



Original Paper

<http://ajol.info/index.php/ijbcs>

<http://indexmedicus.afro.who.int>

Stabilité physico-chimique de la suspension buvable extemporanée de la névirapine à base de CMCNa et de la gomme xanthane

Lucien Murhula NAMEGABE^{1,2*}, Serigne Omar SARR^{2,3} Djibril FALL^{3,4} et Yerim Mbagnick DIOP²

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Public Health, Official University of Bukavu, Bukavu, P.O. Box 570 Bukavu, Democratic Republic of Congo.

² Analytical Chemistry and Food Sciences Laboratory, Cheikh Anta Diop University, Dakar, Senegal.

³ National Medicines Control Laboratory, Dakar, Senegal.

⁴ Therapeutic and Organic Chemistry Laboratory, Cheikh Anta Diop University, Dakar, Senegal.

*Auteur correspondant ; E-mail : murhulan@yahoo.fr

Received: 24-08-2023

Accepted: 22-10-2023

Published: 31-10-2023

RESUME

La névirapine est un médicament antirétroviral important couramment utilisé pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle se trouve sous plusieurs formes posologiques. Les formes orales liquides posent souvent un problème de stabilité surtout après ouverture des bouchons. Cette étude visait à formuler extemporanément et de déterminer la stabilité physico-chimique des suspensions buvables de névirapine préparées avec de la gomme xanthane (GOX) et le carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa). Les suspensions ont été formulées à 10,0 mg/ml et conservées après conditionnement à deux températures différentes (4°C et 25°C). La stabilité a été étudiée par spectrofluorimétrie et chromatographie liquide haute performance (CLHP). La CMCNa a fourni une excellente stabilité physique et chimique tout au long de la période d'étude. Il n'y a eu aucun changement du pH tout au long de la période d'étude et les concentrations de névirapine sont restées supérieures à 95% à 4°C et 25°C. Les concentrations de la SGOX sont restées supérieures à 90% pendant 17 jours à 25°C, tandis qu'à 4°C, les concentrations sont restées supérieures à 90% pendant toute la période de l'étude. La suspension buvable extemporanée de névirapine a été proposée sous forme de formulation flexible pour les patients ayant des difficultés à prendre la forme solide.

© 2023 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : Virus de l'immunodéficience humaine, névirapine, stabilité physico-chimique, carboxyméthylcellulose sodique, suspension, gomme xanthane

Physicochemical stability of the extemporaneous nevirapine oral suspension in CMCNa and xanthan gum base

ABSTRACT

Nevirapine is an important antiretroviral drug commonly used to treat the human immunodeficiency virus (HIV). It is available in several dosage forms. Liquid oral dosage forms often have stability problems, especially after opening the cap. The aim of this study was to formulate extemporaneously and determine the

physicochemical stability of nevirapine oral suspensions prepared with xanthan gum (GOX) and sodium carboxymethylcellulose (CMCNa). The suspensions were formulated at 10.0 mg/ml and packaged at two different temperatures (4°C and 25°C). Stability was studied by spectrofluorimetry and high-performance liquid chromatography (HPLC). SCMCNa provided excellent physical and chemical stability throughout the study period. The pH showed no variation and the concentration of nevirapine remained above 95% at 4°C and 25°C throughout the study period. However, SGOX gave concentrations below 90% after 17 days at 25°C, while at 4°C, the concentration remained above 90% throughout the study period. The extemporaneous oral suspension of nevirapine has been proposed as a flexible formulation for patients who have difficulty taking the solid form. © 2023 International Formulae Group. All rights reserved.

Keywords: Human immunodeficiency virus, nevirapine, physicochemical stability, sodium carboxymethylcellulose, suspension, xanthan gum

INTRODUCTION

Environ 38,4 millions de personnes vivent avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde, selon le dernier décompte de l'ONUSIDA en 2021 (ONUSIDA, 2021). L'Afrique subsaharienne abrite un peu plus de 10% de la population mondiale. Le continent est le plus touché par la pandémie du VIH, avec plus de 25,4 millions de personnes touchées selon les estimations de l'OMS, soit plus de 60% de toutes les personnes vivant avec le VIH dans le monde (ONUSIDA, 2019). Chaque jour, près de 1 000 enfants de moins de 15 ans sont infectés par le VIH et, en 2007, le Programme des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA, 2021) estimait que 2 millions d'enfants vivaient avec le VIH, dont près de 90% en Afrique. La plupart de ces enfants sont infectés avant la naissance, pendant la grossesse, lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement (si la mère est séropositive). Malgré des progrès significatifs dans l'expansion des services destinés aux enfants vivant avec le VIH, l'écart en matière de traitement pour les enfants persiste. La rareté des formulations pharmaceutiques adaptées à l'âge constitue l'un des défis cruciaux pour gérer avec succès la prévalence du VIH chez les enfants. Seules 28,7 millions de personnes avaient accès à un traitement antirétroviral en juin 2021, dont 76% des adultes âgés de 15 ans et plus et seulement 52% des enfants âgés de 0 à 14 ans (ONUSIDA, 2021).

Les facteurs de risque d'échec du traitement anti-VIH chez l'enfant incluent les spécificités pédiatriques (pharmacocinétique

des antirétroviraux et difficultés accrues d'observance et d'accès à des formulations véritablement pédiatriques). Le manque d'informations pharmacocinétiques des ARV chez l'enfant et l'indisponibilité de formulations pédiatriques constitue des facteurs limitants à leur utilisation. Le patient pédiatrique a besoin du médicament avec une posologie qui doit être adaptée au poids corporel toujours croissant. Comme le médicament contenant la dose nécessaire peut ne pas être disponible, la pratique hospitalière consiste fréquemment à diviser les comprimés, à ouvrir une capsule ou à mélanger la poudre avec de la nourriture ou une boisson ; sources de l'imprécision de la dose et autres conséquences sur la sécurité des patients et l'efficacité du traitement (Scarpaa et al., 2017 ; Visser et al., 2017).

