

UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA

**Faculté des Sciences
Département de chimie**

MEMOIRE DE MAGISTER

**Spécialité : Chimie
Option : Chimie Physique Organique**

**ETUDE ET MODELISATION DE LA CINETIQUE DE LIBERATION DU
PRINCIPE ACTIF DE LA PENICILLINE V SOUS SA FORME ORALE
SECHE**

Par

LADAIDI Aicha

Devant le jury composé de:

O. MOHAMMEDI	Maître de Conférence, U. Blida	Présidente
Y. DAGHBOUCHE	Maître de Conférences, U. Blida	Examinatrice
M. AMARI	Maître de Conférences, USTHB	Examineur
M. N. BOUAZIZ	Chargé de Cours, C. U. Médéa	Invité
S. HANINI	Maître de Conférences, C. U. Médéa	Rapporteur

Blida , septembre 2004

الملخص

في هذا العمل اهتمنا بدراسة ونمذجة حركية تحرير محفز حيوي للبنسيلين (V) على شكلها الصلب.

أنجزت دراسة تجريبية للمرحلة الأولى على حركية تحرير محفز حيوي للبنسيلين (V) على شكل أقراص صلبة، تحت شروط عملية مقارنة للشروط الحقيقية الموجودة داخل المعدة حيث أخذنا بعين الاعتبار تغيير عدة عوامل فيزيو كيميائية: سرعة التحريك، PH، درجة الحرارة واللزوجة.

في المرحلة الثانية تمت نمذجة النتائج التجريبية المحصل عليها باستعمال نماذج فيزيائية سهلة وهذا لاستعمالها للاستنتاج ولتسهيل الحسابات والتحليل.

الكلمات الجوهرية:

بنسيلين (V)، - المحفز الحيوي - الحركية - الذوبان - النمذجة.

RESUME

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude et la modélisation de la cinétique de libération du principe actif de la pénicilline V sous sa forme orale sèche.

Dans une première étape une étude expérimentale a été menée sur la cinétique de libération du principe actif de la pénicilline V dans des conditions opératoires proches des conditions réelles d'administration ou plusieurs paramètres physico-chimiques ont été pris en considération tels que : la vitesse d'agitation, le pH, la température et la viscosité.

Dans une seconde étape une modélisation a été faite dans le but de simuler les résultats expérimentaux obtenus à partir des modèles physiques simples qui vont servir par la suite à l'extrapolation et qui sont souvent nécessaires afin de faciliter les calculs et les interprétations.

Mots clés

Pénicilline V – Principe Actif- Cinétique - Libération – Dissolution – Modélisation.

Abstract

In this work, we were interested in the study and the modelling of the kinetics of active ingredient of dissolution of the penicillin V in its oral form.

In first stage an experimental has been realized on the kinetics of active ingredient release of the penicillin V in operatives' conditions similar to the real conditions of administration where several physic-chemicals parameters have been considerate as the speed of agitation, pH, temperature and viscosity.

In second stage, a modelling has been done in order to simulate the experimental results from simple's physicals models which will serve after, to the extrapolation and they are often necessary to facilitate the calculations and the interpretations.

Key words

Penicillin V – Active Principle- Kinetic- Liberation- Dissolution – Modelling

Remerciements

Au terme de ce Mémoire nous tenons à remercier en premier lieu le *Dieu le tout Puissant* qui nous a donné la force, le courage et la patience de bien mener ce travail.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de développement galénique de Médéa, sous la direction de Monsieur Khalladi. Je lui exprime mes vifs remerciements et ma très profonde gratitude pour sa bienveillance.

Mes remerciements s'adressent en particulier à mon promoteur Monsieur S. Hanini, Maître de Conférences au Centre Universitaire Dr. Yahia Farès de Médéa, qu'il trouve ainsi l'expression de notre profonde reconnaissance pour sa compétence, ses encouragements et ses précieux conseils durant le déroulement de ce travail.

J'adresse mes sincères et respectueux remerciements à Madame O. Mohammedi, maître de conférences et responsable du laboratoire de chimie physique organique de l'Université de Blida qui nous a fait l'honneur de présider le jury.

Je remercie également Madame Y. Daghbouche ; maître de conférences à l'Université de Blida, Monsieur M. Amari maître de conférences à l'USTHB; qui ont acceptés de faire partie du jury.

Je tiens également à remercier Monsieur M N. Bouaziz chargé de cours au C.U. de Médéa pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie également le personnel des laboratoires physicochimie, développement galénique la cellule métrologie de la Filiale Antibiotical de Médéa qui m'ont soutenu et aidé à réaliser ce modeste travail.

Que tous mes collègues et mes amis veuillent trouver ici, chacun par son nom, mes remerciements les plus chaleureux pour l'amitié et la sympathie qu'ils m'ont toujours manifesté.

Je ne saurais oublier dans ces remerciements ma mère, pour sa compréhension, son aide, son soutien moral et l'affection qu'elle n'a cessé de me témoigner. Qu'elle trouve ici l'expression de ma très profonde gratitude.

Mes derniers remerciements, mais non les moindres, vont à mes frères, mes sœurs, mes neveux, mes nièces, pour leur soutien moral, leur aide et leur compréhension qui ont joués un rôle efficace dans mes efforts.

Très chaleureusement, je remercie mes sœurs F.Zohra et khadija, pour leur contribution qu'elles ont apportées à la réalisation de cette thèse.

LISTE DES ILLUSTRATION, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1.1. Champignon pénicillium notatum.	12
Figure 1.2. Structure chimique des pénicillines.	13
Figure 1.3. Formule développée de la pénicilline V.	14
Figure 1.4. Dégradation des pénicillines.	20
Figure 1.5. Dégradation des pénicillineens en milieu acide.	21
Figure 1.6. La dégradation des pénicillines en milieu basique.	21
Figure 1.7. Transformation de l'acide pénicilloïque en acide pénillique puis en acide pénaldique pénicillamine.	21
Figure 1.8. Transformation des β -lactamines sous l'effet des acylases.	23
Figure 1.9. Difficulté de la synthèse totale des pénicillines.	25
Figure 2. 1. Libération des principes actifs des comprimés et des capsules.	34
Figure 2.2. Différence entre dissolution et libération,	34
Figure 3.1. Illustration des étapes d'une réaction hétérogène.	44
Figure 3.2. Description des différentes étapes gastro-intestinales du passage d'un PA administré sous la forme d'un comprimé.	45
Figure 3.3. Illustration de la dissolution et la diffusion d'un principe actif dans un milieu liquide.	46
Figure 3.4. Séquences de libération d'un médicament.	47
Figure 5.1. Représentation schématique du devenir d'un médicament depuis son administration per os jusqu'à son arrivée dans la grande circulation sanguine.	68
Figure 5.2. Dissolveur ERWEKA utilisé pour la mesure de la libération du PA.	71
Figure 5.3. Spectrophotomètre utilisé pour la mesure de la densité optique du PA.	71
Figure 5.4. pH-mètre utilisé pour la mesure du pH du milieu de dissolution du PA	72
Figure 5.5. Viscosimètre utilisé pour la mesure de la viscosité du milieu de dissolution.	72
Figure 5.6. Organigramme du mode opératoire de la libération du PA.	77

Figure 5.7. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes vitesses d'agitation.	79
Figure 5.8. Cinétique réduite expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes vitesses d'agitation.	80
Figure 5.9. Validation du modèle physique pour les différentes vitesses d'agitation.	84
Figure 5.10. Histogramme d'erreur relative absolue ERA des cinétiques de libération réduites pour les différentes vitesses d'agitation.	85
Figure 5.11. Histogramme d'erreur relative absolue moyenne ERAM des cinétiques de libération réduite pour les différentes vitesses d'agitation.	85
Figure 5.12. Validation du modèle exponentiel pour le paramètre P_1 du modèle hybride (Cas de la vitesse d'agitation).	87
Figure 5.13. Validation du modèle linéaire pour le paramètre P_2 du modèle hybride (Cas de la vitesse d'agitation).	87
Figure 5.14. Validation du modèle linéaire pour le maximum du (%PA) (Cas de la vitesse d'agitation).	88
Figure 5.15. Illustration tridimensionnelle du pourcentage du PA libéré en fonction du temps réduit et de la vitesse d'agitation.	88
Figure 5.16. Evolution du temps de quart de libération en fonction de la vitesse d'agitation.	89
Figure 5.17. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différents pH.	92
Figure 5.18. Validation du modèle physique pour les différents pH.	95
Figure 5.19. Validation du modèle physique pour les différents pH.	96
Figure 5.20. Histogramme d'erreur quadratique EQ de des cinétiques de libération réduites pour les différents pH.	96
Figure 5.21. Histogramme d'erreur quadratique moyenne EQM des cinétiques de libération réduites pour les différents pH.	96
Figure 5.22. Linéarisation du paramètre P_1 du modèle hyperbolique (cas pH).	98
Figure 5.23. Linéarisation du paramètre P_2 du modèle hyperbolique (cas pH).	98
Figure 5.24. Validation du modèle linéaire pour le maximum du (%PA) (cas du pH).	99

Figure 5.25. Illustration tridimensionnelle du pourcentage du PA libéré en fonction du temps réduit et du pH.	99
Figure 5.26. Evolution du temps de dixième de libération en fonction du pH.	100
Figure 5.27. Cinétique expérimentale réduite du pourcentage libéré du princip actif à différentes températures.	102
Figure 5.28. Validation du modèle physique pour les différentes températures.	105
Figure 5.29. Validation du modèle physique pour les différentes températures.	105
Figure 5.30. Histogramme d'erreur relative absolue ERA des cinétiques de libération réduite pour les différentes températures.	106
Figure 5.31. Histogramme d'erreur relative absolue moyenne ERAM des cinétiques de libération réduite pour les différentes températures.	106
Figure 5.32. Simulation du paramètre P_1 du modèle hyperbolique (cas de la température).	108
Figure 5.33. Linéarisation du paramètre P_2 du modèle hyperbolique (cas de la température).	108
Figure 5.34. Validation du modèle hybride pour le maximum du (%PA) (cas de la température).	109
Figure 5.35. Illustration tridimensionnelle du pourcentage du PA libéré en fonction du temps réduit et de la température.	110
Figure 5.36. Evolution du temps de quart de libération en fonction de la température.	111
Figure 5.37. Simulation de la forme adimensionnelle du modèle dans le cas de l'effet de la vitesse d'agitation.	114
Figure 5.38. Simulation de la forme adimensionnelle du modèle dans le cas de l'effet du pH.	115
Figure 5.39. Simulation de la forme adimensionnelle du modèle dans le cas de l'effet de la température.	115
Figure 5.40. Simulation de la forme référentielle du modèle dans le cas de l'effet de la vitesse d'agitation	116
Figure 5.41. Simulation de la forme référentielle du modèle dans le cas de l'effet du pH.	116
Figure 5.42. Simulation de la forme référentielle du modèle dans le cas de l'effet de la Température	117

Figure 5.43. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à Différentes viscosités.	119
Figure 5. 44. Cinétique adimensionnelle du taux de dissolution du principe actif à différentes viscosités.	120
Figure 5.45. Influence de la viscosité dynamique de la solution de dissolution sur la cinétique de libération du principe actif.	120
Figure 5.46. Linéarisation de la courbe expérimentale du pourcentage de libération du PA en fonction du temps.	121
Figure 5.47. Linéarisation de la courbe expérimentale du pourcentage de libération du PA en fonction de la viscosité dynamique.	122
Tableau 1.1. Fréquences remarquables de V en cm-	15
Tableau 1.2. Les maxima d'absorption en ultraviolet de la pénicilline V.	16
Tableau 1.3. Enthalpie de formation, énergie totale, énergie électronique et énergie de répulsion de la structure V (disposition trans et cis).	16
Tableau 1.4. Charges nettes, valences effectives et les densités électroniques atomiques de la pénicilline V.	17
Tableau 1.5. Affinités électroniques et les énergies de la première ionisation de G et V	19
Tableau 2.1. Principales opérations qui interviennent dans les trois principaux procédés de fabrication des comprimés.	36
Tableau 5.1. Formule qualitative du produit utilisé.	67
Tableau 5.2. Vitesses de dissolution de quelques électrolytes faibles en fonction du pH.	70
Tableau 5.3. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes vitesses d'agitation.	79
Tableau 5.4. Valeurs des différents paramètres des modèles proposés en fonction de la vitesse d'agitation	81
Tableau 5.5. Valeurs des différents paramètres des modèles adimensionnels proposés en fonction de la vitesse d'agitation.	82
Tableau 5.6. Modèles proposés pour l'estimation du paramètre P_1 et P_2 du modèle hyperbolique (cas de l'effet de la vitesse d'agitation).	86
Tableau 5.7. Modèles proposés pour l'estimation du maximum du (%PA) mesurée (Cas de l'effet de la vitesse d'agitation).	86

Tableau 5.8. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différent PH.	92
Tableau 5.9. Valeurs des différents paramètres des modèles adimensionnels proposés en fonction du pH.	93
Tableau 5.10. Linéarisation des paramètres P_1 et P_2 du modèle hyperbolique (cas pH).	97
Tableau 5.11. Modèles proposés pour l'estimation du maximum du (%PA) mesurée (Cas de l'effet du pH).	97
Tableau 5.12. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes températures.	102
Tableau 5.13. Valeurs des différents paramètres des modèles adimensionnels proposés en fonction de la température.	103
Tableau 5.14. Linéarisation des paramètres P_1 et P_2 du modèle hyperbolique (cas température).	107
Tableau 5.15. Modèles proposés pour l'estimation du maximum du (%PA) mesurée (Cas de l'effet de la température)	107
Tableau 5.16. Paramètres opératoires au niveau de l'organisme humain.	112
Tableau 5.17. Mise en forme du modèle proposé.	113
Tableau 5.18. Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes viscosités.	119
Tableau 5.19. Valeurs de a, b, A et B du modèle linéaire de l'équation 5.27.	121

LISTE DES SYMBOLES

A_1, A_2, B_2, B_1	: constante de modélisation
7ACA	: acide 7- amino céphalosporanique
6APA	: acide 6- amino pénicillanique
C_L	: concentration du produit dissous dans le milieu liquide
C_{std}	: concentration du standard
C_{ech}	: concentration de l'échantillon
C_s	: concentration à saturation du produit dans le milieu qui le baigne
D	: coefficient de diffusion du principe actif dans le liquide de dissolution
DO	: densité optique
$E_{ech}^{1\%}$: extinction de l'échantillon
$E_{std}^{1\%}$: extinction de l'échantillon
G_i	: constante relative à la forme du solide
I_t	: avancement de la dissolution
K_I	: constante de proportionnalité
K	: constante, coefficient de transfert
K'	: constante, coefficient de transfert
K_A	: constante d'apparition du principe actif dans la circulation sanguine
K_a	: constante d'Acidité
K_D	: constante de vitesse de dissolution
K_R	: constante de vitesse de Résorption
M	: masse
P	: puissance
PA	: principe actif
P_1, P_2, P_3, y_0	: constante de modélisation
Q	: quantité de matière libérée
Q_0	: quantité initiale de PA par unité de volume de matrice

Q	: quantité de matière libérée
R	: constante des gaz parfait
R'	: coefficient de corrélation
S	: surface d'échange entre le PA et le solvant
T	: température
T'	: titre
V_L	: volume du liquide
$a, b, c,$: constante de modélisation
f	: force
h	: épaisseur de la couche de solvant
l	: distance
n	: exposant de diffusion
r', r	: rayon
r_0	: rayon
s_0	: solubilité du produit nonmicroionisé
s	: solubilité du produit microionisé
t	: temps
x, x_0	: constante de modélisation
ω	: vitesse d'agitation
λ	: longueur d'onde
τ	: temps réduit
γ	: tension de
ε_0	: porosité
ξ	: facteur de tortuosité
α', β'	: constante
Ψ	: pourcentage réduit
θ	: température réduite
Ω	: vitesse d'agitation réduite
α	: pH réduit
μ	: viscosité

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
REMERCIEMENTS	2
TABLE DE MATIERES	3
LISTE DES ILLUSTRATION, GRAPHIQUES ET TABLEAUX	4
INTRODUCTION GENERALE	8
CHAPITRE 1. PENICILLINES	
1.1. INTRODUCTION	10
1.2. HISTORIQUE	10
1.3. COMPOSITION CHIMIQUE ET FABRICATION	11
1.4. CLASSIFICATION DES PENICILLINES	12
1.5. PROPRIETES CHIMIQUES DES PENICILLINES	13
1.5.1. Nomenclature	14
1.5.2. Données spectrales	15
a. spectre ultraviolet	15
b. Spectre infrarouge	15
1.5.3. Acidité	16
1.5.4. Enthalpie de formation	16
1.5.5. Les charges atomiques	17
1.5.6. Potentiels d'ionisation et affinités électroniques	18
1.5.7. Stabilité	19
a. Stabilité en milieu acide	20
b. Stabilité en milieu basique	21
c. Stabilité par rapport aux acylases	22
1.6. BIOSYNTHESE DES PENICILLINES G ET V	23
1.7. SYNTHÈSE DE LA PENICILLINE V POTASSIQUE	24
1.8. DIFFICULTÉ DE LA SYNTHÈSE TOTALE PENICILLINES	24
1.9. SPECTRE D'ACTION	26

1.10. MODE D'ACTION	26
1.11. EFFETS BENEFIQUES ET SECONDAIRES	26
1.12. CONCLUSION	27
CHAPITRE 2. COMPRIMES	
2.1. INTRODUCTION	29
2.1.1. Avantages de la forme pharmaceutique	30
2.1.2. Inconvénients	30
2.2. COMPOSITION DES COMPRIMES	30
2.2.1. Adjuvants	30
a. Diluants	31
b. Agglutinants	31
c. Désintégrants	31
d. Lubrifiants	31
e. Colorants	32
f. Edulcolorants et aromatisants	32
g. Absorbants	32
2.3. FACTEURS DETERMINANTS L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE	33
2.3.1. Phase bio pharmaceutiques	33
a. Libération	33
b. Dissolution	33
2.3.2. Phase pharmacocinétique	34
a. Absorption	34
b. Distribution	35
c. Elimination	35
2.3.3. Phase pharmacodynamique	35
2.4. PROCEDES DE FABRICATION DES COMPRIMES	35
2.4.1. Procédé par granulation par voie humide	36
2.4.2 Procédé par compression directe	37
2.4.3. Granulation par voie sèche	37
a. Mélange initial	37
b. Agglomération	37
c. Broyage	38
d. Calibration	38
e. Recyclage de poudre fine	38
f. Homogénéisation du mélange final	38
g. Compression	38

2.5. CONTROLE TECHNOLOGIQUE	39
2.5.1. En cours de fabrication	39
2.5.1.1. Analyse Granulométrique	39
a. Echantillonnage	40
b. Analyse	40
c. Présentation des résultats	40
2.5.1.2. Analyse rhéologique	41
2.5.2. En fin de fabrication	42
2.6. CONCLUSION	43
CHAPITRE 3. DISSOLUTION	
3.1. INTRODUCTION	44
3.2. INFLUENCE DE LA DISSOLUTION SUR LA CONSTANTE D'ABSORPTION	45
3.3. FACTEURS INFLUENÇANT LES CINÉTIQUES DE DISSOLUTION	
DES COMPRIMÉS	46
3.3.1. Facteurs intrinsèques, relatifs à la forme galénique	48
a. Solubilité	48
a.1. Influence des modifications de l'état chimique	49
a.2. Influence des modifications de l'état physique	49
b. Taille des particules et leur répartition granulométrique	50
c. Forme des particules	51
d. Porosité et la force de compression	51
e. Excipients	51
f. Mode de fabrication	52
g. Vieillessement	52
3.3.2. Facteurs extrinsèques relatifs aux conditions opératoires	52
a. Température	53
b. Volume	53
c. pH du milieu de dissolution	53
d. Tension superficielle	54
e. Viscosité	54
3.3.3. Interactions	54
3.4. CONCLUSION	55

CHAPITRE 4. MODELES DE LIBERATION ET DE DISSOLUTION

4.1. INTRODUCTION	57
4.2. LOI DE DIFFUSION DE FICK	57
4.3. INTRODUCTION DE LA SOLUBILITE	57
4.4. INTRODUCTION DE LA SURFACE D'ECHANGE	58
4.5. INTRODUCTION DE LA COUCHE DE DIFFUSION	58
4.6. MODELE DE HIXON ET CROWELLE	59
4.7. MODELES DE HIGUCHI	59
4.8. MODELE DE WAGNER	62
4.9. MODELE D'ORDRE NUL	62
4.10. MODELE DE RETGER ET PEPPAS	62
4.11. MODELE DE GRAHAM	63
4.12. MODELE DE COBBY-MAYERSHON ET WALKER	63
4.13. MODELES EMPIRIQUES	65
4.14. CONCLUSION	66

CHAPITRE 5. EXPERIMENTATION ET MODELISATION

5.1. INTRODUCTION	67
5.2. METHODES D'ANALYSE	70
5.2.1. Appareillage	70
a. Cinétique de dissolution	70
b. Dosage de la pénicilline V	71
c. pH	72
d. Viscosité	72
5.2.2. METHODES	73
5.3. TEST DE DISSOLUTION	74
5.4. RESULTATS ET DISCUSSION	77
5.4.1. Incidence de l'agitation	77
5.4.1.1. Introduction	78
5.4.1.2. Protocole expérimentale	78
5.4.1.3. Modélisation	81
5.4.1.4. Validation du modèle	83

5.4.2. Incidence du pH	90
5.4.2.1. Introduction	90
5.4.2.2. Protocole expérimentale	91
5.4.2.3. Modélisation	93
5.4.2.4. Validation du modèle	94
5.4.3. Incidence de la température	101
5.4.3.1. Introduction	101
5.4.3.2. Protocole expérimentale	101
5.4.3.3. Modélisation	103
5.4.3.4. Validation du modèle	104
5.4.4. Incidence de la viscosité	117
5.4.4.1. Introduction	117
5.4.4.2. Protocole expérimentale	118
5.4.4.3. Modélisation et validation	121
5. 5. CONCLUSION	122
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	124
LISTE DES SYMBOLES	126
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	128

INTRODUCTION

L'évolution des concepts de la formulation a permis à la pharmacie Galénique de développer des techniques qui permettent de concevoir des médicaments à libération contrôlée et à action prolongée. Cette évolution a montré que, des tentatives de formulation empirique qui ont abouties à l'idée générale qu'on pouvait modifier la libération d'un principe actif à partir de sa forme pharmaceutique, les recherches actuelles essayent de passer au stade prévisionnel.

A une meilleure connaissance des propriétés physico-chimiques, pharmacodynamiques, toxicologiques, du principe actif, le formulateur doit également étudier l'excipient, sa réactivité sa toxicité, mais surtout ses propriétés mécaniques et rhéologiques afin de concevoir le médicament.

Les médicaments à libération sont nombreux. Leur fabrication doit répondre à une double justification:

- La *première* est *cinétique* : le médicament doit assurer la concentration plasmatique envisagée et relève du procédé d'obtention.
- La *deuxième* est *thérapeutique*: le clinicien doit vérifier que la forme étudiée assure une action pharmacologique contrôlée.

Dans ce contexte s'inscrit cette étude qui a pour but d'une part de montrer l'effet de la sensibilité de certains paramètres physico-chimiques sur la cinétique de libération des formes orales sèches et de prévoir les conditions optimales proches des conditions réelles d'administration et d'autre part de développer des modèles physiques assez simples à utiliser et qui valident les résultats expérimentaux.

Notre étude s'organise en *cinq* chapitres:

Le *premier* et le *second* chapitre sont consacrés à une recherche bibliographique relative à la pénicilline V et aux comprimés: historique, composition chimique, classification, propriétés chimiques, stabilité, composition des comprimés, facteurs déterminants l'activité thérapeutique et les procédés de fabrication.

Le *troisième* chapitre traite quelques notions sur la cinétique de libération, de dissolution et les différents paramètres qui peuvent affectés ces deux opérations.

Dans le quatrième chapitre nous présentons les différents modèles existant dans la littérature concernant la libération et la dissolution.

Dans le cinquième chapitre le but de l'étude est double, d'une part le suivi expérimental du pourcentage de libération du principe actif de la pénicilline V dans le temps pour des conditions opératoires proches des conditions réelles d'administration ou plusieurs paramètres physico-chimiques ont été pris en considération tels que: la vitesse d'agitation, le pH, la température et la viscosité ; d'autre part la modélisation pharmacocinétique du principe actif en proposant des modèles physiques simples afin de simuler les résultats expérimentaux obtenus.

Le mémoire se termine par une conclusion générale qui rassemble les résultats obtenus durant cette étude et des perspectives qui pourront être envisagées pour le futur.

CHAPITRE 1. PENICILLINE

1.1. Introduction

Si nous avons à présenter le *XX^e siècle* en un seul mot, notre choix s'arrêterait sur le mot *évolution*. Au cours de ce siècle dernier, une multitude de domaines ont évolué dont celui de la médecine. Dans ce domaine, les antibiotiques ont subi une évolution considérable. Parmi cette gamme d'antibiotiques qui a évolué, qui n'a jamais entendu parler de la fameuse pénicilline. Dans ce premier chapitre, nous parlerons globalement de son historique, de sa composition chimique, de sa fabrication, de sa classification, de ses propriétés chimiques, de sa biosynthèse et la difficulté de la synthèse totale des pénicillines, et de son spectre d'action ainsi que de ses effets bénéfiques et secondaires.

1.2. Historique

C'est le 6 août 1881 que vit le jour, dans une ferme du *Ayrshire*, en *Écosse*, *Alexander Fleming*. Cet homme allait découvrir, quarante-sept ans plus tard, l'existence du tout premier antibiotique, la pénicilline. Dès l'âge de quatorze ans, il quitta la demeure familiale dans le but de rejoindre son frère aîné à *Londres* pour suivre des cours dans la section commerciale de l'École Polytechnique.

En 1901, il prit possession d'un modeste héritage ; ce qui lui permit de poursuivre ses études à l'École de Médecine de l'hôpital *Sainte-Marie*. Finalement, sept ans plus tard, *Fleming* obtient son diplôme de médecine et, de plus, grâce à ses rendements académiques, il se mérita une médaille d'or de la part de l'Université de *Londres*.

En 1909, il fut engagé par l'hôpital *Sainte-Marie* comme professeur de bactériologie afin d'effectuer des travaux en laboratoire. Durant sa carrière, *Alexander* fit des recherches remarquables en bactériologie, en chimiothérapie ainsi qu'en immunologie.

Cependant, ce fut le 3 septembre 1928 qu'il effectua une découverte extraordinaire. Ce jour-là, il découvrit accidentellement la pénicilline en observant que la moisissure qui avait contaminé l'une de ses boîtes de culture avait détruit les bactéries qui s'y trouvaient. Après avoir étudié la moisissure à l'aide d'un microscope, il constata que celle-ci appartenait à la famille du *Penicillium notatum*. Le professeur de bactériologie décida alors de nommer cette substance antibactérienne, pénicilline. À partir de ce moment, il tenta d'utiliser la pénicilline sur les êtres humains, mais en vain. Une fois injectée, la pénicilline devenait instable et rapidement inactive.

Ce n'est qu'en 1939, que *Howard Walter Florey*, pathologiste britannique, et *Ernst Boris Chain*, biochimiste et pathologiste d'origine allemande, réussirent à isoler l'agent actif de la pénicilline à l'aide d'une fraction de moisissure. Un an plus tard, ils ont obtenu les premiers résultats positifs quant à l'injection de ce premier antibiotique sur des hommes.

En 1945, ces trois hommes: *Fleming, Florey et Chain* se partagèrent le prix *Nobel* de la médecine pour leurs contributions à la mise au point du traitement antibiotique par la pénicilline, [1].

1.3. Composition chimique et fabrication

Comme dit précédemment, la pénicilline a été obtenue à partir de souches de champignons nommé *Penicillium notatum*. Ce n'est que plusieurs années après la découverte de la pénicilline que l'on élaborait la formule chimique de celle-ci: $C_8H_{11}N_2O_3S$ --- *R*. Cette formule chimique se divise en deux parties: la première, $C_8H_{11}N_2O_3S$ est la formule de l'acide péniciloïque que l'on nomme également pénicilline naturelle, et qui est obtenue lors de la fermentation du champignon. La seconde est le groupement **R**, qui est rattaché à la formule et qui représente les différentes protéines que l'on peut greffer synthétiquement à la pénicilline naturelle. Chaque pénicilline possède un nom différent selon la protéine qui lui est annexée, [1]. Pour ce qui est de la fabrication de cet antibiotique, elle se caractérise tout d'abord par une procédure longue et coûteuse. De plus, trois conditions doivent être respectées avant de produire un antibiotique à grande échelle.

- *Premièrement*, l'antibiotique doit couvrir un large spectre d'action.

- *Deuxièmement*, on doit s'assurer qu'il y ait absence d'effets secondaires néfastes.
- *Finalement*, on doit s'assurer que la fabrication de l'antibiotique sera rentable. Ce n'est qu'à partir du moment où les trois conditions sont respectées que la production

en usine de l'antibiotique peut commencer. La première phase de la production de la pénicilline est la fermentation du champignon *pénicillium notatum* (*figure 1.1*). De cette opération, nous obtenons la pénicilline naturelle. La phase suivante, l'hémisynthèse, est l'étape où l'on annexe une protéine de façon synthétique à la pénicilline naturelle. Il est à noter que les travaux de l'hémisynthèse ont pour objectif de développer différentes pénicillines afin de remplacer certains antibiotiques antérieurs devenus inefficaces à la suite de développement de résistances ou d'élargir le spectre d'action de certaines pénicillines, [1].



Figure 1.1 : Champignon *pénicillium notatum*, [1]

1.4. Classification des pénicillines

Toutes les pénicillines contiennent le même noyau acide 6 amino pénicillanique (*6-APA* ou *R=H*) et leur molécule présente un système bicyclique condensé, constitué de deux cycles :

1. *Cycle A*, *bêta lactame* porteur d'un groupement acylamino, dont le groupement *R* varie dans les différentes pénicillines (*figure 1.2*) et détermine le type de pénicilline, ainsi que les propriétés antibactériennes de la molécule.

2. Cycle B, thiazolidine porteur d'un groupement carboxylique.

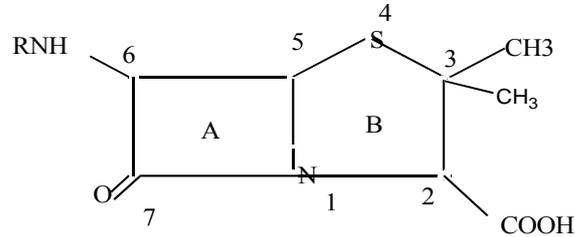


Figure 1.2 : Structure chimique des pénicillines, [3].

On peut classer les pénicillines actuelles selon leurs origines en trois catégories ; [2]:

1. Pénicillines naturelles obtenues par fermentation c'est-à-dire par la biosynthèse comme la pénicilline *G*, *X*, *K*, dihydropénicilline *F*.
2. Pénicillines biosynthétiques obtenues par la fermentation dirigée en présence des précurseurs ajoutés au milieu de fermentation, comme la pénicilline *V*.
3. Pénicillines semi synthétiques obtenues par synthèse chimique appelée "semi synthèse" en introduisant sur le carbone C_6 différents radicaux acylés.

1.5. Propriétés chimiques des Pénicillines

Malgré l'apparition progressive des antibiotiques nouveaux, les pénicillines représentent encore les antibiotiques les plus actifs, les moins toxiques et les plus utilisés en clinique.

Les pénicillines *Get V* présentent un grand intérêt thérapeutique et sont les seules pénicillines naturelles qui demeurent encore utilisées en clinique. (figure1.3).

Elles se présentent comme des poudres cristallines blanches dépourvues d'odeur caractéristiques, soluble dans l'eau lorsque le carboxyle est salifié et peu solubles dans les solvants organiques ; elles sont obtenues toujours par voie biotechnologique, [4].

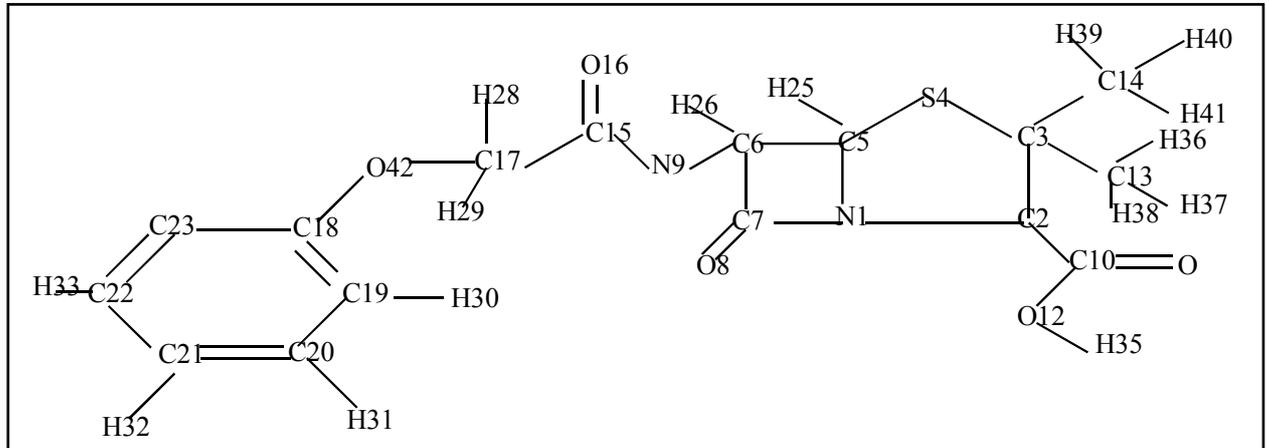
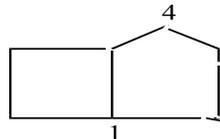


Figure.1.3 : Formule développée de la pénicilline V

1.5.1. Nomenclature

Dans le système international IUPAC, les pénicillines sont considérées comme des dérivées de bicyclo [3.2.0] heptane ; les carbones 1 et 4 étant respectivement remplacés par l'azote (aza) et le soufre (thia)



Les pénicillines sont donc des amides en C_6 de l'acide (2*S*, 5*R*, 6*R*) 6-*amino*, 3,3-*diméthyle*, 7-*oxo*, 4-*thia*, 1-*aza* bicyclo [3.2.0] heptane carboxylique.

Pour chacune des pénicillines, le préfixe 6-*amino* est remplacé par le nom du reste correspondant. Pour la pénicilline G on utilise ainsi la dénomination 6-(phenylactamido).

Pour simplifier, les pénicillines sont considérées comme des amides de l'acide amino-6 pénicillanique (à qui est conservé généralement l'abréviation anglaise 6-*APA*). La pénicilline *G* est alors l'acide phenylacetamido-6 pénicillanique.

Les dénominations communes internationale (*D.C.I*) des pénicillines dérivant du 6-*APA* comportent le segment clé "cilline", placé en fin de mot le plus souvent et accompagné d'un préfixe évoquant un élément de la structure chimique, [4].

1.5.2. Données spectrales

- a) spectre ultraviolet : c'est surtout le cycle aromatique, présent dans la plus part des groupement *R* qui acylent le *6-APA* qui est responsable de l'absorption dans la zone *UV*. Les maxima d'absorption observés pour la pénicilline *V* sont notés dans le tableau suivant, [4] :

Tableau 1.1 : Les maxima d'absorption observés pour la pénicilline *V*.

Molécule	Solvant	λ (nm)	ϵ
Pénicilline <i>V</i>	Eau	268	1330
		276	1110

b) Spectre infrarouge :

C'est la région comprise entre 1600 et 1800 cm^{-1} qui s'avère la plus intéressante avec les éléments suivants :

- Le groupement carbonyle du cycle lactame dont la fréquence d'absorption se situe entre 1760 et 1730 cm^{-1} quand il est isolé, présente une vibration caractéristique entre 1780 et 1730 cm^{-1} à l'état solide : suspension dans l'huile de paraffine ou pastille de *KBr*) quand il est condensé au cycle thiazolidine dans les pénicillines. Cette valeur de γ_{CO} du cycle lactame constitue un test important pour vérifier la qualité des produits puisque l'ouverture du cycle azétidone fait naturellement disparaître l'absorption à cette fréquence.
- La fonction extracyclique présente un γ_{CO} amide le plus souvent compris entre 1700 et 1650 cm^{-1} .
- La fonction carboxyle est repérée par la bande γ_{CO} soit du carboxyle soit du carboxylate s'il s'agit d'un sel de *Na* ou de *K* ou de Zwitterion des aminopénicillines centré vers 1600 cm^{-1} .

Les spectres *IR* des pénicillines constituent, grâce à leurs nombreuses bandes, un test d'identification très sur utilisé par la plupart des pharmacopées avec comparaison à des

substances témoins. Le tableau suivant indique quelques fréquences remarquables de la pénicilline V, [4].

Tableau 1.2 : Fréquences remarquables de la pénicilline V en cm^{-1} .

Molécule	ν_{CO}	ν_{CO}	ν_{COO}	ν_{NH}
	Lactame	Amide		
Pénicilline V (sel de K)	1770	1680	1612	3380

1.5.3. Acidité

Le groupement COOH en position 2 présente, selon les substituants R , une valeur de pK_a comprise entre 2.50 et 2.75. Sa présence entraîne, pour les pénicillines, les conséquences suivantes, [4] :

- Aptitude à former des sels de sodium ou de potassium très soluble dans l'eau.
- Aptitude à former des sels avec les amines.
- Aptitude à former des esters qui seront des "prodrugs" capable de libérer l'antibiotique in vivo.

1.5.4. Enthalpie de formation

Sur le tableau 1.3 nous avons rassemblé l'enthalpie de formation, l'énergie électronique de répulsion nucléaire ainsi que l'énergie totale de la pénicilline V.

Tableau 1.3 : Enthalpie de formation, énergie totale, énergie électronique et énergie de répulsion de la structure V (configuration trans et cis).

Structure	DH°_f (Kcal/mol)	E_{totale} (eV)	E_{elec} (eV)	E_{rep} (eV)
V_{TRANS}	-142.071	-4151.384	-30920.256	26768.872
V_{CIS}	-140.568	-4151.341	-30874.595	26723.254

La stabilité thermodynamique accentuée de ces structures est essentiellement assurée par la position adéquate des atomes qui constituent la chaîne latérale. La forme cis apparaît

moins stable que la forme trans, cependant l'expérience montre que les protons que les protons H_{25} et H_{26} du cycle lactame correspondent à la configuration cis.

1.5.5. Les charges atomiques

Tableau 1.4 : Charges nettes, valences effectives et les densités électroniques atomiques de la pénicilline V.

