

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université SAAD DAHLAB de BLIDA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire de Master Professionnel

En génie des procédés

Spécialité : pharmacie industrielle

Thème

**Formulation et étude du profil de dissolution d'une
forme matricielle à libération prolongée**

Etudiante

M^{lle} DEBOUB Fethia

l'encadreur

M^{me} AYACHI Nabila

Année universitaire 2018/2019

Résumé

Le développement d'une formule à libération prolongée permet de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action thérapeutique. Dans notre étude, nous avons utilisé des polymères d'origine naturelle comme excipients, dont la gélatine et le carraghénane, largement utilisés dans différentes formes pharmaceutiques en raison de leurs propriétés de biodégradation et de biocompatibilité. L'objectif principal de ce travail est de prolonger la libération d'un principe actif, le diclofénac sodique, et ce en utilisant la technique d'encapsulation par une matrice de coacervat de biopolymères. Les résultats de la dissolution *in vitro* des matrices préparées montrent une libération prolongée de 60% au bout de cinq (05) heures pour toutes les formules préparées. Ceci traduit le caractère prolongé de la libération du PA à partir des matrices.

Mot clés :

formulation à libération prolongée, polymères, matrices, gélatine, carraghénane

Abstract

The development of a sustained-release formulation reduces the effects associated with massive release of the active ingredient and reduces the number of prolonging the therapeutic action. In our study, we used polymers of natural origin as excipients, including gelatin and carrageenan widely used in different pharmaceutical forms because of their biodegradation and biocompatibility properties. The main objective of this work is to prolong the release of an active ingredient diclofenac sodium using the technique of encapsulation by a coacervate matrix of biopolymers. The results of the *in vitro* dissolution of the prepared matrices show a sustained release of 60% after five (05) hours for all the formulations prepared. This reflects the prolonged nature of PA release from the matrices.

ملخص

تطوير صيغة إطلاق مستدام يقلل من الآثار يرتبط بالإفراج الهائل عن العنصر النشط ويقلل من عدد إطالة العمل العلاجي. في دراستنا ، استخدمنا البوليمرات ذات الأصل الطبيعي كسواغ ، بما في ذلك الجيلاتين والكاراجينان المستخدمة على نطاق واسع في أشكال الأدوية المختلفة بسبب التحلل الحيوي وخصائص التوافق الحيوي. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو إطالة إطلاق مادة ديكلوفيناك الصوديوم الفعالة باستخدام تقنية التغليف بواسطة مصفوفة متداخلة من البوليمرات الحيوية. تظهر نتائج التحلل في المصفوفات المحضرة في المختبر إطلاقاً مستداماً بنسبة 60% بعد خمس (05) ساعات لجميع المستحضرات المعدة. هذا يعكس الطبيعة المطولة لإطلاق المادة الفعالة من المصفوفات

Remerciements

Je remercie Dieu pour m'avoir donné le courage et la volonté de réaliser ce travail.

J'exprime mes profonds remerciements à ma promotrice Mme AYACHI. Nabila maitre assistante à la faculté de médecine de Blida, d'avoir encadré ce travail et pour son exigence intellectuelle, ses encouragements et surtout sa patience et ça disponibilité.

Mes vifs remerciements s'adressent à tous les membres de jury, Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans notre jury. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour les critiques que vous allez me formuler.

Mes remerciements vont également à Madame HADJ ZIANE ainsi à tous ceux qui nous ont aidés pour atteindre mon objectif

Enfin je ne finis pas sans l'extrémité gratitude et les remerciements le plus sincères à mes parents qui mon soutenue durant toute la période de mes études.

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction Générale..... 01

Partie théorique

Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

I.1. Introduction.....	02
I.2. Définition	02
I.3. Formes galéniques à libération prolongée.....	03
I.4. Concept de la libération prolongée.....	03
I.5. Conception des systèmes à libération prolongée.....	03
I.5.1. Propriété physico-chimiques modulant la cinétique de la libération prolongée.....	04
I.5.2. Mécanisme de la libération prolongée.....	04
I.6. Systèmes à libération prolongée.....	05
I.6.1. Systèmes matriciels	05
I.6.2. Résines anioniques des échangeuses d'ions	08
I.6.3. Systèmes osmotiques	08
I.7. Avantages et désavantages des formes à libération prolongée	09
I.8. Les biopolymères	10
I.8.1. Classification des biopolymères.....	11
I.8.2. Domaine d'application.....	12

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

II.1. Introduction.....	13
II.2. L'inflammation.....	13
II.2.1. L'inflammation aigue	13
II.2.2. L'inflammation chronique.....	13
II.3. Les anti-inflammatoires.....	14
II.3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	14
II.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	15
II.3.3. Indications thérapeutiques des AINS	15
II.4. Effet indésirables des AINS.....	16
II.5. Diclofenac de sodium.....	17

Chapitre III : les biopolymères

III.1.1 /Les carraghénanes.....	19
III.1.1.1. Définition du carraghénane	19
III.1.2. Structure chimique des différents types de carraghénane	19
III.1.3. Les différentes types du carraghénanes.....	20
III.1.4. Les propriétés structurales et rhéologiques	21
a. Influence de la force ionique	21
b. Influence du pH	21
c. Influence de la concentration et de la masse molaire	21
III.1.5..Modèles de gélification	22
III.1.6..Propriétés des carraghénanes	23

III.2. Gélatine :

III.2.1. Définition	23
III.2.2. Propriétés et caractéristiques techniquement importantes de la gélatine	24
III.3. Nature des interactions dans les systèmes polysaccharides-protéines	25
III.3.1. Mécanismes du mélange protéines et de polysaccharides	26

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Objectif.....	27
IV.1. Matières premières et matériels utilisés.....	27
IV.1.1. Matières premières	27
IV.1.2. Appareillage	33
IV.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire	34
IV.2. Méthode de préparation.....	34
IV.2.1. Etude de la solution de carraghénane.....	34
a. Etude de l'effet de concentration de carraghénanes	34
b. Effets du sel sur le carraghénane à différentes concentrations	35
1. Préparer les solutions aqueuse du KCL (0.1mol/l ; 0.5mol/l ; 1mol/l)	35
2. préparation des solutions carraghénane à différente concentration avec le KCL (carraghénane à base de KCL) : Peser la quantité de carraghénane pour 0.1%, 0.5%, 1%	35
c. Préparation des mélanges binaires protéines / polysaccharides à différents ratios et pH	36
1. Préparation de la solution de la gélatine	36

2. Préparation de la solution de carraghénane	37
3. Mélange des deux solutions polymériques	37
d. Formulation d'une la matrice polymérique à base de gélatine et de carraghénanes pour le principe actif anti-inflammatoire le diclofenac de sodium.....	38
➤ Mode opératoire : La préparation des matrices avec PA :.....	38
IV.3. Méthode de caractérisation.....	39
IV.3.1. Aspect macroscopique.....	40
IV.3.2. Aspect microscopique	40
IV.3.3. Analyse par UV visible.....	40
IV.3.4. Caractérisation rhéologique.....	40
IV.3.5. Analyse par spectroscopie à Infra-Rouge	40
IV.3.6. Caractérisation biopharmaceutique des matrices	40
 <i>Chapitre V: Résultats et discussion</i>	
V.1. Étude de la solution de carraghénane.....	42
a. Etude de l'effet de concentration de carraghénanes.....	42
b. Etude de l'effet de sel sur les solutions de carraghénanes	46
c. Résultats de la caractérisation des mélanges binaires protéines / polysaccharides à différents ratios et pH.....	50
d. Résultats de la caractérisation des Formulations de la matrice polymérique à base de gélatine et de carraghénanes pour le principe actif anti-inflammatoire le Diclofenac de sodium.....	55
V.1. Caractérisation macroscopique.....	55
V.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge	58

V.3. Caractérisation biopharmaceutique des coacervats.....	63
V.3.1. Etablissement de la courbe d'étalonnage	63
V.3.2. Etude de la cinétique de dissolution des matrices.....	64
Equation :	
Equation.....	44
Equation.2.....	53
Conclusion générale.....	68

Références bibliographiques

Annexes

Annexe 1 : Matériels et verrerie

Annexe 2 : Résultats des essais.

Liste des figures

Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

Figure I.1: graphe représentatif de pourcentage de libération de la matière actif en fonction du temps.....	3
Figure I-2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte	6
Figure I-3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile	7
Figure I-4 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)	8
Figure I-5 : Pompe osmotique sans membrane de séparation	9

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

Figure II.1 : Structure chimique du diclofénac de sodium.....	17
--	----

Chapitre III : Les biopolymères

Figure III.1 : structure chimique des différents types du carraghénane.....	19
Figure III.2: Modèle de gélification selon Morris.....	22
Figure III.3: Modèle de gélification selon Smidsrod.....	22
Figure III.4 : structure chimique de la gélatine.....	25
Figure III.5: Différentes situations de mélanges polysaccharides - protéines dans de l'eau	26

Chapitre V: Résultat et discussion

Figure V.1 : schéma représentatif de courbe découlement 1.5% carraghénane.....	42
Figure V.2: graphe de $\eta=f(\dot{\gamma})$ pour $[C_c]$ à 1.5% carraghénanes model de cross.....	45
Figure V.3: effet du sel KCL sur le carraghénane.....	47
Figure V.4: effet du sel KCL le model de conservation de carraghénane G'	49
Figure V.5: Graphes représentatifs de l'effet du pH sur la turbidité pour les différents ratios R1/1, R2/1, R1/2, R3/1.....	52
Figure V.6 : graphe de $\eta=f(\dot{\gamma})$ pour R1/1 pH 3.8 modèle de carreau.....	54
Figure V.7 : Spectre infra-rouge du diclofénac sodique.....	58
Figure V.8: Spectre infra-rouge de gélatine type A.....	59
Figure V.9: Spectre infra-rouge du carraghénane.....	60
Figure V.10: Spectre infra-rouge de l'essai R3/1.....	61
Figure V.11: Spectre infra-rouge de l'essai 0.1g dans R3/1.....	62
Figure V.12 : courbe d'étalonnage du PA.....	64
Figure V.13 : courbe de pourcentage de dissolution du PA dans le temps.....	66

Liste des tableaux

Chapitre I : Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

Tableau I.1 : Les grandes classes des biopolymères.....11

Tableau I.2: Les applications des biopolymères en emballages.....12

Chapitre III : Les carraghénanes/la gélatine

Tableau III.1 : Propriétés typiques de carraghénane.....20

Chapitre IV: matériel et méthodes

Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique28

Tableau IV.2 : Propriétés de gélatine.29

Tableau IV.3 : Propriétés physico-chimiques du carraghénanes30

Tableau IV.4: Propriétés physico-chimiques de l'eau30

Tableau IV.5 : Propriétés physico-chimiques du chlorure de potassium.....31

Tableau IV.6 : Propriétés physico-chimiques de l'acide acétique31

Tableau IV.7 : Propriétés physico-chimiques d'hydroxyde de sodium32

Tableau IV.8: Propriétés physico-chimiques du sulfite de soude32

Tableau IV.9 : Propriétés physico-chimique phosphate de potassium monobasique.
.....33

Tableau IV.10:l'appareillage utilisée et leurs marque.....33

Tableau IV.11 : les essais de différentes concentrations de carraghénane.....35

Tableau IV.12: Les essais des différentes solutions de carraghénane en fonction du KCl.....36

Tableau IV.13: La matrice des essais à base de carraghénane, gélatine et PA.....38

Chapitre V: Résultat et discussion

Tableau VI.1: l'influence de la variation des concentrations du carraghénane sur leur comportement rhéologique.....43

Tableau V .1.1 : les paramètres rhéologique de model de cross pour $[C_c]$ à 1.5%.....44

Tableau V .2 : les model de perte et de conservation pour la différente concentration du carraghénane.....46

Tableau V.3 : la mesure de turbidité au cas de l'effet de sel KCL sur le carraghénane.....47

Tableau V.4 : La viscoélasticité, les valeurs du module de conservation G' et de perte G'' 48

Tableau V.5 : aspect microscopique des ratios à différents pH.....50

Tableau V.6 : résultat du pH sur la turbidité pour les différents ratios51

Tableau V .7 : La modélisation rhéologique pour les 3 ratios53

Tableau V.7.1 : les paramètres rhéologique de model de carreau pour R1/1 à pH 3.8.....54

Tableau V. 8 : Aspect macroscopique des microparticules formulé par notre matrice55

Tableau V .9 : Les résultats du rendement pour tous les essais.....57

Tableau V.10 : Pics caractéristiques du diclofenac de sodium.....58

Tableau V.11 : Pics caractéristiques de la gélatine.....	59
Tableau V.12 : Pics caractéristiques du carraghénane.....	60
Tableau V.13 : Pics caractéristiques de l'essai R3/1.....	61
Tableau V.14 : Pics caractéristiques de l'essai 0.1g dans R3/1.....	62
Tableau V.15 : Absorbance des solutions étalons en fonction de la concentration.....	64
Tableau V.16 : Pourcentage de dissolution du diclofenac sodique des différents essais.....	65

Liste des abréviations :

[C_c] : concentration de carraghénane

FTIR : spectroscopie infrarouge à TRANSFORMER DE FOURIER.

(PLA) : Polymères d'acides lactiques

(PHA) : Polyhydroxyalcanoates

PA : Principe actif

AI : Anti-inflammatoires

AINS : Anti-inflammatoires non Stéroïdien

AIS : Anti-inflammatoires Stéroïdien

COX : Cyclo-oxygénase

Cox-1 : Cyclo-oxygénase-1.

Cox-2 : Cyclo-oxygénase-2.

Coxibs : Inhibiteurs COX-2 sélectifs

PGs : Prostaglandine

mg/L : Milligramme/litre

mL/min : millilitre/minute

mg/j : Milligramme/jour

g/mol : gramme/mole.

KC : Kappa carraghénane

IC : Iota carraghénane

LC : Lambda carraghénane

pH : Potentiel Hydrogène

R1/1 : Ration1/1

mPa : milli pascalle.

Atm : atmosphère.

% : Pourcentage

DCFNa : Diclofénac sodique

NaCl : Chlorure de sodium

KCl : Chlorure de potassium

KH₂PO₄ : phosphate de potassium monobasique.

CH₃COOH : acide acétique.

T° : température.

Nm : nanomètres

UV : Spectroscopie à ultra-violet

R² : coefficient de détermination

R : coefficient de corrélation

tr/min : Tours/minute

® : Médicament de référence

ND : Non déterminer.

λ : Longueur d'onde

ε : Coefficient d'extinction

L : Largeur

G' : Module de conservation

G'' : Module de perte ou de dissipation

T : Température

TF : Température de fusion

A : absorbance

t : Temps

T : Transmittance

C : Concentration



Introduction générale

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 [1].
- Le développement d'une formule à libération prolongée permet de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier au problème des principes actifs à demi-vie. Plasmatique faible. Ces derniers doivent être formulés soit par encapsulation, enrobage ou retenus dans une matrice d'où ils seront progressivement libérés [2].
- Dans notre étude, nous avons utilisé des polymères d'origine naturelle comme excipients. Ces derniers ont un intérêt majeur pour l'administration par voie orale d'agents actifs. En effet, la gélatine, un polymère naturel, est un excipient fortement utilisé, car il est simple, peu coûteux, biodégradable et biocompatible. De plus, la gélatine n'est pas toxique lorsqu'elle est administrée oralement et montre aussi des effets protecteurs sur la muqueuse de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Un autre polymère naturel, le carraghénane largement utilisé dans différentes formes pharmaceutiques [2].
- L'objectif principal de ce travail est de prolonger la libération d'un principe actif, le diclofénac sodique et ce en utilisant la technique d'encapsulation par une matrice de coacervat de biopolymères.

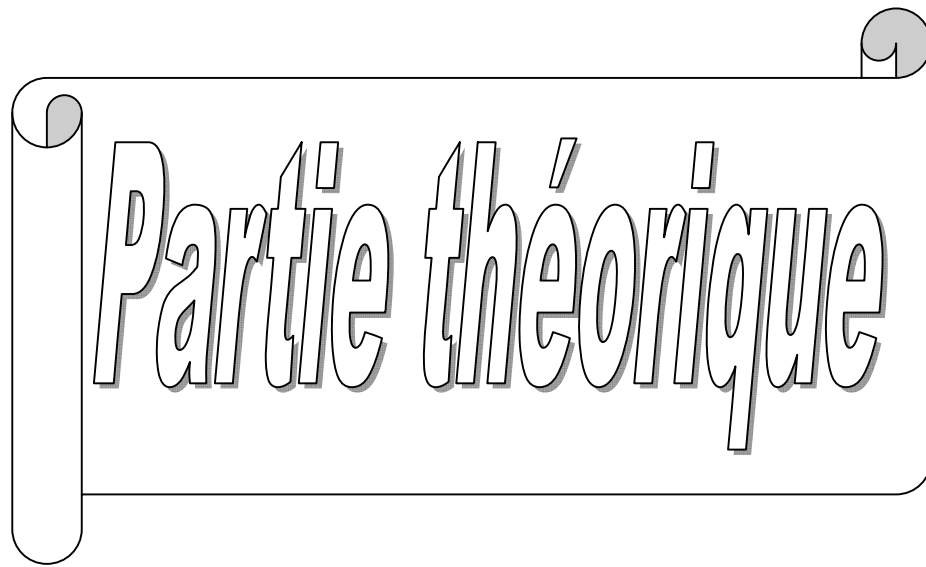
Pour cela notre mémoire est organisé comme suit :

- Une partie synthèse bibliographique consacrée, subdivisée en trois chapitres :

Les formes pharmaceutiques à libération prolongée, les anti-inflammatoires et les biopolymères étudiés.

- Et une partie pratique partagée en matériels et méthodes puis résultats et discussion.

Enfin nous terminons par une conclusion générale et des perspectives.



Partie théorique

Chapitre I

Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

I.1. Introduction

- Durant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée [2]

- Le développement d'une formulation à libération prolongée permet de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prise en prolongeant l'action analgésique. Cela permet également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "transporteur de drogue", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré [2].

- Les polymères ont été employés pendant plusieurs années comme excipients dans les formes conventionnelles à libération immédiate par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger le médicament contre la dégradation pendant le stockage.
Aujourd'hui, ils jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée des médicaments. Les matériaux polymériques sont synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. Le rôle joué par les polymères varie en fonction du mécanisme de libération de la forme médicamenteuse [2].

I.2. Définition

La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée [3].

La libération de la dose se fait à une vitesse qui compense l'élimination du principe actif, Plusieurs formes galéniques permettent une libération prolongée du principe actif comme les comprimés ou capsules à pellets et les comprimés multicouches [4].

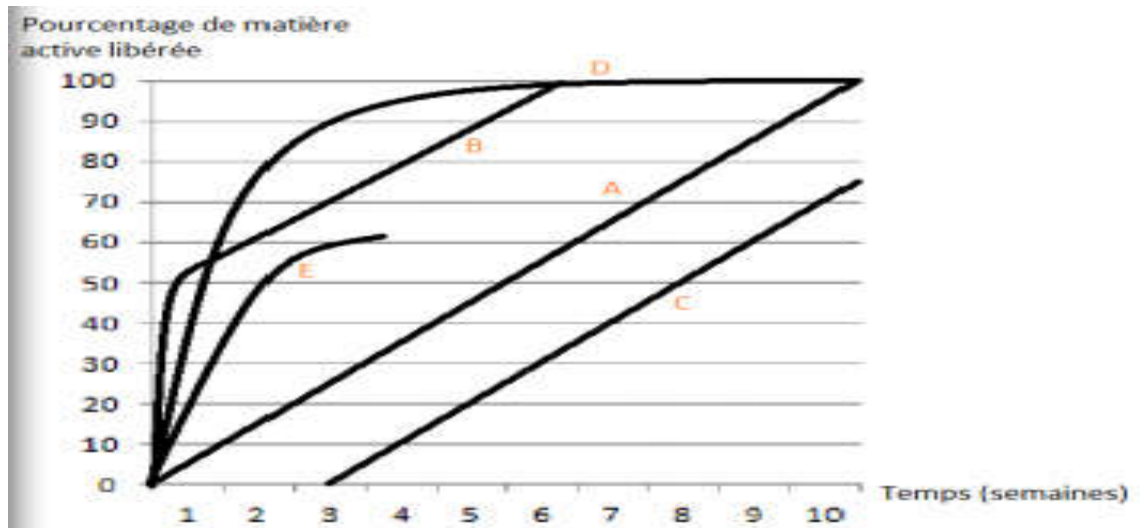


Figure I.1 : graphe représentatif de pourcentage de libération de la matière active en fonction du temps. A : cas témoin B : dissolution très rapide puis lente C : microcapsule avec temps de latence D : dissolution rapide puis plus lente E : microsphère avec dissolution qui ne libère pas tout le PA [5]

I.3. Formes galéniques à libération prolongée

- Plusieurs technologies pharmaceutiques permettent de prolonger la libération d'un principe actif et ainsi de réduire la fréquence d'administration en comparaison aux médicaments conventionnels. La vitesse de libération d'un principe actif à partir de sa forme galénique peut être modifiée par des procédés technologiques ou de formulation [4].