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du virus de l'immunodéficience humaine de type 1), utilisé dans le traitement des enfants et des adultes. Les formulations orales liquides conviennent bien à des populations spécifiques ayant des difficultés à avaler des formes posologiques solides, telles que des comprimés et des gélules. De plus, les formes posologiques liquides offrent une flexibilité en offrant des options de dosage pratiques et précises qui peuvent être personnalisées pour les patients pédiatriques et gériatriques. Cependant, les formes posologiques liquides au goût agréable de divers médicaments ne sont souvent pas disponibles dans le commerce. Dans de telles situations, le pharmacien chargé des

préparations magistrales est particulièrement qualifié pour répondre aux besoins des patients en préparant extemporanément des liquides oraux à l'aide de poudre de médicament pure ou de comprimés/capsules. Les véhicules aqueux sont fréquemment utilisés pour préparer des boissons orales composées, ce qui augmente le risque de dégradation chimique des médicaments. De plus, la poudre de médicament pure et les excipients des comprimés/capsules sont souvent insolubles dans l'eau ; par conséquent, le produit résultant sera une suspension plutôt qu'une solution. La stabilité physique est obtenue par la formulation d'une suspension homogène qui ne s'agglutine pas au repos et se redisperse facilement lors de l'agitation. De même, les suspensions sèches peuvent être administrées rapidement et conviennent particulièrement aux patients pédiatriques et gériatriques ayant des difficultés à avaler (Rautamo et al., 2020) .

Nous étudierons l'effet de la température de stockage sur les propriétés physico-chimiques de la suspension buvable de névirapine préparée extemporanément sur une période de 31 jours. Cette étude visait à développer une formulation extemporanée de suspension buvable à base de névirapine et à étudier sa stabilité par spectrofluorimétrie et chromatographie liquide haute performance pour suivre les changements de la concentration.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Matériels, produits et réactifs

Les matériaux et produits suivants ont été utilisés dans cette étude : la névirapine USP 99,5% a été utilisée comme substance de référence pour l'ingrédient actif ; le méthanol 99,9% ; l'hydroxyde de sodium ont été fournis par Sigma-Aldrich ; l'hypochlorite de sodium de marque Maadar, fabriqué et vendu au Sénégal, utilisé comme réactif pour le dosage de la névirapine ; la saccharine sodique 06H18-B01-213971, Fagron, Belgique, pour améliorer le goût des suspensions dans les formulations ; Xanthan Gum 4489, CNI, France ; CMCNa fourni par Federa, Belgique, pour augmenter la viscosité en favorisant la dispersion de la névirapine. L'acétate

d'ammonium, l'acide ortho phosphorique, d'acétonitrile ont été fournis par le laboratoire national de contrôle des médicaments du Sénégal, font partie des constituants de la phase mobile. Un spectrofluomètre Perkin-Elmer UK modèle LS 45 équipé d'une lampe à arc au xénon de 150 W, monochromateur avec réseau d'excitation et d'émission, a été connecté à un ordinateur Fuitsusiemens équipé du logiciel Winlab version 4.00.02/2001. La solution a été dégazée à l'aide d'un agitateur à ultrasons Starsonic C200, HPLC Agilent 1260 infinityII et d'un pH-mètre Metrohm 913. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de Minitab 18 et Origin 2019b.

Formulation et préparation de la suspension buvable de névirapine

Suspension à base de carboxyméthylcellulose de sodium (Tableau 1)

Le CMCNa a été dispersé dans de l'eau conservante à l'aide d'un mélangeur sous agitation à 50°C après l'avoir mouillé avec de l'alcool pour éliminer les congglomérats.

Procédure de préparation :

Un mortier et un pilon ont été tarés.

La substance active (névirapine) a été pesée séparément. Dans ce mortier, la trituration de 1,00 g de névirapine et 0,50 g de saccharine sodique avec 0,3 g de glycérol a été réalisée.

Ensuite, 60,00 g de la dispersion de carboxyméthylcellulose de sodium ont été ajoutés progressivement en mélangeant soigneusement après chaque addition. Le tout a été complété à 111,4 g (= 100 ml) avec de l'eau purifiée fraîchement bouillie et refroidie. Après mélange et homogénéisation, la préparation a été conditionnée dans un flacon en verre de 100 ml.

Suspension à base de la gomme xanthane (Tableau 2)

La dispersion de la gomme xanthane dans l'eau conservante avec un mélangeur à 50°C a été réalisée après mouillage avec de l'alcool pour éliminer les congglomérats.

Procédure de préparation

Un mortier et un pilon ont été tarés.

La substance active (névirapine) a été pesée séparément. Dans un mortier, 1 g de névirapine, 0,30 g de saccharine sodique et 0,02 g de laurylsulfate de sodium ont été triturés avec 0,3 g de glycérol. En suite, 50,00 g de dispersion de gomme xanthane ont été ajoutés en mélangeant soigneusement après chaque addition. Après avoir complété jusqu'à 100 ml avec de l'eau purifiée fraîchement bouillie et refroidie, le mélange a été homogénéisé. La préparation a été conditionnée dans un flacon en verre de 100 ml.

