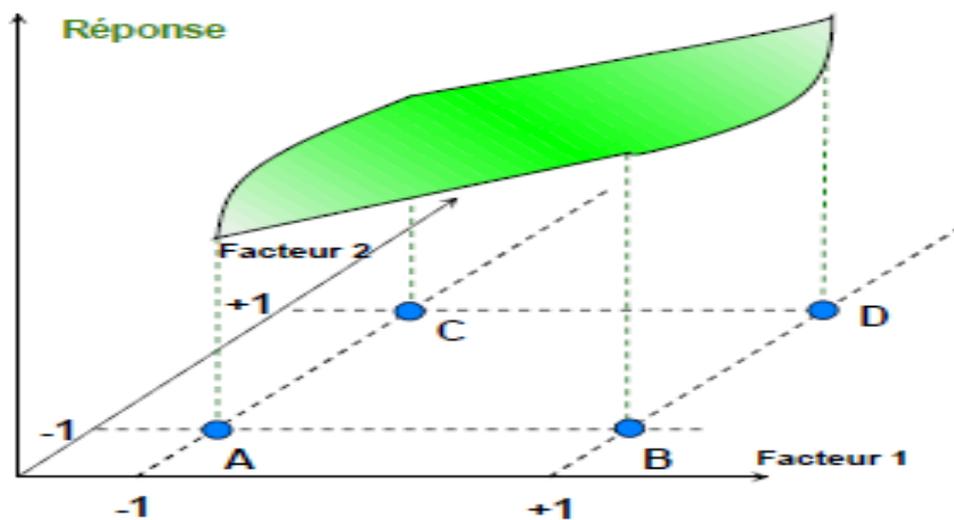


Figure III.2 : Les réponses associées aux points de domaine d'étude formant la surface de réponse [13].

Les plans du second degré ou plans pour surfaces de réponse permettent d'établir des modèles mathématiques du second degré. Ils sont utilisés pour les variables continues. Pour deux facteurs, on a :

$$Y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 + a_{11}x_1^2 + a_{22}x_2^2 + e \dots\dots\dots(III.2)$$

Avec :

Y : la réponse du modèle

a₀, a₁, a₁₂ : sont des réelles appelés coefficient constant du modèle.

x₁, x₂ : Le niveau des facteurs influant 1,2 respectivement.

x₁ x₂ : interaction entre les facteurs 1 et 2.

e : l'erreur

Il existe plusieurs types de plans du second degré, dont le principal est décrit ci-dessous.

III.4.1.1 Les plans composites

Un plan composite est constitué de trois parties :

1. Un plan factoriel complet ou fractionnaire à deux niveaux par facteurs. Les points expérimentaux sont au sommet du domaine d'étude.
2. Le plan en étoile : les points du plan en étoile sont sur les axes et ils sont, en général, tous situés à la même distance du centre du domaine d'étude.
3. Les points au centre du domaine d'étude. On prévoit toujours des points expérimentaux situés au centre du domaine d'étude, et cela aussi bien pour les plans factoriels que pour les plans en étoile [17].

Le nombre total **n** d'essais à réaliser est la somme des essais du plan factoriel (**n_f**), des essais du plan en étoile (**n_a**) et des essais au centre (**n₀**). Le nombre **n** des essais d'un plan composite est donné par la relation :

$$n = n_f + n_a + n_0 \dots\dots\dots (III.3)$$

Exemple de matrice factorielle **2^k**

Le **k** en exposant signifie qu'il y a **k** facteur s'étudie.

Le 2 indique le nombre de niveaux par facteur.

Pour notre étude, le nombre de facteurs (**k**) est égal à 2 donc le nombre d'expériences

$$n_f = 2^2 = 4 \text{ expériences.}$$

Le nombre d'essais à réaliser pour l'étude est calculé d'après la relation (III.3),

avec :

n_f = 4 expériences (nombre d'expériences de la matrice factorielle) ;

n_a = 4 expériences (nombre de points étoiles) ;

n₀ = 3 expériences (nombre de points au centre).

La figure III.3 représente un plan composite à faces centrées qui est l'un des types de plans composites avec une valeur d'alpha de 1 [18].

Les points A, B, C et D sont les points expérimentaux d'un plan 2^2 . Le point E est le point central. Ce point peut avoir été répliqué une ou plusieurs fois. Les points F, G, H et I sont les points axiaux. Ces quatre derniers points forment ce que l'on appelle *le plan composite à faces centrées* [13].

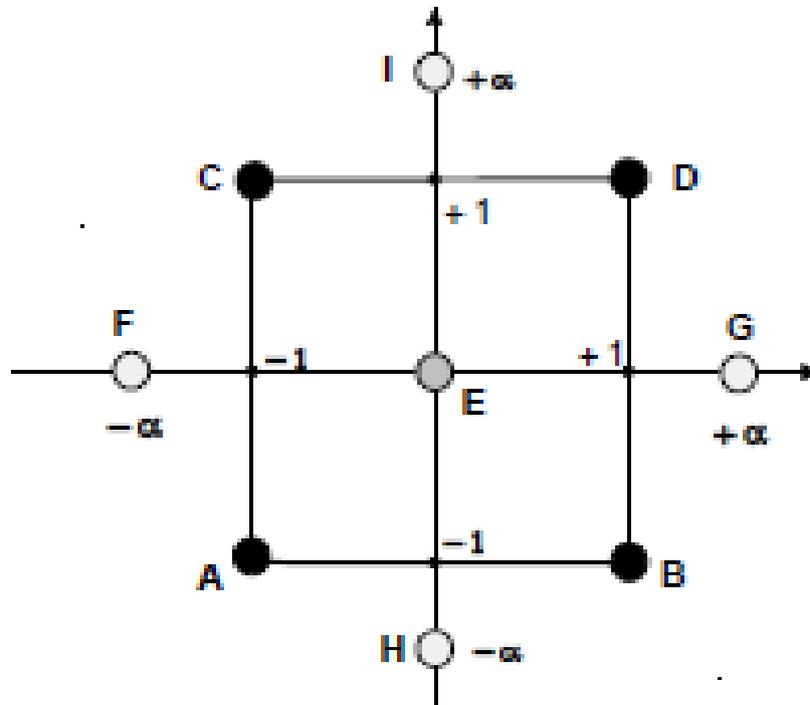


Figure III.3 : Plan composite pour deux facteurs [13].

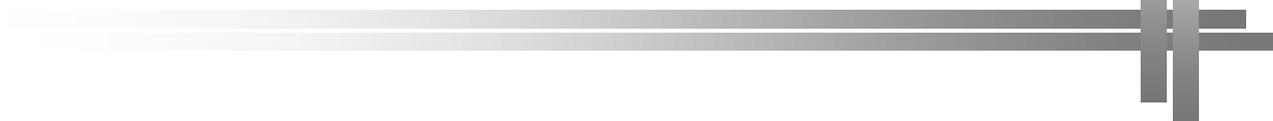
Dans notre étude, nous évaluerons la stabilité physique de l'émulsion parentérale soumise aux variations de la vitesse ainsi que le temps d'homogénéisation. Pour limiter le nombre élevé de facteurs, et obtenir l'information sur la variabilité de la réponse, nous utiliserons le logiciel de planification « MODDE 6 ».

Partie Expérimentale



Chapitre IV :

Matériel et Méthodes



Introduction

Le but de notre étude est de formuler un soluté massif à trois compartiments : solution glucosée à 20%, solution d'électrolytes et émulsion lipidique. Pour cela, nous avons pris comme référence le produit OLICLINOMEL[®] de BAXTER. Notre travail comporte la préparation et caractérisation d'une solution glucosée à 20%, d'une solution d'électrolytes sans acides aminés (non disponibles) et une formulation proprement dite d'une émulsion parentérale, par planification expérimentale en exploitant le logiciel MODDE 6. Lors de cette formulation, nous déterminerons les effets que peut avoir la variation de la vitesse d'homogénéisation et le temps d'homogénéisation sur les propriétés granulométriques, rhéologiques, ainsi que l'effet sur la turbidité, pH et l'hypertonie d'une émulsion à base de l'huile de soja.

