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

UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF

Mémoire

Présenté à

La faculté de technologie

Département de génie des procédés

Pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Option : Génie des procédés pharmaceutiques

Par

Mme : SOLTANI EL-KHAMSA

Thème

Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique

Soutenu le : 03 /07/ 2011 devant la commission d'examen :

Président : Pr. EL-KOLLI MERIEM

Examinateur : Dr. OUARI KAMEL

Examinateur : Dr. GUESSOUM MALIA

Rapporteur: Dr. BAITICHE MILAD

REMERCIEMENTS

Docteur, M. Baitiche

Pour votre patience, votre constante disponibilité, vos précieux conseils et l'intérêt que vous avez témoigné pour suivre ce travail, permettez- moi de vous exprimer ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Docteur, F. Djerboua

Votre immense culture, vos qualités humaines et vos conseils judicieux ont été d'un grand secours dans la conception de ce mémoire.

Je vous prie de trouver ici, l'assurance de mon dévouement et l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Docteur, Maiza

J'exprime ma sincère reconnaissance à Monsieur Maiza chef responsable du laboratoire de SALEM, pour l'aide précieuse qui nous a fourni la matière première.

Aux membres du jury

Pour avoir accepté de lire et de juger ce mémoire, veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements.

A tout le personnel des laboratoires (LMPMP, LGPC et de biologie) et d'université A. MIRA (BEJAIA)

Pour leurs aides, leurs patiences et le réconfort qui m'a toujours été réservé.

Je présente mes vifs remerciements et les assurent de ma profonde gratitude.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

À mes parents,

Qui ont su me donner les ailes nécessaires pour réussir mon envol dans la vie, tout en sachant la peine qu'ils auraient le jour de me voir partir au loin.

En remerciement de ce beau geste, ce mémoire leur est dédié.

A mon époux Khaled,

Pour sa présence, son aide et son soutien,

J'espère de tout mon cœur continuer jusqu'au au bout du chemin avec toi,

A mon fils Wail,

Mon ange et l'oxygène de mon cœur,

A mes frères, *Abd Elhakim et Mohamed Elhadi*

A mes sœurs, *Nassima; Haizia; Ratiba; Lamis; Afaf; Sara et Oumnia*

Pour toutes les épreuves que nous avons endurées et aussi pour toutes les joies que nous avons partagées.

A mes neveux et nièces,

Fleurs et hirondelles vous faites mon printemps.

A toute ma famille et ma belle famille,

A tous mes amis,

Pour le soutien moral qu'ils m'ont apporté au cours de la rédaction de ce mémoire, trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus amicaux.

A tous ceux qui de prés ou de loin ont contribué à ma formation, la vie nous a parfois séparés, mais qu'ils voient ici, le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon amitié.

GLOSSAIRE

Abs	Absorbance
ADA	Adipate diamidon
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AR	Amylose réticulé
C	Concentration
°C	Degré Celsius
$C_6H_7O_8$	Acide citrique
cm^2	Centimètre carré
cm^3	Centimètre cube
ρ	Masse volumique
DR	Degré de réticulation
DS	Degré de substitution
eq	Equation
F	Formulation
g	Gramme
h	Heure
HCl	Acide chlorhydrique
H/E	Huile/Eau
IM	Intramusculaire
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourrier
KBr	Bromure de potassium
KCl	Chlorure de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
KV	Kilovolt
LADMER	Libération, absorption, distribution, métabolisme, excrétion, réponse thérapeutique
LHRH	luteinizing hormone – releasing hormone, facteur de libération de l'hormone Lutéinisante
M	Molaire
m	Masse
mA	Milliampères

mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
mm	Millimètre
N	Normale
NaOH	Hydroxyde de sodium
Na_2HPO_4	Phosphate de sodium disodique
OSA	Octényl succinate amidon
PCL	Poly (ε-caprolactone)
PEG	Polyéthylène glycol
pH	Potentiel d'Hydrogène
PLA	Poly (acide lactique)
PLGA	Poly (acide lactique-co-acide glycolique)
POE	Poly (orthoester)
$POCl_3$	Oxychlorure de phosphore
PVP	Polyvinylpyrrolidone K30
R^2	Coefficient de corrélation
SDM	Système de délivrance du médicament
T	Tons
TG	Taux de gonfelement
t	Temps
T_{gel}	Température de gélatinisation
UV	Ultraviolet
V	Volume
Vd	Volume de distribution

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libration lente……....**12**

Figure 2 : Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation…….…….…....**12**

Figure 3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte…..……...…….….**16**

Figure 4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile…….……..….**16**

Figure 5 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable……..……**17**

Figure 6 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir……...……..……..…..**18**

Figure 7 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le système matriciel…....**20**

Figure 8 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable……...……...……..**22**

Figure 9 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées……..……..**22**

Figure 10-a : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a)……..……...**24**

Figure 10-b : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b)……...……..**24**

Figure 11 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique……..……..**26**

Figure 12 : Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée……..…**27**

Figure 13 : Aspect microscopique des amidons…….…….…..….**31**

Figure 14 : Structure de l'amylose…….……...…….**32**

Figure 15 : Structure chimique de l'amylopectine……...…….…...…..…**33**

Figure 16 : Représentation schématique de la réticulation……...……...……...……**36**

Figure 17 : Réactions de réticulation……...……...……**37**

Figure 18 : Représentation schématique de l'effet de la réticulation de l'amidon……....…….……..**38**

Figure 19 : Formules et conditions de réactions pour les amidons stabilisés……...…..…...**39**

Figure 20 : Formule réactionnelle pour la préparation d'un amidon OSA……...…….……**40**

Figure 21 : Schématisation des 3 étapes de la réaction entre l'amylose et l'épichlorhydrine……...**43**

Figure 22 : Étapes du processus de la libération contrôlée de médicaments pour un comprimé à base de Contramid®……..……**45**

Figure 23 : Eléments essentiels d'une machine à comprimer alternative……..…...….**52**

Figure 24 : Machine à comprimer rotative …….…….…..**53**

Figure 25 : Principe de l'essai de dureté ……..…...……..…**54**

Figure 26 : Exemple de carte de contrôle d'une machine à comprimer ……**54**

Figure 27 : Essai de désagrégation des comprimés. Appareil de la Pharmacopée…….…...….**55**

Figure 28 : Principe de l'essai de friabilité des comprimés…….……..…….…**56**

Figure 29 : Analyse microscopique **(a)** Suspension de l'amidon de maïs natif, **(b)** Suspension de l'adipate de diamidon, (**c)** Suspension de l'amidon réticulé par le glutaraldehyde, (**d)** Suspension de l'amidon acétylé et **(e)** Suspension de l'amidon prégélatinisé…….....**63**

Figure 30: Les spectres IRTF (A) amidon de maïs natif, (B) amidon prégélatinisé, (C) adipate de diamidon, (D) amidon réticulé par le glutaraldehyde et(E) amidon acétylé……..**65**

Figure 31: Diffractogrammes de rayons X de l'amidon de maïs natif, de l'amidon prégélatinisé, de l'adipate de diamidon, de l'amidon réticulé par le glutaraldehyde et de l'amidon acétylé…….**67**

Figure 32: Photo représentant les comprimés préparés……....…….**72**

Figure 33: Schéma représentant l'appareil de dissolution…….……**76**

Figure 34 : Spectre UV-visible de l'acide niflumique dans une solution tampon de pH 1.2……....**79**

Figure 35: Spectre UV-visible de l'acide niflumique dans une solution tampon de pH 6.8……....**79**

Figure 36 : Spectre UV-visible de l'acide niflumique dans l'éthanol……...……...…**80**

Figure 37: Spectres IR de l'acide niflumique (A) et les différents mélanges (F1, F4, F7)……...…..……**81**

Figure 38 : Poids en mg obtenu pour 10 unités de comprimés……...…….. **82**

Figure 39 : Courbe d'étalonnage pH =1.2 (254nm)……...…….…….....**83**

Figure 40 : Courbe d'étalonnage pH =6.8 (286nm)……..…….……...**84**

Figure 41 : Profils de dissolution des formulations (F1, F4, F7) à pH = 1.2……...……...…...**84**

Figure 42 : Profils de dissolution des formulations (F2, F5, F8) à pH = 1.2……...…...……...**85**

Figure 43: Profils de dissolution des formulations (F3, F6, F9) à pH = 1.2…….…….……**85**

Figure 44: Profils de dissolution des formulations (F1, F4, F7) à pH = 6.8……...…...**86**

Figure 45 : Profils de dissolution des formulations (F2, F5, F8) à pH = 6.8……...……..**86**

Figure 46: Profils de dissolution des formulations (F3, F6, F9) à pH = 6.8……...…...**87**

Figure 47 : Cinétique de libération des formulations 1, 4, 7 pour un pH = 1.2,

A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi,

D) fonction power……...……..**89**

Figure 48 : Cinétique de libération des formulations 2, 5, 8 pour un pH = 1.2,

A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi,

D) fonction power……...……..**90**

Figure 49 : Cinétique de libération des formulations 3, 6, 9 pour un pH = 1.2,

A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi,

D) fonction power……...……..**91**

Figure 50 : Cinétique de libération des formulations 1, 4, 7 pour un pH = 6.8,

A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi,

D) fonction power……...……..**92**

Figure 51 : Cinétique de libération des formulations 2, 5, 8 pour un pH = 6.8,

A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi,

D) fonction power……..……..**93**

Figure 52 : Cinétique de libération des formulations 3, 6, 9 pour un pH = 6.8,

A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi,

D) fonction power……..……..**94**

Figure 53: Quantité d'acide niflumique libérée en fonction de la racine carrée du temps (à pH = 1,2).....**95**

Figure 54: Quantité d'acide niflumique libérée en fonction de la racine carrée du temps (à pH = 6,8) **96**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Conditions opératoires pour les procédés de réticulation…….…… **36**

Tableau 1 : Taux de gonflement de l'amidon de maïs natif, de l'amidon ADA et de l'amidon prégélatinisé ……...…….……...…….….**68**

Tableau 2 : Pourcentage (%) d'acétyle et le DS de l'amidon ADA et de l'amidon acétylé…….**68**

Tableau 3 : Compositions des comprimés matriciels contenant l'amidon de maïs natif …….. ….….**70**

Tableau 4 : Compositions des comprimés matriciels contenant l'amidon prégélatinisé…….....**71**

Tableau 5 : Compositions des comprimés matriciels contenant l'amidon réticulé……...……..…...**71**

Tableau 6 : Préparation des solutions diluées…….. **75**

Tableau 7 : Poids en mg obtenu pour 10 unités de comprimés……..……. **101**

Tableau 8 : Courbe d'étalonnage pH =1.2 (254nm)……...……...….**101**

Tableau 9 : Courbe d'étalonnage pH =6.8 (286nm)……..….**101**

Tableau 10 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **1** (pH =1.2)…… ……...……..**101**

Tableau 11 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **2** (pH =1.2)……...……..…..**101**

Tableau 12 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **3** (pH =1.2)……...……...**102**

Tableau 13 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **4** (pH =1.2)…….....**102**

Tableau 14 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **5** (pH =1.2)…….....**102**

Tableau 15 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **6** (pH =1.2)…….....**102**

Tableau 16 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **7** (pH =1.2)…….....**102**

Tableau 17 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **8** (pH =1.2)…….....**103**

Tableau 18 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **9** (pH =1.2)…….....**103**

Tableau 19 : Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **1** (pH =6.8)…….....**103**

Tableau 20: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **2** (pH =6.8)……...….……...**103**

Tableau 21: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **3** (pH =6.8)…….……....**104**

Tableau 22: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **4** (pH =6.8)…….……...…...**104**

Tableau 23: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **5** (pH =6.8)……..……...…...**105**

Tableau 24: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **6** (pH =6.8)…….……..**105**

Tableau 25: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **7** (pH =6.8)……..…..... **105**

Tableau 26: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **8** (pH =6.8)……...…....….... **106**

Tableau 27: Résultats d'analyse en UV-VIS de la formulation **9** (pH =6.8)……....…..**106**

Tableau 28 : Coefficients de corrélation et équations de régressions de la forme linéaire des différents modèles cinétiques utilisées pour décrire la libération de l'acide niflumique à partir des différentes matrices à différents pH……....…..……. **107**

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE ……..……..……..…**01**

Partie 01 : Synthèse bibliographique

CHAPITRE I : *Les systèmes à libération modifiée*

I. Introduction……... **03**
II. Intérêts et limites des formes à libération prolongée ……..……... **03**
II.1 Avantages……..…. **03**
II.2 Inconvénients……..…. **04**
III. Système LADMER et prolongation de l'action…… **04**
III.1. Action au niveau de la libération……..…. **04**
III.2. Action au niveau de l'absorption……..…. **05**
III.3. Action au niveau de la distribution……..…. **05**
III.4. Action au niveau de l'élimination…….. **05**
IV. Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme à libération modifiée…….. **05**
IV.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif…….. **06**
IV.2. Paramètres biologiques du principe actif……..…. **08**
V. Les formes à libération modifiée……..…… **12**
V.1. Les formes à libération accélérée…….…… **13**
V. 1.1. Les lyophilisats oraux…….…. **13**
V. 1.2. Les comprimés…….. **13**
V.1.2.1. Les comprimés solubles…….…. **13**
V.1.2.2. Les comprimés dispersibles…… **13**
V.1.2.3. Les comprimés orodispersibles……..…… **14**
V.2. Les formes à libération différée : les comprimés gastrorésistants……..… **14**
V.3. Les formes à libération prolongée : les matrices…… **15**
V. 3.1. L es matrices inertes…… **15**
V. 3.2. Les matrices hydrophiles…….. **16**
V. 3.3. Les matrices érodables…… **16**
V.4. Les formes à libération contrôlée ……..…… **17**
V. 4.1. Systèmes à libération contrôlée par diffusion …… **17**
V.4.1.1. Le système réservoir (à membrane) ……..…….. **17**
V.4.1.2. Le système matriciel (monolithique) …….…..… **19**
V. 4.2. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique ……... **20**
V.4.2.1. Le système biodégradable ……..……. **20**
V.4.2.2. Le système à chaînes polymères greffées ……..…… **22**
V. 4.3. Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant …… **23**
V. 4.3.1. Le système à gonflement…….. **23**
V. 4.3.2. Le système à pression osmotique (pompe osmotique) ……..…... **24**
V.5. Les formes à libération ciblée : colonique……..……..... **26**
V.6. Les systèmes à résidence gastrique prolongée…….…….. **27**
V. 6.1. Les formes pharmaceutiques flottantes…… **28**
V. 6.2. Les systèmes à densité élevée (> 1,4) ……..…… **28**
V. 6.3. Les systèmes gonflants……..…….. **28**

V. 6.4. Les systèmes bioadhésifs…… 28
VI. Conclusion…… 29

CHAPITRE II : *Généralités sur l'amidon et conception des comprimés*

I.Généralités sur l'amidon……30
I.1. Caractères et essai des amidons officinaux…… 30
I.2. Structure et composition……32
I.3. Propriétés de l'amidon…… 33
I.4. Amidons modifiés…… 34
I.5. Réticulation de l'amidon……35
I.5.1. Effet de la réticulation…… 35
I.6. Substitution des fonctions hydroxyles…… 38
I.6.1. Stabilisation……39
I.6.2. Amidons hydrophobes (octényl succinate amidon OSA) …… 40
I.7. Fluidification…… 40
I.8. Utilisation de l'amidon dans l'industrie…… 41
II.Conception des comprimés…… 47
II.1. Définition des comprimés……47
II.2. Fabrication des comprimés……48
II.3. Adjuvants: ……48
II.4. La granulation: ……51
II.5. Compression……51
II.6. Essais des comprimés……53
II.6.1. Contrôle sur les matières premières……53
II.6.2. Contrôle au cours de fabrication……53
II.6.3. Contrôle sur les comprimés terminés…… 54
II.7. Enrobage des comprimés…… 57
III.Conclusion…… 57

Partie 02 : Etude Expérimentale

CHAPITRE I : *Modification et caractérisations de l'amidon de maïs*

I. Introduction…… 58
II. Préparation de l'amidon réticulé……58
II.1. Matériels et méthodes…… 58
II.2. Réticulation de l'amidon natif par le mélange acide adipique/anhydride acétique…… 59
II.3. Réticulation de l'amidon natif par le glutaraldéhyde …… 59
II.4. Acétylation de l'amidon …… 60
III. Caractérisation des différents amidons…… 60
III.1. Analyse par microscopie optique …… 60
III.2. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) …… 60
III.3. Analyse par diffraction des rayons X …… 60
III.4. Mesure du pouvoir de gonflement …… 60
III.5. Pourcentage d'acétyle et degré de substitution……61
IV. Résultats et Discussion …… 62

CHAPITRE II : *Etude de la libération de l'acide niflumique à partir des comprimés*

I. Introduction…… **69**
II. Préparation de comprimés d'acide niflumique…… **70**
II.1. Matériels et méthodes …… **70**
II.2. Préparation des formulations des comprimés … …… **70**
II.3. Désagrégation des comprimés …… **73**
II.4. Caractérisation du principe actif …… **73**
II.5. Préparation des solutions tampons …… **74**
II.6. Etude de la libération de l'acide niflumique …… **74**
II.6.1. Droite d'étalonnage …… **74**
II.6.2. Cinétique de la libération du principe actif (acide niflumique) (pH = 1.2)…… **75**
II.6.3. Cinétique de la libération du principe actif (acide niflumique) (pH = 6.8)…… **76**
II.6.4. Modélisation mathématique des profiles de libération …… **77**
III. Résultats et Discussion …… **78**
IV. Conclusion…… **97**

CONCLUSION GENERALE…… **99**

ANNEXE DES TABLEAUX …… **102**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES …… **112**

RESUME…… **120**

INTRODUCTION

Introduction générale

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération.

Les polysaccharides font partie des polymères utilisés en libération contrôlée d'un principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels. Celluloses, chitines et chitosans, cyclodextrines et dextrans, alginates et amidons sont les polysaccharides les plus intéressants pour des applications biomédicales.

L'amidon est la forme de réserve glucidique des végétaux. C'est essentiellement un homopolymère de molécules de D-glucose (98 – 99 %) qui sont liées par des liaisons de type α-(1,4) majoritairement (95 – 96 %), et de type α-(1,6) plus rarement (4 – 5 %). L'amidon est composé d'un mélange de deux polymères distincts : l'amylose et l'amylopectine.

Cet amidon natif ne peut pas être approprié dans certains systèmes de libération contrôlée de médicaments, puisque de nombreux principes actifs sont libérés trop vite à partir du bio-polymère natif. Ceci est associé dans la plupart des cas au gonflement et à la dégradation enzymatique rapide de l'amidon une fois qu'il se trouve dans les milieux biologiques. Les dérivés de l'amidon sont typiquement plus résistants lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Ainsi l'amidon réticulé, le copolymère amidon greffé par l'acide polyacrylique, le mélange amidon/gomme de xantane, aussi bien que le système amidon / polyéthylène glycol sont les matrices les plus récemment étudiées pour la libération d'antiphlogistiques et de peptides.

La réticulation de l'amidon peut être accomplie avec succès par l'épichlohydrine ou l'oxychlorure de phosphore (POCl3). Cependant, pour des raisons de sécurité et de protection de l'environnement, il est préférable d'utiliser un agent réticulant non halogéné tel que l'acide adipique, le glutaraldéhyde ou le trimétaphosphate de sodium.

Dans cette étude nous présentons une recherche bibliographique dans deux chapitres sur : des notions sur les systèmes à libération modifié des principes actifs dans les biopolymères et des généralités sur l'amidon qui est la matrice qui nous intéressera dans la partie expérimentale pour la formulation et la préparation de comprimés.

Nos intentions pour le côté pratique étaient de réticuler un type d'amidon : amidon de maïs, par l'acide adipique, le glutaraldéhyde et l'anhydride acétique pour créer de nouveaux systèmes biodégradables à base d'amidon de maïs modifié afin d'évaluer la vitesse de libération de l'acide niflumique, choisi comme principe actif anti-inflammatoire.

- Une étude par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourrier pour confirmer la réaction de réticulation de l'amidon natif.
- Une étude par diffraction des rayons X pour voir que les diffractogrammes des amidons modifiés seront similaires à l'amidon natif.
- Une étude morphologique de ces systèmes pour montrer l'homogénéité et la sphéricité des particules du biopolymère réticulé. Celui-ci se montre le meilleur système de libération probablement à cause de la meilleure adsorption de l'acide niflumique sur cette matrice.

L'étude de la dissolution est considéré comme un outil pour une corrélation in vitro-in vivo, et que les paramètres de dissolution peuvent influencer la performance de la forme posologique, cette étude a cherché, a développer différentes formulations de comprimés contenant l'acide niflumique et de déterminer l'effet du changement du polymère hydrophile et sa concentration dans les profils de la dissolution et l'analyse cinétique.

PARTIE I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

Les systèmes à libération modifiée

I. Introduction

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system des anglo-saxons) qui suit les étapes classiques du système LADMER **[1, 2].**

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées **[3, 4, 5].**

II. Intérêts et limites des formes à libération prolongée

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles **[5].**

II.1. Avantages

1. Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient.
2. Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.
3. Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées **[6, 7].**

II.2. Inconvénients

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.
2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
3. Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée **[6, 7].**

III. Système LADMER et prolongation de l'action

Pour expliquer l'essor du développement des formes à libération prolongée, il faut en premier lieu revenir sur le devenir du médicament après administration dans l'organisme, devenir défini comme l'ensemble des phénomènes auquel se trouve soumis la forme pharmaceutique après son introduction dans l'organisme **[8].**

III. 1. Action au niveau de la libération

Les modifications à ce niveau portent sur les cinétiques de libération du principe actif. La vitesse d'absorption intrinsèque du principe actif doit être plus rapide que la libération qui devient alors le facteur limitant, contrôlant ainsi l'arrivée du principe actif au site d'absorption. Divers moyens chimiques ou galéniques sont utilisés pour modifier la libération à partir de la

forme galénique ou éventuellement à partir d'un accessoire externe, comme par exemple une pompe (dispositif médical) **[9, 10].**

III. 2. Action au niveau de l'absorption

La phase d'absorption peut être modifiée en changeant les caractéristiques physico-chimiques du principe actif ou par l'adjonction de substances au niveau de la forme galénique. Cette technique s'applique aux formes qui ne sont pas destinées à la voie intra vasculaire **[11].**

III. 3. Action au niveau de la distribution

La phase de distribution du principe actif est dépendante de l'affinité relative de la molécule pour chaque tissu et du flux sanguin. La molécule se distribue sans réelle distinction entre les cibles biologiques spécifiques où elle doit exercer son action thérapeutique et de nombreux autres sites sans intérêt pour la thérapeutique mais pour lesquels le principe actif présente une affinité.

Afin de modifier la distribution du principe actif et l'amener vers l'organe ou la cellule cible, le principe actif peut être associé à un vecteur qui a pour mission d'accroître son affinité pour la cible à atteindre. Les vecteurs médicamenteux sont ainsi capables de modifier les facteurs qui déterminent la distribution dans l'organisme. Le principe actif est masqué par le vecteur et la phase de distribution n'est plus gouvernée par le principe actif lui-même mais par les caractéristiques de taille, de liposolubilité et de cytotropisme du vecteur qui lui est associé **[12, 13].**

III. 4. Action au niveau de l'élimination

Les phases de métabolisation et d'excrétion qui constituent l'élimination peuvent être ralenties par l'adjonction de substances associées au principe actif introduites ou non dans la forme galénique **[14].**

IV. Facteurs à prendre en compte pour la formulation d'une forme à libération modifiée

Le choix d'une formulation ne se fera donc qu'après avoir pris connaissance des principales propriétés intrinsèques du principe actif considéré pouvant être classés de la façon suivante :

- Propriétés physico-chimiques : solubilité dans l'eau, coefficient de partage, stabilité, pKa, poids moléculaire, polymorphisme ;

- Paramètres biologiques : liaison aux protéines, dose active, absorption, métabolisme, distribution, durée d'action (laquelle est fonction de la vitesse d'élimination), effets secondaires.

L'état physiologique et pathologique des patients tout comme le rythme circadien devra également être pris en considération **[15, 16, 17].**

IV. 1. Propriétés physico-chimiques du principe actif

- ***Solubilité dans l'eau :*** D'après la loi de Noyes et Whitney, la vitesse de dissolution d'une substance est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. Or, la vitesse de dissolution constitue très souvent la phase limitante de l'absorption du principe actif, particularité qui est mise à profit pour prolonger sa durée d'action. La solubilité du principe actif joue donc, à ce niveau, un rôle important. Dans tous les systèmes mettant en jeu un mécanisme de diffusion pour libérer le principe actif (matrices non érodables, formes à enrobage barrière), l'élément « clé » du processus de libération est la concentration en principe actif dissous **[17, 18, 19].**

  Dans ces conditions, une libération satisfaisante ne peut être obtenue avec des substances peu solubles. Toutefois, une solution peut être envisagée à ce problème en recherchant des conditions d'amélioration de la solubilité du principe actif. Cet effet a notamment été exploité, par exemple, en incluant dans un support cellulosique, un complexe polyvinylpyrrolidone-drotavérine, complexe qui augmente fortement la solubilité du principe actif en milieu intestinal. De même, on a pu programmer la libération de la vincamine, pourtant très peu soluble aux pH physiologiques intestinaux, en améliorant sa solubilité par création d'un micro-environnement acide à l'intérieur d'une matrice hydrophile. C'est un procédé qui peut s'avérer particulièrement utile pour les substances médicamenteuses dont la solubilité se réduit en milieu intestinal sous l'effet de l'élévation progressive du pH. Lorsqu'on ne peut pas améliorer la dissolution du principe actif par une méthode appropriée, on se trouve donc dans une impasse avec les formes mettant en jeu un mécanisme de diffusion. Ainsi, faut-il orienter la formulation de la forme à libération prolongée vers d'autres types de préparations, comme par exemple une matrice érodable ou une forme à enrobage désintégrable.

  Une dépendance nette de la solubilité du principe actif vis-à-vis du pH, dans la gamme physiologique, constitue toujours une source de difficultés lors du développement

de formes à libération prolongée. Si la substance est très peu soluble en milieu acide et qu'elle est incorporée dans une matrice indéformable, son temps d'apparition dans le sang sera largement dépendant de la durée de rétention de la forme en milieu gastrique. Cette durée, très variable, risque de rendre aléatoire le contrôle rigoureux de l'intervalle de temps entre les administrations successives. Si c'est en milieu intestinal que la substance présente une solubilité très faible, le risque d'une biodisponibilité médiocre est accru. Dans ce cas, il existe deux alternatives : augmenter la solubilité par un moyen approprié ou recourir au développement d'une forme bioadhésive gastrique, si la dissolution en milieu gastrique est plus favorable **[19, 20, 21].**

- ***Coefficient de partage* :** Chacun sait que le coefficient de partage entre l'huile et l'eau (H/E) d'un principe actif est l'un des paramètres importants qui régit sa pénétration à travers les membranes biologiques. Il influence donc l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament. Outre cet aspect, son rôle s'exerce également au niveau de la cinétique de libération de la substance active à partir de certaines formes galéniques.

  Les coefficients de partage H/E, particulièrement élevés de différents esters d'hormones, favorisent notamment leur rétention dans l'huile et ralentissent leur diffusion vers le milieu aqueux. Cet effet est partiellement responsable de la prolongation de durée d'action subséquente à l'administration de ces esters en injectables huileux (IM).

  Dans le cas de formes orales où la libération du principe actif inclut un processus de diffusion à travers des matières grasses (matrice hydrophobe, enrobages digestibles), l'affinité de la molécule pour une phase hydrophile ou hydrophobe est une propriété importante. Elles doivent être suffisantes pour favoriser la diffusion dans la matrice ou le film hydrophobe. Un coefficient de partage trop élevé pourrait par contre, provoquer une rétention du principe actif dans la forme **[22, 23].**

- ***Stabilité du principe actif* :** Certains principes actifs subissent une dégradation plus ou moins importante dans l'estomac ou l'intestin sous l'action du pH environnant ou des enzymes. Si l'on excepte les processus saturables, nombre de ces dégradations sont directement proportionnelles à la quantité de principe actif dissous dans le milieu **[22].**

  En ne libérant que progressivement le principe actif tout au long de son parcours dans le tube digestif, les formes à libération prolongée n'exposent qu'une faible partie du principe actif à une dégradation éventuelle **[24].**

- ***Constante d'acidité (pKa) :*** Dans l'hypothèse où seule la fraction non ionisée du principe actif est absorbable, l'incidence du pKa de la substance sera particulièrement complexe dans le cas des formes à libération prolongée destinée à la voie orale, le pH s'élevant progressivement dans le tube digestif. En effet, lorsqu'on souhaite établir une vitesse constante d'absorption pendant plusieurs heures, il faudra alors que la forme galénique libère le principe actif à une vitesse telle que sa fraction non ionisée soit constante au niveau des sites successifs d'absorption, ce qui est pratiquement irréalisable. Ainsi, les acides forts et les bases fortes sont sources de problèmes majeurs **[16, 25].**

IV. 2. Paramètres biologiques du principe actif

- **Liaison aux protéines**

La capacité du principe actif de se lier aux protéines peut en conditionner l'activité. En effet, seule la fraction de principe actif libre pourra exercer une activité pharmacologique. La liaison aux protéines plasmatiques est un paramètre important, surtout en cas de comédication pouvant modifier cette liaison protéique et provoquer un surdosage par ralentissement de son élimination. De même, la fixation du principe actif à des protéines gastro-intestinales comme les mucines, en particulier, est un facteur de réduction de biodisponibilité **[15, 19].**

- **Dose active/administrée**

La dose à administrer peut constituer un obstacle difficilement surmontable pour la mise en forme de préparations conventionnelles à libération prolongée comme des comprimés ou des gélules. Prenons l'exemple d'une substance dont le temps de demi-vie biologique est voisin d'une heure, avec une dose active de l'ordre du gramme. La dose initiale sera de 1 g, mais la dose d'entretien devra être d'au moins 8 g pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau constant pendant 12 heures. La dose totale à administrer sera donc de 9 g, ce qui dépasse naturellement les limites de poids admissible pour la réalisation de formes sèches traditionnelles (comprimés ou gélules), d'où la nécessité de recourir à d'autres types de préparations décrites comme des formes innovantes **[26].**

- **Absorption**

Le concept le plus simple de prolongation de durée d'action consiste à compenser l'élimination globale du principe actif par l'apport d'une quantité biodisponible équivalente, produite par une dose d'entretien, et ceci dès que les concentrations d'équilibre atteintes dans

l'organisme correspondent à l'effet thérapeutique souhaité. Ceci suppose que la vitesse d'absorption du principe actif amené par la dose d'entretient reste constante pendant tout le processus de libération **[23].**

Cette vue est évidement idéalisée, car nombreux sont les paramètres capables d'interférer sur l'absorption du principe actif tout au long du transit gastro-intestinal. Parmi ces paramètres, retenons notamment la vitesse de transit, la dégradation chimique ou métabolique du médicament, les liaisons protéiques, la complexation (en particulier par les sels biliaires), le pH régissant la dissociation de la molécule, les variations des surfaces d'absorption, les réactions enzymatiques lors du transfert à travers la paroi intestinale (premier passage membranaire). Il suffirait que parmi ces paramètres, quelques conditions défavorables soient réunies, pour empêcher tout contrôle de l'absorption du médicament car, en pratique, il est impossible de programmer une dissolution qui tienne compte d'autant de facteurs. La spécificité d'un site d'absorption peut constituer un autre obstacle à la réalisation de formes à libération prolongée. C'est le cas pour la riboflavine dont l'absorption s'effectue spécifiquement dans les premières portions de l'intestin grêle et qui ne présente aucun avantage à être incorporée à des formes à libération modifiée (c'est d'ailleurs le même problème avec les sels de fer) **[15].**

Un élément qui mérite d'être mis en exergue est le temps nécessaire à la forme pharmaceutique pour atteindre les sites intestinaux comme le colon où l'absorption devient généralement faible et donc incomplète. Durant ce laps de temps qui peut être estimé, en moyenne, entre 6 et 8 heures, la totalité du principe actif devrait être libérée. Ce temps moyen permet une estimation des valeurs minimales des vitesses de libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Les substances qui présentent elles-mêmes une constante d'absorption intestinale faible doivent être évitées dans ce type de forme puisqu'une libération prolongée limiterait encore leur biodisponibilité **[17, 21].**

- **Métabolisme**

Il existe deux situations dans lesquelles le métabolisme pourrait restreindre le champ d'application des formes à libération modifiée.

La première est celle où la substance active est capable de jouer le rôle d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique lors d'administration chronique, si bien qu'il serait impossible de maintenir les concentrations dans l'organisme à un niveau constant sauf par un ajustement de la dose (cas de la carbamazépine) **[27].**

La seconde situation est créée par la possibilité de saturation d'un processus hépatique qui rendrait la biodisponibilité de la substance dépendante de la dose administrée. En cas de libération lente de la substance active, la saturation du processus pourrait n'être jamais atteinte, de telle sorte que la molécule serait entièrement métabolisée et qu'une diminution de biodisponibilité en résulterait. Ce cas a été observé avec des formes à libération lente d'alprenolol **[28].**

- **Distribution**

La distribution du principe actif dans l'organisme, sa fixation éventuelle au niveau tissulaire ou sur les protéines plasmatiques, l'intensité de ses liaisons, conditionnent sa vitesse d'élimination et par conséquent sa durée d'action.

Lorsque le devenir du médicament dans l'organisme s'intègre dans un modèle pharmaceutique à un compartiment, le milieu tissulaire est en équilibre immédiat avec le milieu plasmatique : les vitesses d'apparition et d'élimination du principe actif aux deux niveaux coïncident. Dans ce cas, la distribution du principe actif peut être schématiquement représentée par son volume de distribution (Vd) :

$$Vd = Dose/Concentration\ plasmatique \qquad (équation*)$$

Paramètre dont la signification est plus d'ordre mathématique que physiologique. Il n'est pas rare, en effet, de calculer des volumes de distribution aberrants par rapport au volume corporel car en fonction de l'équation*, le volume de distribution correspond au volume de sang/liquide qu'il faut pour expliquer les concentrations observées en fonction de la dose administrée.

Dans d'autres cas, l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires n'est atteint que lentement : c'est le cas des substances s'intégrant dans un modèle à deux compartiments ou plus **[16, 22, 29].**

- **Durée d'action**

Le temps de demi-vie biologique du principe actif est évidemment le premier critère à envisager avant le développement d'une forme à libération prolongée. En effet, les substances qui présentent un temps de demi-vie élevé ont peu d'intérêt à être incorporées à de telles formes (orales ou parentérales) puisque une forme conventionnelle permettra d'obtenir la durée de l'activité thérapeutique requise **[30].**

Ce sont les principes actifs dont les temps de demi-vie sont inférieurs à 6 heures qui constituent les candidats idéaux pour la formulation de formes à libération modifiée, car le rapport de dose initiale et de dose d'entretien qu'ils exigent reste favorable à leur mise en forme, même s'ils se prescrivent à doses relativement élevées. Par exemple, dans le cas d'une substance présentant un temps de demi-vie de 4 heures et se prescrivant à la dose de 325 mg, la dose totale de médicament que contiendrait une forme sera de 1g pour obtenir un effet continu sur 12 heures **[26].**

- **Effets secondaires et index thérapeutique**

De l'énumération des avantages des formes à libération modifiée, il est apparu clairement que la réduction des effets secondaires au niveau systémique comme au niveau local constitue une des applications les plus intéressantes. Cet avantage sera spécialement apprécié avec les substances qui présentent un index thérapeutique faible : théophylline, quinidine, propranolol, sels de lithium... **[24].**

Le ralentissement de la vitesse d'absorption, contrôlé par la vitesse de libération et de dissolution du principe actif, permet d'atténuer l'effet de pic observé au niveau des concentrations plasmatiques, effet souvent lié à l'apparition des effets secondaires. Cet effet sera bénéfique aussi bien dans le cas de principes actifs à administration ponctuelle (fig.1) qu'avec des principes actifs qui nécessitent des prises répétées pour atteindre dans le sang une concentration minimale thérapeutique (fig.2). Dans ce dernier cas, la libération contrôlée du principe actif permet de réduire l'amplitude de l'effet « pics et vallées » (appelé aussi l'indice de fluctuation) et de réduire ainsi l'incidence d'effets secondaires **[30].**

Les paramètres qui viennent d'être discutés indiquent clairement qu'une connaissance préalable et précise des caractéristiques physico-chimiques et biologiques du principe actif est une condition indispensable à la décision de développer une nouvelle forme à action prolongée.