Atome	Charge Nette	Valence Effective	Densité électronique	Atome	Charge Nette	Valence effective	Densité électronique
N_1	-0.100	3.116	5.100	C_{22}	-0.063	3.957	4.063
C_2	-0.031	3.939	4.031	C_{23}	-0.181	3.952	4.181
C_3	-0.095	3.941	4.095	H_{24}	0.116	0.986	0.883
S_4	-0.009	2.043	6.009	H_{25}	0.138	0.981	0.862
C_5	-0.152	3.930	4.152	H_{26}	0.119	0.986	0.881
C_6	-0.105	3.937	4.105	H_{27}	0.108	0.988	0.891
C_7	0.261	3.829	3.739	H_{28}	0.088	0.992	0.912
O_8	-0.252	2.159	6.252	H_{29}	0.062	0.996	0.938
N_9	-0.033	3.275	5.033	H_{30}	0.125	0.984	0.875
C_{10}	0.383	3.833	3.617	H_{31}	0.104	0.989	0.896
O_{11}	-0.362	2.047	6.362	H_{32}	0.107	0.988	0.893
O_{12}	-0.307	2.142	6.307	H_{33}	0.105	0.989	0.895
C_{13}	-0.123	3.965	4.123	H_{34}	0.112	0.987	0.888
C_{14}	-0.118	3.968	4.118	H_{35}	0.231	0.947	0.769
C_{15}	0.212	3.863	3.788	H_{36}	0.076	0.0994	0.924
O_{16}	-0.334	2.073	6.334	H_{37}	0.064	0.0996	0.936
C_{17}	0.036	3.939	3.964	H_{38}	0.058	0.997	0.942
C_{18}	0.066	3.937	3.934	H_{39}	0.057	0.997	0.942
C_{19}	-0.119	3.953	4.119	H_{40}	0.066	0.995	0.934
C_{20}	-0.0701	3.58	4.070	H_{41}	0.050	0.997	0.950
C_{21}	-0.129	3.958	4.129	O_{42}	0.050	0.996	0.995

Globalement tous les atomes de carbone ont des valences incomplètes ; C_7 et C_{10} qui possède les valences les plus faibles (3.829 et 3.833 respectivement) et les charges positives les plus élevées (0.261 et 0.383 respectivement) contractent avec les oxygènes O_8 et O_{11} respectivement des doubles liaisons fortes. Ils sont avides d'électrons et peuvent être le siège d'attaques nucléophiles.

La valence faible de C_7 (3.829) et élevée de N_1 (3.116) et de O_8 (2.159) font de ces atomes les plus réactifs. La liaison N_1-C_7 apparaît donc la plus réactive du cycle lactame à l'approche des atomes étrangers. La susceptibilité de C_7 à l'attaque nucléophile et la fragilité de la liaison N_1-C_7 confèrent à la molécule de bonnes propriétés antibiotiques. Ces résultats sont cohérent au regard du mode d'action des antibiotiques β lactames ; ils acylent et par conséquent inactivent la transpeptidase, enzyme impliquée dans la synthèse de la paroi microbienne.

Inversement ces propriétés expliquent aussi l'instabilité du cycle lactame vis-à-vis des β lactamases capables de l'hydrolyse de la fonction lactame, entraînant ainsi la destruction de l'antibiotique.

Les atomes N_1 , C_2 , C_3 , S_4 et O_5 de charge -0.100, -0.031, -0.095, -0.009 et -0.152 *é* respectivement, du cycle thiazolique, tous chargés négativement déterminent la charge négative du cycle. Leurs valences respectives : 3.116, 3.939, 3.941, 2.043 et 3.930 diffèrent de leurs valeurs standard et en font des atomes réactifs.

Par ailleurs la densité atomique électronique élevée des atomes S_4 (6.009), O_8 (6.252), O_{11} (6.362) et O_{12} (6.307) font de ces atomes des sites d'attaques électrophiles.

L'attaque électrophile sur S_4 est facilitée d'une part par l'aptitude des liaisons $C-S$ à se rompre aisément du fait de la faiblesse de leur énergie et d'autre part de la grande mobilité des doublets d'électrons non liants de S_4 peu attachés au soufre.

La charge élevée de H_{25} peut être attribuée à l'effet inductif attracteur de S_4 et de N_1 s'exerçant sur l'atome C_5 .

Les atomes C_{13} et C_{14} des deux groupements méthyles sont fortement négatifs. Le cycle thiazolique est près de 4.5 fois plus chargé que le cycle lactame. Sa forte charge (-0.387), obtenue en additionnant les charges portées par chacun de ses atomes, indique la forte réactivité chimique de ce noyau, [4].

1.5.6. Potentiels d'ionisation et affinités électroniques

Sur le tableau 1.5 nous avons reporté les affinités électroniques et les énergies de la première ionisation de *G* et *V* obtenues en *PM3*.

Tableau 1.5 : Affinités électroniques et les énergies de la première ionisation de *G* et *V*.

Structure	G	V
PI(eV)	9.700	9.430
A E(eV)	0.421	0.507

Ce tableau montre que *G* est moins ionisable que *V*. Les affinités électroniques positives ainsi que les énergies négatives des trois premières *OM* virtuelles attribuent à ces structures un caractère accepteur d'électrons.

De plus la pénicilline *V* possède une affinité supérieure à celle de *G*. elle paraît ainsi plus réactive, [4].

1.5.7. Stabilité

La pénicilline la plus étudiée est la *pénicilline G* ; c'est un acide fort plus fort que l'acide acétique et l'acide lactique à l'état pur, la *pénicilline G* acide est une substance cristalline, très hygroscopique qui s'inactive facilement. Par contre la *pénicilline V* acide n'est pas hygroscopique, elle est très stable et on l'utilise par voie orale. La *pénicilline V* garde son activité pendant une année à température inférieure à 37 °C. A l'état sec, les sels sodiques et potassiques de la *pénicilline G* sont plus stables par rapport aux solutions. Les sels sodiques et potassiques de la *pénicilline G* sont thermostables, ils gardent complètement leur activité à température de 130 à 135 °C.

En solutions aqueuses, la *pénicilline G* est moins stable sous l'influence du *pH* et de la température, elle est stable aux limites du *pH* [5- 8], [3].

Les acides minéraux dilués ouvrent le *cycle β-lactame* et par recyclisation de la molécule conduisent aux acides pénicilliques (I), [5]. La soude diluée (ou la pénicillinase) conduit tout d'abord par simple ouverture du *cycle β-lactame* aux acides pénicilloïques (II) qui se décarboxyent ultérieurement en acides pénilloïques (III) l'hydrolyse (catalysée par les sels mercuriques) de ces derniers libèrent la *D-pénicillamine (IV)* permettant d'élucider la configuration d'un centre asymétrique de la pénicilline. La désulfuration des

pénicillines par le nickel Raney respecte le cycle β -lactame et fournit les des *thio-pénicilline* (V). (Voir figure 1.4) :

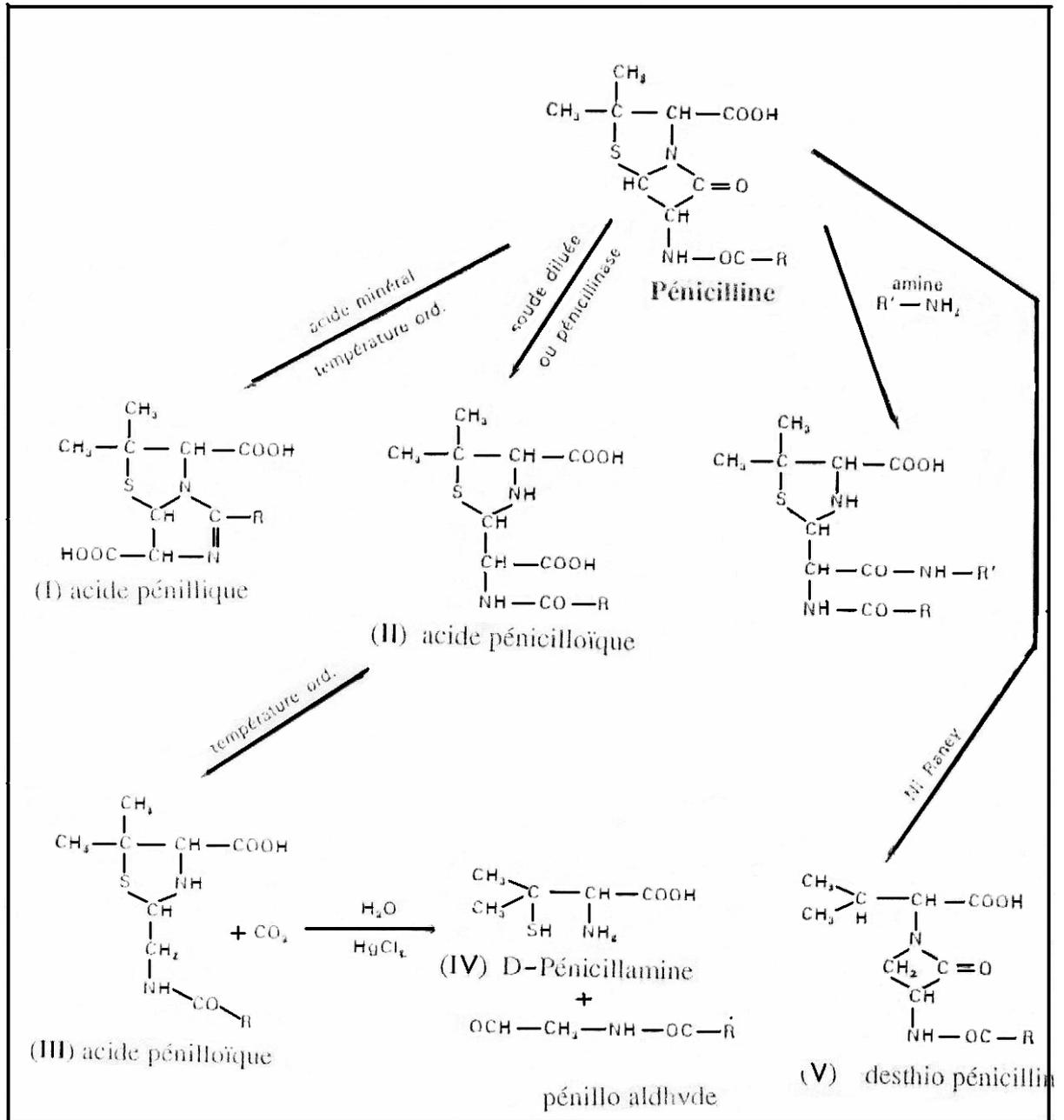


Figure 1.4 : Dégradation des pénicillines, [5].

a. Stabilité en milieu acide

Les pénicillines en milieu acide ne sont pas stables à l'exception de la pénicilline V acide qui est 25 fois plus stable que la pénicilline G à $pH = 2$. En milieu acide $pH < 3$, les pénicillines subissent une isomérisation, liée à la rupture du β -lactame et à la formation du cycle imidazoline en se transformant en acides pénillique, qui ne sont pas actifs, pour cette raison la solution aqueuse de la pénicilline G perd son activité biologique à $pH < 3$. La formation de cet acide pénillique s'achève à $pH = 2$ à 3 en 3 – 4 heures à la température ambiante. Cela exige un refroidissement à la température de $5^\circ C$ pendant l'extraction de la *pénicilline G* par des solvants à $pH = 2.3$ afin d'éviter la formation de cet acide pénillique, [3].

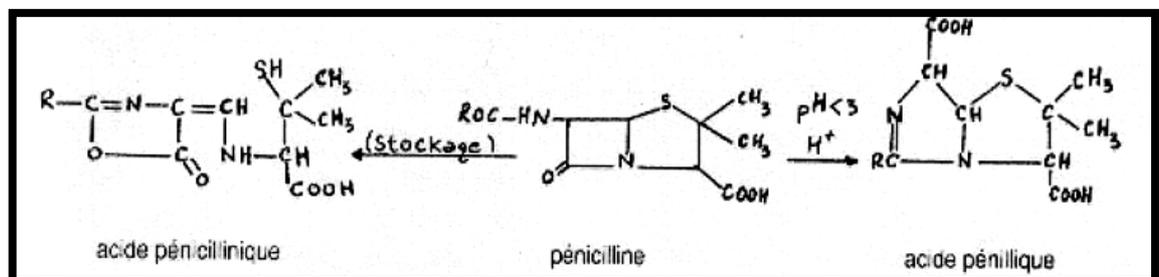


Figure 1.5 : Stabilité des pénicillines en milieu acide, [3].

L'isomérisation de la pénicilline G mène aux différents produits de transformation. Aux conditions données, pendant le stockage de la solution aqueuse de la pénicilline G, elle se transforme en acide pénicillinique. La transformation est liée à la rupture d'un cycle β -lactame et aussi au cycle thiazolidine et à la transformation du cycle oxazolone. Ces acides pénicilliniques jouent un rôle significatif dans l'apparition de l'allergie au cours du traitement médical avec des pénicillines.

b. Stabilité en milieu basique

En milieu basique les pénicillines se dégradent facilement. A $pH > 8$ le cycle β -lactame s'ouvre ; la pénicilline passe sous la forme de l'*acide pénicilloïque* qui est inactif (Fig.I.6), [6]. Sous l'action des β -lactamases en présence des alcools et des amines. La molécule des β -lactamines (*pénicillines et céphalosporines*) n'est pas stable à l'égard des β -lactamases. Ce sont des enzymes bactériennes secrétées par des bacilles, qui provoquent l'hydrolyse enzymatique du cycle β -lactame sans ouverture.

L'hydrolyse se produit à la température ambiante à et à $pH = 7$ en menant aussi l'*acide pénicilloïque*. Sous l'influence des alcools, des amines, la même transformation des pénicillines en *acides pénicilloïques* se produit. L'instabilité des pénicillines en milieu basique, au β -lactamase (*pénicillinases et céphalosponnases*) en présence de réactifs

(*alcools, amines,etc.*) est due à l'ouverture du cycle β -lactame dans la molécule des pénicillines et à leur transformation en *acides pénicilloïques*, qui sont inactifs. L'*acide pénicilloïque*, ainsi obtenu n'est pas stable, il se transforme en *acide pénillique* en suite en *acide pénaldique et pénicillamine*, [7].

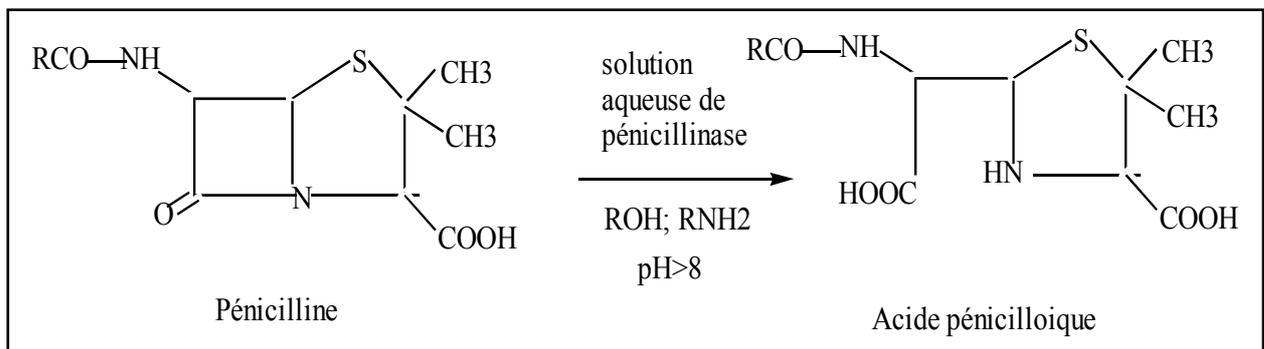


Figure 1.6 : Dégradation des pénicillines (G, V) en milieu basique sous l'action des bêta-lactamases en présence des alcools et des amines, [6].

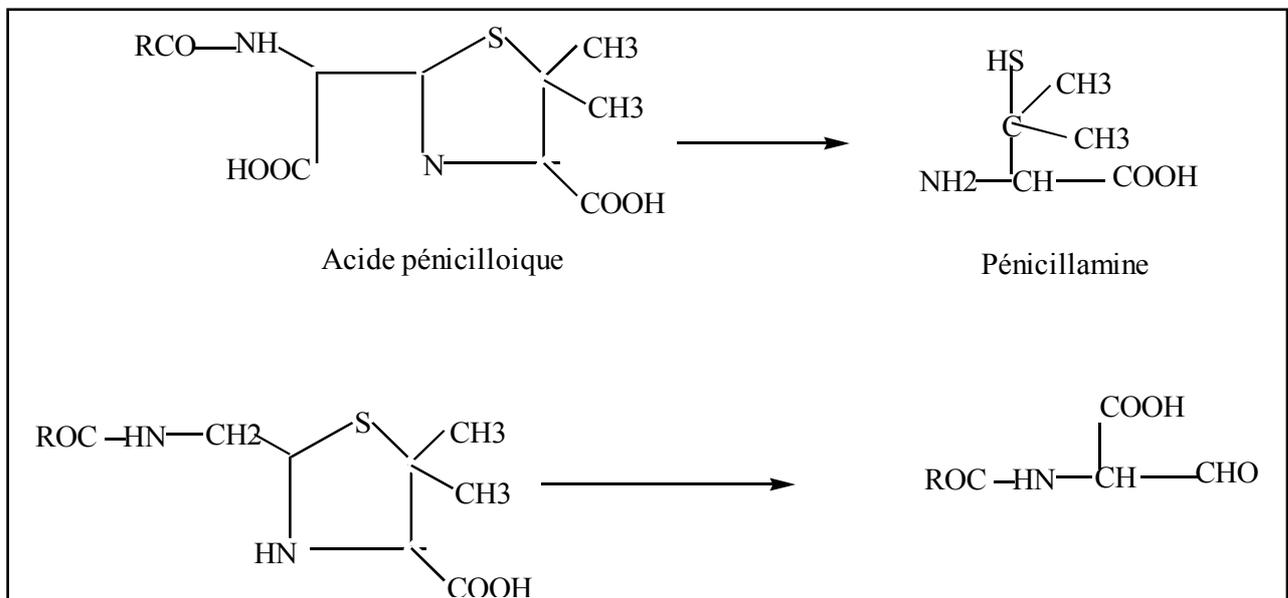


Figure 1.7 : Transformation de l'acide pénicilloïque en *acide pénillique*, puis en *acide pénaldique et pénicillamine*, [7].

c. Stabilité par rapport aux acylases

La molécule des β -lactamines n'est pas stable par rapport aux enzymes acylases (*amidases*) qui provoquent la rupture de la liaison amide sur le carbone C_6 et par la suite l'obtention du noyau 6.A.P.A à partir des pénicillines. De même la rupture sur le carbone

C_7 dans la molécule des céphalosporines, provoquée par des acylases mène à l'obtention du noyau 7.A.C.A (*acide 7- amino céphalosporanique*). Cette transformation est présentée comme suite:

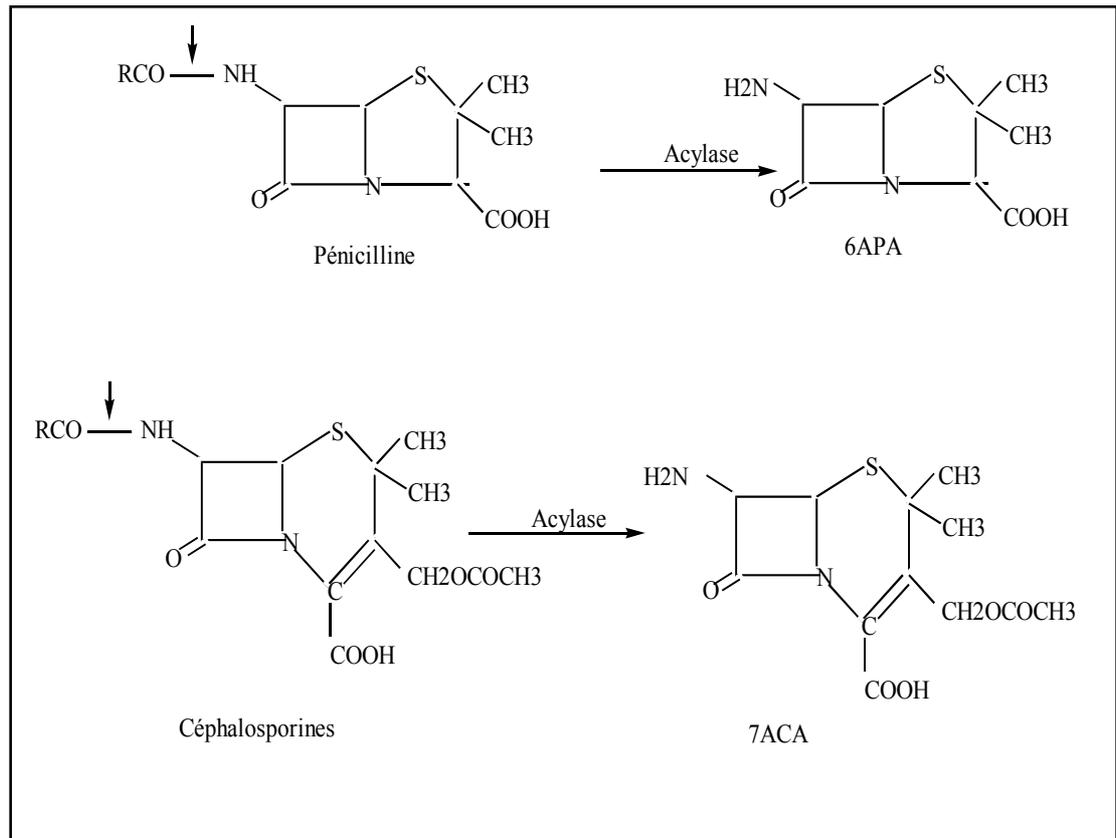


Figure 1.8 : Transformation des β -lactamines sous l'effet des acylases.

1.6. Biosynthèse des pénicillines G et V

Plusieurs auteurs (*Aberhart 1977, Osullivan et Abraham 1981, Queener et Neuss 1982*) ont essayé de refaire la biosynthèse des pénicillines en utilisant les nouvelles connaissances acquises dans la biochimie pour améliorer le rendement théorique. En addition, ils discutent les aspects analytiques de chaque réaction du procédé biosynthétique des pénicillines. Brièvement la pénicilline est synthétisée comme suit :

L'acide α amino adipique intermédiaire de la biosynthèse (champignons) de lysine, cystéine et valine sont condensés pour donner le tripeptide (α amino adipyl-cysteinylvaline). Par conséquent les cycles β -lactame et thiazolidine sont fermés pour donner l'isopénicilline N. L'échange d'une portion de α amino adipyl avec l'acide phénylacétique ou bien l'acide phénoxyacétique donne la pénicilline G ou V, [9].

1.7. Synthèse de la pénicilline V

La production de la *pénicilline V* s'effectue par fermentation dirigée, celle-ci se fait dans des réacteurs pourvus de dispositifs destinés à assurer l'agitation, les échanges calorifiques, l'aération, et en présence d'un précurseur qui est l'*acide phénoxyacétique* ou bien le *β phénoxyethanol*. La production de la *pénicilline V* se fait à partir du bouillon filtré par quatre extractions continues à contre-courant afin d'augmenter la purification et la concentration de la solution pour la phase de cristallisation.

Dans la quatrième phase d'extraction, la *pénicilline V* est extraite par une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à cette solution on ajoute du butanol et on chauffe sous agitation en effectuant une distillation azéotropique sous vide afin d'éliminer l'eau par l'azéotrope: *eau-butanol*.

La plus grande partie de l'eau est ainsi éliminée et on arrive à la précipitation du sel potassique de la *pénicilline V* qui est séparé par centrifugation et séché sous vide. Le produit ainsi obtenu (*pénicilline V* potassique) n'est qu'un produit intermédiaire dans la synthèse de la *pénicilline V* acide car arrivé à ce stade la *pénicilline V* potassique est redissoute, soumise à un traitement de filtration et enfin précipitée par acidification sous forme de *pénicilline V* acide qui doit être centrifugée et séchée sous vide, [10].

1.8. Difficultés de la synthèse totale des pénicillines

L'édification par synthèse de l'ensemble fondamental des pénicillines se heurte au fait que la fermeture, par déshydratation de l'acide pénicilloïque (qui résulte de l'ouverture du cycle β -lactamique par hydrolyse) ne suit pas au retour le chemin inverse de cette transformation. La déshydratation se produit préférentiellement vers la formation d'un hétérocycle oxazolonique et ne reconstitue pas l'ensemble β -lactamique de départ (figure 1.9). Toutefois il a été possible de refermer le cycle β -lactamique à partir d'un dérivé phthalimide ou sulfamidé par la mise en œuvre des esters pseudobutyliques en R_2 et

de l'amide phénoxyacétique en R_1 . Mais l'élimination des radicaux préalablement introduits soulève de nouvelles difficultés. Néanmoins, la possibilité ainsi révélée d'un accès au cycle β -lactamique ouvrait la voie à la synthèse des pénicillines et aboutit à la reproduction par synthèse de la *pénicilline V* naturelle. La structure pénaldique est édifiée en traitant l'ester éthylique du formylglycocol par le formiate d'éthyle. Au cours des opérations, le groupe aminé se trouve libéré et amidifié par le radical approprié. Mais il est de toute évidence que cette fabrication des pénicillines par synthèse est hors de question. Indépendant de la complexité des réactions, dont nous n'avons indiqué que les étapes les plus marquantes et en négligeant le problème majeur de séparation des isomères, il faut considérer que le prix relativement faible de la pénicilline d'extraction, rend infiniment improbable toute éventualité de concurrence par un produit de synthèse totale, [2].

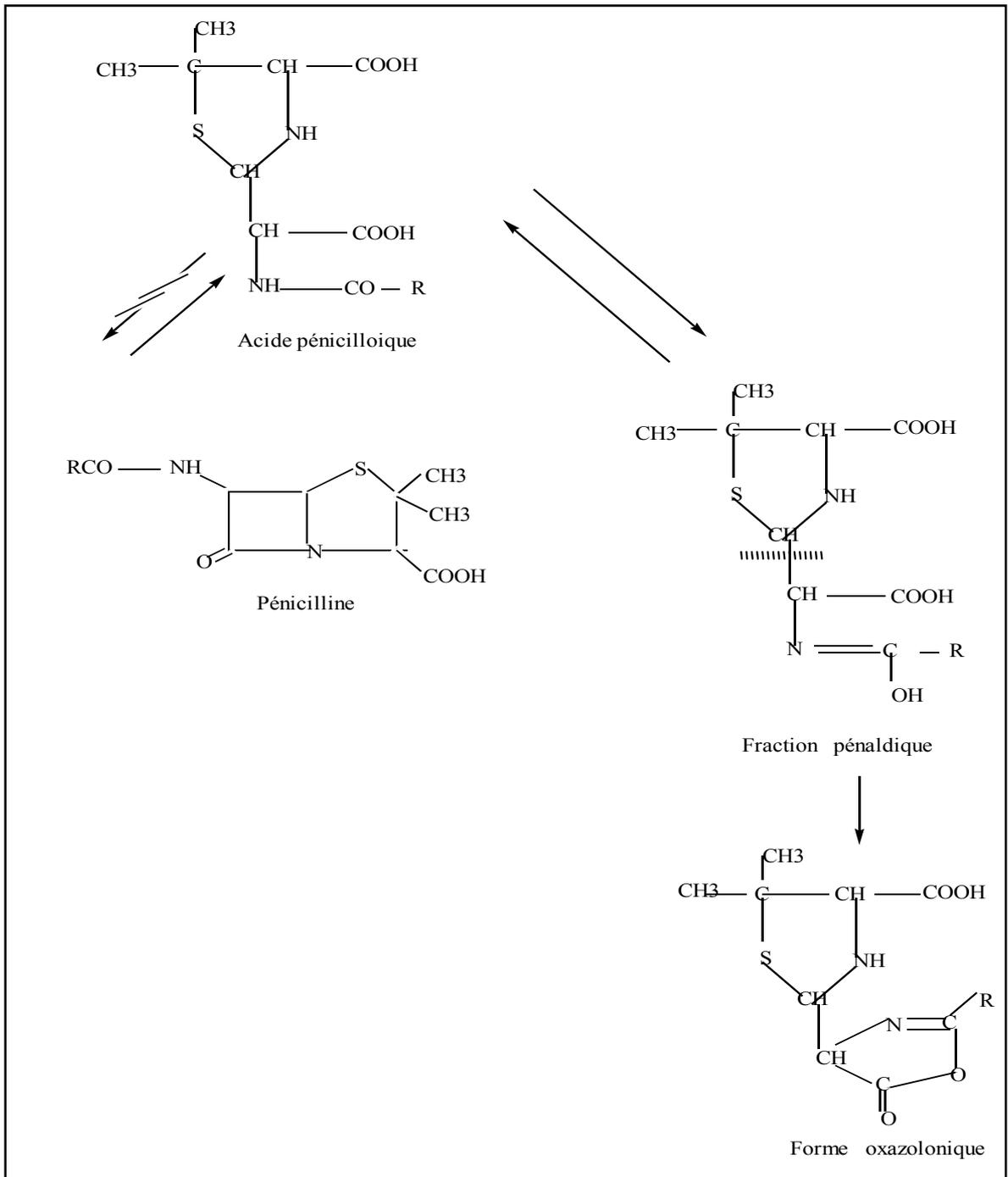


Figure 1.9 : Difficulté de la synthèse totale des pénicillines, [2].

1.9. Spectre d'action

Le spectre d'action des différentes pénicillines est assez différent de l'une à l'autre. De ce point de vue on peut distinguer actuellement quatre catégories de pénicillines, [8]:

1. Les *pénicillines G* et leurs esters d'administration parentérale ayant le spectre d'action "classique" moyen comprenant surtout les germes gram positifs, mais à doses élevées ayant encore une certaine activité sur certains germes gram négatifs.
2. Les *pénicillines* orales non résistantes aux pénicillinases bactériennes: *phenoxyalkylpénicillines* (*pénicilline V* et *sels*).
3. Les *pénicillines* à large spectre d'action, incluant les bacilles Gram négatifs : Ampicilline et ses dérivés.
4. Les *pénicillines* résistantes aux pénicillinases staphylococciques : Methicilines, isoxazolylpénicilline, Nafcilline.

1.10. Mode d'action

L'action bactéricide des pénicillines est due essentiellement à l'inhibition de la biosynthèse des mucopeptides (contenant de l'acide acétylmuramique et acétylglucosamine) dans la paroi des bactéries. L'un des effets s'exerce sur la paroi cellulaire externe, l'autre sur la paroi transversale, au moment de la division de la cellule bactérienne, ce qui entraîne la formation des cellules bactériennes anormalement allongées, l'altération de la paroi aboutit à des bactéries osmo-sensibles, lysées plus facilement.

Les germes Gram négatifs, insensibles aux pénicillines, ne contiennent que très peu de mucopeptides ou bien ils sont entourés par une couche de lipoprotéines qui les protège de l'action des pénicillines. Les cellules animales ne contiennent pas d'acide muramique dans la paroi cellulaire.

L'action bactéricide s'exerce sur les germes sensibles dans leur phase active de multiplication, [11].

1.11. Effets bénéfiques et secondaires

Bien entendu, il existe plusieurs sortes de pénicilline: *la G, la V, la A, la M, etc.* Quelle est la meilleure? Il n'y a pas vraiment de bonne et de moins bonne pénicilline puisque

chacune possède son spectre d'action spécifique. Par exemple, la *pénicilline G* (appelée *pénicilline V* lorsqu'elle est administrée par voie orale) est très efficace contre plusieurs germes dont le pneumocoque (germe causant entre autres la pneumonie), le streptocoque (germe à l'origine de la scarlatine), le clostridium (responsable du tétanos), pour ne nommer que ceux-là.

Cependant, cette pénicilline est très efficace contre ces germes, mais ne l'est pas du tout pour d'autres types de germes. Ceci dit, la *pénicilline G* n'agissant pas sur des germes provenant du tube digestif qui cause entre autres les infections urinaires, pour cela ils ont criés une variante à celle-ci, la *pénicilline A*. Ainsi, de façon synthétique, en annexant une protéine différente à la pénicilline naturelle.

La *pénicilline* nous soigne contre bien des infections, mais comment agit-elle sur les bactéries? C'est très simple. Elle agit en ralentissant la croissance des bactéries et finit par les tuer. La *pénicilline* est très appréciée, car ses effets secondaires sont très limités. Environ 1 à 5 % des personnes développent une réaction allergène bénigne et seulement 1 personne sur 10 000 réagit gravement à la prise de *pénicilline*. L'allergie de forme bénigne se caractérise généralement par une éruption cutanée sous forme de boutons rouges souvent situés au niveau du tronc. Parfois, une réaction allergène grave peut se produire. Celle-ci est caractérisée en outre par une baisse brutale de la pression artérielle. Dans le pire des cas, il peut même y avoir de l'asphyxie. Lorsqu'une telle allergie survient, il faut se rendre le plus rapidement possible à l'hôpital.

Dans les cas d'allergies, qu'elles soient bénignes ou graves, on doit cesser de prendre l'antibiotique. À ce moment-là, un médecin nous prescrit un autre antibiotique auquel nous ne sommes pas allergique. Certaines pénicillines peuvent à l'occasion provoquer certains effets secondaires comme des nausées, des vomissements et de la diarrhée, mais cela est très rare, [1].

1.12. Conclusion

Dans cette recherche, nous avons survolé globalement quelques aspects de la *pénicilline* dont l'historique, la composition chimique, la classification des pénicillines, spectre d'action et la fabrication ainsi que les effets bénéfiques et secondaires. Bien entendu, nous aurions pu faire une recherche plus approfondie sur chacun de ces aspects, mais nous nous sommes limités aux éléments les plus pertinents en ce qui a trait à la

pénicilline. Pour conclure, nous savons que les bactéries sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Se pourrait-il que dans un avenir prochain nous ne puissions plus créer des antibiotiques assez puissants pour combattre ces bactéries de plus en plus fortes?

CHAPITRE 2.

COMPRIMES

2.1.Introduction

L'origine de la forme pharmaceutique comprimé doit être vraisemblablement attribuée à l'anglais *Brockedoh*. Il prit en 1843 un brevet (pour améliorer la fabrication des pilules, la préparation et le traitement de la mine de plomb, par une technique de granulation et de compression entre poinçons). Depuis lors, l'appareillage s'est perfectionné et la forme "comprimés" a pris un développement tel que nous devons la considérer comme l'une des plus importantes des formes pharmaceutiques actuelles. Elle est cantonnée principalement dans le domaine industriel. La pharmacopée *Belge V* décrit les comprimés comme "des préparations solides, de forme et de poids divers, obtenues par compression de substances médicamenteuses additionnés ou non de substances adjuvantes. Il se présente le plus souvent sous l'aspect de disques à surface plane ou biconvexe".

Les comprimés représentent une forme pharmaceutique dont l'usage peut rentrer, d'après *Franc*, dans l'une ou l'autre des catégories de la liste suivante sans que cette dernière soit toutefois limitative, [121] :

- Comprimés qui doivent être avalés avec ou sans liquide et libèrent leur contenu actif dans un endroit déterminé ou non du trajet gastro-intestinal.
- Comprimés qui sont employés comme tablettes, doivent séjourner et se dissoudre lentement dans la bouche où peuvent être croqués.
- Comprimés qui doivent être dissous préalablement à leur utilisation ; dans ce groupe figure les comprimés dits "effervescents" qui font intervenir la réaction de deux sortes de composants, les uns acides, les autres carbonates.
- Comprimés sublinguaux.
- Comprimés pour solutés injectables.
- Comprimés pour implantation.

- Comprimés destinés à être introduits dans une cavité naturelle autre que la bouche.
- Comprimés pour usage externe.

2.1.1. Avantages de la forme pharmaceutique

Les comprimés englobent la plus grande quantité de principes médicamenteux sous le plus petit volume. Ils permettent d'administrer des médicaments dont il convient de masquer la saveur, [12].

- Le mode de préparation (mécanique et industriel) permet d'obtenir un dosage régulier.
- Le principe actif est plus stable sous forme comprimée que dans sous forme liquide.
- Le prix de revient est relativement bas lors de leur fabrication à l'échelle industrielle.
- On peut administrer par comprimés des médicaments insolubles dans l'eau.
- On peut également les aromatiser et les enrober facilement pour en faciliter l'absorption au malade.

2.1.2. Inconvénients

Les comprimés introduisent dans l'organisme des substances inertes inutiles, parfois nuisible. Ils portent en bloc sur un point déterminé de la muqueuse stomacale des produits médicamenteux non dissous, irritants ou parfois nécrosant. Une mauvaise compression peut amener l'insolubilisation des comprimés. On ne peut comprimer des huiles essentielles, des huiles fixes, des produits explosibles sans précaution spéciales, [12].

2.2. Composition des comprimés

Adjuvants

- Les adjuvants utilisés dans la fabrication des comprimés doivent répondre à certain nombre de critères d'innocuité et de compatibilité avec les principes actifs qui leur sont associés, [12].

a. Diluants

Les diluants ont pour but d'augmenter le volume des médicaments prescrits le plus souvent à faibles doses en l'amenant à une valeur suffisante pour en permettre la compression à l'aide des appareils à cet effet. En plus de cet objectif fondamental les diluants sont également employés pour les propriétés absorbantes qui caractérisent certains d'entre eux vis-à-vis de l'eau ou du principe actif essentiel par exemple, [12].

b. Agglutinants ou liants

Les agglutinants sont des substances capables de favoriser la liaison des particules de poudre qui ne pourraient s'agglomérer entre elles quelle que soit la force de pression exercée pour provoquer leur cohésion, [12].

c. Désintégrant

Certain comprimés se délitent très lentement au contact des liquides et passent même sans se désagréger à travers le tube digestif. Pour faciliter leur dissolution ou leur désagrégation, on ajoute aux poudres médicamenteuses des substances qui peuvent, [12] :

- Soit gonfler au contact de l'eau, ce qui permet une pénétration rapide du liquide et favorise l'éclatement des grains du comprimé.
- Soit réagir avec l'acide chlorhydrique de l'estomac en dégageant de l'anhydride carbonique ou de l'oxygène.

d. Lubrifiants

Les lubrifiants sont destinés à exercer trois types essentiels d'action appelés à faciliter les opérations de compression ; [12]:

- Une action "anti-friction" qui a surtout pour effet de réduire la friction, lors de l'éjection des comprimés, entre ceux-ci et les parois des matrices des comprimeuses.
- Une action "anti-adhérente" qui a pour effet d'empêcher les produits comprimés d'adhérer aux poinçons des comprimeuses et d'obtenir de la sorte des comprimés exempts de défauts d'aspect.
- Une action "régulatrice de l'écoulement" qui est surtout recherchée pour faciliter le remplissage régulier des matrices des comprimeuses, assurer de la sorte une bonne constance de poids des comprimés pendant toute la durée de la fabrication, [12].

e. Colorants

L'utilisation des colorants dans la fabrication des comprimés et des formes pharmaceutiques en général, a pour objet de conférer à ces formes des coloris particuliers qui permettront d'agrémenter leur présentation, d'assurer une différenciation des formes semblables renfermant des principes actifs différents ou des doses différentes d'un même principe actif, en vue d'éviter toute confusion à l'usage, [12].

f. Edulcorants et aromatisants

Les édulcorants et les aromatisants sont essentiellement employés en vue de masquer le goût désagréable d'une préparation ou d'agrémenter la saveur d'une forme insipide, de manière à en faciliter l'absorption par voie buccale. On veillera particulièrement à agrémenter la saveur des comprimés destinés à être sucés lentement ainsi que des comprimés appelés à être mis en solution dans un peu d'eau avant leur absorption, par exemple les comprimés effervescents, [12].

g. Absorbants

On peut être amené à devoir introduire des produits liquides dans la formule d'un comprimé (teintures, essences, extraits fluides) ; il faut alors les absorber ou les concentrer pour évaporer le solvant lorsque c'est possible, [12].