IV.1 Matériel et produits utilisés :**1) Produits utilisés :**

Les caractéristiques physicochimiques des produits utilisés dans notre étude sont résumées dans le tableau IV.1 pour la solution glucosée à 20%, et dans le tableau IV.2 pour la solution d'électrolytes, et dans le tableau IV.3 pour l'émulsion lipidique :

Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques des produits utilisés dans la solution glucosée à 20% [19-22] :

Produit / Provenance	description	Aspect	Propriétés	Rôle dans la formule
Eau distillée	H_2O M : 18g/mol	Liquide incolore	pH= 6.3 Mv à 4°C : 1g/cm ³	Diluant, véhicule et solvant
Glucose anhydre UMMTO	$C_6H_{12}O_6$ M = 180.20 g/mol	Poudre cristalline blanche, avec un gout sucré.	Très soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool	PA de la NP Compense la diminution de taux de la glycémie dans le sang.
Chlorure de calcium dihydraté UMMTO	$CaCl_2 \cdot 2 H_2O$ M :147g/mol	Poudre blanche cristalline	Très soluble dans l'eau et l'éthanol 95%, Mv : 0.835g/cm ³ Pf: 176°C	Agent de conservation antimicrobien,

Tableau IV.2 : propriétés physico-chimiques des produits utilisés dans la solution d'électrolytes [19-22] :

Produit/Provenance	description	aspect	propriétés	Rôle dans la formule
Chlorure de potassium UMMTO	KCl M : 74.551 g/mol	Poudre blanche cristalline.	Soluble dans l'eau, Insoluble dans l'acétone. Pf : 790°C	PA 1 Compense la carence en potassium dans
Acétate de sodium trihydraté UMMTO	C ₂ H ₃ NaO ₂ .3H ₂ O M : 136.1g/mol	Poudre cristalline blanche, avec une légère odeur d'acide acétique.	Soluble dans l'eau et dans l'éthanol. Pf : 58°C pH=7.5-9	PA 2 Agent tampon permettant de figer le pH à une valeur
Glycérol UMMTO	C ₃ H ₈ O ₃ M : 92.03 g/mol	Liquide visqueux incolore, inodore avec un gout sucré	P _{ébu} : 290°C. M _v : 1.262 g/cm ³ Pf : 17.8°C Point éclair : 176°C	PA 3 Agent hydroabsorbant, source de phosphore
Hydrogénophosphate de sodium UMMTO	Na ₂ HPO ₄ M : 141.96 g/mol	Poudre blanche, inodore	Insoluble dans l'éthanol M _v : 0.5-1.2g/cm ³ P _f : 250°C	
Eau distillée UMMTO	H ₂ O M : 18 g/mol	Liquide incolore	pH = 6.3 M _v à 4°C : 1g/cm ³	Solvant et diluant

Tableau IV.3 : Caractéristiques physico-chimiques des produits utilisés dans l'émulsion lipidique [19-22] :

Produits / provenance	Description	Aspect	propriétés	Rôle dans la formule
Huile de soja CEVITAL	Huile Végétale	Liquide jaune, transparent inodore ou presque de gout agréable	Insoluble dans l'eau. M_v à 25°C : 0.916-0.922g/cm ³ . n_D =1.471-1.475	Phase dispersée (huileuse) et élément de nutrition
Lécithine de soja** CEVITAL	Tensioactif non ionique ; C ₁₀ H ₁₉ O ₈ N ⁺ P R ₁ R ₂ R ₁ et R ₂ deux acides diffèrent ou identique	Semi Liquide visqueux, brunâtre, d'un gout doux	Soluble dans les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques ; Insoluble dans l'eau, dans les solvants apolaire ; M_v : 0.97g/cm ³	Emulsionnant H/E, Agent solubilisant et mouillant
Glycérol UMMTO	C ₃ H ₈ O ₃ M : 92.09g/mol	Liquide visqueux incolore, inodore, de gout sucré	Soluble dans l'eau et dans les alcools. d à 25°C : 1.26 ; P_{ébu} : 290°C ; P_f : 17.8°C.	Agent isotonisant
Acide chlorhydrique UMMTO	HCl M : 36,461g/mol	Liquide incolore	Soluble dans l'eau, P_f :-30°C ; P_{ébu} : 48°C ; pKa : 6.3.	Ajustement du pH à 6.
Eau distillée	H ₂ O M : 18g/mol	Liquide incolore	pH = 6.3 ; M_v à 4°C : 1g/cm ³	Phase dispersante, diluant.

**Dans notre formule, nous avons utilisé la lécithine de soja au lieu de la lécithine de jaune d'œuf comme indiquée dans le produit OLICLINOMEL.

2) Matériel et Equipements de préparation :

a) **La verrerie** : La préparation de l'émulsion a nécessité des : béchers, pipettes, cristallisoirs, tubes à essais, éprouvettes graduées et un bain marie.

b) **Balance** de marque DENVER INSTRUMENT.

c) **Plaque chauffante** de marque Wisester MSH-20A.

d) **Bain marie** de marque Memmert.

e) **Thermomètre** à mercure gradué de -10 à 250°C.

f) **Homogénéiseur** de type **ULTRA-TURRAX®**, constitué par des filières à chicanes. La vitesse d'agitation est comprise entre 3000 et 24000 tours/minute. Au cours de la réalisation des essais, on observe que l'homogénéiseur émet des particules du charbon.

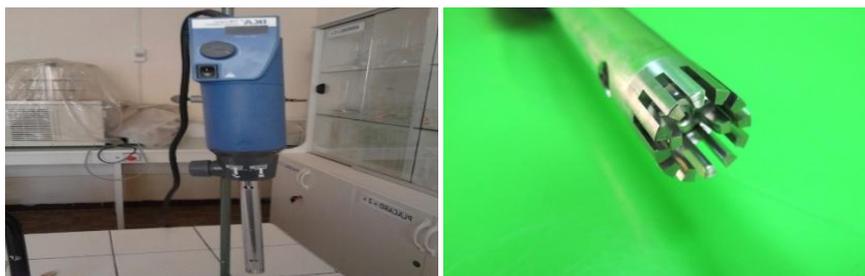


Figure IV.1 : Homogénéiseur Ultraturax de type IKA® T18 digital.

g) **Agitateur à hélice** de type IKA® T18 digital. La vitesse de rotation de l'axe centrale est comprise entre 300 et 2 000 tr/min.



Figure IV.2 : Agitateur à hélice de marque IKA® T18 digital.

IV.2 Equipements de contrôle

- **pH-mètre** de marque HANNA instruments disponible à l'UMMTO.
- **La centrifugeuse** de la marque HETTICHE zentrifuger, disponible à l'UMMTO.
- **Turbidimètre** de marque EUTECH instrument, disponible à l'UMMTO.



Figure IV.3 : Turbidimètre de marque EUTECH instrument.

- **Granulomètre laser** : L'étude granulométrique a été faite à l'aide d'un granulomètre laser MASTERSIZER, Malvern Instruments, disponible au CRD Saidal



Figure IV.4 : Granulomètre laser de marque MASTERSIZER, Malvern Instruments.

- **Viscosimètre à chute de bille** de marque THERMO électron corporation, disponible à l'UMMTO



Figure IV.5 : viscosimètre à chute de bille de marque THERMO électron corporation.

IV.3 Méthodologie du travail

IV.3.1 Préparation de la solution glucosée à 20% hypertonique

• **Formule [12] :**

- ✓ Glucose anhydre 80 g
- ✓ Chlorure de calcium 2 H₂O 0.30 g
- ✓ Eau distillée qsp 400 ml.

• **Mode de préparation :**

Avant de commencer toutes préparations, il faut d'abord peser précisément les masses à utiliser, en prélevant le solide (la poudre) avec une spatule propre et sèche et en le plaçant dans une capsule ou un verre de montre préalablement pesé [4].

- 1) Introduire le solide dans une fiole jaugée de volume désiré, avec un entonnoir.
- 2) Remplir la fiole jaugée aux trois quarts avec de l'eau distillée, sous une agitation modérée pour faire dissoudre le solide.
- 3) Une fois la dissolution terminée, ajouter de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.
- 4) La solution peut être stockée dans un flacon : elle sera utilisée ultérieurement.