Aussi, plusieurs formes galéniques permettent une libération prolongée du principe actif tel que le système osmotique (Oros®), les comprimés ou les capsules à pellets et les comprimés multicouches. Ces formes galéniques ne doivent pas être écrasées [4].

I.4. Concept de la libération prolongée

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales :

Formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée [6].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4 – 12 heures suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement. Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée [7].

I.5. Conception des systèmes à libération prolongée

Un système à libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée. Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la drogue, les doses de principe actif, la voie d'administration, le type du système de la libération, l'effet thérapeutique désiré, le dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison, la biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacocinétique des drogues [2].

I.5.1. Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques des principes actifs affectent les performances de libération dans l'organisme. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences *in vitro*. Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, la stabilité de PA, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison moléculaire aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des drogues dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration de PA, et limite de manière significative les performances de libération [2].

I.5.2. Mécanismes de la libération prolongée :

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci [2].

I.6. Systèmes de libération prolongée :

Il existe de nombreux types de systèmes à libération prolongée, chacun ayant ses exigences particulières au matériau impliqué. Ce phénomène provient notamment des progrès faits à la fois dans la synthèse des matériaux aux propriétés toujours plus performantes et dans la connaissance d'un traitement plus adapté à une pathologie spécifique. A ce jour, quatre technologies permettent d'obtenir une libération prolongée du principe actif à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale : les systèmes matriciels, les systèmes réservoirs (enrobés), les résines échangeuses d'ions et les pompes osmotiques [2].

I.6.1. Systèmes matriciels :

Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de principe actif dans un support matriciel (polymère solide) [8].

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 [9]. Plus la concentration initiale du principe actif est élevée, plus sa libération est grande. La diminution de la vitesse de libération du principe actif en fonction du temps s'explique de la façon suivante [10] :

- 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.

La vitesse de dissolution du principe actif est influencée par la vitesse de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du principe actif dépendra essentiellement de la diffusion [2].

Toutefois, dans le cas des principes actifs peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant. Ainsi, il est possible de moduler cette diffusion en fonction de la nature de la matrice, hydrophile, hydrophobe ou inerte [2]

a. Les matrices inertes :

Elles sont aussi appelées matrices plastiques. Le polymère qui constitue la matrice est inerte, insoluble et reste intact dans le milieu de dissolution ainsi que dans le fluide du tractus gastro-intestinal. Elles fournissent une libération prolongée pour une durée raisonnable grâce à leur structure poreuse et le mécanisme de libération est peu influencé par les variables physiologiques [11].

La libération du principe actif à partir de la matrice se fait d'abord par la libération plus ou moins importante d'une dose initiale de surface ensuite par l'épuisement graduel de la matrice en principe actif. La libération peut être schématisée en trois étapes (**figure I.2**) [12] - Pénétration par capillarité du fluide environnant ou des liquides digestifs à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le réseau poreux de la matrice ;

- Dissolution progressive du principe actif ;

- Diffusion lente de la solution vers l'extérieur le long des canalicules de la matrice poreuse.

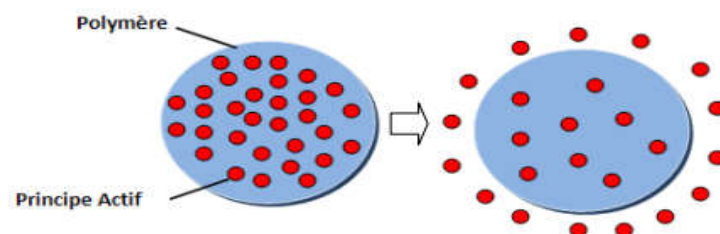


Figure I-2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte [12]

Selon la nature de l'excipient, on distingue :

- Les matrices minérales : composées d'un excipient minéral ;
- Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique [12].

b. Les matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont des comprimés à libération prolongée constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Elles se distinguent donc des précédentes par le fait qu'elles gonflent après hydratation par les liquides digestifs en raison de la présence du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Le principe actif est libéré par diffusion après sa dissolution (**figure I.3**) [13]

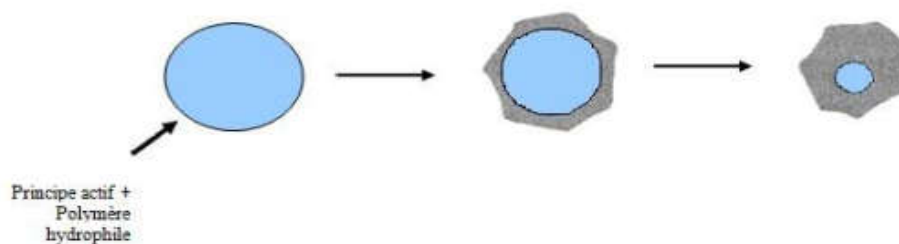


Figure I-3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile [12]

c. Les Matrices érodables :

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs. En fonction de la nature de celui-ci, on distingue deux catégories de matrices à érosion lente, ce sont les matrices lipidiques et les matrices polymériques (figure I.4) [13]

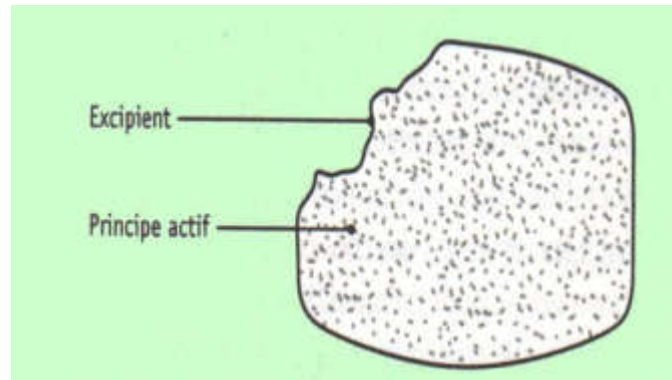


Figure I-4 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif) [13]

C₁• Les matrices lipidiques : la libération du principe actif à partir de la matrice dépend de la composition enzymatique des liquides digestifs. La nature des corps gras constituant la matrice, peut aussi avoir une influence sur la vitesse et le lieu de l'érosion.

C₂• Les matrices polymériques non érodable : la libération du principe actif à partir de la matrice non érodable résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice.

I.6.2. Résines anioniques échangeuses d'ions :

Ces systèmes libèrent le PA par échange ionique. La résine, insoluble dans l'eau, est chargée en groupements anioniques – *ex. COO⁻, SO₃⁻* -capables de retenir le principe actif. Lorsqu'elle entre en contact avec une solution ionique de nature et de concentration adéquate, le PA est échangé et libéré [2].

I.6.3. Systèmes osmotiques :

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif. Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le principe actif souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Les facteurs qui déterminent la vitesse de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du

principe actif, les propriétés osmotiques du noyau, la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que sa perméabilité à l'eau. Une libération constante peut être obtenue à partir de tels systèmes tant que la concentration du principe actif dans le noyau est supérieure à sa concentration de saturation (**figure I.5**) [2].

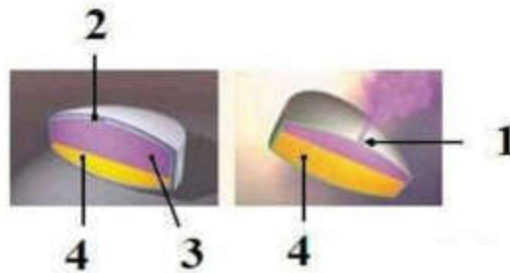


Figure I-5 : Pompe osmotique sans membrane de séparation [2]

- 1** : Orifice ; **2** : Membrane semi-perméable ; **3** : Couche renfermant PA ;
4 : Couche refermant un hydro colloïde contenant le mélange osmotique.

I.7. Avantages et désavantages des formes à libération prolongée :

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages [2] :

- Diminution de la fréquence d'administration ; par exemple la suppression d'éventuelle prise nocturne.
- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées.
- Effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administration répétée d'une forme à libération immédiate.
- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires.

- Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique.

Toutefois, l'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que [12] :

- 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.
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
- Efficacité faible ou nul 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.
- 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.
- 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.

I.8. Les biopolymères :

Les biopolymères sont des polymères naturels issus de ressources renouvelables des plantes, d'algues ou d'animaux [14]. Ce sont des polymères produit par des organismes vivants [15].

I.8.1. Classification des biopolymères :

Les grandes classes des biopolymères sont récapitulées dans le tableau I.1 suivant (Holy NadiaRebtafika et *al.*) [16] :

Tableau I.1 : Les grandes classes des biopolymères [16]

Les biopolymères	Exemple de biopolymère
Polysaccharides (plantes/algues)	Amidon, Cellulose, Agar, Alginate Carraghénane, Pectine, Gommés, Konjac
Polysaccharides (par fermentation bactérienne)	Xanthane, Dextrane, Gellane, Curdlan Pullulane, Elsinane
Protéines	Zéine, Gluten, Polyacides aminés
Polyphénols	Lignines, Tannins et autres
Polyesters	Polymères d'acides lactiques (PLA) Polyhydroxyalcanoates (PHA)
Autres polymères	Polymères synthétisés à partir d'huile (nylon) Polyisoprènes : caoutchouc

I.8.2. Domaine d'application :

Trois grands créneaux d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés des biopolymères : la médecine- pharmacie, l'agriculture et les emballages [16].

• **Médecine et pharmacie :**

Les premières applications des biopolymères sont médicales d'autant plus que leurs coûts élevés de départ se justifient dans ces applications à haute valeur ajoutée. Leurs propriétés de biocompatibilité et de biorésorbabilité associées à leur résistance mécanique sont très importantes pour assurer les fonctions attendues dans ce domaine [16].

Autre application :

Tableau I.2: Les applications des biopolymères en emballages [16]

Polymères	Applications
Amidon	Emballages films alimentaires et produits d'hygiène, sacs de pomme de terre, couverts jetables, emballages de calage, plateaux de légumes, filets.
Cellulose	Emballages films alimentaires, emballages films divers
Poly lactide (PLA)	Raviers et pots, bouteilles d'eau et de lait, gobelets jetables, divers emballages alimentaires, fenêtres transparentes d'emballage de pain, emballage film divers, blisters, etc.



Chapitre II

Les anti-inflammatoires

II.1. Introduction :

Les médicaments anti-inflammatoires (AI) sont considérés comme la classe thérapeutique la plus prescrite au monde [17].

Son utilisation est très fréquente chez l'homme dans de nombreux domaines de la pathologie puisqu'ils sont indiqués dans les affections les plus bénignes [18].

Ils forment une classe de médicaments hétérogènes du point de vue chimique et homogènes du point de vue effets indésirables [17]. Leur principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [17].

II.2. L'inflammation :

L'inflammation est une réaction de l'organisme à une irritation d'origine diverse : infection traumatisme mécanique, traumatisme chimique, trouble métabolique, brûlure, irradiation. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux dans laquelle on distingue plusieurs phases successives : congestive, exsudative, proliférative et nécrotique [19].

II.2.1. L'inflammation aiguë :

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [20].

II.2.2. L'inflammation chronique :

Morphologiquement, l'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas, la réponse inflammatoire chronique peut persister pendant de longues périodes (plusieurs mois ou années). Elle est considérée comme être causé par l'engagement persistant des réponses de

l'immunité innée et acquise, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, rejet de l'allogreffe chronique, dans la béryllose, et dans l'inflammation granulomateuse [20].

II.3. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires (AI) sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires. Ce sont des médicaments à action anti-inflammatoires plus spécifique. Les anti-inflammatoires sont utilisés quand les processus de réaction inflammatoires sont exagérés par rapport à la cause initiale : maladie rhumatismale, les réactions immunitaires exagérées, les dégénérescences cartilagineuses des articulations [18].

On distingue généralement deux catégories d'anti-inflammatoires :

-les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ;

-les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

II.3.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou (gluco) corticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti inflammatoires plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéral corticoïde [21]. Elles empêchent l'activation de la phospholipase A2, qui libère l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane cellulaire [19].

II.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les AINS regroupent un ensemble de molécules présentant des propriétés anti-

inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, mais qui peuvent également engendrer des effets secondaires parfois graves. Leur efficacité, comme leurs principaux effets secondaires sont liés à leur mécanisme d'action principal qui est une inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), enzyme responsable de la biosynthèse des prostaglandines et du thromboxane. Les AINS classiques, c'est-à-dire non sélectifs, inhibent les deux isoformes de la COX (COX-1 et COX-2), contrairement aux AINS sélectifs de la COX-2 (Coxib) [22].

II.3.3. Indications thérapeutiques des AINS :

Trois effets résultent de la diminution de la formation de prostaglandines [23] :

- **Effet anti-inflammatoire** : atténuation des phénomènes inflammatoires impliquant aux phases précoces, les prostaglandines (PG) (vasodilatation, œdème, douleur), sans effets sur les autres phases, en particulier les processus entraînant des lésions tissulaires chroniques.
- **Effet antalgique** : atténuation de la douleur d'origine périphérique, au départ des influx nociceptifs (les PG sensibilisent les terminaisons nerveuses centripètes aux hormones locales algogènes, notamment la bradykinine, libérées lors de l'inflammation).
- **Effet antipyrétique** : diminution de la fièvre et retour à la normale de la température corporelle par abaissement du seuil du thermostat hypothalamique (la fièvre est due à l'action sur l'hypothalamus des prostaglandines (PG) ; les pyrogènes provoquent la sécrétion par les macrophages d'interleukine 1 qui provoquent leurs formations).

II.4. Effets indésirables des AINS :

Les effets indésirables liés aux AINS sont :

- **Toxicité digestive** : cet effet indésirable est le plus fréquent. Il se traduit par des gastralgies, des nausées, des ulcères gastroduodénaux qui peuvent se compliquer

d'hémorragie digestive. Pour réduire la sévérité de ces complications digestives, il peut être nécessaire de prescrire un médicament réduisant l'acidité gastrique (comme par exemple un médicament inhibiteur de la pompe à protons : oméprazole comprimé 20 mg/j) [24] ;

-Toxicité rénale : insuffisance rénale aiguë, hypertension artérielle par rétention

hydrosodée dans le compartiment vasculaire [24] ;

-Toxicité allergique : prurit, éruption cutanées (dont certaines potentiellement mortelles comme le syndrome de Lyell), œdème de Quincke, crise d'asthme, voire un choc anaphylactique [24] ;

-Toxicité hépatique : élévation des transaminases, et plus exceptionnellement survenue d'hépatites [24] ;

- Toxicité gynéco-obstétricale : les AINS exposent le fœtus à une fermeture du canal artériel et une insuffisance rénale au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Ils sont donc contre indiqués à ce moment [24] ;

- Toxicité neuropsychique : céphalées, vertiges, acouphènes, etc. [24].

II.5. Le diclofénac de sodium

Le diclofénac de sodium est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), qui a été utilisé en pharmacothérapie humaine pendant de nombreuses années [25]. C'est un inhibiteur de la cyclo oxygénase (COX). Il a été rapporté qu'il possède une affinité un peu plus grande pour la COX-1 que la COX-2. Le diclofénac de sodium inhibe la biosynthèse des prostaglandines, mais il réduit également la formation de leucotriènes, ce qui peut contribuer à son activité anti-inflammatoire [25]. Le diclofénac de sodium est contre indiqué dans l'ulcère gastrique et chez les sujets allergiques sensibilisés par l'aspirine ou d'autre inhibiteurs de la prostaglandine (PG) [26]

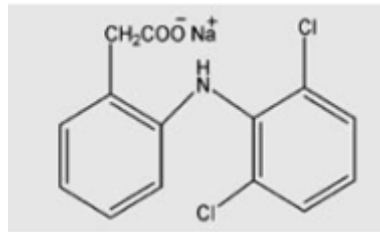


Figure II.1 : Structure chimique du diclofénac de sodium [26]

Les propriétés pharmacologiques du diclofénac de sodium se résument comme suit :

- **Absorption**

Le diclofénac comprimé est rapidement et totalement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à environ 2 heures après administration et se situent autour de 1,5 mg/L pour un comprimé à 50 mg et 0,8 mg/L pour un comprimé à 25 mg. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est approximativement le double de celle obtenue après une dose équivalente administrée par voie intraveineuse, ceci étant dû à un effet de premier passage. Pour les suppositoires à 100 mg, le pic de concentration est atteint au bout de 30 min [26].

• Distribution :

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99%). Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est bi-phasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et à une phase plus lente d'élimination. Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures.

Le diclofénac de sodium passe en faible quantité dans le lait maternel [13].

• Métabolisme :

Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. Les principales voies de métabolisations sont l'hydroxylation et la glycuconjugaion. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique [13].

• Excrétion :

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1% du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60% de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/min [13].



Chapitre III

LES biopolymères

III.1. Les carraghénanes

III.1.1. Définition du carraghénane :

Le carraghénane (ou carraghénine) est un polysaccharide (galactane) extrait d'algues rouges servant d'agent d'épaississement et de stabilisation dans l'industrie alimentaire. Il porte le code E407 de la classification des additifs alimentaires.

Les carraghénanes permettent de former des gels à chaud (jusqu'à 60 °C) et présentent donc un intérêt par rapport aux gélatines animales traditionnelles [27].

III.1.2. Structure chimique des différents types de carraghénane :

Les carraghénanes sont des polysaccharides linéaires constitués de molécules de galactoses et d'anhydro-galactose plus ou moins sulfatés [28].

La chaîne est constituée de sous unités appelées carrabioses comprenant deux galactoses liés par une liaison β . Ces carrabioses sont liés entre eux dans la chaîne par des liaisons α . Selon la position et le nombre de groupements sulfates sur le cycle carboné, on distingue les kappa (k), les iota (i) et les lambda carraghénanes [29]. Les structures des carraghénanes

sont des copolymères alternés du type (AB) $_n$. Les structures du KC, du IC et du LC sont représentées sur la figure III.1:

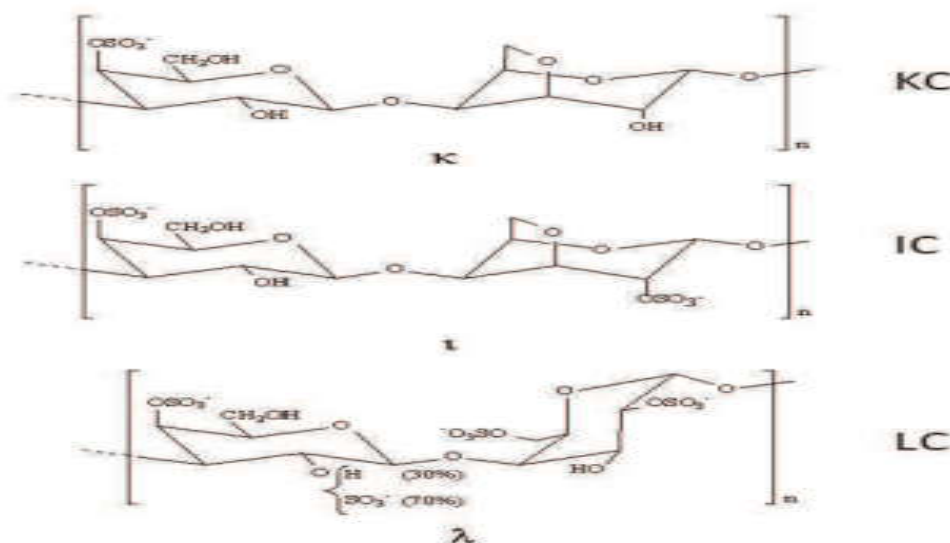


Figure III.1 : structure chimique des différents types du carraghénane [28]

III.1.3. Les différents types du carraghénanes : Dans cette catégorie de produits il en existe trois sortes : [30]

- Kappa, donne un gel mieux formé et plus dur. Il a des propriétés gélifiantes. Il permet la création de gels cassants et mousses épaisses en cuisine, surtout en présence d'ions potassium. Il peut être utilisé pour créer par exemple des spaghettis.
- Iota, donne un gel plus élastique et moelleux. il est utilisé pour créer des gels souples, malléables. Forte synergie avec les ions calcium du lait Il peut être utilisé dans la création de confitures ou de gelées fines.
- Lambda, cette catégorie de produits est différente dans sa dissolution car il se mélange plus facilement dans de l'eau plus froide. il est un épaississant et stabilisant. Le pouvoir gélifiant diminue en présence d'ion sodium (sel de cuisine) Ce n'est pas un bon gélifiant, c'est pour cela qu'il est davantage utilisé en épaississement.