2.3. Facteurs déterminants l'activité thérapeutique

Entre le moment de l'administration du principe actif et celui de l'obtention de l'effet, le principe actif doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases appelées phases biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique, [13].

2.3.1. Phase bio pharmaceutique

Elle comporte les étapes de la mise à disposition de l'organisme des principes actifs, [13]:

a. Libération

Lors de l'administration extra vasculaire d'une forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est sa libération. Cette libération peut se faire rapidement, dans celui d'une forme pharmaceutique à libération rapide, ou plus lentement, dans le cas d'une forme à libération prolongée, elle se fait généralement par désintégration de la forme solide suivi d'une désagrégation en particules de petite taille pour faciliter la dissolution qui est l'étape suivante de la mise à disposition, [13].

b. Dissolution

Pour traverser les membranes biologiques, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire en milieu aqueux au site d'absorption c'est l'étape de la dissolution. La vitesse de dissolution du principe actif est fonction de ses caractéristiques physico-chimiques et du *pH* du milieu d'absorption. Cependant, Comme le montre la *figure (2.1)*, la dissolution peut débiter avant le processus de délitement (désintégration et désagrégation), [14].

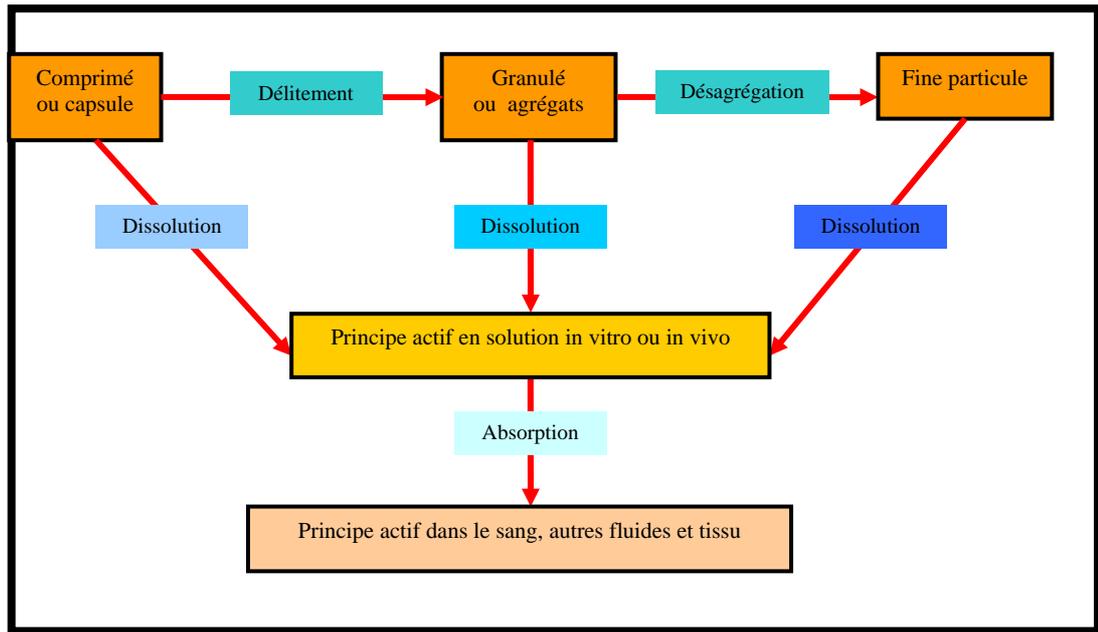


Figure 2.1 : Libération des principes actifs des comprimés et des capsules, [14].

La figure (2.2) schématise la libération et la dissolution d'un principe actif d'un médicament.

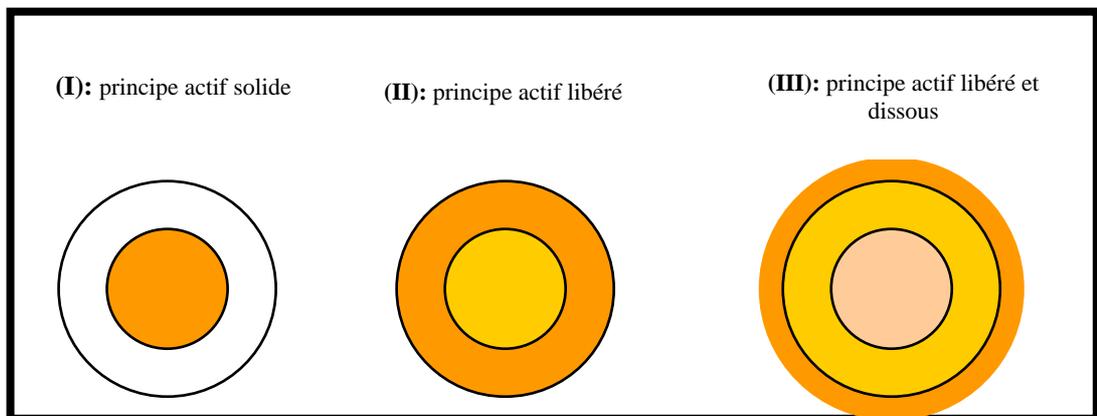


Figure 2.2 : Illustration de la libération et la dissolution d'un principe actif, [14].

2.3.2. Phase pharmacocinétique

a. Absorption

Le principe actif dissout, dont la forme non ionisée est suffisamment liposoluble traverse les membranes biologiques du site d'absorption pour pénétrer dans la circulation sanguine, [13].

b. Distribution

Le principe actif dans la circulation systémique peut se lier plus au moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques et diffuser dans certains organes ou tissus contenant ou non des récepteurs pharmacologiques, [13].

c. Elimination

Le principe actif dans l'organisme est éliminé sous forme inchangée, sous forme d'un ou plusieurs métabolites généralement inactifs ou les formes dans des proportions variables. Le rein est le principal organe d'excrétion du principe actif (PA) inchangé et des métabolites plus hydrosolubles, alors que le foie est le site principal de sa biotransformation, [13].

2.3.3. Phase pharmacodynamique

La troisième phase dite phase pharmacodynamique, correspond à la réponse pharmacodynamique résultant de l'interaction d'un principe actif (PA) avec un récepteur. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Le principe actif diffuse au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer une réponse pharmacodynamique, [13].

2.4. Procédés de fabrication des comprimés

Les opérations précédant la compression sont très différentes par leur principe, leur nombre et l'appareillage qu'elles nécessitent suivant les procédés de fabrication employés. On a résumé dans le *tableau (2.1)* suivant la succession des principales opérations qui interviennent habituellement dans les trois principaux procédés de fabrication des comprimés, [12] :

- Procédé par granulation par voie humide ;
- Procédé par précompression ;
- Procédé par compression directe.

Tableau 2.1 : Principales opérations qui interviennent dans les trois principaux procédés de fabrication des comprimés.

Granulation par voie humide	Pré compression « Granulation sèche »	Compression directe
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mélange (phase interne seulement : médicaments, diluants, liants). 2. Humectation par solution liante. 3. Granulation 4. séchage 5. Tamisage 6. Addition de phase externe : désintégrants et lubrifiants. 7. Compression définitive. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mélange (tout les composants). 2. Compaction ou précompression 3. Granulation 4. Tamisage 5. Compression 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mélange (tous les composants). 2. Compression directe.

Théoriquement l'intervention de la machine dans le procédé de fabrication nous informe déjà sur la nécessité de sa maîtrise. Comme nous le verrons à toutes les étapes du procédé de fabrication : du mélange des poudres en passant par la granulation, le calibrage, à l'ajout de lubrifiant jusqu'à la phase de compression, il y a une interdépendance pour le résultat attendu, avec le produit, la machine, le mode opératoire et la compétence de l'opérateur.

2.4.1. Procédé par granulation par voie humide

Ce procédé est très couramment utilisé dans l'industrie malgré de nombreux inconvénients : prix de revient des comprimés élevé en raison de l'importante des stades de

fabrication (au moins 7), des superficies exigées, du nombre d'appareils affectés à chacun de ces stades, de la main d'œuvres et de la durée des opérations (surtout séchage) ainsi que des risques d'altérations (matières actives sensibles à l'action de l'eau, des liquides d'humectation, de la chaleur) , [12].

2.4.2. Procédé par compression directe

Il consiste à comprimer directement sous forme des comprimés, définitifs prêts à être conditionnés un mélange de principes actifs et d'adjuvants appropriés. C'est de loin, grâce à un nombre réduit de stades de fabrication et d'appareillage exigé le procédé le plus économique, [12].

2.4.3. Granulation par voie sèche

Ce procédé fait appel à la précompression, plus court et plus économique, en particuliers dans la fabrication des comprimés renfermant des substances sensibles à l'action de l'humidité et de la chaleur Cette voie comporte plusieurs phases, [15]:

a. Mélange initial ou phase interne

Afin d'assurer la cohésion convenable entre les particules et un volume nécessaire pour l'obtention du comprimé, il est souvent nécessaire d'ajouter à la poudre de PA des liants et des diluants sous forme de poudre sèche.

b. Agglomération ou pré compression

Cette opération s'effectue selon deux procédés :

- Soit par compactage à l'aide de presses à cylindre ou compacteur qui comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, mus par un moteur puissant et tournant en sens inverse. La poudre est amenée par une vis d'alimentation qui oblige à passer entre les deux cylindres qui la transforment en une plaque très fine et très dure.

- Soit par compression du mélange sur de grosses presses alternatives qui donnent de comprimés très durs appelés "briquettes" ; d'où le nom de cette opération le briquetage. Le rendement du compactage est supérieur à celui du briquetage.

c. Broyage

Les briquettes et les plaquettes sont concassées à l'aide de différents types broyeurs dont les plus utilisés en industrie sont :

- Granulateurs rotatifs: La surface perforée de ces appareils constitue la partie plane de l'extrémité d'un cylindre à l'intérieur duquel la pression est exercée soit par une vis sans fin, soit par un rotor à pales.
- Granulateurs oscillants: Ces appareils sont constitués d'une toile métallique semi cylindrique à axe horizontal à l'intérieur de laquelle oscille sur elle-même une pièce métallique composée de plusieurs barres disposées parallèlement à la toile métalliques. La quantité du granulé varie avec les caractéristiques des appareils : type, dimension des mailles des grilles, pression exercée, vitesse de rotation ou des oscillations.

d. Calibration

Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées il est nécessaire d'effectuer tamisage qui permet de séparer, les grains qui ont pu s'agglutinés, de la poudre fine.

e. Recyclage de poudre fine

f. Homogénéisation du mélange final

Correspond à l'ajout du reste des excipients, des lubrifiants principalement.

g. Compression

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimé par réduction de volume du lit de poudre qui produit l'élimination d'une partie

de l'air inter particulaire ce qui a pour conséquences d'augmenter les surfaces de contact entre les particules et donc de faciliter les liaisons inter particulaires, la compression se fait sur des machines alternatives ou rotatives.

2.5. Contrôle technologique

En cours de production ou l'issue de la chaîne de fabrication , les matières premières pulvérulents et les comprimés comme produit fini sont soumis à une diversité d'analyses à l'aide des méthodes toutes aussi diverses.

2.5.1. En cours de fabrication (ou contrôle sur les poudres)

Deux séries de contrôle sont envisagées: l'analyse granulométrique et l'analyse rhéologique, [16], [17].

2.5.1.1. Analyse granulométrique

Dans le domaine pharmaceutique, l'analyse granulométrique revêt une importance d'autant plus grande qu'elle conditionne en partie l'activité du médicament.

Selon la définition officielle *AFNOR (Agence Française des Normes)*, la granulométrie est une science qui a pour but la mesure des dimensions et la détermination de la forme des grains ou particules, elle découle de la granularité ou ensemble de caractéristiques définissant l'état granulaire. La granulométrie d'une poudre impose bon nombre de ses caractéristiques technologiques et bio galéniques. Parmi les conséquences technologiques de la granulométrie d'une poudre, nous pouvons citer son influence sur:

- La rhéologie: L'augmentation du degré de finesse entraîne généralement une diminution de la fluidité. La connaissance du degré de finesse va plus permettre l'addition en quantité convenable d'un glissant.
- La stabilité physico-chimique: L'augmentation du degré de finesse entraîne une augmentation de la surface, donc de la réactivité, avec tous ses risques de dégradation.
- Les caractères organoleptiques: L'augmentation du degré de finesse entraîne une augmentation de la surface en contact avec les papilles gustatives et s'accompagne souvent d'une augmentation d'amertume.

a. Echantillonnage

L'une des conditions essentielles d'un échantillonnage est la constitution d'un prélèvement conforme, atteint si toutes les parties du lot ont autant de chance d'être prélevées peut être simple, au hasard si le lot est supposé homogène. Il peut être stratifié au hasard si le lot est supposé hétérogène.

b. Analyse

Une poudre est essentiellement caractérisée par les dimensions de ses particules qui peuvent être contrôlées par différents procédés dont les plus utilisés en pharmacie sont les suivants:

- Procédé optique: utilise l'observation directe ou microscope qui réalise un classement des particules par dénombrement, ceci pour une gamme de particules entre 0 et 200 μm .
- Procédé électrique: effectue le classement en nombre de particules par calibrage en fonction du volume: la particule déplace par exemple un volume de liquide égal à son volume, et crée une variation d'intensité électrique dans appareil appelé Coulter - Counter, utilisé pour une gamme de particules de diamètres entre 0.5 et 300 μm .
- Procédé mécanique: utilisant des tamis ; il est employé pour des particules de diamètres compris entre 90 et 1250 μm . Les tamis sont formés par tissages des fils qui laissent entre eux des intervalles carrés ou maille. Pour un contrôle granulométrique, la maille doit être très régulière et aussi peu déformable que possible. Ces tamis sont disposés le plus souvent en colonne par ouverture de mailles croissantes de bas en haut et sont montés dans des appareils qui leur communiquent des mouvements circulaires, accompagnés de chocs soit de haut en bas soit de bas en haut.

c. Présentation des résultats et interprétation

L'analyse granulométrique donne des résultats numériques expérimentaux, des mesures des caractéristiques géométriques ou massiques des particules du solide divisé.

La représentation de cette distribution peut se faire sous forme de tableau de nombres ou de graphiques :

- Présentation sous forme de tableau

un tableau recapitulatif qui indique la matière et l'état du produit, la méthode de tamisage, l'ouverture des tamis, le reflux sur chaque tamis, la durée du tamisage.

- Présentation graphique

Tel que l'histogramme de fréquence. Il est généralement admis que les poudres peuvent être classées en deux catégories en fonction de leur dimension, les poudres cohésives de taille inférieure à $90\ \mu\text{m}$ et les poudres de dimensions supérieures dont le comportement est influencé par des forces de pesanteur. Les poudres cohésives posent en général des problèmes d'électricité statique avec apparition d'agrégation de particules, entraînant une mauvaise répartition et s'écoulant difficilement. On envisagera pour cette classe de poudre une densification. Pour les poudres ayant une granulométrie supérieur à $100\ \mu\text{m}$ cela ne pose pas de problèmes si la répartition de la population est homogène et en cas de mélange, on cherchera à les associer de préférence avec des produits ne présentant pas une grande différence granulométrique afin d'éviter des problèmes de démixage.

2.5.1.2. Analyse rhéologique

La connaissance du comportement des poudres utilisées dans l'industrie pharmaceutiques est devenue indispensable, pour des raisons technologiques d'une part, biologiques d'autre part. La connaissance de ce comportement constitue l'objet de la rhéologie. En effet la rhéologie, du grec rhéo (couler) et logos (science) est définie par Reiner en ces termes "La rhéologie est la science de l'écoulement et de la déformation de la matière".

Les poudres pharmaceutiques doivent présenter des qualités de fluidité ce qui leur permettent d'être comparés à des liquides. Ceci sous entend que, d'une part, l'écoulement doit exister et que, d'autre part, il doit être régulier. L'assimilation d'une poudre à un liquide permet de parler de rhéologie des poudres. Celle-ci pose la question des facteurs qui l'influencent et de leur évaluation respective, [16].

2.5.2. En fin de fabrication

Les comprimés sont soumis soit pendant les essais de mise au point de formule, soit encore pendant ou après les opérations de fabrication à différents essais capables de préciser certaines caractéristiques notamment leur poids, leur teneur en matière active, leur résistances aux sollicitations mécaniques, ces essais peuvent être résumés comme suit :

a. Contrôle macroscopique:

Le comprimé doit avoir une couleur homogène en surface et dans sa masse et ne doit pas avoir de décalotage ni aucun autre défaut (mécanique).

b. Contrôle de Dimension: Epaisseur et diamètre du comprimé.

c. Contrôle d'uniformité de poids: Consiste en une vérification périodique du poids moyen d'un échantillon de comprimés, ce poids moyen doit être compris entre les limites fixées par les pharmacopées internationales.

d. Contrôle de dureté :

La dureté est un critère essentiel des comprimés car elle conditionne l'effritement de cette forme sous l'action de sollicitations mécaniques auxquelles est soumise lors du transport ou du stockage. Le test est réalisé grâce à des duromètres qui mesurent la résistance à l'écrasement des comprimés et affichent automatiquement la grandeur de la force appliquée en *Newton*. Ce test est défini comme la force de compression qui appliquée diamétralement sur un comprimé commence à le casser.

e. Mesure de la résistance à l'effritement (*Friabilité*):

La résistance à l'effritement et aux chocs peut être déterminée à l'aide d'un appareil connu sous le nom de friabiliteur, dans lequel on met des comprimés qui vont subir avant et après l'analyse, la différence de poids ne doit pas être supérieure à 1 %.

f. Essai de désagrégation (temps de délitement):

L'essai se fait sur 6 comprimés prélevés sur un même lot de fabrication, l'appareil se compose d'un bûcher rempli d'eau, dans lequel plonge une corbeille destinée à contenir les 6 comprimés dans des tubes en verre, cette corbeille est animée d'un mouvement de va et vient vertical, l'ensemble du bain est maintenu à une température de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ et on note le temps mis par les comprimés pour se déliter totalement. Le test n'implique pas une dissolution complète du comprimé ni du principe actif mais la désagrégation complète est définie comme l'état dans lequel se trouvent les produits de délitage des comprimés subsistant sur les tamis, soit une masse sans aucun corps palpable.

2.6. Conclusion

Les comprimés furent pendant longtemps une forme pharmaceutique méconnue, loin aujourd'hui de l'aspect artisanal de leurs débuts ils connaissent une importance et une extension considérable.

Les avantages qu'ils présentent sont multiples :

- Emploi facile.
- Dosage précis par unité de prise.
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation.
- Forme intéressante pour les principes actifs peu solubles.
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable de certains PA peut être masquée par enrobage.

Leurs inconvénients sont moins nombreux :

- Le comprimé est une forme concentrée ce qui si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être irritant pour la muqueuse gastrique.
- La mise au point est délicate.

CHAPITRE 3. DISSOLUTION

3.1. Introduction

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une phase unique homogène appelée solution. La tradition pharmaceutique doit être abandonnée: le nom de soluté doit être réservé à la désignation des substances dissoutes. En pharmacie galénique, on distingue deux sortes de dissolutions : dissolution simple ou complète et la dissolution extractive ou partielle qui laisse un résidu ou marc. La dissolution extractive est utilisée pour l'extraction des principes actifs des drogues végétales ou animales.

Le passage du principe actif renfermé dans une forme pharmaceutique de l'état solide à l'état dissous peut se subdiviser en plusieurs étapes élémentaires de transfert de matière. Ces étapes se déroulent simultanément mais c'est la plus lente qui contrôle le phénomène globale. Dans le cas le plus général une réaction hétérogène peut être divisé en cinq étapes consécutives, [18]:

1. Transport des réactants dans la phase liquide et diffusion dans la couche limite.
2. Diffusion des réactants à travers la couche de solide déjà formée (dans le cas où l'un des produits de la réaction est un corps insoluble).
3. Réaction chimique.
4. Diffusion des produits formés dans la couche solide.
5. Diffusion des produits dans la couche limite et transport dans la phase liquide.

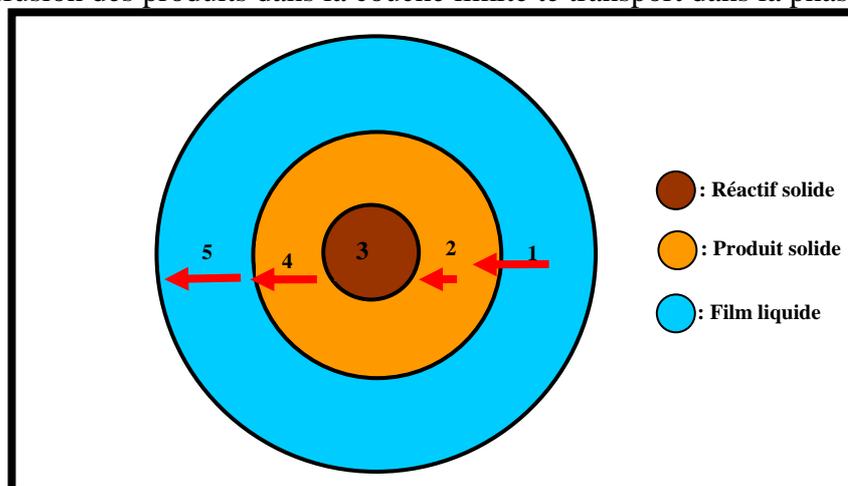


Figure 3.1 : Illustration des étapes d'une réaction hétérogène, [17].

Dans le cas d'une simple dissolution, seuls les étapes 3 et 5 subsistent. En effet, il n'y a pas de réactif d'attaque proprement dit et il ne se forme pas de couche solide. Dans ce cas l'étape 3 représente la solubilisation. Lors du suivie de ce processus dans le temps afin d'établir la cinétique de dissolution d'une forme solide on mesure la résultante de toutes les étapes élémentaires, donc un phénomène global. Précisons aussi qu'on parlera de cinétique de dissolution dans le cadre d'une étude portant sur des comprimés dits "conventionnels" qui se désagrègent ou se délitent sans l'action du fluide en mouvement.

3.2. Influence de la dissolution sur la constante d'absorption

La plupart des molécules pour lesquelles le passage à travers la muqueuse digestive se fait par le phénomène de diffusion passive, il en résulte une cinétique de résorption d'ordre 1 qui permet de définir une vitesse de résorption K_R .

Lorsque la résorption est terminée, le principe actif parvenu dans la veine porte traverse le foie puis se dirige vers le site de prélèvement, généralement les veines antécubitales. A la sortie du foie K_A représente la constante d'apparition du principe actif dans la circulation sanguine. Dès lors deux situations peuvent se présenter à nous, [19] :

- Le principe actif est issu d'une forme orale liquide (F.O.L.)
- Le principe actif est d'une forme orale sèche (F.O.S.).

Nous schématisons la 2^{ème} situation par la *figure 3.2*.

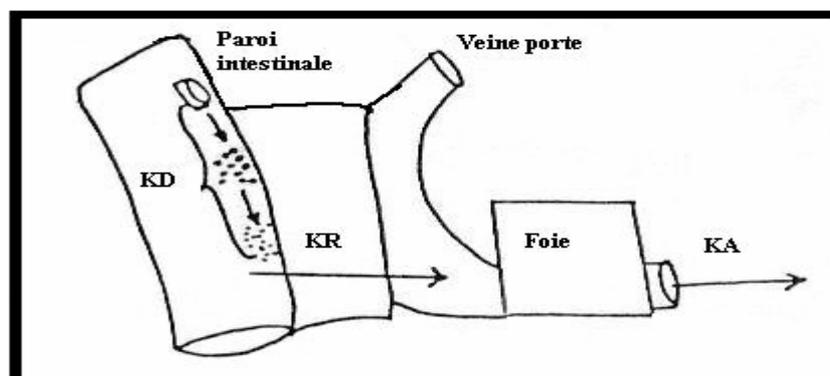


Figure 3.2 : Description des différentes étapes gastro-intestinales du passage d'un principe actif administré sous forme d'un comprimé, [20].

K_R , K_A et K_D représentent respectivement les constantes de vitesses de résorption, d'apparition du principe actif dans la circulation générale et de dissolution du comprimé, [20].

Pour les formes orales solides, la forme pharmaceutique, un comprimé en général, va devoir subir un phénomène de délitement, puis une mise en solution, au niveau du site de résorption pour pouvoir être résorbé.

Ainsi on peut définir une constante de vitesse de dissolution K_D . Si K_D est très supérieur à K_R , la constante K_A du principe actif de la forme liquide sera voisine de celle de la forme solide.

En revanche, si K_D est très inférieure à K_R , la dissolution sera le seul facteur limitant l'apparition du principe actif dans la circulation systématique. La forme solide présentera une constante K_A très inférieure à celle de la forme liquide.

Dans les cas intermédiaires où K_D et K_R ont des valeurs proches, le processus global d'apparition n'est plus de premier ordre. K_A a alors une valeur intermédiaire entre K_D et K_R , [20].

3.3. Facteurs influençant les cinétiques de dissolution des comprimés

Benet a défini la biopharmacie comme étant (la science de l'introduction du médicament dans l'organisme). Il est nécessaire de définir et de limiter les paramètres intervenant dans l'absorption d'un principe actif par l'organisme. Pour être absorbé tout PA doit au préalable être dissous, à de très rare exception près: c'est pourquoi sa vitesse de dissolution dans les liquides de l'organisme (tractus gastro-intestinal par exemple) et de la vitesse de diffusion de ses molécules dissoutes dans ces milieux liquides, vers les parois cellulaires, selon le schéma suivant:

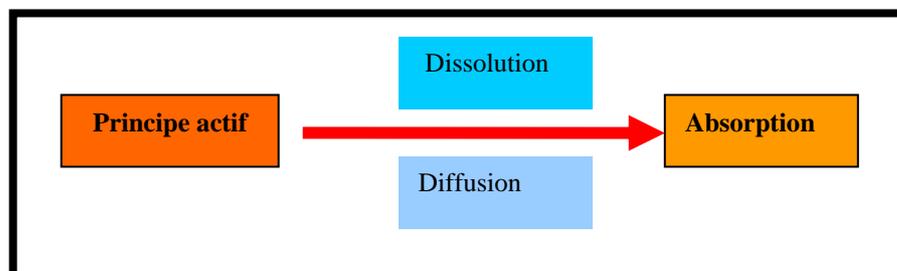


Figure 3.3. Illustration de la dissolution et la diffusion d'un principe actif dans un milieu liquide, [21].

Ceci correspond au principe énoncé par *Benet* (avant de traverser une membrane biologique, le PA doit être solubilisé dans les liquides qui baignent cette membrane).

Si le PA est inclus dans une forme galénique, il devra dans un premier temps être libéré de la forme galénique avant de se dissoudre, puis de diffuser pour être absorbé selon les séquences suivantes, [21]:

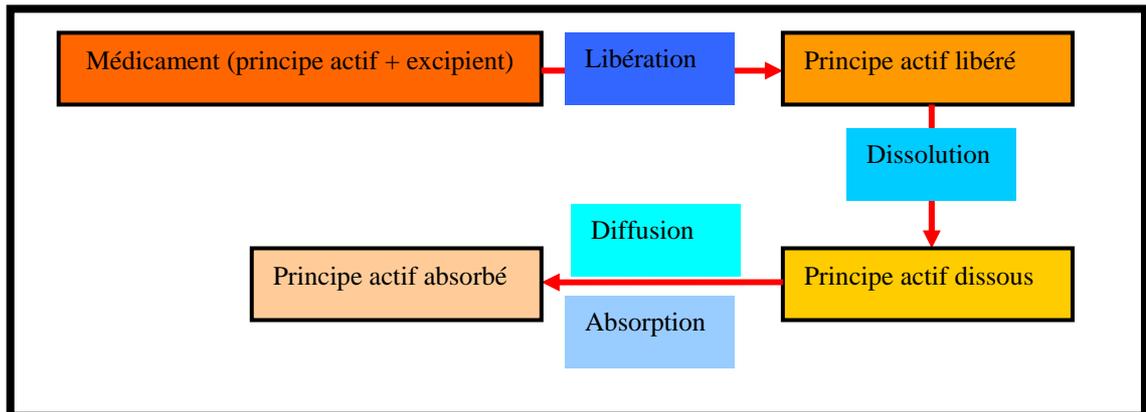


Figure 3.4 : Séquences de libération d'un médicament, [21].

Pour mieux comprendre les facteurs qui peuvent influencer la dissolution et conséquemment l'absorption du principe actif le processus de dissolution peut être exprimé à l'aide d'une équation de *Noyes - Whitney*.

$$\frac{dC}{dt} = K_D A (C_s - C) \quad (3.1)$$

Où

$\frac{dc}{dt}$ la vitesse de dissolution

A : surface d'échange entre le principe actif non dissous et le solvant.

C : Quantité de principe actif dissous dans le volume total de solvant

K_D : constante de vitesse de dissolution, cette constante est égale à D/h ou :

D : coefficient de diffusion du principe actif dans le solvant (variant suivant la T et la vitesse d'agitation).

h : Epaisseur de la couche de solvant.

C_s : concentration du produit actif dans la couche de solvant entourant le principe actif dans le solvant (pratiquement égale à la concentration à saturation c'est-à-dire à la solubilité du produit dans le milieu liquide qui le baigne).

In vivo la concentration C dans le liquide biologique (plasma) est très inférieure à C_s dans la couche de solvant entourant le principe actif non dissous, de sorte que l'expression ($C_s - C$) devient C_s , C étant négligeable devant C_s .

L'équation de *Noyes – Whitney* peut être simplifiée :

$$\frac{dC}{dt} = K_D A C_s \quad (3.2)$$

Cette équation exprime que pour une constante de dissolution donnée est fonction :

- de la surface d'échange (A) entre le produit actif non dissous et le solvant, donc de la taille des particules.
- La solubilité (C_s) du principe actif.

3.3.1. Les facteurs intrinsèques, relatifs à la forme galénique

a. Solubilité: La solubilité est une caractéristique propre au principe actif. Son étude préalable est indispensable avant toute approche cinétique. La solubilité peut être trouvée dans les tables. On détermine expérimentalement par une mesure de la concentration saturante. Le résultat doit être accompagné de la nature du liquide de dissolution et de la température, [22]. La vitesse de dissolution définie dans l'équation de *Noyes et Whitney* est proportionnelle non seulement à la surface spécifique, mais à la différence ($C_s - C$) soit la différence entre la concentration à saturation et la quantité de principe actif dissoute au temps t . Il pourra être intéressant, sinon nécessaire de faire reculer la limite de solubilité C_s afin d'accélérer la dissolution. On peut l'obtenir par différents procédés, [21] :

- Chimique : modifications chimiques (formation de sel, ester, complexes...)
- Physiques : modifications de l'état cristallin du principe actif.
- Galénique : addition d'excipients (solubilisation, formation de complexes)

a. 1. Influence des modifications de l'état chimique

Ces transformations dont le but est de modifier les propriétés physiques telles que la solubilité, la vitesse de dissolution peuvent également permettre d'assurer la stabilité, améliorer la saveur et l'odeur des principes actifs, [21].

- *Formation de sel:* Les substances ionisées sont plus solubles dans l'eau que celles non ionisées. La formation de sels à partir d'un principe actif a donc pour but de transformer une substance, acide ou base, peu ionisée et peu hydrosoluble en un sel ionisé plus hydrosoluble.
- *Formation d'esters:* La préparation d'esters à partir de certains principes actifs permet de modifier leur solubilité et leur vitesse de dissolution : d'une façon générale, ils permettront de retarder la dissolution, soit pour éviter une dégradation du produit au niveau gastrique, soit pour retarder ou prolonger l'action de certains principes actifs, soit pour masquer la saveur désagréable.

a. 2. influence des modifications de l'état physique

Etat cristallin ou amorphe : Les particules solides se présentent sous forme amorphe ou cristalline. Généralement les substances amorphes sont plus que les cristaux, en effet il faut plus d'énergie pour arracher une molécule de réseau organisé d'un arrangement cristallin, que pour l'arracher à l'assemblage inorganisé amorphe.

- *Influence polymorphisme:* Le polymorphisme est un phénomène pour lequel un produit actif peut cristalliser en plusieurs systèmes cristallins distincts. A l'intérieur des cristaux, les arrangements moléculaires sont différents de sorte que deux polymorphes d'une même substance diffèrent physiquement autant que les cristaux de deux composés distincts : en particulier les points de fusion, la solubilité, les propriétés optiques et électriques.
- *Solvates, Hydrates:* Pendant la cristallisation, l'eau et les molécules du solvant peuvent se combiner à la matière première dans des liaisons plus au moins stables en donnant des solvates, et si le milieu est aqueux, des hydrates. Les propriétés physiques de ces

produits peuvent être très différentes de celles de la forme anhydre en particulier en ce qui concerne la dissolution aqueuse est plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme Hydrate, [21].

b. Taille des particules et leur répartition granulométrique

Il est évident qu'à solubilité égale, la vitesse de dissolution est d'autant plus rapide que la taille des particules est réduite, une diminution de la taille des particules augmente le transfert de matière par augmentation de la surface d'échange entre le fluide et le solide. Cette règle générale reste vraie à condition que réduction de la taille des grains ne modifie pas mouillabilité de la poudre.

L'équation *Noyes et Whitney* montre que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle à la surface effective du principe actif en contact avec le solvant, il est logique de penser à diminuer la taille des particules du principe actif pour augmenter la surface de contact entre ce dernier et solvant. Cette diminution de la taille des particules aura pour conséquence une augmentation de la vitesse d'absorption si celle est limitée par la dissolution. En fait la réduction de la taille des particules jouerait non seulement sur la vitesse de dissolution mais aussi à un faible degré sur la solubilité du produit selon l'équation suivante, [22]:

$$\text{Log}\left(\frac{S}{S_0}\right) = \frac{2VY}{2.303RT r} \quad (3.3)$$

Où:

S : solubilité des particules micronisées

S_0 : solubilité du produit non micronisées

Y : tension de surface (dyne/cm)

V : volume molaire

r : rayon final (en cm)

R : constante des gaz

T : température absolue (K)

L'augmentation de la surface de contact avec le solvant augmente aussi la réactivité du produit actif, il pourrait être dégradé plus rapidement.

c. Forme des particules

Les poudres pharmaceutiques n'ont pas en général une forme géométrique classique et régulière. Si l'influence du facteur "forme" est envisagée, il est souvent possible d'assimiler l'allure générale du grain de poudre à une forme classique de telles approximations justifiées sont souvent nécessaires afin de faciliter les calculs et les interprétations. La notion de sphère équivalente est souvent adoptée. Cette dernière est définie comme étant la sphère qui aurait une surface égale à celle de la particule envisagée.

Des techniques modernes permettent actuellement de modifier les propriétés physiques des poudres donnant naissance à une nouvelle génération de produits dont les dimensions et les formes sont beaucoup plus régulières, [22].

d. Porosité et la force de compression

Un mélange de poudres destinés à la compression est caractérisé par une porosité initiale intra - particulaire qui représente le volume des vides à l'intérieur des particules. Lors de la compression, le lit de poudre subit un tassement et un arrangement particulaire. Cette opération de densification aboutit au compact rigide qui constitue le comprimé. Plus la force de compression augmente plus la force d'adhésion inter particulaire sera importante et donc moins il y aura d'espace vide, c'est-à-dire une diminution de la porosité du comprimé, ce qui entraîne une diminution potentielle de la vitesse de dissolution du principe actif. D'un autre côté l'élévation de la température pendant la compression pourrait provoquer la fusion de certains lubrifiants gras qui formeraient une couche hydrophobe sur les particules du principe actif freinant leur mouillage et leur dissolution, [22].

e. Excipients

Il est rare de trouver des comprimés faits uniquement à partir de principes actifs. Divers types d'excipients peuvent être envisagés et leur utilisation rationnelle permet une meilleure formulation. Les liants sont utilisés pour améliorer la cohésion des particules de poudre. Les empois d'*amidon*, la *gélatine*, l'*éthylcellulose*, la *polyvinylpyrrolidone* et d'autres se caractérisent par leur nature hydrophile, leur utilisation en faibles proportions peut favoriser le mouillage. Les diluants permettent de réaliser une dispersion du principe actif

dans le comprimé ; leurs proportions relatives dans une formule peuvent moduler les cinétiques de dissolution.

Dans ce cas aussi l'hydrophile des diluants influence la vitesse de pénétration de l'eau dans le comprimé. Les lubrifiants sont souvent hydrophobes, ne favorisent pas le contact entre un milieu aqueux et la surface du comprimé, l'addition d'un tensioactif permet alors d'éviter cet inconvénient. Aussi l'utilisation de lubrifiants ayant ces propriétés tensioactives peut être envisagée (laurylsulfate de sodium).

Tous ces excipients contribuent à des modifications significatives des cinétiques de dissolution, [23].

f. Mode de fabrication

Pour une même formule, un comprimé peut donner les cinétiques de dissolution qui dépendent du mode de fabrication. La granulation par voie humide donne en général les granulés poreux renfermant une proportion plus ou moins importante d'eau, cette eau résiduelle accélère les cinétiques de dissolution, [22].

g. Vieillessement

Des modifications peuvent avoir lieu lors du stockage d'une forme pharmaceutique ce sont en général des réactions chimiques lentes ou des dégradations favorisées par la présence de l'air ou de l'humidité. Ces réactions peuvent être prévues par les tests de vieillissement accélérés, [22].