Remarque : si la solution contient plusieurs produits à dissoudre, il faut faire dissoudre un par un, c'est-à-dire après avoir obtenu la dissolution complète du premier solide, on passe au suivant et toujours sous agitation afin d'avoir une solution non saturée et homogène.

• **Conditionnement :** la solution de glucose est stockée dans une poche en PVC.

• **Contrôles après préparation :** pH et isotonicité.

IV.3.2 Préparation de la solution d'électrolytes hypertonique

• **Formule [12] :**

- ✓ Acétate de sodium anhydre 0.60 g
- ✓ Chlorure de potassium 1.19 g
- ✓ Hydrogèno phosphate de sodium 1.41 g
- ✓ Glycérol 0.91 g
- ✓ Eau distillée qsp 400 ml

- **Mode de préparation :** C'est le même procédé que celui de la solution de glucose.
- **Conditionnement :** la solution d'électrolyte est stockée dans une poche en PVC.
- **Contrôles après préparation :** pH et isotonicité

IV.3.3 Préparation de l'émulsion lipidique 10%

- **Formule [12] :**

✓ Huile de soja	20 g
✓ Lécithine de soja	2.4 g
✓ Glycérol	4.5 g
✓ Eau distillée qsp	200 ml.

Remarque : la formule qualitative et quantitative est décrite dans l'OLICLINOMEL. A cet effet, nous nous sommes intéressées au procédé de fabrication dont nous avons exploité le plan d'expérience pour étudier l'influence de certains paramètres (facteurs) technologiques sur la qualité de l'émulsion finale à T_0 .

- **Mode opératoire :**

Le mode de préparation de notre émulsion est le suivant :

- Chauffer les deux phases (huileuse et aqueuse) à une température de 60°C au bain marie.
- Faire dissoudre le glycérol dans la phase aqueuse et la lécithine de soja dans la phase huileuse (sous agitation) en maintenant la température constante.
- L'émulsification est faite par inversion de phases, c'est-à-dire introduire la phase externe (aqueuse) dans la phase interne (huileuse) sous agitation à hélice modérée pendant 5 min avec un débit d'incorporation faible et contrôlé.
- Une fois l'émulsion est bien agitée, passer à l'homogénéisation par l'ULTRA- TURAX pendant une durée et une vitesse d'homogénéisation recommandées pour chaque essai jusqu'au refroidissement de l'émulsion.

En tenant compte des résultats du projet réalisé par des stagiaires de l'USTHB en 2005 et quelques essais préliminaires réalisés en faisant varier la température entre 60-80 °C, la vitesse d'homogénéisation entre 11000-24000 tr/min et le temps d'homogénéisation entre 10-30 min, en utilisant une matrice factorielle de 2^3 (plus 7 points aux centre donc nous avons effectué 15 essais en tout). Nous avons éliminé les deux facteurs concernant la température et la vitesse d'agitation à hélice. Ce qui nous a amené à effectuer une matrice

composite à faces centrées de 2^2 . Le temps ainsi que la vitesse d'homogénéisation varient suivant la matrice d'expérience présenté dans le tableau IV.4 :

Tableau IV.4 : Matrice d'expérience

Essai	V_h (tr/min)	t_h (min)
01	8000	10
02	20 000	10
03	8000	20
04	20 000	20
05	8000	15
06	20 000	15
07	14000	10
08	14000	20
09	14000	15
10	14000	15
11	14000	15

La matrice d'expérience choisie est une matrice composite à faces centrées ce qui permet de minimiser l'erreur dans l'estimation des résultats. La matrice contient 11 essais, avec 3 répétitions au centre pour tenir compte de la variabilité de la réponse.

➤ **Définition des facteurs :**

- X_1 représente la vitesse d'homogénéisation de l'émulsion qui varie entre 8000 et 20 000 tr/min ;

- X_2 est le temps d'homogénéisation qui varie entre 10 et 20 min.

➤ **Définition des réponses :**

- Y_1 représente le diamètre en surface des particules (μm) ;

- Y_2 représente la valeur de la viscosité (mPa.s) ;

- Y_3 représente la valeur de la turbidité (NTU) ;

- Y_4 représente la valeur du pH.

Les émulsions préparées sont soumises à une étude de stabilité très restreinte de 5 semaines, dans les conditions réelles. A cet effet, nous avons étudié l'aspect (étude de stabilité physique) et le pH (comme paramètre de stabilité chimique). Les résultats sont reportés dans la partie résultats et discussions.

Chapitre V :

Résultats et Discussions



Introduction

Après préparation des deux solutions et l'émulsion, nous avons procédé à un ensemble d'essais, comme cités dans le chapitre précédent. Les résultats et discussions sont reportés dans le présent chapitre. Pour l'émulsion, nous avons évalué l'effet de la vitesse et la durée d'homogénéisation sur les différentes réponses : pH, turbidité, viscosité, ainsi que la taille des particules. Par ailleurs, nous avons évalué la stabilité de certains paramètres physiques et chimiques de l'émulsion parentérale durant 5 semaines. Pour la solution du glucose et d'électrolytes, nous avons évalué le pH et l'isotonicité après leurs fabrications.

V.1 Caractérisation de la solution glucosée à 20%

Les résultats de pH et d'isotonicité de la solution glucosée synthétisée et celle de la référence, sont représentés dans le tableau V.1 et le tableau V.2 :

Tableau V.1 : Résultats de pH, d'isotonicité de la solution de glucose préparée à 20 %.

Solution	Glucose 20%
pH	6
Isotonicité	Hypertonique
Aspect	Limpide,transparent

Tableau V.2 : Résultats de pH et d'isotonicité de la solution glucosée 20% du princeps, tirés de la littérature (OLICLINOMEL[®]).

Solution	Glucose 20%
pH	6
isotonicité	Hypertonique
Aspect	Limpide,transparent

Nous remarquons d'après les deux tableaux **V.1** et **V.2**, que la solution préparée est identique à celle de la référence, et dans l'intervalle de contrôle étudié (pH et isotonicité).

V.2 Caractérisation de la solution d'électrolytes

Les résultats de pH et d'isotonicité de la solution d'électrolytes générique sont représentés dans les tableaux V.3 et V.4 :

Tableau V.3 : Résultats de pH et d'isotonicité de la solution d'électrolyte préparée.

Solution	Electrolytes
pH	7.64
isotonicité	Hypertonique
Aspect	Limpide, transparent

Tableau V.4 : Résultats de pH et d'isotonicité de la solution d'électrolytes du princeps, tirés de la littérature (OLICLINOMEL[®]).

Solution	Electrolytes
pH	6-8
isotonicité	Hypertonique
Aspect	Limpide, transparent

D'après les tableaux V.4 et V.3 on observe que l'isotonicité de notre générique est identique à celle de la référence. Concernant le pH, sa valeur est dans l'intervalle donné par la référence, donc on peut dire que les deux solutions sont identiques dans l'intervalle de contrôle étudié (pH et isotonicité).

V.3 Caractérisation de l'émulsion lipidique

1) Isotonicité

Les tests d'isotonicité ont révélé que toutes les émulsions sont hypotoniques sauf l'essai N°5 qui est hypertonique. Alors, elles ne sont pas conformes à celle du produit princeps sauf l'essai N° 5 (l'isotonicité recommandé pour l'émulsion princeps est hypertonique).

2) Sens de l'émulsion

Les émulsions sont toutes de type H/E, et cela est fait avec la méthode des colorants. Nous avons utilisé deux colorants, l'un est hydrosoluble (bleu de bromotymol), l'autre est liposoluble (rouge soudant III). La coloration se propage dans les émulsions lors de l'introduction du colorant hydrosoluble, par contre, lors de l'ajout du colorant liposoluble la coloration ne s'étend pas. Les deux tests ont révélé que toutes les émulsions sont de type H/E.