Tableau III.1 : Propriétés typiques du carraghénane. [31]

Kappa carraghénane	Iota carraghénane	Lambda carraghénane
Forme un gel souple. Le plus résistant des carraghénanes.	Forme un gel mou, visqueux	Forme un gel liquide
Un motif avec 1 SO³⁻	Un motif avec 2 SO³⁻	Un motif avec 3 SO³⁻
Au microscope : le réseau de maillage est serré et forme un gel compact	Au microscope : le maillage moins dense présente un aspect plus filamenteux	Au microscope : aspect sans maillage, filament dispersé
Gel dur	Gel moins dense	Gel mou

III.1.4. Les propriétés structurales et rhéologiques :

Les propriétés du KC ont été résumées, ils dépendent à la fois de la température et de l'environnement ionique. Les carraghénanes sont utilisés pour 3 propriétés principales : la formation d'un gel qui peut gonfler en absorbant de l'eau, l'épaississement et la stabilisation des émulsions et des dispersions [32]. ces propriétés dépendent de plusieurs paramètres :

a. Influence de la force ionique :

La force du gel augmente avec la force ionique jusqu'à atteindre un plateau, puis diminue [33].

b. Influence du pH : [29]

Plus le pH est acide, plus l'hydrolyse des chaînes KC et IC augmente avec le temps et la masse moyenne du carraghénane diminue. De plus, la dépolymérisation de KC est plus rapide à l'état liquide qu'à l'état gel. L' IC semble plus résistant à l'hydrolyse acide que le KC.

C. Influence de la concentration et de la masse molaire : [34]

Plusieurs auteurs ont montré que le module élastique des gels de KC varie avec le carré de la concentration de KC.

Michon trouve que le module G' au plateau varie avec la concentration d'IC et suit une loi de puissance avec un exposant de 2.4, ce qui est proche des résultats de Morris et al qui trouve un exposant de 2

III.1.5. Modèles de gélification :

Les deux principaux modèles sont : [35]

- Le modèle de Morris et al. (Morris et al., 1980) donné dans la figure III. 2 montre que le carraghénane à l'état ordonné a une conformation de double hélice (Dea, Mckinnon and Rees, 1972) . Puis, ces doubles hélices s'associent entre elles par le biais des cations spécifiques (Rees, 1969).

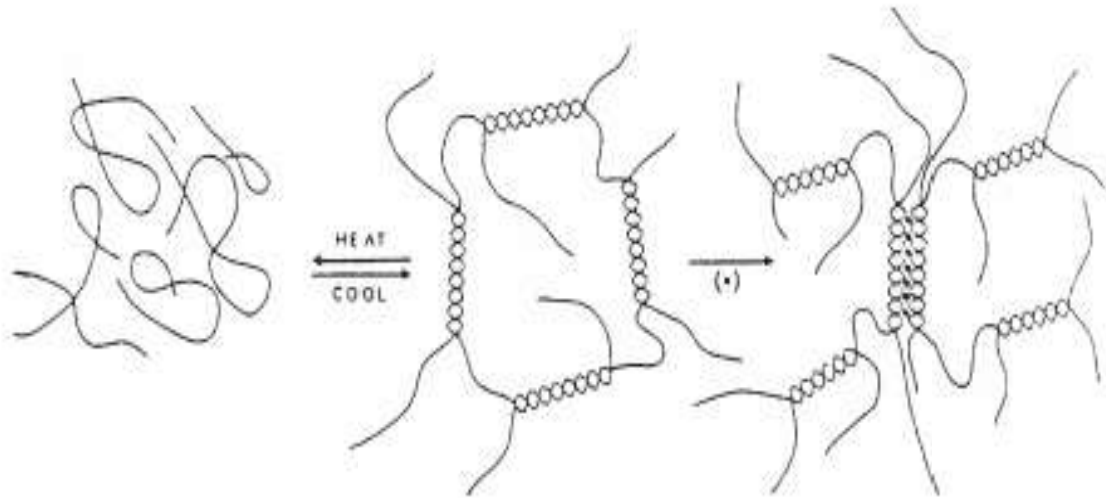


Figure III.2: Modèle de gélification selon Morris[35].

- Le modèle de Smidsrod (Smidsrød, Andressen, Grasdalen, Larsen and Painter, 1980) donné dans la Figure III.3 propose également une transition en structure ordonnée, mais en simple hélice. La jonction entre les simples hélices se fait comme dans le modèle précédent par les cations. [35]

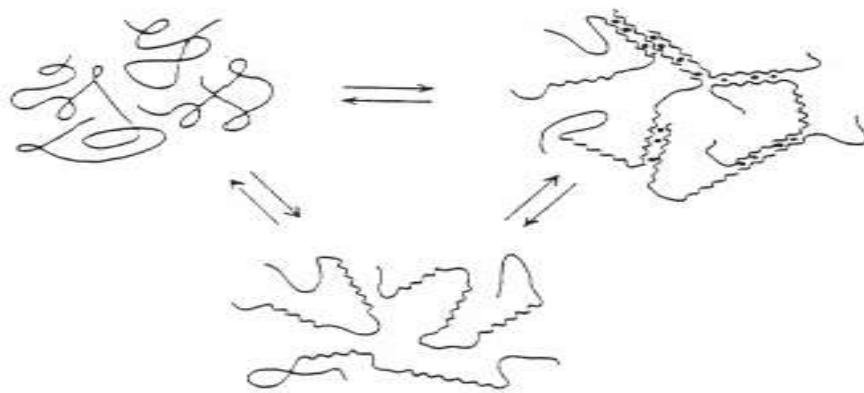


Figure III.3: Modèle de gélification selon Smidsrod[35]

III.1.6 .Propriétés des carraghénanes : [36]

- D'après les propriétés des carraghénanes il est nécessaire qu'il ne peut y avoir de liaisons de covalence ou ionique car la réversibilité ne serait pas possible, la mise en jeu de liaison à faible énergie se fait au travers de régions entières de jonction. A cet égard il faut que le polymère possède une régularité stéréochimique ou une région suffisamment étendue pour permettre l'assemblage des chaînes et engendrer un phénomène de coopérativité. Si les structures sont régulières les gels obtenus seront cassants, ils seront élastiques si les structures sont perturbées.
- Les gels de carraghénanes sont obtenus après hydratation complète de la molécule à chaud (carraghénane kappa : 65-70°C, carraghénane iota : 55°C) puis refroidissement dans une zone de température bien précise qui dépend de la concentration du carraghénane et des sels présents dans le milieu. La température de fusion du gel est supérieure à la température de gélification.

Les associations s'effectuent par l'intermédiaire de ponts hydrogène entre les résidus de galactose. Les structures obtenues sont faiblement structurées mais si on introduit des petits cations qui viendront neutraliser les charges des groupements sulfatés, les doubles hélices vont pouvoir s'associer entre elles et donner un gel avec synérèse

III.2. Gélatine :

III.2.1.Définition : La gélatine est un mélange de protéines obtenu par hydrolyse partielle du collagène extrait de la peau comme la peau de porc (cochon), des os, des cartilages, etc. Les liaisons moléculaires entre les fibres de collagène sont alors brisées. Mélangée à de l'eau, la gélatine forme un gel colloïdal semi-solide thermo-réversible (il fond lorsqu'il est chauffé et recouvre son aspect gélatineux lorsqu'il est refroidi). Sous forme déshydratée, par contre, la gélatine n'a pas de point de fusion et devient friable ou brûle quand elle est chauffée à trop haute température. [37]

III.2.2.Propriétés et caractéristiques techniquement importantes de la gélatine : [37]

La gélatine forme des solutions colloïdales avec de l'eau; en chimie physique en fait, ces sont considérées comme des 'solutions colloïdales idéales'. Technologiquement, la gélatine est donc un hydrocolloïde. Outre la gélatine, la pectine, le caraganeen, la gomme arabique, le xanthane, le guar gomme, et la gomme de caroube, pour ne citer que quelques-uns des plus importants, sont également membres de cette classe de produits Les hydrocolloïdes sont utilisés dans l'industrie alimentaire, pas tant pour leur valeur nutritionnelle que pour leur valeur nutritionnelle. leur multifonctionnalité. Cependant, un seul hydrocolloïde est incapable de remplir toutes les fonctions souhaitées ou connues. La gélatine ne fait pas exception. mais en comparaison avec d'autres hydrocolloïdes, il est beaucoup plus multifonctionnel. Cela signifie que le L'utilisateur peut souvent utiliser de nombreuses autres fonctions auxiliaires en plus de sa fonction principale .

En outre, la gélatine possède d'autres propriétés nutritionnelles et physiologiques positives.

Le comportement physico-chimique de la gélatine est principalement déterminé par la séquence d'acides aminés de ses molécules, la structure spatiale résultante, la distribution de la masse moléculaire, ainsi que les conditions du milieu telles que le pH, la force ionique, et réaction avec d'autres composants.

Les propriétés fonctionnelles de la gélatine peuvent être divisées en deux groupes. La première a des propriétés associées à la gélification, par exemple la force du gel, le temps de gélification, réglage et température de fusion et viscosité. Le deuxième groupe concerne les comportement de surface de la gélatine. Ces propriétés sont, par exemple, la formation et le stabilisation des mousses et des émulsions, ses propriétés adhésives et sa dissolution comportement. [37]

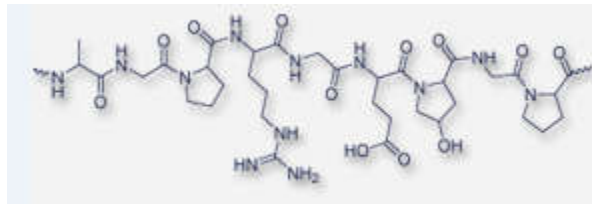


Figure III.4 : structure chimique de la gélatine. [37]

III.3. Nature des interactions dans les systèmes polysaccharides-protéines : [38]

Les polysaccharides et les protéines peuvent interagir par l'intermédiaire d'interactions répulsives ou attractives. Les interactions répulsives résultent majoritairement des effets de volume exclu ou des interactions électrostatiques.

Les interactions attractives peuvent être des interactions électrostatiques, hydrogènes, hydrophobes ou de van der Waal. [38]

En général, ce sont des interactions de types électrostatiques qui prédominent. Ces interactions électrostatiques sont fortement affectées par les paramètres qui modifient la densité de charge électrique et donc le pH, ainsi que la force ionique par écrantage des charges.

III.3.1. Mécanismes du mélange protéines et de polysaccharides : Dans l'eau, le mélange de protéines et de polysaccharides peut conduire à 3 situations : la cosolubilité, l'incompatibilité thermodynamique et la co-agrégation [39].

Ces différentes situations sont illustrées schématiquement dans **figure III.5:**

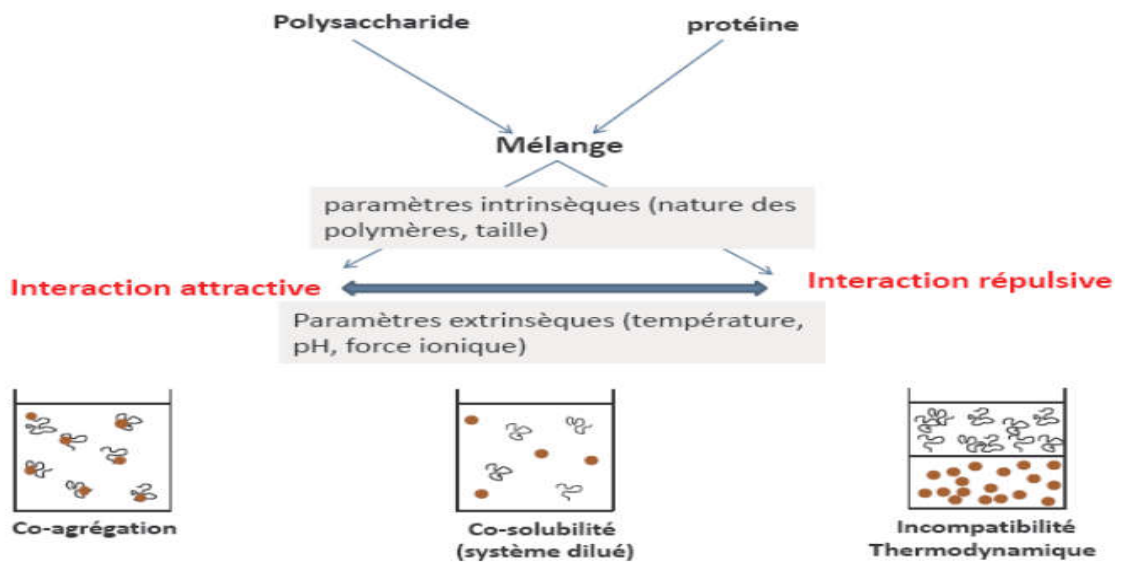


Figure III.5: Différentes situations de mélanges polysaccharides - protéines dans de l'eau [39].

III.3.1.1.Co-agrégation :

La co-agrégation se fait souvent dans un mélange de polymères de charges opposés. Les agrégats formés restent en suspension dans la solution quand ils sont de petites tailles. Mais, lorsqu'ils sont grands, ils peuvent précipiter et conduire au phénomène communément appelé coacervation complexe. [39]

III.3.1.2.Co-solubilité :

Dans les solutions diluées et en absence d'interactions fortes, les biopolymères sont cosolubles car cela augmente l'entropie. [39]

III.3.1.3.Incompatibilité thermodynamique :

La séparation de phase ségrégative due à l'incompatibilité thermodynamique se produit si les interactions protéines-protéines (ou polysaccharides-polysaccharides) sont favorisées par rapport aux interactions protéines-polysaccharides. [39]



Partie expérimentale

Objectif

L'objectif de notre étude est de formuler une matrice polymérique à base de gélatine et de carraghénane en vue de modifier la libération d'un principe actif anti-inflammatoire non stéroïdien le diclofenac de sodium. Ce principe actif qui est prescrit pour son effet analgésique et antipyrétique, nécessite une durée d'action prolongée sans atteindre des pics plasmatiques à l'origine de beaucoup d'effets indésirables. Pour cela nous avons tenté de mettre au point une formulation à base de biopolymères, en vue prolonger la libération du PA candidat. Nous avons en premier lieu procédé à l'étude et à la caractérisation des solutions polymériques de carraghénane à différentes concentrations et en présence de concentrations croissantes de sel KCL sur le plan macro et microscopique et aussi sur le plan rhéologique et ce pour déterminer les conditions optimales de formulation de la matrice de PA.

IV.1. Matières premières et matériels utilisés :

IV.1.1. Matières premières :

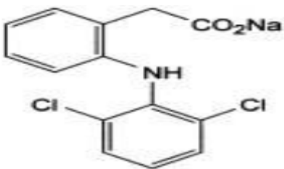
Les matières premières utilisées sont comme suit :

- Diclofénac sodique
- Gélatine de type A
- Carraghénanes
- Eau distillée.

❖ Le Principe actif:

Les propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique sont résumées dans le tableau **IV.1** [40, 41] suivant :

Tableau IV.1 : Propriétés physico-chimiques du diclofénac sodique [40, 41]

Formule Brute	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂
Formule Chimique	2 - [(2,6-dichlorophényl) amino] phényl] acétate de sodium
Formule développée	
Poids Moléculaire	318,13 g/mol
Point de fusion	278,14
Classe thérapeutique	Anti inflammatoire
Apparence	Poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre, légèrement hygroscopique.
Solubilité	Insoluble dans l'eau, Librement soluble dans le méthanol ; Soluble dans l'éthanol ; pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

❖ Les Excipients :

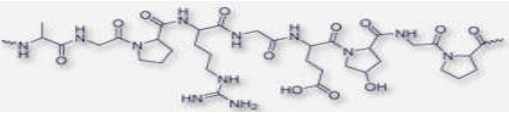
1. la gélatine (A):

Se présente sous forme de pailles vitreuse légèrement ambré à légèrement jaunâtre, solide fragile. Elle est pratiquement sans odeur et sans goût et est disponible sous forme de feuilles, de flocons et de granules translucides, ou sous forme de poudre grossière. [37]

La gélatine est extraite de tissus animaux riches en collagène tels que la peau, nerfs et os. Bien qu'il soit possible d'extraire la gélatine de ces matériaux utilisant de l'eau bouillante, il est plus pratique de prétraiter les tissus animaux avec un acide ou un alcalin. La Gélatine obtenue à partir du procédé acide est appelé type A, alors que la gélatine obtenue à partir du procédé alcalin est appelé type B. [42]

Quelques propriétés de la gélatine sont représentées dans le tableau (Raymond C Rowe et al) [43]

Tableau IV.2 : Propriétés de gélatine. [43]

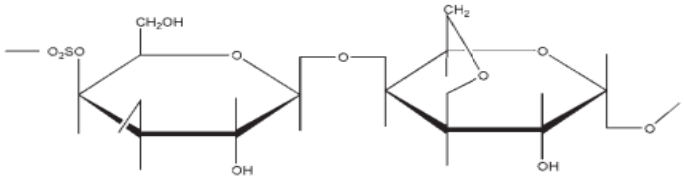
Formule brute	$C_{15}H_{30}O_9N_4$
Formule développée	
Masse volumique	0,68 g·cm ⁻³ (20 °C) <u>2</u>
Solubilité	soluble dans eau au-dessus de 40C°, formant une solution colloïdale, qui gélifie sur refroidissement à 35–40C°. aussi soluble dans l'eau chaude, le glycérol, l'acide acétique ; insoluble dans les solvants organiques, l'éthanol, le chloroforme, l'éther.
Viscosité	La viscosité peu se varier en fonction de la concentration, du pH plus que le ph est acide plus que la viscosité diminue, de la température : plus que la T° augmente plus que la viscosité diminue.
Rôle	Agent épaississant, filmogène; gélifiant ; augmentant la viscosité
pH	3.8 à 6.0
Point isoélectrique	6 à 8

2. Carraghénane :

Les carraghénanes sont des polysaccharides plus ou moins sulfatés obtenus à partir d'algues rouges. Le carraghénane Kappa est susceptibles de donner des gels [44] ;

Ce sont des polysaccharides constitués par des enchaînements de D-Galactopyranose plus ou moins sulfaté. Les résidus de galactose sont reliés entre eux par des liaisons β 1,4 glycosidiques formant un galactobioside. Les galactobiosides sont reliés entre eux par des liaisons α 1,3 glycosidique. Le galactose peut se retrouver sous la forme de 3,6 anhydro D-Galactose. Le galactose plus ou moins sulfaté adopte une conformation 4C_1 alors que l'anhydrogalactose adopte une conformation 1C_4 [45]. Ses propriétés sont résumées dans le tableau IV.3 (Raymond C Rowe et al) [43] :

Tableau IV.3 : Propriétés physico-chimiques du carraghénanes [43].

<p>Formule développée</p>	<p><i>Kappa</i></p> 
<p>Viscosité (dynamique)</p>	<p>5 mPas à 75C°</p>
<p>Acidité / alcalinité</p>	<p>pH > 3.8 (formation du gel)</p>
<p>Solubilité</p>	<p>soluble dans l'eau à partir de 60C° ;</p>
<p>Caractères organoleptiques</p>	<p>Se présente sous forme d'une poudre inodore qui se mélange très difficilement à un liquide froid. Il est conseillé de le dissoudre dans de l'eau bouillante avant l'ajouter à la préparation finale ou de faire chauffer la préparation.</p>
<p>rôle</p>	<p>Agent émulsifiant; base de gel d'encapsulation ; stabilisant ; agent à libération prolongée; agent augmentant la viscosité.</p>

3. Eau distillé :

L'eau est l'excipient ou le véhicule le plus utilisé dans la préparation [46]. Pour notre part nous avons utilisé de l'eau distillée. Quelques propriétés typiques sont représentées dans le tableau IV.4. (Raymond C Rowe et *al*)

Tableau IV.4: Propriétés physico-chimiques de l'eau [40]

<p>Point d'ébullition</p>	<p>105 °C</p>
<p>Température critique</p>	<p>374,28 °C</p>
<p>Pression critique</p>	<p>22,1 mPa (218,3 atm)</p>
<p>Point de fusion</p>	<p>0 °C</p>
<p>Densité</p>	<p>0,9971 à 25 °C.</p>
<p>Solubilité</p>	<p>Miscible avec la plupart des solvants polaires</p>
<p>Viscosité (dynamique)</p>	<p>0,89 mPa. s (0,89 cP) à 25 °C.</p>
<p>pH</p>	<p>7.0</p>

❖ Réactifs :

Les réactifs utilisés dans notre étude sont le chlorure de potassium ; l'acide acétique ; l'hydroxyde de sodium ; le sulfite de soude ; le dihydrogénophosphate de potassium (phosphate de potassium monobasique.). Les propriétés de ces derniers sont résumées dans les tableaux IV.5 et IV.6 et IV.7 et IV.8 et IV.9 (Raymond C Rowe et *al*)

Tableau IV.5 : Propriétés physico-chimiques du chlorure de potassium [43]

Formule brute	KCl
Poids moléculaire	74.55 g/mol
Solubilité	Librement soluble dans l'eau et l'éthanol (95%) ; Insoluble dans l'éther et l'acétone.
Rôle	Agent de complexations ; agent tonique.
Température de fusion	790°C.
Caractères organoleptiques	Le chlorure de potassium se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ; incolore, avec un goût salé.