3.3.2. Facteurs extrinsèques relatifs aux conditions opératoires

Les facteurs extrinsèques qui ne révèlent pas de la forme galénique mais plutôt des conditions opératoires de l'expérimentation ne devraient pas intervenir d'une manière prépondérante au point de fausser ou de dissimiler les phénomènes physiques qui réagissent la cinétique de dissolution. Dans le cas où l'influence d'un ou plusieurs paramètres expérimentaux sont décelés, la cinétique de dissolution établie dépend non seulement de la formule étudiée mais aussi des conditions de l'expérimentation. Les facteurs extrinsèques sont multiples et portent sur:

- La température, le volume, le pH , la tension superficielle et la viscosité du milieu de dissolution;
- Le mode et le lieu des prélèvements;
- Les dimensions de l'instrument de mesure ou de prélèvement;
- Le type et l'intensité de l'agitation;
- Les perturbations : vibrations, courants parasites, non fiabilité de la chaîne de mesurage;
- Les erreurs.

a. Température

Les essais sont en général réalisés à 37°C. Des températures inférieures à 37°C peuvent être utilisées afin d'éviter les phénomènes de vaporisations et donc de diminution du volume de liquide de dissolution. Pour comparer des cinétiques réalisées à des températures différentes, il faut connaître la loi de variation de la solubilité dans le domaine de températures envisagées et celle des variations de vitesse de dissolution, la connaissance de ces lois permet la transformation des résultats et leur comparaison, [24].

b. Volume

Le volume du liquide de dissolution est très variable. L'incidence de ce facteur n'est pas très importante dès lors que les conditions "SINK" sont respectées : la concentration maximale atteinte à la fin de l'essai doit rester inférieure à 20% de la concentration saturante.

L'expression des résultats en terme de concentration puis leur transformation en pourcentage de principe actif dissous permet la comparaison de cinétiques différentes, [25].

c. pH du milieu de dissolution

L'étude préalable de la variation de la solubilité en fonction du pH est souvent nécessaire. En effet, quelques substances organiques à caractères lipophiles donnent des sels plus ou moins hydrosolubles en milieu acide. L'ionisation de telles substances est fonction du pH et aboutit à un équilibre entre la molécule et son sel en solution, [26].

d. Tension superficielle

L'abaissement de la tension superficielle du milieu de dissolution par l'addition d'un tensioactif améliore le contact solide - liquide. De plus, la présence d'un tensioactif dans le milieu aqueux peut faire varier la solubilité des produits, notamment ceux qui ont un caractère lipophile. *Bloor et al* étudient la variation de la solubilité et de la diffusion des produits solubilisés en fonction de la concentration de divers tensioactifs. Pour les produits envisagés, les lois de variation ne sont pas linéaires: une augmentation de la concentration du produit placé dans le milieu constant le tensioactif se traduit par une baisse des quantités relatives en produit solubilisé, [27].

e. Viscosité

La viscosité peut intervenir à plusieurs niveaux. Une augmentation de la viscosité peut être défavorable à la diffusion des molécules dans un milieu liquide. La présence de quelques types d'excipients dispersés dans le liquide de dissolution peut modifier le type d'écoulement ; des études montrent les modifications des propriétés rhéologiques du fluide au cours de l'essai. La micro viscosité créée dans le comprimé à la suite de la dissolution des excipients ou de leur gélification freine la vitesse de diffusion et de transfert de matière ; c'est d'ailleurs sur ce principe que se base la conception des matrices hydrophiles. La micro viscosité au sein du comprimé peut aussi modifier la désintégration et la cinétique de dissolution, [28].

3.3.3. Interactions

L'effet d'un seul facteur sur une cinétique peut être difficilement mesuré pour donner lieu à une valeur absolue, une mesure se chiffre par rapport au système dans le quel a été effectuée. L'étude aboutit à l'évaluation de la variation du résultat en fonction d'un paramètre influent, on peut alors se demander si la loi reste valable si on change les autres paramètres afin de pouvoir généraliser. Une démarche fort intéressante et dont les bases théoriques sont développées en cinétique hétérogène peut être utilisée. Elle consiste à séparer les variables et permet ainsi de mieux interpréter les phénomènes physico-chimiques et leur évolution. L'industrie chimique essaye de répondre aux exigences des laboratoires en produisant des excipients de plus en plus purs, dont les propriétés physico-

chimiques sont adaptées à un problème donné. Ceci a donné naissance à des produits qui permettent l'enrobage par un film gastrorésistant (ou entérosoluble), la micro encapsulation, la compression directe sans passer par les étapes de la granulation. Plusieurs motivations justifient le développement des médicaments à libération contrôlée, cette dernière peut être du type prolongé, retardé puis immédiate, retardée puis prolongé, ou programmée selon des cycles bien définis.

En effet certaines maladies chroniques obligent les patients à prendre un médicament plusieurs fois par jour, à des intervalles réguliers, les médicaments à action prolongée présentés sous une forme contenant une dose équivalente à 8 heures environ, pour la voie orale ou plus pour les voies transdermiques ou autres trouvent leurs pleine justification puisqu'ils assurent une imprégnation continue du principe actif dans l'organisme. Ces formes apportent une certaine sécurité et un confort au patient puisqu'elles permettent d'éviter le risque d'oubli, ce qui assure une meilleure observance du traitement, la libération étant contrôlée ; les risques de surdosage sont minimisés ce qui évite les pics sanguins trop élevés et le risque d'atteindre une dose toxique. Les formes à libération contrôlée répondent donc à une justification thérapeutique spécifique à des traitements donnés, [29].

3.4. Conclusion

La cinétique de dissolution dépend d'une grande variété de facteurs comprenant les facteurs extrinsèques et les facteurs intrinsèques du système étudié. Il existe des formules plus complexes qui tiennent compte des phénomènes qui se passent à l'interface selon la loi de diffusion de *Fick* par exemple la constante de vitesse K serait égal à $\left(\frac{D}{hV}\right)$ ou V est le volume du liquide, D le coefficient de diffusion qui est lui-même proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité et h l'épaisseur de la couche de diffusion qui est fonction de l'agitation.

D'après ces formules les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont:

- La surface de contact solide liquide : la vitesse de dissolution croît avec le degré de division.

- La viscosité qui diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion.
- L'agitation qui accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

Dans la pratique, il est aussi très courant d'avoir recours à une élévation momentanée de la température pour accélérer la dissolution, la concentration à saturation du produit à dissoudre C_s augmentant en général avec la température.

CHAPITRE 4. MODELES DE LIBERATION ET DE DISSOLUTION

4.1. Introduction

La modélisation de la dissolution et la libération des principes actifs ont été envisagées par différentes équipes de recherche, les travaux sont relatifs aux différentes hypothèses aussi bien sur les constitutions des comprimés, les conditions expérimentales des essais de libération et la forme géométrique du solide soumis à l'essai.

4.2. Loi de diffusion de Fick

La quantité de matière dissoute dM à travers une surface S , pendant un temps dt lorsque la concentration varie de dC sur une direction dx et suivant une direction normale à la surface plane S , est donnée par la première loi de Fick, [30] :

$$\frac{dM}{dt} = -DS \frac{dC}{dx} \quad (4.1)$$

Cette équation décrit les mouvements diffusionnels des molécules dissoutes sous la seule influence de l'agitation moléculaire dus au gradient de concentration à une température constante. Elle ne peut donc être appliquée telle quelle dans le cas où il y a un apport externe d'une convection forcée du fluide.

4.3. Introduction de la solubilité

Noyes et Whitney utilisent des compacts solides de forme cylindrique d'acide benzoïque ou de chlorure de plomb pour réaliser des cinétiques de dissolution dans un milieu aqueux, ils montrent que la vitesse de dissolution est proportionnelle à la différence de concentration entre la surface du solide et le liquide agité, [31] :

$$\frac{dC_L}{dt} = K_1 (C_s - C_L) \quad (4.2)$$

La relation (4.2) indique qu'il s'établit une saturation en produit dissous au niveau de la surface du solide. Les conditions aux limites prises pour la résolution de l'équation (4.2) sont les suivants:

- La variation de la surface du solide est négligeable.
- La concentration en produit dissous dans le milieu liquide est homogène.
- La vitesse de dissolution du solide est contrôlée par la vitesse de diffusion du produit de la couche de solution saturée vers le liquide.
- L'épaisseur de la couche dépend de l'intensité de l'agitation du liquide de dissolution.

4.4. Introduction de la surface d'échange

La surface d'échange entre le liquide et le solide a été introduite suite aux travaux effectués par *Burnner et col.* La vitesse de dissolution est donnée par :

$$\frac{dC_L}{dt} = K_2 S (C_s - C_L) \quad (4.3)$$

La valeur de la constante K_2 varie avec la température, la vitesse du fluide au contact du solide et du dispositif utilisé, [32].

4.5. Introduction de la couche de diffusion

Afin de montrer l'influence de la couche de diffusion sur la dissolution *Nernst* établit l'expression suivante :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{hV_L} K_1 (C_s - C_L) \quad (4.4)$$

D est une constante de diffusion et h représente l'épaisseur d'une couche statique où s'effectue la diffusion, [32].

4.6. Modèle de Hixon et Crowelle

La loi de la racine cubique établie par *Hixon et Crowelle* a été développée à partir de l'équation générale, [31] :

$$\frac{dM}{dt} = -K_3 S (C_s - C_L) \quad (4.5)$$

Les autres considèrent les conditions aux limites suivantes :

- La dissolution s'effectue suivant une direction normale à la surface du solide.
- L'effet de l'agitation est le même en tout de la surface du solide.
- Le solide garde sa forme, considérée comme étant à prédominance sphérique lors de l'essai. Sa séparation en deux ou plusieurs fractions est exclue.
- Il n'est pas nécessaire de définir une forme géométrique finale du solide, l'évolution de la masse suffit pour suivre la dissolution.
- L'intensité de l'agitation au voisinage de la particule est telle qu'il n'existe pas de stagnation de liquide.

4.7. Modèles de Higuchi

Higuchi et al développent différents modèles où la diffusion peut constituer une étape limitante pour le contrôle de la libération de principes actifs, une première étude a été consacrée aux produits dispersés dans une base lipidique (les onguents). Ils supposent l'existence d'un gradient de concentration constant.

$$dQ = Q_0 dl - \frac{1}{2} C_s dl \quad (4.6)$$

La première loi de *Fick* permet aussi d'écrire :

$$\frac{dQ}{dt} = D \frac{C_s}{h} \quad (4.7)$$

La combinaison des équations (4.6) et (4.7) et l'intégration donnent l'expression de (I) en fonction du temps:

$$I = 2 \sqrt{\frac{D \cdot C_s \cdot t}{2Q_0 - C_s}} \quad (4.8)$$

L'expression de Q est alors donnée par:

$$Q = \sqrt{D C_s (2Q_0 - C_s) t} \quad (4.9)$$

Une hypothèse simplificatrice est envisagée pour les préparations où C_s est négligeable devant Q_0 , L'équation (4.9) devient alors :

$$Q = \sqrt{2Q_0 D C_s t} \quad (4.10)$$

Nous avons cité le principe du développement du premier modèle développé par *Higuchi*, qui constitue la base théorique pour les autres modèles proposés qui traitent de la libération de principes actifs à partir de solides:

- Les matrices homogènes (cas des matrices lipidiques): la libération à partir d'une seule face est décrite par l'équation (4.9).
- Les matrices inertes, pour lesquelles *Higuchi* envisage deux situations:

La première traite de la libération du principe actif à partir d'une surface plane. Une seule face de la matrice inerte est exposée au milieu de libération. Il reprend les mêmes hypothèses précédentes. La surface de diffusion et la solubilité (apparente) du principe actif dans la matrice sont multipliées par le facteur ε qui représente la porosité. La quantité de principe actif libérée par unité de surface plane exposée est donnée par:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon(2Q_0 - \varepsilon C_s) C_s t}{\tau}} \quad (4.11)$$

Le facteur de tortuosité τ est introduit afin de rendre compte de l'allongement des trajectoires de diffusion du produit solubilisé dans la matrice. La porosité ε est exprimée en

fonction de la porosité initiale ε_0 et du volume occupé antérieurement par le produit passé en solution:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + K Q_0 \quad (4.12)$$

La constante K est donc l'inverse de la densité du produit soluble. Dans le cas où ε_0 est négligeable devant $K.Q_0$, l'équation (4.11) devient:

$$Q = Q_0 \sqrt{\frac{DK(2 - KC_s)C_s t}{\tau}} \quad (4.13)$$

La deuxième situation, *Higuchi* considère la libération à partir de toute la surface de la matrice. Pour une sphère, le phénomène est décrit par:

$$\left(1 - \frac{\varepsilon C_s}{Q_0}\right) + 2\left(1 - \frac{\varepsilon C_s}{Q_0}\right)\left(\frac{r}{r_0}\right)^3 - \left(3 - 4\frac{\varepsilon C_s}{Q_0}\right)\left(\frac{r}{r_0}\right)^2 - \frac{\varepsilon C_s}{Q_0} \frac{r}{r_0} + \frac{\varepsilon C_s}{Q_0} \ln\left(\frac{r}{r_0}\right) = 6D \frac{\varepsilon C_s}{Q_0 \tau r_0^2} \cdot t \quad (4.14)$$

Une expression plus simple donne la valeur de la fraction résiduelle $\left(\frac{r^3}{r_0}\right)$ dans le cas où $\varepsilon.c_s$ est négligeable devant Q_0 :

$$\left(\frac{r}{r_0}\right)^3 = -3 \frac{D \varepsilon C_s}{Q_0 \tau r_0^2} t + \frac{3}{2} \left(1 - \left(\frac{r'}{r_0}\right)^2\right) \quad (4.15)$$

Plusieurs travaux ont été menés afin de vérifier la validité des équations d'*Higuchi*. L'équation (4.11) prévoit une relation linéaire entre la quantité Q libéré et la racine carrée du temps. Toutefois, la relation n'est valable que si $\varepsilon.c_s$ est supérieure à $2Q_0$.

Des vérifications quantitatives du modèle d'*Higuchi* montrent souvent des déviations. Des variations de la porosité ou de tortuosité sont souvent évoquées pour justifier les différences entre les valeurs calculées et les résultats des mesures, [32].

4.8. Modèle de Wagner

La surface exposée du comprimé diminue exponentiellement dans le temps. La libération peut donc être décrite par une cinétique apparente du premier ordre, [20] :

$$-\frac{dQ}{dt} = K_4 Q \Rightarrow \int_{Q_0}^Q \frac{dQ}{Q} = - \int_0^t K_4 dt \Rightarrow Q = Q_0 e^{-K_4 t} \quad (4.16)$$

Avec:

Q_0 : quantité initiale de PA ;

Q : quantité du PA restant au temps t ;

K_4 : constante de proportionnalité (en unité de 1/temps) ;

4.9. Modèle d'ordre nul

La vitesse est constante et indépendante de la quantité de soluté présente, on peut l'exprimer par, [21] :

$$-\frac{dQ}{dt} = K_5 \Rightarrow \int_{Q_0}^Q dQ \Rightarrow Q = Q_0 - K_5 t \quad (4.17)$$

4.10. Modèle de Retger et Peppas

Le modèle *Retger et Peppas* est donné par l'expression suivante, [21] :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_6 t^n \quad (4.18)$$

Où:

$\left(\frac{M_t}{M_\infty} \right)$: Fraction libérée de principe actif (PA).

K_6 : Constante de vitesse apparente caractéristique du système PA polymère.

n : Exposant de diffusion caractéristique du mécanisme de libération tel que:

$n = 0.5$: diffusion *Fickienne*

$n > 0.5$: diffusion non *Fickienne*

$n = 0$: libération d'ordre zéro

La relation (4.18) est applicable pour la portion initiale du profile de dissolution

4.11. Modèle de Graham

Selon *Nedih et Kildsic* il est nécessaire de connaître à travers les concentrations mesurée le type de réaction de libération à laquelle se rattache chaque formule de produit solide étudiée. Dans la plupart des cas l'ordre de la libération se situe entre 0 et 1. Cette valeur selon *Graham* est représentative du mécanisme physique dominant grâce auquel le soluté peut passer en solution on peut écrire sous une forme généralisée.

$$\frac{dQ}{dt} = -\alpha' Q^{\beta'} \quad (4.19)$$

Equation dans laquelle β' prend les valeurs:

$2/3$: quand la surface d'échange est l'aire extérieure;

1 : quand la surface d'échange est la surface des pores;

0 : quand la surface d'échange est constante.

α' prend des valeurs qui dépendent de la constante de vitesse K ; de la concentration à saturation, et de la surface d'échange.

4.12. Modèles de Cobby, Mayersohn et Walker

L'incidence de la forme géométrique des matrices sur les cinétiques de libération a été étudiée par *Cobby et al.* L'étude porte sur trois forme géométriques de matrices: cylindriques, biconvexes, et sphériques. Une hypothèse analogue à celle émise par *Higuchi* est utilisée l'avancement de la dissolution à l'intérieur de la matrice (l) est proportionnel à

la racine carrée du temps et se fait d'une façon analogue à partir de toute la surface du solide:

$$I_t = K' \cdot \sqrt{t} \quad (4.20)$$

La constante K' est en relation avec les propriétés physico-chimiques du solide mais indépendante de la matrice. Des considérations sur la géométrie des formes étudiées permettent d'écrire le modèle de libération sous une forme générale:

$$f(t) = G_1 (K' \sqrt{t}) - G_2 (K' \sqrt{t})^2 - G_3 (K' \sqrt{t})^3 \quad (4.21)$$

Une expression analogue de la fraction libérée en fonction du temps est donnée en utilisant la constante K' qui est indépendante du rayon initial de la matrice, [33] :

$$f(t) = \frac{G_1}{r_0} (K' \sqrt{t}) - \frac{G_2}{r_0} (K' \sqrt{t})^2 - \frac{G_3}{r_0} (K' \sqrt{t})^3 \quad (4.22)$$

La relation entre les deux constantes est donnée par:

$$K = \frac{K'}{r_0} \quad (4.23)$$

De plus, la constante K' peut être du modèle de Higuchi:

$$K' = \frac{1}{Q_0} \sqrt{\frac{D \varepsilon}{\tau} (2Q_0 - \varepsilon C_s) C_s} \quad (4.24)$$

Les données sont traitées à l'aide d'un programme de calcul qui prend en considération, les trois facteurs G_1 , G_2 et G_3 , relatifs à la forme de la matrice étudiée (respectivement et pour une sphère). Pour la forme cylindrique ou biconvexe, ces trois facteurs sont évalués à partir de dimension caractéristique des matrices. Les auteurs proposent une démonstration pour le modèle plan la matrice est supposée libérer le principe actif à partir d'une seule face, l'autre face et le côté latéral sont enduits d'une couche imperméable. Les mêmes hypothèses sont reprises (eq.4.20). La fraction libérée est directement proportionnelle à la racine carrée du temps, [28].

Pour une sphère, les équations de Cobby *et al.* Prévoient une représentation linéaire selon l'équation:

$$(1-f(t))^{1/3} = -K \sqrt{t} \quad (4.25a)$$

De plus, une matrice sphérique libère 50% de principe actif pour un rapport:

$$\frac{t_{1/2}}{t_{100}} = 0.2063 \quad (4.25b)$$

4.13. Modèles empiriques

L'allure exponentielle des cinétiques de libération à partir des matrices a conduit certaines équipes de recherche à linéariser les résultats expérimentaux selon une équation décrivant le logarithme du pourcentage non libéré en fonction du temps:

$$\ln(M) = -K t + a \quad (4.26)$$

Aucune allusion aux mécanismes qui président à la libération du principe actif n'est faite, les valeurs proches de limiter des coefficients de corrélation obtenues à partir des régressions linéaires selon l'équation sont données comme seul argument pour justifier l'utilisation de ce modèle, l'ordonnée à l'origine selon l'équation est de $\ln(t_{100}) = 4.6$. Aussi des différences sont obtenues entre cette valeur et celles calculées à partir des régressions effectuées sur les valeurs expérimentales. Ces différences sont attribuées à l'existence d'un temps de latence t_i , l'équation est modifiée:

$$\ln\left(\frac{M}{M_0}\right) = -K(t - t_i) \quad (4.27)$$

Ce qui permet aux auteurs de donner les valeurs de a et de t_i :

$$a = K t_i + \ln(M_0) \Rightarrow t_i = \frac{a - \ln(M_0)}{K} \quad (4.28)$$

Les valeurs calculées t_i sont positives pour certaines formulations et sont attribuées au temps de pénétration du liquide dans les matrices. Pour les valeurs négatives de t_i ; les

auteurs mentionnent qu'elles correspondent à une dissolution immédiate du principe actif situé à la surface du solide, ce qui donne une cinétique plus rapide, [32]. A partir des paramètres calculés les auteurs procèdent à d'autres régressions linéaires selon des modèles classiques afin d'optimiser les formulations en fonctions des critères, [34].

4.14. Conclusion

La libération d'un principe actif (*PA*) à partir des formes solides pour la voie orale, a été décrite par nombreuses théories. La recherche d'un modèle de dissolution est intéressante pour élucider la libération d'un principe actif. Cette dernière est d'autant plus aidée par l'apparition de nombreux ouvrages et la disponibilité des logiciels de calculs.

La linéarisation d'une courbe cumulative de pourcentage de principes actif dissous n'est pas difficile. On peut proposer une transformation logarithmique, exponentielle ou autre pour aligner les points sur une droite. Si cette dernière ne suffit pas, on peut effectuer une deuxième transformation sur les résultats de la première. On est en droit de se demander si les paramètres d'une telle droite ont une réelle signification physique du phénomène étudié. Aussi, vouloir attribuer une constante de vitesse et un ordre de réaction à un solide qui se dissout sans subir de réaction chimique proprement dite et dont la vitesse de dissolution évolue en fonction du temps nous éloigne des théories de la cinétique hétérogène.

CHAPITRE 5. EXPERIMENTATION ET MODELISATION

5.1. Introduction

Ce chapitre est consacré d'une part à établir les cinétiques de libération du principe actif de la *pénicilline V* en utilisant un plan d'expérience simple ou un seul paramètre est varié d'un essai à l'autre et d'autre part de développer des modèles physiques assez simple à utiliser et qui valident les résultats expérimentaux.

Avant d'exposer cette étude, présentons d'abord la formule qualitative de notre produit (*tableau 5.1*)

Tableau 5.1 : Formule qualitative du produit utilisé.

<i>Constituants</i>	<i>Rôle</i>
Pénicilline acide	PA
Lactose	Diluant
Amidon de maïs	Diluant
AVICEL PH 102	Diluant
Polyvinylpyrrolidone (PVP XL 10)	Agent liant
Lauryl sulfate de sodium	Lubrifiant et désintégrant
Acide tartrique	Agent tampon et conservateur

Quand un médicament est administré sous forme orale sèche, la vitesse d'absorption est souvent contrôlée par son aptitude à se mettre en solution dans le milieu du site d'administration, [35].

Les principales étapes du processus complet sont rappelées schématiquement dans *figure (5.1)*.

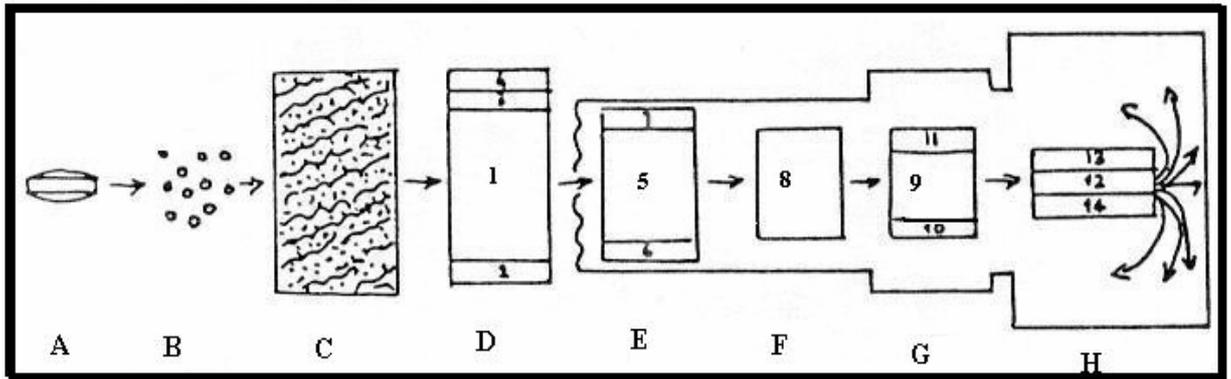


Figure 5.1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament depuis son administration per os jusqu'à son arrivée dans la grande circulation sanguine, [36].

- A. Médicament dans sa forme galénique administré per os.
- B. Désintégration de la forme galénique.
- C. Dissolution du médicament dans le tractus digestif.
- D. Médicament en solution dans les liquides gastro-intestinaux
 - 1. Médicament résorbé
 - 2. Médicament non résorbé
 - 3. Médicament dégradé chimiquement dans le tube digestif.
 - 4. Médicament métabolisé par les enzymes du tube digestif ou la flore intestinale.
- E. Médicament dans la muqueuse gastro-intestinale
 - 5. Médicament dans la muqueuse digestive qui est transféré dans la circulation portale
 - 6. Médicament fixé dans l'intestin
- F. Médicament dans la circulation veineuse splanchnique et portale.
 - 7. Médicament métabolisé par la muqueuse du tube digestif.
 - 8. Médicament dans la circulation portale.
- G. Médicament dans le foie
 - 9. Médicament qui, du foie, passera dans la circulation systématique.
 - 10. Médicament fixé dans le foie.
 - 11. Médicament métabolisé par le foie.
- H. Médicament dans la circulation systémique.
 - 12
 - 13
 - 14

12. Quantité de médicament qui atteint la circulation systématique après un premier passage par le cœur droit, les poumons puis le cœur gauche.

13. Médicament fixé par les poumons.

14. Médicament fixé par le cœur.

Une relation générale décrivant le processus de dissolution est donnée par l'équation de *Noyes-Whitney*: $dC/dt = K_D S (C_S - C)$ où dC/dt est la vitesse de dissolution, K_D la constante de dissolution, s la surface du solide en dissolution, C_S la solubilité du médicament dans le solvant et C la concentration du médicament dans le solvant au temps t . le terme $(C_S - C)$ représente en fait le gradient de concentration du médicament entre la couche de diffusion et le volume de la solution, [37].

Cette équation simplifiée permet de considérer l'effet de certains facteurs sur la vitesse de dissolution. La solubilité (C_S) de nombreux médicaments augmente de façon proportionnelle avec la température ; la constante de dissolution est inversement corrélée à la viscosité et directement proportionnelle au degré d'agitation du milieu. Ainsi, la dissolution est-elle optimale dans un milieu de température élevée, de viscosité faible et dans un degré d'agitation important transit intestinal rapide.

Les facteurs intrinsèques au médicament et affectant la vitesse de dissolution tiennent à la surface des particules en solution ; une augmentation de cette surface est obtenue par réduction de la taille des particules. A ce sujet, la biodisponibilité orale (le terme de disponibilité physiologique a été utilisé pour la première fois par Oser (1945) en étudiant la résorption de diverses vitamines du groupe B. Depuis ce terme est devenue biodisponibilité pour traduire l'absorption relative de médicaments issus de spécialités fabriqués par divers laboratoires pharmaceutiques) de la digoxine est multipliée par vingt après micronisation de la préparation initiale, [38].

La vitesse de dissolution est d'autre part fortement dépendante de l'acidité du milieu dans lequel le médicament est mis en solution. La plupart des substances employées en thérapeutique sont des électrolytes faibles et la dissolution est fonction de leur degré d'ionisation dans le milieu du site d'absorption.

Le tableau (5.2) représente les vitesses de dissolution de quelques électrolytes faibles en fonction du pH local d'après *Nelson* [39]. Les vitesses de dissolution sont exprimées en $mg/100mn/cm^2$:

Tableau 5.2 : Vitesses de dissolution de quelques électrolytes faibles en fonction du pH

Substance	Pka	pH = 1.5	pH = 6.8	pH = 9.0
Acide benzoïque	4.2	2.1	14.0	28.0
Phénobarbital	7.4	0.24	1.2	22.0
Acide salicylique	3.0	3.0	27.0	53.0
Sulfathiazole	7.3	0.1	0.5	8.5

On a effectué cette étude en se basant sur l'équation de *Noyes-Withney* dans le but de montrer l'influence de quelques paramètres sur la cinétique de libération du principe actif de la pénicilline V.

5.2. Méthodes d'analyse

Les cinétiques de libération de la *pénicilline V* sont établies à partir d'un dosage spectrophotométrique.

5.2. 1.Appareillage

a. Cinétique de dissolution

Les cinétiques de libération de la *pénicilline V* ont été effectuées sur un appareil *ERWEKA (DT-D)*. L'appareillage est constitué par un récipient et par un agitateur (fig. 5.2), [40]. Le récipient, en verre borosilicaté, a la forme d'un cylindre à fond hémisphérique d'une hauteur totale de *160 mm* au moins et d'un diamètre inférieur de *100 à 105 mm*. Il est muni d'un couvercle comportant une ouverture centrale permettant le passage de la tige de l'agitateur et de plusieurs autres ouvertures pour permettre l'introduction d'un thermomètre et celle des dispositifs à prélèvement d'échantillon du milieu. L'agitateur, en matériau (verre, métal ou matière plastique) ne réagissant pas avec le milieu de dissolution, est constitué par une tige cylindrique verticale de *9.5 mm à 10.5 mm* de diamètre, la partie inférieure où est solidement fixée une palette d'une épaisseur de *3 mm à 5 mm* et dont la forme correspond à celle d'une portion d'un disque de *83 mm* de

diamètre délimité par deux plans parallèles de 77 mm et de 42 mm respectivement. L'agitateur est placé de façon que son axe ne s'écarte pas de plus de 2 mm de celui du

réipient et que la partie inférieure de la palette soit à une distance de 23 mm à 27 mm du fond du réipient. La partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur, muni d'un régulateur, permettant d'utiliser des vitesses de 25 à 200 tours/min avec une tolérance de 2 tours/min ; la rotation de l'agitateur ne doit pas provoquer de vibrations perceptibles de l'appareil.

L'appareil est plongé dans un bain marie dont la température est maintenue à $[37 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}]$ par un dispositif adéquat.

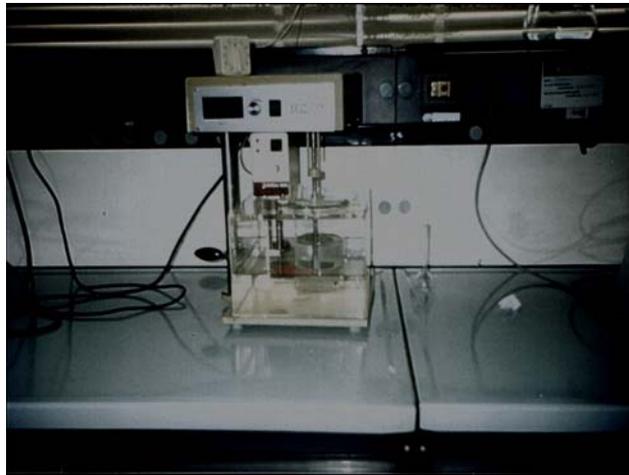


Figure 5.2 : Dissolveur ERWEKA utilisé pour la mesure de la libération du PA.

b. Dosage de la pénicilline V

Le dosage de la *pénicilline V* par *spectrométrie UV-visible* a été effectué sur un *spectromètre HELIOS 2γ*. (Fig. 5.3).



Figure5.3 : Spectrophotomètre utilisé pour la mesure de la densité optique du PA.

c. pH

Les *pH* ont été mesurés à l'aide d'un *pH-mètre Metrohm 632* (Fig.5.4).

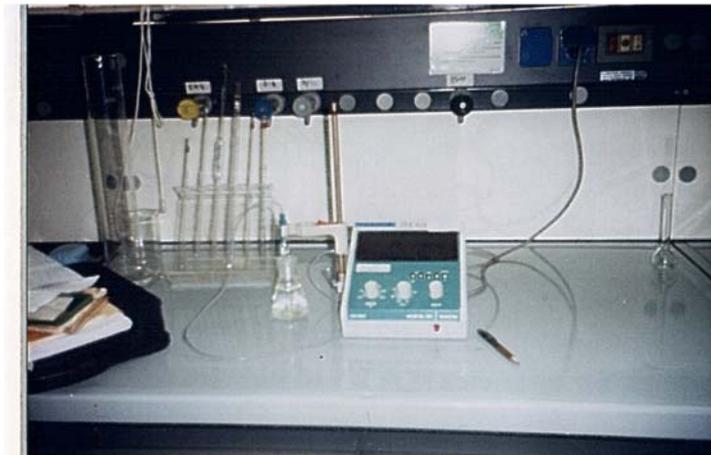


Figure5.4 : pH-mètre utilisé pour la mesure du pH du milieu de dissolution du PA.

d. Viscosité

La viscosité a été mesurée à l'aide d'un viscosimètre *Brook Field RVTDV-II* (Fig 5.5).



Figure 5.5 : viscosimètre utilisé pour la mesure de la viscosité du milieu de dissolution.

5.2.2. Méthodes

Les différents tests de dissolution de la *pénicilline V* ont été analysés suivant la monographie de la Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition.

Les matrices utilisées lors de cette étude nous ont été fournies par le *Laboratoire Développement Galénique de Médéa*. La composition massique est la suivante:

• <i>Pénicilline potassique</i>	67.00%
• <i>Lactose</i>	13.43%
• <i>AVICEL pH102</i>	8.88%
• <i>PVP</i>	2.22%
• <i>Amidon de maïs</i>	2.77%
• <i>Laurylsulfate de sodium</i>	4.44 %
• <i>Acide tartrique</i>	1.26%

On note ici que:

- L'appareil utilisé est un appareil à palette tournante (*Pharmacopée Européenne 3^{ème} édition*).
- Les milieux de dissolution utilisés :

Milieu gastrique (artificiel PH=1.5 et 2.5)

NaCl	2g
HCl	pH =1.5
Eau distillée	QSP 1L

Milieus intestinaux

pH = 4.5

KH ₂ PO ₄	8.7g
NaOH	pH = 4.5
Eau distillée	QSP 1L

pH = 5.5

KH ₂ PO ₄	6.8g
NaOH	pH = 5.5
Eau distillée	QSP1L

pH = 6.5

KH ₂ PO ₄	6.8g
NaOH	pH = 6.5
Eau distillée	QSP 1L

pH = 7.5

KH ₂ PO ₄	6.8g
NaOH	pH = 7.5
Eau distillée	QSP 1L

- La température du bain-marie est fixée à + 37°C pour tout les essais sauf pour l'essai de l'influence de la température ou on varie la température du milieu de dissolution d'un essai à l'autre.

5.3. Test de dissolution

Le calcul du % libéré du principe actif de la *pénicilline V* est donné par l'équation:

$$\% \text{ du (PA) libéré} = \frac{E_{ech.}^{1\%} \cdot PM \cdot P}{E_{std.}^{1\%} \cdot T'} \cdot 100 \quad (5.1)$$

Avec:

$$E_{ech.}^{1\%} = \frac{(DO)_{ech} \cdot 10}{C_{ech.}} \quad (5.2)$$

$$C_{ech.} = \frac{PM \cdot 1000 \cdot 5}{V_T \cdot 20} \quad (5.3)$$

$$E_{std}^{1\%} = \frac{(DO)_{std.} \cdot 10}{C_{std.}} \quad (5.4)$$

$$C_{std.} = \frac{(PE) \cdot 1000}{50} \quad (5.5)$$

Où :

C_{std} : concentration du standard, (mg/l).
 C_{ech} : concentration de l'échantillon, (mg/l).

DO_{std} : densité optique du standard
 DO_{ech} : densité optique du standard
 PM : poids du comprimé, 878 (mg)
 PE : prise d'essai du standard, (mg)

$E_{ech.}^{1\%}$: extinction de l'échantillon
 $E_{std.}^{1\%}$: extinction du standard
 P : puissance, 1524.06 UI/mg
 T' : titre, UI/comprimé
 V_T : volume totale de la solution

La formule établie pour le calcul du pourcentage libéré du principe actif de la pénicilline V nécessite au préalable la teneur en pénicilline V (le titre iodométrique, ce dernier est constant pour tout les expériences effectuées) et les densités optiques du standard et de l'échantillon pour cela a effectué un dosage iodométrique pour la détermination du titre iodométrique et un dosage spectrophotométrique ($\lambda = 276nm$) pour obtenir les densités optiques du standard et de l'échantillon.

Détermination du titre iodométrique

L'iodométrie est l'une des méthodes oxydimétriques les plus souples, elle repose d'une part sur l'effet oxydant de l'iode, d'autre part sur l'effet réducteur de l'ion iodure.

La phénoxy méthylpénicilline est inerte vis-à-vis de l'iode dans une solution aqueuse neutre. Mais après l'hydrolyse basique (ou pénicillinase) l'acide pénicilloïque résultant consomme environs 9 eq/mole . L'iode ajouté en excès, réagit avec le thiosulfate de sodium

avec formation d'iodure de sodium et de tétrathionate de sodium selon la réaction suivante :



Une trace d'iode libre suffit à colorer l'amidon en bleu, coloration disparaît dès que tout l'iode ait réagi avec le thiosulfate de sodium, ce titrage en retour permet de doser indirectement la phénoxyméthylpénicilline.

Mode opératoire

Une prise d'essai d'environ *1800 mg* exactement pesée de l'échantillon est dissoute dans *100 ml* de méthanol, et on prélève *10ml* de cette solution dans une fiole de *100 ml* et on complète avec le même solvant, on procède de la même manière on fait dissoudre *120 mg* du standard dans *100 ml* du méthanol.

On prélève *4 ml* de chaque solution dans un erlenmeyer, on ajoute *2 gouttes* de phénolphthaléine et *4 ml* de *NaOH (1N)*. Après *15 minutes* de repos, on ajoute *4 ml* d'*HCl (1.2N)* et *20 ml* d'iode (*0.01 N*) la solution obtenue est titré après 15 minutes avec le thiosulfate de sodium (*0.01N*) jusqu'à éclaircissement de la couleur, puis on ajoute quelques gouttes d'amidon et on continue le titrage par petites portions toute en agitant fortement. Le point final est atteint à la disparition de la couleur bleue du composé amidon-iodure. On note (*V₁*) volume dépensé de *Na₂S₂O₃*. On procède de la même façon pour l'échantillon à blanc (sans ajout de *NaOH*) et on note le volume (*V₂*) dépensé de *Na₂S₂O₃*. Le titre est donné par la formule :

$$T' = \frac{\Delta V_{ECH} \cdot PE_{STD} \cdot PM}{\Delta V_{STD} \cdot PE_{ECH}} \cdot P_{STD} \cdot 10 \quad (5.6)$$

où : $DV_{ech} = (V_2 - V_1)$ différence de *Na₂S₂O₃* consommé par l'échantillon (ml).

$DV_{std} = (V_2 - V_1)$ différence de *Na₂S₂O₃* consommé par le standard (ml).

PE_{ech} : prise d'essai de l'échantillon (mg).

PE_{std} : prise d'essai du standard (mg).