3) Etude des effets des facteurs sur les différentes réponses à T0

Les réponses obtenues sont regroupées dans le tableau V.5 :

Tableau V.5 : Matrice des réponses à T0 des émulsions réalisées

essai	v-h (tr/min)	t-h (min)	pH à t=0	viscosité (mPa.s)	Turbidité (NTU)	D [3,2] (µm)	% crémage
1	8000	10	6.08	1.4	269	2.07	4.25
2	20000	10	6.37	1.53	108	1.48	0.00
3	8000	20	6.04	2.04	472	3.74	1.78
4	20000	20	5.96	2.81	320	1.03	3.50
5	8000	15	5.85	2.30	611	1.01	0.00
6	20000	15	5.44	3.31	92.6	1.28	8.89
7	14000	10	6.06	5.10	95.3	1.73	5.88
8	14000	20	6.22	1.79	115	1.51	9.09
9	14000	15	6.00	2.04	147	1.70	0.00
10	14000	15	5.54	2.07	307	1.68	2.00
11	14000	15	5.66	1.99	146	1.38	9.90

A compter de ces résultats nous constatons ce qui suit :

1) Les essais 2, 5 et 9 présentent une conformité d'aspect et des propriétés physico-chimiques à T₀. Le taux de crémage est inférieur à 10 % pour l'ensemble des émulsions. Donc, il s'agit d'une rupture de système à T₀ et pas de coalescence. A noter que, l'homogénéisateur utilisé a émis des particules de charbon qui peuvent être à l'origine de rupture des émulsions, voire même le non reproductibilité des résultats d'aspect des trois points aux centres.

2) Tous les essais ont une viscosité < 4 mPa.s. La viscosité des émulsions pour nutrition parentérale doit être très faible et comparable à celle du lait (à 25°C est de 1,8 à 2,2 mPa.s) et à celle du sang (de 4 mPa.s à 37°C). Tous les essais ont une viscosité < 4 mPa.s.

3) Le pH doit être de $6 \pm 0,5$. Toutes les émulsions à T_0 sont comprises dans l'intervalle recommandé.

4) Pour la turbidité, il est à noter qu'il existe une corrélation entre la turbidité et la concentration en matières en suspension (MES).

De cela, comme toutes nos émulsions sont comprises entre 92 NTU et 611 NTU, donc la réflexion de la lumière varie de 1,84 % à 12,22 %, alors qu'à l'origine le MES des émulsions est de 20 % ou 20 g/l. Ce qui signifie que malgré que les dispersions sont chargées mais les gouttelettes d'huile dispersées sont très faibles, d'où le passage de la lumière à travers les interstices. De ce fait, on dit que la phase dispersée est parfaitement dispersée dans la phase aqueuse et le diamètre des gouttelettes est très faible. Quelques données à titre d'exemple ; Eau potable de 0.05 à 1.5 NTU, lait plus de 4000 NTU.

5) La granulométrie des émulsions parentérales doit être $< 5 \mu\text{m}$ pour éviter toute embolie pulmonaire. De ce fait, toutes les émulsions sont conformes sur plan taille. Reste la distribution granulométrique qu'il faut d'avantage explorer.

6) l'essai 5 présente les réponses les plus faibles (telles que souhaitées pour les émulsions parentérales) : turbidité, viscosité et diamètre à T_0 .

4) Exploitation statistique des résultats

Par ailleurs, étant donné que la formulation de l'émulsion lipidique est soumise à un plan de planification expérimentale, afin de déceler toutes les interactions entre les effets et les réponses. A cet effet, une exploitation des données est présentée ci-dessous, comme suit :

- Etude de corrélation entre les réponses ;
- Interaction des effets sur chaque réponse ;
- Modélisation en surface de réponse.

a) Etude de corrélation entre les réponses

Pour étudier la corrélation entre deux réponses, il suffit de tracer les courbes de corrélation réponse-réponse pour bien interpréter l'intensité de la liaison qui peut exister entre ces réponses. Les courbes de corrélation entre toutes les réponses sont représentées dans les figures V.1, et V.2 comme suit :

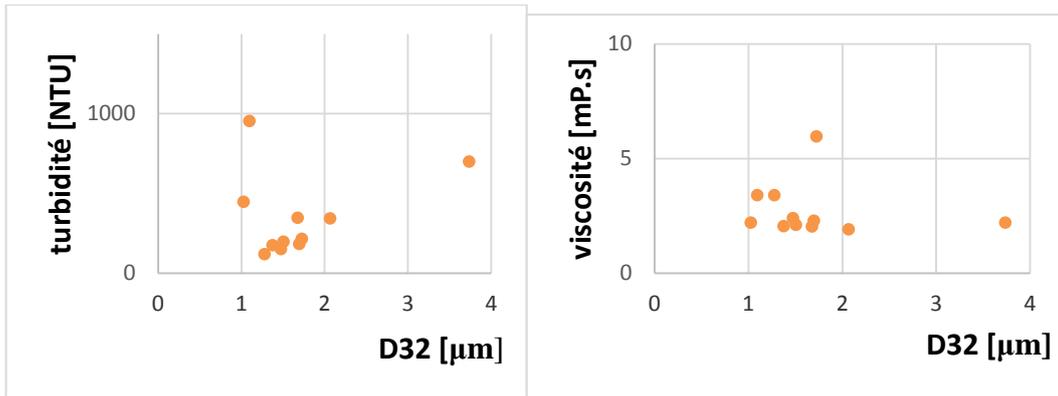


Figure V.1 : Courbes de la corrélation entre la turbidité, viscosité avec le D32.

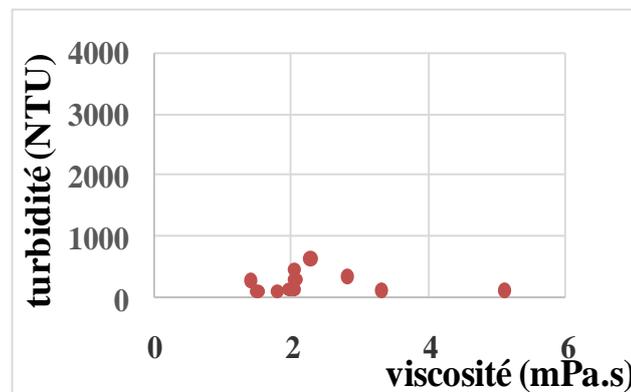


Figure V.2 : Courbe de corrélation entre viscosité et la turbidité.

L'étude de la corrélation entre deux ou plusieurs variables, nous aide à savoir l'intensité de la liaison qui peut exister entre ces variables. Pour dire qu'il existe une corrélation entre deux réponses, il faut avoir une droite qui passe par tous les points existant dans la courbe. Pour cela et d'après les figures V.1, et V.2 nous remarquons à T0 et dans l'intervalle d'étude, en v_h (8000 – 24000 tr/min) et t_h (5 – 20 min) que :

- Pas d'interaction des réponses entre-elles, car les réponses sont presque constantes dans les intervalles des variations étudiées.

De ce fait, nous concluons, qu'il n'existe aucune corrélation entre les réponses. Donc, les réponses sont indépendantes entre-elles. Cette qualité caractérise et spécifie les émulsions parentérales qui sont des systèmes fluides, non visqueux, de taille granulométrique très faible. Par ailleurs, nous constatons qu'il existe une corrélation plus de 80 % entre la turbidité et le D [3,2], comme le montre la figure V.1

L'étude de la corrélation des réponses avec le pH n'apporte aucune signification à T0, car elle dépend de l'ajustement du manipulateur.

b) Effet des facteurs sur chaque réponse

- Effet de la vitesse d'homogénéisation sur le D[3,2]

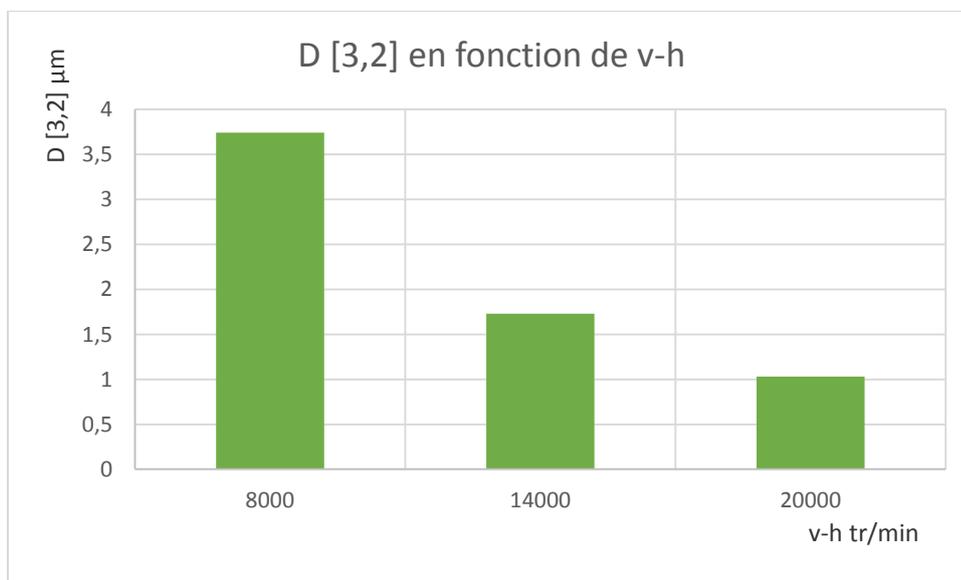


Figure V.4 : Effet de la vitesse d'homogénéisation sur le D[3,2] .