Tableau IV.6 : Propriétés physico-chimiques de l'acide acétique [43]

Formule brute	C ₂ H ₄ O ₂
Poids moléculaire	60,05 g/mol
Solubilité	Miscible à l'éthanol, à l'éther, à la glycérine, et à l'eau
Point d'ébullition	118°C
Caractères organoleptiques	Se présente sous la forme d'une masse cristalline ou d'une solution volatile clair ; incolore avec une odeur piquante
Rôle	Acidifiant et solubilisant

Tableau IV.7 : Propriétés physico-chimiques d'hydroxyde de sodium [43].

Formule brute	NaOH
Poids moléculaire	40 g/mol.
Solubilité	soluble dans l'eau sous agitation ; la glycérine ; et l'éthanol (95%) ; Insoluble dans l'éther.
Rôle	Agent de complexations ; agent de tonicité.
Température de fusion	318C°.
Caractères organoleptiques	Se présente sous forme de pastilles blanches ; elle est fortement hygroscopique c'est-à-dire qu'elle a une grande tendance à absorber la vapeur d'eau de l'atmosphère .exposées à l' air ; les pastilles de soude ; après certain temps deviennent liquides tant elles ont capté de vapeur d'eau.

Tableau IV.8: Propriétés physico-chimiques du sulfite de soude [43].

Formule brute	Na ₂ SO ₃
Poids moléculaire	126.043g/mol
Solubilité	Soluble dans l'eau et la glycérine ; insoluble dans l'éthanol.
Rôle	Agent de conservation antimicrobien.
Température de fusion	600C°.
Caractères organoleptiques	se présente sous forme d'une poudre blanche inodore ; noter que le produit disponible dans le commerce est souvent présenté sous la forme d'une poche d'odeur blanche à rose qui ne serait pas conforme à la spécification de la pharmacopée.
Rôle	Acidifiant et solubilisant ; conservateur antimicrobien.

Tableau IV.9 : Propriétés physico-chimique phosphate de potassium monobasique. [43].

Formule brute	KH ₂ PO ₄ .
Poids moléculaire	136.086 g/mol.
Solubilité	Librement soluble dans l'eau ; insoluble dans l'éthanol (95%) ;
Rôle	Agent tampon.
Température de fusion	252.6C°.
Caractères organoleptiques	Se présente sous forme d'une poudre ou granulé cristalline blanche inodore
pH	4.2 à 4.5 pour 1% de la solution.

IV.1.2. Appareillage :

Tableau IV.10:l'appareillage utilisé et leurs marques.

Appareillage	La marque
• Balances analytique	OHAUS
• Plaque chauffante agitatrice	IKA® RH-KT/C
• pH-mètre	HANNA instruments
• Dissolutest	ERWEKA
• Spectrophotomètre UV-visible	FTIR-8900UV-1700 PharmaSpec
• Spectrophotomètre Infra Rouge	FTIR-8900
• Microscope optique	OPTIKA
• Rhéomètre	Anton Paar physica
• Centrifugeuse	SIGMA
• Etuve	MEMMERT

IV.1.3. Verrerie et petit matériel de laboratoire :

La liste de la verrerie et des accessoires utilisés est la suivante :

- Bêchers de capacité : 50 ml, 100 ml, 200 ml ;
- Eprouvettes de 10 ml, 50 ml, 250 ml ;
- Fioles jaugées de 10 ml, 20 ml , 50ml , 100ml , 200 ml ;
- Pipettes de 5ml, 10ml ;
- Tubes à essais et boîtes de pétri ;
- Lames et lamelles ;
- verres de montre ;
- Seringues de 5 ml, spatules, pissettes, micro-seringues, barreaux magnétiques , thermomètre ;

IV.2. Méthodes de préparation**IV.2.1. étude de la solution de carraghénane****a. Etude de l'effet de la concentration de carraghénanes sur la matrice formulé :**

Pour étudier cet effet de concentration nous avons Préparé les solutions aqueuses de carraghénanes à (0.1% ; 0.5% ; 1% ; 1.5% ; 5%) selon les étapes suivantes :

- Peser la quantité du carraghénanes;
- Faire dissoudre la quantité du carraghénane nécessaire de chaque concentration dans un bécher de 100ml d'eau distillée
- Chauffé la solution du carraghénanes dans une Plaque chauffante agitatrice entre (50 à 60) C° ;
- Laisser la solution obtenue sous forte agitation jusqu'à dispersion totale du polymère ;

Remarque: pour cette étape on a mesuré le pH et la turbidité et le comportement rhéologique à travers les courbes découlement et les courbes de viscoélasticité.

Tableau IV.11 : les essais de différentes concentrations de carraghénane.

La concentration de carraghénanes (g /ml)	pH	Turbidité (absorbance) Abs à 600nm	T° de solubilisation (C°)
0,1%	7,22	0,017	50
0,5%	7,35	0,061	54
1%	7,37	0,200	54
1,5%	7,80	0,232	60
5%	8,49	1,670	65

b. Effets du sel sur le carraghénane à différentes concentrations :

Pour cela nous avons étudié l'effet du KCl sur les paramètres physico-chimique et rhéologiques (turbidité, rhéologie, aspect micro et macroscopique). Le mode opératoire est décrit comme suit :

1. Préparer les solutions aqueuse du KCL (0.1mol/L ; 0.5mol/L; 1mol/L) :

- Peser la quantité du KCL ;
- Faire dissoudre le KCL dans une fiole de 20 ml d'eau distillé ;
- Laissez sous agitation jusqu'à dissolution complète du sel ;

2. préparation des solutions de carraghénane à différente concentration avec le KCL (carraghénane à base de KCL) : Peser la quantité de carraghénane pour 0.1%, 0.5%, 1% :

- Dissoudre la quantité du carraghénanes dans les fioles de 20ml de la solution KCL préparé;
- Laissez le mélange (carraghénane +KCL) sous agitation de (40 à 60C°) jusqu'à dispersion totale du carraghénane dans la solution du sel ou le mélange devient homogène ;
- Mètre la solution préparée (carraghénane +KCL) dans des tubes à essai et laisser refroidir au réfrigérateur pour lire le pH et la turbidité ;

Les essais sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau IV.12: Les essais des différentes solutions de carraghénane en fonction du KCl

carraghénane	KCL (mol/l)	T° de solubilisation(C°)	pH
0.1%	0.1	55	7.45
	0.5	50	7.83
	1	60	8.12
0.5%	0.1	60	7.80
	0.5	60	7.68
	1	53	8.85
1%	0.1	55	9.17
	0.5	60	8.80
	1	65	8.89

c. Préparation des mélanges binaires protéines / polysaccharides à différents ratios et pH :

Pour cela nous avons préparé des mélanges gélatine/carraghénane où la concentration totale des 2 bio polymères est de 2% :

✚ Ratio gélatine carraghénanes 1/1 :

1. Préparation de la solution de la gélatine :

- Peser la quantité de 1g de la gélatine ;
- Faire dissoudre la gélatine dans 30 ml d'eau distillé sous agitation à 60C°.

2. Préparation de la solution de carraghénane :

- Peser la quantité de 1g de carraghénane ;
- Faire dissoudre la quantité pesée de carraghénane dans 30 ml d'eau distillé sous agitation à 55C°.

3. *Mélange des deux solutions polymériques* : Dans un béchers de 100 ml verser les 30 ml du carraghénane et les 30 ml de la gélatine puis ajouté 0.05g du sulfite de soude et compléter jusqu'à 100ml avec l'eau distillé et laissez sous agitation à 45C°. (avoir aspect homogène)

✚ Ratio gélatine carraghénanes 2/1 :

1. Préparation de la solution de la gélatine :

- Peser la quantité de 1.33g de la gélatine ;
- Faire dissoudre la gélatine dans 60 ml d'eau distillé sous agitation à 60C°.

2. Préparation de la solution de carraghénane :

- Peser la quantité de 0.66g de carraghénane ;

• Faire dissoudre la quantité pesée de carraghénane dans 30 ml d'eau distillé sous agitation à 55C°.

3. Mélange des deux solutions polymériques : Dans un béchers de 100 ml verser les 60 ml de la gélatine et les 30 ml carraghénane de la puis ajouté 0.05g du sulfite de soude et compléter jusqu'a 100ml avec l'eau distillé et laissez sous agitation à 45C°. (avoir aspect homogène)

✚ **Ratio gélatine carraghénanes 1/2 :**

1. Préparation de la solution de la gélatine :

- Peser la quantité de 0.66g de la gélatine ;
- Faire dissoudre la gélatine dans 30 ml d'eau distillé sous agitation à 50C°.

2. Préparation de la solution de carraghénane :

- Peser la quantité de 1.33g de carraghénane ;
- Faire dissoudre la quantité pesée de carraghénane dans 60 ml d'eau distillé sous agitation à 55C°.

3. Mélange des deux solutions polymériques : Dans un béchers de 100 ml verser les 60 ml du carraghénane et les 30 ml de la gélatine puis ajouté 0.05g du sulfite de soude et compléter jusqu'a 100ml avec l'eau distillé et laissez sous agitation à 45C°. (avoir aspect homogène)

✚ **Ratio gélatine carraghénanes 3/1 :**

1. Préparation de la solution de la gélatine :

- Peser la quantité de 1.5g de la gélatine ;
- Faire dissoudre la gélatine dans 30 ml d'eau distillé sous agitation à 55C°.

2. Préparation de la solution de carraghénane :

- Peser la quantité de 0.5g de carraghénane ;
- Faire dissoudre la quantité pesée de carraghénane dans 60 ml d'eau distillé sous agitation à 55C°.

3. Mélange des deux solutions polymériques : Dans un béchers de 100 ml verser les 60 ml du carraghénane et les 30 ml de la gélatine puis ajouté 0.05g du sulfite de soude et compléter jusqu'a 100ml avec l'eau distillé et laissez sous agitation à 45C°. (avoir aspect homogène)

d. Formulation de la matrice polymérique à base de gélatine et de carraghénanes pour le principe actif anti-inflammatoire le diclofenac de sodium:

Pour choisir la matrice qui convient à notre PA il faut une étude de la turbidité, de l' aspect microscopique et macroscopique à différentes valeurs de pH, pour tous les ratios, et choisir celle qui donne le plus de précipité car cela veut dire qu'il ya eu une coacervation ; donc une complexation entre les deux bio polymères.

1. On prend à chaque fois 15 ml de chaque bécher qu'on met dans des tubes a essais et dont on ajuste le pH à 1.5 avec la solution d'acide acétique 0.1N.
2. à l'aide d'une seringue, introduit goutte à goutte la solution de l'acide acétique 0.1N dans 15mL prise de chaque bécher
3. gardez les tubes au réfrigérateur jusqu'à précipitation complète.

Tableau IV.13: La matrice des essais à base de carraghénane, gélatine et PA

Les essais	Concentration du PA dans les 2 biopolymères	Ratio gélatine/carraghénane	pH initiale	pH ajusté (CH ₃ COOH 0.1N)
1	0.1g	R1/1	7.5	3.5
2	0.5g	R1/1	7.6	3.5
3	0.1g	R2/1	7.1	3.5
4	0.5g	R2/1	7.1	3.5
5	0.1g	R3/1	7.0	3.5
6	0.5g	R3/1	7.0	3.5

➤ **Mode opératoire : La préparation des matrices avec PA :**

0.1g dans R1/1 :

1. peser 1g carraghénane dans 40 ml eau distillé.
2. peser 1g gélatine dans 30ml eau distillé.
3. peser 0.1g diclofenac sodique dans 20ml eau distillé.
4. peser 0.05g de sulfite de soude.

Mélanger dans un bécher de 100ml les solutions préparer du carraghénane ; gélatine ; diclofénac à la même température 40C° puis rajouté la quantité de sulfite de soude et compléter à 100 ml d'eau distillé sous agitation magnétique jusqu'a la dispersion totale du PA dans le mélange ou il devient homogène.

(Le même protocole pour 0.5g dans R1/1 sauf la quantité de PA est de 0.5g)

0.1g dans R2/1 :

1. peser 1.33g carraghénane dans 40 ml eau distillé.
2. peser 0.66g gélatine dans 40ml eau distillé.

3. peser 0.1g diclofenac sodique dans 20ml eau distillé.

4. peser 0.05g de sulfite de soude.

Mélanger dans un bécher de 100ml les solutions préparer du carraghénane ; gélatine ; diclofénac à la même température 35C° puis rajouté la quantité de sulfite de soude sous agitation magnétique jusqu'a la dispersion totale du PA dans le mélange ou il devient homogène.

(Le même protocole pour 0.5g dans R2/1 sauf la quantité de PA est de 0.5g)

0.1g dans R3/1 :

1. peser 1.5g carraghénane dans 50 ml eau distillé.

2. peser 0.5g gélatine dans 40ml eau distillé.

3. peser 0.1g diclofenac sodique dans 10ml eau distillé.

4. peser 0.05g de sulfite de soude.

Mélanger dans un bécher de 100ml les solutions préparer du carraghénane ; gélatine ; diclofénac à la même température 35C° puis rajouté la quantité de sulfite de soude sous agitation magnétique jusqu'a la dispersion totale du PA dans le mélange ou il devient homogène.

(Le même protocole pour 0.5g dans R3/1 sauf la quantité de PA est de 0.5g)

Récupération du coacervat

1. On met les 6 essais à la centrifugeuse pour les centrifuger à 5000 tours/min pendant 10min.

2. récupérer le culot approprié dans des boites de Pétrie en verre et les laisser sécher dans l'étuve à 30C° pendant 2 jours.

IV.3.Méthodes de caractérisation:

Les essais formulés ont été caractérisés par plusieurs techniques d'analyse, à savoir:

*Aspect macroscopique;

* Microscopie optique;

*UV- Vis : pour la mesure de la turbidité et le dosage du PA ;

* Caractérisation rhéologique ;

* Caractérisation par spectroscopie à Infra-Rouge;

* Test de Dissolution *in vitro*.

IV.3.1. Aspect macroscopique:

Pour les différents essais de formulation réalisés, l'aspect macroscopique des microparticules obtenues a été observé visuellement pour vérifier la quantité, la forme et la couleur des échantillons préparés.

IV.3.2.Aspect microscopique:

Pour cette analyse, nous avons étalé avec précaution les microparticules sur une lame de verre. Des observations au microscope binoculaire muni d'une échelle micrométrique ont été réalisés pour l'ensemble des essais de formulation et ce en utilisant un grossissement de 10 x0.25

IV.3.3.Analyse par UV visible:

Cette analyse a été faite pour l'étude de la turbidité et pour le dosage du PA à une longueur d'onde spécifique du PA 276 nm.

IV.3.4. Caractérisation rhéologique :

Grace au rhéomètre nous avons réalisé des tests de viscoélasticité et du courbe découlement puis nous avons modélisé les résultats grâce aux modèles rhéologiques représentatifs pour nos formulations

IV.3.5. Analyse par spectroscopie à Infra-Rouge :

Les microparticules ont été broyées à l'aide d'un pilon dans un mortier en verre. La matière broyée a été mélangée avec du bromure de potassium. Les pastilles de KBr préparées sont analysées à l'aide d'un spectrophotomètre IR dans la plage de 4000 – 400 cm^{-1} . Cette analyse a été aussi réalisée pour les matières premières (principe actif et les 2 bio-polymères).

IV.3.6. Caractérisation biopharmaceutique des matrices :**a. Préparation du milieu de dissolution : Méthode USP 34 Edition :**

Selon l'USP Le milieu de dissolution est un Milieu tampon phosphate pH 6.8 :

-Faire dissoudre 6,8 g de KH_2PO_4 dans un litre d'eau distillée ;

-Ajuster le pH de la solution préparée à 6,8 à l'aide d'une solution NaOH 1M.

b. Réalisation du test de dissolution :

Le protocole opératoire pour la réalisation du test de dissolution est le suivant :

- Allumer le dissolutest ;
- Régler la température à 37°C puis mettre en marche le système de chauffage et laisser stabiliser ;
- Régler l'agitation à 50 tr/min ;
- Remplir chaque bac de dissolu-test par 500ml du milieu de dissolution préalablement

préparé ;

- Quand la température atteint 37°C, introduire dans chaque bac les microparticules (préalablement pesées :55.55mg dans 500ml de chaque bac) et déclencher immédiatement l'agitation ;
- A l'aide d'une seringue de 5mL ;effectuer des prélèvements toutes les 15 minutes pendant la 1ère heure de dissolution puis toutes les 30 min du même heure puis chaque heure pour le reste du test de dissolution jusqu'à 5h.
- Réaliser le dosage de principe actif à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à 276 nm;
- Remettre après chaque prélèvement, le volume prélevé (7ml) par un même volume du milieu de dissolution.

c. Méthode de dosage de PA par spectrophotométrie UV-Visible :

Selon l'USP34-NF29, la longueur d'onde maximale du diclofénac sodique est fixée à 276 nm. Le milieu de dissolution est pris comme le blanc pour l'analyse UV-Visible des échantillons.

d. Préparation des solutions standards : La solution mère a été préparée comme suit :

- Peser 111.11mg de diclofenac sodique ;
- Faire dissoudre la pesée du PA dans 90 ml d'eau distillée sous agitation dans une fiole de 100 ml jusqu'à la dissolution totale du diclofenac sodique ;
- À partir de cette solution mère, préparer des dilutions de façon à obtenir des solutions filles de 20%; 40%; 60%; 80% ; 100% en principe actif.



Chapitre V

Résultats et discussions

V.1. Étude de la solution de carraghénane

a. Etude de l'effet de la concentration du carraghénane :

Les solutions de carraghénane à différentes concentrations ont été caractérisées sur le plan rhéologique c'est-à-dire les courbes d'écoulement et les courbes de viscoélasticité.

- ❖ **Les courbes d'écoulement :** La figure représente une courbe d'écoulement typique d'un des essais de la solution de carraghénanes. Elle montre la variation de la viscosité apparente de la solution de carraghénane en fonction de la vitesse de cisaillement.

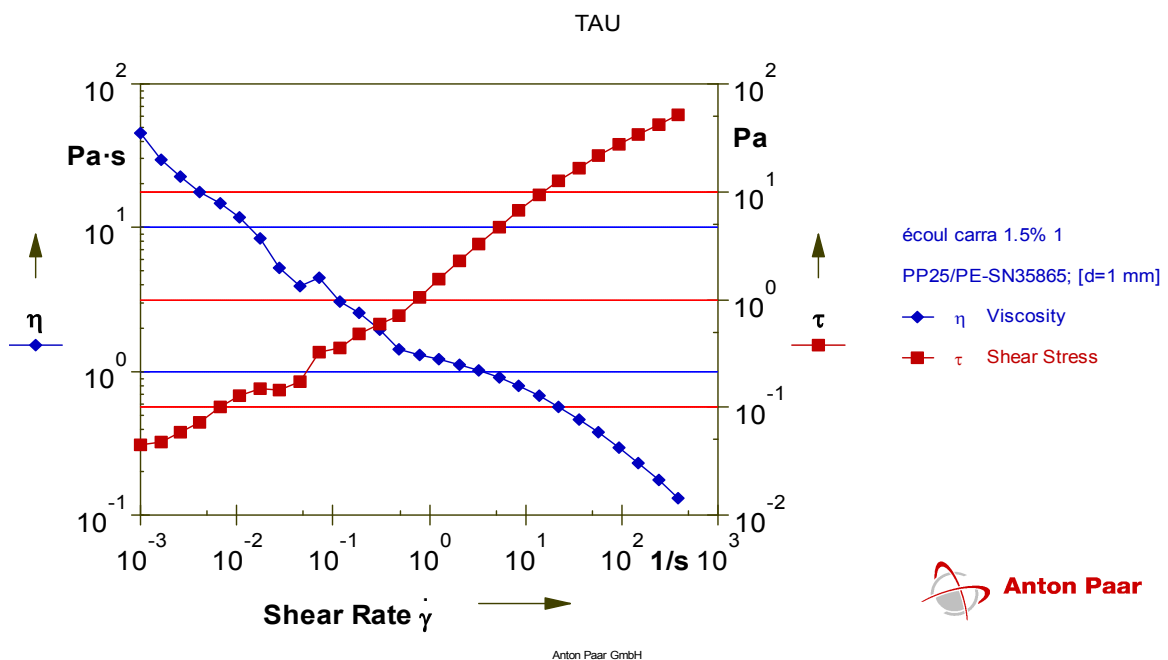


Figure V.1 : schéma représentatif de courbe découlement 1.5% carraghénane.

A l'issue de ce graphe On peut remarquer la présence de trois zones :

- Aux très faibles cisaillements, la viscosité enregistre un comportement solide newtonien. La viscosité de ce palier est dite viscosité au taux de cisaillement très faible la solution présente un aspect solide.
- Au-delà d'une certaine valeur de cisaillement critique $\dot{\gamma}'$, on remarque que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide

rhéofluidifiant.