PM : poids moyen des comprimés

P : potentiel du standard (UI/mg).

$$\text{Application : } T' = \frac{11.9.120.878.1524.06.10}{10.3.1800} = 1030659.13 \text{ UI/CP}$$

Dosage spectrophotométrique

Principe

Évaluation de la cinétique de libération du *PA* de la *Pénicilline V* par la méthode *spectrophotométrique UV*.

Mode opératoire

Le test de dissolution se fait sur un comprimé prélevé sur un même lot de fabrication, le comprimé est plongé dans un bûcher d'un appareil appelé dissoluteur qui ressemble à un bain marie, dans un bûcher prolonge un agitateur mécanique pour faciliter la diffusion du *PA* dans le milieu utilisé; après la dissolution du comprimé on fait un prélèvement de *20 ml* chaque *10 minutes* pendant *90 minutes* puis on filtre, ensuite on prélève *5 ml* du filtrat dans une fiole de *20 ml* et on complète avec l'eau distillée et on détermine la densité optique de filtrat en utilisant un blanc qui est le milieu de dissolution à partir d'un spectromètre *UV*, et en parallèle on dissout *10 mg* du pénicilline *V* standard dans *50 ml* d'eau distillée et on détermine sa densité optique de la même manière. On varie les conditions opératoires telles que la vitesse d'agitation, le *pH*, la température et la viscosité. Ce test permet d'estimer le pourcentage de *PA* libéré à un temps déterminé ainsi que d'apprécier la cinétique de libération du principe actif.

Etablissement des cinétiques de libération du PA de la pénicilline V

Les différentes étapes nécessaires à l'établissement des cinétiques de libération du *PA* de la *pénicilline V* sont illustrées dans la *figure (5.6)*.

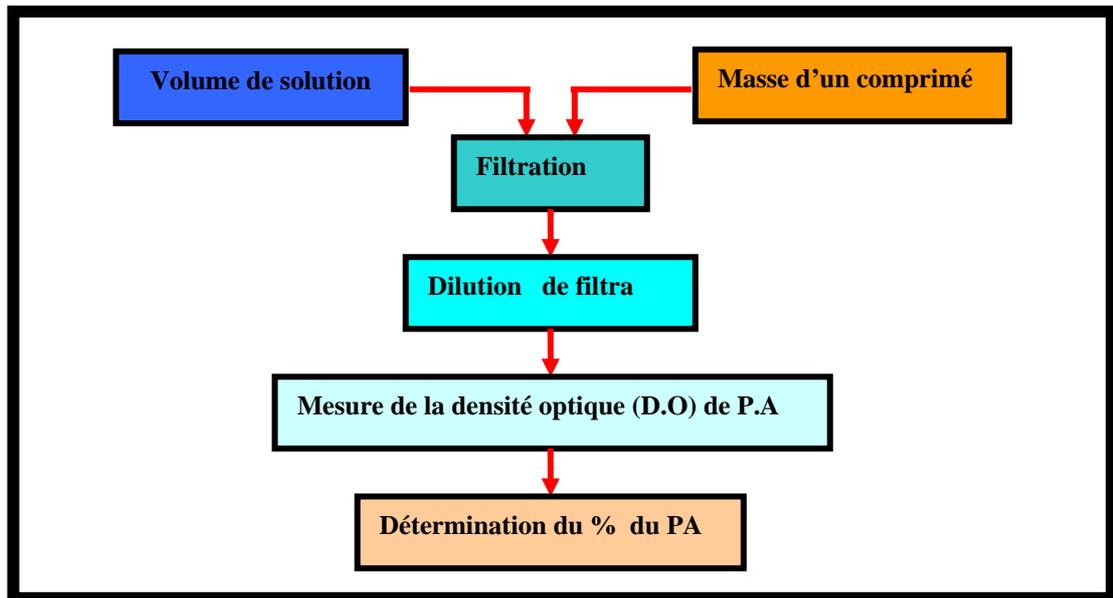


Figure 5.6 : Organigramme du mode opératoire de la libération du PA.

5.4. Résultats et discussion

5.4.1. Incidence de l'agitation

5.4.1.1. Introduction

L'incidence de l'agitation lors d'un essai de libération peut être significative pour les matrices renfermant une fraction massique assez élevée en principe actif soluble. La surface externe du solide présente alors des particules de principe actif qui sont directement en contact avec le fluide en mouvement.

Dans ces conditions, la première étape du processus est contrôlée par un mécanisme de transfert externe. Ce dernier peut être accéléré par des vitesses d'agitation croissantes. La dissolution est d'autant plus rapide que le produit est plus soluble dans l'eau. La libération est ensuite contrôlée simultanément par un mécanisme de diffusion à travers la structure poreuse du solide et de transfert externe du produit libéré au niveau de la surface de la matrice vers le liquide en mouvement.

5.4.1.2. Protocole expérimental

Le plan d'expérience est simple: nous avons réalisé une dissolution d'un comprimé dont son poids moyen égale à 878 mg en utilisant le dissolutest Erweka. Nous avons introduit le comprimé de la pénicilline V dans un récipient rempli d'eau (900ml), la température du récipient est maintenue à 37°C à l'aide d'un thermostat. Seule la vitesse de rotation de la palette du dissolutest est modifiée d'un essai à l'autre à l'aide d'un régulateur de vitesse .lors de la dissolution nous avons fait un prélèvement de 20 ml chaque 10 mn durant 90 minute ensuite on a filtré le volume prélevé puis on a fait une dilution de 5 dans 20 ml (avec l'eau distillée), à l'aide d'un sepctrophotomètre UV visible on a pu déterminer la densité optique (absorbance) du principe actif de la pénicilline V contenu dans la solution précédente en utilisant une longueur d'onde égale à 276 nm. Pour le standard on fait dissoudre 10 mg dans 50ml d'eau distillée et on a déterminé sa densité optique en utilisant la même longueur d'onde.

Chaque essai est répété 3 fois pour les expériences menées à 25, 50, 75, 100, 125, 150 et 175 tours /minute, la valeur de mesure retenue est la moyenne arithmétique des 3 essais.

Le tableau (5.3) récapitule les données expérimentales de la cinétique de libération du PA pour les différentes vitesses d'agitation.

Tableau 5.3 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes vitesses d'agitation.

$t(mn)$	Pourcentage du principe actif (% PA)							
	$\omega(tr/mn) = 0$	$\omega(tr/mn) = 25$	$\omega(tr/mn) = 50$	$\omega(tr/mn) = 75$	$\omega(tr/mn) = 100$	$\omega(tr/mn) = 125$	$\omega(tr/mn) = 150$	$\omega(tr/mn) = 175$
0	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00
10	4.94	10.81	45.14	53.86	56.32	69.17	71.46	76.02
20	6.86	14.91	52.53	62.17	69.05	78.53	75.44	77.18
30	7.58	17.74	57.90	65.23	78.91	82.24	80.22	85.81
40	7.98	19.00	64.06	68.75	78.98	82.70	82.79	86.17
50	8.17	19.82	64.80	69.77	79.32	82.87	85.44	87.55
60	8.33	20.23	65.58	70.28	79.48	83.37	86.49	88.20
70	8.55	20.77	66.38	70.82	83.56	83.78	87.77	88.32
80	8.89	21.69	69.06	70.68	85.77	85.44	90.14	90.81
90	9.00	23.24	73.33	71.34	86.02	87.87	91.66	92.62

La *figure (5.7)* représente les cinétiques de libération de la *pénicilline V* pour l'ensemble des vitesses de rotation envisagées on a obtenu une famille de courbe présentant toutes un temps de latence d'environ *10 min*, ce temps de latence est fonction des caractéristiques physico-chimiques du comprimés (porosité initial, aptitude au mouillage, solubilité des constituants ...etc.).

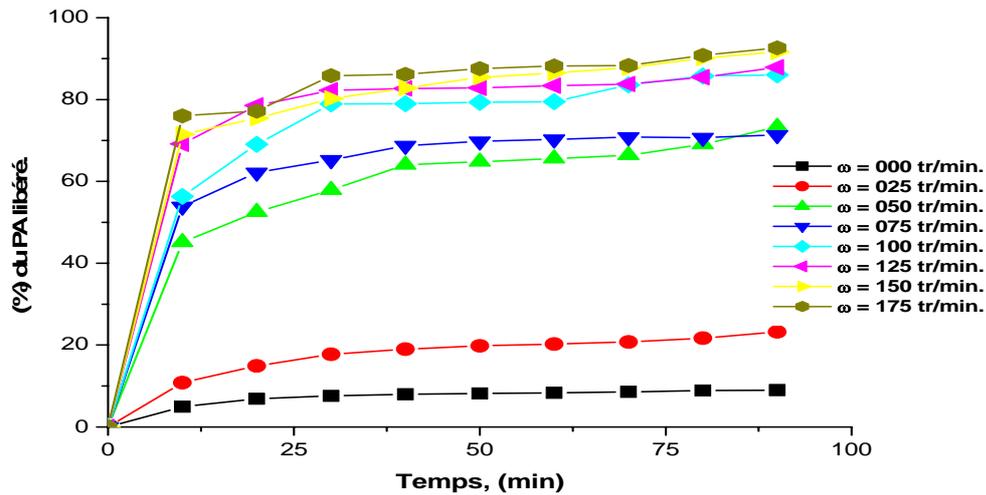


Figure 5.7 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes vitesses d'agitation.

Interprétation physique du phénomène

Les courbes de la figure (5.7) décrivent un phénomène global qui est le passage de l'état solide à l'état dissous de la Pénicilline V renfermé dans le comprimé.

La dissolution des particules des comprimés se fait selon deux étapes complémentaires, le passage de l'état solide à l'état dissous suivi d'une diffusion des produits et leurs transports dans la phase liquide. En partant de cette hypothèse, et d'après nos observations lors des essais de dissolution, après un temps de latence qui aboutit à la désagrégation plus ou moins totale du comprimé ; les particules ou agglomérats de particule subit l'action dissolvante du fluide.

Cette figure montre l'évolution du pourcentage dissous en fonction du temps pour le PA pour les huit vitesses d'agitation utilisées et on a constaté que pour des Vitesses d'agitation élevées on a obtenu des pourcentages élevés et inversement donc la vitesse

d'agitation a un effet proportionnelle sur le pourcentage libéré de la pénicilline *V*. Autrement dit que le phénomène global croit pendant le temps de latence d'une façon exponentielle, puis s'atténue pour atteindre finalement un palier horizontal pour des temps assez prolongés. Ces résultats nous permettent de confirmer l'incidence de l'agitation sur l'évaluation des cinétiques de libération.

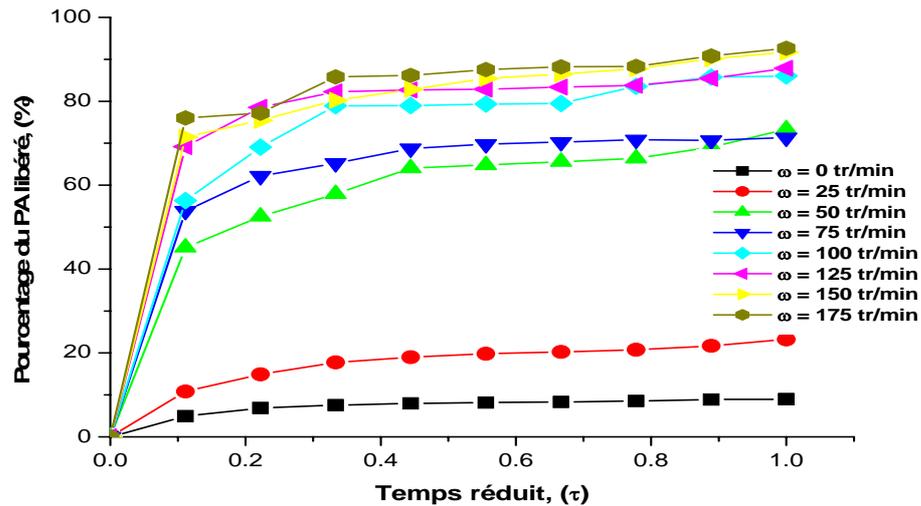


Figure 5.8 : Cinétique réduite expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes vitesses d'agitation.

La figure (5.8) représente les cinétiques réduites de libération de la pénicilline *V* pour l'ensemble des vitesses de rotation envisagées, on a constaté que pour des vitesses élevées le pourcentage libéré en fonction du temps réduit est maximale donc on conclut que la dissolution est directement proportionnelle au degré d'agitation du milieu.

5.4.1.3. Modélisation

Les modèles choisis supposent que la libération du principe actif est limitée par le transfert externe, ce transfert a lieu à partir de la surface géométrique des particules.

Les modèles physique de variation de pourcentage du *PA* en fonction du temps choisis sont récapitulés dans le tableau (5.4).

Tableau 5.4 : Valeurs des différents paramètres des modèles proposés en fonction de la vitesse d'agitation.

Modèle	ω tr/mn	0	25	50	75	100	125	150	175
Puissance:	a	3.32	6.09±	43.83	43.09	41.56	59.09	54.10	61.20
		±	0.612	±	±	±	±	±	±
		0.335		1.675	2.310	3.611	2.848	0.879	2.419

$\%PA = at^b$	b	0.23 ± 0.026	0.30 ± 0.025	0.20 ± 0.015	0.12 ± 0.014	0.17 ± 0.022	0.09 ± 0.012	0.12 ± 0.004	0.09 ± 0.010
	R²	0.93	0.96	0.97	0.92	0.90	0.88	0.99	0.92
Hyperbolique : $\%PA = \frac{P_1 t}{P_2 + t}$	P₁	9.82 ± 0.110	25.65± 0.533	75.39 ± 1.666	74.64 ± 0.321	90.76 ± 1.329	88.34 ± 0.690	91.95 ± 1.437	92.51 ± 1.341
	P₂	9.37 ± 0.534	14.12 ± 1.182	7.70 ± 0.976	3.905 ± 0.151	6.019 ± 0.590	2.692 ± 0.249	3.45 ± 0.530	2.26 ± 0.458
	R²	0.998	0.995	0.991	0.999	0.995	0.998	0.994	0.994
Rationnel: $\%PA = \frac{b + ct}{1 + at}$	a	0.10 ± 0.001	0.08 ± 0.001	0.13 ± 0.002	0.27 ± 0.001	0.18 ± 0.002	0.373 7 ± 0.002	0.32 ± 0.003	0.40 ± 0.003
	b	0.04 ± 0.117	-0.20 ± 0.441	0.07 ± 1.910	- 0.143 ± 0.522	-0.40 ± 1.753	-0.02 ± 1.119	-0.17 ± 2.257	-0.04 ± 2.197
	c	1.00 ± 0.00	1.95 ± 0.00	10.00 ± 0.00	20.00 ± 0.00	16.00 ± 0.00	33.00 ± 0.00	29.00 ± 0.00	37.00 ± 0.00
	R²	0.998	0.995	0.991	0.999	0.995	0.998	0.994	0.994
Exponentiel d'ordre 1: $\%PA = y_0 + A_1$	Y₀	9.00 ± 0.00	23.24 ± 0.00	73.33 ± 0.00	71.34 ± 0.00	86.02 ± 0.00	87.87 ± 0.00	91.66 ± 0.00	92.62 ± 0.00
	A₁	-8.77 ± 0.367	-22.06 ± 1.102	- 68.88 ± 5.270	- 70.80 ± 2.421	-84.58 ± 4.021	-87.41 ± 4.076	-90.03 ± 6.472	-91.75 ± 5.766
	T₁	15.233 ± 1.215	22.66 ± 1.976	17.11 ± 2.421	8.13 ± 0.679	11.33 ± 1.130	7.22 ± 0.883	8.76 ± 1.478	7.22 ± 1.190
	R²	0.983	0.973	0.940	0.989	0.978	0.979	0.949	0.961
Sigmoïdal: $\%PA = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-x_1(t-x_0)}}$	A₁	-98.11 ± 718.00	-964.90 ± 3.1.10 ⁴	-957.9 ± 1.7.10 ⁴	-578.6 ± 5.6.10 ³	-804.90 ± 7.3.10 ³	-248.8 ± 1.5.10 ³	-1976.4 ± 1.1.10 ⁵	-1421.00 ± 7.1.10 ⁴
	A₂	8.58 ± 0.169	21.60 ± 0.749	67.07 ± 2.19	69.55 ± 0.979	82.25 ± 1.54	83.81 ± 0.933	85.96 ± 2.04	87.73 ± 1.75
	x₀	-29.84 ± 98.400	-65.02 ± 569	-29.43 ± 208	-14.76 ± 73.6	-20.80 ± 91.0	-5.748 ± 34.3	-19.72 ± 366	-15.06 ± 290
	x₁	12.14 ± 4.180	17.01 ± 7.610	10.97 ± 7.120	6.91 ± 3.560	9.05 ± 4.150	5.22 ± 3.360	6.28 ± 6.960	5.40 ± 7.040
	R²	0.991	0.986	0.972	0.992	0.989	0.995	0.978	0.983

Les nouvelles valeurs des différents paramètres des modèles proposés en fonction de la vitesse d'agitation sont regroupées dans le tableau (5.5) ci-dessous:

Tableau 5.5 : Valeurs des différents paramètres des modèles adimensionnels proposés en fonction de la vitesse d'agitation.

Modèle	ω tr/mn	0	25	50	75	100	125	150	175
--------	-------------------	---	----	----	----	-----	-----	-----	-----

Puissance: $\%PA = a\tau^b$	a	9.21 ± 0.196	23.08± 0.685	75.04 ± 1.790	73.16 ± 2.463	87.58 ± 3.990	87.32 ± 3.013	91.04 ± 0.895	91.91 ± 2.534
	b	0.23 ± 0.026	0.30 ± 0.025	0.20 ± 0.015	0.12 ± 0.014	0.17 ± 0.022	0.09 ± 0.012	0.12 ± 0.004	0.09 ± 0.010
	R²	0.931	0.961	0.969	0.919	0.901	0.880	0.991	0.921
Hyperbolique: $\%PA = \frac{P_1\tau}{P_2 + \tau}$	P₁	9.82 ± 0.110	25.65± 0.533	75.39 ± 1.666	74.64 ± 0.321	90.76 ± 1.329	88.34 ± 0.690	91.95 ± 1.437	92.51 ± 1.341
	P₂	0.10 ± 0.006	0.16 ± 0.013	0.09 ± 0.011	0.04 ± 0.002	0.07 ± 0.007	0.03 ± 0.003	0.04 ± 0.006	0.003 ± 0.005
	R²	0.998	0.995	0.991	0.999	0.996	0.998	0.994	0.994
Rationnel: $\%PA = \frac{b+c\tau}{1+a\tau}$	a	9.09 ± 0.068	6.95 ± 0.090	11.98 ± 0.166	24.21 ± 0.073	15.98 ± 0.151	33.63 ± 0.170	28.58 ± 0.292	36.09 ± 0.339
	b	0.04 ± 0.117	-0.20 ± 0.441	0.07 ± 1.910	-0.14 ± 0.522	-0.40 ± 1.753	-0.02 ± 1.119	-0.17 ± 2.257	-0.04 ± 2.197
	c	90.0 ± 0.00	175.5 ± 0.00	900.00 ± 0.00	1800.0 ± 0.00	1440.0 ± 0.00	2970.0 ± 0.00	2610.0 ± 0.00	3330.0 ± 0.00
	R²	0.998	0.995	0.991	0.999	0.995	0.998	0.994	0.994
Hybride: $\%PA = \frac{P_1\tau^{P_2}}{1+P_3\tau^{P_2}}$	P₁	119.84 ± 34.275	116.95 ± 44.017	187.62 ± 128.680	1647.3 ± 440.550	1549.47 ± 926.160	3812.47 ± 2663.92 0	9.812 ± 171.820	122.27 ± 400.240
	P₂	1.11 ± 0.128	0.85 ± 0.162	0.42 ± 0.199	0.98 ± 0.111	1.06 ± 0.257	1.11 ± 0.293	0.01 ± 0.231	0.12 ± 0.341
	P₃	12.53 ± 3.971	4.23 ± 2.028	1.63 ± 1.835	22.01 ± 6.256	17.25 ± 11.133	43.54 ± 31.527	-0.89 ± 1.959	0.33 ± 4.374
	R²	0.998	0.996	0.996	0.999	0.996	0.978	0.999	0.997
Exponentiel d'ordre 1: $\%PA = y_0 + A_1 e^{-\frac{\tau}{t_1}}$	y₀	9.00 ± 0.00	23.24 ± 0.00	73.33 ± 0.00	71.34 ± 0.00	86.02 ± 0.00	87.87 ± 0.00	91.66 ± 0.00	92.62 ± 0.00
	A₁	-8.77 ± 0.367	-22.06 ± 1.102	-68.88 ± 5.270	-70.80 ± 2.421	-84.58 ± 4.021	-87.41 ± 4.076	-90.03 ± 6.472	-91.75 ± 5.766
	t₁	0.17 ± 0.013	0.25 ± 0.022	0.19 ± 0.027	0.09 ± 0.007	0.13 ± 0.012	0.08 ± 0.010	0.09 ± 0.016	0.08 ± 0.013
	R²	0.983	0.973	0.940	0.989	0.978	0.978	0.949	0.961
Sigmoïdal: $\%PA = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-\frac{\tau - x_0}{x_1}}} + A_2$	A₁	-98.11 ± 718	-964.90 ± 3.1.10 ⁴	-957.9 ± 1.7.10 ⁴	-578.6 ± 5.6.10 ³	-804.9 ± 7.3.10 ³	-248.8 ± 1.5.10 ³	-1976.4 ± 1.1.10 ⁵	-1421.0 ± 7.1.10 ⁴
	A₂	8.58 ± 0.169	21.60 ± 0.749	67.07 ± 2.190	69.55 ± 0.979	82.25 ± 1.540	83.81 ± 0.933	85.96 ± 2.040	87.73 ± 1.750
	x₀	-0.33 ± 1.090	-0.72 ± 6.322	-0.33 ± 2.311	-0.16 ± 1.262	-0.23 ± 1.011	-0.06 ± 0.381	-0.22 ± 4.066	-0.17 ± 3.222
	x₁	0.13 ± 0.046	0.19 ± 0.085	0.12 ± 0.079	0.07 ± 0.039	0.10 ± 0.046	0.58 ± 0.037	0.07 ± 0.077	0.06 ± 0.782
	R²	0.991	0.986	0.972	0.992	0.989	0.995	0.978	0.983

Après l'examen du *tableau (5.4) et du tableau (5.5)*, on constate que le modèle le plus adopté pour bien décrire la cinétique de libération du *PA* est le modèle de type hyperbolique, car il présente le minimum de nombre de paramètre avec un coefficient de corrélation (R^2) le plus élevé. Ce modèle sera retenu par la suite pour la simulation des résultats expérimentaux.

5.4.1.4. Validation du modèle hyperbolique

La comparaison entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées à partir du modèle hyperbolique retenu est indiquée par la *figure (5.9)*.

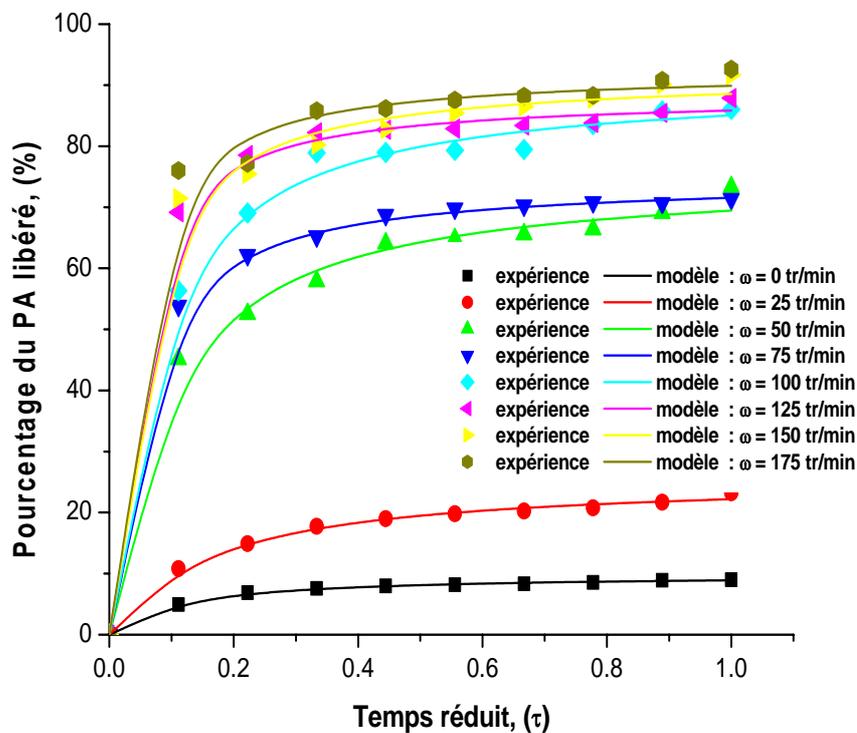


Figure 5.9 : Validation du modèle physique pour les différentes vitesses d'agitation.

D'après la *figure (5.9)* on constate qu'il y a un bon accord entre les résultats théoriques calculés à partir du modèle proposé et les résultats expérimentaux, comme il montre et confirme d'une part l'histogramme des erreurs relatives absolues (*ERA*) entre les valeurs calculées et mesurées donné par la *figure (5.10)* et d'autre part l'évolution de l'erreur relative absolue moyenne (*ERAM*) pour les différentes vitesse d'agitation (*figure 5.11*).

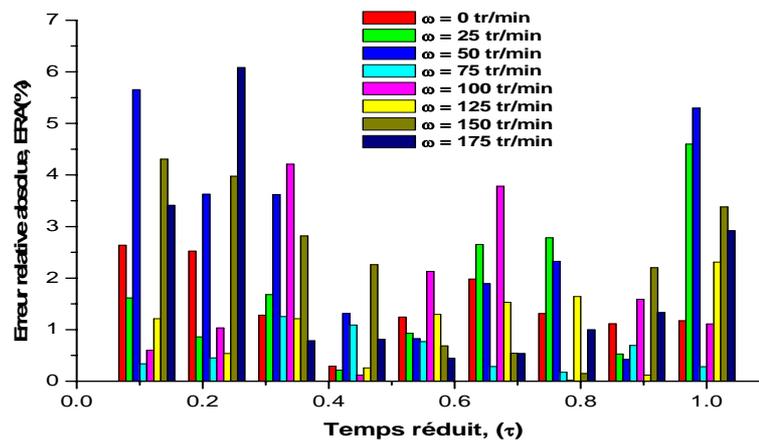


Figure 5.10 : Histogramme d'erreur relative absolue

$$ERA = \left(\frac{(\%PA)_{mesuré} - (\%PA)_{calculé}}{(\%PA)_{mesuré}} \right) \cdot 100$$

des cinétiques de libération réduites pour les différentes vitesses d'agitation.

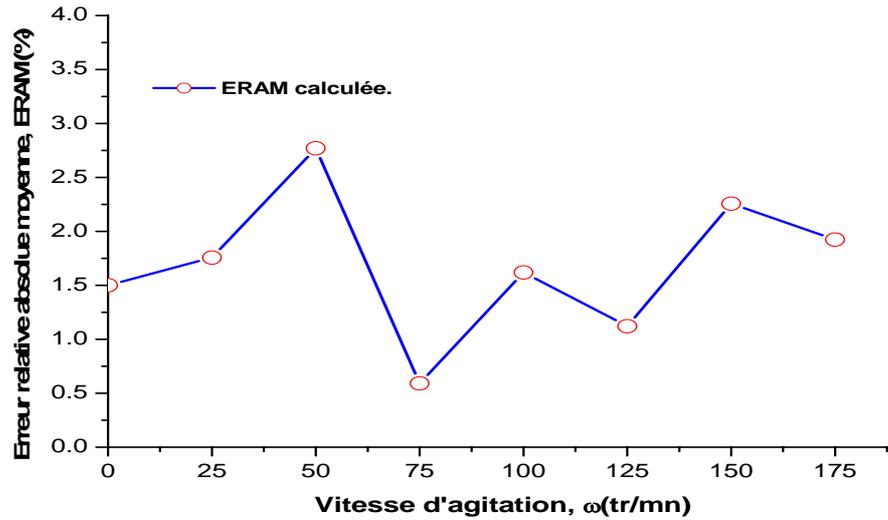


Figure 5.11 : Histogramme d'erreur relative absolue moyenne ERAM des cinétiques de libération réduites pour les différentes vitesses d'agitation.

$$ERAM = \frac{1}{10} \sum_{n=0}^{10} \left\{ \left(\frac{(\%PA)_{mesuré} - (\%PA)_{calculé}}{(\%PA)_{mesuré}} \right) \cdot 100 \right\}_n$$

Afin de pousser et approfondir la modélisation de libération du principe actif en fonction du temps réduit à différentes vitesses de rotation, on va étudier en fonction de la vitesse de rotation (*énergie dissipée*), la variation des deux paramètres P_1 , P_2 du modèle hyperbolique et le maximum du (%PA) prélevé expérimentalement. Une analyse préliminaire nous a permis de proposer trois modèles pour les deux paramètres P_1 et P_2 du modèle (*tableau 5.6*) et cinq modèles pour le maximum du (%PA) (*tableau 5.7*).

Tableau 5.6 : Modèles proposés pour l'estimation du paramètre P_1 et P_2 du modèle hyperbolique cas de l'effet de la vitesse d'agitation).

Modèle du paramètre P_1			Modèle du paramètre P_2		
$P_1 = a.e^{\frac{b}{\omega+c}}$	a	115.1962 ± 8.5289	$P_2 = a + b.\rho^\omega$	a	-0.5238 ± 5.2545
	b	-30.7713 ± 6.2344		b	0.6518 ± 5.2393
	c	1.00 ± 0.00		ρ	0.9988 ± 0.0104
	R^2	0.94493		R^2	0.7468
$P_1 = y_0 + A_1.e^{-\frac{\omega}{t_1}}$	y_0	98.1062 ± 9.1077	$P_2 = y_0 + A.e^{R_0.\omega}$	y_0	-0.5236 ± 5.2774
	A_1	-93.0412 ± 11.2307		A	0.6516 ± 5.2622
	t_1	51.1312 ± 16.661		R_0	-0.0017 ± 0.0105
	R^2	0.93779		R^2	0.7468
	A_1	6.9104 ± 9.16	$P_2 = A + B.\omega$	A	0.1262 ± 0.0172
	A_2	88.480 ± 3.29		B	-6.89.10 ⁻⁴ ± 8.53.10 ⁻⁴

$P_1 = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-x_1}} + A_2$	x_0	36.083 ± 5.01	R^2	0.86374
	x_1	9.998 ± 3.44		
	R^2	0.97344		

Tableau 5.7 : Modèles proposés pour l'estimation du maximum du (%PA) mesurée (Cas de l'effet de la vitesse d'agitation).

Modèle		
$(\%PA)_{\max} = \frac{P_1 \cdot \omega^{P_2}}{1 + P_3 \cdot \omega^{P_2}}$	P_1	0.00406 ± 0.01272
	P_2	2.81854 ± 0.8855
	P_3	0.00004 ± 0.00014
	R^2	0.9668
$(\%PA)_{\max} = y_0 + A_1 e^{-\frac{\omega}{t_1}}$	y_0	98.7355 ± 10.1415
	A_1	-94.3372 ± 11.575
	t_1	56.060 ± 18.8051
	R^2	0.9397
$(\%PA)_{\max} = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-x_1}} + A_2$	A_1	5.3934 ± 11.1
	A_2	87.021 ± 3.87
	x_0	36.751 ± 6.12
	x_1	10.558 ± 4.32
	R^2	0.9643
$(\%PA)_{\max} = \frac{P_1 \cdot \omega}{P_2 + \omega}$	P_1	129.5258 ± 20.5441
	P_2	59.0755 ± 25.4412
	R^2	0.9257
$(\%PA)_{\max} = a \cdot \omega^b$	a	129.5258 ± 20.5441
	b	59.0755 ± 25.4412
	R^2	0.9257

Nous constatons d'après l'analyse du *tableau (5.6)* que le modèle exponentiel est le mieux adopté pour le paramètre P_1 (*Figure 5.12*), le modèle linéaire est le mieux représentatif pour le paramètre P_2 (*figure 5.13*). D'après le *tableau 5.7*, le modèle hybride est le mieux adopté pour la représentation du maximum du (%PA) (*figure 5.14*), donc le modèle final proposé pour la cinétique de libération du PA s'écrit:

$$(\%PA) = \frac{a \cdot e^{\frac{b}{c+\omega}}}{(A+B\omega)+\tau} \cdot \tau = \frac{115.2 e^{-\frac{30.77}{1.00+\omega}}}{(0.126 - 6.89 \cdot 10^{-4} \omega) + \tau} \cdot \tau \quad (5.7)$$

avec $0 \leq \omega(tr / mn) \leq 175$ et $0 \leq \tau = \frac{t(mn)}{90} \leq 1$

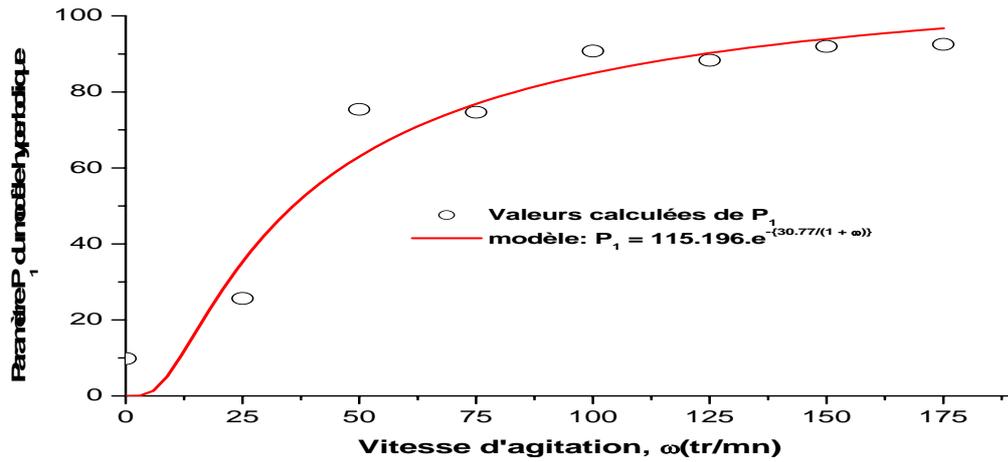


Figure 5.12 : Validation du modèle exponentiel pour le paramètre P_1 du modèle hybride (Cas de la vitesse d'agitation).

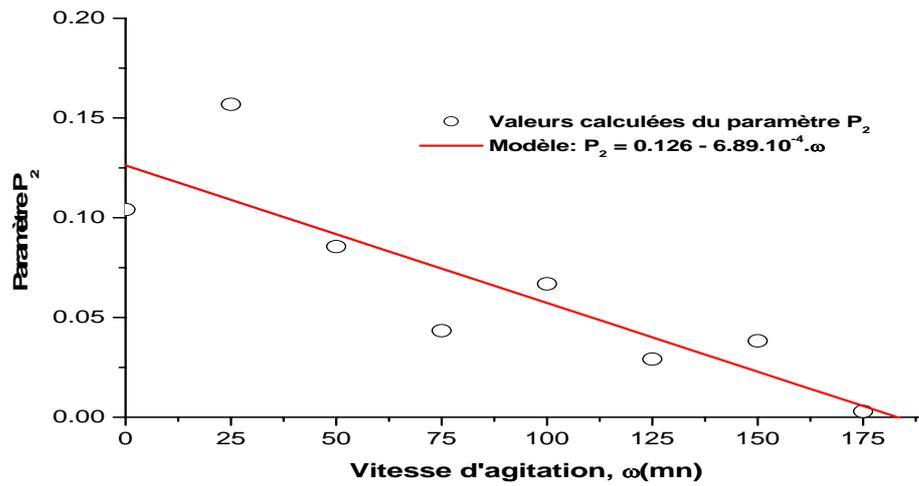


Figure 5.13 : Validation du modèle linéaire pour le paramètre P_2 du modèle hybride (Cas de la vitesse d'agitation).

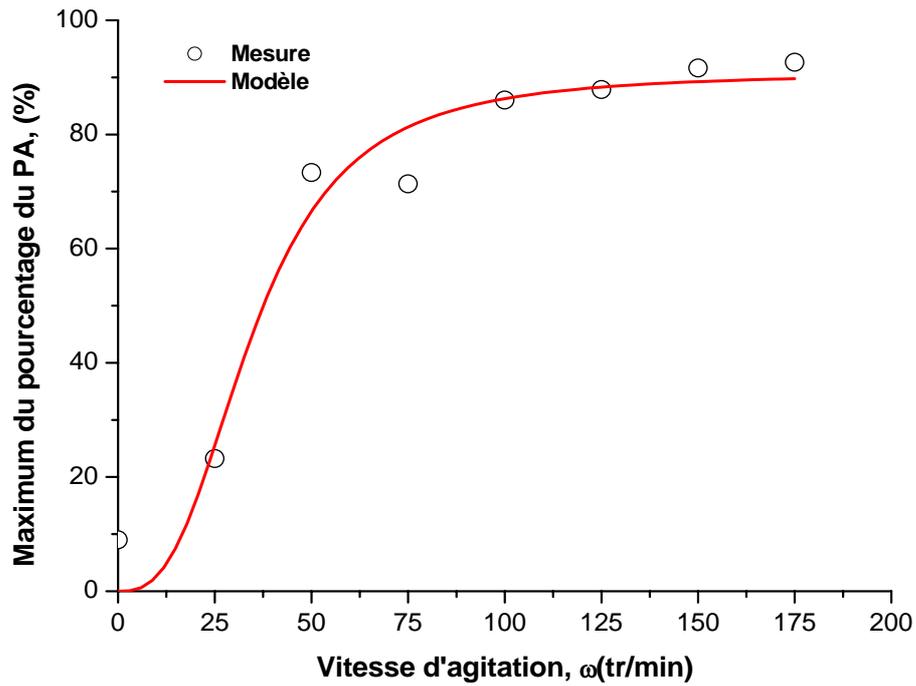


Figure 5.14 : Validation du modèle linéaire pour le maximum du (%PA)
(Cas de la vitesse d'agitation).

La représentation tridimensionnelle de l'équation (5.7) est illustrée par la *figure (5.15)*.