D'autre part, le devenir du médicament dans l'organisme est soumis aux influences de tant de paramètres, qu'il peut paraître improbable, à partir d'une forme administrée par voie extravasculaire ou même intravasculaire, d'atteindre un contrôle rigoureux des concentrations en principe actif au niveau de l'organe cible. Ces multiples influences expliquent d'ailleurs la variabilité souvent élevée entre les différents sujets dans les courbes de concentrations plasmatiques (variabilité interindividuelle). Néanmoins, bien étudiées, ces formes ont le mérite

d'approcher, à défaut d'atteindre, un profil thérapeutique idéalisé et de contribuer grandement à l'efficacité du traitement et au confort du malade **[23, 31].**

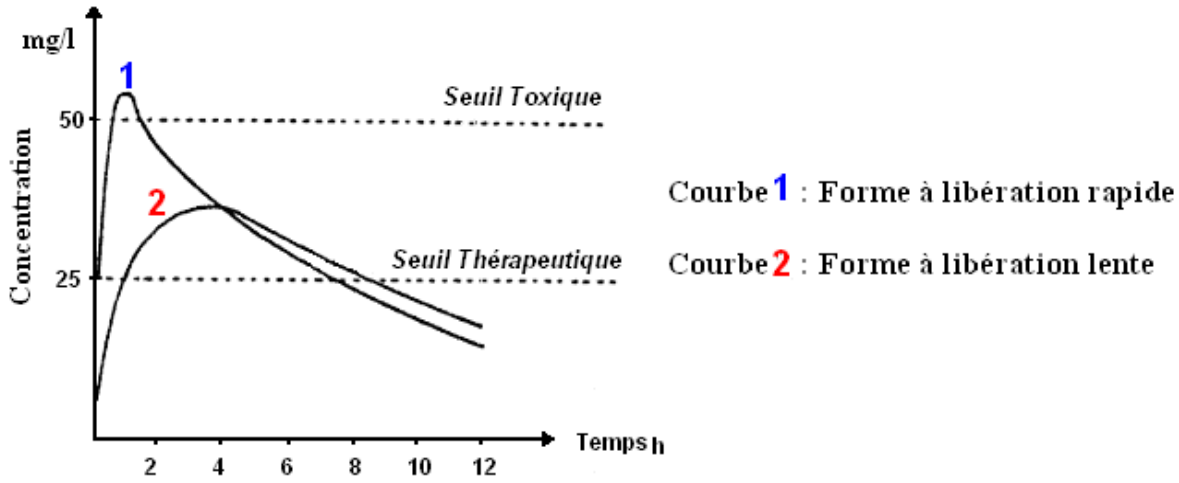


Figure 1. *Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libration lente*

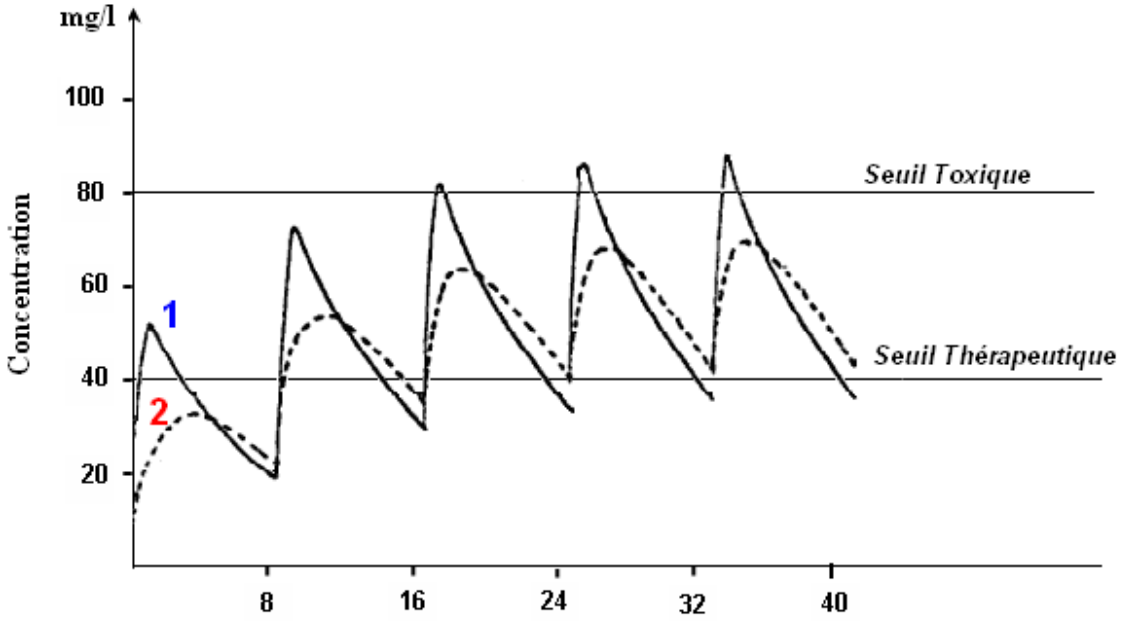


Figure 2. *Réduction des effets secondaires par administration d'une forme à libération lente, approche par cumulation*

V. Les formes à libération modifiée

Elles font partie des systèmes de délivrance des médicaments (SDM) qui englobent toute forme ou dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à

la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme de la substance pharmacologiquement active **[32].**

Toutes ces formes sont rendues possibles grâce aux progrès réalisés dans la granulation et à la disponibilité d'une gamme de polymères ayant différentes propriétés physico-chimiques **[23].**

V.1. Les formes à libération accélérée

Quand on souhaite une action aussi rapide que possible par exemple pour les antalgiques, les comprimés à libération accélérée, bien que d'aspect classique, doivent être dissous ou dispersés dans de l'eau avant administration ou en présence de salive. Ils présentent donc, en complément des avantages des comprimés conventionnels, une biodisponibilité comparable à celle des formes liquides. La première solution est venue des comprimés effervescents dans les années soixante **[33]**.

V. 1.1. Les lyophilisats oraux

Ce sont des comprimés caractérisés par une masse compacte ou granuleuse lyophile, de structure généralement poreuse obtenus par sublimation de l'eau après congélation de préparations aqueuses, liquides ou pâteuses, qui contiennent un ou plusieurs principes actifs. De formulation et d'obtention délicate, ils se dissolvent ou se dispersent très rapidement au contact de l'eau. De plus, ils peuvent être utilisés par voie sublinguale (contact immédiat avec la salive sans apport d'eau extérieur). C'est un procédé français des années 80 ; on les nomme « lyocs » **[33, 34]**.

V. 1.2. Les comprimés

V.1.2.1. Les comprimés solubles

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence de substances auxiliaire ajoutées lors de la fabrication de comprimés **[35]**.

V.1.2.2. Les comprimés dispersibles

Comprimés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène. L'essai de désagrégation se fait dans l'eau à 15-25 C^0 en moins de 3 minutes. Les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de710 µm **[34]**.

V.1.2.3. L es comprimés orodispersibles

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (Imodium®, Motilium®, Dafalgan®). Leur formulation basée sur l'introduction de « superdésintégrants » (dérivés amylacé, cellulosique ou de PVP réticulés) qui accélèrent la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou avec la salive **[33]**.

V.2. Les formes à libération différée : les comprimés gastrorésistants

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à l'action du suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc gastrique (Videx®: protection contre une dégradation du principe actif à pH acide, Salazopyrin®: protection de l'estomac en cas d'intolérance ou traitement au long cours (arthrite rhumatoïde)) **[34]**.

On distingue ceux qui sont obtenus en recouvrant des comprimés d'un revêtement gastro-résistant (comprimés entériques) et ceux qui sont réalisés par compression de granulés (ou particules) ayant déjà subi un enrobage gastro-résistant.

Les premiers doivent répondre à l'essai de désagrégation et les seconds doivent subir un essai approprié pour démontrer que la libération du ou des principes actifs se fait dans des conditions satisfaisantes **[33]**.

Les substances d'enrobages sont telles que le comprimé ne se délite que dans l'intestin. En général parce que le principe actif serait détruit sous l'action du suc gastrique. Elles doivent être insolubles dans le suc gastrique c'est-à-dire en milieu chlorhydrique mais se dissoudre en milieu neutre ou légèrement alcalin.

L'enrobage le plus classique est réalisé avec l'acétophtalate de cellulose. Celui-ci est utilisé en solution (à 15% environ) dans l'acétone, l'alcool éthylique ou isopropylique ou encore l'acétate d'éthyle. Il est de préférence appliqué sur le noyau partiellement enrobé de façon à ce que les angles soient déjà suffisamment arrondis, le film devant être régulier et de résistance uniforme sur toute sa surface. La solution d'acétophtalate de cellulose dans un solvant organique est en générale pulvérisée dans la turbine. A coté de l'acétophtalate de cellulose on utilise actuellement de plus en plus le phtalate d'hypromellose et des résines méthacryliques, polymères comportant aussi des fonctions acides libres **[35]**.

Pour les enrobages entériques la pharmacopée prescrit un essai de résistance en milieu acide. La technique est celle de l'essai de désagrégation mais l'eau est remplacée par une solution chlorhydrique 0,1N. Sauf exception, au bout de 2h à 3h, aucun des six comprimés ne doit présenter de signes de désagrégation. La solution acide est alors remplacée par une solution tampon aux phosphates à pH 6,8. Un disque est introduit dans chaque tube. Au bout de 60 min tous les comprimés doivent être désagrégés **[36].**

V.3. Les formes à libération prolongée : les matrices

Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices **[33]**.

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament ». La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif.

La libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

1. Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
2. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,
3. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux **[35]**.

- Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

V.3.1. Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles **[34]**.

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (figure 3) (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

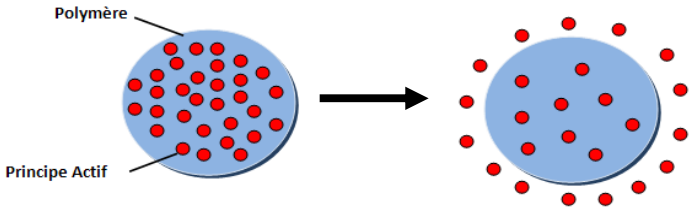


Figure 3 *: Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte*

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue:

- Les matrices minérales: composées d'un excipient minéral.
- Les matrices plastiques: composées d'un polymère thermoplastique **[33]**.

V.3.2. Les matrices hydrophiles

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée (figure 4) qui s'oppose à la libération rapide du principe actif **[33, 34, 37]**.

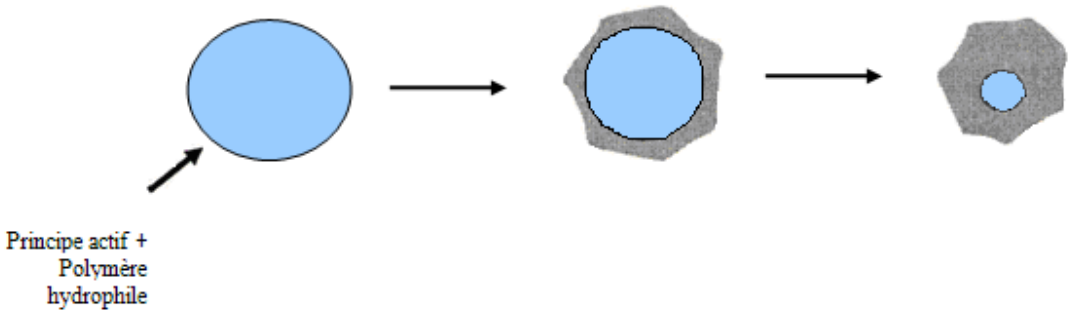


Figure 4 *: Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile*

V. 3.3. Les matrices érodables

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastrointestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes: constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice.

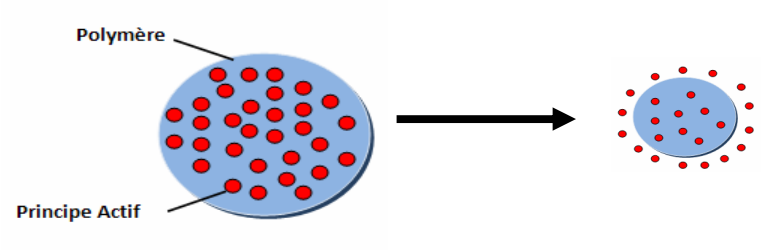


Figure 5: *Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable*

Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif **[33, 37]**.

V.4. Les formes à libération contrôlée :

V.4.1. Systèmes à libération contrôlée par diffusion

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée **[38]**. Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte **[39]**. En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et ne sont pas biodégradables **[40]**.

V.4.1.1. Le système réservoir (à membrane)

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable (Figure 6) **[40, 41]**. La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse **[38]**. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif **[42]**

Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro (transport de type cas II), où la vitesse de diffusion est constante **[38]**. Ceci s'applique notamment à un système réservoir saturé en principe actif afin d'obtenir un équilibre en gradient de concentration entre les interfaces interne et externe de la membrane pendant une certaine période **[38, 43]**.

Par contre, ce système n'est généralement pas biodégradable, nécessitant une seconde chirurgie pour son retrait. Les membranes ne fonctionnent généralement pas pour la libération à long terme de grandes molécules. De plus, ce système est souvent plus onéreux à concevoir que les autres. Enfin, en cas de perte de contrôle comme par exemple une fuite du système par rupture de membrane la situation peut devenir grave parce que toute la quantité de principe actif est subitement libérée dans l'hôte, phénomène communément appelé « dose dumping » **[40, 41].**

L'application médicale la plus connue du système réservoir, est Norplant® de Wyeth-Ayerst. Il s'agit d'un implant flexible de six tubes de silicone (diamètre : 2.4 mm; longueur : 34 mm), contenant chacun 36 mg de levonorgestrel, qui, après administration intradermique dans l'avant-bras chez la femme, permet une contraception pour une période de 5 – 6 ans **[40, 42]**. D'autres systèmes réservoir avec une membrane d'acétate d'éthylène vinyle, ont été mis au point, notamment par Alza Corporation, comme Ocusert® (pilocarpine) pour application locale dans le cul-de-sac conjonctif de la paupière inférieure dans le traitement du glaucome (durée d'activité : 1 semaine) ou comme Progestasert® ;(Progestérone) administré par voie utérine comme progestatif (durée d'activité : 1 an) **[38, 39]**. Mais finalement, pour des raisons de risque de « dose dumping », le système réservoir est devenu un choix moins populaire dans le domaine de la libération contrôlée **[40]**.

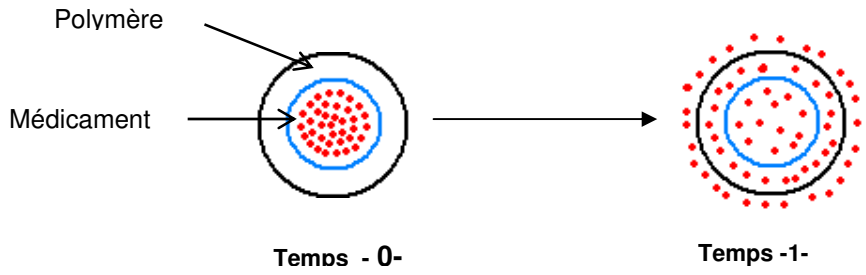


Figure 6 : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.*

V.4.1.2. Le système matriciel (monolithique)

Le principe actif est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère solide (Figure 7). Comme pour le système réservoir, la diffusion du principe actif à travers le polymère est le facteur limitant **[39, 41, 44]**. Cette distribution uniforme du principe actif par rapport au polymère est simple de conception, rendant ainsi ce système peu onéreux à fabriquer **[38].**

Par contre, la cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution – diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande **[40, 44]**. En fait, la quantité de principe actif libérée est proportionnelle à la racine carré du temps, qui correspond à un transport de type Fickien (cas I). La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante **[38, 41].**

Au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir. Ensuite, c'est le principe actif en profondeur qui prend plus de temps pour sortir à cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère.

Pour approcher la cinétique d'ordre zéro avec un système matriciel, il faut compenser la distance croissante de diffusion à travers la matrice, par une surface croissante de libération du principe actif **[38, 41].**

Le système matriciel n'étant pas biodégradable, son utilisation est limitée en médecine humaine par la réticence des patients à subir une seconde chirurgie, même mineure, pour le retrait. Par contre, ce système peu onéreux connaît un succès dans l'utilisation de la libération contrôlée d'hormones chez les animaux de production, chez qui il n'est nullement nécessaire de retirer l'implant. Compudose® de Eli Lilly est un exemple de système matriciel cylindrique à base de silicone contenant de l'œstradiol, autour d'un noyau de polymère inerte. Après implantation sous-cutanée au niveau de l'oreille, ce système prolonge la libération d'œstradiol pendant environ 3 mois par rapport à un implant obtenu par simple compression de l'hormone. Il en découle une amélioration du taux de croissance et de l'efficacité alimentaire chez les bovins de boucherie **[40, 42].**

Une autre application médicale de ces systèmes non dégradables, très répandue en médecine vétérinaire, est le contrôle du cycle de reproduction chez les animaux de production avec la synchronisation de l'œstrus. Jusqu'à maintenant, les deux types de systèmes utilisés sont à base de silicone ou de polyuréthane contenant un progestagène **[45].** On retrouve d'une part les

dispositifs vaginaux (éponge, spirale) comme Syncro-Mate (polyuréthane et acétate de fluorogestone), et d'autre part les implants auriculaires comme Hydron® (silicone et acétate de fluorogestone).

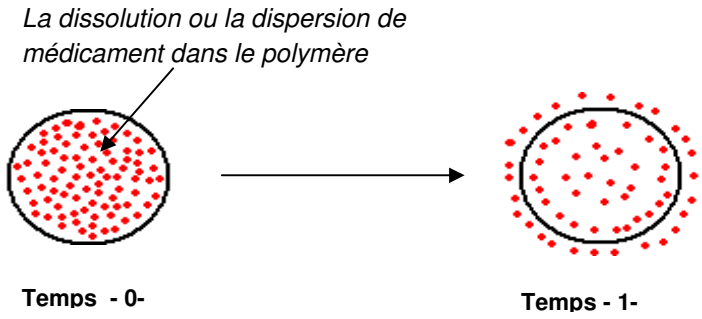


Figure 7 : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le système matriciel.*

V. 4.2. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique

V.4.2.1. Le système biodégradable

Tout comme dans le système matriciel, le principe actif est idéalement distribué de façon uniforme au sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation – érosion (Figure 8) et le principe actif est libéré. La dégradation peut s'effectuer selon trois mécanismes principaux qui sont le plus souvent combinés ensemble **[38, 41, 46, 47]**:

- Polymères hydrosolubles insolubilisés par des réticulations dégradables (Exemple : polysaccharides). Ce mécanisme est très utile pour un principe actif peu hydrosoluble ou macromoléculaire.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par hydrolyse, ionisation ou protonation des groupements fonctionnels greffés sur les chaînes macromoléculaires. Ce mécanisme est principalement utilisé dans les formes orales et topiques.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par clivage des chaînes macromoléculaires en petites molécules hydrosolubles (exemples : PLGA, PCL, POE). Ce mécanisme est le plus utile pour l'implantation.

Un système biodégradable a l'avantage majeur d'éviter une seconde chirurgie pour son retrait, augmentant ainsi l'observance thérapeutique **[40, 41, 44, 46]**. Par contre, il existe toujours le risque d'avoir des produits de dégradation toxiques, immunogènes ou carcinogènes. De plus, le développement d'un système biodégradable est plus compliqué et plus coûteux **[40].**

Il faut éviter que la dégradation du polymère altère la libération contrôlée. Les polymères biodégradables sont généralement hydrophiles avec une dégradation – érosion de masse additionnelle à celle de surface et de surcroît, le principe actif est libéré par diffusion **[41, 42, 46]**. Pour obtenir une cinétique d'ordre zéro, il faut que la libération du principe actif se fasse uniquement par érosion de surface, avec un implant dont la géométrie permet de conserver cette surface constante dans le temps **[38, 40, 41]**. La tablette très mince ou la sphère avec un noyau inerte enrobé de principe actif sont deux solutions pour remédier au changement de surface de libération à cause l'érosion. Les POE ont un avenir très prometteur dans ce domaine parce qu'ils sont hydrophobes et s'approchent donc de la situation idéale d'une cinétique d'ordre zéro grâce à une libération du principe actif exclusivement par érosion de surface **[45, 48, 49].**

Un système biodégradable peut aussi être de type réservoir. Il est biodégradable par pur aspect pratique (pas de seconde chirurgie pour le retrait), et il fonctionne suivant un mécanisme de diffusion. De type réservoir ou de type matriciel, la dégradation du matériau doit être suffisamment lente pour laisser le mécanisme de diffusion agir jusqu'à épuisement du principe actif **[40, 41]**.

Les systèmes biodégradables ont un intérêt particulier dans le traitement du cancer parce que des concentrations élevées de principe actif toxique sont nécessaires localement **[40, 48]**. Un implant PLGA (diamètre : 1mm ; longueur : 3 – 6 mm) contenant un agoniste de LHRH, a été commercialisé sous le nom de Zoladex® par Astra Zeneca pour le traitement du cancer de la prostate **[39, 46]**. Le traitement de la douleur notamment dans le cas du cancer et de l'arthrite, est devenu une autre application biomédicale intéressante pour les systèmes biodégradables **[40].**

En médecine vétérinaire, des microsphères PLA contenant de la progestérone et de l'œstradiol ont été développées sous forme de produit injectable par voie intramusculaire (Lutamate Plus) pour une libération de 12 – 14 jours dans le but de contrôler l'ovulation chez la jument **[45].**

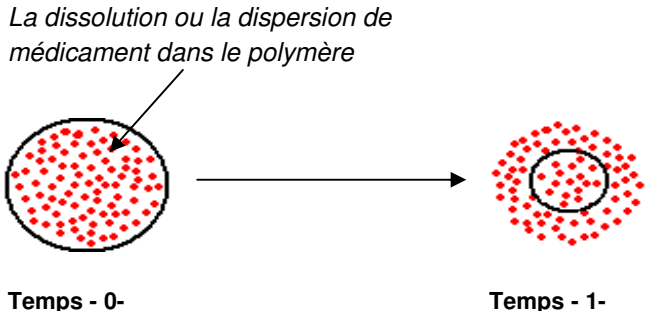


Figure 8 : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable.*

V.4.2.2. Le système à chaînes polymères greffées

Le principe actif est greffé à la chaîne polymère par liaison chimique, pour en être libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique (Figure 9). Les chaînes polymères solubles sont plus utilisées dans les formes de ciblage de cellules, alors que les insolubles le sont dans les formes à libération contrôlée à long terme. La chaîne polymère peut être biodégradable ou non **[38]**. Dans ce cas, on peut attribuer le terme de pro-médicament au principe actif fixé qui devient actif lorsqu'il est libéré du polymère **[50]**.

L'atout majeur d'un système à chaînes polymères greffées est sa capacité d'accepter une charge élevée en principe actif (80 %) quand la solubilité de ce dernier le permet. Cette caractéristique est intéressante avec un polymère coûteux dont la proportion est habituellement de 70 – 90 % dans les autres types de systèmes **[38]**.

Le risque d'un tel système est une réaction d'hypersensibilité parce que le principe actif couplé à la chaîne polymère peut être perçu comme une haptène, alors que ni le polymère, ni le principe actif seul ne causent de complications **[38]**.

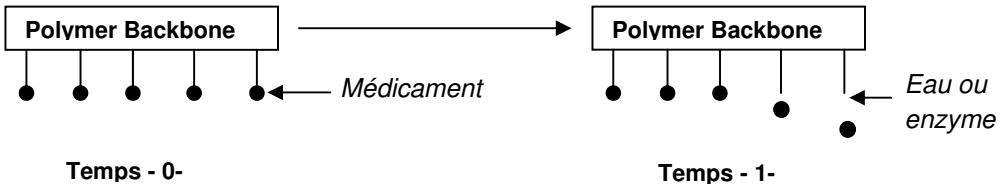


Figure 9 : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées.*

V.4.3. Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant

L'exposition de ces systèmes à un solvant, déclenche la libération du principe actif **[44].**

V.4.3.1. Le système à gonflement

Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système (Figure 10-a). Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur **[38, 51]**. Le système à gonflement est particulièrement intéressant pour la libération de protéines parce qu'il est le seul type à laisser diffuser ces molécules de masse molaire élevée, grâce aux canaux de fluide présents dans la matrice à l'état de gel **[46]**. Le système à gonflement typique est l'hydrogel, polymère très hydrophile, qui absorbe le solvant en grande quantité.

Methocel® (dérivé de cellulose) de Dow Chemical ou Eudragit® (polymère acrylique) de Röhm Pharma **[39, 40]** sont des exemples d'hydrogels.

La diffusion du principe actif dans la phase caoutchouteuse est généralement de type fickien lorsque le système a atteint son équilibre de gonflement (gonflement limité).

Cependant, si cet équilibre n'est pas atteint (gonflement continu), la diffusion est de type anormal, voire même de type cas II (cinétique d'ordre zéro) quand le front de séparation avance à une vitesse constante **[38]**. Quel que soit le type de diffusion, la vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à celle de la pénétration du solvant dans la matrice polymère **[40, 41].** À la différence des systèmes de libération contrôlée par diffusion, le système à gonflement a l'avantage de donner un type de libération indépendant des propriétés du principe actif. Il n'est pas nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation pour un principe actif ayant des propriétés différentes **[38]**. Le système à gonflement peut tout de même être considéré comme un système matriciel particulier **[43]**.

Comme variante en infiltrant le polymère, le solvant peut provoquer, sous l'action de la pression osmotique, l'ouverture de pores par où s'échappe le principe actif (Figure 10-b) **[44].**

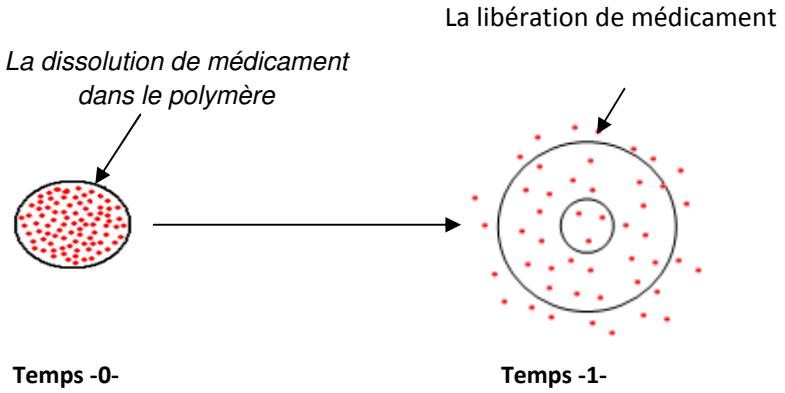


Figure 10-a : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a).*

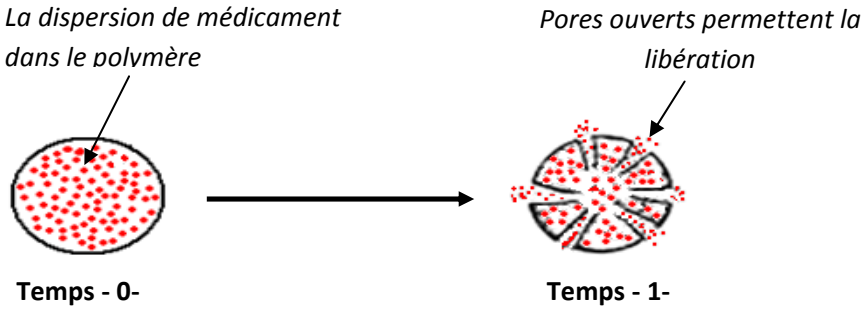


Figure 10-b : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b).*

V.4.3.2. Le système à pression osmotique (pompe osmotique)

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif **[52]**.

Développée par Alza Corporation, la pompe osmotique est un système réservoir avec une membrane d'une part semi-perméable qui ne laisse que rentrer le solvant et d'autre part dotée d'un micro-orifice par lequel est expulsé le principe actif dissous (Figure 11) **[40, 52]**. La pompe osmotique peut être considérée comme un cas particulier de système réservoir **[43].**

Ce système permet une libération constante du principe actif avec une cinétique d'ordre zéro (type cas II) jusqu'à la fin de la libération **[40, 41, 42]**. Les facteurs qui déterminent la vitesse

de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du principe actif, la pression osmotique de la formulation dans le réservoir, l'orifice de sortie et les propriétés de la membrane semi-perméable. L'eau pénètre dans la pompe à une vitesse bien déterminée qui dépend essentiellement de la perméabilité de la membrane et de la pression osmotique dans le réservoir **[52]**. Il se forme alors une solution saturée de principe actif qui est libérée à une vitesse contrôlée en partie par la taille de l'orifice. Environ 60 à 80 % de la quantité totale du principe actif est libéré à une vitesse constante. En effet, dans la plupart des cas, une période de 30 à 60 minutes est observée avant d'atteindre une cinétique de libération d'ordre zéro. Cette période correspond au temps nécessaire pour l'hydratation de la pompe osmotique **[52]**. La pompe osmotique a aussi l'avantage d'éviter l'effet de décharge initiale, observé avec les autres systèmes **[40]** et elle fonctionne notamment avec des molécules moyennement hydrosolubles.

Telle que décrite précédemment, cette technologie a été commercialisée par Alza Corporation pour une utilisation par voie orale sous l'appellation OROS® (Alza Corporation). La première pompe osmotique orale a été développée il y a 25 ans et depuis, de nombreuses variantes ont été mises au point ultérieurement pour répondre à la demande dans le domaine de la libération contrôlée. Par exemple, OROS® Push-Pull System a été développé pour la libération de molécules fortement ou faiblement hydrosolubles.

Un implant basé sous le principe de la pompe osmotique a aussi été mis au point par Alza Corporation sous le nom commercial de DUROS® pour permettre une libération continue et constante sur une durée d'un mois à un an. Cette pompe osmotique miniature est constituée d'un cylindre creux en titane pour protéger l'agent thérapeutique préalablement placé dans un compartiment.

Après implantation, l'eau des tissus pénètre par une extrémité à travers une membrane semi-perméable dans une chambre osmotique qui se met à gonfler pour pousser un petit piston en direction du compartiment contenant le principe actif. Ce dernier sort à travers un orifice à l'autre extrémité du cylindre, sous la pression du piston. La longueur du cylindre dépend des besoins thérapeutiques selon la quantité d'agent et la durée d'action nécessaires. Une première application approuvée de cette technologie est l'implant Viadur, commercialisé récemment aux États Unis par Bayer.

Après implantation sous-cutanée dans l'avant-bras chez l'Homme, Viadur (longueur : 44 mm ; diamètre : 4 mm) permet la libération systémique d'un peptide (leuprolide) sur une période d'un

an pour le traitement palliatif du cancer avancé de la prostate. La technologie DUROS® est encore en cours de développement pour le contrôle de la douleur (arthrite, cancer) avec du sufentanil (libération systémique sur 3 mois) et de l'hydromorphone (libération localisée à la moelle épinière). La technologie de la mini-pompe osmotique implantable a aussi été développée pour usage vétérinaire. Ce système peut être implanté en région sous-cutanée ou intra-péritonéale chez différentes espèces animales permettant la libération d'un agent incluant peptides et protéines sur une période d'un jour à un an **[52]**.

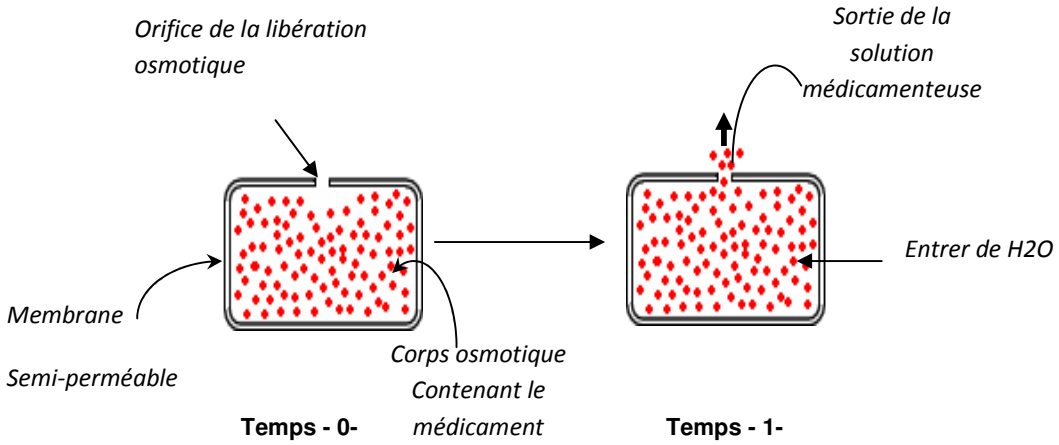


Figure 11 : *Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.*

V.5. Les formes à libération ciblée : colonique

L'intestin grêle est le site principal pour l'absorption du médicament mais on peut avoir intérêt à provoquer cette absorption au niveau du colon, parce que:

Au niveau du colon, l'activité protéolytique est réduite, cela épargne les principes actifs qui y sont sensibles, le traitement topique des carcinomes et des maladies inflammatoires de l'intestin nécessite une grande concentration de principe actif à ce niveau là. On y arrive de deux manières:

1. En utilisant des enrobages à dissolution pH dépendante (acétophtalate de cellulose, Eudragit L).
2. En utilisant des enrobages à dissolution dépendante du temps (pompe osmotique). Les avantages des formes à libération modifiée sont nombreux:

- Avantage thérapeutique: maintien d'un niveau plasmatique stable du principe actif pendant une période prolongée;
- Réduction des effets secondaires et amélioration de la tolérance (pas de pics de concentration aigus) ;
- Confort et compliance du patient (diminution de la fréquence des prises) ;
- Réduction du coût des soins médicaux **[53]**.

Néanmoins, on ne peut éviter des variabilités interindividuelles importantes en raison de la variabilité du transit gastro-intestinal selon les individus (âge, sexe, pathologie, ...) ou de l'alimentation. D'où l'idée de trouver des formes résidant plus longtemps dans l'estomac bien sûr lorsque le principe actif n'est pas dégradé en milieu acide ou qu'il n'est pas susceptible de provoquer une irritation gastrique **[54]**.

V.6. Les systèmes à résidence gastrique prolongée

Ces systèmes font grandement améliorer la pharmacothérapie de l'estomac par la libération locale de médicaments, conduisant à des concentrations élevées en médicaments (carbonate de calcium : anti-acide) à la muqueuse gastrique (l'éradication d'Helicobacter pylori dans le tissu sous-muqueux de l'estomac), permettant de traiter les ulcères de l'estomac et du duodénum, la gastrite et oesophagite et de réduire le risque de cancer gastrique **[54]**.

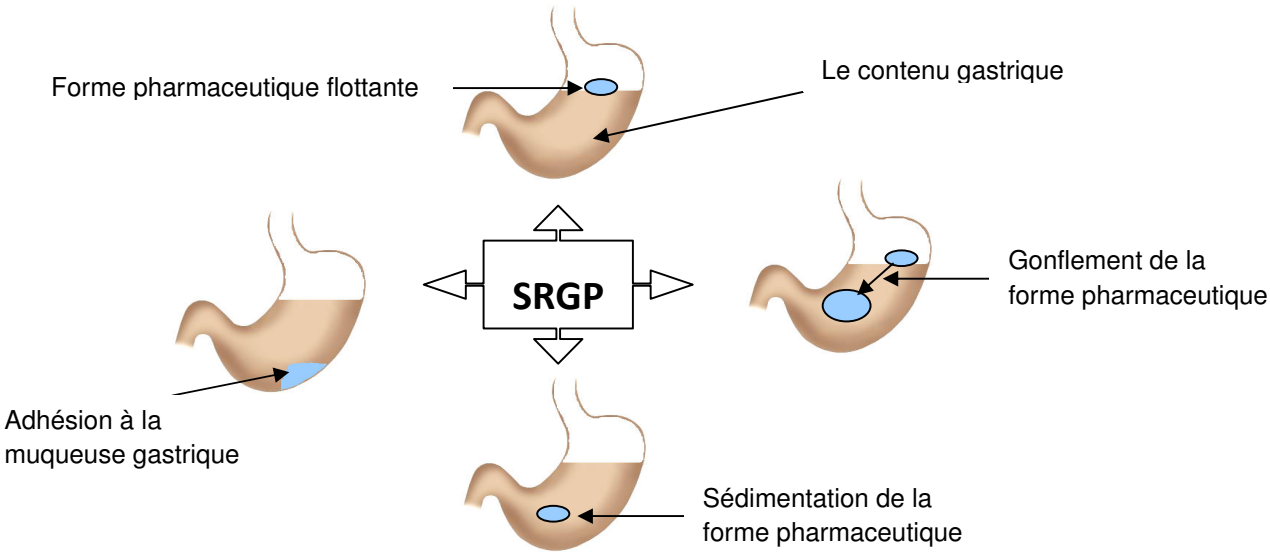


Figure 12. *Classification des systèmes à résidence gastrique prolongée* **[33].**

V. 6.1. Les formes pharmaceutiques flottantes:

Les systèmes flottants (polycarbonate, Eudragit S®, acetate de cellulose, alginate de calcium, agar…) ont une densité apparente inférieure à la densité du fluides gastriques (~1,004 $g.cm^{-3}$) et ainsi rester soutenue dans l'estomac sans affecter le taux de vidange gastrique pendant une période prolongée de temps. Bien que le système est flottant sur le contenu de l'estomac (voir fig.12), le médicament est libéré lentement à la vitesse voulue du système. Après la libération de médicament, le système résiduel est vidé de l'estomac. Il en résulte une augmentation de tonneaux de jauge brute et un meilleur contrôle des fluctuations de la concentration plasmatique du médicament **[36]**.

V. 6.2. Les systèmes à densité élevée (> 1,4) :

La sédimentation a été utilisée comme un mécanisme de rétention pour les pellets qui sont suffisamment petits pour être conservés dans les crêtes ou les plis du corps gastrique près de la région du pylore, qui est la partie de l'organe avec la position la plus basse en position debout (voir fig.12). Les granules denses (environ $3g.cm-^{3}$) qui ont pris au piège dans les replis, ont également la tendance à résister aux mouvements péristaltiques de la paroi gastrique. Avec les pellets, le temps de transit gastro-intestinal peut être prolongé d'une moyenne de 5,8 à 25 heures, en fonction de la densité. Les excipients couramment utilisés pour augmenter la densité des matériaux jusqu'à 1.5-2.4 $g.cm^{-3}$ sont : le sulfate de baryum, oxyde de zinc, dioxyde de titane, poudre de fer, etc. **[33,53]**.

V. 6.3. Les systèmes gonflants:

Formes pharmaceutiques solides gonflant au contact des fluides digestifs jusqu'à atteindre une taille supérieure au diamètre d'ouverture du pylore (voir fig.12). L'augmentation de la taille peut résulter:

- Du gonflement d'hydrogels, formulés sous forme de matrices;
- Du gonflement d'agents osmotiques (sucres) ou hydrocolloïdes inclus dans un système réservoir enrobé par un polymère perméable et élastique.