Nous constatons que le D[3,2] est dans l'intervalle de tolérance selon les spécifications des émulsions parentérales ($< 5\mu\text{m}$) ceci étant nous constatons une variation du D[3,2] en fonction de la v-h. Plus la v-h augmente, plus le D[3,2] diminue.

Par ailleurs, nous proposons d'explorer l'effet des autres facteurs ou en combinaison v-h avec d'autres facteurs pour aboutir à une granulométrie $< 1\mu\text{m}$ (à l'ordre de nm). Sachant que plus, la taille des gouttelettes est petite, plus l'émulsion sera stable et plus l'émulsion sera de qualité parentérale. La littérature préconise un microfluidiseur qui est un dispositif clos sous basse pression et à une vitesse d'homogénéisation comparable à l'homogénéiseur.

- Effet du temps d'homogénéisation sur le D32

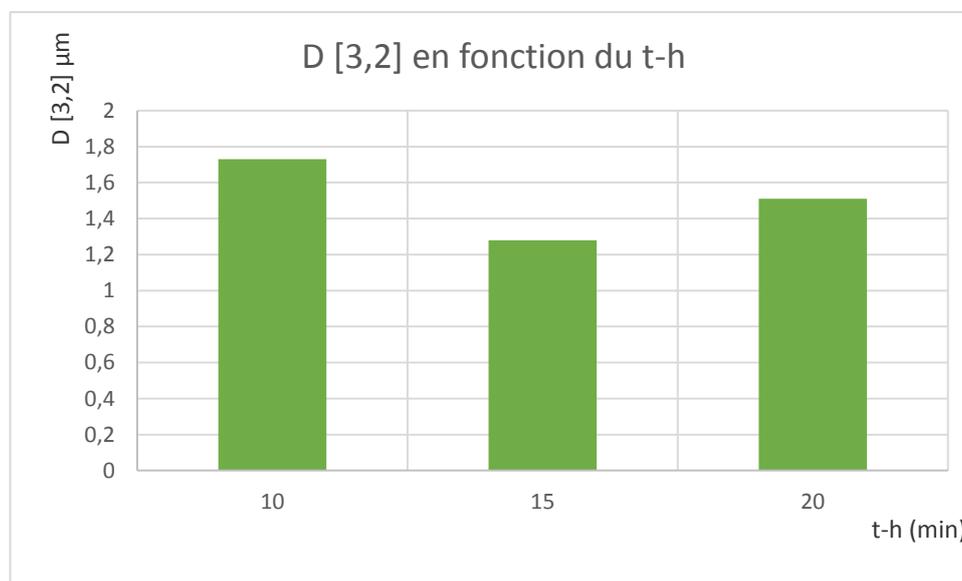


Figure V.5 : Effet du temps d'homogénéisation sur le D[3,2] .

Nous constatons que le D[3,2] est indépendant du t-h. Le D[3,2] reste presque constant quel que soit le t-h appliqué. Donc, l'effet du t-h sur le D[3,2] est négligeable, dans l'intervalle d'étude. Par ailleurs, nous proposons d'étendre l'intervalle de temps d'homogénéisation ou de le combiner avec d'autres facteurs pour aboutir à une granulométrie $< 1 \mu\text{m}$ (à l'ordre de nm).

- Effet du temps d'homogénéisation sur la viscosité

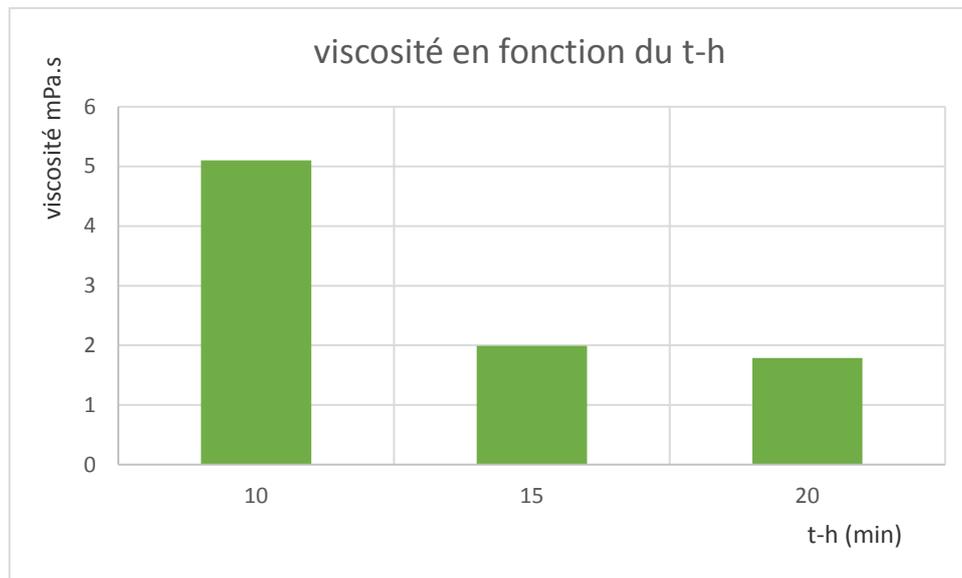


Figure V.6 : Effet du temps d'homogénéisation sur la viscosité.

Nous constatons que la viscosité est légèrement dépendante du t-h. Nous avons obtenu un intervalle d'optimalité du t-h entre 15 et 20 min où la viscosité est constante. Par ailleurs, nous proposons d'explorer l'effet des autres facteurs ou en combinaison th avec d'autres facteurs.

- Effet de la vitesse d'homogénéisation sur la viscosité

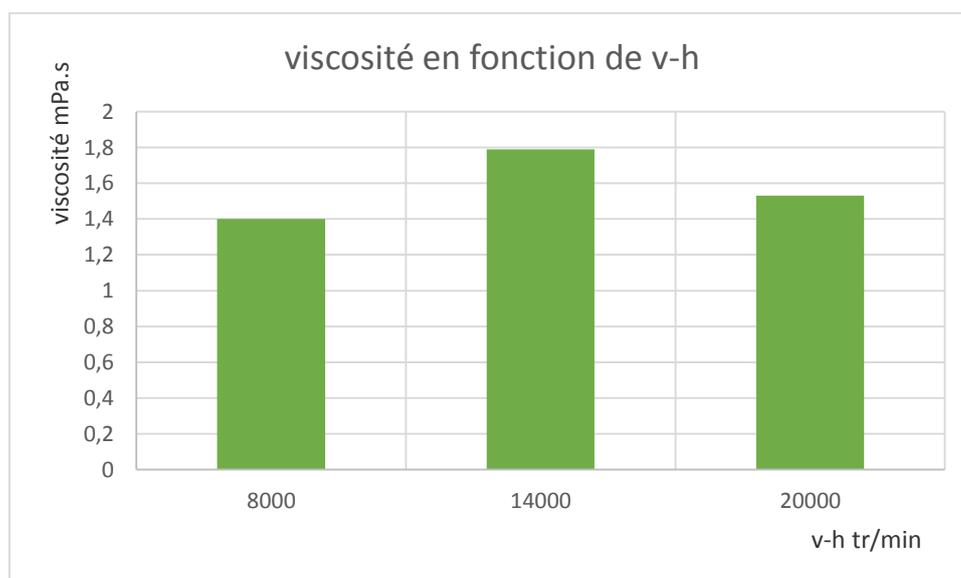


Figure V.7 : Effet de la vitesse d'homogénéisation sur la viscosité.