Modélisation rhéologique: elle permet de faire ressortir les paramètres caractéristiques représentatifs du comportement des différentes concentrations de la solution de carraghénanes. Plusieurs modèles ont été étudiés et dont les paramètres caractéristiques sont présentés dans le tableau ci après :

Tableau V .1: l'influence de la variation des concentrations du carraghénane sur leur comportement rhéologique.

Essais / Model	[C _c] 0.1%	[C _c] 0.5%	[C _c] 1%	[C _c] 1.5%	[C _c] 5%
carreau	R=0.82005 R ² =67.248%	ND	ND	R=0.94477 R ² =89.259%	R=0.26806 R ² =7.1857%
Casson	R=0.140321 R ² =1.9689%	ND	ND	ND	ND
Cross	R=0.75985 R ² =57.737%	ND	ND	R=0.97882 R ² =95.808%	R=0.25036 R ² =6.2679%
Bingham	R=0.80600 R ² =64.964%	ND	R=0.61745 R ² =38.124%	R=0.85273 R ² =72.714%	ND
Ostwald	ND	ND	ND	R=0.88360 R ² =78.076%	ND

[C_c] concentration de carraghénane

D'après les résultats du tableau qui résume les résultats de tous les modèles rhéologiques ainsi que la qualité de l'ajustement qui est donnée par la valeur du coefficient de corrélation R, la modélisation est effectuée par le logiciel *Stat Soft STATISTICA*.

Le model le plus représentatif est celui de **Cross** avec :

R2 =95.808% pour 1.5% L'équation du model de cross s'écrit comme suit :

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^P} \quad \text{[équation.1]}$$

Les paramètres caractéristique du model de Cross sont

K : valeur qui caractérise la consistance de structure $K=1/ \gamma_c$

γ'_c (s^{-1}): gamma point critique : c'est le début de la déstructuration ou le fluide devient rhéofluidifiant.

P : paramètre adimensionnel compris entre 0 et 1 pouvant être considéré comme indice découlement ; paramètre caractéristique de cross.

η_{∞} (**pas.s**): désigne la viscosité à taux de cisaillement infini

Le tableau VI .1.1 résume les résultats de tous les paramètres rhéologiques du meilleur model de cross pour carraghénane 1.5% (coefficient de détermination R^2 est très proche de (1)

Tableau V.1.1 : les paramètres rhéologique de model de cross pour $[C_c]$ 1.5%

Paramètre	K	P	Vinf	B
valeurs	1830876130,78444	0,49176719272303	0,126943734058792	41480,6828132987

Le graphe caractéristique de ce model :

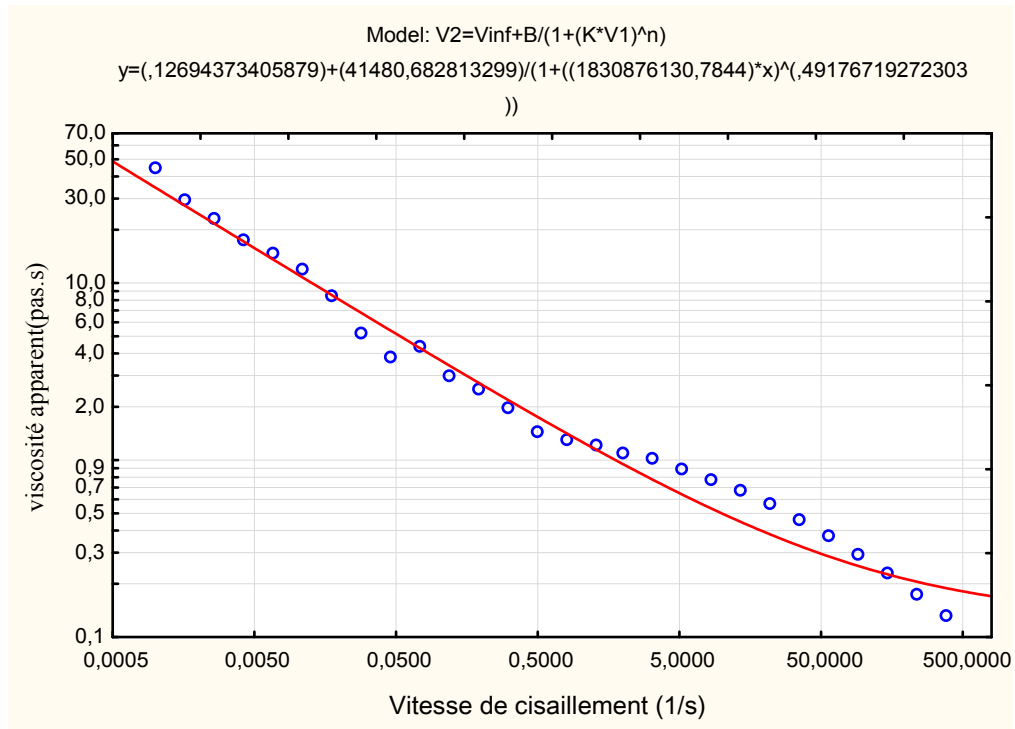


Figure V.2 : graphe de $\eta = f(\dot{\gamma})$ pour $[C_c]$ 1.5% carraghénanes model de cross.

Au vue de ce graphe, on remarque que la viscosité diminue lorsque le taux de cisaillement augmente. Ce genre de comportement reflète l'influence du cisaillement sur les liaisons des chaînes polymérique de notre polymère. Au dessus d'un certain seuil ; le cisaillement tend à séparer les chaînes de polymère et par conséquent la viscosité diminue jusqu'à ce qu'une valeur minimale soit atteinte et proche de celle de l'eau 0.001pas.s. Ce comportement est qualifié de rhéofluidifiant avec un cisaillement élevé. (Calero et al.2010)

❖ **Résultats du test de viscoélasticité :**

Les résultats du test de viscoélasticité à savoir le module de conservation G' et le module de perte G'' pour les différentes concentrations de carraghénane sont donnés dans le tableau

Tableau V.2 : les model de perte et de conservation pour la différente concentration du carraghénane

La concentration de carraghénanes (g/ml)	G'[Pa]	G''[Pa]
0.1%	0,215	0,047
0.5%	0,307	0,054
1%	0,826	0,29

D'après les valeurs du tableau en remarque que G' et G'' augmente avec l'augmentation de la concentration de la solution préparée donc notre produit se comporte comme un solide viscoélastique.

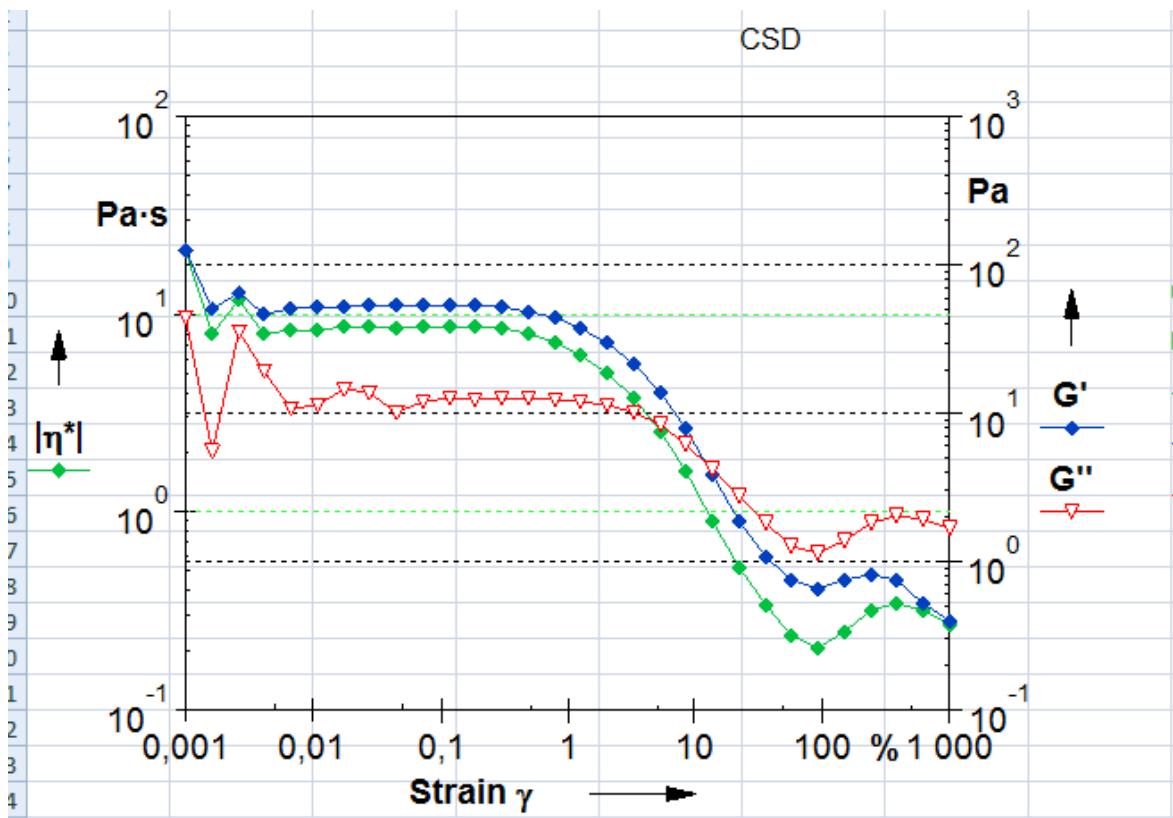


Figure.V2.1:graphe représentatif de la variation de G' et G'' en fonction de la vitesse de cisaillement

Discussion :

L'évolution des deux modules ; de conservation et de perte en fonction de la déformation de cisaillement est illustré comme suit , aux faibles déformations on remarque bien que les deux modules sont constants, ce qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, appelé, LinearVisco-Elastic Range ;LIVE range. Dans ce domaine, le comportement du gel est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables. Si on refait la même expérience, on obtient les mêmes valeurs de G' et G'' , Lorsque la déformation dépasse une certaine valeur, on remarque que G' diminue et intercepte G'' au point de gel. A ce stade le comportement s'inverse et devient celui d'un liquide plastique, au quel cas, les déformations ne sont plus réversibles, autrement dit : si on réalise l'expérience de nouveau on n'obtient pas les mêmes valeurs. Pour ce point de gel est associée une valeur de la contrainte seuil, en deçà de laquelle le comportement est élastique et au-delà de laquelle le comportement est plastique.

b. Etude de l'effet du sel sur les solutions de carraghénanes :

A fin d'élucider l'effet du sel sur les solutions de carraghénane, nous avons étudié l'effet d'un sel monovalent le KCl à différentes concentrations. Les solutions obtenues ont été caractérisées selon plusieurs paramètres :

- ❖ **La turbidité :** les résultats de la variation de l'absorbance en fonction des différentes concentrations de carraghénane et de sel sont donnés dans le tableau

Tableau V.3 : la mesure de turbidité au cas de l'effet de sel KCL sur le carraghénane.

Carraghénane	KCL (mol /l)	Abs (600nm)
0.1%	0,1	0,011
	0,5	0,139
	1	0,183
0.5%	0,1	0,094
	0,5	0,380
	1	0,580
1%	0,1	1,202
	0,5	1,574
	1	1,873

Les résultats du tableau sont schématisés comme suit dans la figure V.3 :

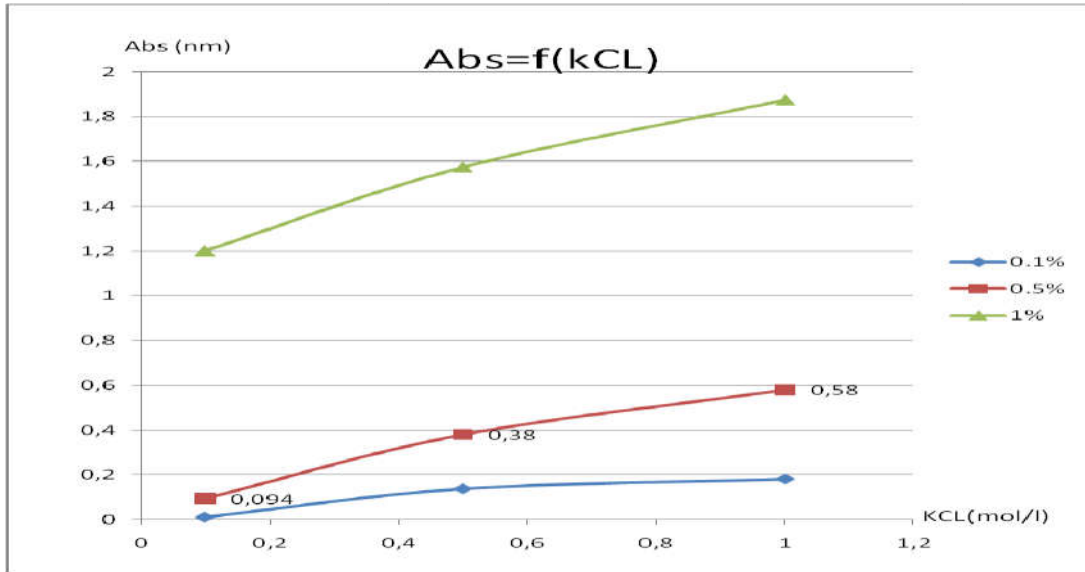


Figure V.3: effet du sel KCL sur la solubilisation du carraghénane.

Discussion :

D’après les résultats du tableau et du graphe on remarque que le sel KCL présente un impact sur la turbidité pour les différentes concentrations. Plus la quantité du sel est élevée dans les solutions de carraghénane plus la solubilité du gel diminue et devient plus turbide. Ceci peut être attribué à la saturation des sites carboxyliques qui sont responsable de la solubilisation du polymère dans l’eau.

❖ **Caractérisation rhéologique**

- **Test de viscoélasticité :** les résultats du test de viscoélasticité sont représentés dans le tableau

Tableau V.4 : La viscoélasticité, les valeurs du module de conservation G' et de perte G''

Carraghénane / KCl	G'[Pa]	G''[Pa]
0.1% dans 0.1mol/l	0,109	0,0115
0.1% dans 0.5mol/l	0,118	0,0183
0.1% dans 1mol/l	0,13	0,0201

0.5% dans 0.1mol/l	1,11	1,07
0.5% dans 0.5mol/l	0,206	0,158
0.5% dans 1mol/l	0,307	0,504
1% dans 0.1mol/l	1,11	1,48
1% dans 0.5mol/l	1	1,72
1% dans 1mol/l	1,06	0,766

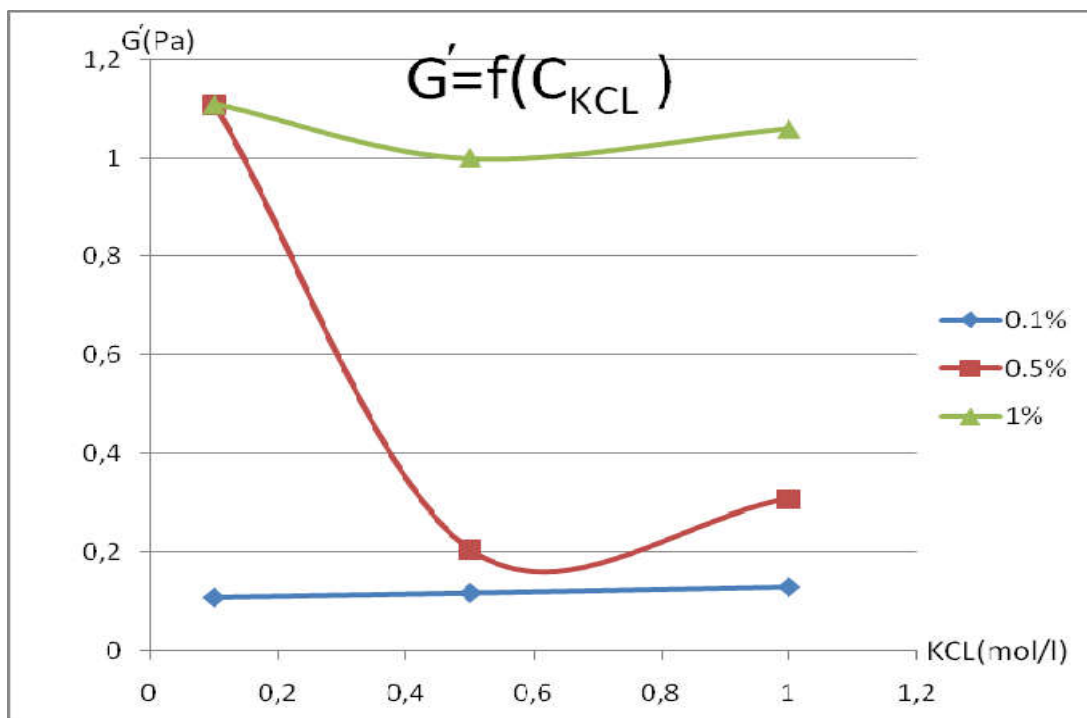


Figure V.4 : effet du sel KCL sur le model de conservation du carraghénane G'

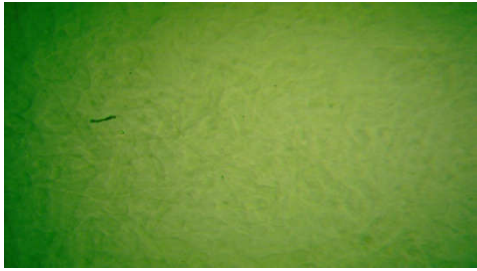
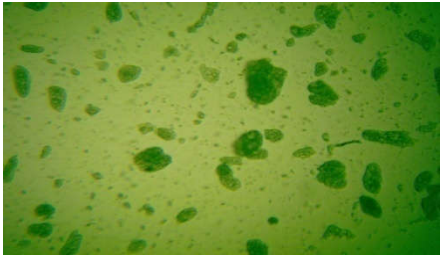
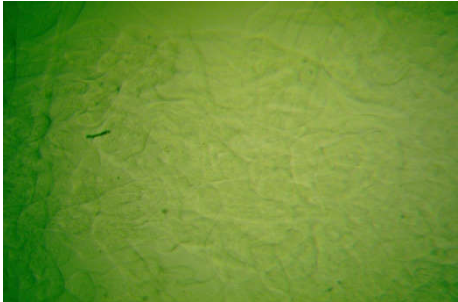
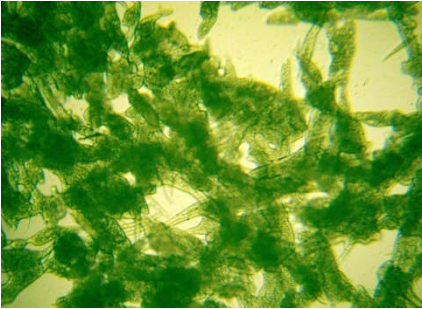
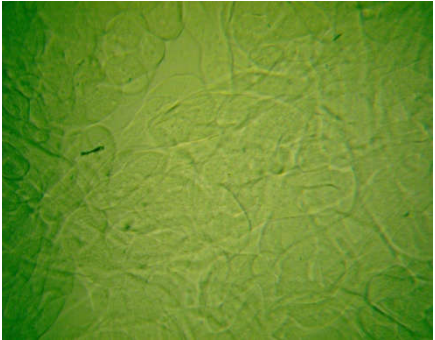

Discussion :

Les valeurs du modèle de conservation et de perte varient en fonction de la variation des concentrations du sel dans le bio polymère. On remarque que la valeur du modèle de perte diminuent avec l' augmentation de la concentration en sel, jusqu'à la valeur de 0.5mol/l de KCL puis augmentent de nouveau pour une concentration en sel de 1mol/l.

c. Résultats de la caractérisation des mélanges binaires protéines / polysaccharides à différents ratios et pH :

- ❖ **Caractérisation microscopique :** Les observations microscopiques des mélanges binaires à différents pH et ratios sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau V.5 : aspect microscopique des ratios à différents pH.