V.6.4. Les systèmes bio adhésifs:

Formes pharmaceutiques collées à la surface de la muqueuse digestive par l'intermédiaire du mucus (voir fig.12). Toutes ces formes font encore l'objet de nombreuses études et essais pour des résultats peu convaincants **[33, 36, 53]**.

VI. Conclusion

Parmi les différentes voies des médicaments, la voie orale est la plus utilisée. Mais elle présente certains inconvénients qui limitent son utilisation :

- Sensibilité de la muqueuse gastrique à certains principes actifs.
- Dégradation de certains principes actifs par les sucs digestifs.
- Conditions de prises parfois très contraignantes, surtout pour les molécules à demi-vie brève et à marge thérapeutique étroite.

Pour remédier à ces problèmes, les galénistes ont pu mettre au point des formes pharmaceutiques particulières dites « formes à libération modifiée ».

D'autres formes libèrent le principe actif par fractions et de manière échelonnée dans le temps. Il s'agit des comprimés biphasiques, comprimés multicouche et chronules où sont juxtaposés des centaines de micro granules.

Pour obtenir une libération continue, d'autres systèmes sont utilisés. Ce sont essentiellement les systèmes matriciels.

Certaines formes très récentes ont été développées pour améliorer les performances de leurs précédentes. Ce sont les systèmes osmotiques, les systèmes hydrodynamiques, les systèmes bio adhésifs et les systèmes flottants.

Les formes orales à libération modifiée, ont permis d'éviter les problèmes d'irritation de la muqueuse et de dégradation de certains principes actifs. Elles ont également permis d'améliorer les profils de libération et par conséquent les profils plasmatiques, tout en diminuant le nombre de prises. Ce qui augmente le confort du patient et améliore son observance au traitement.

La voie orale n'offre que peu de possibilités en matière de prolongation de la durée d'action. Mais avec la facilité et les différents avantages qu'elle présente, elle restera une voie de choix même dans le futur.

CHAPITRE II

Généralités sur l'amidon et conception des comprimés

I. *Généralités sur l'amidon*

L'amidon est la principale substance glucidique de réserve des végétaux supérieurs. Il représente une fraction pondérale importante dans un grand nombre de matières premières agricoles comme les céréales (30 % à 70 %), les tubercules (60 % à 90 %) et les légumineuses (25 % à 50 %).

C'est un composé peu coûteux, renouvelable, qui trouve dans les médicaments comme agent liant et comme excipient et dans les aliments de multiples fonctions comme épaississant, gélifiant, liant sous sa forme d'empois d'amidon granulaire et comme matières sucrantes, liantes, support lorsqu'il est employé sous forme hydrolysé.

Le terme amidon est gardé pour les céréales (maïs, blé, riz) alors que le terme fécule est préféré pour les amidons de tubercule (pomme de terre) ou de racine (manioc).

Les différentes origines des amidons croisées avec les modifications chimiques et physiques applicables peuvent a priori rendre complexe l'approche des amidons et rebuter le formulateur **[55]**.

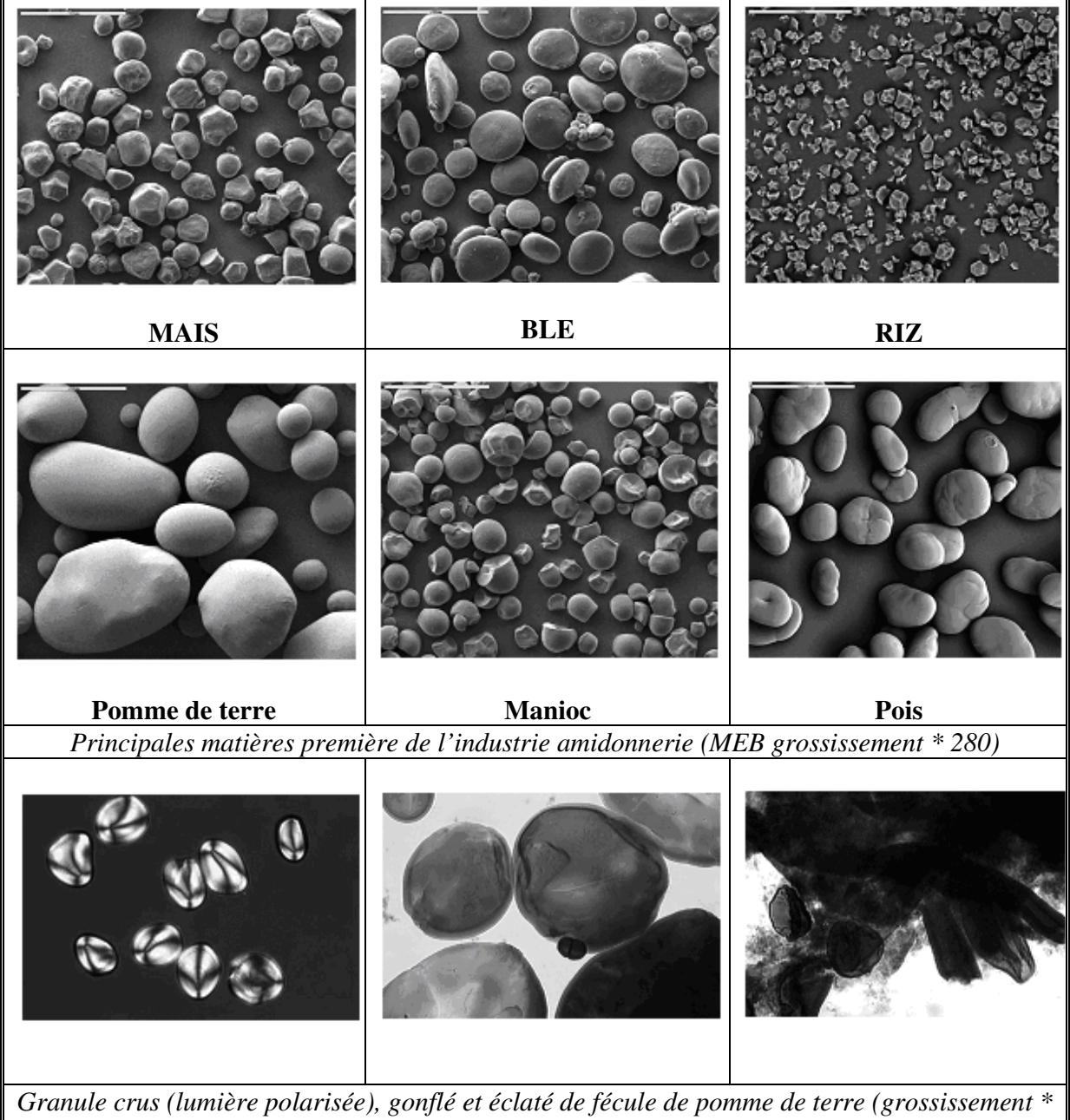
I. 1. Caractères et essai des amidons officinaux

Caractères. La 3e édition de la pharmacopée européenne consacre 4 monographies aux les plus couramment utilisés par la pharmaco-technie : amidon de blé, amidon de maïs, amidon de pomme de terre, amidon de riz. Elle décrit également les caboxyméthylamidons sodiques (types A et B, sels sodiques d'amidon de pomme de terre réticulé partiellement O-carboxyméthylé). Pour sa part, la 10^{e}édition de la pharmacopée française décrit les amidons de blé et de maïs « pour pré-mélanges médicamenteux ».

Les amidons sont des poudres très fines, blanches (mais l'amidon de maïs peut être légèrement jaunâtre), insolubles dans l'eau, crissant sous la pression des doigts. Leur différenciation passe par un examen microscopique attentif : grains de taille variable (2-45 µm) à hile stries très peu visibles de l'amidon de blé ; grains anguleux (2-23µm) ou arrondis (25-32µm) à hile central et sans stries concentriques de l'amidon de maïs ; gros grains ovoïdes (30-100µm) à hile excentrique et stries concentriques de l'amidon de pomme de terre ; petits grains polyédriques (2-5µm, fréquemment associés) à hile central et sans stries de l'amidon de riz. En lumière polarisée, tous les amidons présentent une croix noire centrée sur le hile (voir figure 13).

Essai. Identifiés par leur capacité à former des empois et à se colorer en bleu en présence d'iode, les amidons doivent satisfaire à divers essais : acidité ; taux d'éléments étrangers

(fragments de membranes cellulaires ou de protoplasme) : traces ou, pour les amidons pour pré mélanges, < 0,1 % ; perte à la dessiccation (<15% ; pomme de terre, <20%) ; cendres sulfuriques (<0,6% ; riz, < 1% ; pomme de terre, < 0,6%). Les amidons pour pré mélanges doivent en plus être d'une granulométrie déterminée (moins de 5% de résidu sur tamis 250). Les amidons peuvent être transformés en amidon pré gélatinisé **[56]**.



*Principales matières première de l'industrie amidonnerie (MEB grossissement * 280)*

*Granule crus (lumière polarisée), gonflé et éclaté de fécule de pomme de terre (grossissement * 120)*

Figure 13 : *Aspect microscopique des amidons* **[57]**

I. 2. Structure et composition

L'amidon est la forme de réserve glucidique des végétaux. C'est essentiellement un homopolymère de molécules de D-glucose (98 – 99 %) qui sont liées par des liaisons de type -(1,4) majoritairement (95 – 96 %), et de type -(1,6) plus rarement (4 – 5 %) **[58]**. L'amidon est composé d'un mélange de deux polymères distincts **[58,59]** :

L'amylose est un polymère essentiellement linéaire constitué d'unités de D-glucose liées par des liaisons de type -(1,4) (voir fig. 14). L'amylose contient en moyenne 500 à 6 000 unités glucosyl, réparties en plusieurs chaînes de longueurs variables. La masse molaire de l'amylose varie de 150 000 à 600 000.

L'amylopectine est un polymère formé de chaînes principales identiques à celles de l'amylose avec des liaisons glucosidiques de type -(1,4). Des chaînes latérales de la même structure viennent s'attacher sur la chaîne principale par des liaisons de type -(1,6) (voir fig. 15). L'amylopectine est caractérisée par des masses molaires très élevées de 10^7– 10^8.

Les différents types d'amidons conventionnels utilisés en industrie, contiennent généralement 30 % d'amylose (de 17 à 35 %) et 70 % d'amylopectine (de 70 à 80 %) **[58, 60, 61, 62].**

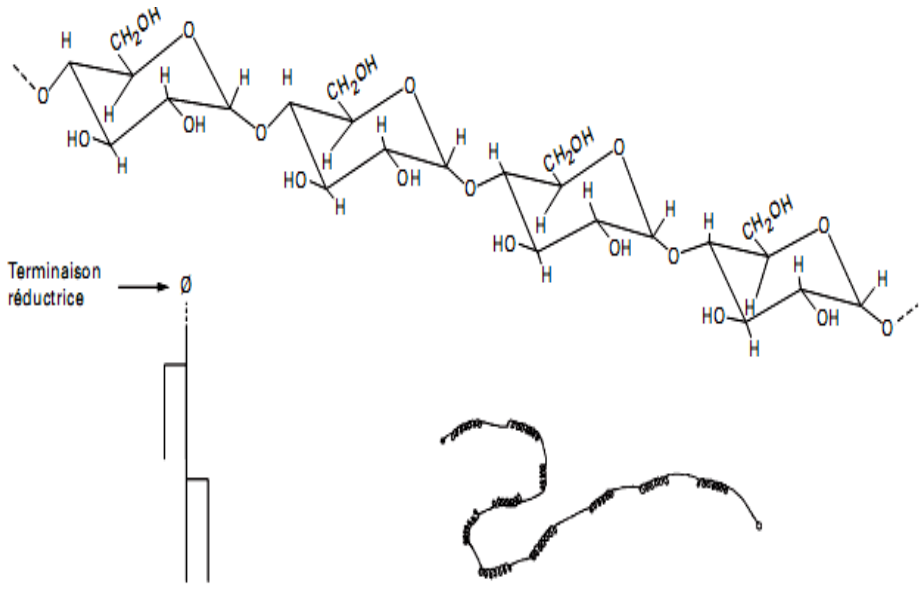


Figure 14: *Structure de l'amylose* **[63].**

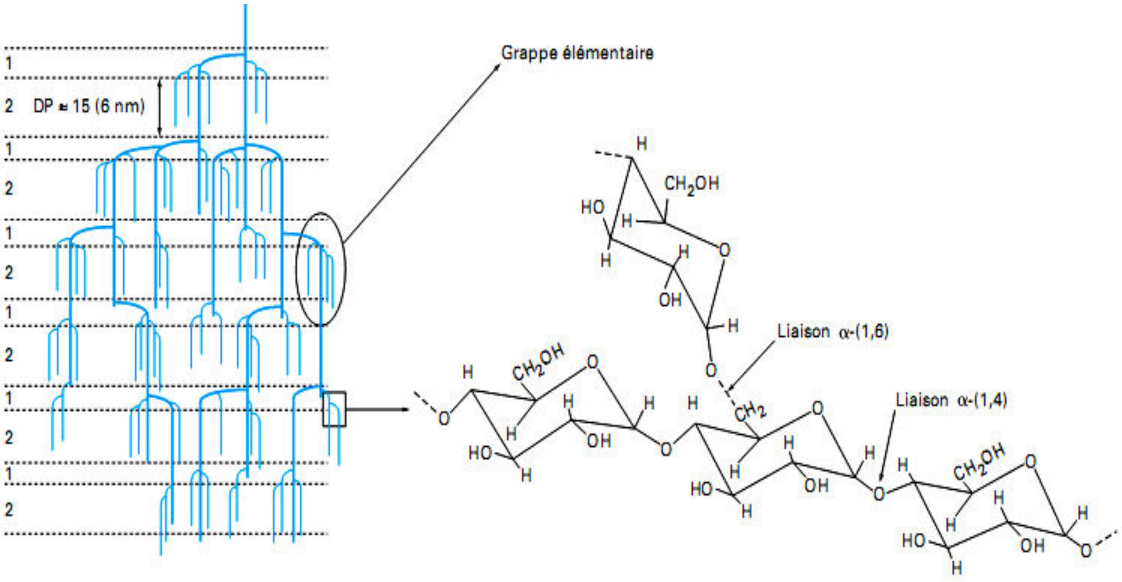


Figure 15 : *Structure chimique de l'amylopectine* **[63].**

I. 3. Propriétés de l'amidon

L'amylose peut, du fait de son caractère essentiellement linéaire et de l'homogénéité des liaisons interosidiques, prendre une conformation hélicoïdale et complexe des molécules hydrophobes comme l'iode et les acides gras, mais aussi des alcools, des lipides et des émulsionnants. La réaction de l'amylose avec l'iode est à la base de la caractérisation analytique de l'amidon. La formation de complexes par insertion d'alcools aliphatiques dans la cavité hélicoïdale hydrophobe de la molécule d'amylose peut, sous certaines conditions, permettre le fractionnement de l'amylose et de l'amylopectine.

L'amylopectine est responsable de la cristallinité de l'amidon ; celle-ci varie selon l'origine de l'amidon (amidon céréalier de type A, amidon de tubercules et amidons rétrogradés de types B) et dépend notamment du monde d'empilement des doubles hélices (symétrie hexagonale ou monoclinique) et du degré d'hydratation.

A température ambiante, le grain d'amidon n'est pas hydrosoluble, mais retient une forte quantité d'eau. Vers 55-60 °C, les grains gonflent irréversiblement, la structure granulaire est détruite, la cristallinité disparaît : il y a gélatinisation. Si l'on chauffe plus (jusqu'à 100 °C) les molécules d'amylose diffusent dans le milieu : c'est la solubilisation, l'empesage, la formation d'un système composite de grains d'amidon gonflés (« fantômes ») dans une matrice de macromolécules amylosiques solubilisées. Par refroidissement, les macromolécules se

réorganisent, il se forme un gel : c'est le phénomène de rétrogradation qui, éventuellement, s'accompagne de synérèse. La cinétique de rétrogradation de l'amidon peut être modifiée par diverses associations (autres polysaccharides, lipides) **[56]**.

I. 4. Amidons modifiés

Dans le but de modifier les propriétés rhéologiques des gels et donc d'étendre les possibilités d'empois de l'amidon, il est possible de modifier la structure initiale et ce de plusieurs façons :

1. **En faisant varier les proportions respectives d'amylopectine et d'amylose,** c'est là, pour l'essentiel, un travail de sélection variétale ;
2. **Par traitement physique,** amidons prégélatinisés (cuisson préalable et déshydratation), extrudés ou compactés ;

   - **La gélatinisation**

   La gélatinisation se définit comme un processus endothermique de dispersion du granule par un bris des liens hydrogène entre les chaînes a-D-(1,4)-glucosidiques des cristallites. Le phénomène se produit également mais de façon moins marquée dans la phase amorphe. Thermodynamiquement, la gélatinisation s'accompagne d'un gain d'entropie important puisqu'il y a perte d'ordre lors du processus **[64,65].**

   On définit la température de gélatinisation (T_{gel}) comme étant la température à laquelle se produit cette dispersion du granule en milieu aqueux. Cette température dépend de l'origine de l'amidon utilisé.

3. **Par modification chimique**, en jouant sur la réactivité des fonctions alcools secondaires et primaires :

   - Oxydation par l'hypochlorite de sodium,
   - Estérification par l'anhydride acétique (acétate d'amidon), par des acides phosphoriques (phosphates d'amidon),
   - Ethérification : obtention d'hydroxyalkylamidons (amidons non ioniques), de carboxyméthylamidon (anionique) et « cationisation » par greffage d'amines tertiaires ou d'ammoniums quaternaires **[56]**,

- Hydrogénation, qui s'applique en fait aux oligosaccharides issus de la dépolymérisation ;

- Réticulation, l'amidon est traité à une température inférieure à la température de gélatinisation par de l'épichlohydrine, du formol, de l'oxychlorure de phosphore ou des anhydrides d'acides, ce qui induit la formation d'un faible pourcentage de ponts intramoléculaires (figure 24). La réticulation diminue le gonflement, augmente la résistance au cisaillement, permet la stérilisation ;

- Dépolymérisation contrôlée, L'hydrolyse partielle de l'amidon, qui peut être obtenue en milieu acide, est maintenant souvent réalisée par voie enzymatique. Elle fait alors appel à des enzymes déramifiantes (du type pullula-ase ou iso-amylase) qui coupent les liaisons α-(1→6), à des amylases (α-amylase, produisant des oligosaccharides ou β-amylase, induisant une hydrolyse récurrente à partir de l'extrémité non réductrice des chaines linéaires et produisant du maltose) et à des amyloglucosidases, exo-enzymes hydrolysant de façon répétitive aussi bien les liaisons 1→4 que les liaisons 1→6 et produisant du glucose. Le domaine d'application de ces techniques enzymatiques est en fait la production de malto-dextrines (dextrinisation), celle de sirop de glucose et d'hydrolysats (saccharification des malto-dextrines) et celle de fructose (isomérisation) **[56]**.

I. 5. Réticulation de l'amidon

I. 5.1. Effet de la réticulation

La réticulation consiste à créer des pontages inter- ou intramoléculaires dans le granule d'amidon (voir fig.16). On trouve sur le marché des phosphates et des adipates de diamidon sur base maïs cireux et fécule de manioc pour les amidons à cuire, et sur base maïs cireux et fécule de pomme de terre pour les amidons précuits ou prégélatinisés. Les réactions de réticulation (voir fig.17) et les conditions opératoires sont données dans le tableau I.

L'opération est réalisée par ajout des agents de réticulation à la suspension d'amidon maintenue à une température inférieure à la température de gélatinisation. L'évolution de la réaction est contrôlé par la mesure de la viscosité à la cuisson et lorsque l'opération est terminée, l'amidon est essoré et lavé pour éliminer les traces de réactif avant séchage.

Le taux d'agent réticulant, c'est-à-dire le nombre de pontages inter- ou intramoléculaire dans le granule d'amidon, est ajusté suivant la résistance qui doit être conférée à l'amidon : ce nombre varie environ de 1 pontage pour 3 000 unités glucose pour un amidon faiblement réticulé,

à 1 pontage pour 300 unités glucose pour un amidon fortement réticulé.

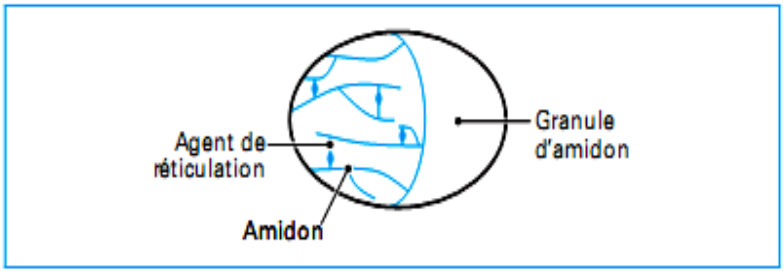


Figure 16 : *Représentation schématique de la réticulation*

La localisation et la distribution de ces pontages sont mal connues. Ces modifications intéresseraient essentiellement la fraction amylopectine sur la partie périphérique des granules.

Un faible niveau de réticulation induit des modifications importantes du comportement de l'amidon à la cuisson ; la mise en évidence analytique de ces pontages est difficile aussi le niveau de réticulation est souvent caractérisé par une méthode indirecte comme la mesure de viscosité lors d'une cuisson dans l'eau en milieu acide **[66, 67, 68]**.

Tableau I : conditions opératoires pour les procédés de réticulation.

	Matière sèche de la suspension d'amidon (%)	**Température (C^0)**	**pH de la réaction**	**Temps de réaction (h)**	**Taux de réactif (%)**
Oxychlorure de phosphore	**40**	**20 à 50**	**10 à 12**	**1 à 16**	**0,1 max**
Trimétaphosphate de sodium	**40**	**20 à 50**	**10 à 12**	**1 à 16**	**0,5 max**
Réactif adipate	**40**	**20 à 50**	**8 à 10**	**1 à 8**	**0,12 max (en adipique anhydride)**
Glutaraldéhyde	**40**	**20 à 50**	**5 à 8**	**1 à 4**	**0,15 max**

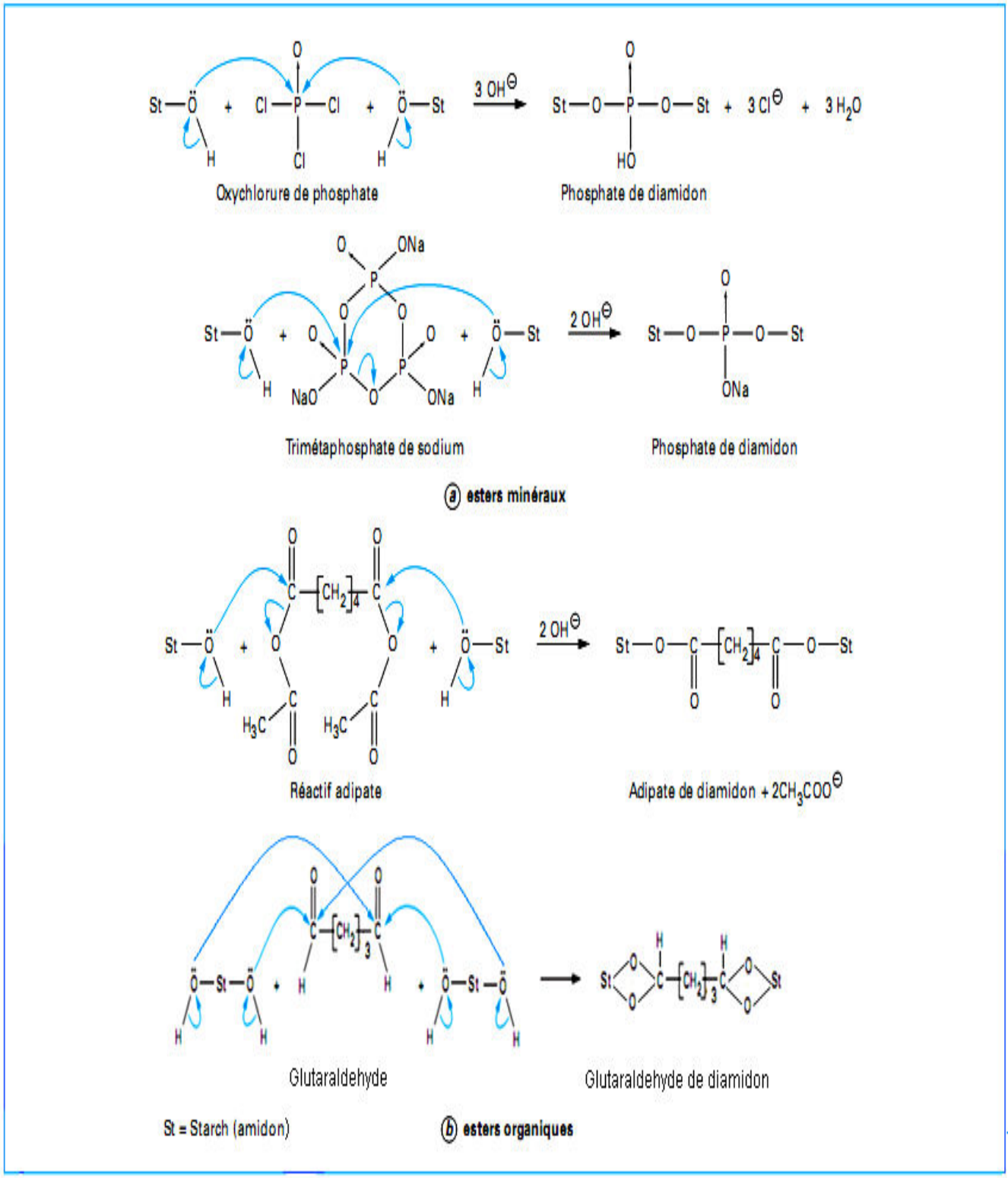


Figure 17 : *Réactions de réticulation* **[66]**

Les pontages chimiques apportent une intégrité suffisante pour maintenir le granule à l'état de granule gonflé. L'empois présente donc une structure de « microgel » composé de granules gonflés comme phase dispersée, la phase continue étant très réduite car la solubilisation du contenu granulaire est limitée.

Les différentes bases amylacées (voir fig.18) conduisent, après réticulation, à des empois de textures très semblables de microgel **[66, 67]**.

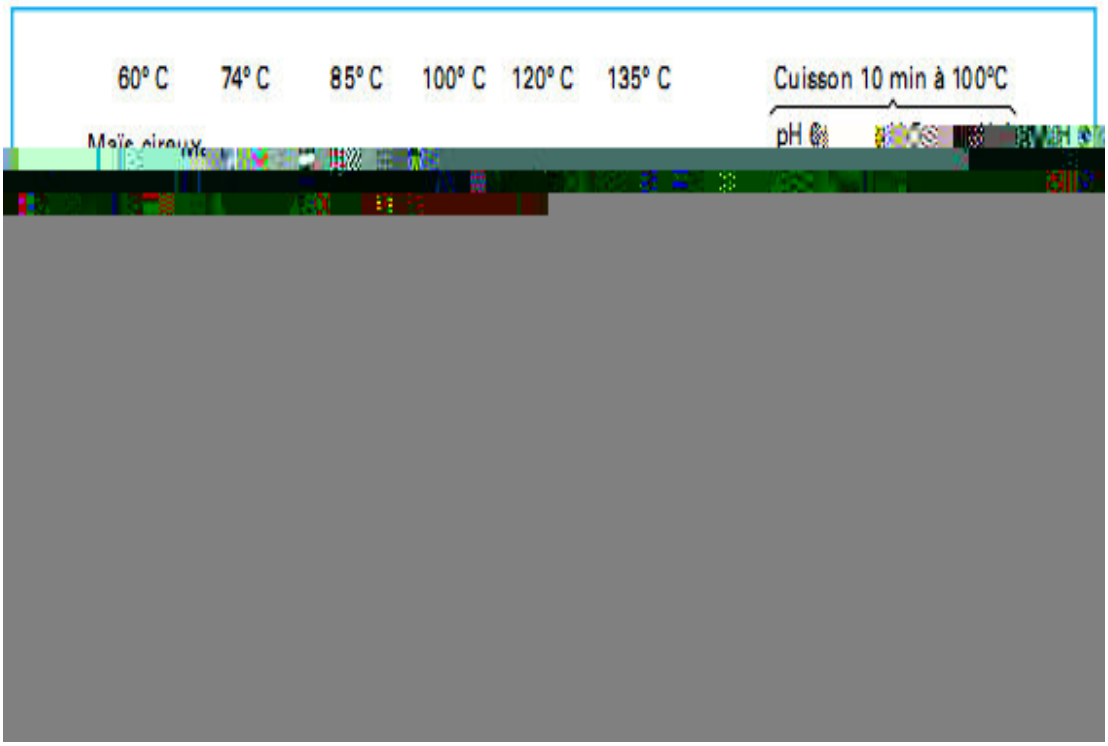


Figure 18 : *Représentation schématique de l'effet de la réticulation de l'amidon*

I. 6. Substitution des fonctions hydroxyles

Les substitutions sont réalisées au niveau des groupements hydroxyles libres par l'intermédiaire de liaisons :

- esters : pour les succinates (E1450), les acétates (E1420) d'amidons, les monophosphates (E1410) ;
- éthers : pour les amidons hydroxypropylés (E1440).

Si le degré de substitution (DS) maximal est de 3 (1 fonction alcool primaire et 2 fonctions alcool secondaire substituables par unité glucose), les amidons habituellement employés en alimentaire présentent des DS compris entre 0,01 et 0,2. Ces modifications permettent de limiter

la rétrogradation (stabilisation), de réduire la température de gélatinisation de l'amidon ou d'introduire de nouvelles propriétés (amidons OSA) **[68]**.

I. 6.1. Stabilisation

Le greffage de groupements (voir fig. 19) acétate ou hydroxypropyle (ou phosphate, peu usité) sur les molécules d'amidon augmente les phénomènes de répulsions interchaînes. Ceci a pour conséquence d'éviter les réassociations de ces molécules après cuisson, c'est-à-dire de minimiser ou supprimer tous les phénomènes liés à la rétrogradation :

- augmentation de viscosité et opacification au refroidissement ;
- gélification ;
- synérèse.

Les préparations à base d'amidons stabilisés gardent leur caractère visqueux et ne gélifient pas. Les groupements hydroxypropyles ont un effet identique aux groupements acétates ; comme le niveau de substitution légal autorisé pour l'hydroxypropyle est plus important, les effets sont plus marqués **[66]**.

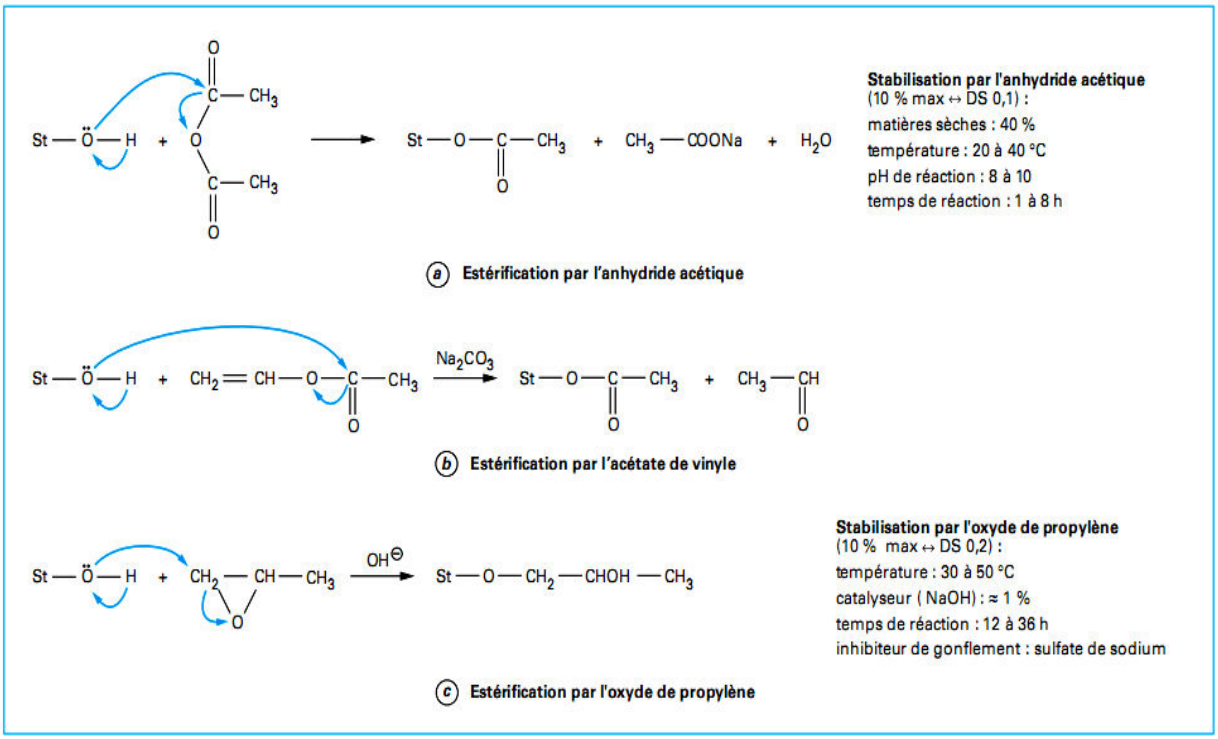


Figure 19 : *Formules et conditions de réactions pour les amidons stabilisés*

I.6.2. Amidons hydrophobes (octényl succinate amidon OSA)

Dans une émulsion, l'augmentation de la viscosité de la phase continue peut renforcer la stabilité de la phase dispersée. Mais l'ajout d'émulsifiant demeure indispensable, pour réaliser les inters phases eau/huile.

La substitution de l'amidon, molécule hydrophile, par des groupements octényl succiniques hydrophobes, conduit à la fabrication de molécules (OSA : octényl succinate amidon) présentant les deux fonctions opposées capables de développer des capacités émulsifiantes (voir fig. 20). À côté de sa fonction émulsifiante, l'amidon sera ensuite modifié dans le but d'ajuster sa viscosité au besoin (dextrinification, hydrolyse acide ou enzymatique, extrusion) tout en préservant une fonction stabilisante.

Leur pouvoir émulsifiant est comparable à celui d'autres hydrocolloïdes ou des protéines végétales. L'encapsulation des arômes ou des vitamines représente actuellement la principale application de ces amidons **[67]**.

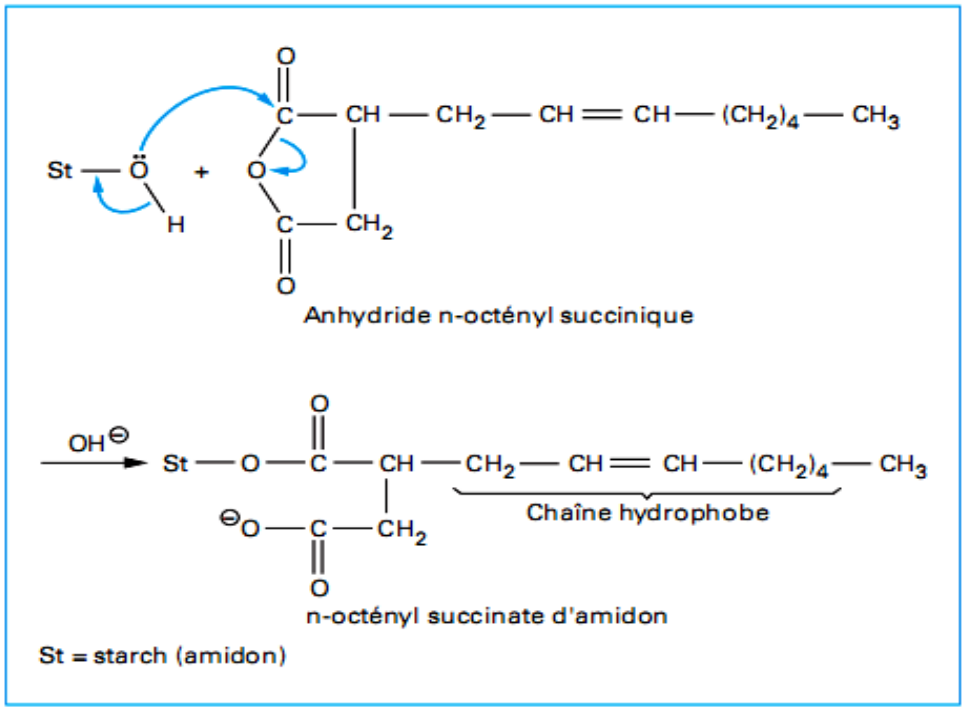


Figure 20 : *Formule réactionnelle pour la préparation d'un amidon OSA* **[66]**

I.7. Fluidification

Ces modifications visent à traiter l'amidon par voie chimique et/ ou physique afin de provoquer une hydrolyse plus ou moins importante des polymères. La viscosité à chaud des empois sera réduite selon l'intensité du traitement.

Ces traitements ont pour effet d'affaiblir la structure granulaire jusqu'à rendre les grains solubles dans l'eau froide pour les traitements les plus poussés.

Différentes méthodes industrielles de production permettent d'obtenir ces amidons fluidifiés :

- hydrolyse acide ou fluidification **[68]** ;
- oxydation ;
- autres méthodes : la dextrinification, une hydrolyse enzymatique ménagée.

Ces amidons fluidifiés se comportent comme des polymères très solubles donc susceptibles d'être utilisés à forte concentration sans induire des viscosités élevées. Ils trouvent leur utilisation comme agent de texture des gommes de confiserie, comme support d'atomisation ou comme agent nutritif dans les préparations liquides **[68]**.

I.8. Utilisation de l'amidon dans l'industrie

L'amidon est utilisé industriellement dans plusieurs applications et sous plusieurs formes. Il peut être utilisé à l'état naturel, sous forme de poudre, en film, cuit en milieu aqueux et chimiquement modifié ou non **[69]**.