Échantillons et températures d'étude

L'étude a été réalisée sur 4 échantillons de suspensions de névirapine répartis en fonction des agents de suspension (dispersifs) utilisés et des températures de stockage pendant l'étude. Ces suspensions ont été codées pour leur identification : SCMC4°C (suspension de névirapine à base de carboxyméthylcellulose sodique conservée à 4°C), SGOX4°C (suspension de névirapine à base de gomme xanthane conservée à 4°C), SCMC25°C (suspension de névirapine à base de carboxyméthylcellulose sodique conservée à 25°C) et SGOX25°C (suspension de névirapine à base de gomme xanthane conservée à 25°C). Une suspension commerciale de névirapine appelée SSp25°C a également été incluse dans les échantillons contrôlés tout au long de la période d'étude. Les stabilités physiques et chimiques étudiées sont exclusivement liées à l'évaluation de l'aspect (couleur, floculation et sédimentation), du pH et de la variation de la teneur en névirapine.

Détermination des propriétés physiques

Détermination du volume de sédimentation (indicateur de sédimentation)

Les suspensions produites ont été soigneusement dispersées en agitant manuellement les flacons les contenant de haut en bas pendant 30 secondes ; puis 10 ml de la suspension ont été placés dans un support gradué de 10 ml. La hauteur initiale a été enregistrée (V_0). Chaque échantillon a été

laissé se déposer (c'est-à-dire se séparer en deux couches) en le conservant à l'abri de la lumière dans des conditions ambiantes ($25 \pm 3^\circ\text{C}$) d'abord pendant une heure, puis pendant 24 heures. Ensuite, le volume de sédiments (V_u) de chaque formulation a été mesuré et enregistré. L'indicateur de sédimentation (F) a été calculé comme un ratio à l'aide de l'équation (1).

Il est défini comme le rapport entre le volume d'équilibre du sédiment, V_u , et le volume combiné de la suspension V_0 (Akre, Shyamala, Dharmendra, Sohail, Gopal, 2012; Ebenezer, Chiama, Omaegbe, 2017).

$$F = \frac{V_u}{V_0}$$
 Équation, rapport du volume d'équilibre de sédimentation (1).

La valeur de F est comprise entre 0 et 1 et augmente à mesure que le volume de la suspension, qui semble être occupé par le sédiment, augmente.

Evaluation de la stabilité chimique

Détermination du pH

Le pH-mètre a été étalonné avant chaque mesure. Après le transfert de l'échantillon dans un bécher et insertion de la sonde du pH-mètre dans les échantillons, le pH de la suspension reconstituée a été lu sur l'écran du pH-mètre pour tous les échantillons pendant les 31 jours d'observation.

Détermination de la concentration en névirapine dans les suspensions orales

Par la méthode spectrofluorimétrique

La méthode fluorimétrique validée a été utilisée (Namegabe, Mahano, Sarr, 2022). Un volume de 1 ml de la suspension a été mélangé soigneusement avec 10 ml de méthanol et filtré. Un échantillon de 1 ml de ce dernier a été dilué à 10 ml avec de l'eau distillée. Un volume de 300 μl a été mélangé à 10 ml de NaOH 0,1 N. Quelques secondes après le mélange, 300 μl d'hypochlorite de sodium ont été ajoutés. Ce mélange a été incubé dans un bain-marie à 60°C pendant 10 minutes. Après refroidissement, 1 mL a été dilué à 10 ml avec de l'eau distillée. L'intensité de fluorescence de cette dernière et le spectre ont été déterminés. Les longueurs d'onde

maximales d'excitation et d'émission sont respectivement de 290 nm et 357 nm.

Par chromatographie liquide haute performance

Conditions chromatographiques

Colonne C18(4,6x250 mm), volume d'injection 20 µl, détection par UV a 270 nm, débit 0,6 ml/min, phase mobile : ACN (acétonitrile)- MeOH (méthanol) Acétate d'ammonium 20/30/50, élution isocratique.

Phase mobile

La phase mobile a été préparée en mélangeant 500 ml de tampon d'acétate d'ammonium 0,2 M (pH ajusté à 3,5 avec de l'acide orthophosphorique dilué), 300 ml d'alcool méthylique et 200 ml d'acétonitrile. Ce mélange a été sonifié pendant environ 10 minutes, après avoir été filtré à travers un papier filtre à membrane FP de 0,45 µm et dégazé (Panda, Patro, Alruwaili, Alotaibi, Naguib, Santali, Gamal, 2022).

Préparation de la solution de névirapine

10,0 mg de NVP ont été dissous dans 10 mL de la phase mobile. Le flacon a été

sonifié pendant 30 minutes, puis filtré à travers un papier filtre à membrane de 0,45 µ FP. Une solution de 50 µg/ml a ensuite été préparée.

Préparation de la solution d'échantillon de névirapine

Un volume contenant 10,0 mg de NVP a été prélevé et porté à 10 ml avec la phase mobile. Le flacon a été sonifié pendant 30 minutes, puis filtré à travers un papier filtre à membrane de 0,45 µ FP. Une solution de 50 µg/ml a ensuite été préparée.

Test de comparaison de stabilité de la suspension buvable à 4°C et à 25°C

Le test de Fischer a été utilisé pour évaluer l'impact de la température de stockage sur le pH et sur la concentration, en comparant les variances obtenues pour chaque suspension à 4°C et 25°C. Nous avons vérifié cette égalité en considérant comme l'hypothèse zéro (H0) que les variances du pH et de la concentration de la suspension à 4°C et 25°C sont égales. Comme hypothèse alternative (H1), les variances des pH et des concentrations à 4°C et à 25°C sont différentes.

Tableau 1 : Première formule, suspension avec de la carboxyméthylcellulose de sodium comme agent de viscosifiant.

Névirapine (Suspension pédiatrique 50 mg/5 ml)		
Composition		
RP	Névirapine	1,00 g
	Glycérol	0,30 g
	Dispersion de carboxyméthylcellulose de sodium	60,00 g
	Saccharine sodique	0,50 g
	Eau conservante ad qs	(=100 ml)
Dispersion mère CMCNa		
RP	Carboxyméthylcellulose de sodium	4,00 g
	Alcool éthylique bon goût	quelques gouttes
	Eau conservante	96,00 g

Tableau 2 : Deuxième formule, suspension avec de la gomme xanthane comme agent de dispersion.