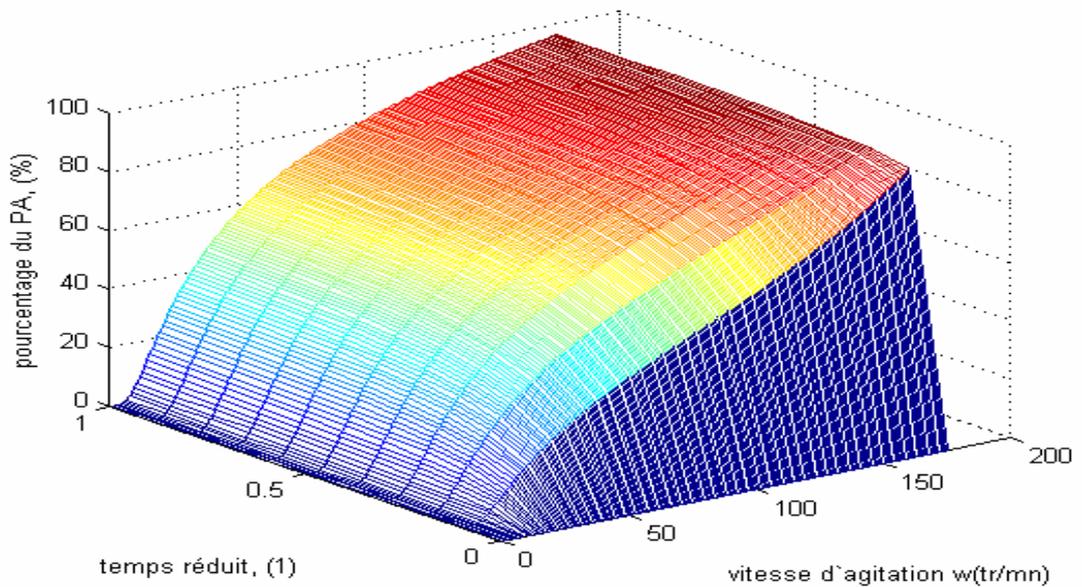


Figure 5.15 : Illustration tridimensionnelle du pourcentage du PA libéré en fonction du temps réduit et de la vitesse d'agitation.

Il nous apparut nécessaire de calculer le temps de quart ($1/4$) de libération, qui correspond au 25% de libération du *PA*. L'équation (5.7) donne:

$$\tau_{1/4} = \frac{25 \cdot P_2}{P_1 - 25} = \frac{25 \cdot (0,126 - 6,89 \cdot 10^{-4} \cdot \omega)}{115,2 \cdot e^{-\frac{30,77}{1+\omega}} - 25} \quad (5.8)$$

Ou encore:

$$t_{1/4} = \frac{2250 \cdot P_2}{P_1 - 25} = \frac{2250 \cdot (0,126 - 6,89 \cdot 10^{-4} \cdot \omega)}{115,2 \cdot e^{-\frac{30,77}{1+\omega}} - 25} \quad (5.9)$$

La figure (5.16) illustre la variation du temps de quart de libération en fonction de la vitesse d'agitation.

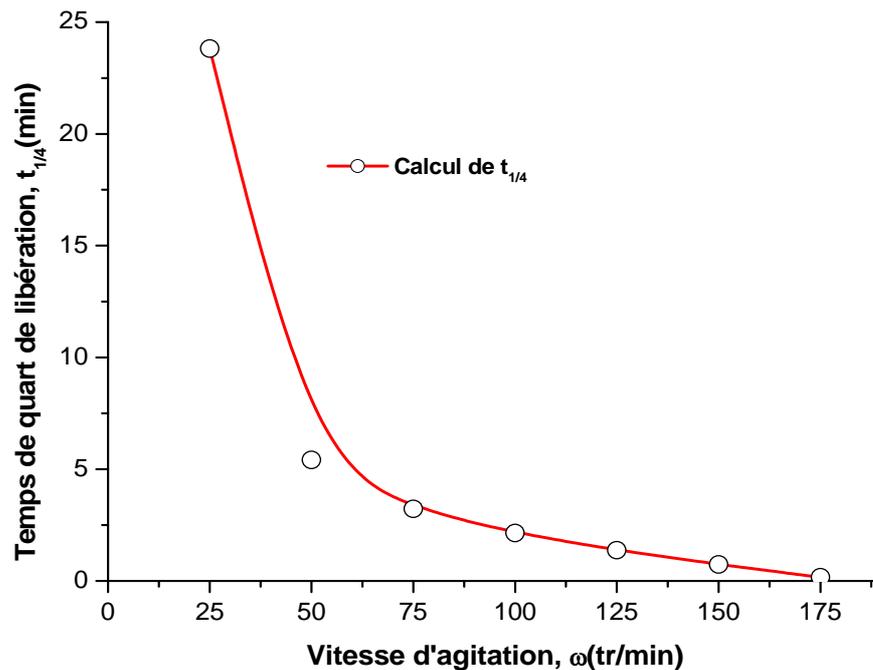


Figure 5.16 : Evolution du temps de quart de libération en fonction de la vitesse d'agitation.

D'après cette figure on constate que le temps du quart de dissolution est inversement corrélé à la vitesse d'agitation ce qui explique l'obtention des pourcentages élevés en un temps minimal pour des vitesses élevées, l'évolution du temps de quart de libération est un autre argument pour confirmer l'incidence de la vitesse d'agitation sur le pourcentage libéré de la pénicilline *V*.

5.4.2. Incidence du pH

5.4.2.1. Introduction

La solubilité d'un électrolyte faible varie en fonction de pH , d'où, les différences sont attendues dans le taux de la dissolution d'un acide faible ou d'une Base faible dans les différentes régions de l'étendue gastro-intestinal.

La solubilité totale C_s d'une drogue faiblement acide peut être exprimée comme:

$$C_s = [HA] + [A^-] \quad (5.10)$$

Où $[HA]$ est la solubilité intrinsèque d'acide et $[A^-]$ est la concentration de son anion. C'est plus commode de faire référence à la solubilité de l'acide non dissocié comme C_0 en outre

la concentration d'anion peut être exprimée en fonction de la constante d'acidité k_a et C_0 . Récrivant l'équation (5.10)

$$C_s = C_0 + \frac{K_a C_0}{[H^+]} \quad (5.11)$$

Dans une manière semblable la solubilité d'une base faible peut être exprimée comme:

$$C_s = C_0 + \frac{[H^+] C_0}{K_a} \quad (5.12)$$

Substituant (eq. 5.11) et (eq.5.12) dans la loi du *Whitney du Noyes* modifiée $\frac{dC}{dt} = \frac{D.S.C_s}{h}$

l'équation du taux de la dissolution suivante est obtenue :

Pour un **acide faible**:

$$\frac{dC}{dt} = K_D \left\{ C_0 + \frac{K_a C_0}{[H^+]} \right\} \quad (5.13)$$

Pour une **base faible**:

$$\frac{dC}{dt} = K_D C_0 \left\{ 1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right\} \quad \text{où} \quad K_D = \frac{DS}{h} \quad (5.14)$$

Les équations (5.13) et (5.14) indiquent que le taux de la dissolution des acides faibles 'augmente avec des pH croissant (diminution de la $[H^+]$).

Alors que le taux de la dissolution des bases faibles diminue avec des pH croissant. Donc le taux de la dissolution de bases faibles serait optimal dans les fluides gastriques alors que le taux de la dissolution d'acides faibles aurait tendance à être minimale dans l'environnement acide de l'estomac. L'augmentation de taux de la dissolution d'un acide faible comme la drogue progresse aux régions plus alcalines de l'étendue gastro-intestinale.

5.4.2.2. Protocole expérimental

Afin de pouvoir disposer des données relatives de l'effet de ce paramètre sur la cinétique du principe actif, différentes solutions sont préparées, ($pH = 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5$ et 7.5). Nous avons introduit un comprimé dans le récipient du dissolutest ERWEKA rempli du milieu de dissolution désiré dont le volume de la solution égale à 900 ml), la vitesse de l'agitation de la palette est fixée à 175 tours par minute, la température du récipient est maintenue à $37^{\circ}C$ à l'aide d'un thermostat. Seul le pH du milieu de dissolution est modifié d'un essai à l'autre. Lors de la dissolution nous avons fait un prélèvement de 20 ml chaque 10 mn durant 90 minute ensuite on a filtré le volume prélevé puis on a fait une dilution de 5 dans 20 ml (avec l'eau distillée), à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible on a pu déterminer la densité optique (absorbance) du principe actif de la pénicilline V contenu dans la solution précédente en utilisant une longueur d'onde égale à 276 nm. Pour le standard on fait dissoudre 10 mg dans 50 ml pour les différentes solutions préparées et on a déterminé sa densité optique en utilisant la même longueur d'onde.

Chaque expérience est répétée *3 fois*, la valeur de mesure retenue est la moyenne arithmétique des *3 essais*.

Le tableau (5.8) récapitule les données expérimentales de la cinétique de libération du *PA* pour différents pH .

Tableau 5.8 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différent pH.

$t(mn)$	Pourcentage du principe actif (% PA)						
	pH =1.5	pH =2.5	pH =3.5	pH =4.5	pH =5.5	pH =6.5	pH =7.5
0	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00
10	08.54	10.32	22.54	28.21	45.87	66.14	73.45
20	09.31	12.34	24.58	31.87	48.95	67.70	78.55
30	10.24	13.74	31.25	32.47	51.47	74.09	81.02
40	12.87	13.89	31.87	33.54	53.22	76.50	84.22
50	12.54	14.75	32.58	38.97	54.24	77.40	85.09
60	13.65	15.98	34.89	41.78	55.98	84.00	85.69
70	13.57	17.35	38.54	44.57	61.25	85.40	87.45
80	14.56	17.89	38.45	44.87	64.58	88.02	88.55
90	15.78	18.97	40.21	45.28	67.89	89.45	91.22

La courbe de la *figure (5.17)* est représentative à titre d'exemple de la cinétique réduite du pourcentage de libération du principe actif à différents pH .

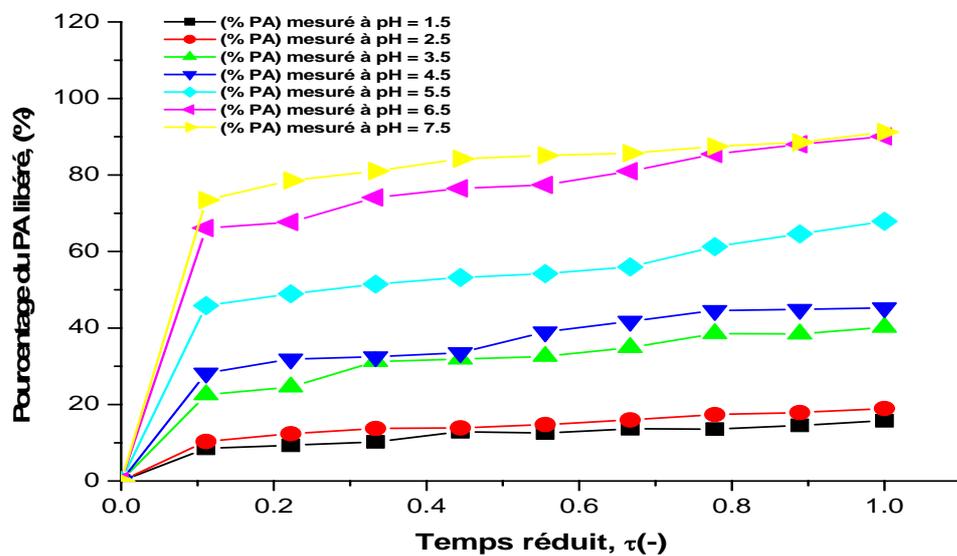


Figure 5.17 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différents pH.

Lors de l'étude de l'influence du pH sur la cinétique de libération nous avons constaté que l'augmentation de taux de la dissolution de la *pénicilline V* progresse aux régions plus alcalines. Le pourcentage du *PA* croît dans les premiers temps réduits d'une façon considérable, puis il s'amorce pour atteindre finalement un palier horizontal pour des temps

prolongés ; l'accroissement est d'autant plus important que le pH est élevé. Donc les résultats expérimentaux obtenus sont en bon accord avec ceux mentionnés par la littérature.

5.4.2 .3. Modélisation

On va suivre la même procédure et la méthodologie décrite dans le *paragraphe* (5.4.1.3)

Les modèles adimensionnels choisis pour la simulation des résultats du pourcentage du PA en fonction du pH sont présentés dans le *tableau* (5.9).

L'examen du *tableau* (5.9), montre que le modèle le plus représentatif pour bien décrire la cinétique de libération du PA est le modèle hyperbolique, car il présente le minimum de paramètre avec un coefficient de corrélation (R^2) le plus élevé. Ce modèle sera retenu par la suite pour la simulation des résultats expérimentaux.

Tableau 5.9 : Valeurs des différents paramètres des modèles adimensionnels proposés en fonction du pH .

Modèle	pH	1.5	25	3.5	4.5	5.5	6.5	7.5
Puissance: $\%PA = a.\tau^b$	a	15.22 ± 0.350	18.33± 0.312	39.94 ± 0.714	45.47 ± 1.079	63.92 ± 1.531	87.92 ± 1.233	89.96 ± 0.378
	b	0.29 ± 0.029	0.28 ± 0.021	0.27 ± 0.022	0.25 ± 0.027	0.15 ± 0.016	0.09 ± 0.004	0.12 ± 0.004
	R^2	0.945	0.966	0.963	0.924	0.870	0.936	0.985
Hyperbolique: $\%PA = \frac{P_1.\tau}{P_2 + \tau}$	P_1	16.81 ± 0.962	19.84± 1.010	43.52 ± 1.956	48.31 ± 2.687	65.06 ± 2.985	89.12 ± 2.815	90.53 ± 1.048
	P_2	0.15 ± 0.0398	0.13 ± 0.030	0.14 ± 0.026	0.11 ± 0.030	0.06 ± 0.020	0.05 ± 0.013	0.02938 ± 0.004
	R^2	0.965	0.968	0.976	0.957	0.958	0.977	0.996
Hybride: $\%PA = \frac{P_1.\tau^{P_2}}{1 + P_3.\tau^{P_2}}$	P_1	1.05 ± 73.352	1.33 ± 50.300	18.00 ± 35.442	2.84 ± 171.00	4.891 ± 1180.440	6.86 ± 1634.130	7.79 ± 2475.390
	P_2	0.03 ± 1.712	0.03 ± 0.919	0.14 ± 0.247	0.02 ± 1.118	0.02 ± 3.004	0.01 ± 3.150	0.01 ± 2.626
	P_3	-0.93 ± 5.062	-0.93 ± 2.87	-0.55 ± 0.892	-0.94 ± 3.983	-0.92 ± 19.362	-0.92 ± 19.547	-0.91 ± 28.911
	R^2	0.987	0.995	0.992	0.988	0.987	0.996	0.999

<i>Rationnel:</i> $\%PA = \frac{b + c \cdot \tau}{1 + a \cdot \tau}$	<i>a</i>	6.58 ± 0.226	7.60 ± 0.236	7.38 ± 0.202	8.68 ± 0.301	15.52 ± 0.456	19.20 ± 0.389	34.37 ± 0.258
	<i>b</i>	0.18 ± 0.755	0.16 ± 0.881	0.33 ± 1.672	0.63 ± 2.611	0.37 ± 3.888	0.27 ± 3.950	0.21 ± 1.706
	<i>c</i>	110.00 ± 0.000	150.00 ± 0.000	320.00 ± 0.000	420.00 ± 0.000	1010.00 ± 0.000	1710.00 ± 0.000	3110.00 ± 0.000
	<i>R</i> ²	0.965	0.968	0.976	0.957	0.958	0.977	0.996
<i>Exponentiel d'ordre 1:</i> $\%PA = y_0 + A_1 e^{-\frac{\tau}{t_1}}$	<i>y</i> ₀	15.78 ± 0.000	18.97 ± 0.000	40.21 ± 0.000	45.28 ± 0.000	67.89 ± 0.000	90.08 ± 0.000	91.22 ± 0.000
	<i>A</i> ₁	-14.25 ± 1.130	-17.00 ± 1.449	-37.03 ± 2.765	-41.15 ± 3.926	-59.33 ± 7.354	-84.72 ± 8.702	-90.35 ± 5.923
	<i>t</i> ₁	0.30 ± 0.041	0.29 ± 0.042	0.25 ± 0.033	0.23 ± 0.039	0.24 ± 0.052	0.15 ± 0.030	0.08 ± 0.014
	<i>R</i> ²	0.929	0.919	0.942	0.912	0.842	0.896	0.957
<i>Sigmoidal:</i> $\%PA = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-x_1}} + A_2$	<i>A</i> ₁	-197.98 ± 4.5.10 ³	-277.6 ± 7.5.10 ³	-555.3 ± 1.2.10 ⁴	-724.7 ± 2.4.10 ⁴	-462.1 ± 1.2.10 ⁴	-637.0 ± 1.5.10 ⁴	- 1108.70 ± 4.1.10 ⁴
	<i>A</i> ₂	14.395 ± 1.14	17.086 ± 1.18	37.406 ± 2.29	42.393 ± 2.99	58.465 ± 2.83	81.445 ± 3.06	85.771 ± 1.56
	<i>x</i> ₀	-0.5500 ± 5.12	-0.509 ± 5.30	-0.498 ± 4.26	-0.474 ± 5.85	-0.1773 ± 2.41	-0.1592 ± 2.04	-0.1533 ± 2.37
	<i>x</i> ₁	0.2045 ± 0.196	0.1790 ± 0.171	0.1809 ± 0.150	0.1634 ± 0.175	0.08513 ± 0.126	0.07695 ± 0.104	0.05981 ± 0.070
	<i>R</i> ²	0.940	0.936	0.951	0.919	0.920	0.948	0.986

5.4.2.4. Validation du modèle hyperbolique

La validation du modèle hyperbolique retenu avec les résultats expérimentaux pour les différents *pH* est illustrée sur la *figure (5.18)* et la *figure (5.19)*.

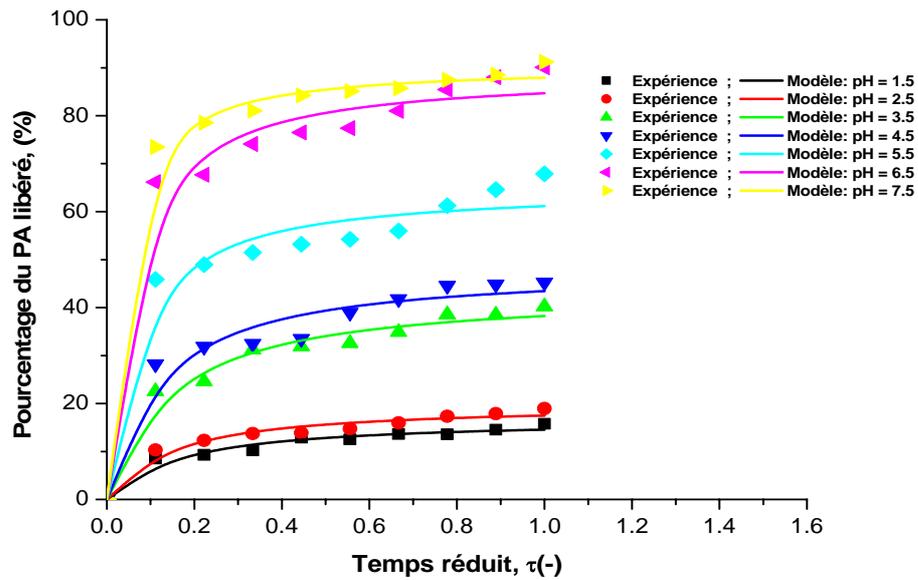


Figure 5.18 : Validation du modèle physique pour les différents pH.

D'après la *figure (5.18)*, on constate qu'il y a une bonne concordance entre le modèle proposé et les résultats expérimentaux, comme le confirme la *figure (5.19)*, et l'histogramme des erreurs quadratiques (*EQ*) entre les valeurs calculées et mesurées (*figure 5.20*). L'évolution de l'erreur quadratique moyenne (*EQM*) pour les différents *pH* est donnée par la *figure (5.21)*.

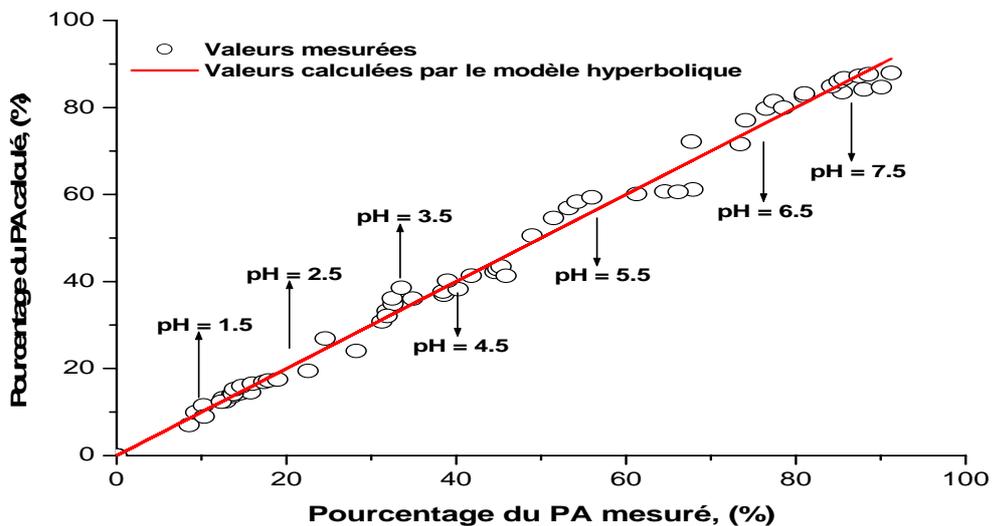


Figure 5.19 : Validation du modèle physique pour les différents pH.

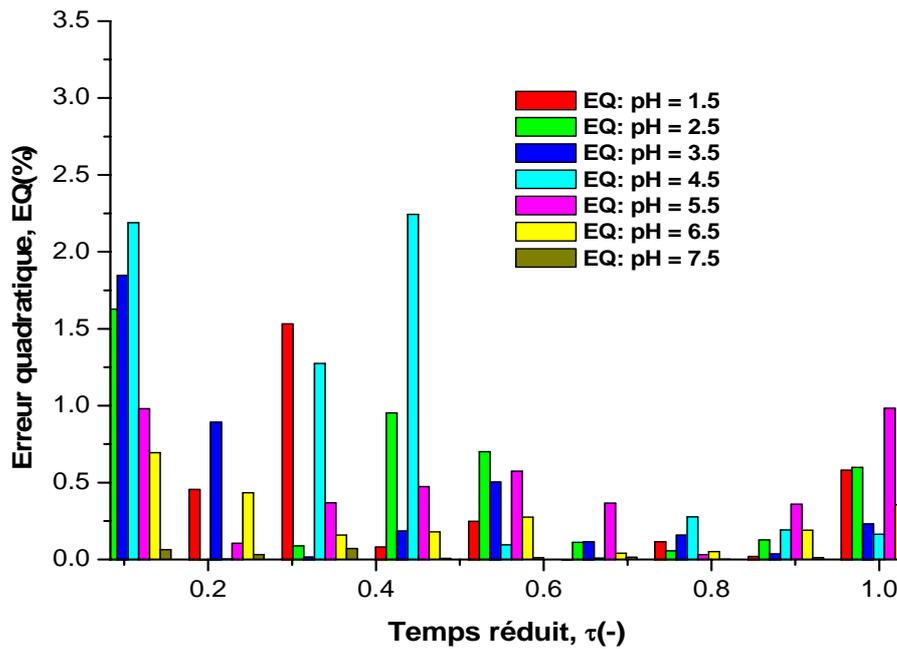


Figure 5.20 : Histogramme d'erreur quadratique $EQ = \left(\frac{(\%PA)_{mesuré} - (\%PA)_{calculé}}{(\%PA)_{mesuré}} \right)^2 \cdot 100$ de des cinétiques de libération réduites pour les différents pH.

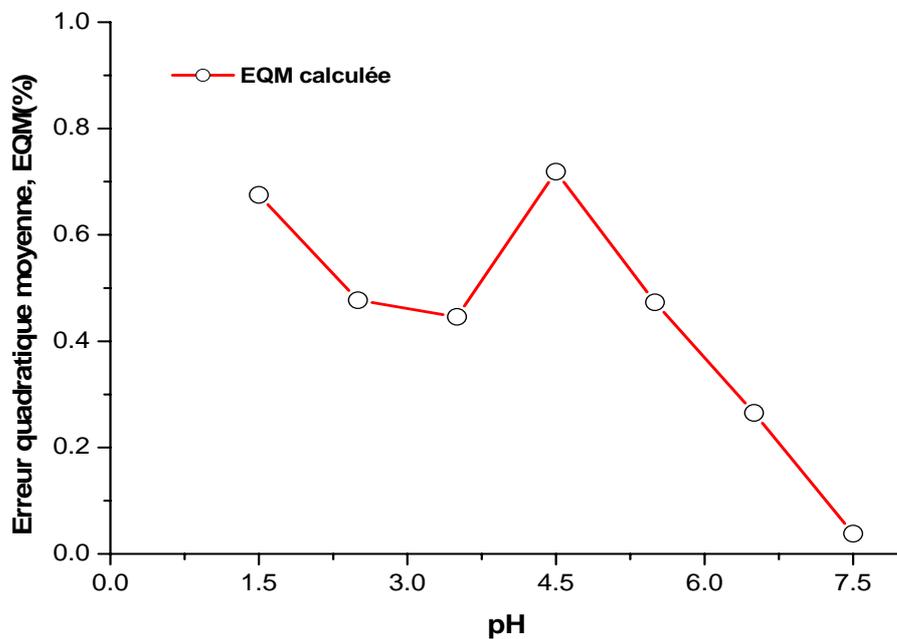


Figure 5.21 : Histogramme d'erreur quadratique moyenne EQM des cinétiques de libération réduites pour les différents pH

$$EQM = \frac{1}{10} \sum_{n=0}^{10} \left\{ \left(\frac{(\%PA)_{mesuré} - (\%PA)_{calculé}}{(\%PA)_{mesuré}} \right)_n^2 \cdot 100 \right\}$$

Pour approfondir la modélisation de la cinétique de libération du principe actif en fonction du temps réduit à différents pH , on représente en fonction du pH , la variation des deux paramètres P_1 , P_2 du modèle hyperbolique et le maximum du (%PA) prélevé expérimentalement. Une analyse préliminaire nous a permis de proposer un modèle pour le paramètre P_1 , un modèle pour le paramètre P_2 (tableau (5.10)) et cinq modèles pour le maximum du (%PA) (tableau 5.11). Le tableau (5.10) regroupe les résultats de la modélisation.

Tableau 5.10 : Linéarisation des paramètres P_1 et P_2 du modèle hyperbolique (cas pH).

Modèle du paramètre P_1			Modèle du paramètre P_2		
$P_1 = A_1 + B_1 \cdot (pH)$	A_1	-7.9644 ± 5.7035	$P_2 = A_2 + B_2 \cdot (pH)$	A_2	0.1953 ± 0.0120
	B_1	13.6171 ± 1.1582		B_2	-0.0218 ± 0.0024
	R^2	0.9824		R^2	0.9701

Tableau 5.11 : Modèles proposés pour l'estimation du maximum du (%PA) mesurée (Cas de l'effet du pH).

Modèle		
$(\%PA)_{\max} = \frac{P_1 \cdot (pH)^{P_2}}{1 + P_3 \cdot (pH)^{P_2}}$	P_1	5.80372 ± 3.8521
	P_2	1.59052 ± 0.6764
	P_3	0.01997 ± 0.02225
	R^2	0.9677
$(\%PA)_{\max} = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{\frac{pH - x_0}{x_1}}} + A_2$	A_1	10.418 ± 12.7
	A_2	103.05 ± 17.5
	x_0	4.8324 ± 0.495
	X_1	1.1950 ± 0.61
	R^2	0.9643
$(\%PA)_{\max} = a + b \cdot (pH)$	a	-10.9025 ± 6.1282
	b	14.1507 ± 1.2445
	R^2	0.9812
$(\%PA)_{\max} = a \cdot (pH)^b$	a	7.6597 ± 2.00081
	b	1.26126 ± 0.144
	R^2	0.9650

Nous constatons d'après l'analyse du *tableau (5.10)* et le *tableau (5.11)* que le modèle linéaire est le mieux adopté pour le paramètre P_1 (*Figure 5.22*), le paramètre P_2 (*figure 5.23*) et le maximum du ($\%PA$) (*figure 5.24*).

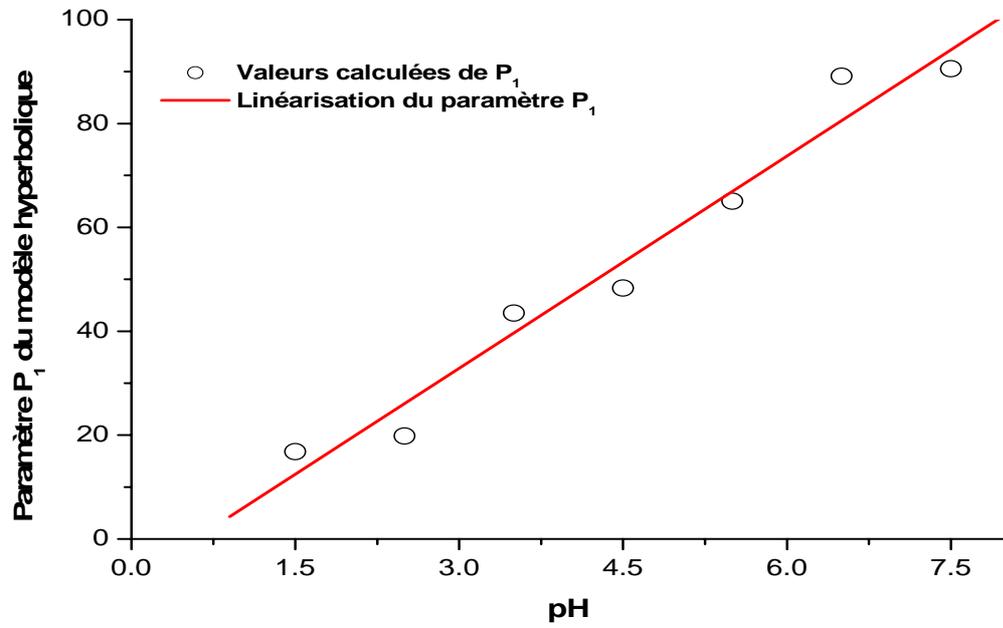


Figure 5.22 : Linéarisation du paramètre P_1 du modèle hyperbolique (cas pH).

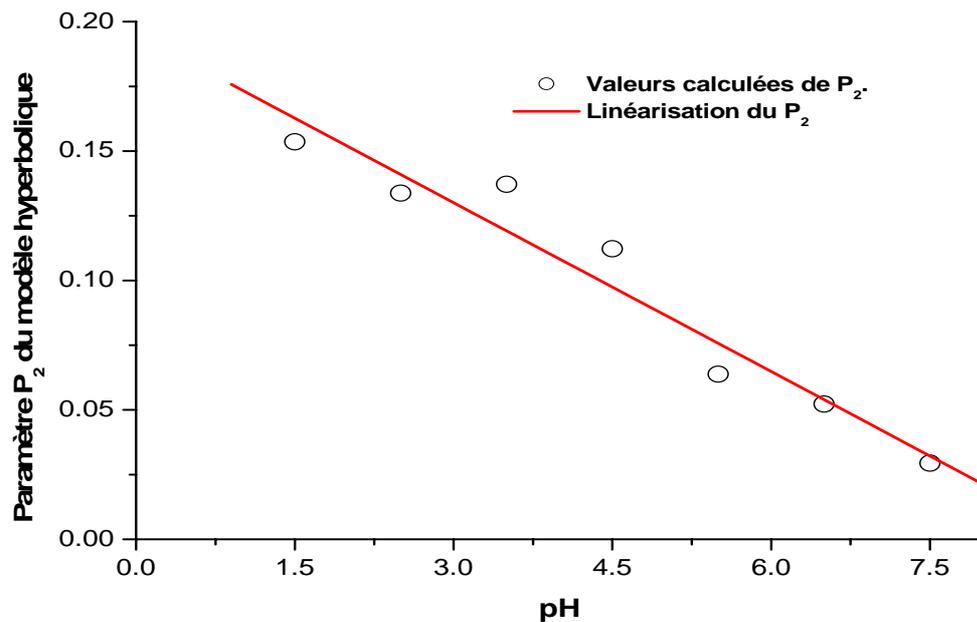


Figure 5.23 : Linéarisation du paramètre P_2 du modèle hyperbolique (cas pH).

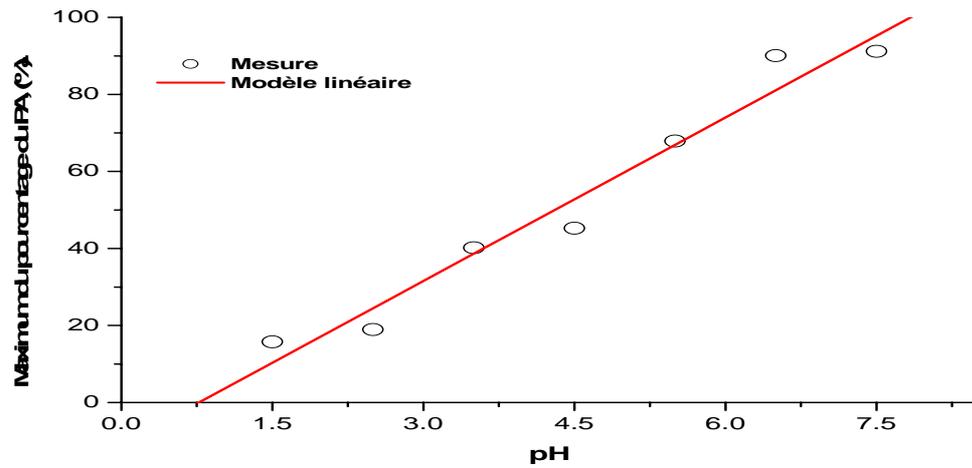


Figure 5.24 : Validation du modèle linéaire pour le maximum du (%PA) (cas du pH).

Le modèle final proposé pour décrire la cinétique de libération du PA en fonction du pH s'écrit:

$$(\%PA) = \frac{A_1 + B_1(pH)}{[A_2 + B_2(pH)] + \tau} \cdot \tau = \frac{-7.964 + 13.617(pH)}{0.1953 - 0.0218(pH) + \tau} \cdot \tau \tag{5.15}$$

avec $1.5 \leq pH \leq 7.5$ et $0 \leq \tau = \frac{t(mn)}{90} \leq 1$

La représentation tridimensionnelle de cette dernière équation (5.15) est illustrée par la figure (5.25).

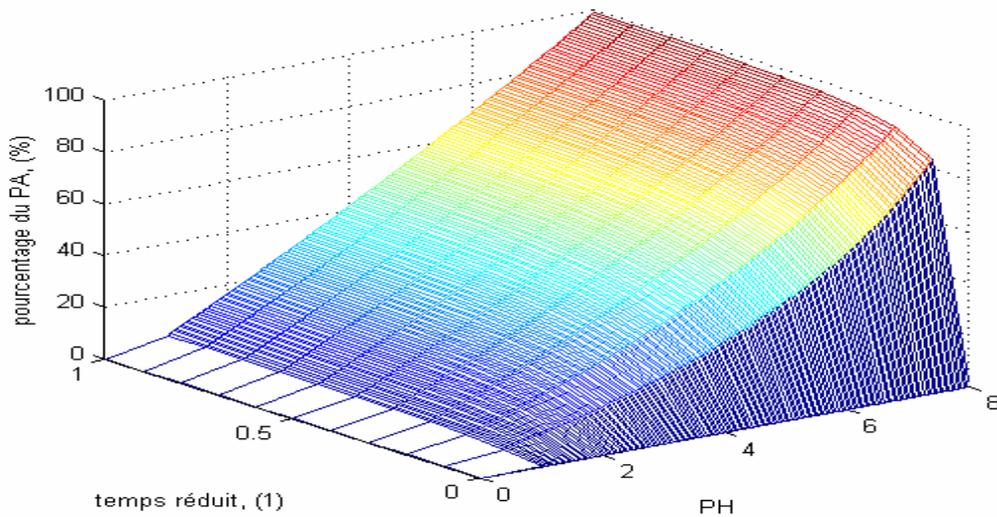


Figure 5.25 : Illustration tridimensionnelle du pourcentage du PA libéré en fonction du temps réduit et du pH.

Le temps d' un dixième ($1/10$) de libération, qui correspond au 10 % du pourcentage de libération du PA est donné par l'expression suivante:

$$\tau_{1/10} = \frac{10 \cdot P_2}{P_1 - 10} = \frac{10 \cdot (0,1953 - 0,0218 \cdot pH)}{(-7,964 + 13,617 \cdot pH) - 10} \quad (5.16)$$

Ou encore:

$$t_{1/10} = \frac{900 \cdot P_2}{P_1 - 10} = \frac{900 \cdot (0,1953 - 0,0218 \cdot pH)}{(-7,964 + 13,617 \cdot pH) - 10} \quad (5.17)$$

La figure (5.26) illustre la variation du temps de un dixième de libération en fonction de pH .

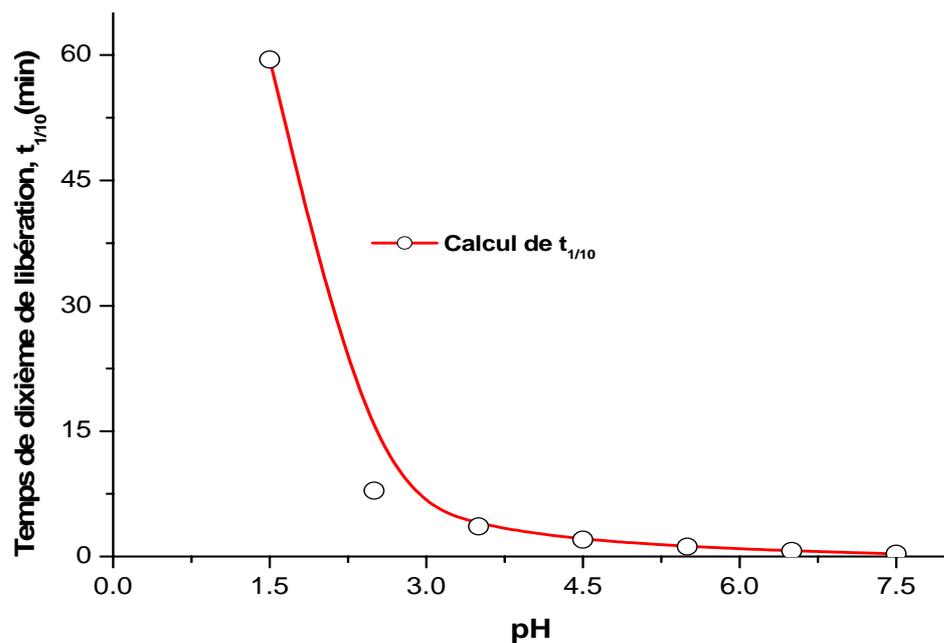


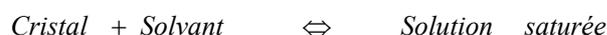
Figure 5.26 : Evolution du temps d' un dixième de libération du PA en fonction du pH .