Comme le montre les figures 14 et 15, l'amylose et l'amylopectine contiennent de nombreux groupements hydroxyle et aldéhydique, leur conférant un potentiel réactionnel important.

D'ailleurs, ce potentiel est largement exploité dans les industries puisqu'il existe un bon nombre de procédés industriels ayant pour but de modifier chimiquement la structure de l'amidon natif soit par oxydation, par réticulation, par estérification ou par hydrolyse.

I.8.1. Industrie pharmaceutique

L'amidon natif et modifié trouve son importance dans plusieurs applications pharmaceutiques. Beaucoup de comprimés médicaux ne contiennent qu'une très faible dose de principe actif. Afin de les rendre suffisamment gros pour être manipulés facilement. Le principe actif est adsorbé (ou mélangé) sur une quantité relativement importante d'un agent de remplissage qui est souvent l'amidon. Cet amidon joue également le rôle de liant, de désintégrant et de lubrifiant dans ces comprimés **[70]**.

Des composés dérivés d'amidon modifié sont aussi utilisés dans les traitements des ulcères gastriques (sulfate d'amylose) et comme agent anti-bactérien (complexe iode-amylose) **[71]**.

Grâce à sa biocompatibilité avec la peau, la poussière d'amidon est utilisée depuis plusieurs années comme anti-adhésif sur les gants chirurgicaux pour réduire la friction entre les mains et le latex **[72]**.

Plus récemment, l'amylose réticulé a été incorporé dans la composition de nouveaux comprimés oraux comme agent liant et comme excipient pour la libération contrôlée de médicaments **[73,74,75,76]**.

I.8.1.1. Amylose réticulé à l'aide de l'épichlorhydrine

L'épichlorhydrine a le pouvoir de réagir avec les groupements hydroxyle de l'amylose afin de créer des liaisons covalentes entre les molécules. Un réseau tridimensionnel de molécules est ainsi formé. La stabilité de la structure est assurée par des liaisons esters glycérols en produisant un diamidon glycérique. Cette réaction inhibe la gélatinisation du granule d'amidon et empêche la lixiviation de l'amylose **[77]**.

La réaction de l'amylose avec l'épichlorhydrine en milieu alcalin a été étudiée il y a plusieurs années **[78,79]**. Les auteurs de ces études ont proposé un processus réactionnel se déroulant en trois séquences schématisées à la figure 21.

La réaction se passe en milieu basique afin de faciliter la gélatinisation et les substitutions nucléophiles des groupes OH^-. À pH élevé, la structure de l'amylose subit des modifications physiques entraînant la perte d'ordre caractérisant la phase cristalline **[77]**. L'encombrement des groupements réactifs des molécules d'amylose se retrouve donc diminué, facilitant la pénétration de l'épichlorhydrine. Cette réticulation de l'amylose, une fois terminée, engendre un changement important au niveau de sa conformation en passant de la forme double hélice B à la forme simple hélice V **[77]**.

L'AR-épichlorhydrine a été introduit il y a quelques années comme excipient pour la fabrication de comprimés oraux. Les produits sont connus aujourd'hui sous les noms de Contramid® et Liamid® **[74,75,76,80]**.

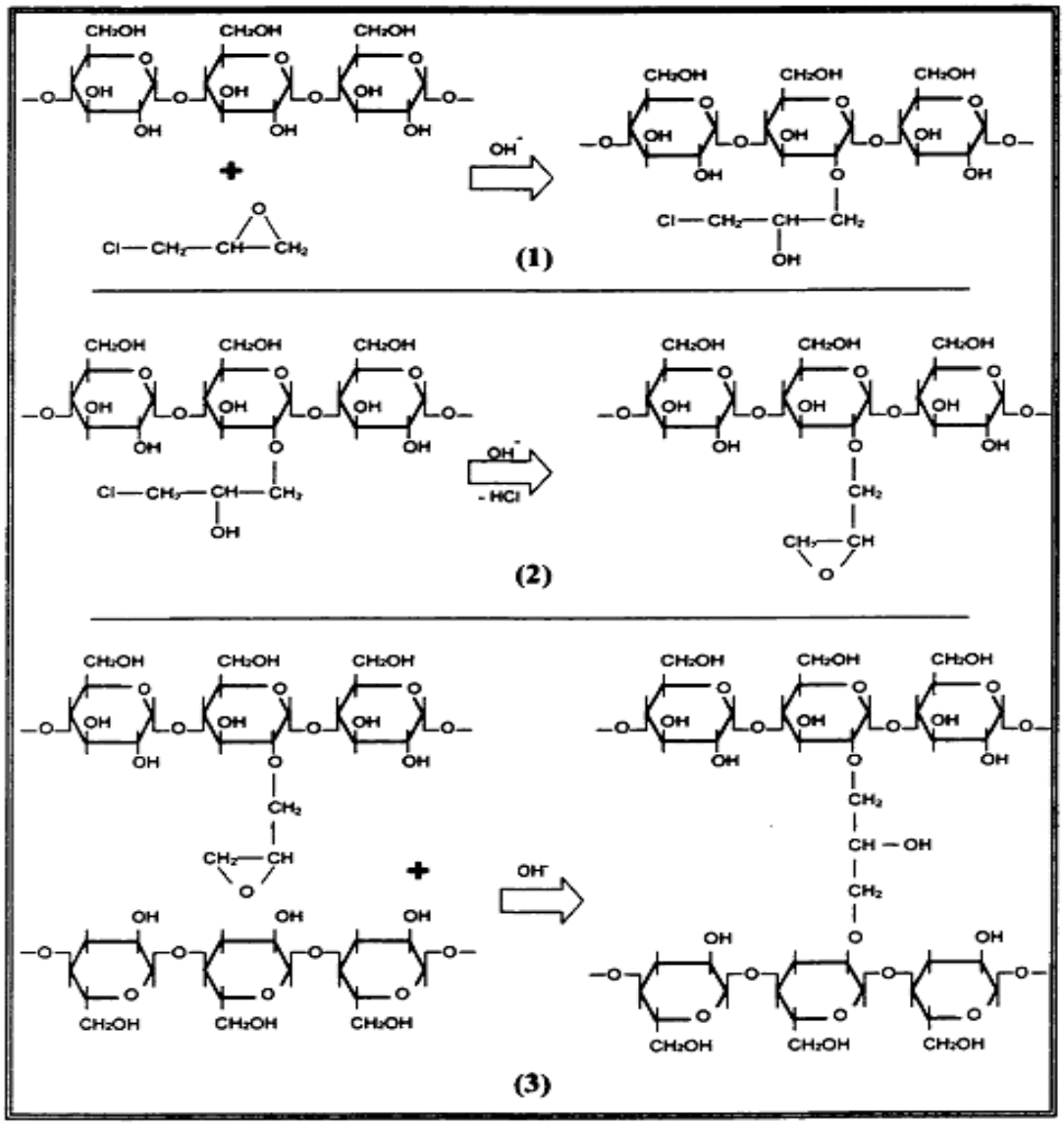


Figure 21 : *Schématisation des 3 étapes de la réaction entre l'amylose et I'épichlorhydrine* **[76]**.

I.8.1.2 Contramid® et Liamid®

Il a été démontré récemment que l'amylose réticulé possède d'intéressantes caractéristiques pour la libération contrôlée de médicaments administrés par comprimés oraux. L'AR à bas DR (entre 2 et 9) est utilisé comme un agent pour la libération lente de médicaments et est connu sous le nom commercial de Contramid®. Quant à l'amylose à hauts DR (>15.0), il est utilisé comme agent désintégrant et est connu sous le nom commercial de Liamid® **[76,80]**.

Les comprimés ayant servis aux études de libération contrôlée ont été fabriqués par compression directe en mélangeant le principe actif (théophylline) et une certaine quantité d'AR

(variant de 70 à 90% de la masse totale du comprimé). Les comprimés ainsi obtenus ont été placés en milieu aqueux maintenu à 37^0C **[75]**.

Les courbes de libération de la théophylline en fonction du temps ont permis de déterminer que pour des comprimés préparés avec l'amylose à bas DR, la libération du principe actif est semblable à une cinétique d'ordre 0. En comparaison, plusieurs comprimés administrés par voie orale et dont la formulation comprend des excipients conventionnels présentent une libération rapide du principe actif en fonction du temps (cinétique d'ordre n > 1). En faisant varier le DR de l'amylose vers des valeurs plus élevées, les auteurs de ces études ont observé que la libération du médicament s'effectue très rapidement et que l'AR agit alors comme un agent désintégrant **[76]**.

Quelques hypothèses ont été suggérées pour expliquer ces phénomènes. Dans le cas des systèmes conventionnels, l'eau pénètre à l'intérieur du comprimé et hydrate l'excipient qui gélifie. Ce gel crée alors une barrière qui contrôle la libération du médicament. Il semblerait que dans le cas de comprimés fabriqués à partir d'AR présentant un taux de réticulation modéré **[75,76]**. Le contrôle de la libération du médicament soit dû au remplacement des liens amylose-amylose par de nouveaux liens eau-amylose capable de freiner la pénétration de l'eau et la diffusion du principe actif incorporé à l'intérieur du comprimé **[81]**.

Pour les matrices d'amylose à DR élevés (>15), le phénomène est inverse. L'augmentation du taux de réticulation au delà de cette limite induit la déformation des hélices d'amylose.

Cette déformation empêche la réassociation des molécules et entraîne à la fois une augmentation de la vitesse de pénétration de l'eau dans les comprimes, le gonflement des particules et la libération du principe actif contenu dans le comprimé **[80,82]**.

Pour des comprimés cylindriques plongés en milieu aqueux, les auteurs ont observé que le gonflement de la matrice semble se faire de façon plus rapide axialement que radialement.

De plus, ils ont remarqué que le DR de l'amylose avait une influence significative sur la capacité de gonflement de la matrice. En effet, entre des DR de 6.0 à 11, on a observé que le gonflement croit à mesure que le DR augmente. L'explication avancée par les auteurs de cette étude est qu'une augmentation du DR diminue la possibilité pour les chaînes d'AR de former des structures stables de type B en milieu aqueux. Ces structures seraient responsables du

maintient et de l'élasticité du comprimé. Ce phénomène pourrait expliquer en partie la capacité de l'AR à contrôler la diffusion d'un principe actif vers le milieu extérieur.

La figure 22 schématise les étapes de ce processus de libération contrôlée tel qu'étudié par la technique d'analyse d'images **[83]**. Le comprimé de diltiazem HCl /AR (10/90 w/w) est placé dans un milieu aqueux contenant 0.05M KCl à 37^0C **[73]**. L'eau pénètre lentement dans le comprimé, provoquant la gélification de l'AR et le gonflement du comprimé (II). Pendant que l'eau continue de diffuser lentement dans le comprimé, le principe actif se dissout peu à peu dans la couche hydratée (III). Finalement, le principe actif diffuse vers le milieu extérieur (IV).

Les avantages de l'AR dans la préparation de comprimés oraux sont nombreux et importants. Le processus de synthèse de l'AR est simple et ne requiert pas de techniques particulières. Les comprimés sont fabriqués par compression directe et ne nécessite pas l'ajout d'agents liants puisque l'AR possède d'excellentes propriétés liantes. La fabrication d'AR et de comprimés à base de ce produit serait donc économique; ce produit constituerait aussi un produit peu coûteux si on le compare à d'autres excipients actuellement sur le marché.

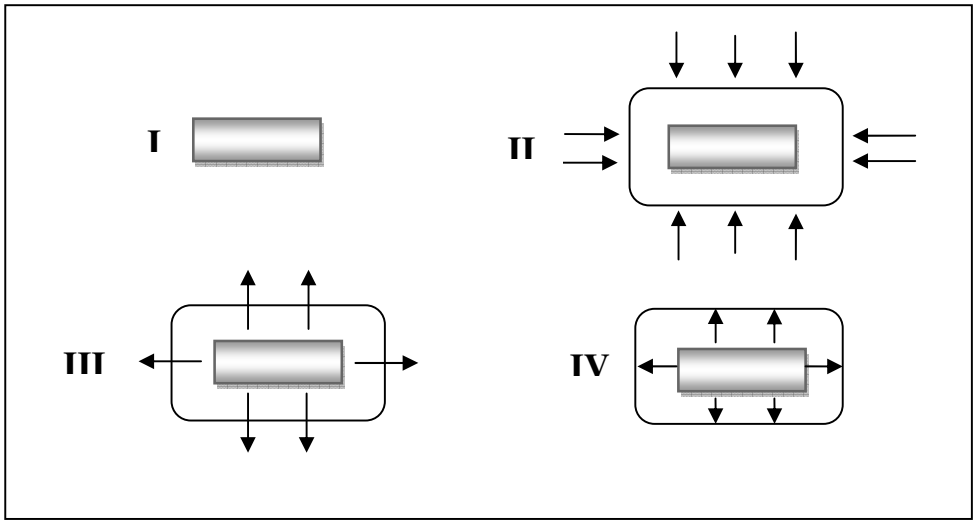


Figure 22 : *Étapes du processus de la libération contrôlée de médicaments pour un comprimé à base de Contramid® **[83].***

Les systèmes à base d'AR peuvent contenir une charge médicamenteuse élevée comparativement aux systèmes conventionnels. Des études ont démontré que ces systèmes peuvent supporter, dans le cas de certains composés et pour certains DR, une concentration

médicamenteuse allant de 30% à 60% et ce, sans modifier significativement le temps de libération **[74]**.

I.8.2. Industrie alimentaire

L'amidon est un produit comestible. Son utilisation dans les nombreux produits alimentaires draine une part importante de la production mondiale d'amidon **[69,71]**.

L'amidon est très utilisé comme épaississant alimentaire tant au plan domestique qu'industriel. En effet, son pouvoir de gélification entraîne une augmentation de la viscosité du milieu.

L'amidon est largement utilisé comme additif ou agent de remplissage à fermentation lente dans certains types de nourriture tels la nourriture pour bébés, la nourriture pour animaux, la nourriture dite « faible en gras », les aliments instantanés et dans certaines boissons.

Les propriétés liantes de l'amidon peuvent aussi être mises à profit dans certaines nourritures en granules (par exemple : nourriture pour animaux, céréales, craquelins etc.) **[72]**.

I.8.3. Industrie des pâtes et papier

L'amidon modifié est utilisé sous forme gélatinisée ou cuite pour atteindre les performances voulues dans l'industrie des pâtes et papiers. Les familles d'amidons modifiés qui sont utilisées sont les suivantes: dérivés d'amidon estérifiés; dérivés d'amidon acétatifiés, amidons cationiques et amidons oxydés **[69,71]**. Ces amidons sont utilisés dans plusieurs étapes du processus de fabrication de la feuille de papier. La plus grande partie c'est cependant après la formation et le séchage de la feuille.

I.8.4. Industrie des textiles

L'amidon oxydé, obtenu après trempage dans une solution d'hypochlorite de sodium, est utilisé dans l'industrie textile pour le renforcement des fibres. L'amidon oxydé se disperse en milieu aqueux plutôt que de gonfler et pénètre mieux entre les fibres que ne le fait l'amidon natif. Étant transparent, il permet de donner aux textiles un aspect plus blanc. De plus, l'amidon oxydé ne rétrograde pas.

Certains amidons modifiés sont utilisés à l'étape de la finition pour lier entre elles les fibres textiles ensemble et donner une surface lisse, surtout pour les tissus qui doivent être imprimés **[69,71]**.

I.8.5. Industrie des adhésifs

À petite échelle, des colles simples présentant des propriétés diverses peuvent être fabriquées par gélatinisation de l'amidon en y mélangeant différents additifs allant de la soude caustique (qui sera neutralisée par la suite) au borax **[71]**. Une gamme beaucoup plus importante d'adhésifs à base d'amidon modifié est fabriquée industriellement, depuis les gommes mouillables (ex. pour les enveloppes) et celles résistantes à l'eau, jusqu'aux colles à bois. Par exemple, les dextrines utilisées dans les synthèses d'adhésifs sont obtenues par hydrolyse acide de l'amidon cuit à sec avec l'acide chlorhydrique. Les cuissons courtes donnent des dextrines "blanches" et les cuissons plus longues des dextrines "jaunes" **[69,72]**.

II.*Conception des comprimés*

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose du principe actif et des excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisées. Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à libération modifiée, dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique conventionnelle destinée à la même voie d'administration.

II.1. Définition des comprimés

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs Principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale

Caractères

Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre circulaire solide dont les extrémités sont plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés. Ils offrent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'éffriter ni se briser **[34, 35]**.

Les avantages de la forme « comprimés »

- Le dosage par unité de prise est précis ;
- Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation

- L'administration de substances peu ou pas solubles dans l'eau est ainsi rendue possible ;
- L'administration d'une grande quantité de principes actifs est réalisée dans un volume très restreint ;
- L'emploi est facile ;
- La fabrication industrielle peut se faire à une très grande échelle d'où un prix de revient peu élevé
- Ils peuvent être enrobés pour masquer une saveur désagréable

Les inconvénients de la forme « comprimés »

- Ils peuvent parfois être irritants pour muqueuse du tractus gastro intestinal
- Les liquides ne peuvent être mis sous forme de comprimés sauf s'ils sont en très faible quantité
- La mise au point est quelquefois très délicate **[33, 34,84].**

II.2. Fabrication des comprimés

Les grains de poudre qui constituent le principe actif, généralement en faible quantité, se prêtent rarement à la compression directe. Certaines de leurs propriétés physiques doivent être modifiées par l'addition d'adjuvants et l'opération de granulation **[85, 86].**

II.3. Adjuvants:

Ce sont des poudres minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, judicieusement choisies en fonction des qualités et des défauts de la poudre à comprimer. Il existe une grande variété de substances adjuvantes **[87].**

- **Diluants**:

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires: solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité acidité ou alcalinité, Ils peuvent être extrêmement divers: amidons, lactose, sels minéraux **[35, 85].**

- **Agglutinants ou liants**.

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la

pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec; soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses: gommes arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons (très utilisés sous forme d'empois mais aussi à l'état sec), PEG 4 000 et 6 000 en solution alcoolique et surtout en poudre pour la granulation sèche, polyvidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol **[34, 85].**

- **Lubrifiants**.

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant),
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir antiadhérent).
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti-friction) **[33, 85].**

À ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants: ils donnent un bel aspect, brillant ct non poussiéreux, aux comprimés. Les différents lubrifiants utilisés possèdent ces propriétés à des degrés divers. En général le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : 0,5 à 2 % du grain habituellement. Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression. Presque tous les lubrifiants sont hydrofuges. En excès ils réduisent la cohésion des comprimés.

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissants) on peut citer: le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique, ...

Comme lubrifiants de compression (antiadhérents et anti-frictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, des huiles (risque de taches dans les comprimés), etc.

Comme lubrifiants solubles, on emploie les PEG de haut poids moléculaire. Le benzoate de sodium, etc **[35].**

- **Délitant ou désagrégeant**,

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce Sont:

Soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau et vice versa). Exemple : les produits cités comme diluants ;

Soit des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain juste avant la compression (proportion de 2 à 5 %). Ex : amidons en poudre, carboxyméthycellulose, poudre de silice, poudre de cellulose… ;

Soit des mélanges effervescents, dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. Il s'agit surtout du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide (hydrogénocarbonate / acide citrique) **[34].**

- **Mouillants**.

Pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des surfactifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif **[85].**

- **Substances tampons**.

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations de PH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Ex : sels de Ca (carbonate, citrate, phosphate, gluconate). Citrate de sodium, acide aminés (glycine) **[87].**

- **Colorants**.

Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents. Le colorant est introduit dans le mélange de poudre soit à l'état sec, soit en solution aqueuse ou alcoolique, ce sont par exemple le Jaune orange S, le Rouge cochenille, le Bleu patenté, …. Sa répartition régulière est un problème délicat **[88].**

- **Aromatisants**.

Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer,

l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire **[86].**

- **Absorbants et adsorbants**

Pour retenir certains principes actifs volatils. Le choix des adjuvants est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents adjuvants n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des incompatibilités possibles, du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler, à croquer, …) et aussi de la méthode de dosage du principe actif (l'excipient ne doit pas trop gêner ce dosage) **[34, 35].**

II.4. La granulation:

Elle a pour but de transformer une poudre, difficilement utilisable en l'état, en agglomérant des particules solides, appelés granulés ou grains de taille variable selon leur utilisation ultérieure.

Cette opération permet, en effet la préparation de :

- Granulés pour suspensions extemporanées.
- Granulés destinés à la fabrication de comprimés. Dans ce dernier cas, la modification de la texture du mélange présente les caractères suivants :

    1. Une densité plus élevée ;
    2. Un meilleur écoulement ;
    3. Une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution) ;
    4. Une compression facile (obtention de comprimés de poids uniforme et de résistance mécanique correcte) **[35, 89].**

La granulation peut s'effectuer selon différents procédés

- La granulation par voie humide
- La granulation par voie sèche **[34]**

II.5. Compression

La compression à d'abord été faite sur des machines alternatives puis presque exclusivement sur des machines rotatives **[90].**

- **La machine alternative**

Les pièces les plus importantes de ces appareils sont les suivantes (voir fig. 23) :

- La matrice percée d'un trou cylindrique vertical. C'est la partie fixe.
- Deux poinçons mobiles : le poinçon inférieur et le poinçon supérieur dont l'amplitude des déplacements verticaux est parfaitement réglée par un système de disques et de vis. La position du poinçon inférieur règle le volume de la matrice donc le poids du comprimé, celle du poinçon supérieur donne une certaine dureté au comprimé, correspondant à sa course.
- La trémie et le sabot : qui assurent l'alimentation en grain.

Différentes phases de la compression sur machine alternative :

- Alimentation en grain par simple écoulement.
- Elimination de l'excès de grain par arasage au moyen du sabot.
- Compression par abaissement du poinçon supérieur.
- Ejection du comprimé par remontée du poinçon inférieur **[32, 90, 91].**

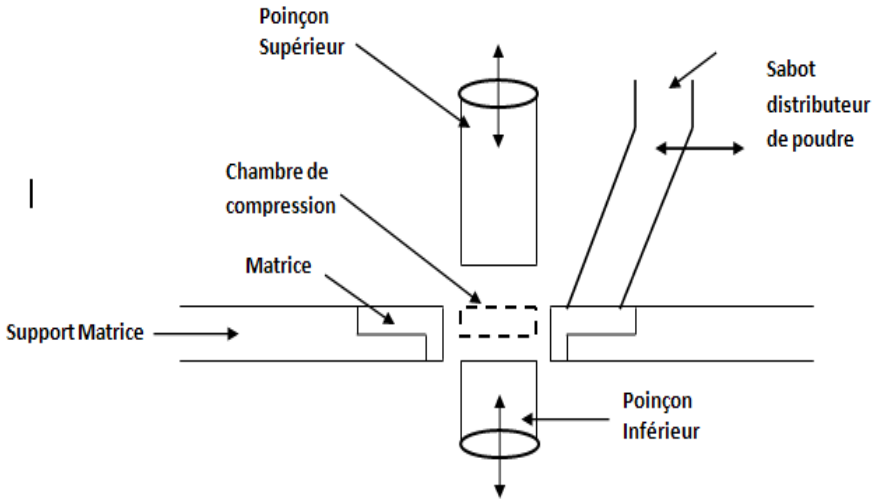


Figure 23: *Eléments essentiels d'une machine à comprimer alternative* **[33].**

❖ **La machine rotative**

Dans ces machines le système de distribution des grains (le sabot) est fixe. L'ensemble matrice et poinçons se déplace horizontalement. Un plateau circulaire horizontal tournant au tour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre (voir fig. 24).

Le rendement pour une machine alternative est de l'ordre de 6000 comprimés par heure ; il dépasse 100000 dans le cas d'une machine rotative **[34, 91, 92].**

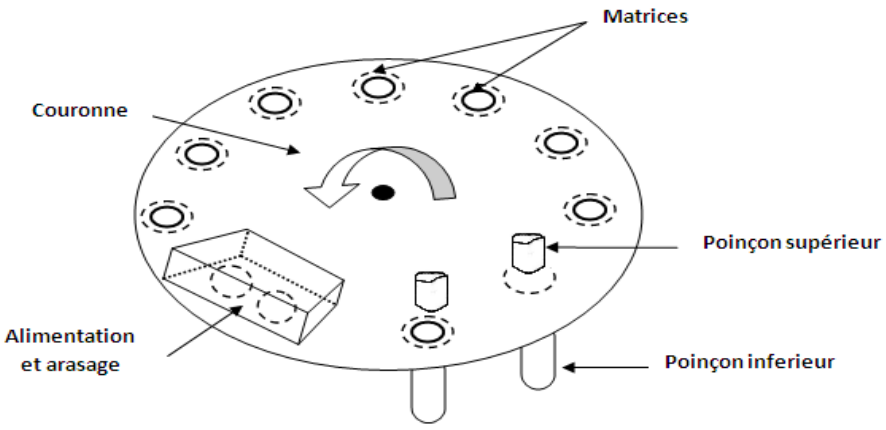


Figure 24 : *Machine à comprimer rotative* **[34].**

II.6. Essais des comprimés

Il se fait sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le produit fini.

II. 6.1. Contrôle sur les matières premières

- Contrôle d'identité et de pureté des principes actifs et des adjuvants.
- Vérification des propriétés physiques et mécaniques, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres **[34].**

II.6.2. Contrôle au cours de fabrication

- **Sur le grain**
  - Vérification de l'homogénéité par dosage du principe actif sur une prise d'essai.
  - Dosage de l'humidité résiduelle (4 à 6 %).
  - Contrôle de la fluidité du grain **[33].**
- **Sur le comprimé**

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas au cours de son fonctionnement, on fait des prélèvements périodiques de comprimés (tous les quarts d'heure) sur lesquels on vérifie la dureté et le poids **[87].**

La dureté est déterminée par un appareil spécial (duromètre) qui exerce une pression sur le comprimé jusqu'à sa cassure. Si la dureté varie, il faut faire un réglage du poinçon supérieur (voir fig. 25).

On détermine le poids moyen de 10 comprimés. Celui-ci doit être compris dans les limites spécifiées **[93,94].**

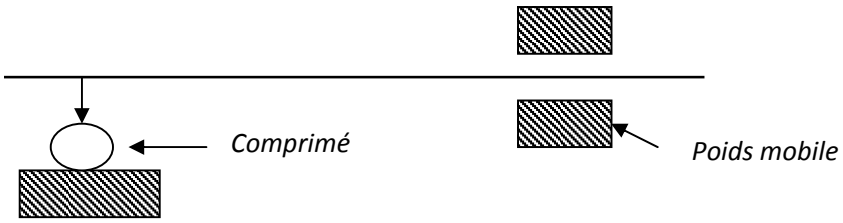


Figure 25 : *Principe de l'essai de dureté* **[33].**

Dans l'industrie, on établit des « cartes de contrôles » (voir fig. 26) portant généralement : en abscisses, le temps de prélèvement et en ordonnées, le poids moyen des échantillons. Si celui-ci se situe au- delà des limites permises, on arrête la machine et on jette la production du quart d'heure précédent. Cela limite dans le temps la déperdition **[33].**

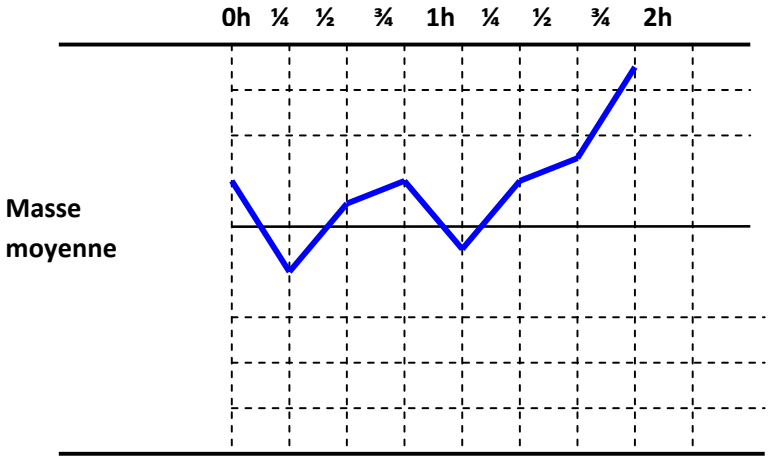


Figure 26 : *Exemple de carte de contrôle d'une machine à comprimer* **[34].**

II.6.3. Contrôle sur les comprimés terminés

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de Contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés. En général ces essais sont faits avant le conditionnement des Comprimés.

- **Uniformité de masse** : Cet essai n'est exigé que pour les Comprimés non enrobés ct, sauf exception autorisée, pour les comprimés pelliculés.
- **uniformité de teneur**.
- **Temps de désagrégation ou de délitement.**

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Il existe différents types d'appareils pour cet essai. Celui de la pharmacopée Européenne correspond au schéma de la figure 27. Pour l'essai on place un comprimé puis un disque dans chaque tube. Au bout de 15 min, il ne doit rester aucun résidu sur les grilles. S'il reste une masse molle, on vérifie que celle-ci ne comporte pas de noyau dur. Si les Comprimés ne satisfont pas à l'essai en raison de l'adhérence aux disques, on recommence en omettant de mettre les disques. La limite de 15 min a été introduite à la pharmacopée pour éviter les abus mais il est évident qu'elle est à étudier pour chaque principe actif en fonction de sa biodisponibilité et de la vitesse d'action désirée. Cet essai ne s'applique pas aux comprimés destinés à être croqués.

Pour les comprimés (et les capsules) de grandes dimensions, la pharmacopée décrit un appareil semblable au précédent mais ne comportant que 3 tubes de 33 mm de diamètre **[87].**

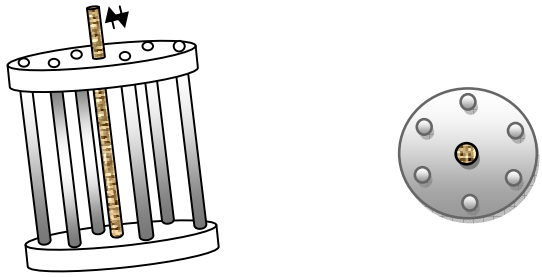


Figure 27 : *Essai de désagrégation des comprimés. Appareil de la Pharmacopée.*

- **Vitesse de dissolution**.

Pour l'essai de vitesse de dissolution des comprimés, La Pharmacopée propose trois procédés: l'appareil à palettes, l'appareil à panier et la méthode de cellule à flux continu. Pour une nouvelle fabrication, un simple essai de délitement ne suffit pas. Il faut aussi déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs. La désagrégation est une condition générale nécessaire mais non suffisante pour la libération du principe actif qui ne peut être absorbé qu'une fois dissous. C'est au cours de la période de recherche et développement que l'on voit si l'essai de dissolution est nécessaire en routine ou si l'essai de désagrégation suffit. Si l'essai de dissolution est adopté, l'essai de désagrégation n'est pas nécessaire **[87].**

- **Contrôle macroscopique**.

Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface de comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage).

- **Dimensions**.

On vérifie l'épaisseur et le diamètre du comprimé à l'aide d'un pied à coulisse, éventuellement aussi l'épaisseur au centre et sur les bords et le rayon de courbure qui est important pour l'enrobage ultérieur et le conditionnement.

- **Dureté ou résistance à la rupture**.

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée à un newton près. Pour cet essai, il faut noter la position du comprimé par rapport à la direction de l'application de la force selon la forme, la barre de cassure et la gravure, le cas échéant **[95, 96].**

- **Sécabilité**.

Cet essai doit être réalisé sur les comprimés comportant un ou deux barres de cassure. Il faut vérifier sur un certain nombre de comprimés que les fractions sont de masses à peu près égales.

- **Friabilité**,

Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé.

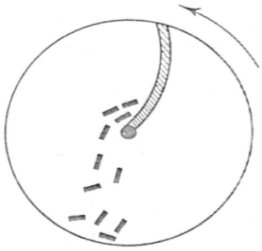


Figure 28 : *Principe de l'essai de friabilité des comprimés.*

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. La pharmacopée décrit l'appareil à utiliser pour cet essai (voir fig. 28) et les conditions opératoires à observer. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

- **Dosages et réactions d'identités.**

Essais de conservation. Les différents essais précédents sont recommencés après conservation des comprimés dans différentes conditions de température, humidité, éclairage, etc. L'étanchéité du conditionnement doit être vérifiée par un moyen approprié **[34, 87].**

II.7. Enrobage des comprimés :

Il est quelques fois nécessaire d'enrober des comprimés pour les protéger ou comme l'indiquent les définitions, modifier le lieu ou la vitesse de libération du principe actif (comprimés à revêtement gastro-résistant, dit enrobage entérique ou comprimés à libération modifiée). L'enrobage le plus classique est la dragéification au sucre, technique dérivée de la confiserie. On obtient des comprimés dragéifiés ou dragées.

La dragéification est réalisée dans des turbines à dragéifier ou l'on applique les différentes couches de l'enrobage constitué de solutions à forte teneur en sucre ou de suspensions colorées et sucrées que l'on assèche par addition d'une poudre et d'air chaud.

Il est possible aussi de faire un enrobage à sec par compression d'un volume de poudre autour d'un noyau déjà comprimé. On obtient un comprimé improprement dénommé à double noyau.

Enfin, il est aussi possible de placer à la surface du comprimé un film de protection ; le comprimé est alors dit pelliculé. Cette pellicule peut avoir un effet protecteur ou permettre de modifier le lieu et la vitesse de libération du principe actif **[33, 34, 53].**

III. Conclusion

Dans le cadre des formes orales solides, diverses technologies ont été mises au point dans ce but : comprimés multicouches, comprimés press-coatés, microparticules enrobées sur support inerte ou actif. Il s'avère que dans tous les cas, le rôle des excipients à utiliser est primordial afin d'obtenir la cinétique de libération du principe actif souhaitée.

L'amidon en tant que polymère naturel biodégradable, et aussi grâce à son abondance est un excellent matériau pour l'élaboration des systèmes à libération contrôlée. Des formes à libération contrôlée à base d'amidon peuvent être obtenues par incorporation du principe actif dans une dispersion aqueuse d'amidon.

PARTIE II

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I

Modification et caractérisations de l'amidon de maïs

I. Introduction

Le présent travail étudie la modification chimique de l'amidon de maïs et sa caractérisation. Les objectifs de cette étude étaient de développer plusieurs méthodes de réticulation, de calculer le pourcentage d'acétylation (% acétyle), le degré de substitution de l'adipate de diamidon (ADA) et de l'amidon acétylé, le pouvoir de gonflement de l'amidon de maïs natif, l'amidon prégélatinisé et de l'amidon ADA et d'étudier la structure des amidons modifiés et leurs propriétés physico-chimiques.

II. Préparation de l'amidon réticulé

II.1. Matériels et méthodes

- **Produits utilisés**

Amidon de Maïs et amidon prégélatinisé [Wacker Specialities- Germany]. Acide adipique, anhydride acétique (Aldrich) et le glutaraldéhyde (Biochem). Les autres produits chimiques utilisés dans l'étude étaient tous de qualité analytique.

- **Préparation du système réticulant**

0.6g du mélange de l'acide adipique et d'anhydride acétique est préparés dans une proportion massique de 5/30.

Soit 0.6 * 5/30= 0.1g d'acide adipique et 0.6 – 0.1 = 0.5g d'anhydride acétique (ρ = 1.08g/cm^3 = m/V => V = m / ρ =0.5/1.08 = 0.46ml).

- **Préparation des solutions**

o **Préparation de la solution de soude NaOH à 3%**

Une masse de 3 g de la soude est complétée à l'eau distillée jusqu'à 100ml.

o **Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 1M :**

Un volume de 8,28 ml de HCl 37% est complété à l'eau distillée jusqu'à 1000ml.

o **Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 0.5M**

Un volume de 4.17 ml de HCl 37% est complété à l'eau distillée jusqu'à 1000ml

o **Préparation de la solution de KOH à 0.5M**

Une masse de 5.605 g de KOH est complétée à l'eau distillée jusqu'à 200ml

II.2. Réticulation de l'amidon natif par le mélange acide adipique/anhydride acétique

La méthodologie générale pour les réactions du mélange de l'acide adipique et l'anhydride acétique avec l'amidon de maïs est donnée ci-dessous.

Une suspension d'amidon a été préparée en ajoutant 6 g de l'amidon de maïs (base sèche) à 13 ml d'eau distillée à température ambiante dans un ballon de 250ml. Le pH est maintenu entre 9,0 et 9,5 en utilisant une solution aqueuse de NaOH 3 %. On effectue un chauffage à 35 ° C, puis 0.6 g d'anhydride mixte a été ajouté goutte à goutte à la suspension. La suspension a été maintenue à 35 ° C pendant 2 h puis on ajuste le pH à 6,5 en utilisant du HCl dilué (1 N).

La suspension d'amidon obtenu est filtrée sous vide sur papier filtre (Whatman 110 mm) et lavé deux fois avec de l'eau distillée (15 ml x 2) et une fois avec 20 ml d'éthanol. Ensuite, l'amidon récupéré a été séché dans l'étuve réglée à une température de 45°C pendant 24 h.

L'amidon séché a été broyé dans un mortier en douceur pour passer à travers un tamis standard de maille 100 µm **[97].**

II.3. Réticulation de l'amidon natif par le glutaraldéhyde

Une solution d'amidon a été préparée en ajoutant 4 g de l'amidon de maïs à 20 ml d'eau distillée dans un ballon de 250ml sous agitation continue. La température a été augmentée progressivement à 35 ° C au cours d'une période d'environ 30min. On ajuste le pH jusqu'à une valeur inférieure à 5 en utilisant une solution d'acide chlorhydrique HCl à 1N. La température a été augmentée de nouveau jusqu'à 50°C, puis 1.08ml de glutaraldéhyde a été ajouté goutte à goutte à la suspension. Le chauffage est maintenu à 50°C tout en agitant pendant 2h pour la réticulation.