Les ratios à différents pH	pH INITIAL	Aspect microscopique PH 3.8
R1/1		
R2/1		
R3/1		

Observations et interprétation des résultats de l'aspect microscopique : ratio

A l'aide d'un microscope optique, on remarque que :

- A pH initial l'aspect de la solution est pratiquement vide à l'optique c'est-à-dire soluble en raison de l'absence d'interactions entre les deux biopolymères
 - A pH 3.8 on constate l'apparition d'agglomérats de forme plus ou moins régulière et plus ou moins sphérique issus de l'interaction des deux bio polymères à cette valeur de pH.
- ❖ Résultats de la turbidité :

Les résultats de la turbidité en fonction du pH sont montrés dans le tableau suivant :

Tableau V.6 : résultat du pH sur la turbidité pour les différents ratios :

Les essais	pH	Turbidité 600nm	Aspect macroscopique	Précipitation
R1/1	6.5	0.919	Trouble	-
	5.5	1.155	Trouble	-
	4.5	1.872	Trouble	-
	3.5	3.135	Trop trouble	+
	2.5	2.737	Trouble	+
R2/1	6.5	1.112	Opaque	-
	5.5	1.376	Opaque	-
	4.5	2.157	Opaque	-
	3.5	3.311	Très opaque	+
	2.5	2.635	Opaque	+
R1/2	7.5	0.872	Légèrement Trouble	-
	6.5	0.868	Légèrement Trouble	-
	5.5	0.881	Légèrement trouble	-
	4.5	1.198	Légèrement trouble	-
	3.5	2.914	Trouble	+
	2.5	1.896	Légèrement Trouble	+
R3/1	7.5	0.902	Translucide	-
	5.5	0.997	Translucide	-
	4.5	2.533	Moins translucide	-
	3.5	2.960	Bon précipité au fond	++
	2.5	2.960	Précipité au fond	+

Précipité= +, Bien précipité = ++, Pas de précipité = -

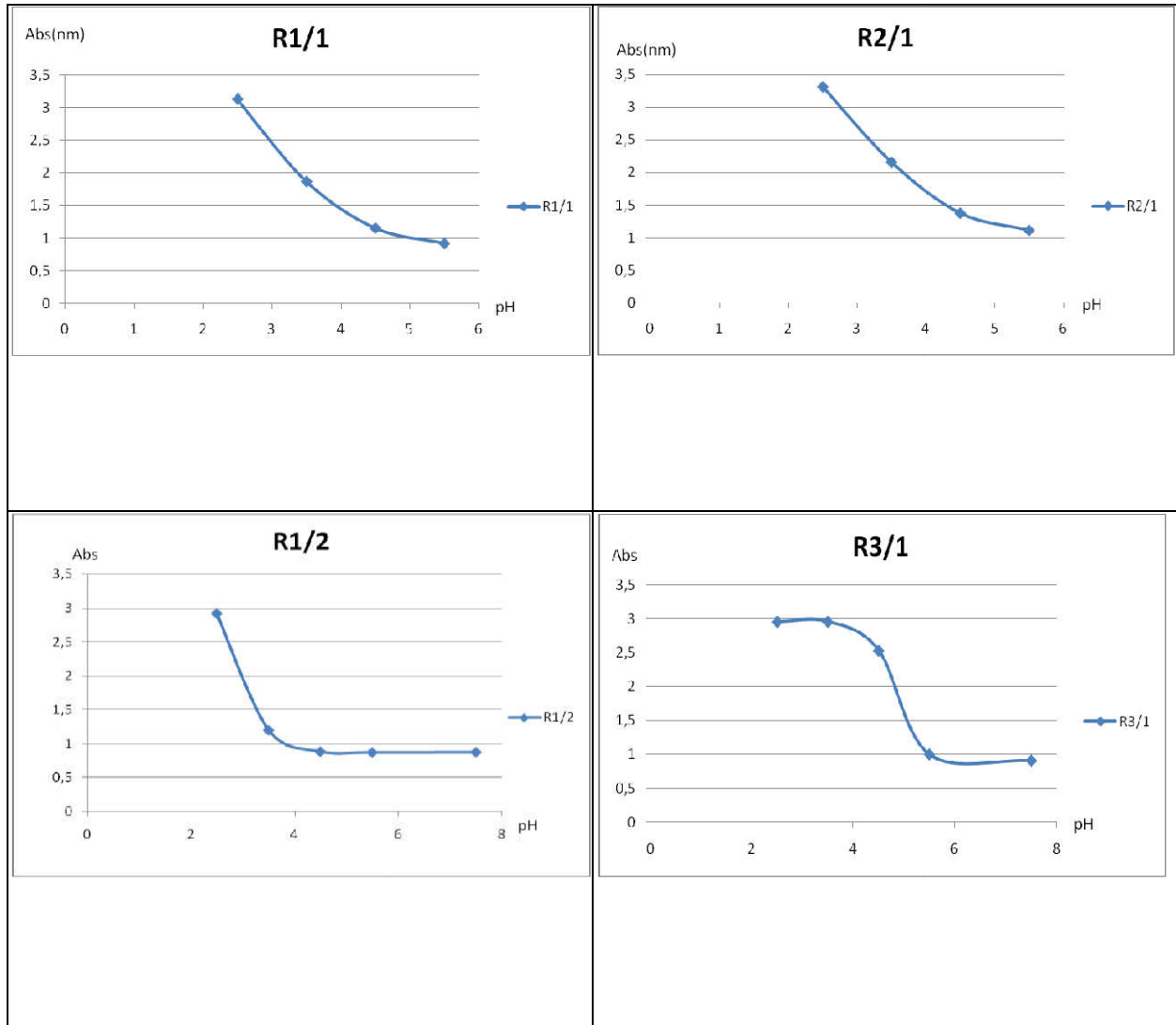


Figure V.5: Graphes représentatifs de l'effet du pH sur la turbidité pour les différents ratios R1/1, R2/1, R1/2, R3/1

Au vue des graphes donnant l'absorbance en fonction du pH nous constatons un effet clair du pH sur les variations des absorbances. Pour l'ensemble des ratios le maximum d'absorbance est enregistré pour le pH de 3 à 3.5. à cette valeur de pH nous supposons qu'il y a un maximum d'interaction entre les deux biopolymères ce qui se traduit par la complexation et la précipitation de ces derniers

Aussi ,selon les résultats du tableau on constate que R3/1 est la meilleure matrice de coacervation de notre PA avec un maximum d'absorbance de l'ordre de 2.96 nm et un précipité volumineux.

❖ **Résultats de la caractérisation rhéologique :** La modélisation rhéologique pour les 3 ratios est donnée dans le tableau ci-dessous;

Tableau V.7: La modélisation rhéologique pour les 3 ratios

Essai / Model	R1/1 pH : 3.8	R2/1 pH : 3.8	R3/1 pH : 3.8
Carreau	R=0.93549 R ² =87.514%	R=0.64968 R ² =42.208%	R=0.44762 R ² =20.036%
Casson	ND	ND	ND
Cross	R=0.85180 R ² =72.556%	R=0.60644 R ² =36.777%	R=0.44980 R ² =20.232%
Bingham	ND	R=0.34874 R ² =12.162%	ND
Ostwald	ND	R=0.48397 R ² =23.423%	ND

D'après les valeurs du coefficient de détermination obtenu des différents ratios, le model de carreau pour R1/1 est le plus proche de 100% donc c'est le model représentatif de tous les ratios.

Carreau : R²=87.514% pour R1/1 pH 3.8

Avec L'équation du modèle :
$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{(1 + (K\dot{\gamma})^2)^P}$$
 [équation.2]

Les paramètres caractéristiques de ce modèle :

K : valeur qui caractérise la consistance de structure $K=1/\gamma_c$

γ_c : gamma point critique : c'est le début de la déstructuration ou le fluide devient rhéofluidifiant

P : paramètre adimensionnel compris entre 0 et 1 pouvant être considéré comme indice d'écoulement ; paramètre caractéristique de cross.

η_{∞} : désigne la viscosité à taux de cisaillement infini

Tableau V.7.1 : les paramètres rhéologique de model de carreau pour R1/1 ph 3.8

paramètre	K	P	Vinf	B
valeurs	26,7005482954548	36,5261243003893	0,0656550445537159	18,1030964361865

Le graphe caractéristique de ce modèle :

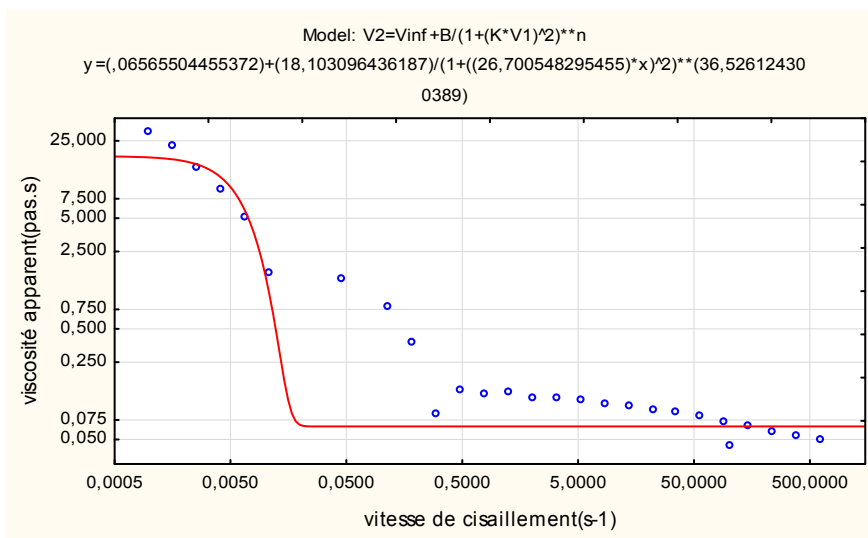


Figure V.6 : graphe de $\eta=f(\dot{\gamma})$ pour R1/1 ph 3.8 modèle de carreau.

Discussion :

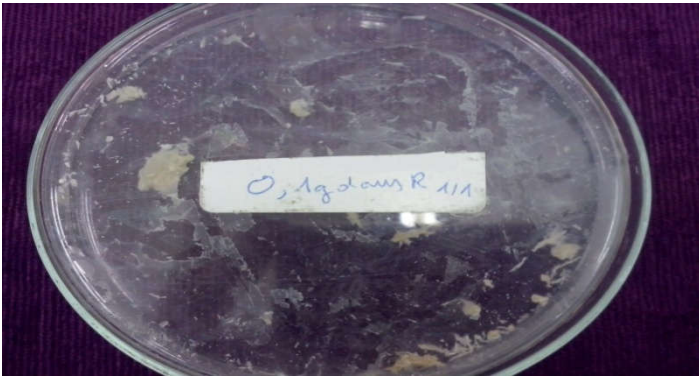
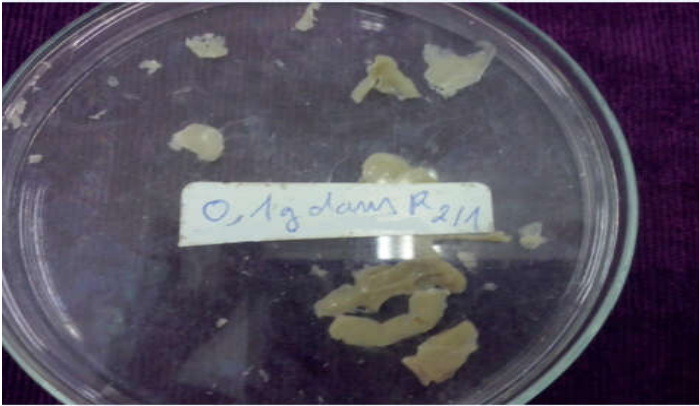
Au vu du graphe nous constatons la présence d'un comportement rhéofluidifiant avec la présence des deux régions newtoniennes la première à très faible cisaillement caractérisé par la viscosité initiale η_0 et la deuxième région et à cisaillement extrême où on enregistre la viscosité à l'infini η_{∞}


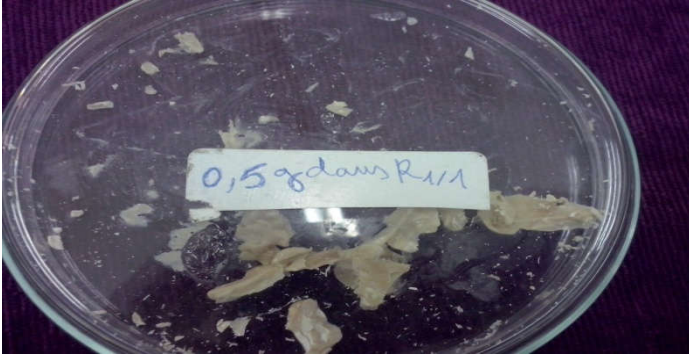
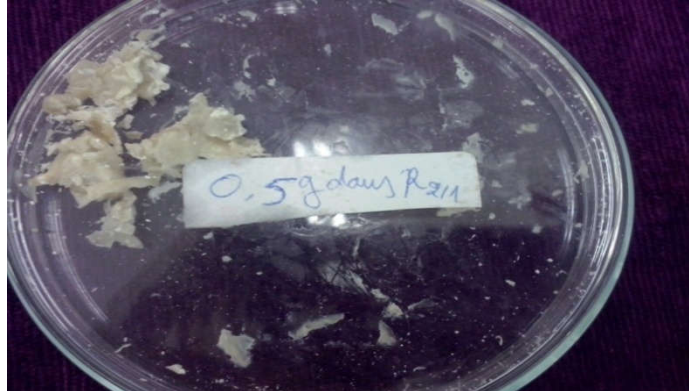
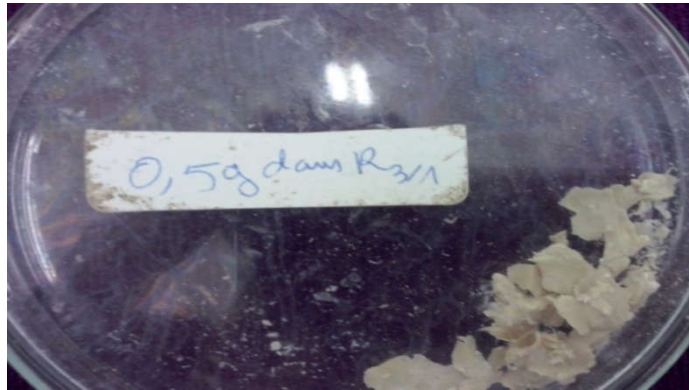
d. Résultats de la caractérisation des Formulations de la matrice polymérique à base de gélatine et de carraghénanes pour le principe actif anti-inflammatoire le Diclofenac de sodium:

V.1. Caractérisation macroscopique :

Les résultats obtenus lors de la caractérisation macroscopique des microparticules (matrice) préparées sont présentées dans le tableau V.8.

Tableau V. 8 : Aspect macroscopique de microparticules formulées.

Formulation	Illustration
F1 :0.1dans R1/1	
F2 :0.1dansR2/1	

F3 :0.1dansR3/1	 <p>A petri dish containing a dark, granular substrate. A small amount of yellowish, flake-like material is visible on the left side. A white label in the center reads "0,1g dans R3/1".</p>
F4 :0.5dansR1/1	 <p>A petri dish containing a dark, granular substrate. A larger amount of yellowish, flake-like material is visible, scattered across the center and right side. A white label in the center reads "0,5g dans R1/1".</p>
F5 :0.5dansR2/1	 <p>A petri dish containing a dark, granular substrate. A larger amount of yellowish, flake-like material is visible, scattered across the center and left side. A white label in the center reads "0,5g dans R2/1".</p>
F6 :0.5dansR3/1	 <p>A petri dish containing a dark, granular substrate. A larger amount of yellowish, flake-like material is visible, scattered across the center and right side. A white label in the center reads "0,5g dans R3/1".</p>

Calcul du rendement d'encapsulation :

Pour calculer le taux d'encapsulation de chaque essai (matrice) formé on utilise la formule suivante :

$$R = (\text{poids expérimentale} / \text{poids théorique}) * 100$$

❖ *poids théorique = masse (gélatine + carraghénane + diclofénac sodique + sulfite de soude)*

Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau ci-dessous:

Tableau V.9 : Les résultats du rendement pour tous les essais.

Les essais	Poids théorique	Pois expérimentale	Le rendement en%
0.1g dansR1/1	2,1	0,365	17,38
0.1g dansR2/1	2,09	1,067	51,05
0.1g dansR3/1	2,1	1,102	52,4
0.5g dansR1/1	2,5	1,063	42,52
0.5g dansR2/1	2,49	1,191	47,83
0.5g dansR3/1	2,5	1,174	46,96

Discussion :

L'aspect macroscopique présente un coacervat d'aspect solide et dense et ce pour l'ensemble des essais réalisés.

Quand au rendement nous avons obtenu des valeurs acceptable de l'ordre de 50% à l'exception du ratio 1 / 1

V.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge :

Les figures V.1, V.2, V.3 donnent les spectres IR des matières premières utilisées (Diclofénac de sodium ; gélatine type A ; Carraghénane) et les **Figure V.11** et **V.10** montrent les spectres IR des matrices obtenues à base de diclofenac sodique (0.1 dans R3/1) et sans diclofenac sodique pour (R3/1).

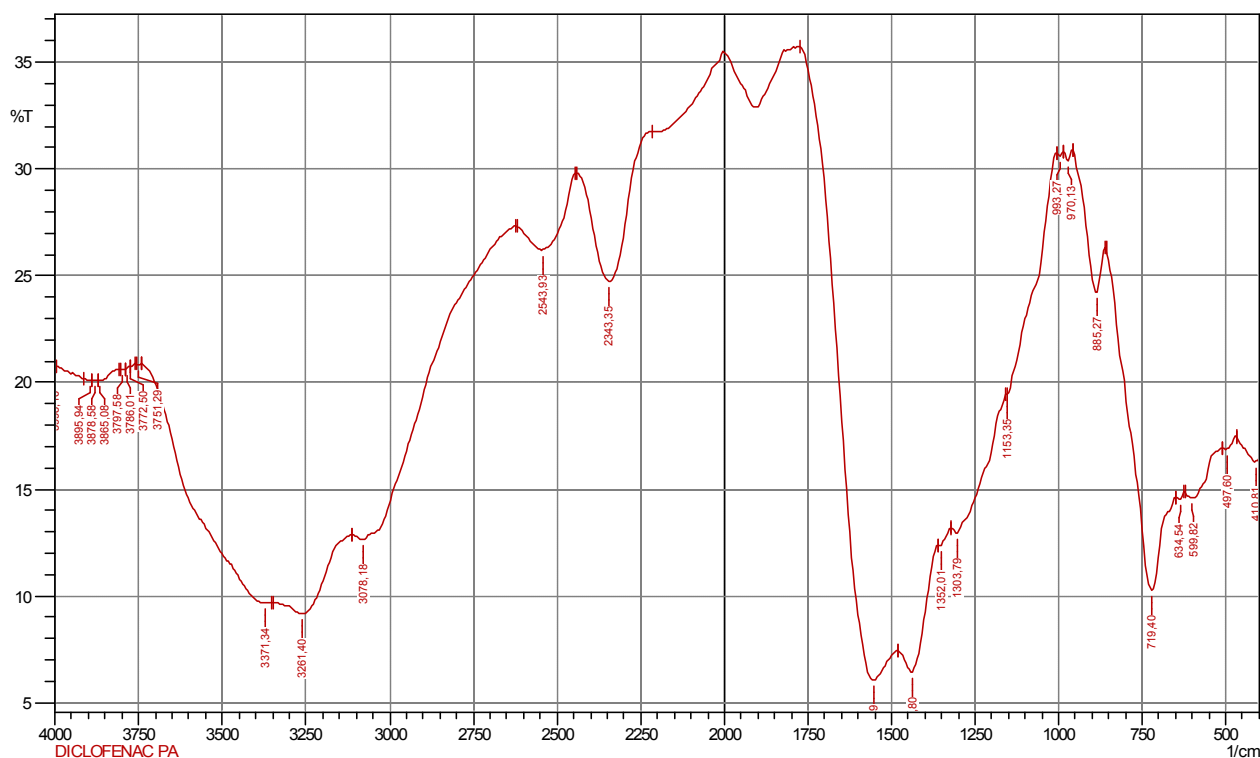


Figure V.7 : Spectre infra-rouge du diclofénac sodique

Observations et interprétation des résultats obtenus par spectroscopie Infra-Rouge :

Le spectre IR du principe actif pur (**Figure V.7**) montre des pics caractéristiques du diclofénac de sodium (**Tableau V.10**)

Tableau V.10 : Pics caractéristiques du diclofénac de sodium

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison
3386	N-H
1577	C=O
1306	C-N
748	C-Cl

Le spectre IR de l'excipient **gélatine type A** (figure V.8) montre des pics caractéristiques de la gélatine (Tableau V.11):

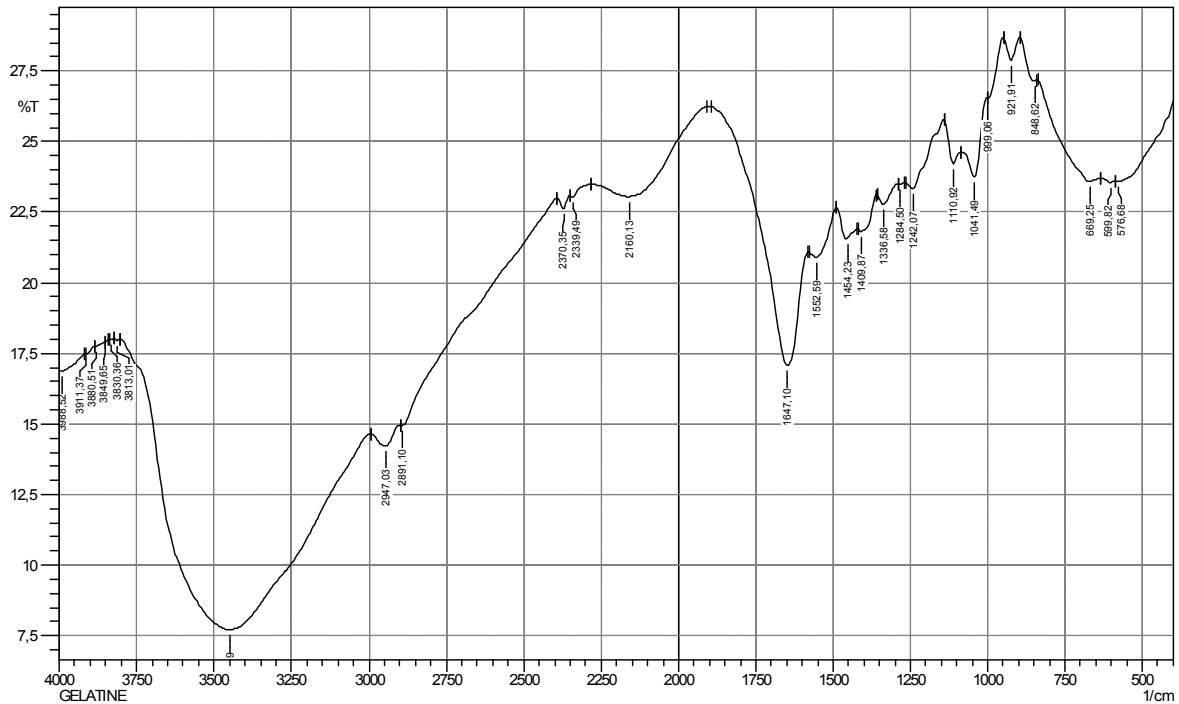


Figure V.8: Spectre infra-rouge de gélatine type A

Tableau V.11 : Pics caractéristiques de la gélatine

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison
3450	O-H alcool
1647	OH-C=O acide carboxylique
1631	-C=O cétone
650	N-H oscillation (déplacement sur les liaisons H)

Le spectre IR de l'excipient **carraghénane** (figure V.9) montre des pics caractéristiques du carraghénane.