Névirapine (Suspension pédiatrique 50 mg/5 ml)

Composition

RP	Névirapine	1,00 g
	Lauryl Sulfate de sodium	0,02 g
	Glycérol	0,30 g
	Dispersion de gomme xanthane	50,00 g
	Saccharine sodique	0,30 g
	Eau conservante ad qs	(=100 ml)

Dispersion de gomme xanthane

	Gomme xanthane	1,00 g
	Alcool éthylique bon goût	quelques gouttes
	Eau conservante	99,00 g

RÉSULTATS

Présentation de la suspension

La suspension préparée présente un aspect blanc (Figure 1), pas de sédimentation, ni de coloration inégale.

Évaluation de la stabilité

Stabilité physique

Les résultats obtenus (Tableau 3) ne révèlent pas d'apparition de sédiment visible ni d'agglutination. Du point de vue de l'évaluation des suspensions, le volume de sédimentation a été déterminé juste après la reconstitution de la dispersion. Le volume de suspension, qui semblait occupé par des sédiments, restait invisible ; la suspension ne décante pas, car aucun sédiment ne s'est formé une heure après reconstitution de la suspension. Cela suppose que $F=0$ après une heure de repos. L'observation de la suspension 24 heures plus tard a montré un sédiment et une agglutination visibles dans l'éprouvette graduée de conformité. Ceci a permis de calculer les différences F répertoriées dans le Tableau 3. Le F trouvé pour la suspension à base de gomme xanthane était plus élevé (0,58) et le sédiment occupait plus de la moitié du volume initial. La suspension à base de CMCNa donne un F extrêmement faible d'environ 0,09. Cela signifie que la vitesse de

sédimentation est prolongée, encore plus lente que la spécialité du marché, avec un F de 1,5.

Stabilité chimique de la suspension

Détermination du pH

Le SCMC4°C a donné des valeurs de pH comprises entre 5,85 et 6,43 (RSD : 2,93 %) avec une moyenne de 6,21 à 4 °C. A 25 °C, cette même suspension (SCMC25°C) a donné des valeurs de pH comprises entre 6,2 et 6,5 (RSD 1,79%) avec une moyenne de 6,41. Concernant le SGOX4°C, le pH enregistré variait entre 4,66 et 4,74 (RSD 0,64%) avec une moyenne de 4,71, tandis que pour SGOX25 °C, le pH trouvé était compris entre 4,63 et 4,72 (RSD 0,63) avec une moyenne de 4,68 (Tableau 4 et Figure 2). La spécialité SSpé25°C a donné des valeurs de pH allant de 5,35 à 5,53 (RSD 1,34) avec une moyenne de 5,45. Le pH moyen du SCMC4°C et du SCMC25°C la suspension a montré des valeurs autour de 6,3 par rapport à celle du SGOX autour de 4,65 et la spécialité du marché (SSpé25°C) avec un pH de 5,4.

Comme on peut le constater la variance de la variable 1 est supérieur à celle de la variable 2 donc F correct égal au rapport entre la variable 1 sur la variable 2. Comme on peut le voir ici F correct est inférieur à F critique ou unilatéral, par conséquent l'hypothèse zéro est retenue, les variances de pH a ces deux températures de conservation sont égales. Les

températures de conservation considérées de la suspension buvable de névirapine n'ont pas d'influence sur le pH quelle que soit la base utilisée.

Suivi de la concentration de Névirapine dans la suspension en fonction du temps

La diminution de la concentration d'un principe actif dans une formulation en fonction du temps est un signal de sa dégradation ou de sa transformation. Plusieurs facteurs seraient à l'origine de cette transformation. L'impact de la température de stockage et de la lumière sur la stabilité du contenu de la névirapine dans une suspension a été évalué.

Les résultats analytiques obtenus du premier au trente et unième jour d'analyse sont présentés dans le Tableau 5 et dans la Figure 3. La Figure 3 montre des valeurs de concentrations approximativement proches de 100% pour les 4 échantillons étudiés. Les concentrations moyennes varient de 96,14% à 101% pour quatre des cinq échantillons analysés, avec des RSD inférieurs à 5%, montrant une dispersion homogène des concentrations observées autour de la moyenne. Par contre, l'échantillon SGOX25°C présente une moyenne de 92,22% avec un RSD

de 9,4%, supérieur à 5%, traduisant une hétérogénéité des valeurs de teneur observées autour de cette moyenne (Tableau 6). L'échantillon SGOX25°C représente une dispersion de gomme xanthane maintenue à 25°C en présence de lumière traduisant une diminution de la teneur en névirapine dès le dix-septième jour d'analyse. La teneur en concentration inférieure à 90% a été observée au vingt et unième jour. La baisse a été observée et s'est poursuivie jusqu'au trente et unième jour de l'étude.

Vérification de la concentration au 31^{ème} jour par CLHP

Le chromatogramme de l'échantillon (Figure 5) est comparable à celui de la névirapine de référence (Figure 4). Le temps de rétention des Pics obtenus pour les deux chromatogrammes était de 6,7 minutes pour le seul pic observé. L'utilisation du temps de rétention permet l'identification de la névirapine, et le seul pic du chromatogramme exclu d'office la présence de produits apparentés. Les moyennes des aires obtenues pour l'échantillon et le standard sont respectivement de 2435 et de 2564.



S_{CMC} (a)



S_{GOX} (b)

Figure 1 : Présentation des suspensions.

Tableau 3 : Volume de sédimentation.

