

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb de Blida

Faculté de Technologie
Département de génie des procédés



Filière : Génie des Procédés
Option : Pharmacie Industrielle

Mémoire de Master II

Pour l'obtention du diplôme de Master
En Pharmacie Industrielle

Thème

Comparaison des différentes formules à libération prolongée et l'influence sur l'activité Ulcérigène

Rédigée par :
CHOUIREB Roumaïssa (Ép.) MEKHZOUR

Dirigée par :
Mme A.BEYAZ épouse FAHEM

Soutenu publiquement le 26/06/2014 devant le jury composé de :

Mr. HADJ SADOUK

Maître de conférences à U.S.D.B

Président

Mme. HADJ ZIANE

Maître de conférences à l'U.S.D.B

Examinatrice

Mr. N CHRIET

Maitre de conférences à l'U.S.D.B

Observateur

Mme AIT MESBAH

Maître assistante à l'U.S.D.B

Examinatrice

-Juin 2014-

Remerciements

Tout d'abord Je tien à remercier Allah Le Bon Dieu pour m'avoir donné le courage afin de réaliser et finaliser ce modeste travail.

Comme je remercie vivement ma promotrice Madame A.BEYAZ Maitre assistante à la faculté de médecine d'Alger pour m'avoir proposé le thème de mon projet et m'avoir encadré tout au long de mon stage.

Et je remercie particulièrement Mme HADJ ZIANE responsable chargée des Masters et Maitre conférencière à l'U.S.D.B.

Mon remerciement va également à Mr Le Président ainsi que Messieurs les membres du jury d'avoir accepté mon travail.

Et comme ce travail a été effectué au Centre de Recherche et de Développement CRD du groupe pharmaceutique SAIDAL, je ne peux omettre de remercier en premier lieu Mme La Directrice Générale Mme S. DJILANI pour m'avoir permis de réaliser mes expériences au sein des laboratoires du centre. Je suis également reconnaissante envers toute l'équipe du laboratoire de la pharmacie galénique et du département de Biopharmacie du CRD notamment :

Mme N. AYACHI, Mme W. BELLAZIZE, Mme FERIEL, Mme NABILA la responsable de la bibliographie au CRD, Mme K. AZINE responsable de laboratoire Pharmacotoxicologie, Mr M. DAHMAN responsable de l'Animalerie.

Enfin, Je remercie intensément toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

*Aux personnes les plus chères à mon cœur, ma mère RAZIKA et mon très cher époux MOHAMED, pour leurs amours, soutien, encouragement et leurs précieux conseils.
Qu'Allah me les garde.*

À

Mon adorable fils ACHRAF.

À

Ma très chère sœur KHANSAA pour sa disponibilité et son sacrifice.

À

Ma belle-mère DOUJA et mon beau-père MOHAMED pour leur affection.

À

Ma grande mère HOURIA, mes tantes, oncles, et à tous mes cousins et cousines.

À

Ma meilleure amie HANANE et à toute la promotion 2013 de Pharmacie Industrielle.

& À

Tous ceux et celles que je ne peux citer, et qui m'ont aidé à forger la personne que je suis aujourd'hui.



TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS ET GLOSSAIRE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Introduction générale 1

Revue bibliographique

Chapitre I : La libération prolongée

I.1 Généralité sur les médicaments.....	3
I.1.1 Définition d'un médicament.....	3
I.1.2 Médicament de référence.....	4
I.1.3 Médicament générique.....	4
I.1.3.1 Les différents types des médicaments génériques.....	4
I.1.3.2 Avantages des médicaments génériques.....	4
I.1.4 Classification des formes destinée à la voie orale selon leur mode de libération.....	4
I.I.4.1 Formes à libération accélérée.....	4
I.I.4.2 Formes à libération différée.....	4
I.I.4.3 Formes à libération contrôlée.....	5
I.I.4.4 Formes à libération prolongée.....	5
I.2 Les forme à libération prolongée.....	5
I.2.1 Généralités.....	5
I.2.2 Définition.....	6
I.2.3 Procédés de préparation des formes à libération prolongée.....	6
I.2.4 Avantages et inconvénients des formes à libération prolongée.....	7
I.2.5 Mécanisme de libération prolongée.....	8
I.2.5.1 Système contrôlés par la diffusion.....	8
I.3 Les polymères.....	10
I.3.1 Introduction.....	10
I.3.2 Définition d'un polymère.....	10
I.3.3 Classification des polymères.....	10
I.3.4 Propriétés du polymère étudié.....	11