La réaction est ensuite arrêtée par addition de 5ml d'éthanol. La suspension d'amidon obtenu est filtrée sous vide sur papier filtre (Whatman 110 mm). Ensuite, l'amidon récupéré a été séché dans l'étuve toujours réglée à une température de 45°C pendant 24 h.

L'amidon séché a été broyé dans un mortier en douceur pour passer à travers un tamis standard de maille 100 µm **[98].**

II.4. Acétylation de l'amidon

La méthode décrite par Philips et al. **[99]** a été utilisée pour préparer l'amidon acétylé. Pour cela (10 g) d'amidon ont été dispersés dans l'eau distillée (22.5 ml) et agités pendant 1 h à 25 ° C. Une solution de NaOH (3%) a été utilisée pour ajuster le pH de la suspension à une valeur de 8,0. L'anhydride acétique (0.6 g) a été ajouté goutte à goutte à la suspension agitée, tout en maintenant le pH dans l'intervalle de 8,0 à 8,4 à l'aide d'une solution de NaOH 3%. La réaction a été poursuivie pendant 10 min, après la fin de l'addition d'anhydride acétique. Le pH de la suspension a ensuite été ajusté à une valeur de 4,5 avec HCl 0,5 N.

Après précipitation et filtration, le produit a été lavé de l'acide, deux fois avec de l'eau distillée et une fois avec de l'éthanol à 95%, puis séché dans l'étuve à 40 °C **[100]**.

III.Caractérisation des différents amidons

III.1. Analyse par microscopie optique

Nous avons préparé des suspensions de 0,1g de chaque échantillon (l'amidon de maïs natif, l'amidon réticulé par l'acide adipique, l'amidon réticulé par le glutaraldehyde, l'amidon acétylé et l'amidon prégélatinisé) dans 10 ml d'eau distillée, la suspension est bien agitée et ensuite a été déposée sur une lame de verre, recouverte par une lamelle puis observée sous microscope optique (Motic 2000) avec un agrandissement de x 200.

III.2. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

Les spectres IR ont été enregistrés à partir des pastilles de KBr contenant les différents amidons à l'aide d'un spectrophotomètre (IRTF) (Bruker, Allemagne).

III.3. Analyse par diffraction des rayons X

L'analyse par diffraction des rayons X a été réalisée avec un diffractomètre (D8, Bruker, Karlsruhe, Allemagne) fonctionnant à 30 kV et 40 mA avec Cu a rayonnement de 0,154 nm (filtre nickel). Les échantillons ont été numérisés à partir de la gamme 2θ 0 à 50 °.

III.4. Mesure du pouvoir de gonflement

Le pouvoir de gonflement a été déterminé selon la méthode de Leach, McCowen, et Schoch (1959) **[101]**.

Les échantillons d'amidon (0,025 g) ont été pesés avec précision, mis dans des tubes à essai clairs séchés et pesés de masse (M1). L'eau distillée (5 ml) a été ajoutée et bien mélangée avec un vortex (HeidoLph) pendant 30 s.

En raison des différentes propriétés de gonflement de l'amidon de maïs natif, l'amidon prégélatinisé et de l'amidon ADA, les boues ainsi obtenues ont été ensuite chauffées dans un bain d'eau à une température sélectionnée; entre 62 à 74 °C pour l'amidon de maïs natif et de 64 à 92 °C pour l'amidon ADA et l'amidon prégélatinisé. La suspension est ensuite refroidie rapidement à la température ambiante et centrifugée à 50 rpm pendant 15 min (ZENTAFUGEN Hettich) et les sédiments ont été récupérés. Le poids du tube contenant le précipité (après décantation du surnageant) a été obtenu (M2).

Le gonflement de l'amidon a ensuite été calculé selon : M2-M1/ poids de l'amidon (la matière de base sèche) **[97].**

III.5. Pourcentage d'acétylation et degré de substitution

Le pourcentage d'acétylation (% acétyle) et le degré de substitution (DS) ont été déterminés par titrimétrie suivant la méthode de Wurzburg (1978) **[102]**.

(1,0g) d'amidon acétylé a été placé dans un flacon de 250 ml et ajouté à 50 ml d'éthanol (75% dans l'eau distillée). Le mélange a été agité, chauffé à 50 °C pendant 30 min. Après, le mélange a été refroidi puis on lui a ajouté 40 ml de KOH 0,5 M. La solution a été titrée avec HCl 0,5 M en utilisant la phénolphtaléine comme indicateur.

La procédure est répétée pour l'amidon ADA et l'amidon non modifié qui servira de test à blanc.

Acétyle% = [($V_{Blanc} - V_{échantillon}$)* Molarité de HCl * 0.043 * 100]/ poids de l'échantillon (eq. 1)

V_{Blanc}, $V_{échantillon}$ sont les volumes de titrage en ml, poids de l'échantillon en gramme. DS est défini comme le nombre moyen de sites par unité de glucose qui possède un groupe substituant **[103]**.

DS = (162 * Acétyle%)/ [4300 – (42 * Acétyle %)] (eq. 2)

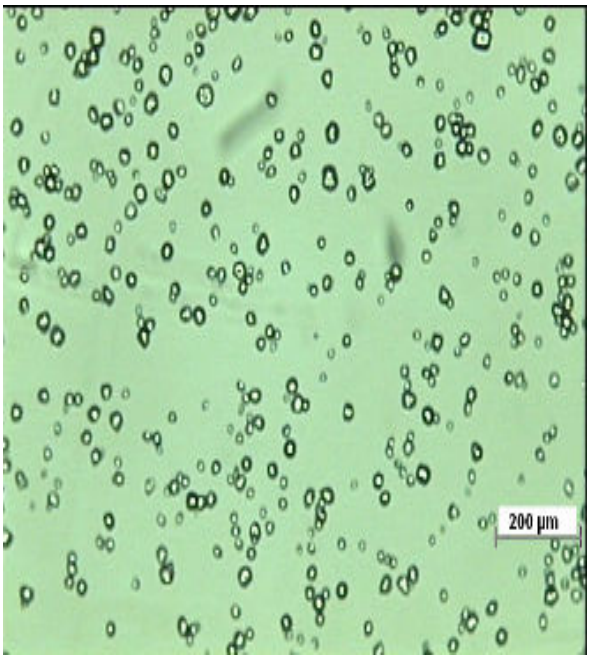
IV. Résultats et Discussion

- **La morphologie des granulés**

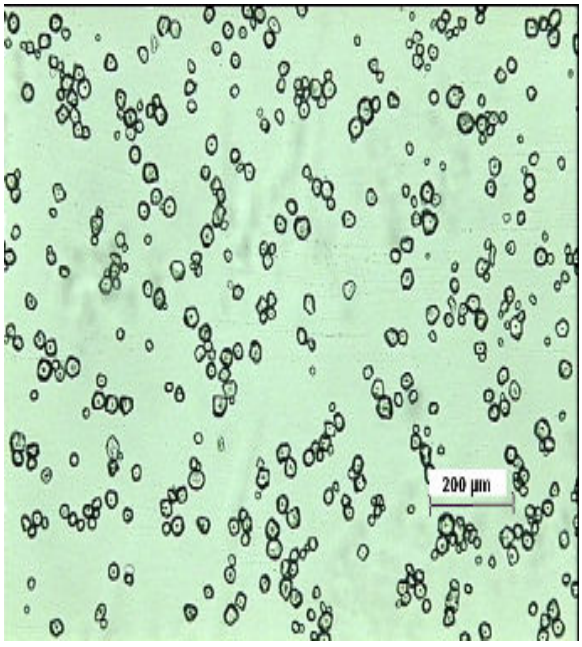
La microscopie optique est l'une des observations les plus efficaces pour les granulés d'amidon natif et modifié. La micrographie de granules d'amidon natif et des amidons modifiés est présentée sur la Figure 29 (a, b, c, d, e).

Les granules de l'amidon de maïs natif et de l'amidon prégélatinisé (Fig. 29a et 29e) apparaissent comme des sphères et des polygones cristallins déformés, des couches concentriques autour du hile sont visibles après hydratation(Le hile, centre initial de croissance du grain d'amidon, est une région moins organisée pouvant contenir une partie des constituants non glucidiques). Les particules de l'amidon de maïs natif sont plus fines que celles de l'amidon prégélatinisé.

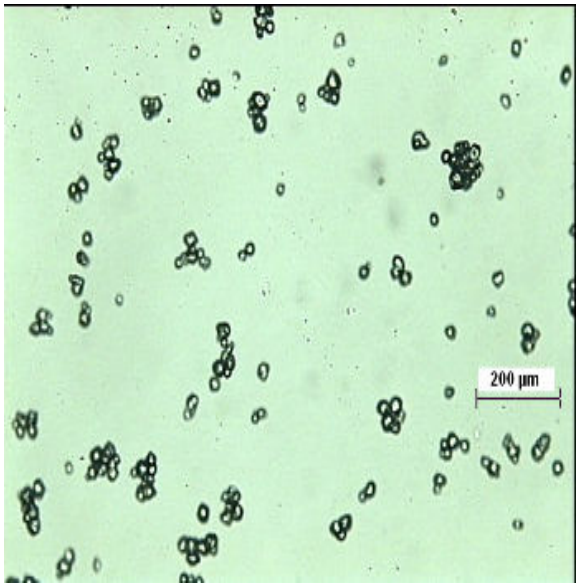
La morphologie des grains de l'amidon réticulé par la réaction d'acétylation (Fig. 29d) présente une certaine similitude avec celle de l'amidon réticulé par l'acide adipique (Fig. 29b). Les particules sont plus rapprochées dans les deux cas par rapport à l'amidon natif ; mais sans pour cela s'agglomérer. Par contre pour les granules de l'amidon réticulé par le glutaraldéhyde (Fig. 29c) ceux ci apparaissent sous forme d'agrégats.



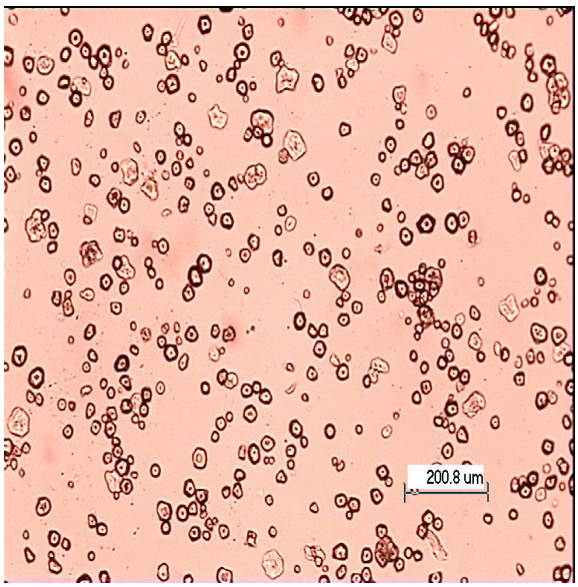
(a)



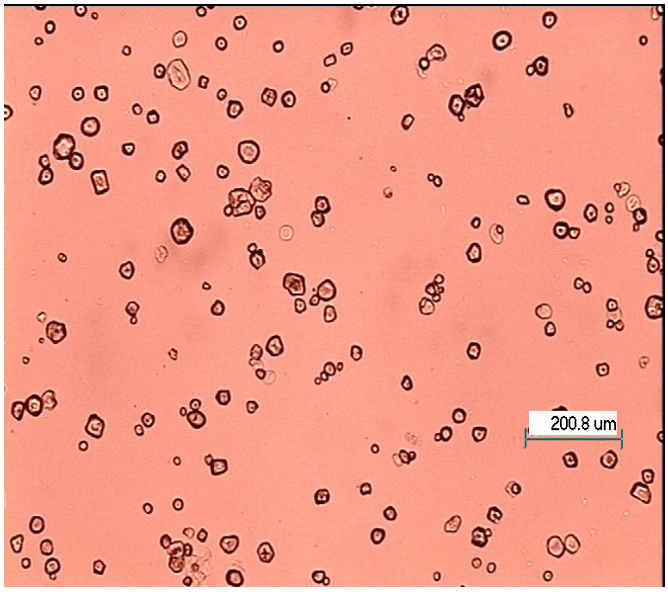
(b)



(c)



(d)



(e)

Figure 29 : *Analyse microscopique* ***(a)*** *Suspension de l'amidon de maïs natif,* ***(b)*** *Suspension de l'adipate de diamidon,* ***(c)*** *Suspension de l'amidon réticulé par le glutaraldehyde,* ***(d)*** *Suspension de l'amidon acétylé et* ***(e)*** *Suspension de l'amidon prégélatinisé.*

- **Interprétation des spectres IR**

Les spectres IRTF de l'amidon de maïs natif, l'amidon prégélatinisé et les amidons modifiés sont présentés sur la Figure 30.

Dans les courbes Fig. 30 (A), (C), (D) et (E), on a observé un pic d'absorption à 3357 cm-1 et 2928 cm-1 qui devrait être résultant de -OH et -CH aliphatiques vibration d'élongation de l'unité de glucose.

Aussi les bandes suivantes ont été observées :

2818 cm-1: γsym (-CH2-) (petit épaulement).

1640 cm-1: γH2O adsorbée (eau liée).

1420 cm-1: Vibration de cisaillement δCH2.

1370 cm-1: Vibration de déformation asymétrique des CH3.

1160 cm-1 (1080 cm-1, 1010 cm-1): Vibration d'élongation de la fonction Acétal.

1240 cm-1: Vibration d'élongation des éthers oxyranes.

700 cm-1…620 cm-1: Balancement des CH2.

Par rapport à l'amidon de maïs natif (A), une nouvelle bande d'absorption à environ 1732 cm-1 peut être observée dans les courbes (C), (D) et(E), qui est attribuée à C=O (carbonyle d'ester) et qui correspond à la vibration d'élongation.

Les résultats indiquent que la réaction de réticulation est bien authentifiée avec les systèmes choisis.

Pour l'interprétation du spectre Fig. 30 (B) de l'amidon prégélatinisé on retrouve les mêmes bandes déjà observées pour l'amidon natif.

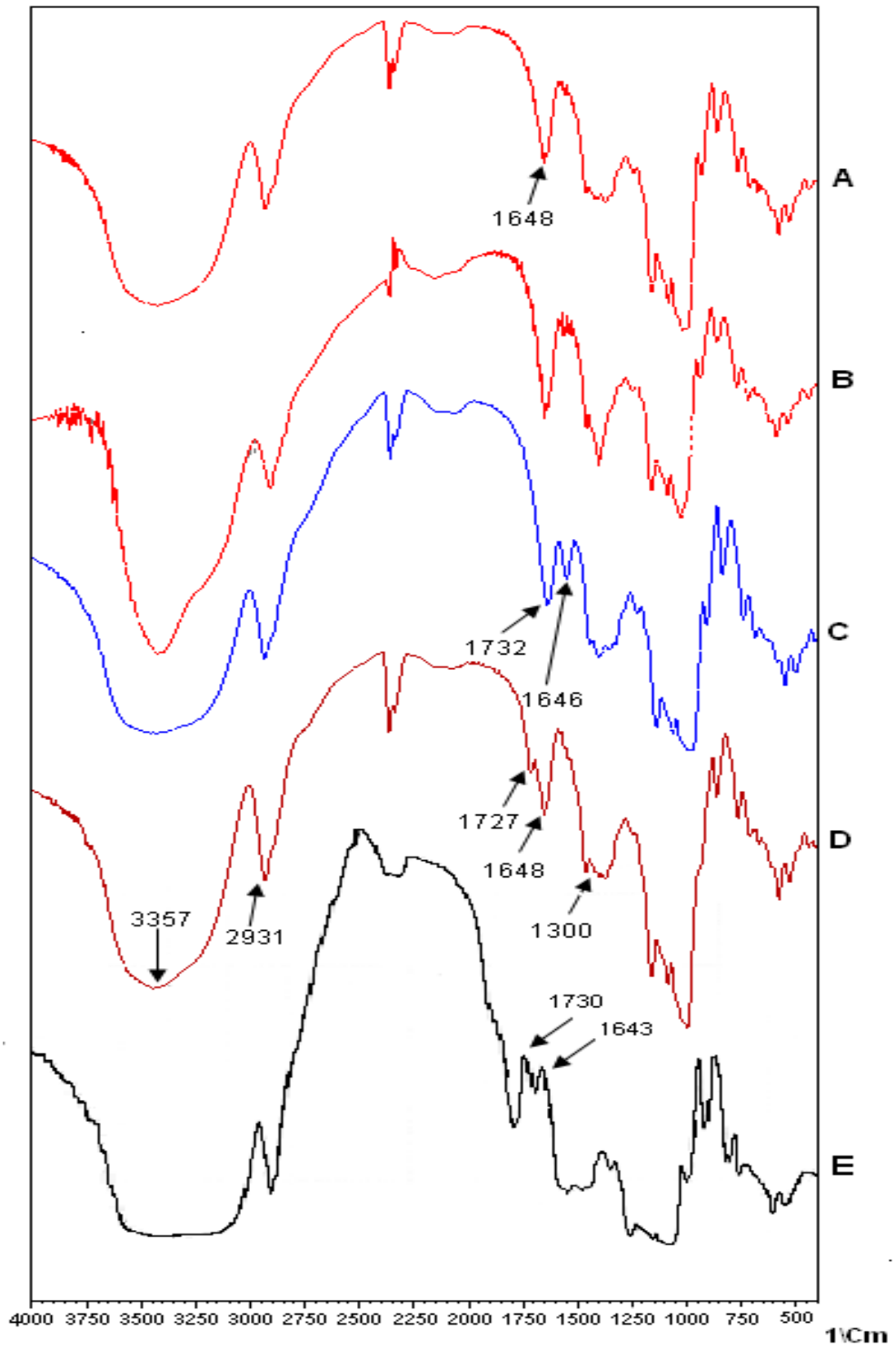


Figure 30: *Les spectres IRTF (A) amidon de maïs natif, (B) amidon prégélatinisé, (C) adipate de diamidon, (D) amidon réticulé par le glutaraldehyde et(E) amidon acétylé.*

- **Interprétation des spectres de diffraction des rayons X**

Les diffractogrammes de rayons X de l'amidon de maïs natif, prégélatinisé et des amidons modifiés sont présentés sur la Figure 31. Le spectre d'amidon de maïs natif (C) a affiché des pics à 5,5 °, 15 °, 17 °, 18 ° et 23 °. Zobel et Hizukuri ont rapporté que des pics de diffraction des rayons X à 15 °, 17 °, 18 ° et 23 °, et à 5,5 °, 15 °, 17 °, 22 °, et 24 ° sont caractéristiques des amidons de type A et de type B, respectivement**[104,105]**. Le diffractogramme de rayons X de l'amidon de maïs natif a montré des pics semblables à un type, qui a été le type A. Lors de la préparation des amidons modifiés, les diagrammes de diffraction des rayons X des amidons modifiés(A) (B) (D) n'ont pas été modifiés par rapport à l'amidon natif. Mais pour l'amidon prégélatinisé le diffractogramme (E) se présente sous forme d'une large bande environ 19 ^{0} (À une température de gélatinisation, le granule perd sa structure semi-cristalline (disparition de la croix de polarisation), car le traitement thermique induit des transitions de phase (pour la phase cristalline, les cristaux denses n'autorisent pas l'accès de l'eau à basse température, les liaisons hydrogènes seront rompues par le chauffage). La structure cristalline pourrait être affectée par hydrolyse acide avec traitement thermique **[106].** Les cristallinités relatives des échantillons des amidons modifiés (l'amidon réticulé par le glutaraldehyde, l'amidon acétylé et l'adipate de diamidon) ont été environ, 41,79%, 41,25% et 43,54%, respectivement, qui ont été inférieures à celles de l'amidon natif parce que la région cristalline a été perturbée dans une certaine mesure par l'acide et le traitement thermique lors de la préparation. Les intensités des pics des amidons modifiés ont également été inférieures à celle de l'amidon natif. Des résultats similaires à nos résultats ont été rapportés par Xie et al **[107]**. Ils ont expliqué que le plus petit pic cristallin des amidons citrate pourrait être dû à la perturbation de la structure cristalline de granulés par une solution concentrée d'acide citrique pénétrant les granules d'amidon par des canaux et des cavités.

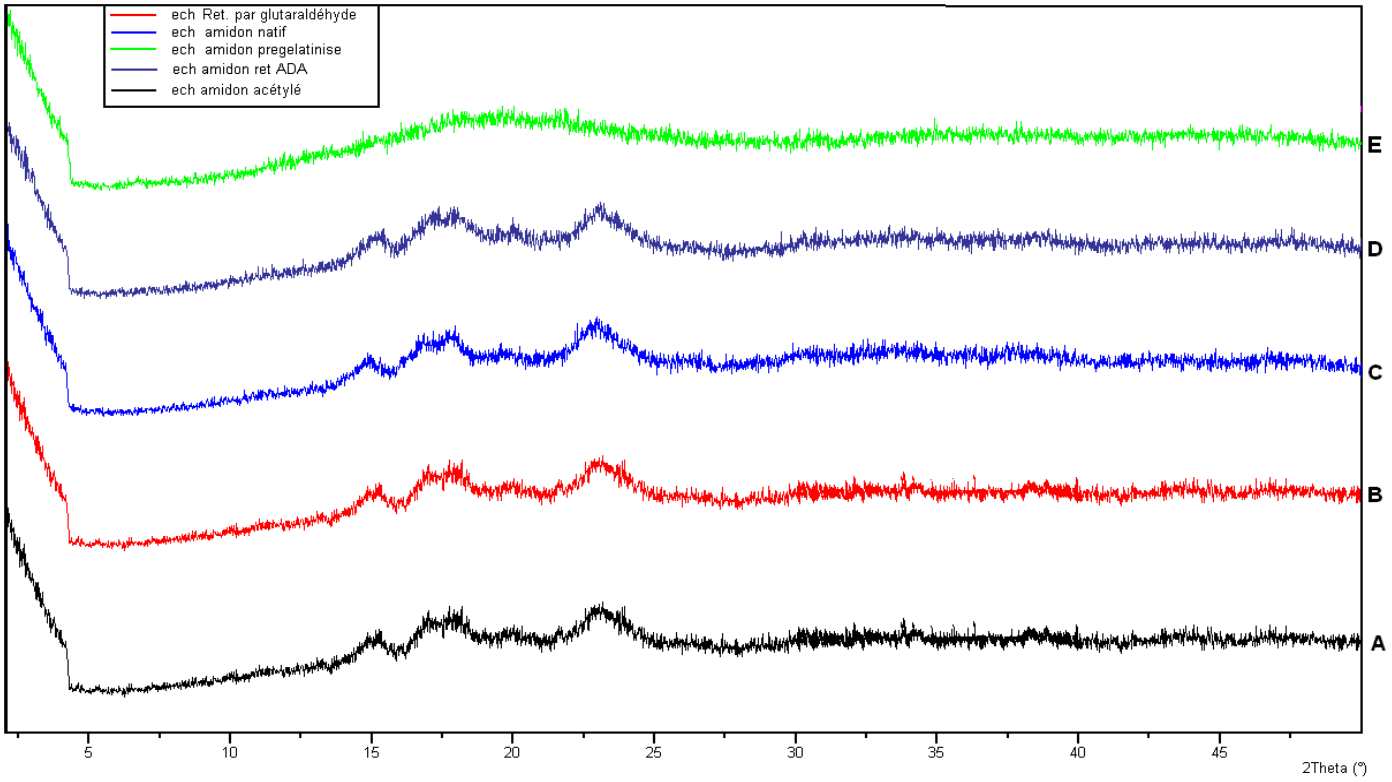


Figure 31: *Diffractogrammes de rayons X de l'amidon de maïs natif* (C)*, de l'amidon prégélatinisé* (E)*, de l'adipate de diamidon* (D)*, de l'amidon réticulé par le glutaraldehyde* (B) *et de l'amidon acétylé* (A).

- **Le taux de gonflement**

La majorité des applications de l'amidon comporte un traitement préalable de dispersion du contenu granulaire : lors d'une transformation thermique, les grains d'amidon natif gonflent en présence de chaleur et d'eau. Ce gonflement s'accompagne de la fusion des cristallites et d'une libération progressive de molécules de petites masses moléculaires et solubles dans l'eau, venant de l'amylose et de l'amylopectine, jusqu'à l'éclatement de la structure granulaire et la libération totale des macromolécules d'amidon. La fusion de l'amidon est observée dès 70°C **[108]**. A l'issue de cette phase, le produit est transformé en un matériau dense et compact, constitué par les macromolécules libres où les formes granulaires ont disparu **[109]**.

D'après les résultats, le taux gonflement de l'amidon de maïs natif est nettement inférieur à celui de l'amidon ADA et de l'amidon prégélatinisé. Nous avons déjà signalé que les granules d'amidon prégélatinisé perdent leurs structures semi-cristalline et que la cristallinité d'amidon ADA a été inférieure à celle de l'amidon natif, on peut conclure que le taux de gonflement est

inversement proportionnel avec la cristallinité. Plus la cristallinité est faible, plus le gonflement est élevé. Ceci étant bien vérifié pour nos matrices.

Le taux de gonflement de l'amidon de maïs natif, de l'amidon ADA et de l'amidon prégélatinisé est présenté sur le tableau 1.

Tableau 1

	Le 1er essai			Le 2ème essai		
	M1 (g)	**M2 (g)**	**TG1 (g/g)**	**M1' (g)**	**M2' (g)**	**TG2 (g/g)**
l'amidon natif	3.021	3.191	**6.8**	3.011	3.205	**7.76**
l'adipate de diamidon	2.378	2.654	**11.04**	2.389	2.639	**10**
l'amidon prégélatinisé	2.397	2.810	**16.52**	2.196	2.532	**13.44**

- **Pourcentage d'acétyle et le degré de substitution**

Le pourcentage (%) d'acétyle et le DS des amidons sont présentés sur le tableau 2. Le pourcentage d'acétyle et le DS de l'amidon ADA sont plus grands que ceux de l'amidon acétylé. Ce qui nous montre que l'amidon ADA semble être la meilleure matrice que celle de l'amidon acétylé.

Le degré de substitution semble être le principal facteur responsable des différentes propriétés des amidons modifiés. Selon la réaction chimique choisie pour modifier l'amidon, le degré de substitution des hydroxyles de l'unité de glucose, peut êtres variable.

Tableau 2

l'échantillon	**(%) d'acétyle**	**DS**
l'amidon ADA	3.566	0.1427
l'amidon acétylé	2.365	0.0912

CHAPITRE II

Etude de la libération de l'acide niflumique à partir des comprimés

I. Introduction

Le développement des systèmes de libération contrôlée ou prolongée est un outil pour optimiser l'effet thérapeutique, en maximisant la biodisponibilité des médicaments classiques et réduire les effets secondaires. Ces systèmes comprennent des comprimés matrice, qui ont été la stratégie la plus facile pour les systèmes à libération contrôlée **[110]**. Les comprimés peuvent être formulés en utilisant des polymères hydrophiles, tels que l'amidon, qui est le transporteur de choix pour la préparation de matrices hydrophiles. Les systèmes à fabriquer sont influencés par la concentration de polymère: rapport de polymère, taille des particules et degré de substitution de polymère.

La libération du médicament à partir des formulations différentes, y compris les comprimés matriciels, peut être évaluée au moyen des tests de la dissolution **[111]**. L'essai de dissolution est un outil très important dans le développement des produits pharmaceutiques et comme une procédure de contrôle de la qualité dans la production pharmaceutique. En contrôle de la qualité, des résultats de test de dissolution peuvent conduire à l'approbation ou de rejet des lots.

Plusieurs facteurs influencent les résultats de test de dissolution, à savoir celles relatives aux caractéristiques physiques et chimiques du principe actif, à la formule du produit de médicament, à la forme posologique, et les paramètres du test de dissolution lui-même. Ce dernier, comme le milieu de dissolution (composition, pH, et de la viscosité), la vitesse d'agitation, l'appareil et d'échantillonnage, entre autres, peut être évalué en effectuant des essais avec la dissolution des unités de médicaments du même principe actif **[112]**. Ainsi, lors de l'élaboration du test de dissolution, il est nécessaire de définir les paramètres de la dissolution, afin de garantir une méthode discriminatoire qui est en mesure d'identifier les changements dans les processus et / ou formulations et peut être utilisé pour établir une corrélation in vitro-in vivo.

Dans cette étude nous avons cherché, à développer différentes formulations de comprimés contenant l'acide niflumique et à déterminer l'effet du changement du polymère hydrophile et sa concentration, sur les profils de libération lors de l'étude cinétique.

II. Préparation des comprimés d'acide niflumique

II.1. Matériels et méthodes

- **Produits utilisés pour la préparation des formulations des comprimés**

L'amidon de maïs natif, amidon prégélatinisé [Wacker Specialities- Germany], amidon réticulé ADA, cellulose microcristalline, lactose, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone K30 (PVP) et acide niflumique [Synopharm - Germany], ont été utilisés.

II.2. Préparation des formulations des comprimés

Neuf formulations de différentes matrices contenant l'acide niflumique ont été pressées sous forme de comprimés. Les comprimés ont été préparés manuellement, en utilisant 250 mg de l'acide niflumique par comprimé, l'amidon de maïs natif, prégélatinisé ou réticulé à des concentrations de 10, 20 ou 30%, stéarate de magnésium (1%) comme lubrifiant, PVP en tant que liant, et de cellulose microcristalline et lactose en tant que diluant, en quantité suffisante pour obtenir une masse finale de 500 mg par comprimé. Les compositions des comprimés matriciels contenant l'amidon de maïs natif, prégélatinisé et réticulé sont décrites respectivement dans les tableaux 3, 4,5. **[113].**

Tableau 3

Composants	Montant (mg / comprimé)		
	F1	**F2**	**F3**
Acide niflumique	250	250	250
stéarate de magnésium	5	5	5
PVP K30	20	20	20
Amidon de maïs natif	50	100	150
Lactose : cellulose microcristalline (70/30)	q.s.p 500	q.s.p 500	q.s.p 500

Tableau 4

Composants	Montant (mg / comprimé)		
	F4	**F5**	**F6**
Acide niflumique	250	250	250
stéarate de magnésium	5	5	5
PVP K30	20	20	20
Amidon prégélatinisé	50	100	150
Lactose : cellulose microcristalline (70/30)	q.s.p 500	q.s.p 500	q.s.p 500

Tableau 5

Composants	Montant (mg / comprimé)		
	F7	**F8**	**F9**
Acide niflumique	250	250	250
stéarate de magnésium	5	5	5
PVP K30	20	20	20
Amidon réticulé ADA	50	100	150
Lactose : cellulose microcristalline (70/30)	q.s.p 500	q.s.p 500	q.s.p 500

Un lot de comprimés contenant 250mg d'acide niflumique par comprimé a été préparé comme décrit ci-dessous.

1. On mélange 2.5 g d'acide niflumique (obtenues auprès de la société Synopharm, Germany) avec 2/3 de la quantité d'amidon de maïs natif, prégélatinisé ou réticulé dans un mortier et on agite avec un pilon en porcelaine, pendant 10 minutes, afin d'obtenir un mélange homogène.
2. On introduit 0.8 ml de l'eau purifiée dans un becher. On agite à l'aide d'un barreau magnétique

3. On y verse progressivement 0.2g de polyvinylpyrrolidone K30 (commercialisé sous la marque KOLLIDON), et puis on homogénéise jusqu'à la dissolution totale du polyvinylpyrrolidone pour obtenir une solution de mouillage.
4. On verse la solution de mouillage en filet sur le mélange de poudre contenu dans le mortier.
5. On homogénéise le mélange pendant 15 minutes après la fin du mouillage afin d'obtenir une poudre granulaire.
6. On sèche la poudre granulaire dans une étuve à 40°C pendant 6 heures.
7. On fait passer la poudre granulaire à travers un tamis d'une grille d'inox de diamètre de maille de 1000µm.
8. On ajoute sur le produit granulaire le 1/3 de la quantité d'amidon restante, la cellulose microcristalline et le lactose dans le mortier et on mélange pendant deux fois cinq minutes.
9. Au mélange ainsi obtenu on ajoute 1% de stéarate de magnésium et on mélange pendant trois minutes afin d'obtenir le mélange final.
10. Les mélanges finaux ont été comprimés en tablettes plate-face de 13 mm de diamètre et 2,5 mm d'épaisseur à la pression de compactage est de 12 T/cm^2 en utilisant une presse à disques hydrauliques KBr (Shimadzu IR accessoire, Japon) avec un temps de séjour de 3 min. Chaque comprimé contient 250 mg d'acide niflumique.
11. Les comprimés obtenus sont conditionnés en feuilles d'aluminium et mis dans des flacons contenant le silicagel.



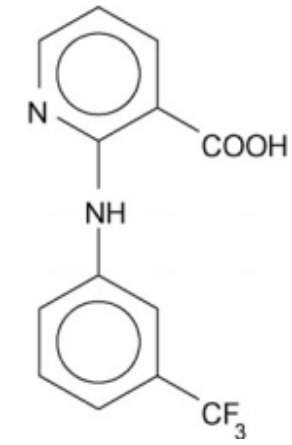
Figure 32: *Photo représentant les comprimés préparés*

II.3. Désagrégation des comprimés

Pour mesurer le temps de désagrégation le comprimé a été placé dans un bécher contenant 600 ml d'eau distillée, porté à une température de 37°C. Le temps de désagrégation correspondant à une perte de cohésion totale.

II.4. Caractérisation du principe actif

- **Principe actif**



L'acide niflumique [$C_{13}H_9F_3N_2O_2$] est l'acide 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino]-3-pyridine carboxylique, dont le poids moléculaire est de 282.21 g/mol. Il se présente sous la forme d'un solide cristallisé, de couleur jaune pâle, de saveur acide et pratiquement insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'éthanol **[114].**

L'acide niflumique est un composé amphotère, il possède le double caractère d'acide faible et de base faible (pKa1= 2.1 et pKa2= 5), avec prédominance du premier. Son degré de dissociation, et par là-même ses caractères de solubilité, varient donc en fonction du pH du milieu où il se trouve.

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide nicotinique avec des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il a un goût désagréable, et provoque une irritation gastrique **[115]**. L'administration de ce principe peut se faire par la voie orale, la voie rectale ou la voie transcutanée.

- **Le point de fusion**

La température de fusion a été obtenue à partir du fusiomètre de Kofler (type WME, Heizbank).

- **Analyse par spectroscopie UV**

On a préparé 3 échantillons pour l'analyse. Un test de dissolution nous a permis de déterminer que notre composé est plus soluble dans l'éthanol.

1. On verse 5mg d'acide niflumique dans 20ml d'éthanol dilué ensuite au 1/10.
2. On verse 5mg d'acide niflumique dans 20ml d'une solution tampon de pH 1.2.
3. On verse 5mg d'acide niflumique dans 20ml d'une solution tampon de pH 6.8.

Les spectres UV ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU Model UV-1700)

- **Analyse par spectroscopie infra-rouge (IRTF)**

Le spectre IR a été obtenu à partir d'échantillon dans une pastille de KBr à l'aide d'un spectrophotomètre IRTF (Bruker, Allemagne).

- **Caractérisation des comprimés**

Les comprimés ont été caractérisés par mesure de leurs poids. Le poids moyen a été calculé pour au moins de 10 unités, en fonction des limites de pharmacopée [États-Unis pharmacopée, 2008].

II.5. Préparation des solutions tampons

- **Préparation de solution tampon pH=1,2 à base de KCl 0.2M et HCl 0.2M**

25ml de la solution de chlorure de potassium à 0.2 M sont mélangés avec 42.5ml de la solution d'acide chlorhydrique à 0.2M, puis on ajoute de l'eau distillée jusqu'à 200 mL. On ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre (InoLab pH/Cond 720) jusqu'à la valeur de 1.2.

- **Préparation de solution tampon pH=6,8 à base de Na_2HPO_4 0.5M et $C_6H_7O_8$, H_2O 0.5M**

61.8 ml de la solution de phosphate de sodium disodique à 0.5 M sont mélangés avec 9.1ml de la solution d'acide citrique à 0.5M, puis on ajoute de l'eau distillée jusqu'à 200 mL. On ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre (InoLab pH/Cond 720) jusqu'à la valeur de 6.8.

II.6. Etude de la libération de l'acide niflumique : à partir des différentes matrices (pH = 1.2 par simulation au milieu gastrique) et (pH = 6.8 par simulation au milieu intestinal):

II.6.1. Droite d'étalonnage :

- **Préparation de la solution mère :**

Le dosage quantitatif d'acide niflumique a été réalisé en utilisant une méthode spectrophotométrique UV adaptée à la Pharmacopée Européenne (2008). Les comprimés d'acide niflumique ont été écrasés. Dans un erlen de 250ml, on verse 250 mg d'acide Niflumique et complète jusqu'au trait de jauge avec la solution tampon (de pH 1,2 ou pH 6.8). Le matériau a été

solubilisé dans la solution tampon pendant 30 min. En maintenant la solution obtenue à une température constante de 37°C.

- **Préparation des solutions diluées :**

Solution 1 :

Dans une fiole de 10ml, mettre 5ml de la solution mère puis compléter jusqu'au trait de jauge avec la solution tampon.

Tableau 6

Solution 2 :	5ml de la solution 1 + 5ml de la solution tampon.
Solution 3 :	5ml de la solution 2 + 5ml de la solution tampon.
Solution 4 :	5ml de la solution 3+ 5ml de la solution tampon.
Solution 5:	5ml de la solution 4 + 5ml de la solution tampon.
Solution 6 :	5ml de la solution 5+ 5ml de la solution tampon.

II.6.2. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 1.2):

Dans un bêcher de capacité 1000 ml, le comprimé a été placé dans 900 ml du milieu de dissolution (solution tampon de pH 1.2) (pharmacopée européenne 1997). Le milieu de dissolution a été maintenu à 37 ± 0,5 ° C et agité à une vitesse de rotation de 100 tours par minute à l'aide d'un agitateur à pales tournantes (HeidoLph RZR 2041). Les pales ont été immergées dans le milieu de dissolution à une distance de 25 mm ± 2 mm entre la pale et le fond du bêcher (voir figure 33).