	24 heures après avoir secoué			1h après avoir secoué.		
	Vu (ml)	Vo(ml)	F	Vu (ml)	Vo(ml)	F
SGOX25°C	5,8	10	0,58	0	10	0
SCMC25°C	0,9	10	0,09	0	10	0
SSpé25°C	1,5	10	0,15	0	10	0

Vu : volume de sédiments, Vo :la hauteur initiale de la suspension, F : indicateur de sédimentation
 SGOX : suspension buvable de névirapine avec la gomme xanthane comme base
 SCMCNa : suspension buvable de névirapine avec le carboxyméthylcellulose sodique comme base
 SSpéc : Spécialité du marché.

Tableau 4 : Variation du pH.

Types de suspensions	Paramètre	Jours										RSD (%)
		0	5	7	12	14	17	21	25	28	31	
SCMCNa	pH à 25°C	6,2	6,29	6,28	6,43	6,49	6,42	6,48	6,5	6,42	6,56	2,9
	pH à 4°C	5,85	6,04	6,16	6,43	6,07	6,4	6,22	6,23	6,37	6,29	0,7
SGOX	pH à 25°C	4,72	4,7	4,72	4,71	4,69	4,66	4,63	4,66	4,65	4,67	0,6
	pH à 4°C	4,7	4,74	4,75	4,7	4,72	4,7	4,67	4,66	4,73	4,74	1,3
Spécialité du marché	pH à 25°C	5,52	5,53	5,51	5,52	5,42	5,46	5,42	5,35	5,36	5,36	1,8

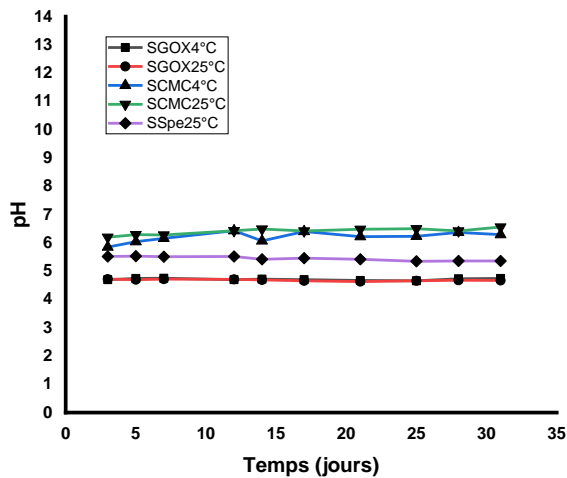


Figure 2 : Variation du pH en fonction du temps.

Tableau 5 : Test d'égalité des variances de pH (F-Test).

Test d'égalité des variances (F-Test)				
	SGOX25°C (V1)	SGOX4°C(V2)	SCMCNa 4°C(V3)	SCMCNa 25°C(V4)
Moyenne	4,68	4,71	6,196	6,39
Variance	0,00095	0,00091	0,0362	0,0114
Observations	9	9	9	9
Degré de liberté	8	8	8	8
F	1,036		3,154	
P(F<=f) unilatéral	0,480		0,062	
La valeur critique pour F (unilatéral)	3,438		3,438	

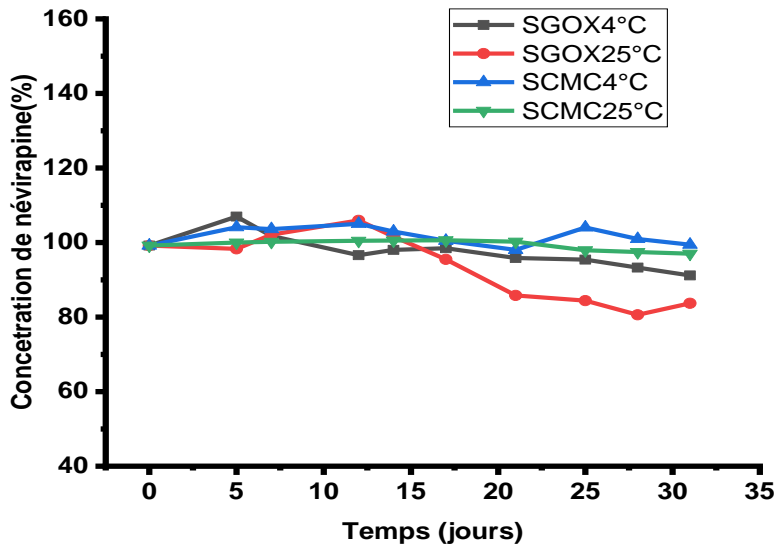


Figure 3 : Variation des concentrations.

Tableau 6 : Variation des concentrations.

Types de suspensions	Paramètre	Jours										RSD (%)
		0	5	7	12	14	17	21	25	28	31	
Carboxyméthylcellulose de sodium	Contenu à 4°C	99,2	104,1	103,6	105,0	103,0	100,5	98,0	104,0	101,0	99,4	2,41
	Contenu à 25°C	99,2	100,0	100,2	100,5	100,5	100,6	100,2	97,9	97,5	97,0	1,38
Gomme Xanthane	Contenu à 4°C	99,2	107,0	101,8	96,6	98,0	98,5	95,9	95,4	93,3	91,2	4,54
	Contenu à 25°C	99,2	98,3	102,1	106,0	101,6	95,5	85,8	84,4	80,6	83,7	9,8
Spécialité du marché	Contenu à 25°C	100,6	-	-	-	97,9	96,0	104,0	101,0	101,0	102,3	2,66

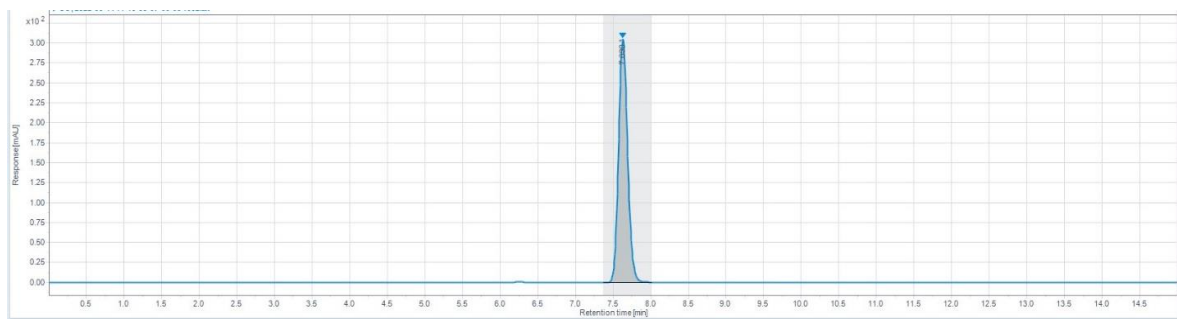


Figure 4 : Chromatogramme de l'étalon de contrôle névirapine.