Nous constatons que la viscosité est quasiment constante quel que soit la valeur de la v-h. Donc la viscosité est indépendante de la v-h. Le seul recours pour diminuer la viscosité à moins 1 mPa.s est de travailler avec un microfluidiseur ou d'étudier d'autres facteurs de formulation (lécithine de jaune d'œuf au lieu de lécithine de soja) De ce fait, le paramètre v-h est facultatif devant la viscosité.

- **Effet de la vitesse de l'homogénéisation sur la turbidité**

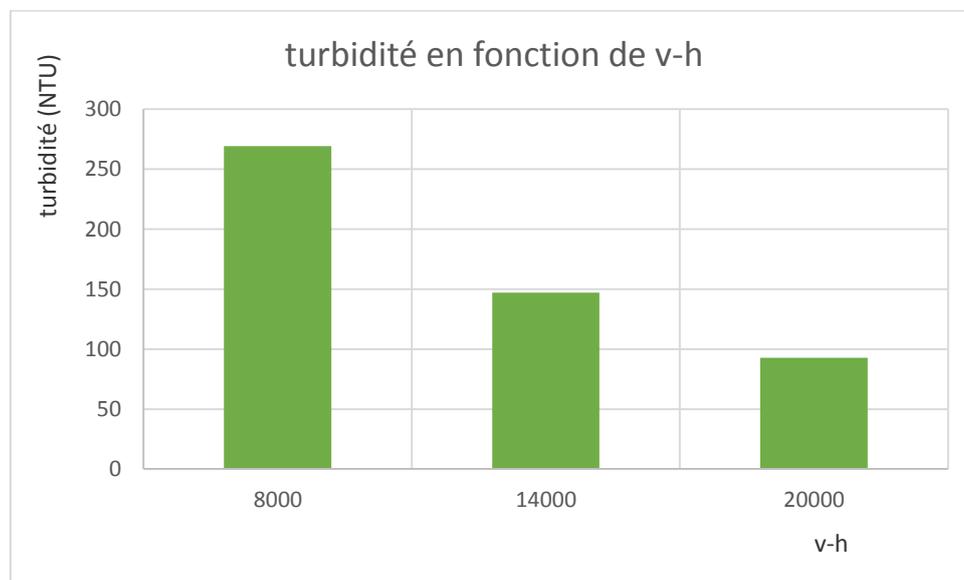


Figure V.8 : Effet de la vitesse d'homogénéisation sur la turbidité.

A partir de la figure V.8, nous constatons que la turbidité diminue en fonction de la v-h, plus la v-h augmente et plus la turbidité diminue. C'est ce qui est logique, plus la vitesse d'homogénéisation augmente, plus la taille des particules dispersées diminue et plus les interstices entre les particules augmentent, par conséquent la turbidité diminue.

- Effet du temps d'homogénéisation sur la turbidité

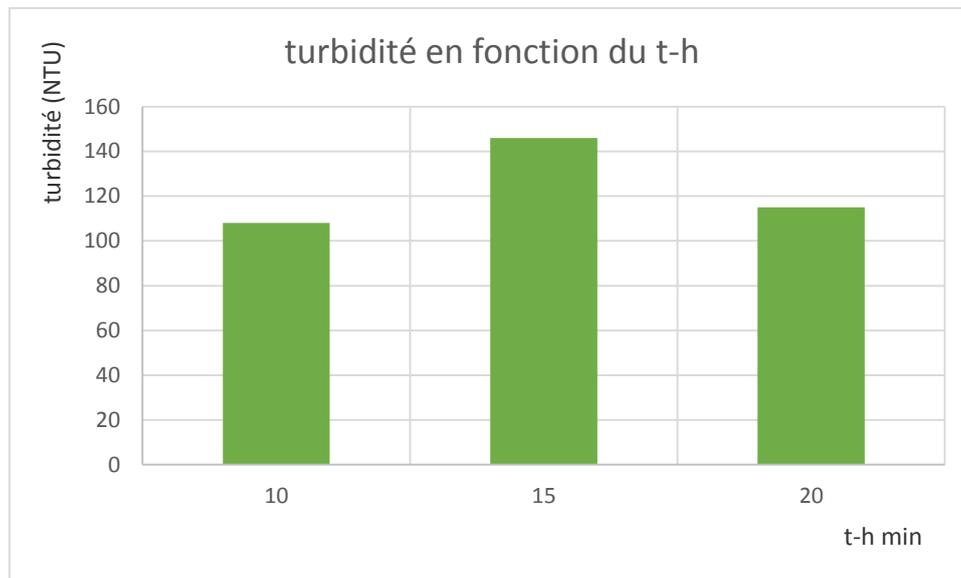


Figure V.9 : Effet du temps d'homogénéisation sur la turbidité.

La turbidité augmente légèrement de façon non significative dans l'intervalle de t-h étudié (10 et 20 min). Donc, il est souhaitable, en perspective, de rechercher le temps optimal pour une émulsion de faible turbidité possible.

c) Modélisation en surface de réponse :

Le calcul des paramètres des modèles polynomiaux de surface de réponse s'effectue en utilisant les valeurs expérimentales des réponses en fonction des facteurs.

❖ Etude de la qualité des ajustements :

La qualité, au sens statistique des résultats est traduite par le coefficient expliquant la variance R^2 , qui indique à quel point le modèle est représentatif. Lorsque ce paramètre tend vers 1, le modèle associé explique la variation et prédit la réponse à 100%. En revanche, si ce dernier tend vers 0, le modèle n'est pas représentatif.

A compter des études faites précédemment entre facteur-Réponse et interactions entre les réponses, nous sommes conviés d'étudier les paramètres suivants tels que V_h et T_h sur la turbidité dans l'intervalle d'étude.

Sur plan statistique, les réponses R^2 relatifs aux modèles polynomiaux exprimant chaque réponse en fonction des facteurs sont données dans la figure V.10 :

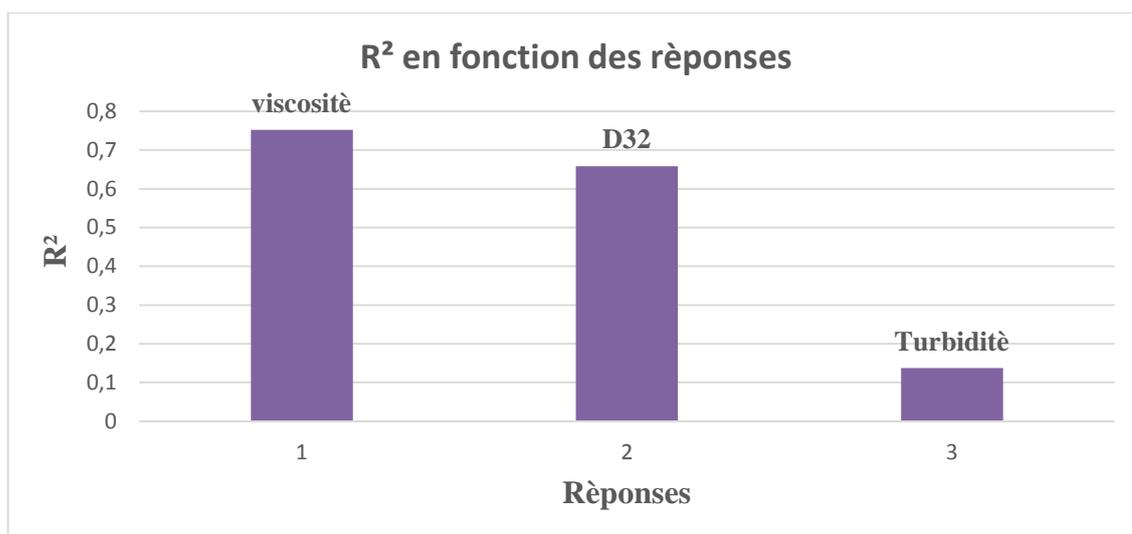


Figure V.10 : Histogramme de R^2 en fonction des réponses.