- *première heure :* on prélève 4 ml chaque 10 minutes du milieu de dissolution.
- *Deuxième heure :* on prélève 4 ml chaque 30 minutes du milieu de dissolution.

(Avec un ajustement avec la même quantité de solution tampon).

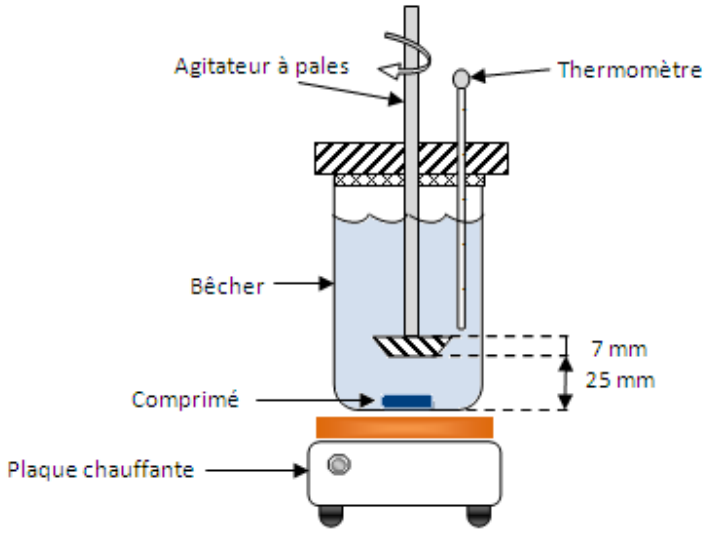


Figure 33: *Schéma représentant l'appareil de dissolution.*

Chaque échantillon a été dosé par UV à (254 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU Model UV-1700) pour déterminer les concentrations d'acide niflumique en utilisant l'équation: y = 462.98438x + 0.01716 (R^2 = 0,99918), obtenu à partir de la droite d'étalonnage d'acide niflumique.

- La dissolution a été faite pendant 120 minutes.
- L'expérience est répétée trois fois pour une moyenne.

II.6.3. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 6.8):

Dans un bêcher de capacité 1000 ml, le comprimé a été placé dans 900 ml du milieu de dissolution (solution tampon de pH 1.2) (pharmacopée européenne 1997). Le milieu de dissolution a été maintenu à 37 ± 0,5 ° C et agité à une vitesse de rotation de 100 tours par minute à l'aide d'un agitateur à pales tournantes (HeidoLph RZR 2041). Les pales ont été immergées dans le milieu de dissolution à une distance de 25 mm ± 2 mm entre la pale et le fond du bêcher.

- *première heure :* on prélève 4 ml chaque 10 minutes du milieu de dissolution.
- *Deuxième heure :* on prélève 4 ml chaque 60 minutes du milieu de dissolution.

(Avec un ajustement avec de la même quantité de solution tampon).

Chaque échantillon a été dosé par UV à (286 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU Model UV-1700) pour déterminer les concentrations d'acide niflumique en

utilisant l'équation: y = 663.14433x + 0.05931 (R^2 = 0,99941), obtenu à partir de la droite d'étalonnage d'acide niflumique.

- La dissolution a été faite pendant 6 heures.
- L'expérience est répétée trois fois pour une moyenne.

II.6.4. Modélisation mathématique des profiles de libération

Le transfert de matière qui a lieu entre la forme à libération contrôlée et le milieu aqueux environnant est complexe à cause des divers phénomènes simultanés et successifs qui ont lieu:

- Transfert de la phase aqueuse dans la forme.
- Dissolution de la substance active dans la phase aqueuse ayant pénétré dans la forme
- Transfert de la substance active de la forme vers la solution aqueuse extérieure.

Afin de simplifier ces problèmes, les hypothèses suivantes sont à considérer:

- Les formes sont des disques et la substance active est dispersée d'une manière uniforme dans le polymère.
- La cinétique de libération de la substance active à partir de la matrice à base de polymère est contrôlée par diffusion.
- Un processus simple de libération est considéré en supposant qu'il y a seulement transfert du produit vers la solution aqueuse.

Les phénomènes de diffusion sont caractérisés par des modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens:

Les quatre modèles de cinétique qui ont été utilisés : premier ordre, équation d'Elovich, Huguchi et la fonction power.

Le modèle du premier ordre a été décrit pour la diffusion à travers la matrice de polymère. L'équation d'Elovich est l'une des expressions de diffusion pour les réactions chimiques lentes. Le modèle Higuchi pourrait expliquer le mécanisme de la diffusion du principe actif à travers le réseau poreux créé par le solvant dans la matrice. La fonction power a été utilisée pour décrire le mécanisme d'échange du proton d'eau pénétré.

1. Premier ordre $\log C = \log C_0 + K t$
2. Equation d'Elovich $C = a + K_E \ln t$

3. Equation d'Higuchi $C = K_H t^{1/2}$

4. Fonction power $ln\ C = ln\ a + K_F\ ln\ t$

Où :

C : est la concentration du principe actif libéré à l'instant t.

C_0 : est la concentration initiale du principe actif libérée à l'instant t_0.

a : représente la vitesse initiale de la réaction.

K, K_E, K_H et K_F sont les constantes de premier ordre, d'Elovich, d'Huguchi et la fonction power, respectivement.

Le fitting des données de ces quatre modèles mathématiques a été évalué par la méthode des moindres carrées.

III. Résultats et Discussion

- **Désagrégation des comprimés**

Le temps de désagrégation correspondant à une perte de cohésion totale était de :

- 13 minutes pour les comprimés à base d'amidon de mais natif.
- 18 minutes pour les comprimés à base d'amidon prégélatinisé.
- 21 minutes pour les comprimés à base d'amidon réticulé ADA.

- **Le point de fusion**

La température de fusion de l'acide niflumique est 208° C.

- **Interprétation des spectres UV**

L'étude du spectre ultraviolet de l'acide niflumique permet de noter un seul maximum (286 nm) avec un épaulement (vers 340 nm) dans des conditions basiques (Figure 35, pH 6.8) , deux maxima (254 et 328 nm) en milieu acide (Figure 34, pH 1.2) et un pic plutôt bien résolu à 286 nm, ainsi qu'un pic mal résolu à 330 nm(Figure 36, dans l'éthanol). Cependant, la présence d'un atome d'azote dans le cycle déforme la distribution des électrons dans le cycle et la présence d'un doublet libre sur l'azote fournit un site pour la protonation en milieu acide ce qui change le max. Le doublet libre de l'azote étant dans une orbitale sp^2, il n'est pas délocalisé et confère à la pyridine des propriétés basiques.

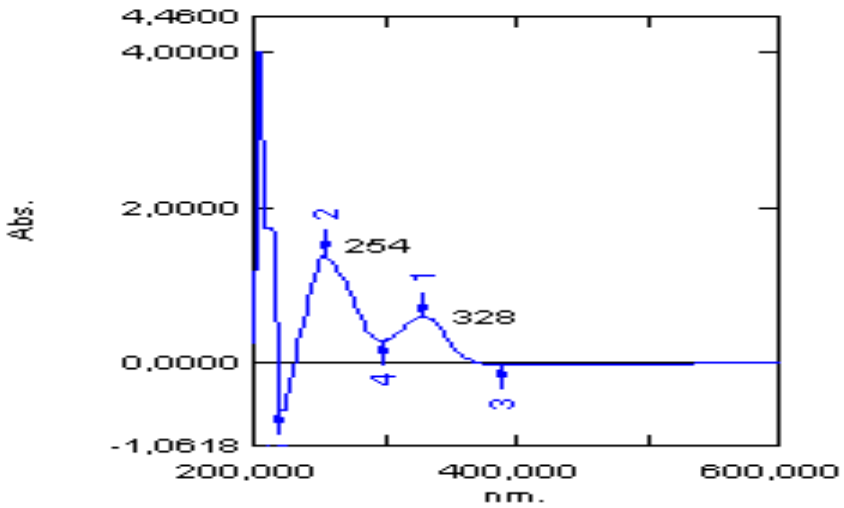


Figure 34 : *Spectre UV-visible de l'acide niflumique dans une solution tampon de pH 1.2.*

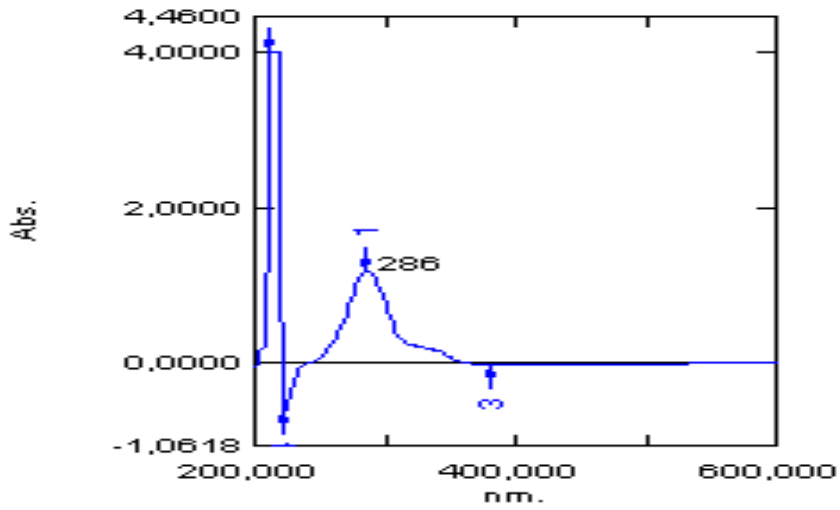


Figure 35: *Spectre UV-visible de l'acide niflumique dans une solution tampon de pH 6.8.*

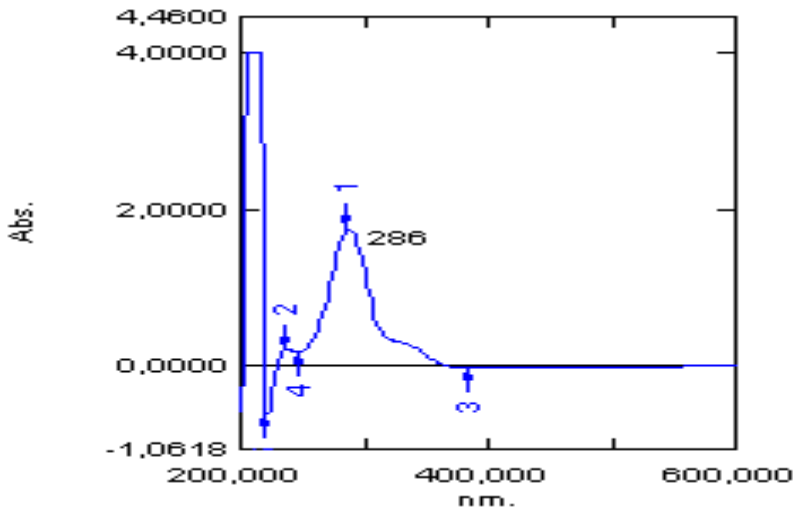


Figure 36 : *Spectre UV-visible de l'acide niflumique dans l'éthanol.*

- **Interprétation des spectres IR**

Dans le but d'avoir une certaine identité pour nos comprimés, nous avons analysé l'acide niflumique et les différents mélanges (F1, F4, F7) en IR-TF, on a obtenu les spectres suivants Figure 37 :

Les spectres IR de l'acide niflumique et les différents mélanges (F1, F4, F7) sont d'allure presque identique. Néanmoins, il est indispensable d'interpréter les spectres. Le dépouillement de ces spectres révèle les principales bandes d'absorption suivantes:

Une bande large peu intense centrée sur 3250cm-1 correspond à vibration de valence de la liaison N-H.

Une bande moyenne à environ 2900 cm-1 est attribuée à la liaison –OH d'acide carboxylique et qui correspond à la vibration de valence. Un épaulement au delà de 3000 cm-1 qui suggère la présence d'une liaison C-H d'un cycle aromatique. Par ailleurs, les deux bandes fines et intenses à 1530 et 1430 cm-1 sont caractéristiques de la liaison double C=C du cycle aromatique (vibration de valence).

Dans la région 2200-2400 cm-1 la molécule n'absorbe pas ce qui confirme l'absence des triples liaisons (C≡N ou C≡C). Deux bandes fines intenses à environ 1670 cm-1 et 1600 cm-1 sont attribuées à la fonction carboxylique (vibration d'élongation C=O) et la fonction amine N-H secondaire, respectivement. Deux bandes d'absorption asymétrique et symétrique à1350 et 1100,

respectivement sont attribuées à la fonction C-F. Dans la région 1000-650 cm-1 des bandes de déformation des liaisons C-H aromatique 1 à 5H adjacents.

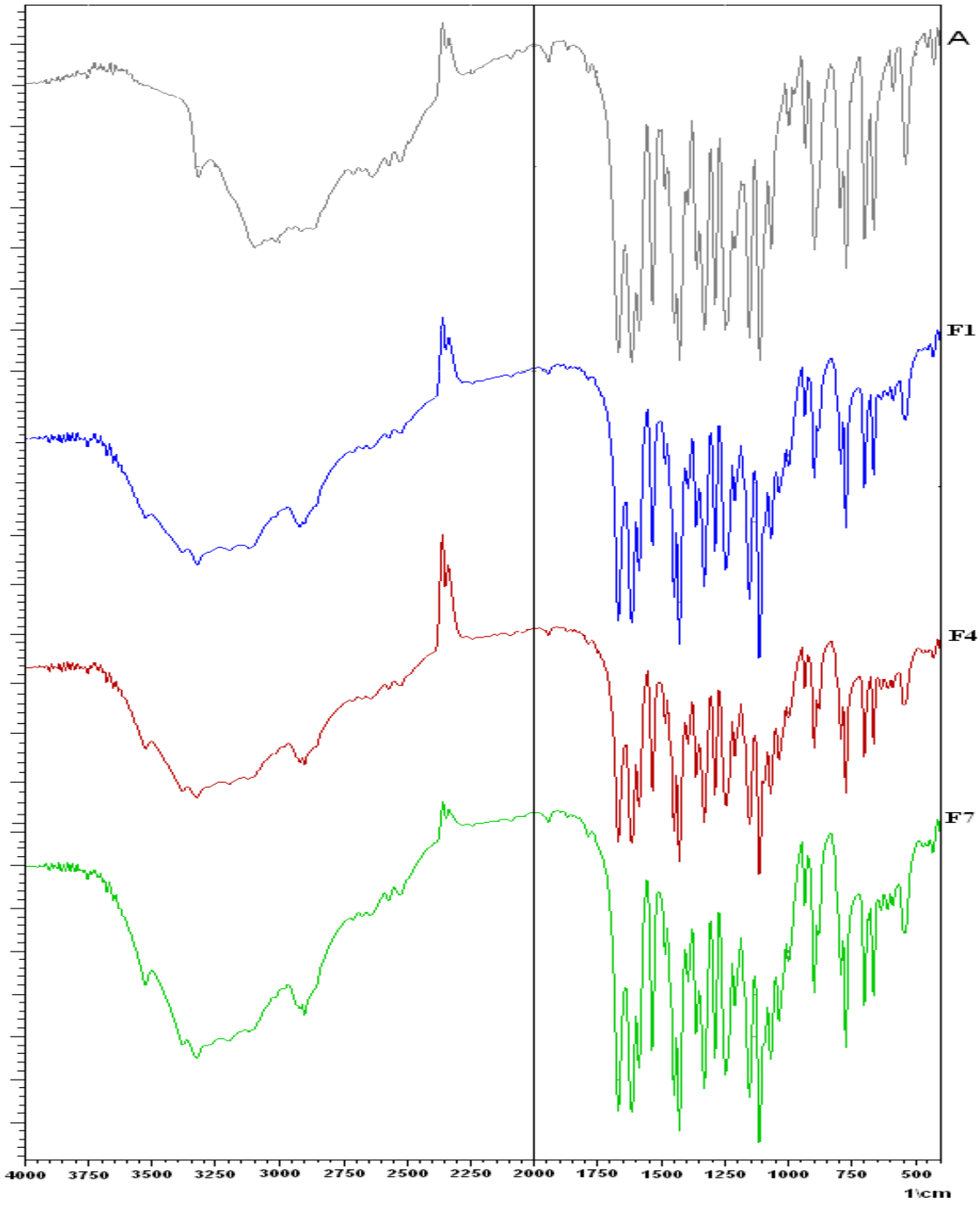


Figure 37: Spectres IR de l'acide niflumique (A) et les différents mélanges (F1, F4, F7)

- **Poids moyen**

Le poids moyen de tous les comprimés préparés était conforme aux normes de pharmacopée ([Européenne, 2008]. Les valeurs obtenues sont présentées dans le tableau 7 (voir annexe).

Poids moyen = Σ masse d'unité/10

Poids moyen = **249.964 mg**

Masse max = 249.994 mg

Masse min = 249.919 mg

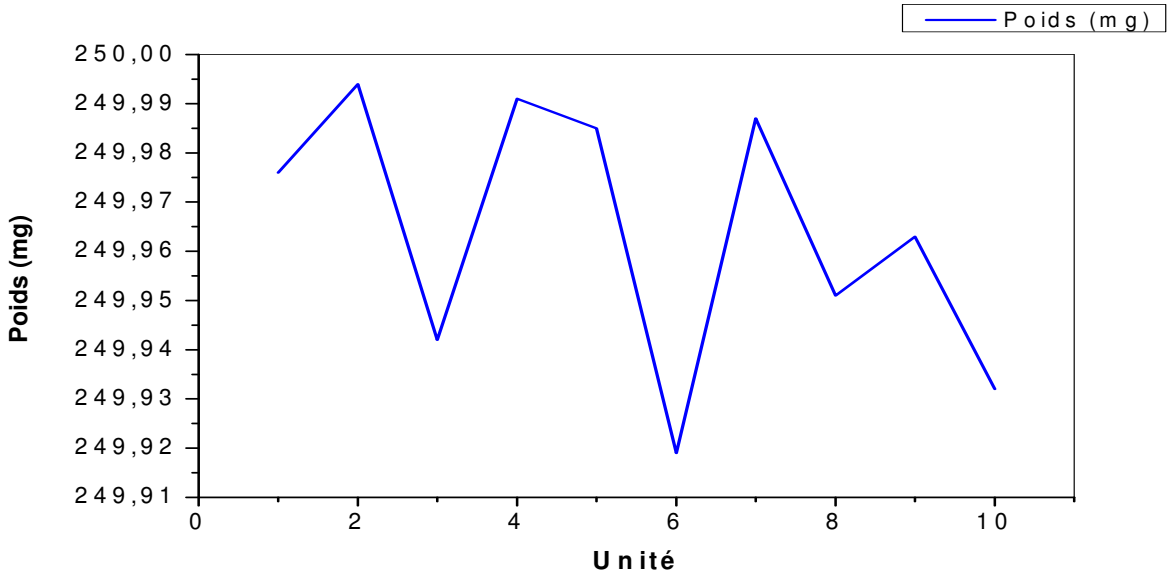


Figure 38 : Poids en mg obtenu pour 10 unités de comprimés

- **Droite d'étalonnage**

Calcul des concentrations :

La solution mère :

$C = n/V = m/MV = 0{,}250/282{,}21*250*10^{-3} =$ **$3.543*10^{-3}$M**

Solution 1 :

$CV = C_1V_1 \Rightarrow C_1 = CV/V_1 = 3.543*10^{-3}*10*10^{-3}/20*10^{-3} =$ **$1.772*10^{-3}$M**

Solution 2 :

$C_1V_1 = C_2V_2 \Rightarrow C_2 = C_1V_1 / V_2 = 1.772*10^{-3}*10*10^{-3}/20*10^{-3} =$ **$8.86*10^{-4}$M**

Solution 3 :

$C_2V_2 = C_3V_3 \Rightarrow C_3 = C_2V_2 / V_3 = 8.86*10^{-4}*10*10^{-3}/20*10^{-3} = \mathbf{4.43*10^{-4}M}$

Solution 4 :

$C_3V_3 = C_4V_4 \Rightarrow C_4 = C_3V_3 / V_4 = 4.43*10^{-4}*10*10^{-3}/20*10^{-3} = \mathbf{2.21*10^{-4}M}$

Solution 5 :

$C_4V_4 = C_5V_5 \Rightarrow C_5 = C_4V_4 / V_5 = 2.21*10^{-4}*10*10^{-3}/20*10^{-3} = \mathbf{1.11*10^{-4}M}$

Solution 6 :

$C_5V_5 = C_6V_6 \Rightarrow C_6 = C_5V_5 / V_6 = 1.11*10^{-4}*10*10^{-3}/20*10^{-3} = \mathbf{5.6*10^{-5}M}$

Les résultats obtenus après l'analyse en UV-VIS (voir annexe).

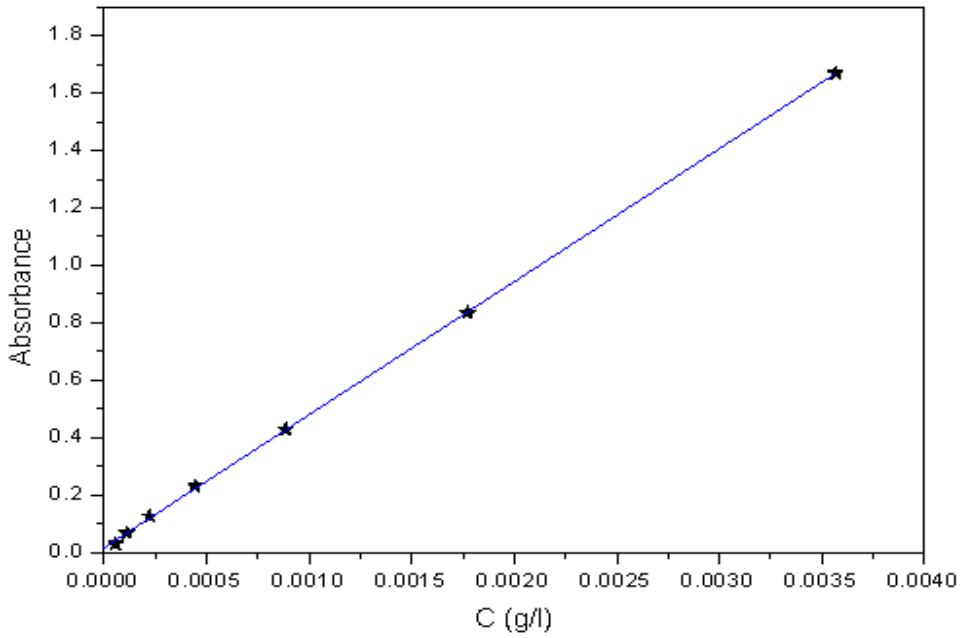


Figure 39 : Courbe d'étalonnage pH =1.2 (254nm)

À partir de la courbe on a obtenu l'équation: y = 462.98438x + 0.01716 (R^2 = 0,99918) pour déterminer les concentrations.

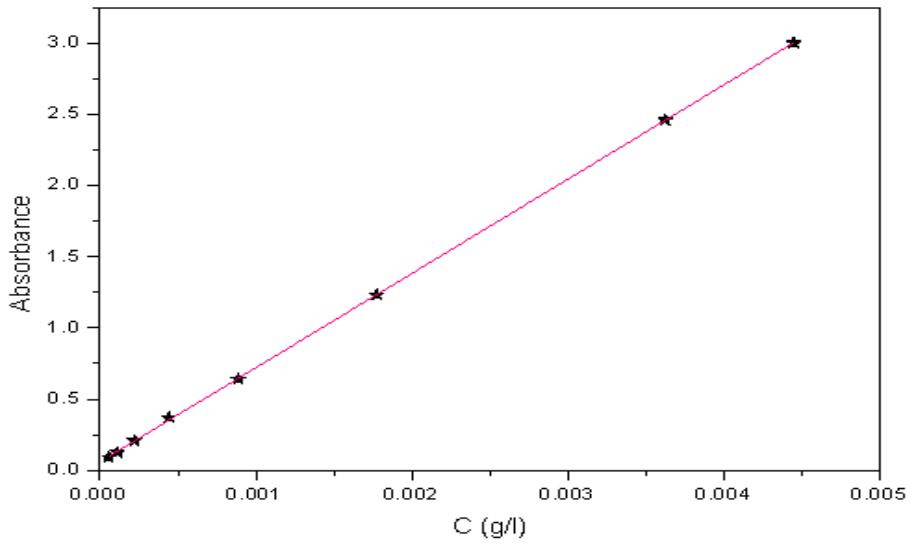


Figure 40 : Courbe d'étalonnage pH =6.8 (286nm)

À partir de la courbe on a obtenu l'équation: y = 663.14433x + 0.05931 (R^2 = 0,99941) pour déterminer les concentrations.

- **Cinétique de la libération du principe actif (acide Niflumique)**

Les résultats obtenus après l'analyse en UV-VIS (voir annexe).

À pH =1.2 (254nm)

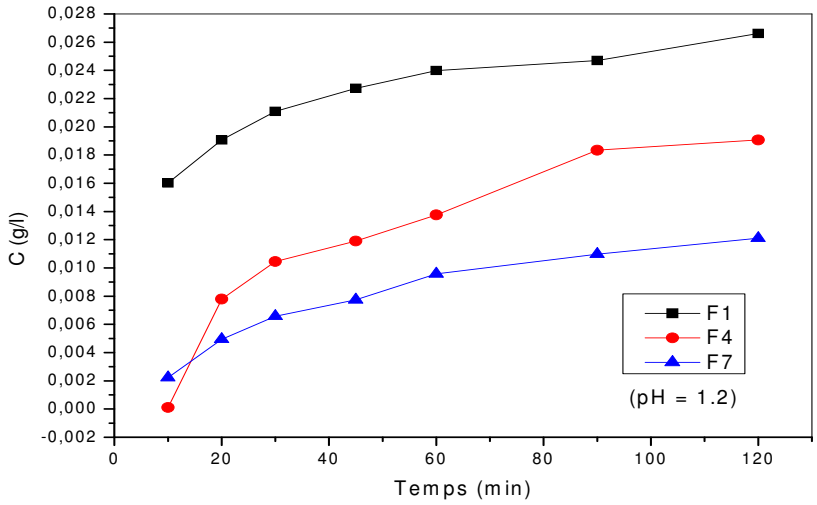


Figure 41 : *Profils de dissolution des formulations (F1, F4, F7).*

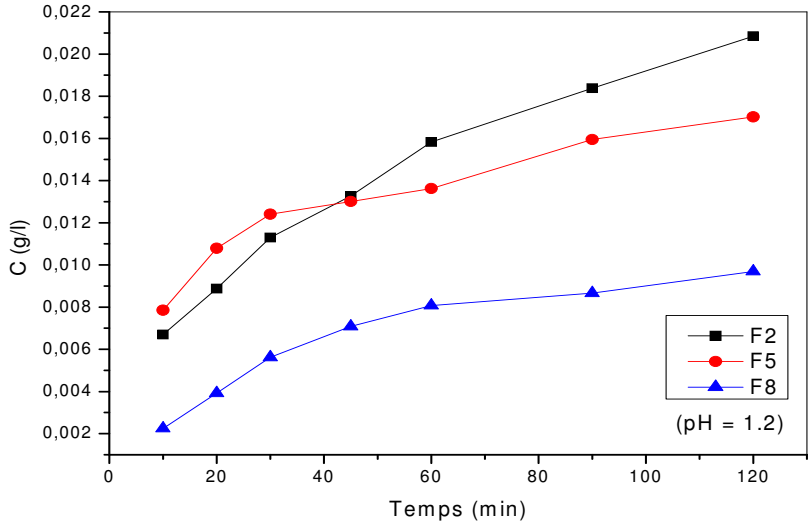


Figure 42: *Profils de dissolution des formulations (F2, F5, F8).*

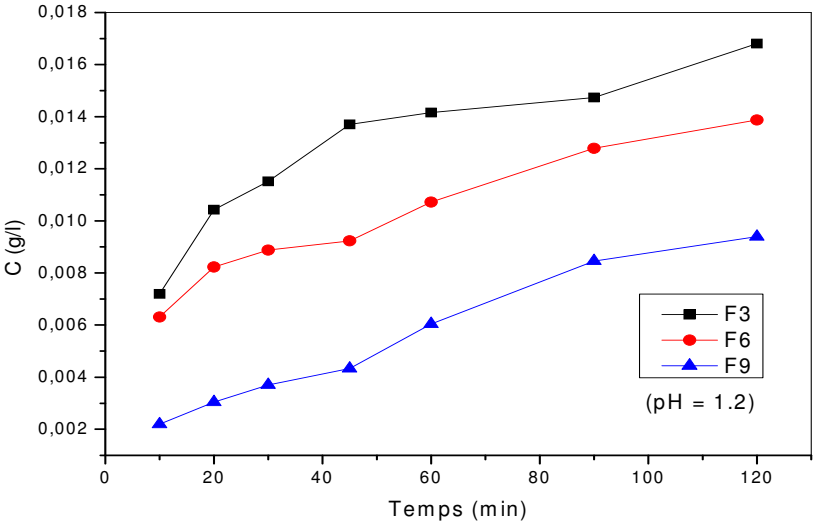


Figure 43: *Profils de dissolution des formulations (F3, F6, F9).*

À pH =6.8 (286nm)

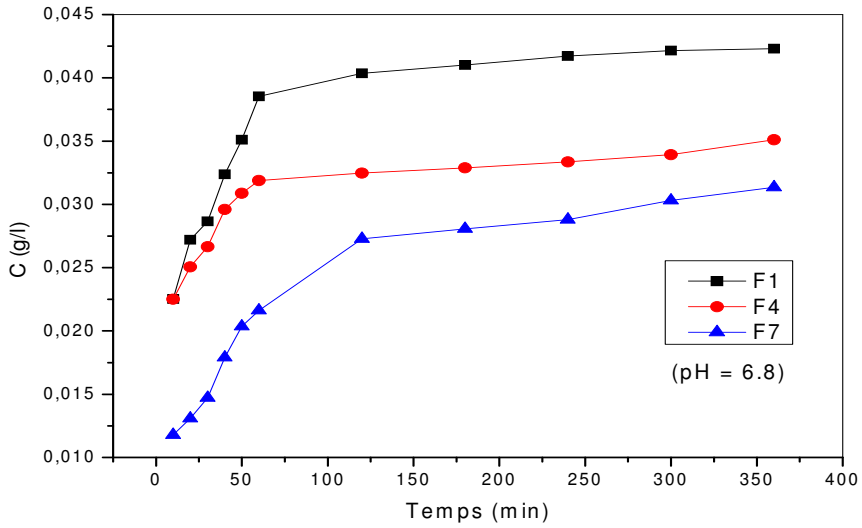


Figure 44 : *Profils de dissolution des formulations (F1, F4, F7).*

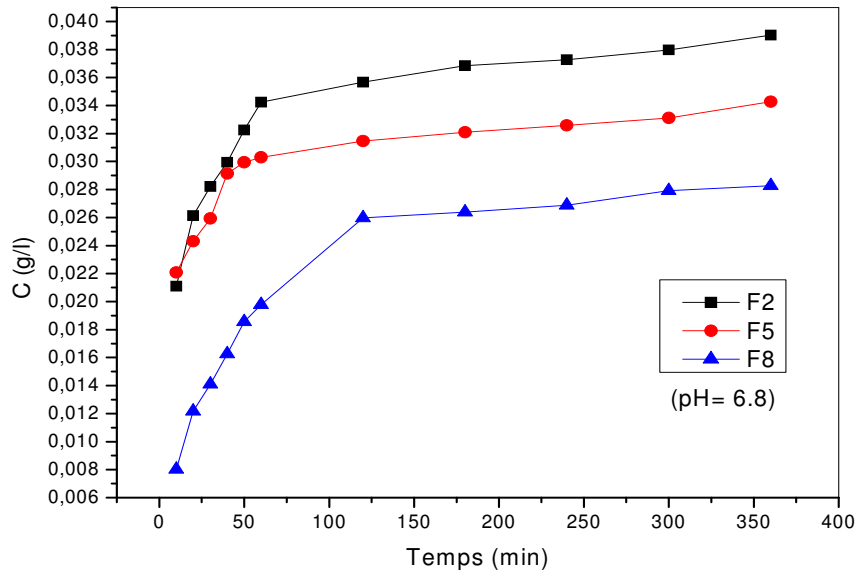


Figure 45 : *Profils de dissolution des formulations (F2, F5, F8).*

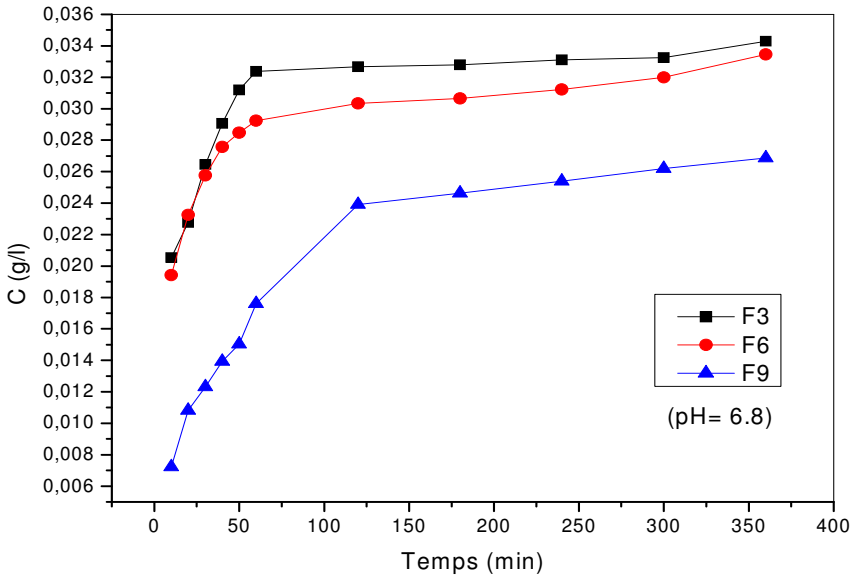


Figure 46: *Profils de dissolution des formulations (F3, F6, F9).*

- **Interprétation des profils de dissolution**

La libération in vitro du médicament à partir de comprimés est influencée par les conditions d'essai, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température du fluide de dissolution **[116]**.

Le gonflement des comprimés matriciels, tels que les comprimés d'amidon, est activé par l'eau, et la libération du médicament est contrôlée par l'interaction entre l'eau, le polymère et le principe actif. L'hydratation du polymère conduit à la formation d'une couche de gel qui contrôle le taux de libération de médicament **[117]**. Lorsque la pénétration de l'eau dans le gel de la matrice est supérieure à une concentration critique, les chaînes de polymère commencent à se séparer, il y a extension des espaces où se produit la distribution du principe actif, à ce stade, on assiste à des augmentations du taux d'érosion **[118]**.

Dans cette étude, à partir des profils de dissolution (fig. 41-46, tableau 10-26), on remarque pour les formulations (F1, F2 et F3 contenant 10 %, 20% et 30% d'amidon natif, respectivement) une certaine proportionnalité dans la variation de la concentration au cours du temps. En effet, on observe que la F1 présente une vitesse de libération du principe actif supérieure à celle de la F2 qui est à son tour supérieure à la F3.

L'effet retard causé par les matrices (F7, F8 et F9 contenant 10 %, 20% et 30% d'amidon réticulé par l'acide adipique, respectivement) dans la libération de l'acide niflumique est bien clair. En conséquence la libération du principe actif de la formulation 9 est inférieure à celles des formulations 8 et 7.

Pour les formulations (F4, F5 et F6 contenant 10 %, 20% et 30% d'amidon prégélatinisé, respectivement), on observe que le relargage de l'acide niflumique est toujours retardé, mais avec des profils différents. Au cours du temps, la concentration de l'acide niflumique dans le milieu est plus faible avec l'amidon prégélatinisé relativement à celle de l'amidon natif et plus grand à celle de l'amidon réticulé par l'acide adipique. La libération du principe actif est retardée mais pas significativement.

Cela peut être dû à la couche de gel de polymère qui est responsable du contrôle de la dissémination du principe actif. En effet, les formulations de l'amidon natif présentent la plus grande vitesse de libération du principe actif par rapport aux formulations de l'amidon prégélatinisé et d'amidon ADA.

En conséquence, les formulations de l'amidon ADA présentent des taux de libération du médicament inférieurs et, que la vitesse de libération du principe actif a diminué avec l'augmentation de la concentration de polymère dans la formulation.

Les résultats de la libération confortent ceux obtenus par l'étude morphologique réalisée par microscope optique. En effet, on observe que la sphéricité des particules et leur dispersion sont conservées pour l'adipate diamidon mais avec des granulés de plus grande taille. Ceci explique l'amélioration du profil de libération dans ce système et qui peut être associé à une meilleure adsorption du principe actif sur la matrice.