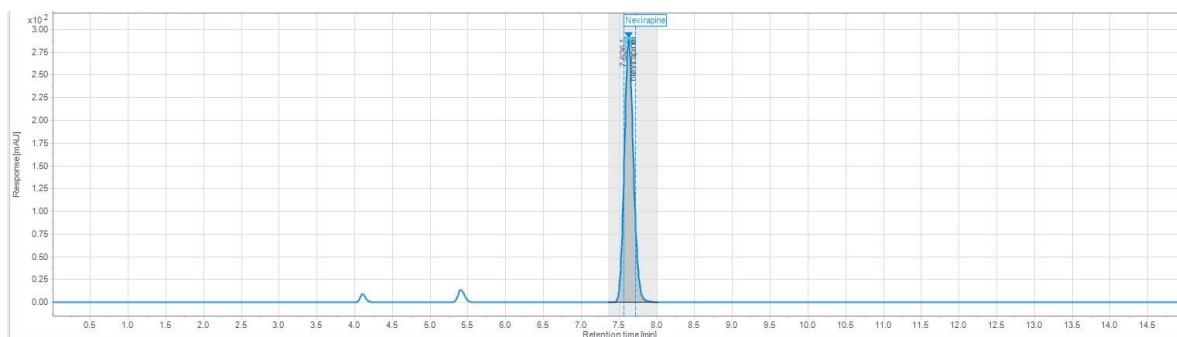


Figure 5: Chromatogramme de l'échantillon (SCMC25°C) névirapine au 31^{ème} jour d'étude de la stabilité.

DISCUSSION

Évaluation de la stabilité

Stabilité physique

Les suspensions sont généralement évaluées en fonction de la taille des particules, des propriétés électrocinétiques (potentiel z) et des caractéristiques rhéologiques. Cependant, plusieurs méthodes d'évaluation spécifiques aux suspensions, telles que la détermination du volume de sédimentation, la redispersibilité et les mesures de gravité spécifique, sont reconnues. Le volume de sédimentation est abordé dans cette section, car il s'agit d'une méthode d'évaluation pratique pour déterminer la stabilité physique de l'état des suspensions (Alexander et al., 2009). La caractérisation rhéologique est plus difficile pour évaluer les suspensions à floculation contrôlée car la structure réside dans le floc plutôt que dans le véhicule (Nirmal et Gaurav, 2018).

Certains agents de suspension remplissent d'autres fonctions, telles que conférer de la viscosité à la solution. Les agents qui confèrent des propriétés thixotropes sont préférables ; c'est le cas des viscosifiants comme la gomme xanthane et la carboxyméthylcellulose de sodium, Avicel, etc. (Arora et al., 2022). Selon ces résultats trouvés, la diminution de la sédimentation est liée à la viscosité élevée de la CMC avec une rhéologie thixotropique.

Stabilité chimique de la suspension

Détermination du pH

Une comparaison des variances des pH de la suspension à 4°C et 25°C par le test de Fisher ou le F-test se trouve dans le Tableau 5 en considérant un niveau de signification (α) de 0,05 soit 5%. L'hypothèse nulle (H_0) est de démontrer que la variance de pH à 4°C égale à la variance à 25°C, et l'hypothèse alternative il

Il y a une différence significative entre les variances de pH à 4°C et à 25°C.

Le pH de la formulation est crucial pour sa stabilité. Des enregistrements de pH sont conservés rapidement pour vérifier que le pH approprié ou initial peut être maintenu.

Une suspension formulée doit posséder une excellente stabilité physico-chimique sur une large plage de valeurs de pH. Pour les médicaments contenant des groupes acides ou basiques ionisables, le pH du véhicule influence la stabilité. À pH neutre, la névirapine est insoluble. Le pH de 6,3 obtenu avec les suspensions à base de CMC Na serait essentiellement dû à lui-même comme dispersif, qui présente une solubilité dans l'eau chaude et froide avec une stabilité dans la plage de pH de 5 à 10 (Arora et al., 2022). Dans le milieu intestinal le pH = 6,8 ; selon la théorie de pH partition, seuls les composés non dissociés sont résorbés (Frijlink et al., 2023). Donc à pH basique les médicaments avec un pH basique ont un pourcentage de libération importante (Sy et al., 2021). Les pH trouvés pour les différentes suspensions buvables sont aux environs de 6, ce qui constitue un paramètre important pour la libération du principe actif.

En étudiant la dispersion autour de la moyenne du pH mesuré lors de l'évaluation de la stabilité, les coefficients de variation ont été calculés pour le pH de chaque formulation. Les valeurs de RSD pour les formulations conservées à 4°C et à 25°C sont inférieures à 5% ; il n'y a pas de différences significatives entre les différentes valeurs de pH mesurées du jour 0 au jour 31. Les suspensions conservées à 4°C et à 25°C montrent une bonne stabilité.

Suivi de la concentration de Névirapine dans la suspension en fonction du temps.