• **Remarque :**

La turbidité est bonne malgré que le R^2 soit faible, donc on peut dire que le modèle choisi n'est pas représentatif mais sur le plan technique, on justifie que la turbidité est dans les normes techniques. Malgré que les résultats de turbidité restent faibles et dans les limites requises pour les émulsions parentérales (< 4000 NTU), il est souhaitable d'approfondir l'étude et d'élargir l'intervalle de V_h et T_h .

5) Etude de la stabilité physico- chimique des émulsions réalisées

Les émulsions préparées sont soumises à une étude de stabilité dans les conditions ambiantes de température et d'humidité. Les paramètres (aspect et pH) ont été évalués entre T_0 et T de 5 semaines.

a) Aspect visuel

L'aspect visuel du premier jour et de la 5^{ème} semaine est représenté dans le tableau V.6 ainsi que dans la figure V.11 respectivement :

Tableau V.6 : Résultats de la classification Winsor et % du crémage.

Essai	Winsor à t = 0	Winsor à t = 5 semaines	% crémage à t=0	% crémage à t=5 semaines
1	Winsor I	Winsor III	4.25	10.71
2	Winsor IV	Winsor III	0.00	10.53
3	Winsor III	Winsor III	1.78	8.93
4	Winsor III	Winsor III	3.50	6.67
5	Winsor IV	Winsor III	0.00	12.73
6	Winsor I	Winsor III	8.89	10.42
7	Winsor I	Winsor III	5.88	18.18
8	Winsor I	Winsor III	9.09	15.52
9	Winsor IV	Winsor I	0.00	1.85
10	Winsor I	Winsor III	2.00	19.30
11	Winsor I	Winsor III	9.90	10.17



Figure V.11 : Aspect visuel des formulations d'émulsion parentérale pour NP.

A partir des figures, nous constatons clairement que certaines émulsions contiennent des particules noires écrémées. Ces particules sont émises par l'homogénéisateur lors de l'homogénéisation ; De ce fait, les résultats d'instabilité physique sont corrélés en partie au problème technologique lors de leur préparation. Pour cela, nous suggérons en perspective, de faire des essais préliminaires et de choisir un homogénéisateur n'émettant pas du charbon.

À partir du tableau V.6, nous remarquons que toutes les émulsions ont subi une déstabilisation après 5 semaines de stockage dans les conditions ambiantes. La classification Winsor a changé complètement pour tous les échantillons suite à l'élévation du pourcentage de crémage à $t = 5$ semaines. Cela est dû probablement aux conditions de stockage

A noter que, les conditions de conservation de l'émulsion parentérale de BAXTER recommandées dans la notice du produit est + 4 à + 8°C. Etant donné que, les conditions d'étude sont supérieures à 20°C, donc celles-ci sont considérées comme conditions de stabilité drastiques. De ce fait, L'émulsion 9 semble la plus stable.

Remarque :

Les essais conditionnés dans des tubes à essais ont présenté tous une instabilité physique mais à des pourcentages variables. Par ailleurs, nous constatons que les essais conditionnés dans des flacons ambrés fermés hermétiquement révèlent une stabilité physique des essais 5 et 9 durant 4 mois dans les conditions ambiantes. Cependant, le résultat de l'essai 9 (essai centre) reste isolé car les deux autres points centres (10 et 11) ont subi un crémage. De ce fait, nous retenons l'essai 5 comme relativement stable à T0 sur plan physique.

b) Etude de stabilité du pH

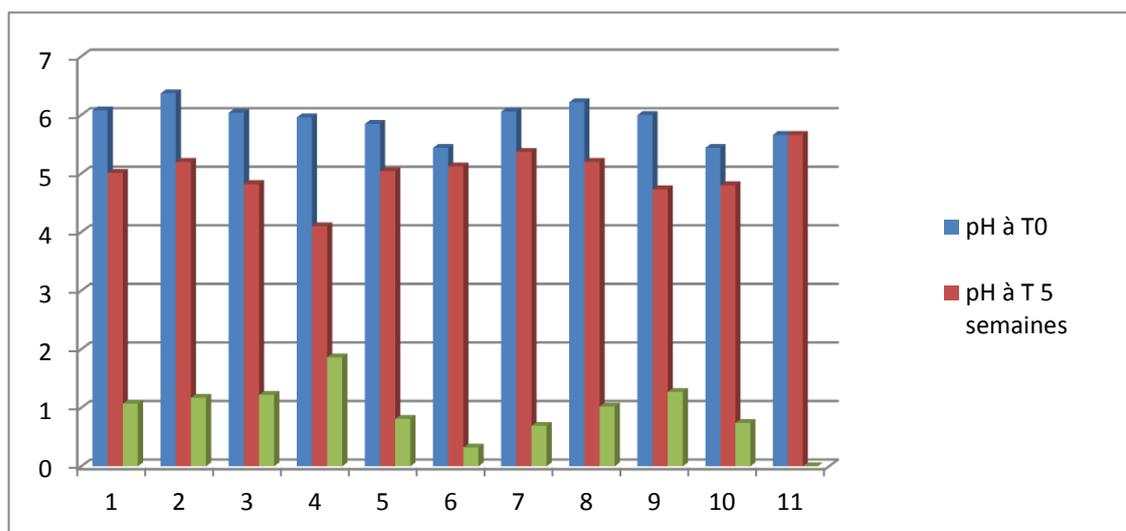
La mesure du pH en fonction du temps pour les émulsions est indispensable, car lorsque l'huile se dégrade, elle donne naissance aux acides gras donc acidification du milieu. Parfois, le PA ou l'un des constituants qui se dégradent et parfois, l'interaction entre les MP qui chute le pH. De façon générale, la mesure du pH va nous renseigner sur la stabilité chimique de la préparation [14].

Normalement, le fait qu'il n'y a pas de PA dans l'émulsion, le pH au moment de la préparation doit être avoisinant de 8-9, pour qu'il chute à 6 lors du stockage, chose qui n'a pas été respecté lors de la réalisation des essais. La pratique a précédé l'information théorique (telle qu'elle est décrite dans le chapitre théorique). La chute de pH estimée de 2 ou 3 graduations (9 à 6). Donc, visiblement, le pH va chuter à 4,5 ou 3,5

Les valeurs du pH pour les différents échantillons sont regroupées dans le tableau V.7 et représentées sur la figure V.12 :

Tableau V.7 : valeurs du pH des émulsions à T_0 , à $T = 5$ semaines

Essai	p H à t = 0	p H à t = 5 semaines	chute de pH
1	6.08	5.01	1.07
2	6.37	5.20	1.17
3	6.04	4.82	1.22
4	5.96	4.10	1.86
5	5.85	5.04	0.81
6	5.44	5.12	0.32
7	6.06	5.37	0.69
8	6.22	5.20	1.02
9	6.00	4.73	1.27
10	5.54	4.80	0.74
11	5.66	5.66	0

**Figure V.12** : Histogramme des valeurs du pH à T_0 , à $T = 5$ semaines et les valeurs de sa chute.

On observe d'après le tableau V.7 et la figure V.12, que les valeurs du pH ont chuté considérablement pour tous les échantillons. Cela est dû soit à la dégradation de l'huile qui libère des acides gras ou à l'interaction MP. Nous remarquons que pH du

11^{ème} essai reste constant avec le pourcentage de la chute qui est égale à 0. Le point 11 (point centre) est un point isolé, donc, nous nous abstenons de son exploitation.

Conclusion générale



Conclusion générale

Dans ce présent travail, nous avons formulé un soluté massif destiné à la nutrition parentérale qui est composé de 3 compartiments : émulsion lipidique, solution d'électrolytes et solution glucosée à 20%. La formulation des deux solutions sont basées sur un principe facile et maîtrisable avec une caractérisation restreinte (limitée au pH et isotonicité) nous a donné des résultats qui sont conformes à ceux de la référence.

En revanche, la fabrication de l'émulsion lipidique à base de l'huile de soja est un domaine très complexe, vu l'instabilité rapide de son système qui peut être chimique (diminution du pH) ou physique (séparation de phase).