Enfin de toutes ces observations, on peut conclure que le meilleur système à libération prolongée et contrôlée est celui de l'adipate de diamidon

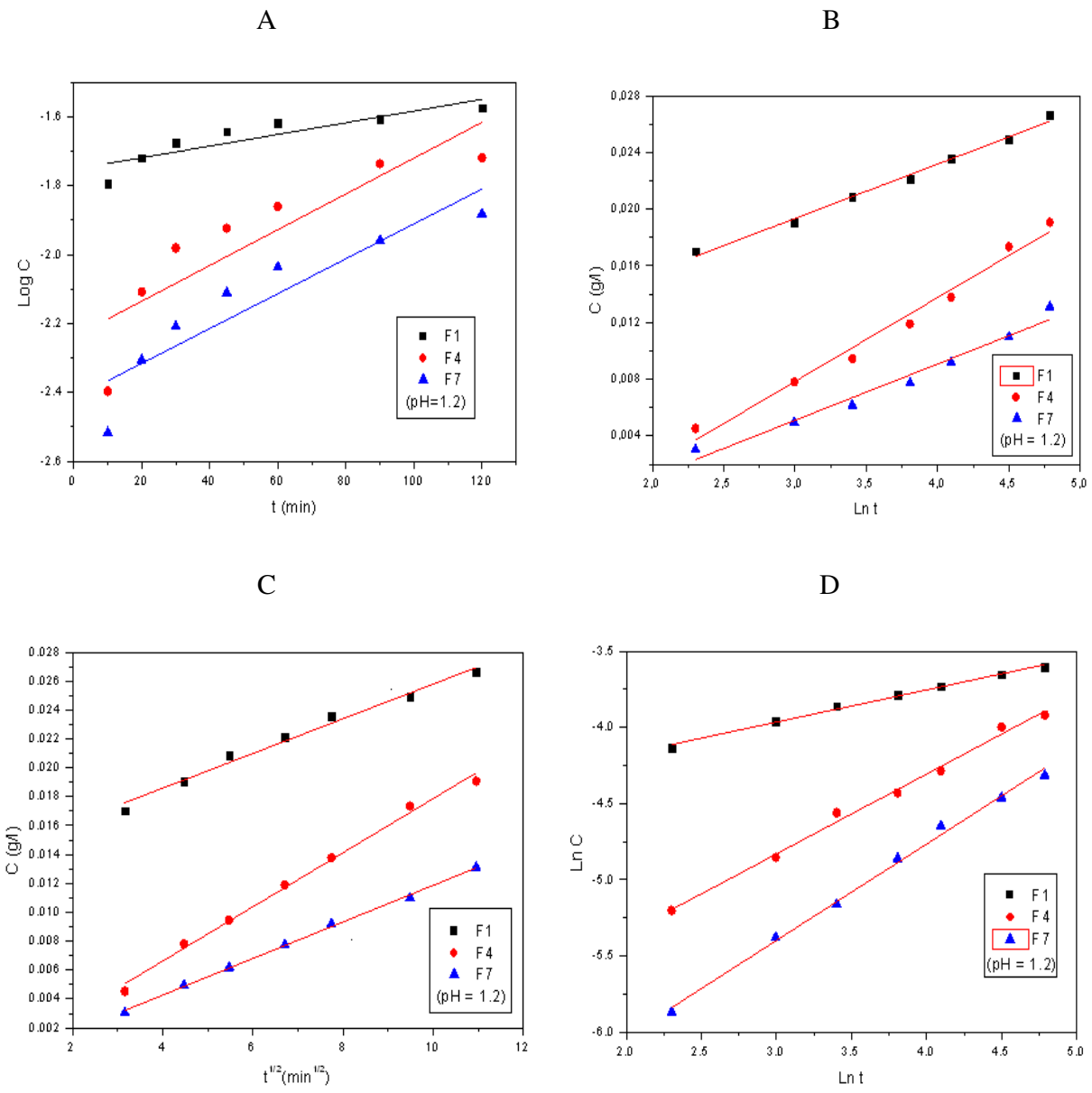


Figure 47 : *Cinétique de libération des formulations 1, 4 ,7 pour un pH = 1.2, A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.*

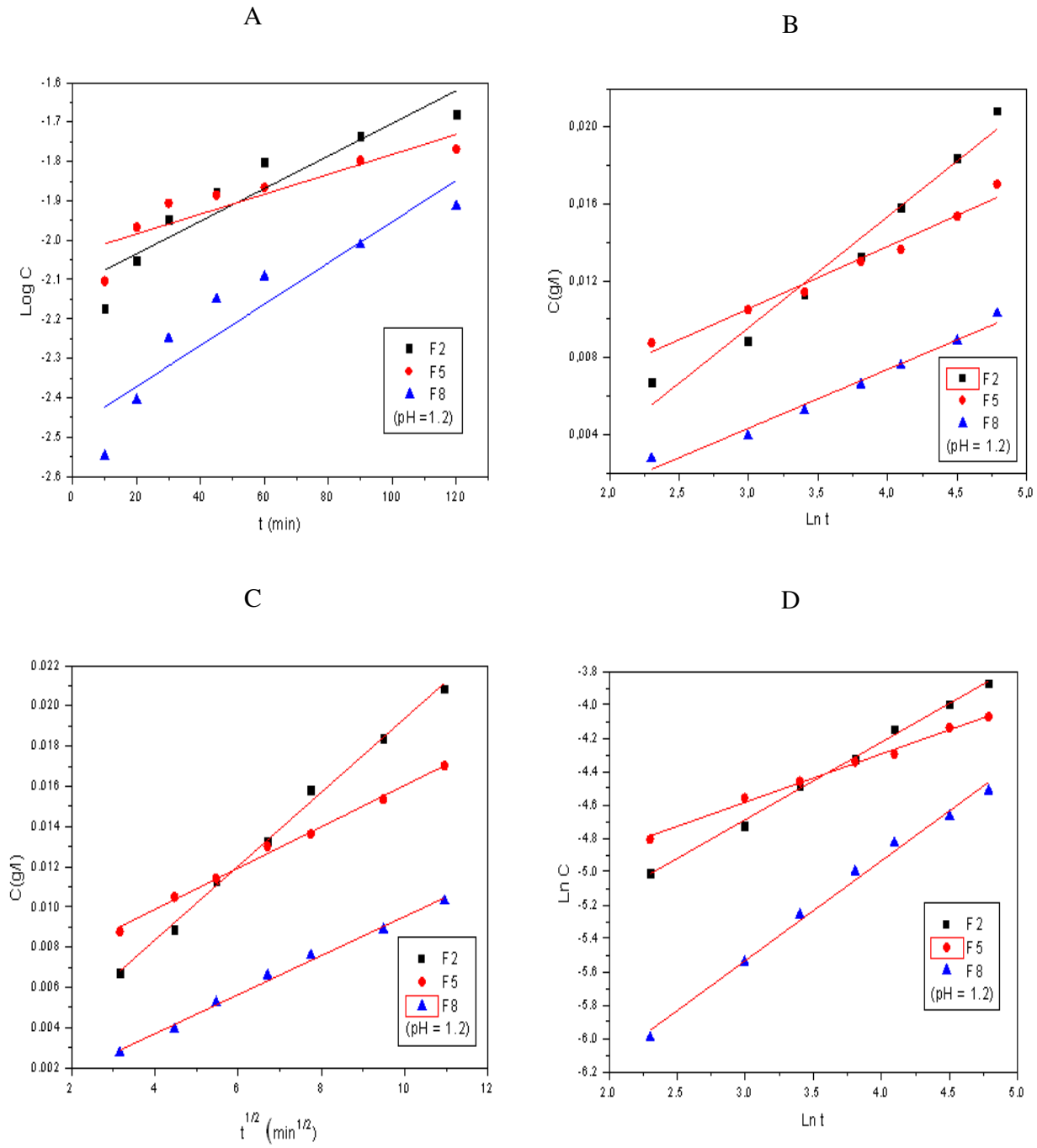


Figure 48 : *Cinétique de libération des formulations 2, 5,8 pour un pH = 1.2, A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.*

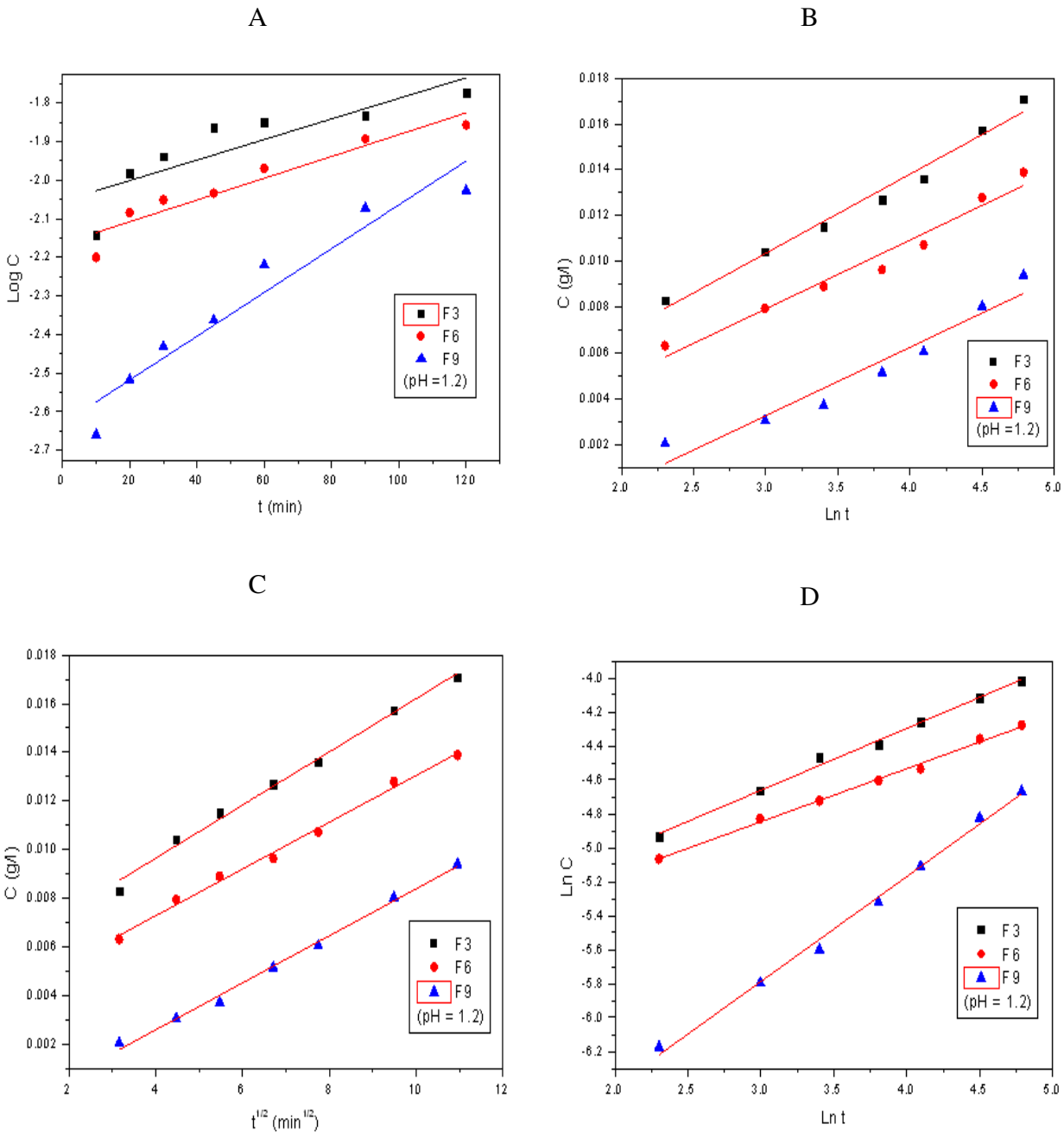


Figure 49 : *Cinétique de libération des formulations 3, 6,9 pour un pH = 1.2, A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.*

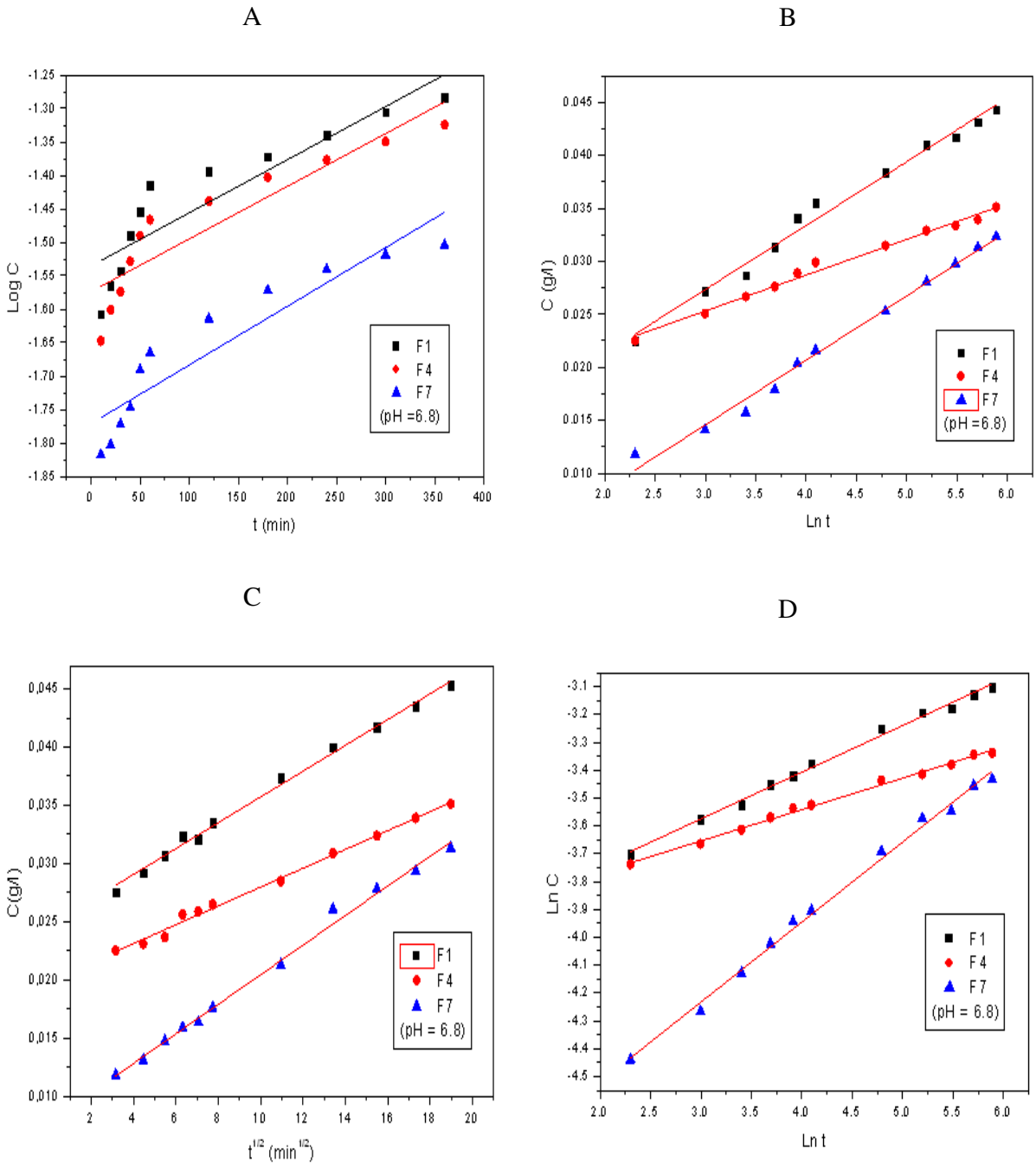


Figure 50 : *Cinétique de libération des formulations 1, 4,7 pour un pH = 6.8, A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.*

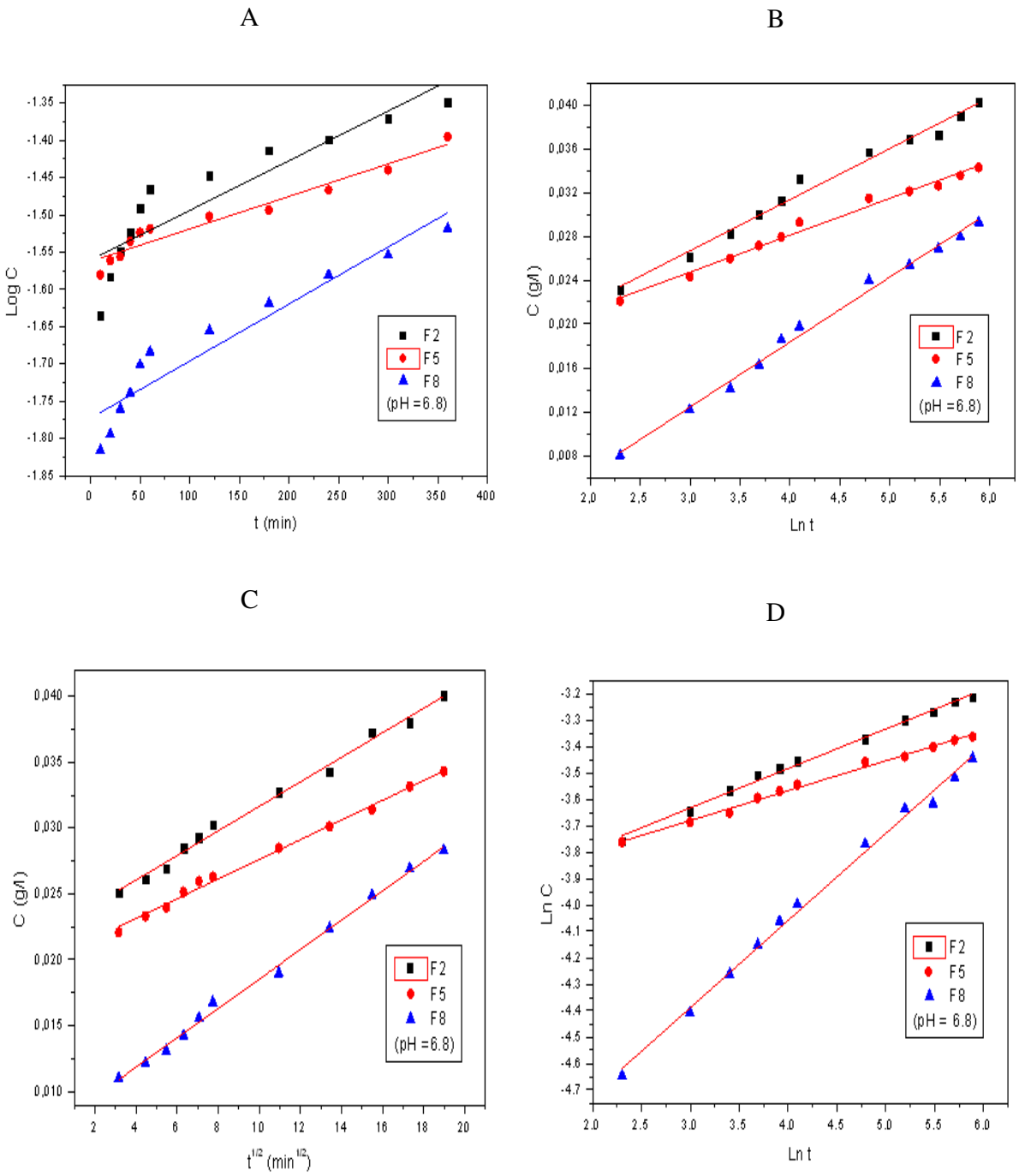


Figure 51 : *Cinétique de libération des formulations 2, 5,8 pour un pH = 6.8, A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.*

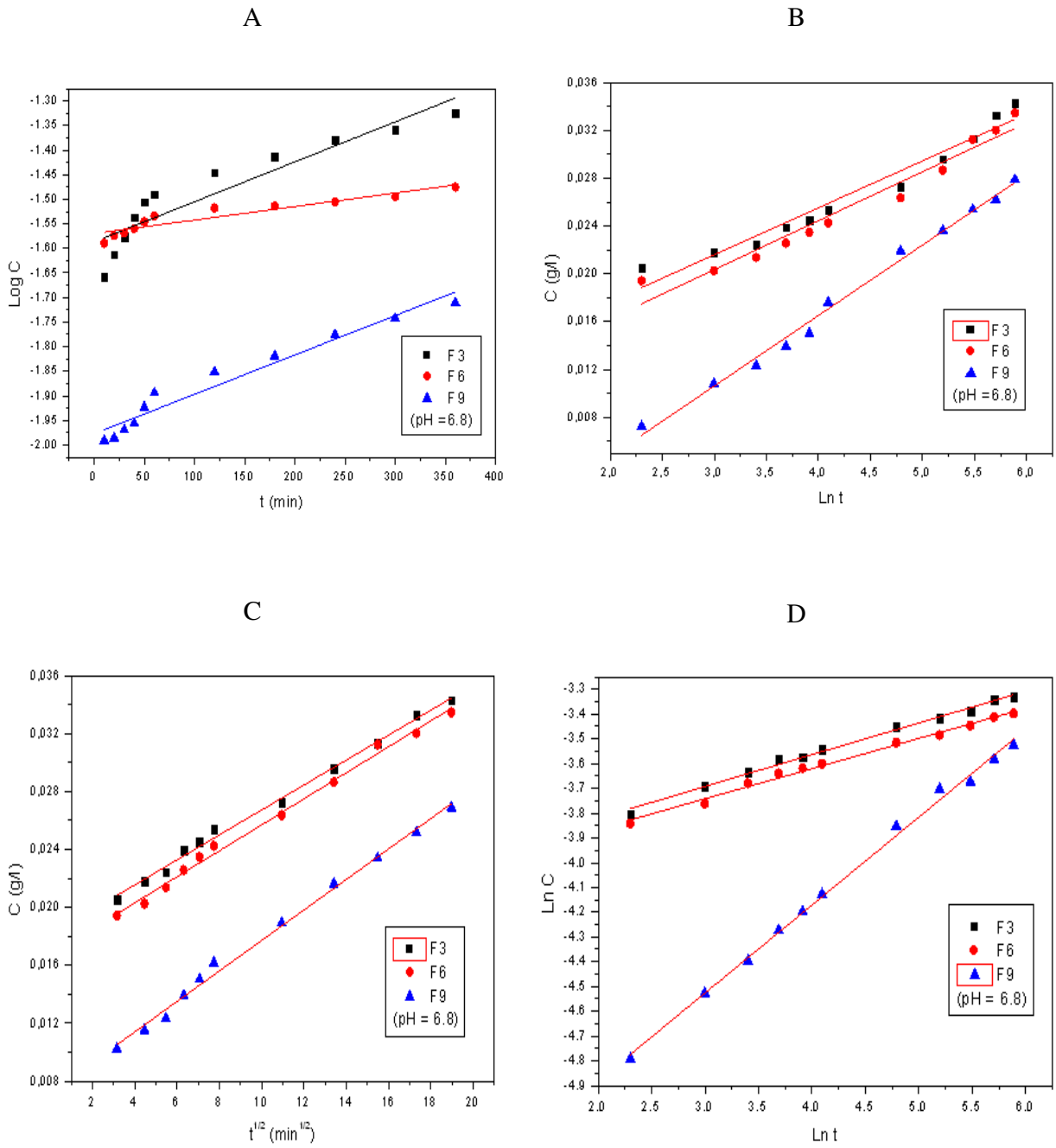


Figure 52: *Cinétique de libération des formulations 3, 6,9 pour un pH = 6.8, A) Pseudo-premier -ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.*

Dans le tableau 28 (voir annexe), nous avons représenté les résultats de la modélisation cinétique concernant la libération du principe actif à partir des différentes matrices en fonction du pH du milieu.

Nous constatons d'après les résultats du tableau que les meilleurs modèles sont :

- ❖ Le modèle de la fonction power pour les formulations (F1, F2, F3, F6, F9) à pH 1.2 et (F1, F2, F4, F7, F9) à pH 6.8 où les coefficients de corrélation R^2 sont compris entre 0.99106 et 0.99639
- ❖ Le modèle d'Higuchi pour les formulations (F4, F5, F7, F8) à pH 1.2 et (F3, F5, F6, F8) à pH 6.8 où les coefficients de corrélation R^2 sont compris entre 0.98076 et 0.99798

En laissant la manipulation de dissolution pendant 3 jours, la concentration finale du principe actif M_∞ a été calculée.

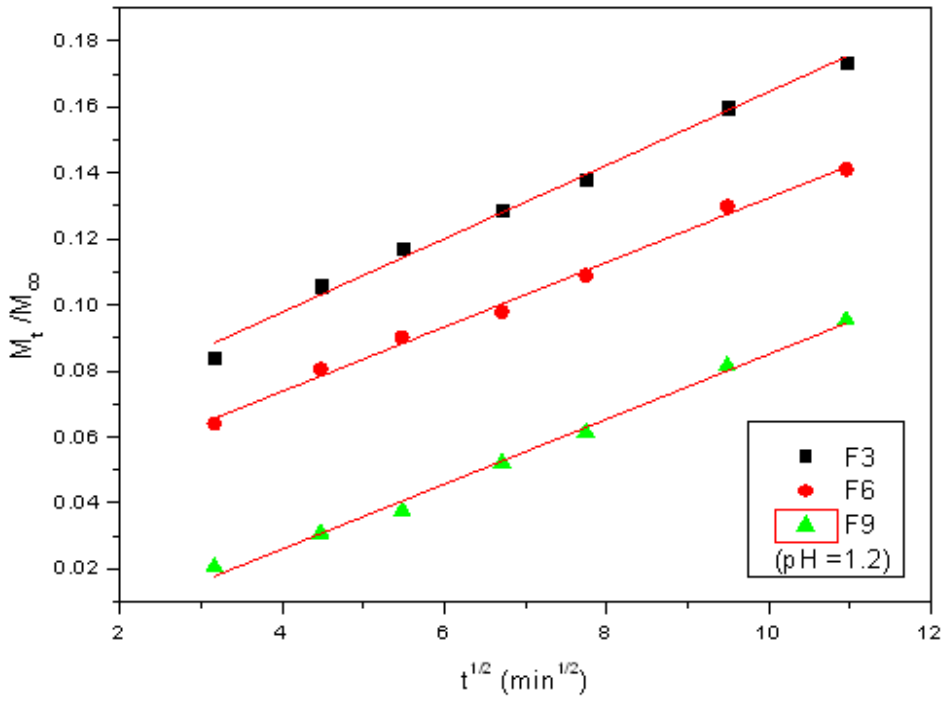


Figure 53: *Quantité d'acide niflumique libérée en fonction de la racine carrée du temps (à pH = 1,2).*

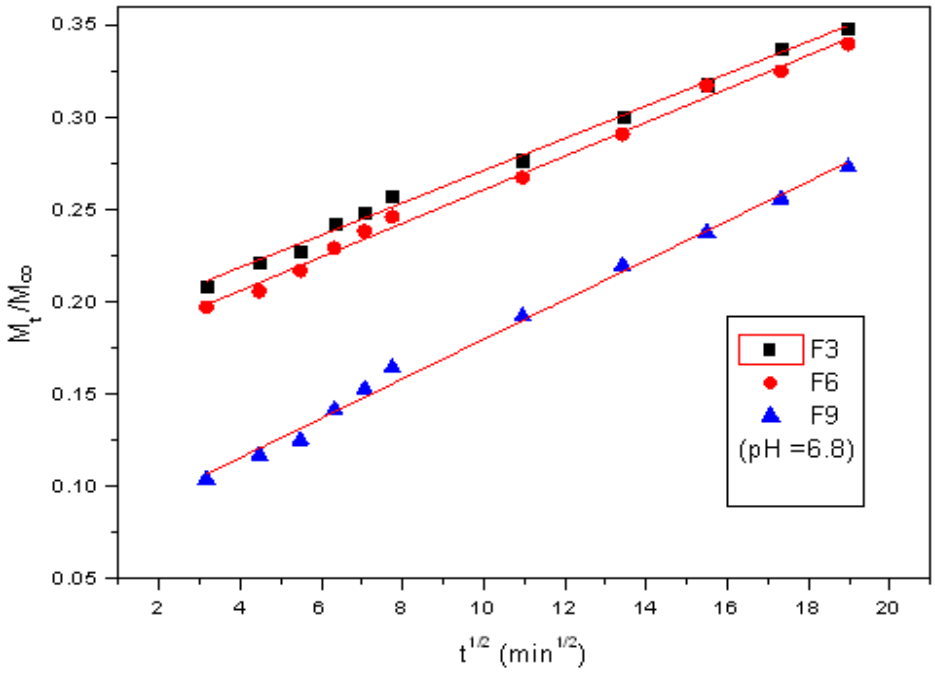


Figure 54: *Quantité d'acide niflumique libérée en fonction de la racine carrée du temps (à pH = 6,8).*

Les tracés de Mt /M∞ des formulations (F3, F6, F9) en fonction de la racine carrée du temps (Figure 53 et 54) sont des droites avec des coefficients de corrélation $0.99161 \leq R^2 \leq 0.99383$ à pH=1.2 et $0.99347 \leq R^2 \leq 0.99503$ à pH=6.8.

En analysant l'équation de Korsmeyer **[119]**; la relation qui décrit la libération du médicament à partir d'une matrice polymérique est établie comme suit :

$$Mt/M\infty = K\, t^n \qquad \text{(eq. 3)}$$

Où :

Mt /M∞ : est la fraction du principe actif libéré

t : est le temps de libération

K : est une constante dont l'unité est celle (t^{-n}) ; elle tient compte des caractéristiques géométriques et structurales du système de libération

n: est un exposant indiquant le mécanisme de libération

Cette équation (eq. 3) ; peut être utilisée pour analyser les premiers 60% de la courbe de libération où celle-ci est linéairement reliée à t^n, sans pour cela considérer la forme géométrique du système.

On peut ajouter que la constante K de vitesse de libération du médicament ne sera pas utilisée pour comparer les différentes cinétiques car les conditions du test sont différentes. Le calcul de la vitesse de libération du médicament sera désormais basé sur l'équation du premier ordre, d'Elovich, d'Huguchi et de la fonction power.

Les points expérimentaux vérifient très bien la linéarité en utilisant les modèles choisis.

Il en découle donc qu'à court terme, la libération d'acide niflumique est contrôlée par le phénomène de diffusion. Pour les temps longs, la cinétique est probablement liée au partage d'acide niflumique avec l'amidon. Ainsi, elle semble être contrôlée par le transfert du principe actif entre les constituants de la forme.

IV. Conclusion

Les groupes de substitution des amidons réticulés ont un nouveau pic d'absorption à environ 1732 cm-1 dans le spectre IRTF. La structure de granule d'amidon de maïs n'a pas sensiblement changé après modification en l'observant par la microscopie optique, qu'il ne montre que la réticulation par le mélange acide adipique/anhydride acétique et par l'anhydride acétique est meilleure que la réticulation par le glutaraldéhyde. Les diffractogrammes des rayons X des amidons modifiés n'ont pas été modifiés par rapport à l'amidon natif. Le degré de substitution semble être le principal facteur responsable des différentes propriétés des amidons modifiés. Le taux de gonflement est inversement proportionnel à la cristallinité.

Ces propriétés exceptionnelles de l'amidon réticulé ont un excellent profit en industrie pharmaceutique. Mais la tendance de rétrogradation devrait être améliorée, et l'application de l'amidon réticulé dans les médicaments a besoin d'étude plus approfondie.

La dissolution du médicament in vitro à partir de comprimés matriciels est fortement influencée par la quantité et le type de polymère dans la formulation. En effet, les formulations de l'amidon natif présentent la plus grande vitesse de libération du principe actif par rapport à celles des formulations de l'amidon prégélatinisé et de l'amidon ADA. En conséquence, la vitesse de libération du principe actif a diminué avec l'augmentation de la concentration du polymère dans

la formulation. En effet, la F3 (30%) est la meilleure pour les matrices d'amidon natif, la F6 (30%) est la meilleure pour les matrices d'amidon prégélatinisé et la F9 (30%) est la meilleure pour les matrices d'amidon ADA.

On a dit récemment, que les matrices d'adipate de diamidon sont les meilleures par rapport à celles des autres matrices, on peut conclure que la formulation 9 (contenant 30% d'amidon réticulé par l'acide adipique) est la meilleure matrice pour la libération contrôlée.

Aussi, il est important de noter que le choix des paramètres est un facteur important dans la comparaison des profils de dissolution. Dans cette étude, le paramètre (taux de dissolution) est en étroite corrélation avec le type et la concentration du polymère. Toutefois, cela doit être confirmé par une étude de biodisponibilité, et une corrélation in vitro-in vivo.

CONCLUSION

Conclusion générale

La recherche dans le domaine des systèmes à libération contrôlée, est en pleine effervescence. Les systèmes développés dans le futur répondront de plus en plus à la demande d'une libération constante de principe actif sur de longues périodes de temps pour un traitement prolongé chez les patients atteints de maladies chroniques. En plus, il est préférable que l'excipient soit gastro-résistant, inattaquable par le pH acide de l'estomac. Une fois dans l'intestin l'excipient soutient la molécule active qui va se libérer à une vitesse contrôlée.

Dans cette optique de recherche, nous avons mis au point une nouvelle approche qui pourrait simplifier le procédé et, du coup, permettre aux compagnies pharmaceutiques de produire les médicaments à libération contrôlée de façon plus économique : Il s'agit essentiellement de la molécule d'amidon de maïs qui a subit des réactions de réticulation par le glutaraldéhyde, l'acide adipique et l'anhydride acétique.

Ces nouvelles matrices à base d'amidon de maïs (natif et modifié) à différentes concentrations ont été chargées par un principe actif choisi, il s'agit là d'un anti-inflammatoire : l'acide niflumique.

Les réactions de réticulation réalisées dans des milieux de pH basique pour l'acide adipique et l'anhydride acétique et de pH acide pour le glutaraldéhyde ont été confirmées par spectroscopie infrarouge. En effet, relativement au spectre obtenu pour l'amidon natif, une bande caractéristique du groupement ester à $1732cm^{-1}$ a été observée pour l'amidon ainsi modifié.

Les cristallinités relatives des amidons modifiés (l'adipate de diamidon, l'amidon acétylé et l'amidon réticulé par le glutaraldéhyde) ont été inférieures à celle de l'amidon natif parce que la région cristalline a été perturbée dans une certaine mesure par l'acide et le traitement thermique lors de la préparation. Les intensités des pics des amidons modifiés ont également été inférieures à celle de l'amidon natif.

La morphologie des grains de l'amidon réticulé par la réaction d'acétylation présente une certaine similitude avec celle de l'amidon réticulé par l'acide adipique. Les particules sont plus rapprochées dans les deux cas par rapport aux particules de l'amidon natif qui sont plus fines que celles de l'amidon prégélatinisé. Par contre pour les granules de l'amidon réticulé par le glutaraldéhyde ceux ci apparaissent sous forme d'agrégats.

Les tests de gonflement réalisés pour l'amidon natif, l'amidon prégélatinisé et pour l'amidon réticulé par l'acide adipique ont montré que ce dernier présente une certaine

hydrophobicité introduite par les chaînes alkyles de l'agent réticulant. Une affinité réduite vis-à-vis de l'eau est alors observée. Le taux de gonflement est inversement proportionnel à la cristallinité.

Le pourcentage d'acétyle et le degré de substitution de l'amidon ADA sont plus grands que ceux de l'amidon acétylé.

Les formulations préparées ne montrent aucune interaction chimique par spectroscopie infrarouge. En effet le spectre IR du principe actif seul se superpose presque avec ceux des formulations.

Pour les tests de libération de l'acide niflumique et après avoir établi la droite d'étalonnage dans un milieu à (pH=1,2) et dans un milieu à (pH=6,8) nous avons pu constater que :

- La libération du PA est plus contrôlée dans l'amidon réticulé par l'acide adipique, les concentrations mesurées lors des prélèvements des volumes étaient plus faibles pendant toute la durée de libération.
- La dissolution du médicament in vitro à partir de comprimés matriciels est fortement influencée par la quantité et le type de polymère dans la formulation.
- Les formulations de l'amidon natif présentent la plus grande vitesse de libération du principe actif par rapport à celles des formulations de l'amidon prégélatinisé et l'amidon ADA
- La vitesse de libération du principe actif a diminué avec l'augmentation de la concentration de polymère dans la formulation.
- Ces résultats de cinétique de libération confortent ceux obtenus par microscopie optique où l'on observe une meilleure dispersion et une bonne sphéricité des particules de l'amidon réticulé par l'acide adipique. Les autres matrices présentent de petits agrégats dispersés à côté de particules de faible taille, ce qui peut être un facteur limitant pour une bonne libération contrôlée.

Pour la modélisation cinétique et concernant la libération du principe actif à partir des différentes matrices en fonction du pH du milieu nous avons pu constater qu'en adoptant les meilleurs modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens on a pu déduire que :

- Le modèle de la fonction power pour les formulations (F1, F2, F3, F6, F9) à pH 1.2 et (F1, F2, F4, F7, F9) à pH 6.8 où les coefficients de corrélation R^2 sont compris entre 0.99106 et 0.99639.

❖ Le modèle d'Higuchi pour les formulations (F4, F5, F7, F8) à pH 1.2 et (F3, F5, F6, F8) à pH 6.8 où les coefficients de corrélation R^2 sont compris entre 0.98076 et 0.99798.

Perspectives

Comme continuité pour ce travail nous nous proposons de :

- Etudier la cinétique de libération pour des temps plus prolongés allant jusqu'à 24 heures et plus.
- Choisir d'autres excipients qui répondent au besoin du marché quant à l'efficacité de la libération contrôlée.
- Refaire la même étude avec une autre forme pharmaceutique : les implants (amidons sous forme de films).
- Etudier la biodisponibilité et essayer de l'améliorer pour des applications thérapeutiques convenables du principe actif sélectionné.