Les résultats décrits ci-dessus sur la teneur en névirapine dans la suspension buvable dispersée par la gomme xanthane montrent une stabilité des concentrations pendant toute la durée de l'étude lorsqu'elle est conservée à 4°C à l'abri de la lumière. Les concentrations de névirapine se trouvant dans les limites normatives de 90% à 110%, selon le référentiel considéré (pharmacopée américaine) durant la période d'étude. Les

résultats hors spécifications sont enregistrés avec la même suspension buvable conservée à 25°C à partir de 21^{ème} jour. Dans une étude effectuée par Yao, il a été démontré que la plupart des suspensions conservées à température ambiante sont moins stables (Yao et al., 2019), ce résultat est similaire à celui obtenu dans ce travail, et explique cette différence de stabilité constatée entre 4°C et 25°C. La lumière et la température ambiante restent deux facteurs peu favorables à la conservation de la suspension de névirapine. Le F-test (le test Fischer) a été appliqué également pour comparer les variances des concentrations à 4°C et 25°C. A un niveau significatif α égal à 0,05, les résultats trouvés (Tableau 7) rejettent l'hypothèse zéro puisque d'une part, la valeur de P value est de 0,0208, inférieure à la limite de 0,05. D'autre part, la valeur statistique F correcte est supérieure à la valeur de F critique lue dans la table de Fischer. Ce qui nous amène à dire que la variance des concentrations trouvées avec la SGOX4°C est totalement différente de la variance des concentrations trouvées avec la SGOX25°C.

S'agissant de la suspension buvable de la névirapine avec comme base le carboxyméthyle cellulose sodique, les résultats décrits ci-dessus dans le Tableau 7, montrent une stabilité des concentrations pendant toute la durée de l'étude lorsqu'elle est conservée à 4°C et à 25°C. Les concentrations de névirapine se trouvant dans la marge acceptable selon le référentiel considéré (pharmacopée américaine), allant de 90% à 110%. Lors de l'étude de stabilité des suspensions reconstituées à base de l'association artéméthér et luméfántrine, Herwig a trouvé une stabilité sur 30 jours à 30 °C (Kpaibe et al., 2026), cette stabilité est similaire à celui de la névirapine qui se trouve plus stable lorsque le carboxyméthylcellulose sodique est utilisé comme viscosifiant au-delà de 30 jours à 4°C et à 25°C.

Le F-test (le test Fischer) a été appliqué également pour comparer les variances des concentrations à 4°C et 25°C. A un niveau significatif α égal à 0,05, les résultats trouvés (Tableau 7) indiquent qu'il n'y a aucune

différence significative entre la variance des concentrations trouvées avec la SCMC4°C et la variance des concentrations trouvées avec la SCMC25°C; la valeur de P value étant supérieur à la limite de 0,05 d'une part et d'autre part, la valeur statistique F correcte est inférieure à la valeur de F critique lue dans la table de Fischer. L'hypothèse zéro n'est pas rejetée.

Vérification de la concentration au 31^{ème} jour par HPLC

Il n'y avait pas de spectre nouveau pouvant suggérer la présence d'un produit apparent en dehors de la Névirapine.

Après intégration, les valeurs maximales trouvées avec la névirapine standard et l'échantillon (suspension buvable de névirapine) sont respectivement de 2 564 et de 2 435 ; sur cette base, la concentration calculée le dernier jour de l'analyse est de 94,9% de névirapine. Cela nous amène à dire que la concentration se situe dans la limite acceptable, selon la Pharmacopée américaine (90-110%).

Dégradation accélérée

Selon la recommandation de la conférence internationale pour l'harmonisation

des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH), l'examen des produits de dégradation dans des conditions de stress est nécessaire pour établir les voies de dégradation afin d'élaborer et de valider des procédures analytiques appropriées (ICH, 2003) . Dans une étude sur la stabilité de la névirapine (Reis et al., 2016) dans des conditions de stress pour l'identification des impuretés et l'étude de la cinétique de dégradation, Reis et al. (2016) utilisant plusieurs agents de dégradation (acide, alcalin, eau, ions métalliques, humidité, chaleur, lumière et agents oxydants); La névirapine était dégradée dans les milieux acides et en présences des oxydants forts. Les échantillons testés dans les conditions de stockage de la névirapine n'ont pas confirmé une dégradation.

Dans la présente étude, il n'était pas nécessaire d'effectuer une dégradation accélérée comme le recommande l'ICH, car il a été démontré dans l'étude précédente que les produits de dégradation ne se forment pas dans des conditions d'entreposage à cours ou à long terme (ICH, 2003) .

Tableau 7 : Comparaison des concentrations à 4°C et 25°C.

	SGOX25°C	SGOX4°C	SCMC4°C	SCMC25°C
Moyenne	93,71	97,67	101,77	99,36
Variance	84,21	19,70	6,05	1,91
Observations	10	10	10	10
Degré de liberté	9	9	9	9
F	4,27		3,16	
P(F<=f) unilatéral	0,02		0,05	
La valeur critique pour F (unilatéral)	3,18		3,17	

Conclusion

Cette étude a visée réalisée une formulation extemporanée de névirapine en suspension buvable à base de CMCNa et gomme xanthane, deux viscosifiants thixotropiques, en suite évaluer la stabilité physico-chimique pendant 31 jours. La SCMCN a fourni une excellente stabilité physique et chimique tout au long de la période d'étude. Le pH n'a montré aucune variation et la concentration de névirapine est restée supérieure à 95% à 4°C et 25°C durant toute la période d'étude. La SGOX a donné des concentrations supérieures à 90% pendant 17 jours à 25°C, tandis qu'à 4°C, la concentration est restée supérieure à 90% pendant toute la période d'étude. La suspension buvable extemporanée de névirapine est proposée sous forme de formulation flexible pour les patients ayant des difficultés à prendre la forme solide. La conservation s'effectue à bouchon ouvert pendant 31 jours à 4°C et 17 jours à 25°C si c'est la suspension buvable de névirapine constituée par la gomme xanthane. Ce lui contenant le carboxyméthylcellulose sodique, conservée à la température ambiante ou à 25°C, le temps de conservation va jusqu'à un mois bouchon ouvert.