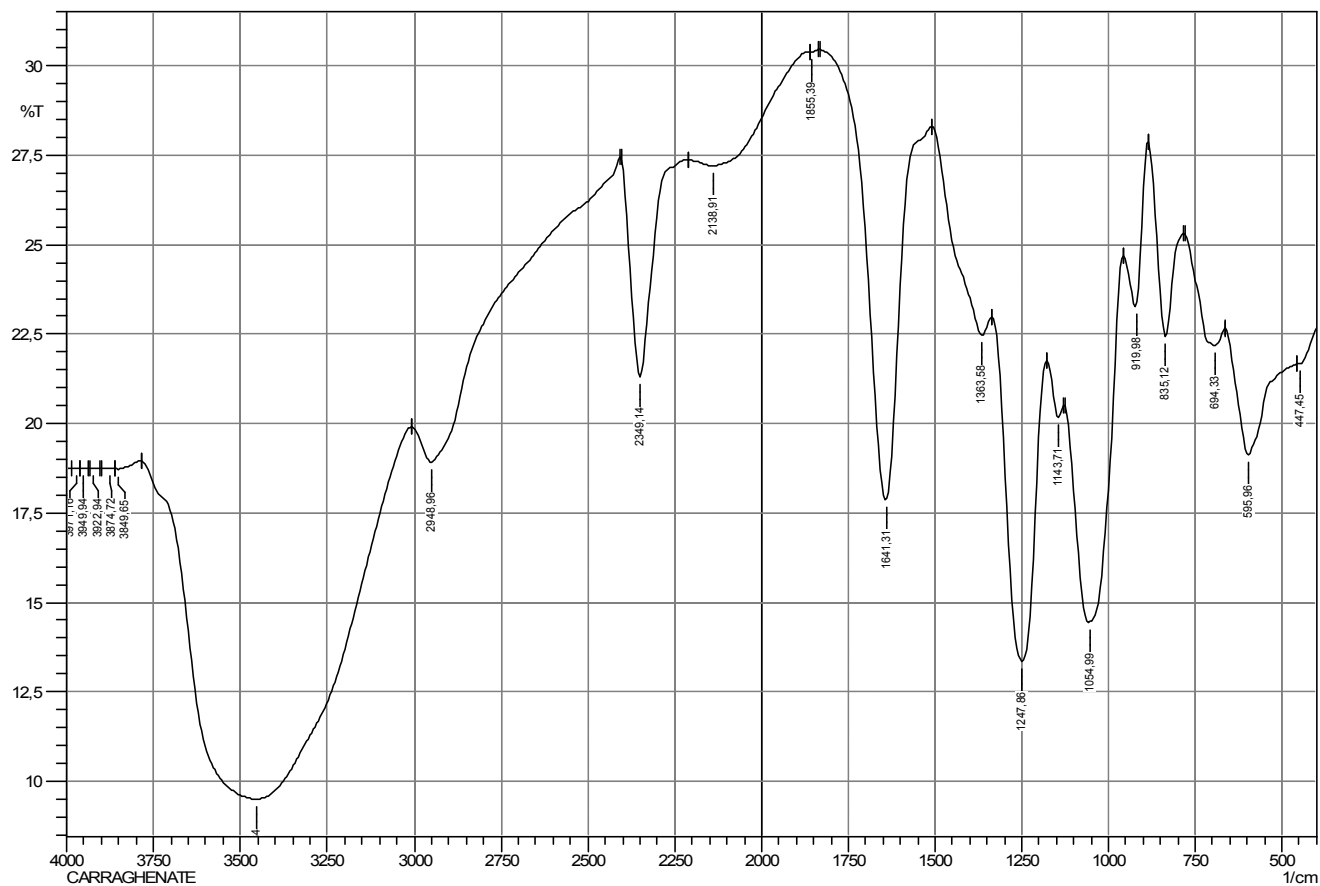


Figure V.9: Spectre infra-rouge du carraghénane

Tableau V.12: Pics caractéristiques du carraghénane

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison
3450	-O-H (alcool)
2349*	O-C-O (vibration antisymétrique CO ₂)
1641	C=O amide primaire : acide carboxylique
1247	-C-O (esters saturé)
1041	S=O (SULFOXIDE)

Le spectre IR de Coacervat sans PA : (gélatine+carraghénane) de **figure V.10** montre des pics caractéristiques suivante :

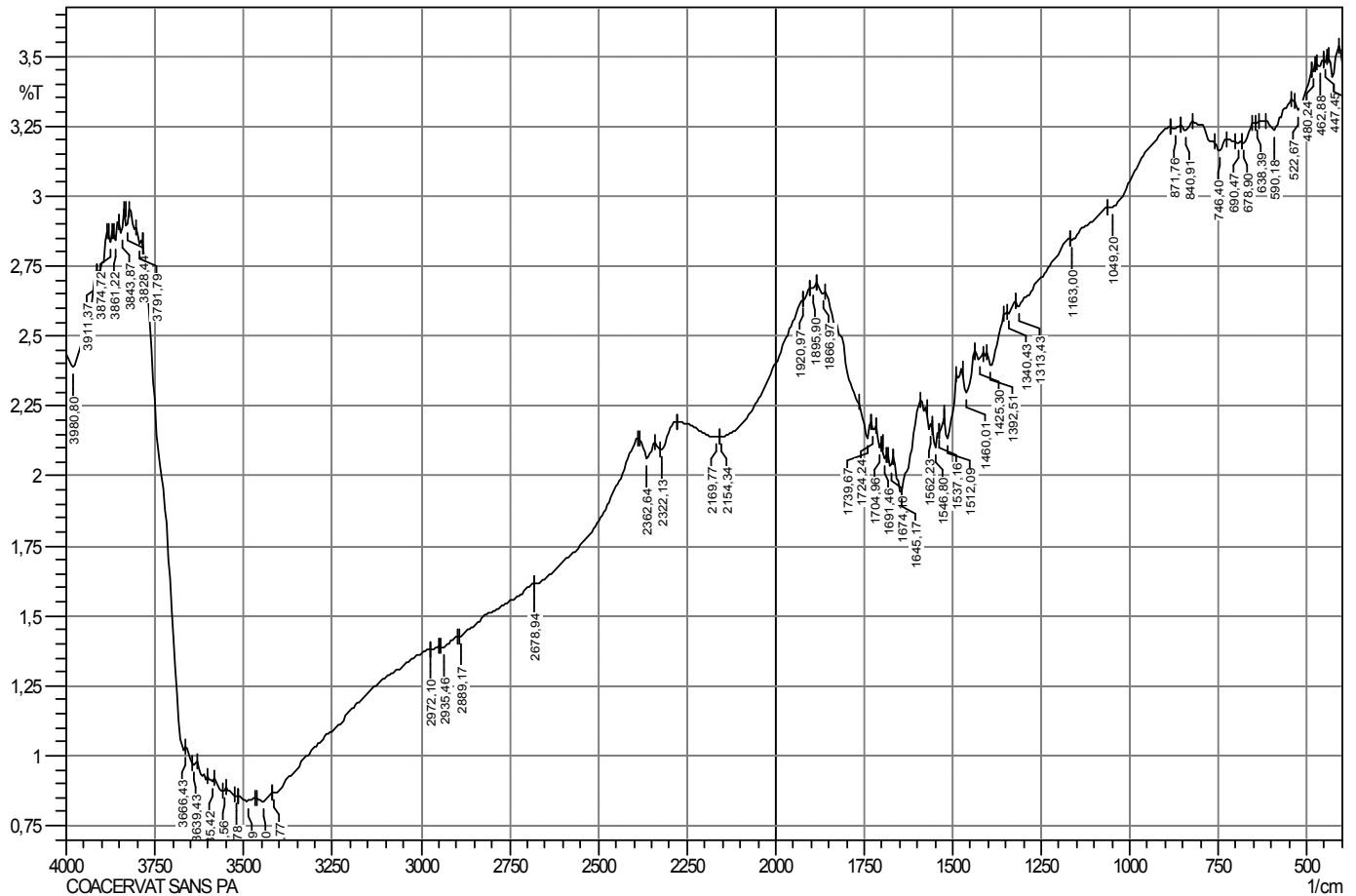


Figure V.10: Spectre infra-rouge de l'essai R3/1

Tableau V.13 : Pics caractéristiques de l'essai R3/1

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison
3498	O-H(alcool et phénol)
1546	C=C (dans un cycle)
1645*	C=O (amide primaire)
522*	S-S (disulfure)
746	CH ₃ CH ₂ (Déformation hors du plan)

Le spectre IR de Coacervat+PA : de **figure V.11** montre des pics caractéristiques suivante :

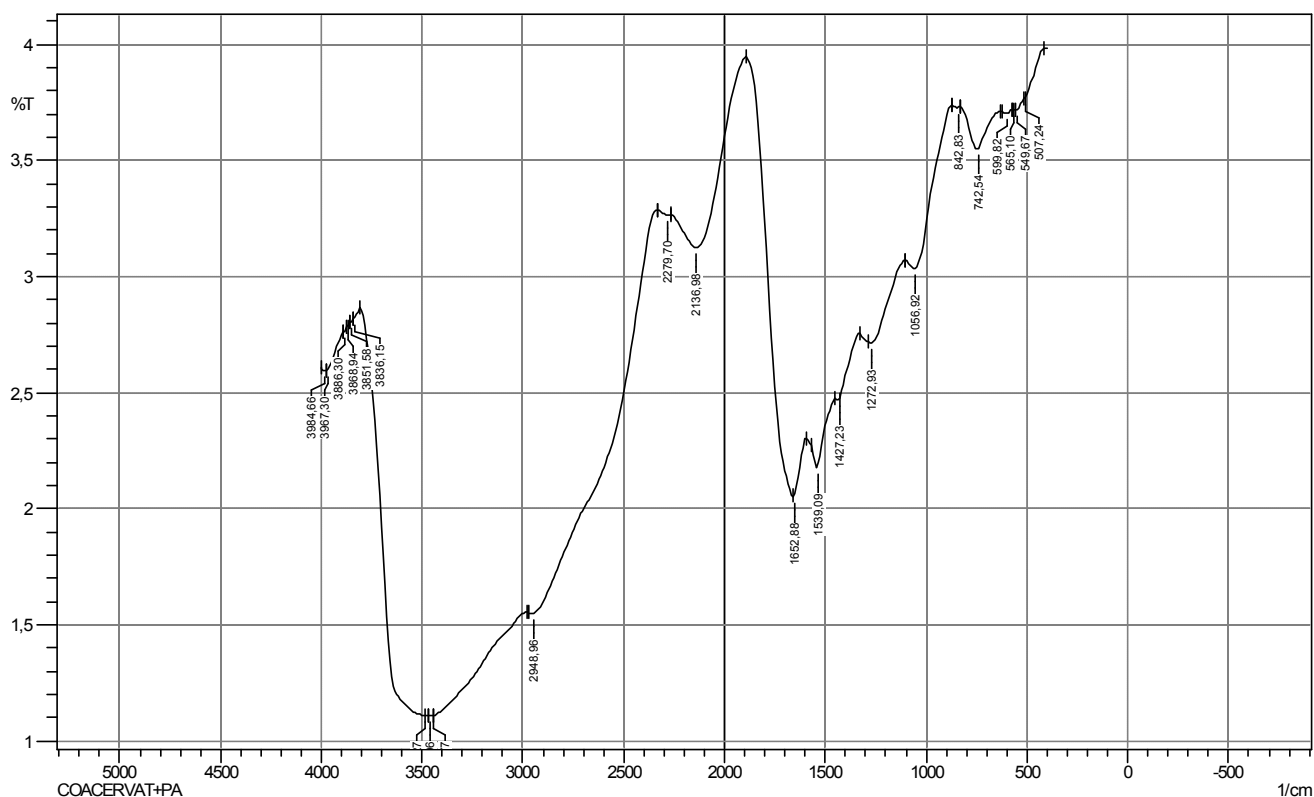


Figure V.11: Spectre infra-rouge de l'essai 0.1g dans R3/1

Tableau V.14: Pics caractéristiques de l'essai 0.1g dans R3/1

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison
3460	N-H(amine primaire ; secondaire)
2263	-N=C=O
1658	C=O(amide primaire)
1540	N=O(nitro) ;
750	C-Cl
1281	C-O(ether alcool)

La caractérisation par la spectroscopie FTIR des microparticules **Diclofenac sodique – gélatine, carraghénane** (figures V.7et V.8et V.9) préparées permet de tirer les informations suivantes :

➤ **Coacervat sans PA :**

- Présence d'un pic à 3498 cm^{-1} . Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel -OH observé sur le spectre FTIR de la gélatine et le carraghénane 3450 cm^{-1} avec un décalage de fréquence (48 cm^{-1});
- Présence d'un pic à 1645 cm^{-1} . Ce pic correspond probablement au pic de l' Acides carboxyliques avec un groupement fonctionnel C=O (Amide I) observé sur le spectre FTIR de la gélatine et de carraghénane à 1631 cm^{-1} et 1641 cm^{-1} avec un léger décalage de fréquence respectivement (14 et 4 cm^{-1});
- aucune des vibrations des liaisons N-H et C-N du diclofenac sodique a été détecté (3386 cm^{-1} , 1306 cm^{-1}).

➤ **Coacervat avec PA :**

- Présence d'un pic caractéristique du carraghénane : 1281 cm^{-1} (1247 cm^{-1} sur le spectre de la matière première du carraghénane) ;
- Présence d'un pic à 1658 cm^{-1} . Ce pic correspond probablement au pic du groupement fonctionnel C=O (Amide I) observé sur le spectre FTIR de la gélatine à 1631 cm^{-1} et de diclofenac sodique à 1577 cm^{-1} .
- Présence des vibrations des liaisons N-H(amine primaire) à 3460 cm^{-1} observé sur le spectre FTIR de la gélatine et de diclofénac sodique à 650 cm^{-1} et 3386 cm^{-1} respectivement.
- Apparition des vibrations des liaisons C-CL du diclofenac sodique 750 cm^{-1} , (748 cm^{-1} sur spectre de la matière première du diclofenac sodique)

D'après les informations observées sur les spectres FTIR des échantillons des essais de formulation préparés, nous déduisons que le principe actif a été emprisonné par le système bio polymérique gélatiné-carraghénane avec la conservation de ses fonctions principales.

V.3. Caractérisation biopharmaceutique des coacervats :

V.3.1. Etablissement de la courbe d'étalonnage :

Les valeurs de l'absorbance des étalons des solutions filles qui ont été dosées en utilisant à l'aide d'un spectrophotomètre UV-vis à 276 nm sont présentées dans le tableau **VI.15**.

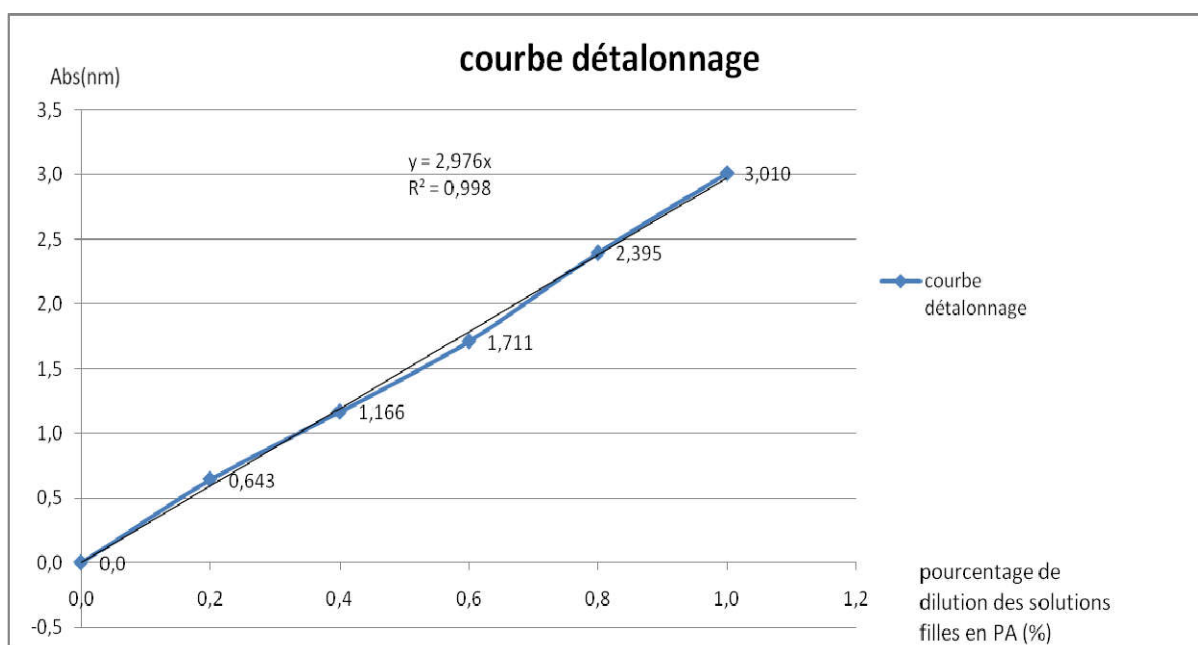
Tableau V.15 : Absorbance des solutions étalons en fonction de la concentration

Pourcentage de dilution des solutions filles en PA	0	20%	40%	60%	80%	100%
Absorbance	0	0.643	1.166	1.771	2.395	3.010

La solution mère 111.11mg/ml \longrightarrow 100% \longrightarrow A=3.010

La courbe d'étalonnage obtenue est présentée dans la **figure V.12** ci-après :

$R^2=0.998$; l'équation du courbe détalonnage : $Y=2.976*x$

**Figure V.12** : courbe détalonnage du PA

V.3.2. Etude de la cinétique de dissolution des matrices:

Pour l'ensemble des essais, les prélèvements des échantillons sont réalisés sur une période de temps de 300min à partir du milieu de dissolution (pH= 6,8) simulé au milieu intestinal, puis caractérisés par spectrophotométrie UV-Visible pour déterminer le pourcentage du diclofenac sodique dissous.

Pour la représentation graphique du profil de dissolution en fonction du temps, les absorbances sont converties en pourcentage massique du diclofenac sodique dissous.

D'après la loi de Beer Lambert $Abs = \epsilon * L * C$ [équation]

Avec :

ϵ : Coefficient d'absorption relatif ;

L : Longueur de la cellule utilisée (cm) ;

C : Concentration de l'élément à doser.