Cette évolution montre que pour des pH élevés le temps d' un dixième de libération est minimal et inversement donc la libération est rapide pour des pH élevés.

5.4.3. Incidence de la température

5.4.3.1. Introduction

La dissolution de la plupart des corps solides s'accompagne d'une absorption de chaleur. La raison en est qu'il faut dépenser une grande quantité d'énergie pour détruire l'édifice cristallin d'un corps solide ; la chaleur dégagée par la formation d'hydrates (plus généralement des solvates) n'est pas toujours suffisante pour compenser cette dépense d'énergie. En appliquant le principe de le *Chatelier* à l'équilibre entre un corps cristallin et sa solution saturée.



On arrive à conclure que lorsque la dissolution du corps s'accompagne d'une absorption d'énergie, une élévation de température doit accroître sa solubilité. Dans le cas où l'énergie d'hydratation (ou de solvatation) est suffisamment grande pour que le processus de dissolution dégage de la chaleur, la solubilité doit décroître lorsque la température augmente. C'est ce qui se produit, par exemple, pour les processus de dissolution dans l'eau des alcalis, de nombreux sels de lithium, de magnésium, d'aluminium, [41].

5.4.3.2. Protocole expérimental

. Nous avons introduit un comprimé dans le récipient du dissolutest ERWEKA rempli d'eau distillée, le volume de la solution égale à 900 ml, la vitesse de l'agitation de la palette est fixée à 175 tours par minute, seule la température du récipient est modifiée d'un essai à l'autre à l'aide d'un thermostat. Lors de la dissolution nous avons fait un prélèvement de 20 ml chaque 10 mn durant 90 minute ensuite on a filtré le volume prélevé puis on a fait une dilution de 5 dans 20 ml (avec l'eau distillée), à l'aide d'un septrophotomètre UV visible on a pu déterminer la densité optique (absorbance) du principe actif de la pénicilline V contenu dans la solution précédente en utilisant une longueur d'onde égale à 276 nm. Pour le standard on fait dissoudre 10 mg dans 50 ml d'eau distillée et on a déterminé sa densité optique en utilisant la même longueur d'onde.

Les essais de libérations sont menées à une température constante: $T = 10, 15, 20, 25, 35, 45$ et 50 °C. Chaque essai est répété 3 fois, la valeur de mesure retenue est la moyenne arithmétique des 3 essais.

Le tableau (5.12) récapitule les données expérimentales de la cinétique de libération du PA pour différentes températures.

Tableau 5.12 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes températures.

$t(mn)$	Pourcentage du principe actif (% PA)							
	$T = 10^{\circ}C$	$T = 12^{\circ}C$	$T = 15^{\circ}C$	$T = 20^{\circ}C$	$T = 25^{\circ}C$	$T = 35^{\circ}C$	$T = 45^{\circ}C$	$T = 50^{\circ}C$
0	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00	00.00
10	18.55	22.30	26.08	43.14	49.19	58.64	82.06	86.45
20	23.12	24.05	28.22	48.72	54.69	71.44	84.33	93.72
30	24.78	25.41	29.74	51.18	60.14	75.67	85.22	95.61
40	25.48	25.62	32.58	51.42	61.49	78.67	87.98	96.44
50	26.01	27.10	34.66	55.02	61.83	79.98	91.78	96.88
60	27.33	28.25	38.49	56.61	64.58	81.01	93.69	97.48
70	27.57	28.47	40.28	57.83	65.96	82.44	94.41	98.04
80	28.11	28.98	42.69	59.04	67.35	82.57	95.39	99.40
90	28.55	32.21	45.23	62.33	70.80	83.45	96.88	99.80

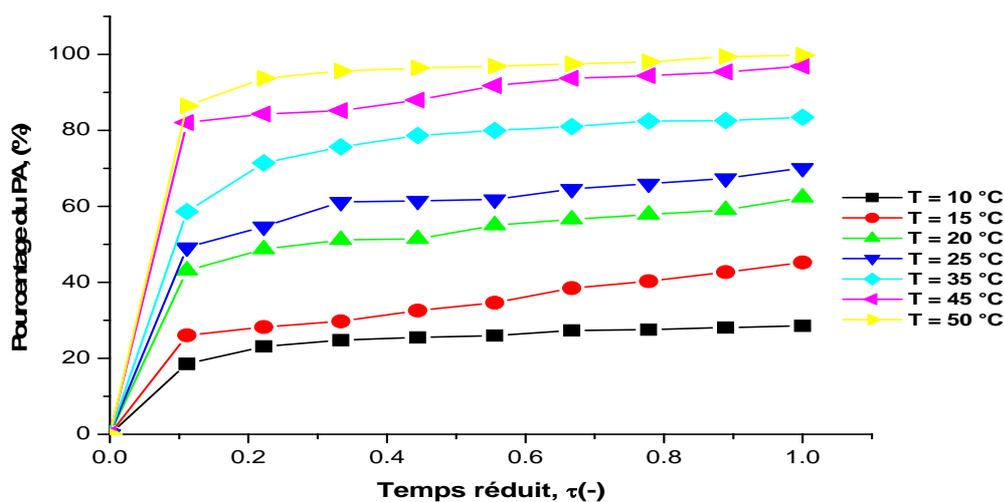


Figure 5.27 : Cinétique expérimentale réduite du pourcentage libéré du principe actif à différentes températures.

La courbe de la *figure (5.27)* est représentative à titre d'exemple, de la cinétique du pourcentage de libération du principe actif à différentes températures. D'une manière générale, la courbe montre l'évolution du pourcentage dissous en fonction du temps réduit ; on a obtenu une famille de courbes sigmoïdes. D'après l'examen de cette figure on peut conclure que pour des basses températures on a obtenu des pourcentages faibles et inversement, Ces résultats nous permettent de confirmer l'incidence de la température sur l'évaluation des cinétiques de libération. Nous remarquons que pour des températures très élevées la libération est maximale.

5.4.3 .3. Modélisation

On va suivre la même démarche décrite dans le paragraphe (5.4.1.3).

Les modèles adimensionnels choisis pour la simulation des résultats du pourcentage du *PA* en fonction de la température sont présentés dans le *tableau (5.13)*.

Tableau 5.13 : Valeurs des différents paramètres des modèles adimensionnels proposés en fonction de la température.

Modèle	T(°)	10	15	20	25	35	45	50
Puissance: $\%PA = a.\tau^b$	a	28.98 ± 0.378	43.25± 1.042	60.57 ± 0.579	69.04 ± 0.670	85.56 ± 1.308	96.04 ± 0.774	100.21 ± 0.637
	b	0.17 ± 0.015	0.28 ± 0.031	0.16 ± 0.011	0.15 ± 0.011	0.14 ± 0.017	0.08 ± 0.008	0.06 ± 0.006
	R ²	0.957	0.934	0.971	0.967	0.916	0.935	0.918
Hyperbolique: $\%PA = \frac{P_1.\tau}{P_2 + \tau}$	P ₁	30.05 ± 0.273	46.84 ± 3.138	61.79 ± 1.484	70.57 ± 1.257	87.95 ± 0.258	96.10 ± 1.604	100.76 ± 0.327
	P ₂	0.070 ± 0.004	0.14 ± 0.040	0.06 ± 0.010	0.05 ± 0.007	0.05 ± 0.001	0.02 ± 0.006	0.02 ± 0.001
	R ²	0.998	0.947	0.987	0.993	0.999	0.992	0.999
Hybride: $\%PA = \frac{P_1.\tau^{P_2}}{1 + P_3.\tau^{P_2}}$	P ₁	259.76 ± 83.056	2.79 ± 158.830	5.14 ± 391.689	127.55 ± 138.53 9	2083.76 ± 2.35.94 4	8.57 ± 4343. 810	4654.23 ± 2165.436
	P ₂	0.79 ± 0.126	0.02 ± 1.286	0.01 ± 1.114	0.249 ± 0.214	1.11 ± 0.048	0.01 ± 3.898	0.93 ± 0.185
	P ₃	8.1772 ± 2.9954	-0.9369 ± 3.8572	-0.9157 ± 6.7764	0.85 ± 2.033	24.05 ± 2.888	-0.91 ± 47.43 5	45.99 ± 22.091
	R ²	0.998	0.992	0.998	0.997	0.999	0.998	0.999

<i>Rationnel:</i> $\%PA = \frac{b + c \cdot \tau}{1 + a \cdot \tau}$	<i>a</i>	14.28 ± 0.955	6.85 ± 2.430	17.61 ± 3.531	18.26 ± 2.773	18.46± 0.465	41.27 ± 10.41 7	54.86 ± 3.379
	<i>b</i>	0.02 ± 0.392	1.02 ± 3.302	0.15 ± 2.276	0.11 ± 1.946	-0.02 ± 0.401	0.05 ± 2.918	0.00 ± 0.614
	<i>c</i>	429.16 ± 25.352	322.95 ± 94.220	1088.55 ± 195.989	1288.9 1 ± 176.19 7	1623.74 ± 36.811	3966. 64 ± 946.1 47	5528.04 ± 325.769
	<i>R</i> ²	0.998	0.947	0.987	0.992	0.999	0.992	0.999
<i>Exponentiel d'ordre I:</i> $\%PA = y_0 + A_1 e^{-\frac{\tau}{t_1}}$	<i>y</i> ₀	28.55 ± 0.00	45.23 ± 0.00	62.33 ± 0.00	70.08 ± 0.00	83.45 ± 0.00	96.88 ± 0.00	97.44 ± 0.614
	<i>A</i> ₁	-27.87 ± 1.470	-39.68 ± 3.757	-58.92 ± 5.562	-67.64 ± 5.316	-82.60 ± 2.887	- 96.26 1 ± 6.459	-97.40 ± 1.782
	<i>t</i> ₁	0.13 ± 0.014	0.32 ± 0.051	0.15 ± 0.028	0.13 ± 0.021	0.10 ± 0.008	0.07 ± 0.014	0.05 ± 0.004
	<i>R</i> ²	0.973	0.900	0.909	0.938	0.988	0.956	0.997
<i>Sigmoïdal:</i> $\%PA = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-\frac{\tau - x_0}{x_1}}} + A_2$	<i>A</i> ₁	-308.27 ± 3.38.10 ₃	-643.26 ± 2.13.10 ⁴	-465.37 ± 8.2.10 ³	- 581.44 ± 8.9.10 ³	-695.43 ± 5.0.10 ³	-204.5 ± 4.6.10 ₃	-600.13 ± 8.8.10 ³
	<i>A</i> ₂	27.11 ± 0.565	40.29 ± 3.980	56.33 ± 1.790	64.65 ± 1.690	80.87 ± 1.080	91.48 ± 1.940	97.41 ± 0.725
	<i>x</i> ₀	-0.25 ± 1.250	-0.58 ± 7.380	-0.18 ± 1.650	-0.19 ± 1.450	-0.19 ± 0.703	-0.04 ± 1.100	-0.09 ± 0.789
	<i>x</i> ₁	0.10 ± 0.051	0.20 ± 0.246	0.08 ± 0.083	0.08 ± 0.068	0.08 ± 0.034	0.04 ± 0.115	0.05 ± 0.039
	<i>R</i> ²	0.987	0.909	0.964	0.976	0.994	0.980	0.998

L'examen du *tableau (5.13)*, montre que le modèle le plus représentatif pour bien décrire la cinétique de libération du *PA* est le modèle type hyperbolique, car il présente le minimum de nombre de paramètre avec un coefficient de corrélation (*R*²) le plus élevé. Ce modèle sera retenu par la suite pour la simulation des résultats expérimentaux.

5.4.3.4. Validation du modèle hyperbolique

La validation du modèle hyperbolique retenu avec les résultats expérimentaux pour différentes températures est illustrée sur la *figure (5.28)* et la *figure (5.29)*.

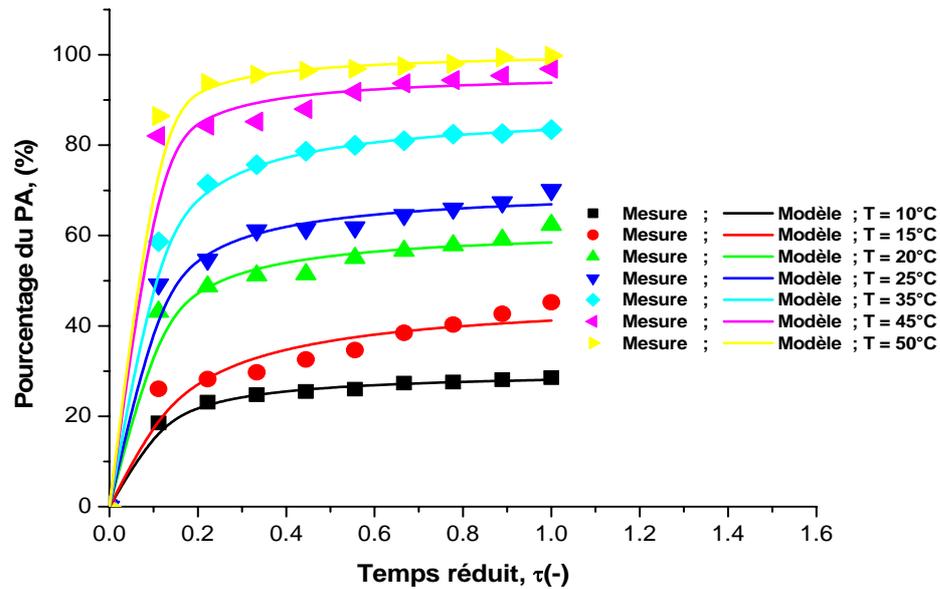


Figure 5.28 : Validation du modèle physique pour les différentes températures.

D'après la *figure (5.28)*, on constate qu'il y a une bonne concordance entre le modèle proposé et les résultats expérimentaux, comme le confirme la *figure (5.29)*, et l'histogramme des erreurs absolues relatives (*EAR*) entre les valeurs calculées et mesurées (*figure 5.30*). L'évolution de l'erreur absolue relative moyenne (*EAR*) pour les différentes températures est donnée par la *figure (5.31)*.

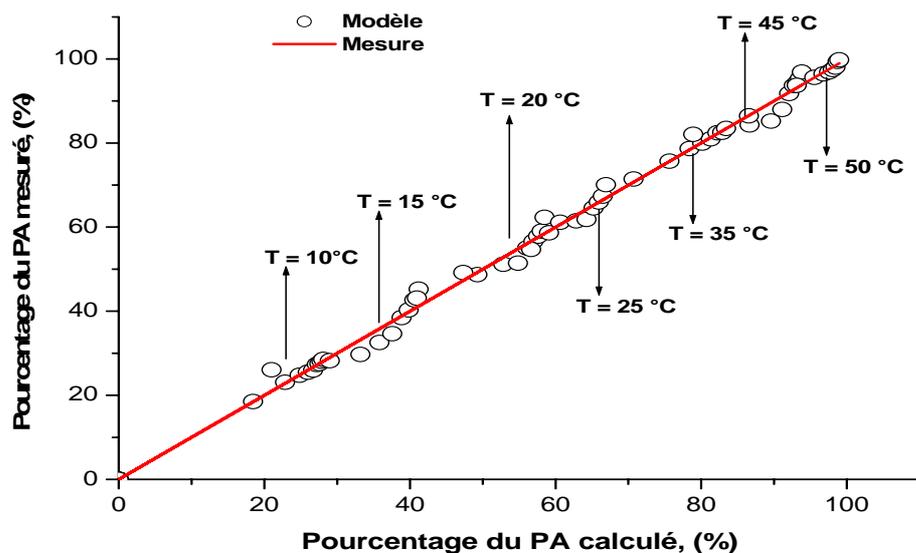


Figure 5.29 : Validation du modèle physique pour les différentes températures.

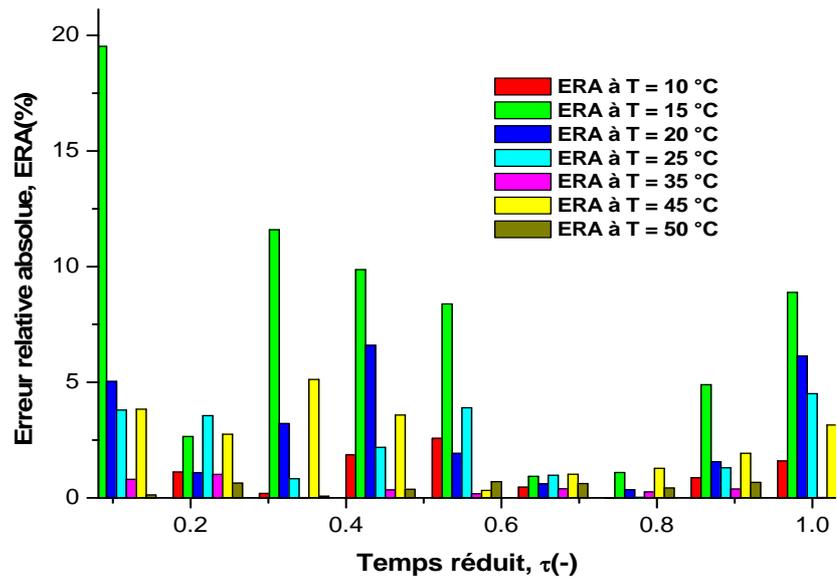


Figure 5.30 : Histogramme d'erreur relative absolue

$ERA = \left(\frac{(\%PA)_{mesuré} - (\%PA)_{calculé}}{(\%PA)_{mesuré}} \right) \cdot 100$ des cinétiques de libération réduites pour les différentes températures.

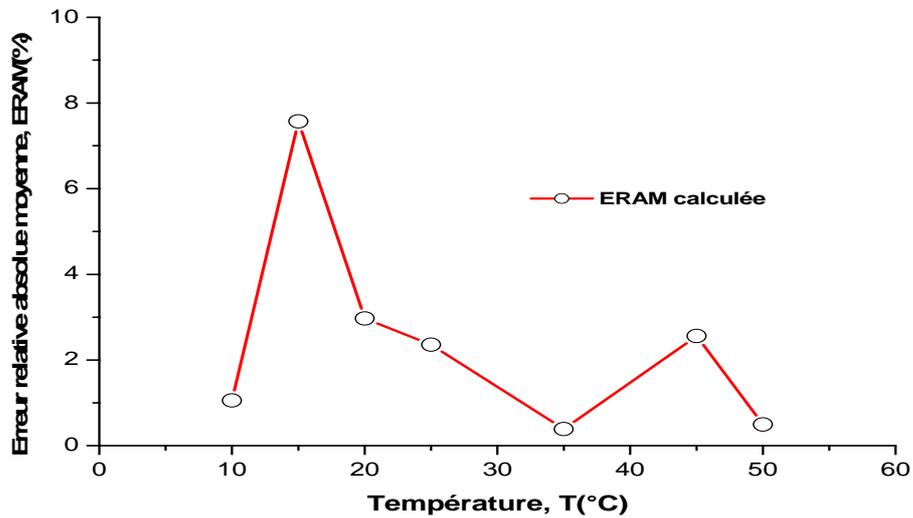


Figure 5.31 : Histogramme d'erreur relative absolue moyenne ERAM des cinétiques de libération réduites pour les différentes températures

$$ERAM = \frac{1}{10} \sum_{n=0}^{10} \left\{ \left(\frac{(\%PA)_{mesuré} - (\%PA)_{calculé}}{(\%PA)_{mesuré}} \right) \cdot 100 \right\}$$

Pour approfondir la modélisation de la cinétique de libération du principe actif en fonction du temps réduit à différentes températures, on représente en fonction de la température, la variation des deux paramètres P_1 , P_2 du modèle hyperbolique et le maximum du (%PA) prélevé expérimentalement. Une analyse préliminaire nous a permis de proposer trois modèles pour le paramètre P_1 , un modèle pour le paramètre P_2 (tableau (5.14)) et six modèles pour le maximum du (%PA) (tableau 5.15). Le tableau (5.14) regroupe les résultats de modélisation.

Tableau 5.14 : Linéarisation des paramètres P_1 et P_2 du modèle hyperbolique (cas température).

Modèle du paramètre P_1			Modèle du paramètre P_2		
$P_1 = a.T^b$	a	8.44553 ± 1.71621	$P_2 = A_2 + B_2.T$	A_2	0.08501 ± 0.00704
	b	0.64304 ± 0.05705		B_2	- 0.00126 ± 2.193.10 ⁻⁴
	R^2	0.9711		R'	- 0.9441
$P_1 = y_0 + A_1.e^{-\frac{T}{t_1}}$	y_0	113.6885 ± 2.4438			
	A_1	-132.4281 ± 2.2714			
	t_1	21.7815 ± 1.4139			
	R^2	0.99909			
$P_1 = \frac{a.T}{b+T}$	a	199.9553 ± 18.8735			
	b	47.4761 ± 7.6670			
	R^2	0.98865			

Tableau 5.15 : Modèles proposés pour l'estimation du maximum du (%PA) mesurée (cas de l'effet de la température).

Modèle		
$(\%PA)_{\max} = \frac{P_1 \cdot T^{P_2}}{1 + P_3 \cdot T^{P_2}}$	P_1	1.00223 ± 0.4631
	P_2	1.58012 ± 0.18015
	P_3	0.00802 ± 0.00318
	R^2	0.9961
$(\%PA)_{\max} = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{-\frac{T-x_0}{x_1}}} + A_2$	A_1	-797.45 ± 9.18.10 ³
	A_2	111.38 ± 17.6
	x_0	-36.08 ± 263
	x_1	19.987 ± 19.8
	R^2	0.9959
$(\%PA)_{\max} = a + b \cdot T$	a	21.2672 ± 5.8675
	b	1.6873 ± 0.1842
	R'	0.9715
$(\%PA)_{\max} = a \cdot T^b$	a	7.9469 ± 1.6885
	b	0.65634 ± 0.05958
	R^2	0.9700
$(\%PA)_{\max} = y_0 + A_1.e^{-\frac{T}{t_1}}$	y_0	113.0951 ± 5.1350
	A_1	-132.5756 ± 4.5985
	t_1	22.0280 ± 2.9653
	R^2	0.9962
$(\%PA)_{\max} = \frac{P_1.T}{P_2 + T}$	P_1	203.9481 ± 22.6483
	P_2	50.2951 ± 9.3639
	R^2	0.9860

Nous constatons d'après l'analyse du *tableau (5.14)* et le *tableau (5.15)* que le modèle exponentiel du 1^{er} ordre est le mieux adopté pour le paramètre P_1 (*Figure 5.32*), le modèle linéaire pour le paramètre P_2 (*figure 5.33*) et le modèle hybride pour le maximum du (%PA) (*figure 5.34*).

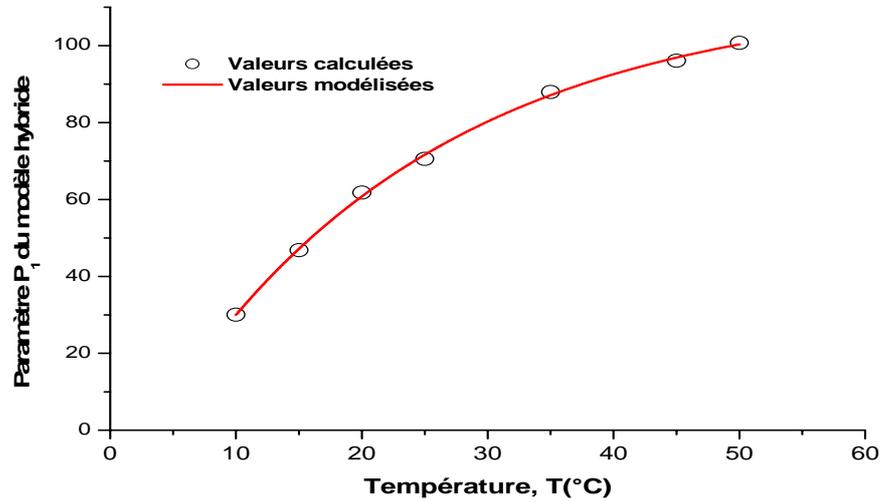


Figure 5.32 : Simulation du paramètre P_1 du modèle hyperbolique. (cas de la température).

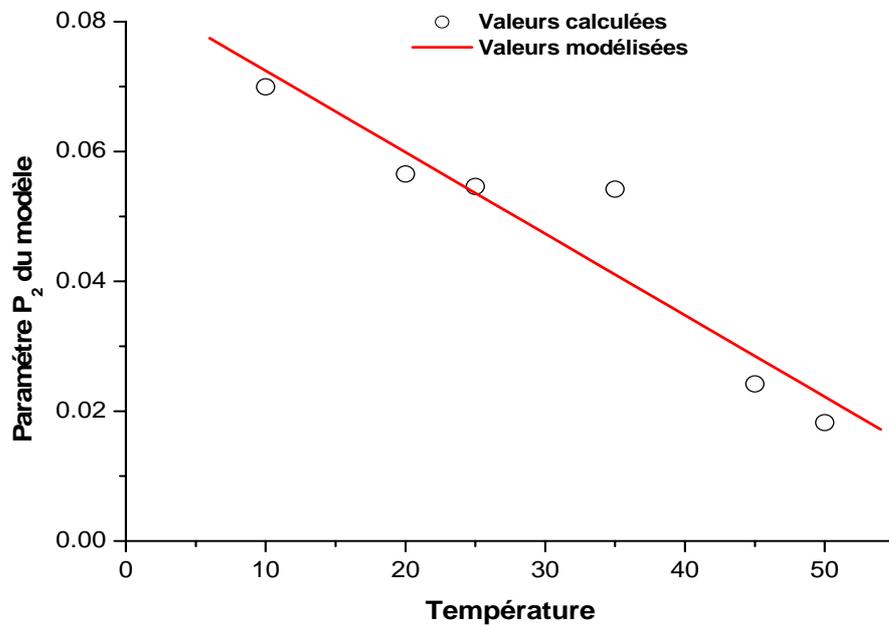


Figure 5.33 : Linéarisation du paramètre P_2 du modèle hyperbolique (cas de la température).

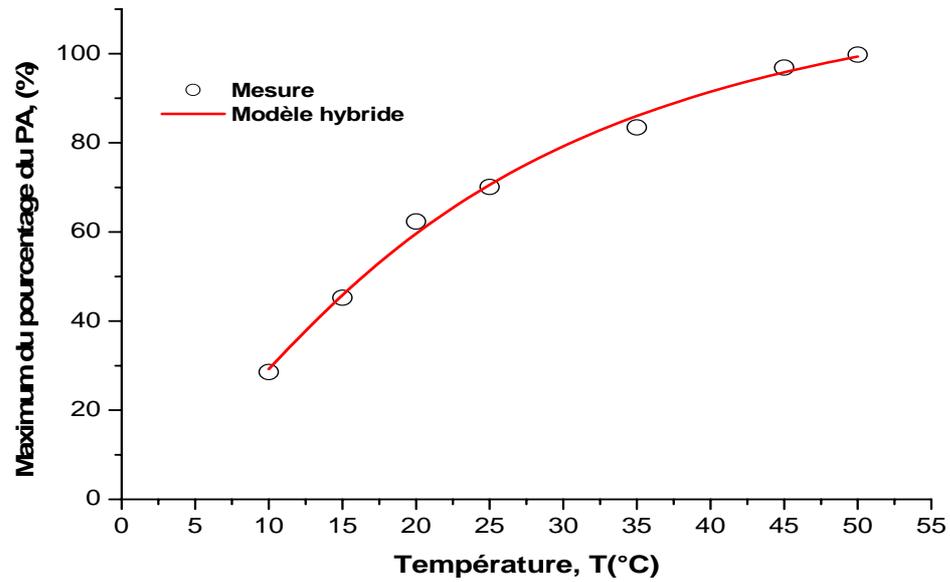


Figure 5.34 : Validation du modèle hybride pour le maximum du (%PA) (cas de la température).

Le modèle final proposé pour décrire la cinétique de libération du *PA* en fonction de la température s'écrit:

$$(\%PA) = \frac{y_0 + A_1 e^{-\frac{T}{t_1}}}{[A_2 + B_2 T] + \tau} \cdot \tau = \frac{113.6885 - 132.4281 e^{-\frac{T}{21.7815}}}{(0.085 - 0.00126 T) + \tau} \cdot \tau \quad (5.18)$$

avec $10 \leq T(^{\circ}C) \leq 50$ et $0 \leq \tau = \frac{t(mn)}{90} \leq 1$

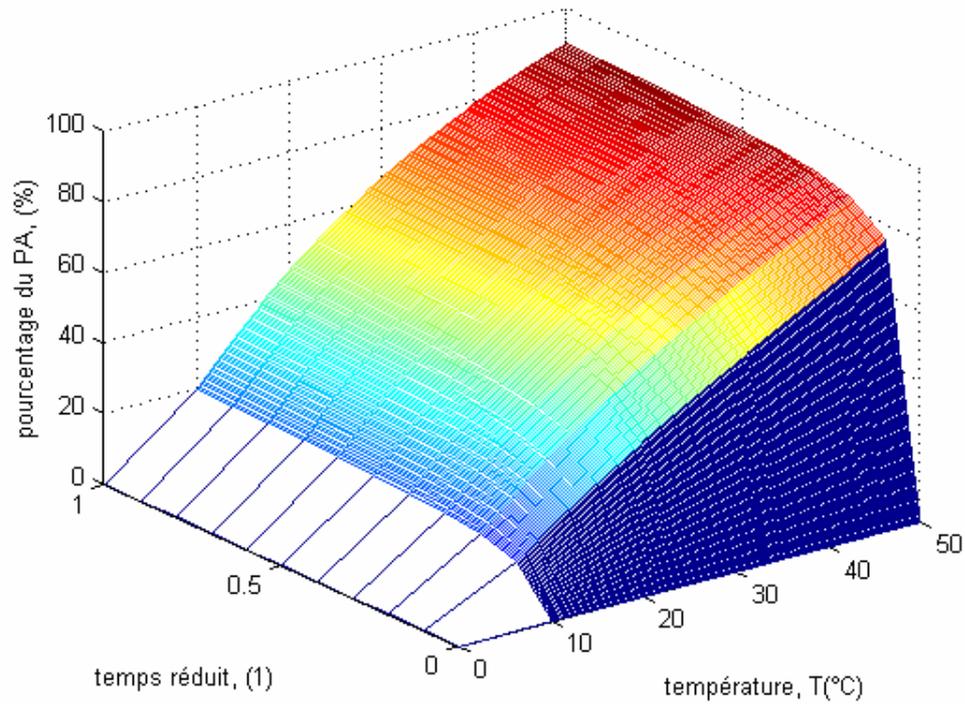


Figure 5.35 : Illustration tridimensionnelle du pourcentage du PA libéré en fonction du temps réduit et de la température.

Le temps de quart ($1/4$) de libération, qui correspond au 25 % du pourcentage de libération du PA est donné par l'expression suivante:

$$\tau_{1/4} = \frac{25 \cdot P_2}{P_1 - 25} = \frac{25 \cdot (0.085 - 0.00126 \cdot T)}{\left(\frac{113.6885 - 132.4281 \cdot e^{-\frac{T}{21.7815}}}{-25} \right) - 25} \quad (5.19)$$

Ou encore:

$$t_{1/4} = \frac{2250 \cdot P_2}{P_1 - 25} = \frac{2250 \cdot (0.085 - 0.00126 \cdot T)}{\left(\frac{113.6885 - 132.4281 \cdot e^{-\frac{T}{21.7815}}}{-25} \right) - 25} \quad (5.20)$$

La *figure (5.36)* illustre la variation du temps de quart de libération en fonction de la température.

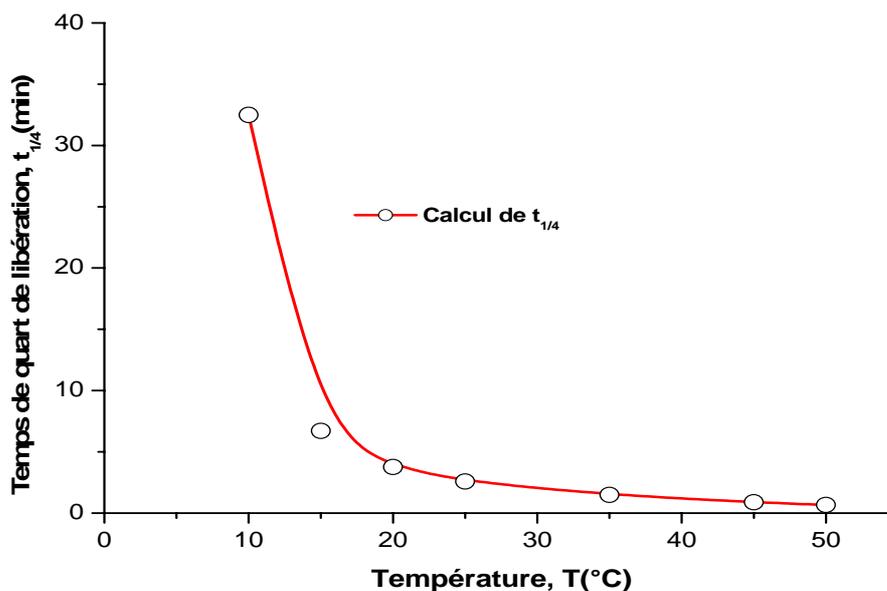


Figure 5.36. Evolution du temps de quart de libération en fonction de la température.

Ce que on peut retenir de cette figure c'est que pour des températures élevées le quart du taux libéré s'effectue en un temps minimal, ce qui confirme l'incidence de la température sur la libération de la pénicilline V .

Mise en forme du modèle proposé :

Le modèle proposé pour décrire l'effet des paramètres cités plus haut sur la cinétique de libération du principe actif de la *pénicilline V* peut être mis sous plusieurs formes:

1. Forme standard: Les paramètres du modèle correspondent aux paramètres opératoires (vitesse d'agitation, pH , température, viscosité, ... etc.).
2. Forme adimensionnelle: Les paramètres opératoires sont rapportés à un état optimal du phénomène physique omis tel que:

$$\begin{aligned}
 (\%PA) &\rightarrow \Psi = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max.}} \\
 t &\rightarrow \tau = \frac{t}{90} \\
 T &\rightarrow \theta = \frac{T}{50} \\
 \omega &\rightarrow \Omega = \frac{\omega}{175} \\
 pH &\rightarrow \alpha = \frac{pH}{7.5}
 \end{aligned} \tag{5.21}$$

3. Forme référentielle: Les paramètres sont référés par rapport à un état de référence comparable au milieu gastrique de l'estomac (*tableau 5.16*) tel que:

$$\begin{aligned}
 (\%PA) &\rightarrow \Psi_R = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max.}} \\
 t &\rightarrow \tau_R = \frac{t}{720} \\
 T &\rightarrow \theta_R = \frac{T}{37} \\
 \omega &\rightarrow \Omega_R = \frac{\omega}{50} \\
 pH &\rightarrow \alpha_R = \frac{pH}{1.5}
 \end{aligned} \tag{5.22}$$

Tableau 5.16 : Paramètres opératoires au niveau de l'organisme humain, [42], [43].

milieu	<i>pH du milieu</i>	Température <i>T (°C)</i>	Degré de mélangeage □ (<i>tr/min</i>)	Temps d'activation <i>t (h)</i>
<i>Estomac</i> Milieu gastrique	1.5	37.0 ± 0.5	50	12
<i>Duodénum</i>	5 < pH < 7		-	
<i>Colon</i>	7 < pH < 8		-	

Les résultats sont récapitulés dans le tableau (5.17).

Tableau 5.17 : Mise en forme du modèle proposé

<i>Paramètre opératoire</i>	<i>Forme standard</i> $0 \leq t(\text{min}) \leq 90$
Effet de la vitesse d'agitation $\omega (\text{tr/min})$ $0 \leq \omega \leq 175$	$(\%PA) = \frac{115.2 e^{\frac{30.77}{1.00+\omega}}}{(11.34 - 0.0620\omega + t)} \cdot t \quad (23)$
Effet du pH $1.5 \leq pH \leq 7.5$	$(\%PA) = \frac{-7.964 + 13.617(pH)}{17.577 - 1.962(pH) + t} \cdot t \quad (24)$
Effet de la Température $T(^{\circ}C)$ $10 \leq T \leq 50$	$(\%PA) = \frac{113.6885 - 132.4281 e^{-0.0459 \cdot T}}{(7.65 - 0.1134 \cdot T + t)} \cdot t \quad (25)$
<i>Paramètre opératoire</i>	<i>Forme adimensionnelle</i> $0 \leq \tau \leq 1$
Effet de la vitesse d'agitation $0 \leq \Omega = \frac{\omega}{175} \leq 1$	$\Psi = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max}} = \frac{0.0119\Omega^{-2.82} \cdot (1 + 83.9581 \cdot \Omega^{2.82}) \cdot e^{\frac{30.77}{1+175\Omega}}}{(0.126 - 0.1206 \cdot \Omega + \tau)} \cdot \tau \quad (26)$
Effet du pH $0.2 \leq \alpha = \frac{pH}{7.5} \leq 1$	$\Psi = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max}} = \frac{0.7305 \cdot (1 - 12.8736 \cdot \alpha) \cdot \tau}{(1 - 9.7345 \cdot \alpha) \cdot (0.1953 - 0.1635 \cdot \alpha + \tau)} \quad (27)$
Effet de la Température $T(^{\circ}C)$ $0.2 \leq \theta = \frac{T}{50} \leq 1$	$\Psi = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max}} = \frac{0.2345 \cdot \theta^{-1.58} \cdot \tau \cdot (1 + 3.8793 \cdot \theta^{1.58}) \cdot (1 - 1.1648 \cdot e^{-2.2955\theta})}{(0.085 - 0.063\theta + \tau)} \quad (28)$

<i>Paramètre opératoire</i>	<i>Forme référentielle</i> $0 \leq \tau_R \leq 1/8$
Effet de la vitesse d'agitation $\square (tr/min)$ $0 \leq \Omega_R = \frac{\omega}{50} \leq 7/2$	$\Psi_R = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max}} = \frac{3.2602 \cdot \Omega_R^{-2.82} \cdot \tau_R \cdot (1 + 2.4581 \cdot \Omega^{2.82}) \cdot e^{-\frac{30.77}{1+50 \cdot \Omega_R}}}{(0.126 - 0.03445 \cdot \Omega_R + \tau)}$ (29)
Effet du pH $1 \leq \alpha_R = \frac{pH}{1.5} \leq 5$	$\Psi_R = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max}} = \frac{0.7305 \cdot (1 - 2.5747 \cdot \alpha_R) \cdot \tau_R}{(1 - 1.9469 \cdot \alpha_R) \cdot (0.02441 - 0.0041 \cdot \alpha_R + \tau_R)}$ (30)
Effet de la Température $T(^{\circ}C)$ $0 \leq \theta = \frac{T}{37} \leq 1.352$	$\Psi = \frac{(\%PA)}{(\%PA)_{\max}} = \frac{0.3774 \cdot \theta_R^{-1.58} \cdot \tau_R \cdot (1 + 2.4106 \cdot \theta_R^{1.58}) \cdot (1 - 1.1648 \cdot e^{-1.6987\theta})}{(0.0106 - 0.0056\theta_R + \tau_R)}$ (31)

La simulation des équations (5.23) à (5.25) de la forme standard est déjà représentée, pour la forme adimensionnelle illustrée par les équations (5.26, 5.27 et 5.28) sont simulées respectivement par les figures (5.37, 5.38 et 5.39). Pour la forme référentielle les équations (5.29, 5.30 et 5.31) sont simulées respectivement par les figures (5.40, 5.41 et 5.42).