INTÉRÊTS CONCURRENTS

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

LMN et SOS ont contribué à la conception de l'étude ; SOS et DF ont supervisé les travaux, LMN, SOS et DF ont réalisé toutes les expériences ; LMN, YMD et SOS ont analysé les données ; LMN et SOS ont rédigé l'article avec les corrections et suggestions au manuscrit de tous les auteurs.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent au Professeurs Djibril Fall responsable du laboratoire national du contrôle de médicament du Sénégal, Professeur Yerim Mbagnick Diop et à toute l'équipe du laboratoire de Chimie Analytique et Bromatologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de

l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal).

RÉFÉRENCES

- Akre H, Mudhada S, Shyamala A, Dharmendra R, Sohail G, Gopal S. 2012. Formulation en suspension sèche d'un antibiotique à goût masqué à usage pédiatrique. *Journal des Sciences Pharmaceutiques Appliquées*, **2**(7) : 166-71. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2725 .
- Alexander T, Florence F, Siepmann J. 2009. *Modern Pharmaceutics Volume 1. Principes et Systèmes de Base*. (5ème édition). Informa Santé: New York.
- Arora K, Vats V, Verma P. 2022. Une revue sur la suspension pharmaceutique et son avancement. *Annales des Rapports de cas Cliniques*, **7** (2474-1655) : 2321.
- Ebenezer T, Chioma C, Omoegbe I. 2017. Instabilité de la suspension orale de Cefpodoxime Proxetil à différentes conditions de stockage à température. *Journal de Pharmacie et de Pharmacologie*, **5** (1) : 1-6.
- Frijlink H, Lagarce F, Touw D, Woerdenbag H. 2023. Biopharmaceutics. In *Practical Pharmaceutics: an International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products* (pp. 67-91). Springer International Publishing: Cham. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-20298-8_5
- Kpaibe A, Bony F, Yoboue LK, Gbassi GK, Amin CNC, Ake M, Malan AK. 2016. Stabilité des suspensions reconstituées de la combinaison thérapeutique antipaludique à base d'artéméthér-luméfantine avec différents types d'eaux. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **10**(2): 894-903. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v10i2.36>
- Namegabe L, Ombeni A, Serigne O. 2022. Développement, validation et application d'une méthode spectrofluorimétrique pour la quantification de la névirapine dans les comprimés et suspensions de formulations pharmaceutiques. *Journal Américain de Chimie Analytique*, **13** (06):

- 206-27. DOI: 10.4236/ajac.2022.136015
- Nirmal J, Gaurav K. 2018. *Formulation Pharmaceutique : la Science et la Technologie des Formes Posologiques*. Société de Chimie, Ed Royal: Astrazeneca, Royaume-Uni
- ONUSIDA. 2019. Journée modale du SIDA, Fiche d'information. URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf (19 avril 2020).
- ONUSIDA. 2021. *Statistique Mondiale sur le VIH*. Centre de Presse. URL: <https://www.unaids.org/fr/resource/s/fact-sheet> (21 mars 2022).
- Panda DS, Patro SK, Alruwaili NK, Alotaibi NH, Naguib IA, Santali EY, Gamal M. 2022. Étude comparative pour évaluer le caractère écologique de quatre méthodes analytiques pour l'estimation simultanée de la lamivudine, de la zidovudine et de la névirapine sous forme pure et de produits pharmaceutiques par HPLC. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **79** (1): 41-48. DOI: 10.32383/appdr/146883
- PCI. 2003. *Tests de Stabilité des Nouvelles Substances et Produits Médicamenteux Q1A(R2)*. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29_Guideline.pdf (24 février 2022).
- Rautamo M, Kirsi K, Mia S, Marja A, Pekka L, Niklas S. 2020. Une étude de groupe de discussion sur les pratiques d'administration de médicaments oraux dans les services hospitaliers – Aspects à prendre en compte dans le développement de médicaments adaptés à l'âge des formulations pour les enfants. *Produits Pharmaceutiques*, **12**(2): 1-13. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020109>
- Reis N, Camille J, Ligório F, Gerson P. 2016. Méthode UHPLC indiquant la stabilité pour la détermination de la névirapine sous sa forme en vrac et en comprimés : identification des impuretés et étude cinétique de dégradation. *Journal d'Analyse Pharmaceutique et Biomédicale*, **126** : 103–108. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.005> .
- Scarpaa M, Stegemannb M, Hsiaoc W, Pichlerc H, Gaisforda S, Brescianic M, Paudel A, Orlua M. 2017. Films orodispersibles : vers une administration de médicaments dans des populations particulières. *Journal International de Pharmacie*, **523**(1): 327-35 DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.018> .
- Sy P, Ntchobaha P, Dieng S, Diouf L, Djiboune A, Ndong B, Diarra M. 2021. Systèmes à libération contrôlée pH-dépendants de principes actifs hydrophobes à partir d'oléogels. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **15**(2): 388-398. DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v15i2.2>
- Visser J, Herman J, Lidwien M, Henderik W. 2017. Médecine personnalisée en pédiatrie : le potentiel clinique des films orodispersibles. *AAPS PharmSciTech*, **18**(2): 267-72. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0515-1> .
- Yao J, Kpaibe S, Bony N, Soko Y, Ake M. 2019. Etude de stabilité chimique de suspensions buvables à base d'amoxicilline. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, **13**(3): 1837-1845. DOI: <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v13i3.51>