La concentration du diclofénac sodique a été déterminée à l'aide de l'équation de la courbe d'étalonnage (figures V.12)

a. Profil de dissolution des essais de formulation : Les pourcentages de dissolution du diclofenac sodique pour les différents essais de la matrice de formulation sont présentés dans le **tableau V.16**. Les profils de dissolution sont présentés dans la figure **VI.13**

Tableau V.16: Pourcentage de dissolution du diclofenac sodique des différents essais

Les essais	Pourcentage de Pa dissout en fonction du temps						
	15min	30min	1h	2h	3h	4h	5h
1	3.36	12.33	18.38	27.82	33.93	38.27	41.16
3	7.29	11.92	13.07	22.00	30.17	38.60	45.39
5	11.76	15.12	20.90	33.09	40.38	56.38	58.19
2	6.82	9.27	16.06	29.63	40.28	51.44	62.13
4	11.32	15.92	22.61	31.31	38.54	42.17	46.87
6	6.78	11.59	23.05	42.47	53.52	62.23	67.20

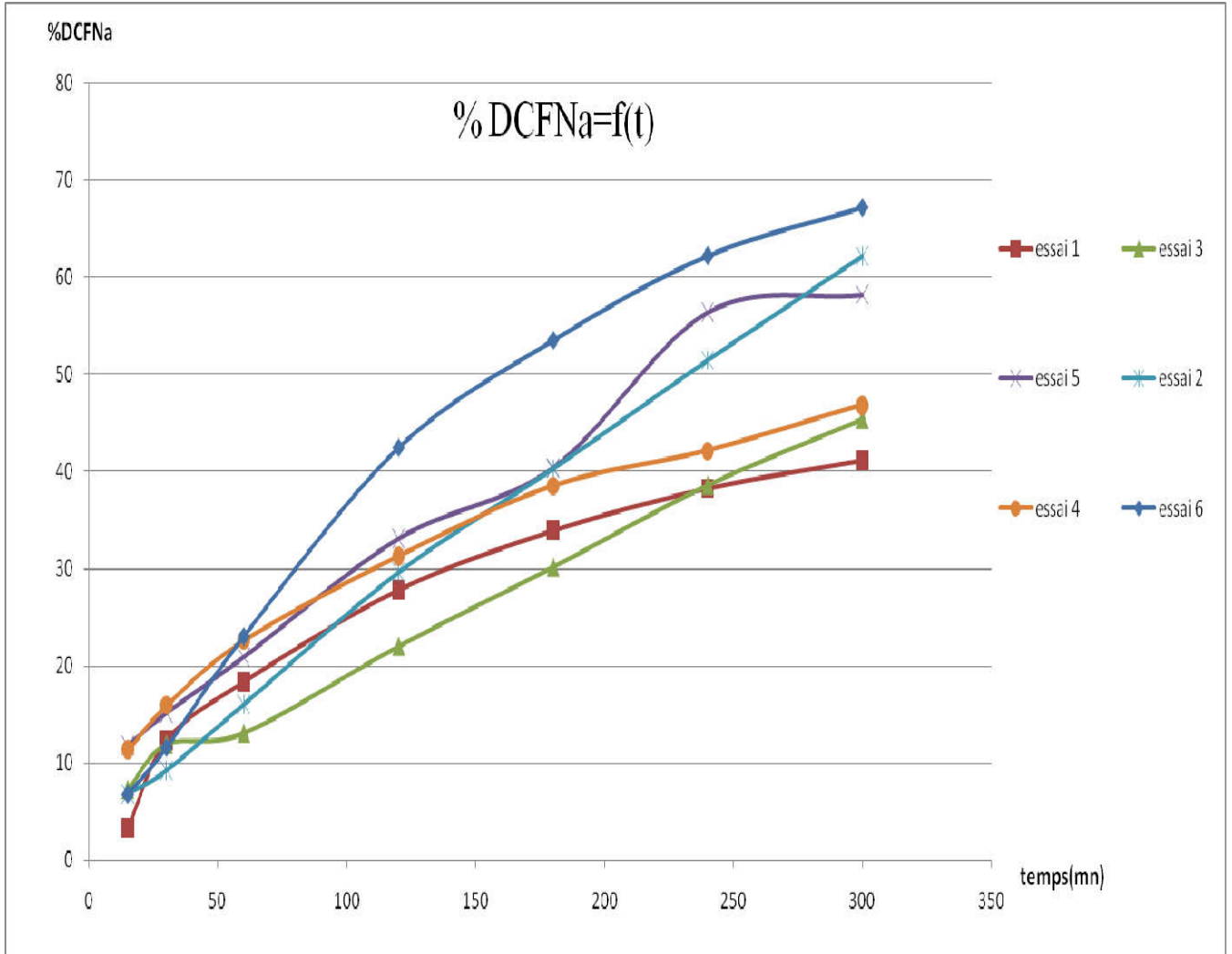


Figure V.13 : courbe de pourcentage de dissolution du PA dans le temps.

Observations et interprétation des résultats du test de dissolution *in vitro* :

La libération *in vitro* du diclofenac sodique à partir des matrices à base de gélatine – carraghénane a été évaluée en mesurant la libération du pourcentage cumulé du principe actif. Les profils de dissolution ont été déterminés dans un milieu tampon phosphate à pH=6,8 (KH₂PO₄) pendant cinq (05) heures.


La figure V.13. montre que la libération du diclofenac sodique à partir présente un comportement de libération d'allure ralentie et ce pour l'ensemble des essais.

Lors de l'essai de dissolution, pour toutes les formulations préparées (essai 1 à essai 6 , un gonflement de la matrice a été observé visuellement. Ce phénomène s'accroît à chaque fois que le pourcentage (%) de carraghénane (au complexe) s'élève. Ceci est probablement dû au carraghénane; polymère provoquant un maximum de gonflement [46, 47].

Le pourcentage (%) cumulé du diclofenac sodique libéré après cinq (05) heures de dissolution à partir des formes matricielles préparées est égale à 60% approximativement ce qui traduit le caractère prolongé de la libération du PA à partir des matrices.

Les conditions des essais réalisés ont joué le rôle de ralentissement de la libération du PA par le complexe des deux polymères. Quant au mécanisme impliqué et selon les observations macroscopiques lors de la dissolution (gonflement) nous pensons au mécanisme de gonflement associé à la diffusion du PA une fois la matrice hydratée et les chaînes macromoléculaires écartées laissant le PA diffuser à travers les pores de la matrice

D'autre part le maximum de pourcentage cumulé obtenu est de l'ordre de de 60 % à un temps de 5 heures ce qui confirme la libération prolongée dans le temps du PA et dont il faut poursuivre la libération jusqu'à 80 % de taux de libération.



Conclusion générale

Dans notre travail, nous avons réalisé une forme galénique matricielle à libération prolongée dans le temps, grâce à un système à base de deux polymères ; la gélatine et le carraghénane. La libération prolongée des formes matricielles permet de réduire les effets secondaires et de réduire la fréquence journalière de prise du médicament, ce qui est plus pratique pour le patient.

Les solutions de carraghénane ont été étudiées sur le plan structural par la caractérisation rhéologique. Puis nous avons étudié les mélanges binaires gélatine carraghénane à différents pH et ratios que nous avons caractérisé par différentes techniques.

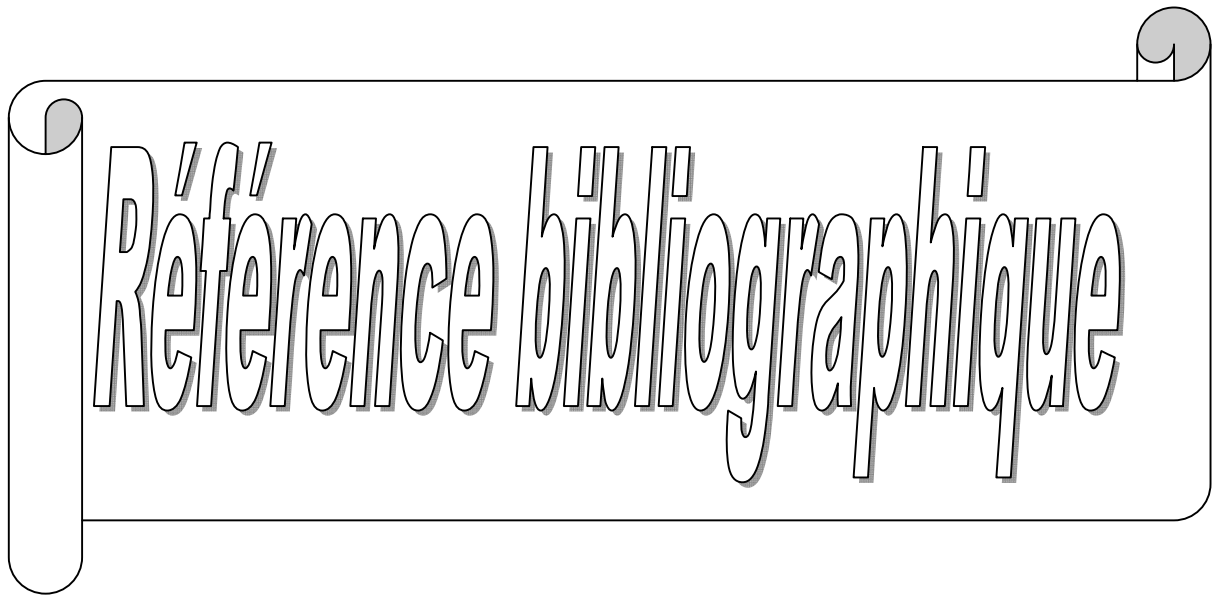
La formulation de la matrice des essais PA- polymères a été orientée à partir des résultats de essais des mélange binaire et ce en terme d'optimisation des conditions de coacervation (pH et ratios). Six essais ont été réalisés puis caractérisés sur le plan spectral (FTIR) et biopharmaceutique.

Les résultats de la dissolution *in vitro* des matrices préparées montrent une libération prolongée 60% au bout de cinq (05) heures pour toutes les formulations préparées. ceci traduit le caractère prolongé de la libération du PA à partir des matrices.

Comme perspectives pour ce travail, il serait souhaitable de poursuivre la dissolution *in vitro* dans le milieu gastrique (pH= 1.2) au bout de 1 heure afin de prédire la dissolution en milieu gastrique.

Faire d'autre caractérisation sur le carraghénane et les mélanges binaires afin de mieux élucider les mécanismes impliqués dans la coacervation.

Enfin, sur la base de l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus dans cette étude, nous pouvons proposer ces biopolymères pour la préparation des matrices à base du diclofenac sodique car c'est des matrices faisable pour la libération prolongé et n'utilisant pas de solvant organique nocif pour la santé.



Référence bibliographique

Référence bibliographique

- [1] : Soltani El-Khamsa, « 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 », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas - Sétif, 03 juillet (2011).
- [2]: Khaber Azi Mouna, « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile: Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme .Guar », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas – Sétif, 26 Mai 2011.
- [3] : Auteur RI, « formes galéniques orales particulières » Journal, pharmacie des HUG, Hôpitaux Universitaire de Genève, Novembre (2005).
- [4] : CAPP-INFO N0 36, Bulletins d'infos - Pharmacie à Genève aux HUG
- [5] : Pr Andrieu, formes à libération modifiée et formes à distribution modulée, ED Tutorat Niçois faculté de médecine 2012-2013
- [6] : A. Richard Kendall, W. Basit Abdul, « The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, (2000)
- [7] : Judith Pommay, Héléne Bouvrais, « Formation, administration et libération des antidouleurs », Article, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, le midifabs, (2006), vol 5, 59-79 page
- [8] : Jonnath Goole, « Développement de mini comprimés flottants à libération prolongée », Thèse de doctorat en science pharmaceutique, Université de Bruxelles, (2008).
- [9]: AK Dash, GC Cudworth, « Therapeutic applications of implantable drug delivery system », Journal of pharmaceutical and Toxicological Methods, Jul 1998; vol 40, page 1-12
- [10]: M. Danckwerts, A. Fassih, « Implantable controlled release drug delivery systems : a review », revue, Drug Development and Industrial Pharmacy (1991), vol 17, issue 11, page 1465-1502.

[11] : Salma Abdelaziz AbdelGayed, « Optimisation de la concentration en électrolytes au sein des matrices à base de HASCA pour la libération prolongée », Mémoire de Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques, Université de Montréal, Juillet (2011).

[12] : Soltani El-Khamsa, « 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 », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas – Sétif, 03 Juillet (2011).

[13] : Boudendouna Abdel Hakim, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », Thèse de doctorat de l'Université de Toulouse, 05 novembre (2010).

[14] : Nathalie Jarroux, « les bipolymères : différentes familles, propriétés et application », Techniques de l'ingénieur référence AM 3580 (Octobre 2008)

[15]: Abu bakar, Ujjwal Nautiyal, M.Senthil Kumar, Bharat Bhusan, « Polymeric systems as controlled release drug products: A review », revue, International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research, (2014)

[16] : Holy Nadia Rebtafika, Michel paquot, Philippe Dubois, « les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique », Article, Faculté universitaire des Sciences agronomiques de Gembloux, 28 Mars 2006, vol 10, page 185-196.

[17] : Wadiou Diakité, « Prescription des anti-inflammatoires dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Toure (HGT) », Thèse de doctorat, Université de Bamako, 2004/2005.

[18] Cisse Mohamed Ibrahim, « Utilisation des associations anti-inflammatoires antalgiques dans le service de chirurgie orthopédiques et de traumatologie à l'Hôpital Gabriel Touré », Thèse de doctorat, Université de Bamako, 2004/2005.

[19] : Cohen Y. ; Jacquot C. abrégés pharmacologie.6eme édition (2008) page 331.

[20] : Ferradji Ayoub, « Activité antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentisques », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas-Sétif, **2010/2011**.

[21] : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens», Support de cours, Université Médicale Virtuelle Francophone, **2010-2011**.

[22] : Gilles Orliaguet, Olivier Gall, Fatema Benabess-Lamber. «Nouveautés concernant Les Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens », (**2013**).

[23]: Jacques Dangoumau, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Annie Fourier-Reglat, Karin Latry, Françoise Haramburu, Ghada Miremont-Salame, Karine Titier. ; Pharmacologie Generale. Eddition **2006**, page 314-318.

[24] : Thibaut Caruba, Emmanuel Jaccoulet. « Pharmacologie et thérapeutique », 2^e édition. septembre **2015**. Page 107-108.

[25]: Pejcic Zorica, Pokrajac Milena and Jezdimirovic Milanka, « Pharmacokinetics of Diclofenac in Pig after Intramuscular Administration of a single dose », Faculty of Pharmacy, Belgrade. 12 Décembre **2005**.

[26] : Amamra Samra, « Synthèse et caractérisation d'espèce nano confiné hôtes d'intercalation et d'encapsulation d'espèces actives dans des structures cationiques et anioniques. Application à des biomolécules. », Mémoire de magister, Université Ferhat Abbas-Sétif, 06 Juillet **2009**.

[27] : Professeur Stéphane BOUQUELET, «POLYSACCHARIDES ALIMENTAIRES », USTL Université des Sciences et Technologie de Lille.

[28] : Doublier J.L., Lisch J.M. et Launay B .Agents de texture alimentaire, épaississant et gélifiant ,série synthèses bibliographiques n°6, CDIUPA, Tec et Doc Lavoisier **1975**, ISBN 2-906603-10-4

[29] : Langendorff, V., Cuvelier, G., Michon, C., Parker, A. & De Kruif, C. G, Effects of carrageenan type on the behavior of carrageenan/milk mixtures, *Food Hydrocolloids*, . (2000),ED 14, page 273-280

[30]: Payens, T. A. J, Light Scattering of Protein Reactivity of Polysaccharides Especially of Carrageenans, *Journal of Dairy Science*, (1972),ED 55, page 141-150.

[31] : Villette J. Relation structure-fonction de la cyclomaltodextrine glucanotransférase de *Bacillus circulans* .E 192. Thèse USTL, 1991

[32]: Nicolai, T, Food structure characterisation using scattering methods, Cambridge, (2007), (page 288-310)

[33]: Dickinson E,Les colloïdes alimentaires,Masson Paris ,1992

[34]: Snoeren, T. H. M. Electrostatic interaction between kappa carrageenan and k-casein, *Milchwissenschaft*, (1975),ED 30, page 393-395

[35]: Schorsch, c., Jones, M. G. & Norton, I. T. ,Phase behaviour of pure micellar casein/ κ -carrageenan systems in milk salt ultra filtrate,*Food Hydrocolloids*, (2000), ED14, 347-358.

[36]: Yalpani M. ed Industrial polysaccharides : genetic engineering, structure/property, relations and applications , Elsevier Amsterdam, 1987

[37] : Georges Felix ,Characterization and correlation analysis of pharmaceutical gelatin Graduate ,Theses and Dissertations ,university of south florida,2003

[38]: Stivala S.S., Crescenzi V. and Dea I.C.M. eds, Industrial polysaccharides, Gordon and Breach NY, 1987.

[39]: De Kruif, Weinbreck and De Vries, Piculell and Lindman, polymers article, 1992.

[40]: Ouvrage de référence pharmaceutique « USP34NF29 »

[41] : Ouvrage de référence pharmaceutique «Pharmacopée Britannique », (2009)

page1893

[42] : Ouvrage de référence pharmaceutique « Pharmacopée Européenne », 6ème édition, Tome2, **2008** , page.2130

[43] : Ouvrage de référence pharmaceutique « Hand book of pharmaceutical excipients », 6ème édition, (**2009**), page 122-766

[44] : S. Duranda, A. Juteaub et J.-L. Doubliera, « Comportement rhéologique du iota-carraghénane au voisinage du point de gel», Version finale acceptée le 1er juin **2007**)

[45] Ouvrage de référence pharmaceutique « Pharmacopée Européenne », 6ème édition, Tome2, **2008**.

[46] : Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, « Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments », Edition Elsevier masson, 9ème édition, (**2009**), page 38

[47] : P. S. Goundanavar, R. S. Bagali, S. Chandrashekhara, S. M. Patli, « Desing and characterization of diclofenac sodium microbeads by ionotropique gelation », International Journal of Pharma and Bio Science, ,(2010).

[48]: M. Mahmoud Ahmed, Saleh abd El-Rasoul, H. Sayed Auda, « Emulsification/internal gelation as a method for preparation of diclofenac sodium-sodium alginate microparticles », (**1998**)

A graphic of a scroll with the word "Annexes" written on it. The scroll is unrolled from the left side, and the word is written in a large, bold, outlined font. The scroll has a small circular detail at the top right corner.

Annexes

Équipement de préparation :**Balances analytique****Plaque chauffante agitatrice,****pH-mètre****Microscope optique**



Appareillage Dissolutest



Centrifugeuse



Spectrophotomètre Infra Rouge



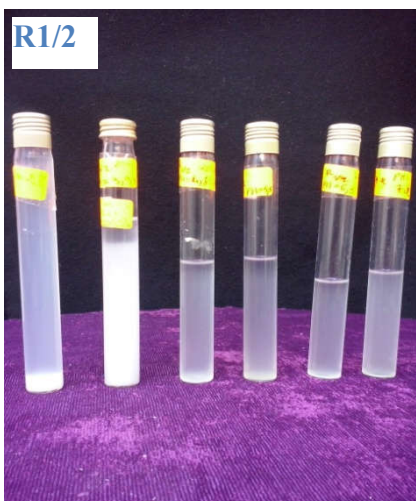
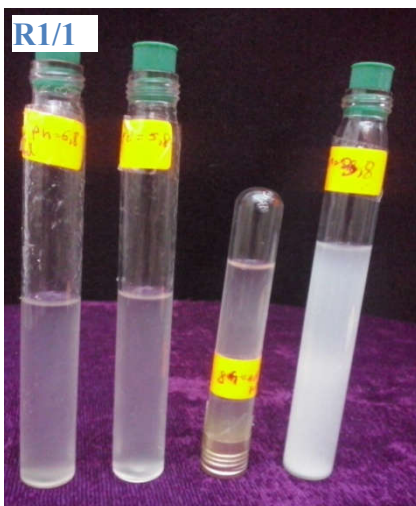
Spectrophotomètre UV-visible

Aspect des différentes concentrations du carraghénane :

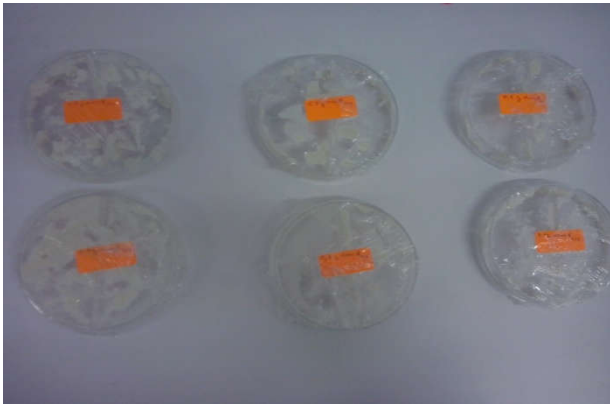


Les essais de carraghénanes pour des les concentrations : 0.1%,0.5%,1%,1.5%,5%.

Effet du pH sur la formation du précipité pour les ratios (R1/1), (R2/1),(R1/2),(R3/1) :



L'aspect des matrices formulées :



Les six essais avant séchage.



Matrice après séchage.

Aspect du gonflement de la matrice :