ANNEXE

Tableau 7 Le poids en mg obtenu pour 10 unités de comprimés

unité	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Poids (mg)	249.976	249.994	249.942	249.991	249.985	249.919	249.987	249.951	249.963	249.932

Tableau 8 Courbe d'étalonnage pH =1.2 (254nm)

C (g/l)	$3.567 \cdot 10^{-3}$	$1.772 \cdot 10^{-3}$	$8.86 \cdot 10^{-4}$	$4.43 \cdot 10^{-4}$	$2.21 \cdot 10^{-4}$	$1.11 \cdot 10^{-4}$	$5.6 \cdot 10^{-5}$
Abs	1.6688	0,8344	0,4286	0,2307	0,1266	0,0679	0,0301

Tableau 9 Courbe d'étalonnage pH =6.8 (286nm)

C (g/l)	$3.620 \cdot 10^{-3}$	$1.772 \cdot 10^{-3}$	$8.86 \cdot 10^{-4}$	$4.43 \cdot 10^{-4}$	$2.21 \cdot 10^{-4}$	$1.11 \cdot 10^{-4}$	$5.6 \cdot 10^{-5}$
Abs	2.46	1,2338	0,6398	0,3704	0,2094	0,126	0,0902

Tableau 10 Formulation 1 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$1.6015 \cdot 10^{-4}$	$1.9062 \cdot 10^{-4}$	$2.1084 \cdot 10^{-4}$	$2.2717 \cdot 10^{-4}$	$2.3989 \cdot 10^{-4}$	$2.470 \cdot 10^{-4}$	$2.6616 \cdot 10^{-4}$

Tableau 11 Formulation 2 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$6.7039 \cdot 10^{-5}$	$8.8790 \cdot 10^{-5}$	$1.1302 \cdot 10^{-4}$	$1.3265 \cdot 10^{-4}$	$1.5825 \cdot 10^{-4}$	$1.8373 \cdot 10^{-4}$	$2.0840 \cdot 10^{-4}$

Tableau 12 Formulation 3 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$7.1942 \cdot 10^{-5}$	$1.0423 \cdot 10^{-4}$	$1.1511 \cdot 10^{-4}$	$1.3697 \cdot 10^{-4}$	$1.4159 \cdot 10^{-4}$	$1.4730 \cdot 10^{-4}$	$1.6807 \cdot 10^{-4}$

Tableau 13 Formulation 4 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$1.0073 \cdot 10^{-5}$	$7.7925 \cdot 10^{-5}$	$1.0449 \cdot 10^{-4}$	$1.1896 \cdot 10^{-4}$	$1.3760 \cdot 10^{-4}$	$1.8348 \cdot 10^{-4}$	$1.9069 \cdot 10^{-4}$

Tableau 14 Formulation 5 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$7.8573 \cdot 10^{-5}$	$1.0790 \cdot 10^{-4}$	$1.2412 \cdot 10^{-4}$	$1.3008 \cdot 10^{-4}$	$1.3617 \cdot 10^{-4}$	$1.5948 \cdot 10^{-4}$	$1.7026 \cdot 10^{-4}$

Tableau 15 Formulation 6 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$6.3065 \cdot 10^{-5}$	$8.2310 \cdot 10^{-5}$	$8.8833 \cdot 10^{-5}$	$9.2332 \cdot 10^{-5}$	$1.0719 \cdot 10^{-4}$	$1.2781 \cdot 10^{-4}$	$1.3877 \cdot 10^{-4}$

Tableau 16 Formulation 7 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$2.2379 \cdot 10^{-5}$	$4.9425 \cdot 10^{-5}$	$6.5808 \cdot 10^{-5}$	$7.7428 \cdot 10^{-5}$	$9.5788 \cdot 10^{-5}$	$1.0978 \cdot 10^{-4}$	$1.2108 \cdot 10^{-4}$

Tableau 17 Formulation 8 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$2.2478 \cdot 10^{-5}$	$3.9239 \cdot 10^{-5}$	$5.6302 \cdot 10^{-5}$	$7.0884 \cdot 10^{-5}$	$8.0820 \cdot 10^{-5}$	$8.6694 \cdot 10^{-5}$	$9.6976 \cdot 10^{-5}$

Tableau 18 Formulation 9 : à pH =1.2 (254nm)

Temps (min)	10	20	30	45	60	90	120
C (g/l)	$2.1910 \cdot 10^{-5}$	$3.0427 \cdot 10^{-5}$	$3.7017 \cdot 10^{-5}$	$4.3345 \cdot 10^{-5}$	$6.0387 \cdot 10^{-5}$	$8.4599 \cdot 10^{-5}$	$9.3909 \cdot 10^{-5}$

Tableau 19 Formulation 1 : à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$2.2527 \cdot 10^{-4}$	$2.7200 \cdot 10^{-4}$	$2.8652 \cdot 10^{-4}$	$3.2381 \cdot 10^{-4}$	$3.5108 \cdot 10^{-4}$	$3.8535 \cdot 10^{-4}$	$4.0349 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$4.1002 \cdot 10^{-4}$	$4.1718 \cdot 10^{-4}$	$4.2150 \cdot 10^{-4}$	$4.2304 \cdot 10^{-4}$

Tableau 20 Formulation 2: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$2.1109 \cdot 10^{-4}$	$2.6129 \cdot 10^{-4}$	$2.8224 \cdot 10^{-4}$	$2.9946 \cdot 10^{-4}$	$3.2256 \cdot 10^{-4}$	$3.4233 \cdot 10^{-4}$	$3.5681 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$3.6851 \cdot 10^{-4}$	$3.7259 \cdot 10^{-4}$	$3.7979 \cdot 10^{-4}$	$3.9028 \cdot 10^{-4}$

Tableau 21 Formulation 3: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$2.0532 \cdot 10^{-4}$	$2.2765 \cdot 10^{-4}$	$2.6452 \cdot 10^{-4}$	$2.9064 \cdot 10^{-4}$	$3.1200 \cdot 10^{-4}$	$3.2371 \cdot 10^{-4}$	$3.2677 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$3.2802 \cdot 10^{-4}$	$3.3106 \cdot 10^{-4}$	$3.3242 \cdot 10^{-4}$	$3.4284 \cdot 10^{-4}$

Tableau 22 Formulation 4: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$2.2505 \cdot 10^{-4}$	$2.5057 \cdot 10^{-4}$	$2.6660 \cdot 10^{-4}$	$2.9603 \cdot 10^{-4}$	$3.0878 \cdot 10^{-4}$	$3.1883 \cdot 10^{-4}$	$3.2469 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$3.2888 \cdot 10^{-4}$	$3.3369 \cdot 10^{-4}$	$3.3921 \cdot 10^{-4}$	$3.5108 \cdot 10^{-4}$

Tableau 23 Formulation 5: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$2.2085 \cdot 10^{-4}$	$2.4303 \cdot 10^{-4}$	$2.5944 \cdot 10^{-4}$	$2.9137 \cdot 10^{-4}$	$2.9950 \cdot 10^{-4}$	$3.0296 \cdot 10^{-4}$	$3.1469 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$3.2099 \cdot 10^{-4}$	$3.2591 \cdot 10^{-4}$	$3.3123 \cdot 10^{-4}$	$3.4271 \cdot 10^{-4}$

Tableau 24 Formulation 6: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$1.9413 \cdot 10^{-4}$	$2.3246 \cdot 10^{-4}$	$2.5755 \cdot 10^{-4}$	$2.7568 \cdot 10^{-4}$	$2.8469 \cdot 10^{-4}$	$2.9246 \cdot 10^{-4}$	$3.0339 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$3.0647 \cdot 10^{-4}$	$3.1232 \cdot 10^{-4}$	$3.2001 \cdot 10^{-4}$	$3.3455 \cdot 10^{-4}$

Tableau 25 Formulation 7: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$1.1797 \cdot 10^{-4}$	$1.3085 \cdot 10^{-4}$	$1.4720 \cdot 10^{-4}$	$1.7899 \cdot 10^{-4}$	$2.0366 \cdot 10^{-4}$	$2.1611 \cdot 10^{-4}$	$2.7277 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$2.8074 \cdot 10^{-4}$	$2.8794 \cdot 10^{-4}$	$3.0314 \cdot 10^{-4}$	$3.1344 \cdot 10^{-4}$

Tableau 26 Formulation 8: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$8.0234 \cdot 10^{-5}$	$1.2176 \cdot 10^{-4}$	$1.4105 \cdot 10^{-4}$	$1.6264 \cdot 10^{-4}$	$1.8573 \cdot 10^{-4}$	$1.9782 \cdot 10^{-4}$	$2.5986 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$2.6394 \cdot 10^{-4}$	$2.6876 \cdot 10^{-4}$	$2.7933 \cdot 10^{-4}$	$2.8285 \cdot 10^{-4}$

Tableau 27 Formulation 9: à pH =6.8 (286nm)

Temps (min)	10	20	30	40	50	60	120
C (g/l)	$7.2347 \cdot 10^{-5}$	$1.0819 \cdot 10^{-4}$	$1.2316 \cdot 10^{-4}$	$1.3925 \cdot 10^{-4}$	$1.5029 \cdot 10^{-4}$	$1.7617 \cdot 10^{-4}$	$2.3918 \cdot 10^{-4}$

Temps (min)	180	240	300	360
C (g/l)	$2.4632 \cdot 10^{-4}$	$2.5390 \cdot 10^{-4}$	$2.6189 \cdot 10^{-4}$	$2.6877 \cdot 10^{-4}$

Tableau 28 Les coefficients de corrélation et les équations de régressions de la forme linéaire des différents modèles cinétiques utilisées pour décrire la libération de l'acide niflumique à partir des différentes matrices à différents pH.

pH	Formulations	Modèle cinétique	Equation de régression	R^2
1,2	1	Premier ordre	y = 0, 00204+ -1, 78008*x	0,76906
		Equation d'Elovich	y = 0,00414+ 0,00671*x	0,98889
		Equation d'Higuchi	y = 0,0012+ 0,01379*x	0,98076
		Fonction power	y = 0,21122+ -4,59904*x	0,99172
	2	Premier ordre	y = 0,00448+ -2,14403*x	0,8762
		Equation d'Elovich	y = 0,00578+ -0,00779*x	0,96924
		Equation d'Higuchi	y = 0,00184+ 9,85669E-4*x	0,99519
		Fonction power	y = 0,46517+ -6,0844*x	0,99637
	3	Premier ordre	y = 0,00327+ -2,10213*x	0,7186
		Equation d'Elovich	y = 0,00363+ -7,70791E-4*x	0,97202
		Equation d'Higuchi	y = 0,00109+ 0,00526*x	0,99162
		Fonction power	y = 0,36526+ -5,75726*x	0,99301
	4	Premier ordre	y = 0,00519+ -2,23904*x	0,71778
		Equation d'Elovich	y = 0,0074+ -0,01573*x	0,97042
		Equation d'Higuchi	y = 0,00187+ -8,8059E-4*x	0,99289
		Fonction power	y = 0,52467+ -6,40521*x	0,99211
	5	Premier ordre	y = 0,00253+ -2,03485*x	0,7586
		Equation d'Elovich	y = 0,00351+ -3,56641E-5*x	0,9766
		Equation d'Higuchi	y = 0,00103+ 0,00575*x	0,99396
		Fonction power	y = 0,28927+ -5,45174*x	0,99294

	6	Premier ordre	y = 0,00282+ -2,16413*x	0,89216
		Equation d'Elovich	y = 0,00296+ -9,28558E-4*x	0,93336
		Equation d'Higuchi	y = 9,61911E-4+ 0,00342*x	0,993
		Fonction power	y = 0,31302+ -5,78586*x	0,99502
	7	Premier ordre	y = 0,00441+ 0,29695*x	0,80768
		Equation d'Elovich	y = 1,84804+ -3,23461*x	0,99571
		Equation d'Higuchi	y = 0,00127+ -8,08969E-4*x	0,99798
		Fonction power	y = 0,63282+ -7,29731*x	0,99466
	8	Premier ordre	y = 0,00524+ -2,47643*x	0,84279
		Equation d'Elovich	y = 0,00307+ -0,00489*x	0,98667
		Equation d'Higuchi	y = 9,72452E-4+ -2,06409E-4*x	0,99288
		Fonction power	y = 0,59877+ -7,33*x	0,99106
	9	Premier ordre	y = 0,00593+ -2,6277*x	0,97516
		Equation d'Elovich	y = 0,003+ -0,00522*x	0,98038
		Equation d'Higuchi	y = 9,67855E-4+ -0,0013*x	0,99384
		Fonction power	y = 0,61873+ -7,64412*x	0,99422
6,8	1	Premier ordre	y = 8,31327E-4+ -1,5477*x	0,86067
		Equation d'Elovich	y = 0,00603+ 0,00925*x	0,98535
		Equation d'Higuchi	y = 0,00111+ 0,02462*x	0,99367
		Fonction power	y = 0,16797+ -4,07902*x	0,9942
	2	Premier ordre	y = 6,92068E-4+ -1,56675*x	0,83037
		Equation d'Elovich	y = 0,00467+ 0,01268*x	0,98475
		Equation d'Higuchi	y = 9,3023E-4+ 0,02233*x	0,99196
		Fonction power	y = 0,14945+ -4,08147*x	0,99394

	3	Premier ordre	y = 8,38802E-4+ -1,59308*x	0,86943
		Equation d'Elovich	y = 0,00418+ 0,01083*x	0,98145
		Equation d'Higuchi	y = 8,61837E-4+ 0,0181*x	0,99504
		Fonction power	y = 0,12831+ -4,07704*x	0,99218
	4	Premier ordre	y = 8,16241E-4+ -1,58074*x	0,84792
		Equation d'Elovich	y = 0,00338+ 0,01518*x	0,9884
		Equation d'Higuchi	y = 8,09857E-4+ 0,01987*x	0,99276
		Fonction power	y = 0,11299+ -3,99335*x	0,99456
	5	Premier ordre	y = 2,8035E-4+ -1,55554*x	0,82814
		Equation d'Elovich	y = 0,00337+ 0,01463*x	0,98634
		Equation d'Higuchi	y = 7,46519E-4+ 0,02015*x	0,99401
		Fonction power	y = 0,11312+ -4,02019*x	0,99318
	6	Premier ordre	y = 2,84046E-4+ -1,572*x	0,88974
		Equation d'Elovich	y = 0,00508+ 0,0082*x	0,98522
		Equation d'Higuchi	y = 8,97609E-4+ 0,01672*x	0,99344
		Fonction power	y = 0,12201+ -4,1081*x	0,99182
	7	Premier ordre	y = 9,04915E-4+ -1,7784*x	0,87651
		Equation d'Elovich	y = 0,00609+ -0,00371*x	0,989
		Equation d'Higuchi	y = 0,00127+ 0,00771*x	0,99402
		Fonction power	y = 0,28761+ -5,09573*x	0,99473
	8	Premier ordre	y = 0,00107+ -1,78238*x	0,95678
		Equation d'Elovich	y = 0,00594+ -0,0054*x	0,99261
		Equation d'Higuchi	y = 0,00112+ 0,00738*x	0,99574
		Fonction power	y = 0,33003+ -5,37895*x	0,99481

	9	Premier ordre	y = 8,00782E-4+ -1,97689*x	0,95025
		Equation d'Elovich	y = 0,0059+ -0,00709*x	0,99177
		Equation d'Higuchi	y = 0,00105+ 0,00718*x	0,99416
		Fonction power	y = 0,3552+ -5,59162*x	0,99639

Références bibliographiques

[1]. H.A. Lachman et J.L. Kanig, " La théorie et la pratique de la pharmacie industrielle" ,3ème édition, Varghese. Maison d'édition Bombay, pp.430-456-171-195.

[2]. Oral étendu (produit à libérer), sanson, la tête, l'école de pharmacie et de sciences médicales, Université du Sud Australia, Adelaide, Aust Preeser (1999), 22 pp. 88-90.

[3]. D.M. brahmankar et B. Jaiswal, " Un Traité biopharmaceutique et pharmacocinétique", Vallabh prakashan, (2002), pp.335-337.

[4]. T.Y. Lee, J.R. Robinson, " Controlled- Release Drug-Delivery Systems", chapitre 47 en Remington, 20ème édition, La science et la pratique de la pharmacie, 1 pp. 903.

[5]. R. Gendle et al., "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", (2009), pp. 68-87.

[6]. R.K. Khar et S.P. Vyas,"diffusion contrôlée de médicament", (2002), pp. 1-50.

[7]. D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1ère édition,

Vallabh Prakashan, (1995), pp.347-352.

[8]. H.W. Hui, J.R. Robinson et V.H.L. Lee. "Design and fabrication of oral controlled release drug delivery systems. In: Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications", Chapitre 9, 2 ème édition, New York: Marcel Dekker, (1987).

[9]. A.R. Baichwal et J.N. Staniforth. "Directly compressible sustained release excipient".US Patent (1991) 4 pp. 994- 276.

[10]. D. Stephenson et J. Spence. "Prolonged release and oral pharmaceutical tablets and their Manufacture". UK patent , (1966) 1 pp. 022-171.

[11]. K.R. Horspool, "Future strategies for the drug delivery industry", Am. Pharm.Rev., (2002) 5 pp. 20–24.

[12]. F. Theeuwes, P. Wong, S. Yum, "Drug delivery and therapeutic systems", édition Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Dekker, (1991), 4 pp. 303–348.

[13]. C.M. Henry, " Drug Delivery", C&E News , (2002), 26 pp. 39–45.

[14]. G.L. ELipka, "Amidon. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems". J. Control Rel., (1999) 62 pp. 41–49.

[15]. R.K. Khar, S.P. Vyas "diffusion contrôlée de médicament", (1995) pp.32-71,

[16]. D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", Vallabh Prakashan, (1999), pp.215-308.

[17]. Y.W. Chien, "Novel Drug Delivery sysem", 2ème édition, revue (1982), pp.139-140.

[18]. S. Chakraborty et al. "Effets de la solubilité des médicaments sur la cinétique de libération de médicaments insolubles dans l'eau et solubles de HPMC matrice à base formulations", Acta Pharm. (2009), 59 pp.313-323.

[19]. N.K. Jain, "Controlled and Novel Drug Delivery", C.B.S., (2002), 1-2 pp.676-698.

[20]. V.H. Lee, J.R. Robinson, "Sustained and Controlled Release Drug Delivery System", New York: Marcel Dekker, pp.71-121, 138-171.

[21]. S. Gilbert. "Modern pharmaceutics", 4 ème édition, pp. 501-513.

[22]. Y.W. Chien,"Novel Drug Delivery System", 2ème édition, revue, (1992), pp.1-2.

[23]. "Evaluation ADME dans la découverte de médicaments". J. Chem. Inf. Comput. Sci. (2003) 43 pp.1058-1067.

[24]. M. R. Siahi, "Conception et évaluation de 1 et 3 matrices couche de vérapamil à libération prolongée", AAPS Sci. Tech. Pharm., (2005), 7 pp. 6 -4.

[25]. P. Wong et al., "Multi-unit delivery system". US patent, (1991), 5 pp. 023-088.

[26]. Remington, "La science et la pratique de la pharmacie», 20ème édition, vol.I, pp.903-913.

[27]. F. Kermani et G. Findley, "the Application of Drug Delivery Systems: Current Practices and Future Strategies", CMR International, Epsom, U.K., (2000).

[28]. G.L. Amidon et al., "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", Pharm. Res., (1995) 12 pp.413–420.

[29]. G. Kupperblatt et al., "Oral delivery Using a novel controlled release technology: system design and materials selection", Proc.In.tSymp.Control.Rel.Bioact.Mater., (2000) 27 pp. 1226–1227.

[30]. M.E. Aulton, "Livre de la main Pharmaceutique", (2001), pp. 291-295.

[31]. F.J. Rippie et J.R. Johnson, "Regulation of dissolution rate by pellet geometry". J. Pharm. Sci., (1969) pp. 58-428.

[32]. K.K. Jain, "Drug Delivery Technologies and Markets", Informa. Publishing Group,(2000), pp.144.

[33]. R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008), pp.233.

[34]. A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8 ème édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.

[35]. Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2 ème édition, Masson, Paris, (1995). pp.172.

[36]. G. C. Wilson, "Colonic Drug Delivery", Strathclyde Institute for Biomedical Sciences, Glasgow, Scotland

[37]. K. Lawrence, W.Fung et M. Saltzman, "Polymeric implants for cancer chemotherapy", Drug Delivery Reviews, (1997), 26 pp.209-233

[38]. R. Langer et N.A. Peppas, "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems". Biomaterials, (1981), 2 pp. 201-214.

[39]. S.K. Mallapragada et B. Narasimhan , "Drug delivery systems", Handbook of Biomaterials Evaluation, Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials, 2ème édition: Philadelphia, Pennsylvania, USA. (1999), pp. 425-437.

[40]. A.K. Dash et G.C. Cudworth,"Therapeutic applications of implantable drug delivery systems", Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, (1998), 40 pp. 1-12.

[41]. M. Danckwerts et A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems": a review, Drug Development and Industrial Pharmacy, (1991). 17 pp.1465-1502.

[42]. V.V. Ranade ,"Drug delivery systems". Implants in drug delivery. Journal of Clinical Pharmacology, (1990), 30 pp. 871-889.

[43]. J.M. Schierholz , "Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome", Drug Delivery Systems & Sciences,(2001), 1 pp. 52-56.

[44]. R. Langer, "New methods of drug delivery", Science, (1990), 249 pp. 1527-1533.

[45]. S. Einmahl et al.,"Therapeutic applications of viscous and injectable poly(ortho esters)",Advanced Drug Delivery Reviews, (2001), 53 pp. 45-73.

[46]. W.R. Gombotz et D.K. Pettit, "Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery", Bioconjugate Chemistry, (1995), 6 pp. 332-351.

[47]. L.A. Orloff et al., "Biodegradable implant strategies for inhibition of restenosis", Advanced Drug Delivery Reviews, (1997), 24 pp. 3-9.

[48]. Heller J. et al. "Poly (ortho esters) - their dvelopment and some recent applications", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, (2000), 50 pp.121-128.

[49]. Heller J. et al.,"Development of poly(ortho esters) ", Drug Delivery Systems & Sciences (2001),1 pp.79-84.

[50]. Jagur-Grodzinski J., "Biomedical application of functional polymers", Reactive & Functional Polymers, (1999), 39 pp. 99-138.

[51]. M. Dittgen, M. Durrani, et K. Lehmann , "Acrylic polymers". A review of pharmaceutical applications. S.T.P.Pharma Sciences, (1997), 7 pp. 403-437.

[52]. R.K. Verma, D.M. Krishna, et S. Garg, "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems". Journal of Controlled Release, (2002), 79 pp. 7-27.

[53]. G. Mukherji, G. C. Wilson, "Enteric Coating for Colonic Delivery", Ranbaxy Laboratorie, India, Strathclyde Institute for Biomedical Sciences , Scotland, Marcel Dekker,(2002).

[54]. W. Mark Saltzman, "Engineering Principles for Drug Therapy"; OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2001

[55]. J. Be Miller, R. Whistler, "Starch: Chemistry and Technology", 3ème édition , Elsevier, (2009).

[56]. J. Bruneton, "Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales", 3ème édition, TEC et DOC, Paris, (1999), pp.61,62.

[57]. B. Bernard, "Amidons natifs et amidons modifés alimentaires", Techniques de l'Ingénieur, F4690.

[58]. A. Buléon, P.Colonna, et V. Leloup, "Les amidons et leurs dérivés dans les industries des céréales". Actualités des Industries Alimentaires et Agro-alimentaires (1990), pp.515-532.

[59]. J.H. Wiel, "Structure et métabolisme des glucides". Dans Biochimie générale, 6ème édition , Masson , Paris. (1990), pp. 151-183.

[60]. J. Jane et al., "Location of amylose in normal starch granules. I. Susceptibility of amylose and amylopectin to cross-linking reagents", Cereal Chemistry, (1992), 69 pp.405-409.

[61]. P. Le Bail, F.G. Morin, et R.H. Marchessault, "Characterization of a crosslinked high amylose starch excipient". International Journal of Biological Macromolecules, (1999), 26 pp. 193-200.

[62]. F. Ravenelle et al., "Mechanical properties and structure of swollen crosslinked high amylose starch tablets", Carbohydrate Polymers, (2002), 47 pp. 259-266.

[63]. A. Buléon, "Caractéristiques structurales des amidons", Formation Adria des, Nantes (2001).

[64]. J.M.V. Blanshard, "Physicochemical aspects of starch gelatinization on polysaccharides in food". J. M. V. Blanshard and J.R. Mitchell eds., Londres (1979).

[65]. W.H. Leach, "Gelatinisation of Starch: Chemistry and Technology". 2nd edition, Academic Press inc., New York (1984).

[66]. P. Fuerts, " Les amidons modifiés chimiquement". Formation ADRIA, Paris, (1998).

[67]. R.L. Whistler, J.N. Bemiller et E.F. Paschall, "Starch", chemistry and technology 2ème édition, Academic Press, (1984).

[68]. O.B. Wurzburg, "Modified starches: properties and uses", CRC Press, Inc. (1986).

[69]. J.A.Radley, "Industrial Uses of Starch and its Derivatives". Applied Science Publishers, Londres, (1976).

[70]. P.C. Trubiano, "Low swelling starches as tablet disintegrants". O. S. Patent, (1983), 4 pp. 369-308

[71]. M. W. Rutenburg, et D. Solanek, " Starch derivatives: production and uses of Starch: Chemistry and Technology", 2nd edition, Academic Press inc., New York, (1984).

[72]. L.N. Bemiller, "Starch amylose dans Industrial Gums", Academic Press inc., New York, (1973).

[73]. V. Lenearts, Y. Dumolin, et M.A. Mateescu, , " Cross-linked amylose tablets for linear slow-release of theophylline". J Control Rel., (1991), 15 pp. 39-46

[74]. M.A. Mateescu, L. Cartilier, Y. Dumolin, et V. Lenearts, "Contramid ® : A short overview - a review published on behalf of Rougier inc. Montréal, (1992).

[75]. V. Lenearts, Y. Dumolin, L. Cartilier et M.A. Mateescu,"Cross-linked amylose tablets for controlled-release of drugs". Precede Intern Svmp Control Re1 Bioact Mater, (1992), 19 pp. 30-31

[76]. Y. Dumolin., P. Clement, M.A. Mateescu et L. Cartilier , "Cross- linked amylose as a new binder/disintegrant in compressed tablets". STP Pharma Sciences, (1994), 4 pp. 329-335

[77]. A. Shefer, S. Shefer et J. Kost, " Structural characterization of starch networks in the solid state by cross-polarization magic-angle spinning C^{13} , NMR spectroscopy and wide angle X-ray diffraction". Macromolecules, (1992), 25 pp. 6756-6760

[78]. H.J. Roberts, " Nondegradative reactions of starch: Chemistry and Technology". 2nd edition, Academic Press inc., New York, (1984).

[79]. L. Kltniak, et R.H. Marchessault, "Study of the crosslinking reaction between epichlorohydrin and starch". Die Starke, (1972), 34 pp. 1-10

[80]. V. Lenearts, Y. Dumolin, L. Cartilier et M.A. Mateescu, " Cross- linked polyhydroxylic material for enzymatically controlled drug release". International Patent, (1994), 1 pp. 1-63

[81]. Y. Dumolin, L. Cartilier et M.A. Mateescu, " Cross-linked amylose tablets containing & alpha-amylase: an enzymatically-controlled drug release system", J Control Re1,(1999), 60 pp. 16 1-167

[82]. Y. Dumolin , S. Alex, P. Szabo, et M.A. Mateescu, " Cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis". Carbohydr Polm, (1998), 37 pp. 361 -370

[83]. I.S. Moussa, et L. Cartilier, "Characterization of moving fronts in cross-linked amylose matrices by image analysis". J Control Re1, (1996), 42 pp. 47-55

[84]. A. M. Sautter, "Administration de médicaments par sonde", pharmacie HUG, (2003).

[85]. R.C. Rowe, P.J. Sheskey et P.J. Weller, "Handbook of Pharmaceutical Excipients ", 4ème édition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), (2003), pp.776.

[86]. R. Mohrle, "Effervescent Tablet", Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, New York (USA): Marcel Dekker, (1980), 1 pp.490.

[87]. Pharmacopée Européenne 5ème édition, "Conseil de l'Europe", Strasbourg, (2005).

[88]. A.H. De Boer, G.K. Bolhuis et C.F. Lerk, "Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate", Powder Technol., (1978), 20 pp.75-82.

[89]. T. Allen, "Granulométrie", Tech. de l'Ingénieur, (1988), 1040 pp.1-26.

[90]. Y. Rosetto, "Pharmacotechnie industrielle". Vendôme (France) : I.M.T. éditions, (1998), pp.523.

[91]. B. Castel, "Mise en forme des solides : Procédés et appareils". Technique de l'ingénieur, (1996), J 3 382 pp. 1-23.

[92]. J. Ribet, "Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses", Thèse de doctorat: Université de Limoges, (2003) pp. 236.

[93]. E. Doelker, "Assessment of powder compaction", Powder Technology and Pharmaceutical Processes Amsterdam (Pays-Bas), (1994), pp. 557.

[94]. C. M'Bali-Pemba, "Fonctionnalité des matériaux particulaires : application à la comprimabilité des lactoses". Thèse de doctorat: Université de Limoges, (1994), pp.375.

[95]. A.T. Procopio, A. Zavaliangos et J.C. "Cunningham Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials", J. Mater. Sci., (2003), 38 pp. 3629-3639.

[96]. J.C. Cunningham, I.C. Sinka et A. Zavaliangos, "Analysis of tablet compaction. Characterization of mechanical behaviour of powder and powder/tooling friction", J. Pharm. Sci., (2004), 93, 8 pp. 2022-2039.

[97]. F. Luo, et al., "Preparation and characterization of crosslinked waxy potato starch". Food Chemistry, (2009), 115 pp.563–568.

[98]. K. El-Tahlawy, R. A. Venditti et J. J. Pawlak , "Aspects of the preparation of starch microcellular foam particles crosslinked with glutaraldehyde using a solvent exchange technique". Carbohydrate Polymers, (2007), 67 pp.319–331.

[99]. D.L. Phillips et al., "General Application of Raman spectroscopy for the determination of level of acetylation in modified starches". Cereal Chemistry, (1999), 76 pp.439–443.

[100]. N. Singh Sodhi et N. Singh, "Characteristics of acetylated starches prepared using Starches separated from different rice cultivars". Journal of Food Engineering, (2005), 70 pp.117–127.

[101]. H.W. Leach, L.D.McCowen, et T.J. Schoch, "Structure of the starch granule I. Swelling and solubility patterns of various starches". Cereal Chemistry, (1959). 36 pp.534–544.

[102]. Wurzburg,O.B., "Starch, modified starch and dextrin". Products of the corn refining industry: Seminar proceedings. Washington, DC: Corn Refiners Association, Inc. (1978), pp.23–32.

[103]. R.L.Whistler et J.R. Daniel, "Carbohydrates", Food Chemistry, NewYork: Marcel Decker. (1995), pp. 69–137.

[104]. H.F. Zobel, "X-ray analysis of starch granules", Methods in carbohydrate chemistry, New York: Academic Press. , (1964), 4 pp. 109–113.

[105]. S. Hizukuri, J.-I. Abe et I. Hanashiro, "Starch:Analytical aspects". Boca Raton, FL: CRC Press, Carbohydrates in food, (2006), 2 pp. 305–390).

[106]. C. G. Biliaderis, D .R. Grant et J.R. Vose, "Structural characterization of Legume starches. Studies on acid-treated starches". CerealChemistry, (1981), 58 pp. 502–507.

[107]. X. Xie, Q. Liu et S.W. Cui, "Studies on the granular structure of resistant starches (type4) from normal, high amylase and waxy corn starch citrates". Food Research International, (2006), 39 pp. 332–341.

[108]. C. Mercier et al.,"Structural Modifications of Various Starches by Extrusion-Cooking with a Twin-Screw French Extruder". In: Polysaccharides in Foods, Ed. Blanshard J.M.V., Mitchell J.V., Londres, (1979), pp. 153-170.

[109]. E. Salay et C.F. Ciacco, "Production and Properties of Starch Phosphates Produced by Extrusion Process". Starch, (1990) 42 pp. 15-17.

[110]. L. Lachman et al., " Teoria e prática na indústria farmacêutica". Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkan, Lisboa (2001) 2 pp. 509–597.

[111]. S. Azarmi et al., "Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms", Int. J. Pharm., (2007), 328 pp. 12–27.

[112]. U.V. Banakar, "Pharmaceutical Dissolution Testing", New York: Marcel Decker, (1992), pp. 307–395.

[113]. C. Samanta, "Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet". Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo-SP, Brazil (2009).

[114]. J. Houdeshell, P. Hennessey " A new nonsteroidal anti-inflammatory analgesic for horses". J. Equine Med. Surg. (1977), 1 pp. 57-63.

[115]. A. Savaser et al., "Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium", II Farmaco, (2005), 60 pp. 171–177.

[116]. H. Abdou, "Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence", Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1989) pp. 145–172.

[117]. P.Colombo et al., "Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance", (2000), 3 pp. 198–204.

[118]. Lopes et al., "Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos", Rev. Bras. Cienc. Farm. (2005), 41 pp.143–154.

[119]. J. Peerapattana et al., "Pregelatinized glutinous rice starch as a sustained release agent for tablet preparations", Carbohydrate Polymers, (2010), 80 pp. 453–459.

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques nécessitent des prises répétées de médicaments anti-inflammatoires durant toute une vie par différentes voies, entre autres la voie orale. Ce mode d'administration en plus d'être traumatisant peut poser un problème d'observance du traitement chez le patient. Dans le souci de pallier ces difficultés, nous avons envisagé le développement de nouvelles matrices : amidon modifié chimiquement et amidon prégélatinisé, susceptibles de faciliter la mise au point d'un système thérapeutique par voie orale (comprimés) de libération contrôlée. Comme principe actif nous avons utilisé l'acide niflumique (250 mg) dans les différents excipients préparés : (amidon natif, amidon réticulé et amidon pré gélatinisé), associés à d'autres composés pouvant jouer le rôle de diluants ou d'antiagrégants à savoir : le stéarate de magnésium, povidone K30, cellulose microcristalline et lactose. Ces formulations ont été pressées sous forme de comprimés.

L'étude de la libération de l'acide niflumique en milieux tampon à pH 1.2 et pH 6.8 a montré des profils de libération continue. Les matrices d'amidon réticulé chimiquement par l'acide adipique, d'amidon prégélatinisé se prêtent à la mise au point d'un système à libération contrôlée pour les anti-inflammatoires. La dissolution du médicament in vitro à partir de comprimés matriciels est fortement influencée par la quantité et le type de polymère dans la formulation (matrice).

Les modèles les plus appropriés pour décrire la cinétique de la libération de l'acide niflumique à partir des comprimés matriciels ont été ceux de la fonction power et du modèle d'Higuchi où les coefficients de corrélation les plus convenables (valeurs inférieurs à un), ont été calculés.

Les résultats suggèrent que la comparaison des performances de la dissolution de comprimés devrait tenir en compte la concentration et le type du polymère.

Mots clés.

Acide niflumique, amidon, comprimé, hydrogels, libération prolongée.

Summary

The chronic inflammatory diseases require grips repeated by anti-inflammatory drugs during the whole life by various ways, among others the oral route. This mode of administration besides being traumatizing can raise a problem of treatment observance for the patient. In the concern to mitigate these difficulties, we envisaged the development of new matrices: starch modified chemically and pregelatinized starch susceptible to facilitate the development of a therapeutic system by orally way (tablets) of controlled liberation. As active drug, we used the niflumic acid (250 mg) in the various prepared excipients. (native starch, crosslinked starch and pregelatinized starch), in combination with other compounds that may act as thinners or ant platelet agents including: magnesium stearate, povidone K30, microcrystalline cellulose and lactose. These formulations were pressed as tablets.

The study of the liberation of niflumic acid in buffer middles: pH 1.2 and pH 6.8 showed profiles of continuous liberation. The adipated starch, the pregelatinized one lend to efficient systems for controlled release. The in vitro drug dissolution from matrix tablets is strongly influenced by the amount and type of polymer in the formulation (matrix).

The most appropriate models to describe the kinetics of niflumic acid release from matrix tablets were those of the power function and Higuchi model where the correlation coefficients more appropriate (values less than one) were calculated.

The results suggest that the performance comparison for the dissolution of tablets should take into account the concentration and type of polymer.

Key words.

Niflumic acid, starch, tablets, hydrogels, continuous release.

تتطلب أمراض الالتهابات المزمنة جرعات متكررة من العقاقير المضادة للالتهاب بطرق شتى مدى الحياة، بما في ذلك أخذ الجرعة عن طريق الفم. إن طريقة استخدام هذا الدواء بالإضافة إلى كونها مؤلمة يمكن أن تحدث مشكلة في علاج المريض. من أجل التغلب على هذه الصعوبات، نظرنا في تطوير نماذج جديدة تحتوي على النشاء المعدّل كيميائيا أو ما قبل مهيلم النشاء، لتسهيل وضع نظام علاجي عن طريق الفم (أقراص) حيث يكون تحرير العنصر الفعّال خاضعا للرقابة. كعنصر نشط استخدمنا حمض النفليميك (250 ملغ) الذي أدمج مع سواغات مختلفة (النشاء الأصلي ، النشاء الشبكي، ما قبل مهيلم النشاء) ، بالاشتراك مع غيرها من المركبات التي قد تكون مخففة للزوجة أو مضادة للتكدس بما في ذلك : ستيارات المغنيزيوم ، بوفيدونK30 ، السليلوز ، اللاكتوز. وقد ضغطت هذه الصيغ على شكل أقراص.

أظهرت دراسة تحرير حمض النفليميك في أوساط ثابتة درجة الحموضة (1.2)و(6.8) مخططات ذات تحرير مستمر . تساهم مصفوفات النشاء المشبّك كيميائيا بحمض الأدبيبك و ما قبل مهيلم النشاء في وضع نظام للرقابة لتحرير مضادات الالتهاب. ويؤثر مقدار ونوع المبلمر الداخل في تشكيلة الدواء المحضّر على شكل أقراص تأثيرا شديدا في انحلاله.

النماذج الأنسب لوصف حركية تحرير حمض النفليميك من الأقراص هي صيغة بور(Power) ونموذج هيغيتشي (Higuchi) حيث معاملات الارتباط الملائمة (قيم أقل من واحد) قد حسبت.

وتشير النتائج أنه لمقارنة فعالية انحلال الأقراص ينبغي الأخذ في عين الاعتبار تركيز ونوع المبلمر المستعمل.

الكلمات المفتاحية

حمض النفليميك، النشاء، أقراص، الهلاميات المائية،تحرير مستمر.