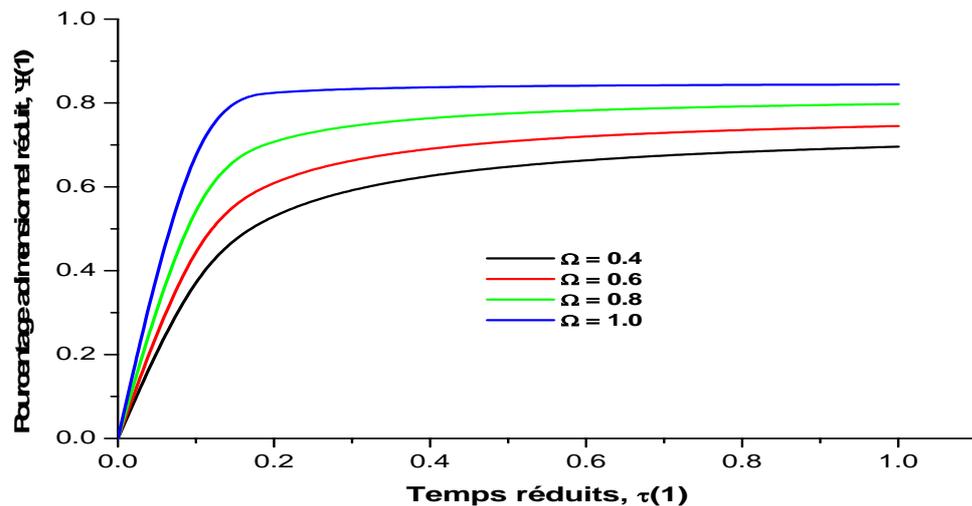


Figure 5.37 : Simulation de la forme adimensionnelle du modèle dans le cas de l'effet de la vitesse d'agitation.

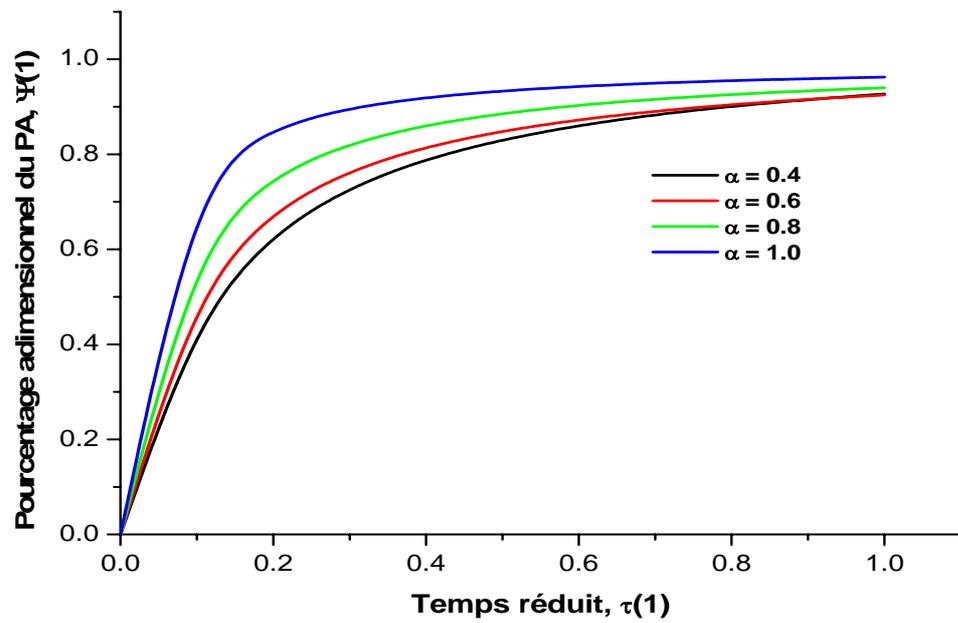


Figure 5.38 : Simulation de la forme adimensionnelle du modèle dans le cas de l'effet du pH.

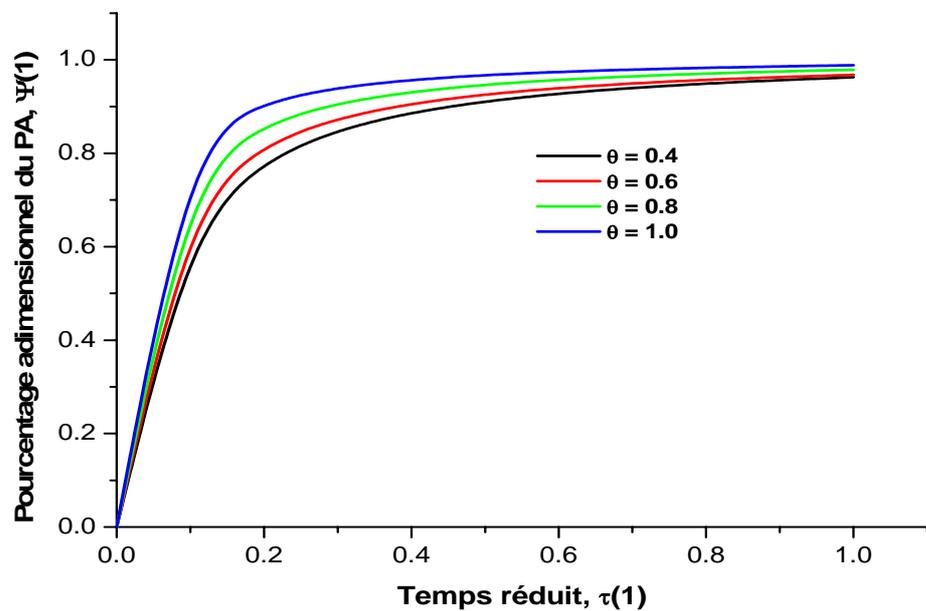


Figure 5.39 : Simulation de la forme adimensionnelle du modèle dans le cas de l'effet de la température.

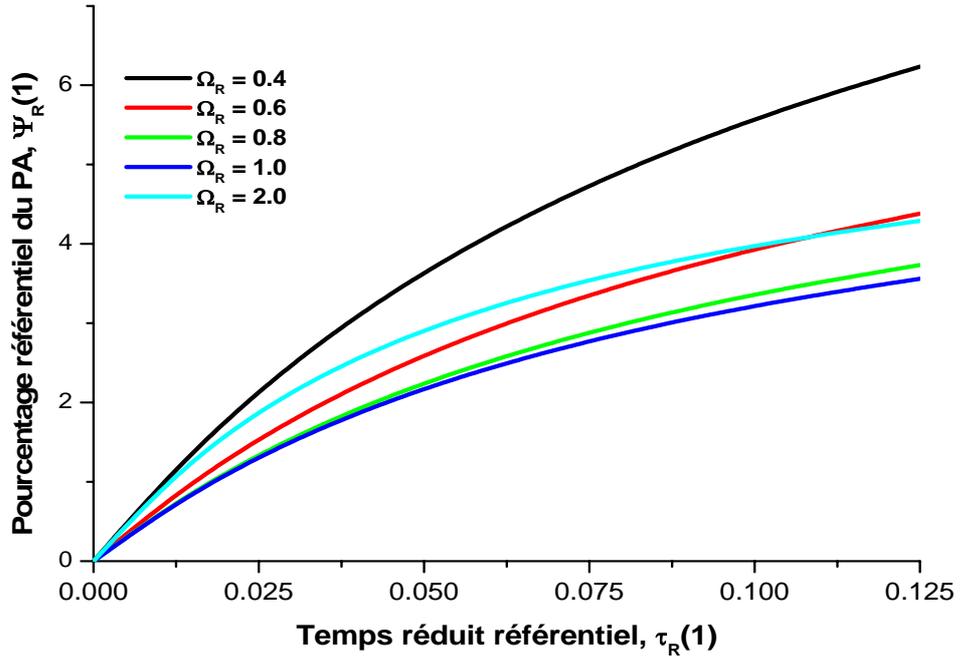


Figure 5.40 : Simulation de la forme référentielle du modèle dans le cas de l'effet de la vitesse d'agitation.

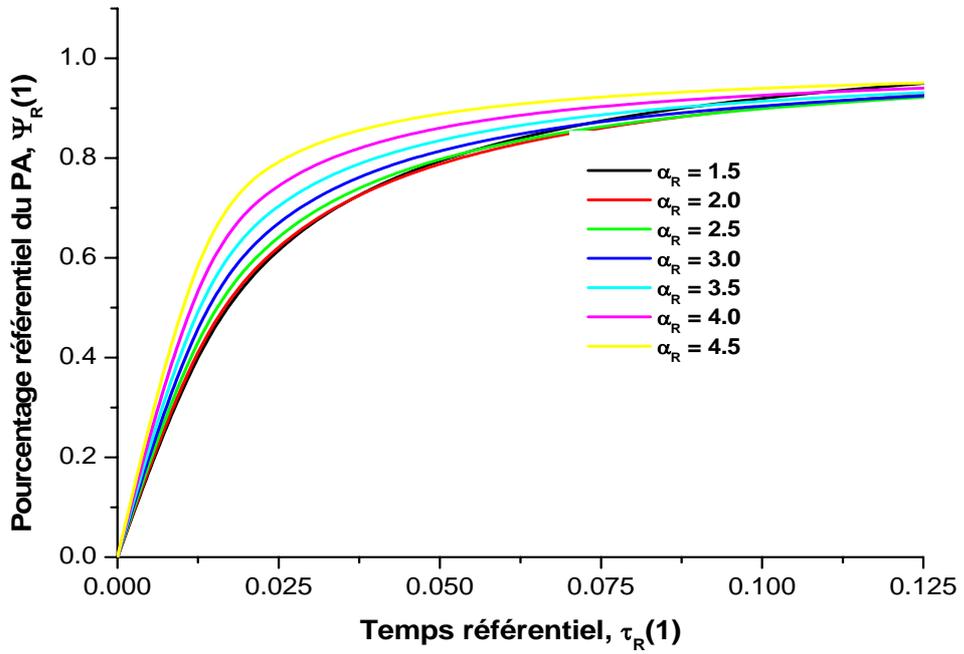


Figure 5.41 : Simulation de la forme référentielle du modèle dans le cas de l'effet du pH.

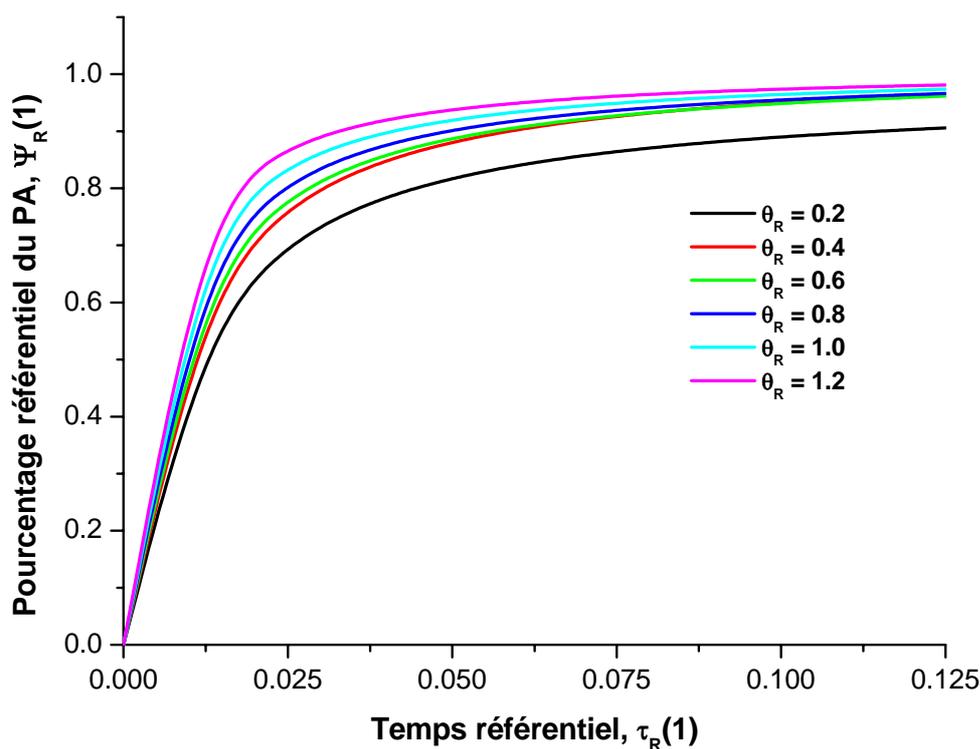


Figure 5.42 : Simulation de la forme référentielle du modèle dans le cas de l'effet de la température.

5.4.4. Incidence de la viscosité

5.4.4.1. Introduction

Beaucoup de solutions et suspensions pharmaceutiques sont relativement visqueuse en raison de la présence des agents augmentant la viscosité ajoutés pour améliorer les caractéristiques physiques de la préparation pharmaceutique. Le rapport inverse qui existe entre la viscosité et le taux de dissolution et de diffusion suggère que la viscosité d'une préparation liquide puisse influencer l'absorption de la drogue. Les changements de la viscosité d'une solution peuvent affecter l'absorption du médicament au moyen de plusieurs mécanismes possibles comprenant la modification de la vitesse du déplacement des molécules de la drogue du lumen à la membrane absorbante.

Les rapports sur l'influence de la viscosité sur l'absorption sont apparus dans la littérature récente. L'administration par voie orale d'un soluté de salicylate de sodium aux rats a comme conséquence l'apparence rapide de la drogue au niveau du plasma et de

cerveau que dans le cas de l'administration de la solution de salicylate de sodium contenant la *méthylcellulose* 2%, [44].

Les autres chercheurs ont observé que l'augmentation de la concentration du saccharose dans les solutions aqueuses de phénobarbital du sodium qui a été administré oralement aux rats a allongé le temps d'induction pour narcose. Ces chercheurs ont conclu que l'augmentation de la viscosité accompagnée d'une concentration croissante du saccharose était responsable pour le retard d'absorption de la drogue, [45].

L'effet de la viscosité sur le taux de l'absorption d'éthanol et l'acide salicylique de l'estomac du rat a été aussi déterminé. L'addition de *méthylcellulose* à la solution de la drogue a réduit l'absorption gastrique des deux composés d'une façon marquée. Des augmentations de la viscosité se sont avérées pour diminuer le taux de diffusion des molécules de la drogue en lumen gastrique. En outre le taux de vidange gastrique a été trouvé inversement proportionnel à la viscosité. Les deux effets peuvent résulter en une baisse dans le taux de l'absorption de la drogue de l'étendue gastro-intestinal, [46].

5.4.4 .2. Protocole expérimental

Pour monter l'effet de la viscosité sur le taux libéré du principe actif nous avons réalisés une dissolution de la *pénicilline V* dans un milieu visqueux constitué d'une quantité de *carboxyméthylcellulose* dissoute dans un volume d'eau distillé (900 ml). l'agitation du milieu est fixée à 175 tours par minute, la température du milieu utilisé est maintenue à 37 °C. Seul la *viscosité* du milieu de dissolution est modifiée d'un prélèvement à l'autre afin de pouvoir disposer des données relatives de l'effet de ce paramètre sur la cinétique de libération du principe actif. Lors de la dissolution nous avons fait un prélèvement de 20 ml chaque 10 mn durant 90 minute ensuite on a filtré le volume prélevé puis on a fait une dilution de 5 dans 20 ml (avec l'eau distillée), à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible on a pu déterminer la densité optique (absorbance) du principe actif de la pénicilline V contenu dans la solution précédente en utilisant une longueur d'onde égale à 276 nm. Pour le standard on fait dissoudre 10 mg dans 50 ml de la solution préparée et on a déterminé sa densité optique en utilisant la même longueur d'onde.

Le tableau (5.18) récapitule les données expérimentales de la cinétique de libération du *PA* pour différentes *viscosités*.

Tableau 5.18 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes viscosités.

$t(\text{mn})$	Pourcentage du principe actif (% PA)	Viscosité μ (cp)
0	00.00	104.00
10	100	109.00
20	100	118.00
30	93.19	137.00
40	77.66	140.00
50	69.89	147.00
60	64.46	162.00
70	57.54	176.00
80	44.15	180.00
90	35.12	200.00

La figure (5.43) représente les cinétiques de libération de la *pénicilline V* pour l'ensemble des viscosités envisagées.

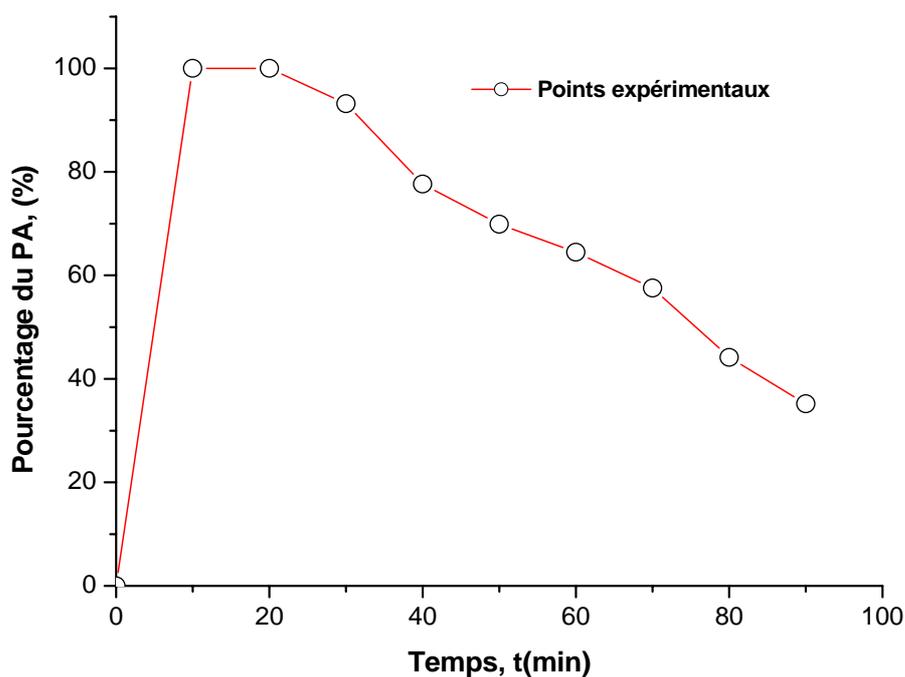


Figure 5.43 : Cinétique expérimentale du pourcentage libéré du principe actif à différentes viscosités.

D'après cette figure on constate que le pourcentage libéré de la pénicilline V diminue au cours du temps, cette diminution est due à l'augmentation de la viscosité de la solution. on constate que pour des viscosité élevées la libération est minimale.

Pour éviter le problème des unités, on définit deux grandeurs adimensionnelles:

$$\tau = t/90 \quad \text{et} \quad \eta = \mu/200$$

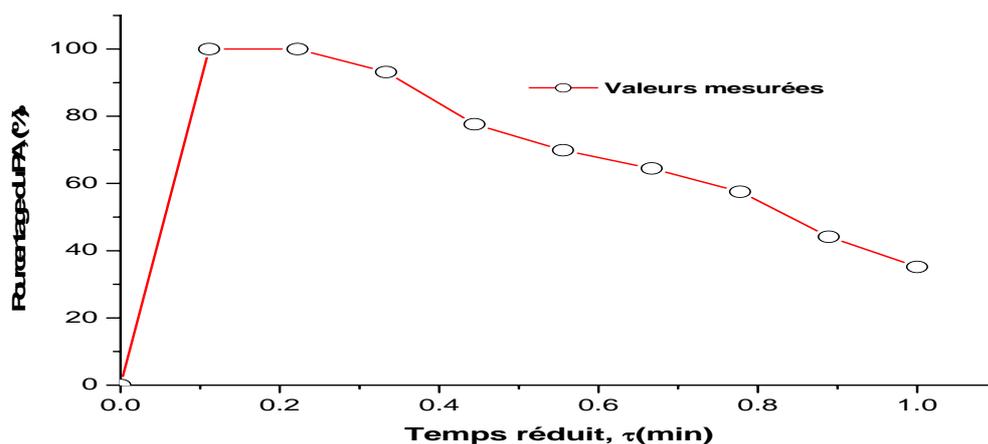


Figure 5.44 : Cinétique adimensionnelle du taux de dissolution du principe actif en fonction du temps réduit à différentes viscosités.

La représentation des pourcentages libérés en fonction du temps réduit marque la même constatation, c'est-à-dire qu'on a obtenu une libération minimale pour des temps réduits élevés, autrement dit Plus la viscosité de la solution est grande, plus le pourcentage de PA libéré est faible et inversement.

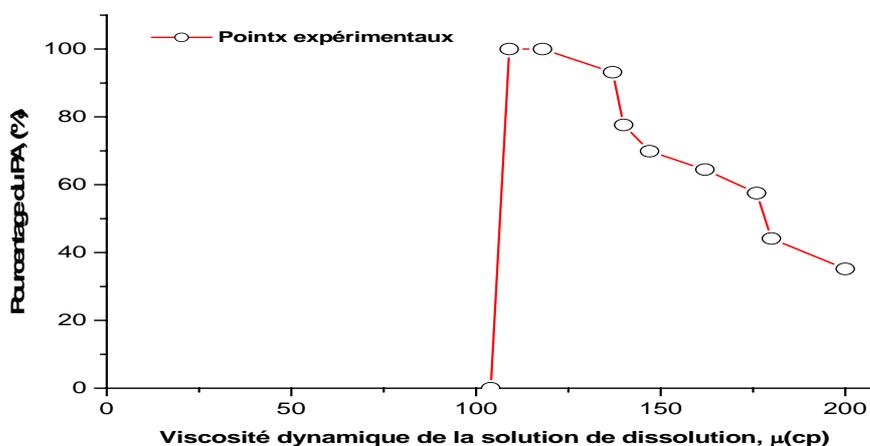


Figure 5.45 : Influence de la viscosité dynamique de la solution de dissolution sur la cinétique de libération du principe actif.

La représentation de l'évolution des pourcentages libérés en fonction du viscosité dynamique de la solution de la pénicilline V montre que le pourcentage libéré est inversement corrélé à la viscosité, on constate au cours de temps le taux du PA diminue alors que la viscosité de la solution augmente et inversement.

5.4.4. 3. Modélisation et validation

Le taux de dissolution en fonction du temps et/ou de la viscosité peut être modéliser d'une linéaire:

$$(\%PA) = A + B.t \quad \text{et} \quad (\%PA) = a + b.\mu \quad (5.32)$$

Les valeurs de A , B , a et b sont regroupées dans le tableau 5.19.

Tableau 5.19 : Valeurs de a , b , A et B du modèle linéaire de l'équation (5.32).

Modèle du (%PA) = F(t)			Modèle du (%PA) = F(μ)		
(%PA) = A + B.t	A	113.9524± 2.594	(%PA) = a + b. μ	a	188.1425 ± 10.3281
	B	-0.8522± 0.0461		b	-0.7679 ± 0.0668
	R ²	-0.990		R ²	-0.975

Les figures (5.46) et (5.47) montrent respectivement la linéarisation du pourcentage de libération en fonction du temps et de la viscosité.

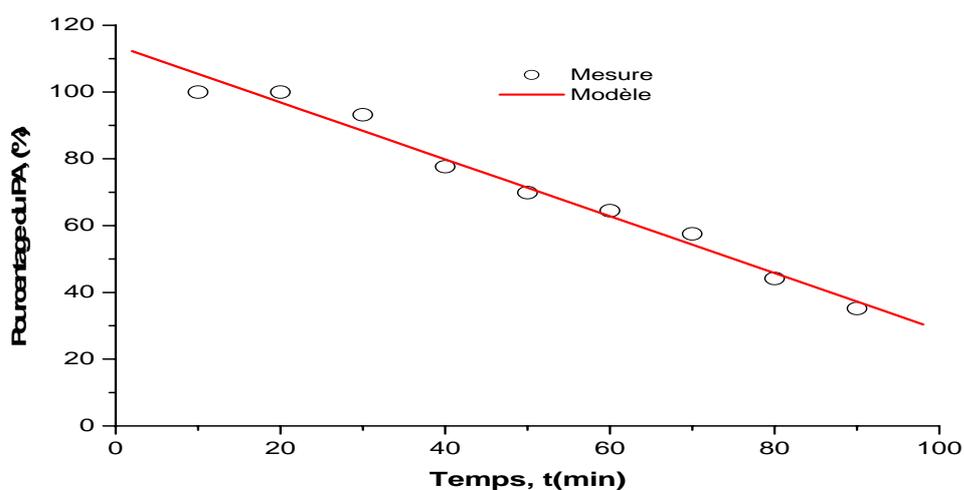


Figure 5.46. Linéarisation de la courbe expérimentale du pourcentage de libération du PA en fonction du temps.

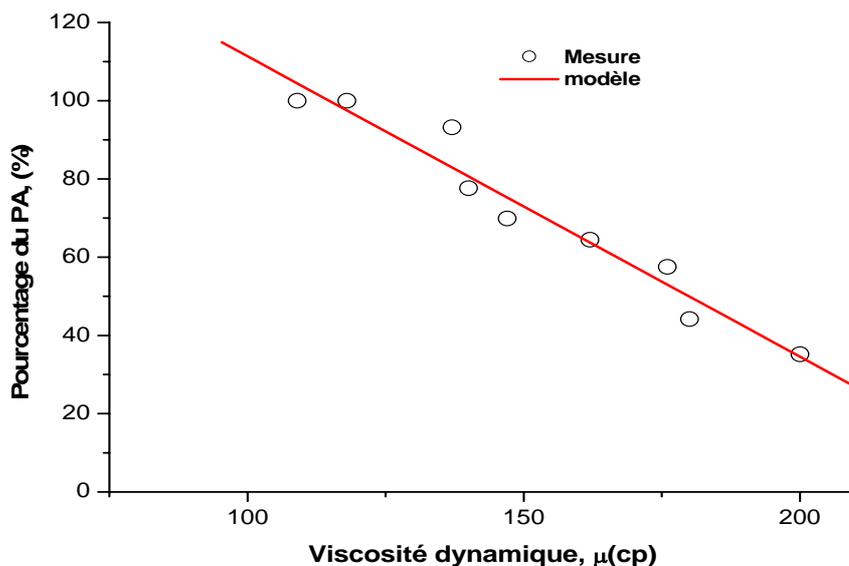


Figure 5.47 : Linéarisation de la courbe expérimentale du pourcentage de libération du PA en fonction de la viscosité dynamique.

5.5. Conclusion

Ce travail nous a permis d'étudier les paramètres influençant la libération du principe actif de la *pénicilline V* d'une part, et de proposer des modèles physiques assez simples à utiliser et qui valident les résultats expérimentaux d'autre part.

Lors de l'étude de l'influence de l'agitation sur la cinétique de libération du principe actif de la *pénicilline V* nous avons constaté qu'au delà de 175 tr/mn il se forme un vortex du à l'absence de chicanes. Des bulles d'air dans le liquide ont été constatées lors de la dissolution, ce problème peut diminuer la reproductibilité des essais et la validité des mesures. En effet plus la vitesse d'agitation est intense, plus le pourcentage de libération est élevé et par conséquent l'efficacité de l'opération est meilleure.

Le même effet a été constaté lors de l'étude de l'influence des autres paramètres (pH du milieu de dissolution et température) sur la cinétique de libération du *PA* ; La viscosité a un effet inverse sur cette dernière. Ces résultats sont en bon accord avec ceux mentionnés par la littérature.

La modélisation de l'influence des paramètres cités plus haut sur la cinétique de libération du principe actif est faite à l'aide d'un logiciel de calcul. Nous avons constaté que le modèle le plus représentatif pour bien décrire la cinétique de libération du *PA* est le modèle hyperbolique pour marquer l'influence de la vitesse d'agitation, la température et le pH du

milieu de dissolution, et le modèle linéaire pour la viscosité car il présente le minimum de paramètre avec un coefficient de corrélation (R^2) le plus élevé.

CONCLUSION

Notre travail a pour objectif principal l'étude et la modélisation de la cinétique de libération du principe actif de la *pénicilline V* sous sa forme orale sèche. Pour cela on utilisé la méthode de la palette tournante afin de réaliser des essais de la dissolution des comprimés désirés. La littérature montre qu'il existe un grand nombre d'appareils imaginés et construits pour la réalisation de ces essais. Ce sont des réacteurs agités, fermés ou ouverts, des colonnes avec ou sans recyclage, des dispositifs combinés, ou autres, tous de formes et de dimensions différentes et utilisés selon des modes opératoires différents.

Nous avons pu montrer l'influence des paramètres cités dans les chapitres précédents (la température, la viscosité, le *pH* du milieu de dissolution et l'agitation) sur la cinétique de libération du principe actif. Les résultats obtenus lors de cette étude montrent d'une façon très claire l'incidence de l'intensité de l'agitation, le *pH* du milieu de dissolution, la température et la viscosité sur les cinétiques établies. Ces derniers sont d'autant plus rapides que l'intensité d'agitation, le *pH* du milieu de dissolution et la température sont élevés sauf pour la viscosité ou elles sont inversement proportionnelles à cette dernière.

Aussi, nous avons décrit, lors de l'étude bibliographique quelques modèles physiques utilisés pour l'interprétation des essais *in vitro*. La plupart de ces modèles ne sont pas adaptés à l'interprétation des résultats expérimentaux, et ils aboutissent à des valeurs extrapolées (comme par exemple des constantes de vitesses de dissolution ou des temps de latences) qui ne représentent pas le phénomène physique étudié.

Malgré les progrès réalisés dans le développement des modèles pharmacocinétique, les corrélations *in vitro* – *in vivo* ne sont pas actuellement satisfaisantes. Nous pensons qu'une étude plus rationnelle des essais *in vitro*, par l'application des théories adéquates de la cinétique hétérogène, permettrait une meilleure approche du problème.

Nous avons développé des modèles physiques assez simples afin de simuler les résultats expérimentaux. La modélisation faite a été validée en faisant une comparaison entre les résultats expérimentaux et les résultats calculés à partir les modèles proposés et on a constaté que le modèle le plus adéquat est le modèle hyperbolique.

Enfin, l'étude que nous avons développée peut être considérée comme nouvelle approche et une tentative de réponse aux questions posées lors de la détermination des cinétiques de dissolution ou de libération.

Pour le développement futur, ils seraient intéressants de proposer d'autres modèles mathématiques et de les valider et de trouver une signification pour les constantes de ces modèles.

En perspective, les domaines d'investigation sur la pharmacocinétique en tenant compte des conditions opératoires (facteur de forme, granulométrie, superficielle, viscosité, type d'agitation, forme de réacteur,etc.) sont prometteuses afin de concevoir des médicaments à libération contrôlée et à action prolongée.

REFERENCES

- [1] Meyers, H. Frederick, Jawetz, E, and Goldfien, A., "Review of medical pharmacology" Los Altos, Lange Medical Publication, 688 p., (1972).
- [2] Lespagnol, A., "Chimie des médicaments " Tome 3. Edition Tech et Doc. (1976).
- [3] Nevena, D., "Manuel de formation vrac: Tome 1", élaboré par Cheminvest Bulgarie (1981).
- [4] Chemjakin, M.M. , C.Khokhlov, A.,. Kleyner, E.M ., "Chimie des antibiotiques ", Tome2, page 909-1056, édition de l'académie scientifique URSS(1961).
- [5] Yvon Miche-Briand " Mécanismes moléculaires de l'action des antibiotiques ".Edition Masson (1986).
- [6] Vladimir Betina "The chemistry and biology of antibiotics " Edition R.Fekker et X.thnauta. New York (1983).
- [7] Le doigt rose "Allergie à la pénicilline" en ligne Adress URL": <http://perso.wanadoo.fr/doigt.rose/doigscien/divers/allepène>, 24 Février (1999).
- [8] Maur-Newman, "Les antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux "Edition Mloine. Sa. Paris, (1979).
- [9] Fawcett, "P.A.,and Abraham, E.P. , "Biosynthesis of penicillin and cephalosporin "vol 4, p (248-265), (1975).

- [10] Chiminvest, "Cours de formation aspect technologique" Manuel de formation Vrac– Bulgarie (1990).
- [11] Maloinés, S., "Vade – Mecum des antibiotiques et agent chimiothérapeutiques anti infectieux ", 4^{ème} Edition (1979).
- [12] Denoel, A., Jaminet, F., "Pharmacie galénique: formes médicamenteuses solides divisionnées destinées à la voie orale", les Presses Universitaires de Liège (1971).
- [13] Aiache, M., et Col. "Traité de biopharmacie et pharmacocinétique", Edition Vigot (1997).
- [14] Le Hir, A., "Abrégé de la pharmacie galénique formes pharmaceutiques", 4^{ème} Edition, Masson, (1983).
- [15] Traisnel, M., Delacourte, A., Amoussou, J., et Guyot, J.C., "Formation en technologie pharmaceutique". Université du Droit et de la Santé Lille II. (1987).
- [16] GALENICA 6 " Poudres et formes unitaires obtenues par division en agglomération", Tome1. Technique et Documentation, Lavoisier (1984).
- [17] Le Hir , A., "Abrégé de pharmacie galénique - forme pharmaceutiques", 3^{ème} Edition, Masson, (1981).
- [18] Grieseels, H., Crommelin, D.J.A., "Solide retard", Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Pharmaceutiques, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, France, (1971).
- [19] Daoud-Brikci, M., "La biodisponibilité : Concepts, Evaluation, Applications ".Pub Universitaire, Alger, (1986).

- [20] Barre, J., " Biodisponibilité des formes orales liquides et des comprimés. Analyse pharmacocinétique comparative ". Labo.Pharma.Probl.Tech, (1982).
- [21] Aiache, J.M., Devissaguet, J-Ph. .. Guyot-Hermann, A-M., "GALENICA 2: Biopharmacie", 2^{ème} édition (1977).
- [22] Newton, J.M and. Grant, D.J.W., "The relation between the compaction pressure porosity and tensile strength of compacted powders" , Powder Techno. 9. (1974).
- [23] Rochat, M.H. "Action biologique de l'excipient, influence de divers additifs sur des systèmes enzymatiques", Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Pharmaceutiques, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, France, (1981).
- [24] Bisailon, S., and Tawashi, R., "Influence of fluid motion in dissolution – rate determination" J. Pharm. Sc. 60, (1971).
- [25] Rothe, W., and Shellhone, J., "Proposal for a pharmacopeia method for testing of the dissolution rate of active ingredients" Drugs Made in Germany. 20, (1977).
- [26] Boucherat, J., et Burt, P., "Influence des facteurs technologiques sur la libération de la vitamine dans les matrices hydrophiles ", Pharm. Acta .Helv, 52, (1977).
- [27] Colombo, P., et Col., " Force de délitement des comprimés " Pharmaco, Edition. Part, 35, (1980).
- [28] Green, H.L. , Carpenter, C., and L. Casto, "Mixing characteristics of axial impellers with Newtonian and non Newtonian fluids" Fourth European Conference on Mixing Noordxijkerhout, Netherlands, paper D1, P109, Edit. BRA Fluidengineering Canfield, Bedford, England, (1982).

- [29] Gueurten, D., et Dubois, D.M. , "Modèle mathématique de la libération d'une force à action prolongé d'indméthacine" *Pharma. Acta. Helv.* 56, (1981).
- [30] Wargner, J.G., "Interpretation of percent dissolved- time pools derived from (In vitro) testing of conventional tablets and capsules" *J. Pharm. Sci.* 58. (1969).
- [31] Kitazawals, J.I., Minouchi, T., and Okada, J., "Interpretation of dissolution rate data from (in vitro) testing of compressed tablets" *J. Pharm.* 29, (1977).
- [32] Higuchi, T., "Rate of release of medicaments from cantonment bases containing drugs in suspension" *J. Pharm. Sci.* 50. (1961).
- [33] Cobby, J., Mayer, M., Sohn , M. and Walteer, G.C. , "Influence of shape factor's on kinetics of drug realise from matrix tablets: 1 Theoretical" *J. Pharm. Sci.* 63. (1974).
- [34] Brossard, C., et col., "Dissolution of a soluble drug substance from vinyl. Polymer matrices". (1983).
- [35] Gibaldi, M., "Biophaemaceutics and clinical pharmacokinetics ". 2^{ème} Edition, Lea et Febiger, Philadelphia .U.S.A. (1977).
- [36] Lesne, V., "L'administration de médicament chez le vieillard". *Pharmacocinétique Clinique.* Edition Copytou, Bruxelles, (1981).
- [37] Noyes, A., et col, " The rate of solution of solid substances in their own solutions " *J. Am. Chem. Soc.*, (1897).
- [38] Greenblatt, D., Smith, T. , et Koch-Weser, J., "Bioavailability of drugs: the digoxin dilemma. " *Clin. Pharmacokinetics*, (1976).

- [39] Nelson, E., "Comparative dissolution rates of weak acids and their sodium salts." J. Am. Pharm. Assoc. , (1958).
- [40] Clermont, F., "Les tests de dissolution", 5^{ième} Journée d'Actualités Biopharmaceutiques,, Mars, (1980).
- [41] Glinka, N., "Chimie générale", tome 1.
- [42] Granger, B., Baker, R., "Electron microscope investigation of the striated border of intestinal epithelium ", Anat. Rec, (1950.).
- [43] Levy, G., "Corelation of gastrointestinal absorption and in vitro dissolution kinetics of drugs contained in solid oral dosage forms ", Paper presented at Am. Pharm. Assoc. National Mtg., Dallas, Texas, U.S.A.(1966)
- [44] Davison, C., Guy, J., et col., «Distribution of certain nonnarcotic analgetic agents in the CNS of several species. ", J. Pharmacol. Exp. (1961).
- [45] Malone, M.H., Gibson, R.D., et col., "A pharmacologic study of effects of various pharmaceutical vehicles on action of orally administered Phenobarbital.", J.Pharm. sci.(1960).
- [46] Levy, G., Jusko, W., "Effect of viscosity on drug absorption.", J.Pharm. sci. (1960).