De ce fait, sa préparation nécessite une bonne maîtrise du procédé de fabrication et des facteurs influant (le temps et la vitesse d'homogénéisation) sur ses propriétés granulométriques, viscosimétriques, turbidimétriques et pH métriques.

Pour une bonne planification des expériences, on a utilisé la MPE afin d'optimiser le procédé de fabrication et obtenir des informations sur l'influence des facteurs. Le nombre de facteurs principaux étant égale à deux et la matrice d'expérience qui répond à cette stratégie est de type composite à faces centrées, contenant 11 essais.

A la fin de la fabrication, des analyses ont été effectuées pour mettre en évidence les effets qui peuvent être apportés par les facteurs sur la caractérisation de l'émulsion parentérale, les résultats obtenus nous montrent que :

- La viscosité est indépendante de la vitesse d'homogénéisation dans l'intervalle d'étude (8000-14000 tr/min). Afin d'atteindre une viscosité inférieure à 1 mPa.s, il est souhaitable d'utiliser un microfluidiseur, ou d'utiliser la lécithine de jaune d'œuf ;
- Le $D[3,2]$ est indépendant de la durée d'homogénéisation dans l'intervalle d'étude ;
- Le $D[3,2]$ est dépendant de la vitesse d'homogénéisation dans l'intervalle d'étude ;
- L'intervalle d'optimalité pour le temps d'homogénéisation est se situe entre 10 à 15 min pour le $D[3,2]$;
- L'effet de la vitesse et la durée d'homogénéisation, sur le pH à T0 n'est pas significatif, car ses valeurs dépendent du manipulateur. Ceci étant, nous proposons en perspective, de libérer le pH et de l'étudier avant l'ajustement.
- La turbidité diminue en fonction de la vitesse d'homogénéisation ce qui est logique.

Conclusion générale

- Le temps d'homogénéisation augmente, la turbidité augmente ce qui n'est pas souhaitable, donc il faut rechercher l'intervalle d'optimalité.
- L'essai n°5 est le meilleur sur plan : turbidité, isotonicité, granulométrie et aspect à T0.

Au bout de 5 semaines dans des conditions drastiques de conservation ($> 20^{\circ}\text{C}$ au lieu de $+4 / +8^{\circ}\text{C}$ tels que recommandés dans la notice), on a le problème de chute de pH et la rupture des systèmes (aspect), donc pour l'obtention d'une meilleure émulsion pour NP il est recommandé de :

- Utiliser des matériaux « agitateur, homogénéiseur » en acier inoxydable qui peut interférer la stabilité de l'émulsion ;
- Utiliser un microfluidiseur pour diminuer la taille des particules environ $0.2-0.5\ \mu\text{m}$ confirmés de la littérature ;
- Procéder à une bonne conservation des émulsions tel qu'il est recommandé ;
- Procéder à une filtration tel qu'il est recommandé dans la littérature ;
- Procéder à une stérilisation humide, ou à la chaleur afin d'éliminer toutes contaminations bactériennes ;
- Rechercher le domaine d'optimalité pour la vitesse et la durée d'homogénéisation.
- Conserver les émulsions au réfrigérateur ($+4/+8^{\circ}\text{C}$) durant une période d'étude très étendue.
- Ne pas ajuster le pH au moment de la formulation, il doit être avoisinant de 8-9, pour qu'il chute à 6 lors du stockage.

L'expérience acquise lors de ce travail permet de mieux orienter les essais et de choisir les raccourcis pour arriver plus rapidement aux perspectives.

Références Bibliographiques

- [1] : F.Bruneaux, « préparation de mélanges pour nutrition parentérale dans une pharmacie à usage interne », Mémoire de l'école nationale de la santé publique, Rennes, 2002.
- [2] : F. Falson, V. Faivre, F.Pirot, «nouvelles formes médicamenteuses », dans : émulsion parentérale, chapitre 13, P.233-255, édition Tech 8 doc, Paris.
- [3] :L.Bouchoud, «formulation et impact clinique de nutritons parentérales standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique », thèse de doctorat, université de Genève et Lausanne, 2012.
- [4] :Y.Coulier, « étude thermodynamique des solutions aqueuses d'amines démixante pour le captage de dioxyde de carbone », thèse de doctorat, université Blaise Pascal, école doctorale des sciences fondamentales, 2011.
- [5] :I.Limayem Blouza, « Les préparations pour usage parentérale », cours de pharmacie galénique, 2013-2014.
- [6] : Compendium Suisse des médicaments, « Information médicale standard des solutions pour perfusion », notice médicale, 2010.
- [7] :J.Troesch, « bases de traitement par perfusion », Braun Médical AB CH-6204 Sempach 19, SA, 2012.
- [8] :R.Marquez, A.Forgiarini, J.Bullon, « émulsion parentérale », édition 1, P 16, université de Los Andes, école de génie chimique, Merida, Venezuela, 2007.
- [9] :S.Bertouche, D.Louenchi, « Optimisation du procédés de fabrication d'une émulsion pour nutrition parentérale à base de l'huile de soja », Mémoire de fin d'étude, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, 2004.
- [10] :S.Hayet, « préparation injectables », cours pharmaceutiques, université des sciences et de la technologie d'Oran, Mohamed Boudiaf, 2011.
- [11]: P.Ghosh, « Emulsion, micro emulsions and foams », part IV, P 4-6, India.
- [12] : Baxter, « Information de l'utilisateur Oliclinomel émulsion pour perfusion », notice médicale, France, 2009.

[13] : J. Goupy, «les plans d'expérience», Revue Modulard N°34, (2006).

[14] :CH.Limani, F.Oukaci, « Etude de la stabilité des émulsions de Pickering », Mémoire de master université des sciences de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou, 2014.

[15] :S.Slimani, M.Ayad, « Etude de la stabilité physique d'une émulsion à base de l'huile de soja », mémoire de master faculté des sciences, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou, 2012.

[16] : P. Triboulet, « Notions de bases sur les plans d'expériences », Lycée Niepce-Chalon Sur Saône, 2008.

[17] : J.Goupy, L.Creighton, « introduction aux plans d'expériences », 3eme édition, Ed DUNOD, 2001.

[18] : Site internet : « support.minitab.com ».

[19] : Pharmacopée européenne, 6^{ème} édition, Service européen de la qualité du médicament du conseil de l'Europe, Strasbourg, France, 2008.

[20] : O.Doumeix, « *Les émulsions* », opérations unitaires en génie biologique, Scéren CNDP CRDP, 2001.

[21] :M.Chabni, « Etude de la stabilité physique des systèmes dispersés », thèse de doctorat, faculté des sciences, université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, 2012.

[22] : R.Rowe, P.Sherkey, M.Quinn, « *Handbook of pharmaceutical Excipients* », 6ème éd, American pharmaceutical Association, Washington ET Royal Pharmaceutical Society of Greet Britain, 2009.

Annexes



Annexe

Tableau V.8 : Résultats de la viscosité exploités avec le Modde 06.

R	Coeff. SC	Std. Err.	P
Constant	192,568	62,1435	0,0268906
V	-138,567	49,4552	0,0379102
G	72,45	49,4552	0,202821
V*V	170,379	76,1099	0,0753479
G*G	-76,2711	76,1099	0,362288
V*G	2,24998	60,57	0,971805

Tableau V.9 : Résultats du D32 exploités avec le Modde 06.

R	Coeff. SC	Std. Err.	P
Constant	1,40632	0,314032	0,00652919
V	-0,52	0,249914	0,0919777
G	0,166667	0,249913	0,534373
V*V	0,0542104	0,384609	0,893412
G*G	0,48421	0,384609	0,26362
V*G	-0,53	0,30608	0,1439

Tableau V.10 : Résultats de la turbidité exploités avec le Modde 06 :

R	Coeff. SC	Std. Err.	P
Constant	2,50737	0,707179	0,0164644
V	0,318333	0,562789	0,596081
G	-0,238333	0,562789	0,68954
V*V	-0,413421	0,866114	0,653263
G*G	0,206579	0,866114	0,820951
V*G	0,16	0,689273	0,82564