Chapitre II : La dissolution

II.1 Théorie de dissolution.....	12
II.2 La dissolution des médicaments.....	14
II.2.1 Le devenir de médicament dans l'organisme.....	14
II.2.1.1 Phase biopharmaceutique.....	14
II.2.1.2 Phase pharmacocinétique.....	15
II.2.1.3 Phase pharmacodynamique.....	16
II.3 Test de dissolution.....	16

II.3.1 L'intérêt du test de dissolution.....	17
II.3.2 Appareils de dissolution.....	17

Chapitre III : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

III.1 Les anti-inflammatoires.....	19
III.1.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....	19
III.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	19
III.2 L'activité anti-inflammatoire non stéroïdien.....	19
III.2.1 Définition.....	20
III.2.2 Mode d'action des AINS.....	20
III.2.3 Demi-vie d'élimination plasmatique.....	21
III.2.4 Métabolisme et élimination.....	22
III.2.5 Indications thérapeutiques des AINS.....	22
III.2.6 Effets indésirables des AINS.....	22
III.3 La relation entre les AINS et les formes LP.....	23
III.4 Propriétés de la molécule étudié.....	24
III.4.1 Description de Diclofénac de sodium.....	24
III.4.2 Propriétés physico-chimiques.....	24

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

IV.1 Matériels.....	26
IV.1.1 Échantillonnages.....	26
IV.1.1.1 Matière première.....	26
IV.1.1.2 Formes pharmaceutique.....	26
IV.1.1.3 Réactifs de laboratoires.....	27
IV.1.2 Appareillages.....	27
IV.1.2.1 Appareillages.....	27
IV.1.2.2 Verreries de laboratoire.....	27
IV.2 Méthodes.....	28
IV.2.1 Contrôles Pharmacotechnique.....	28
IV.2.1.1 Contrôle macroscopique.....	28
IV.2.1.2 Test de l'uniformité de masse.....	28
IV.2.1.3 Test de désagrégation.....	28
IV.2.1.4 Test de friabilité des microgranules.....	29
IV.2.2 Contrôle biopharmaceutiques.....	30
IV.2.2.1 Test de dissolution.....	30
IV.2.2.2 Mode opératoire du test de dissolution.....	33
IV.2.2.3 Comparaison des profils de dissolution.....	35
IV.2.3 Contrôle pharmacologique.....	37
IV.2.3.1 Domaine d'application.....	37
IV.2.3.2 Matériels.....	37
IV.2.3.3 Méthodes.....	38

Chapitre V : Résultats et Discussions

V.1 Les résultats des tests des contrôles pharmacotechnique et biopharmaceutique sur le référence et le générique.....	41
V.1.1 Le contrôle pharmacotechnique.....	41
V.1.1.1 Résultats de contrôle pharmacotechnique de la spécialité de référence Voltarène 75 mg LP.....	41
V.1.1.1.1 Contrôle macroscopique.....	41
V.1.1.1.2 Test de l'uniformité de masse.....	41
V.1.1.1.3 Test de friabilité des microgranules.....	41
V.1.1.2 Résultats de contrôle pharmacotechnique du générique Cloféral 75 mg LP.....	42
V.1.1.2.1 Contrôle macroscopique.....	42
V.1.1.2.2 Test de l'uniformité de masse.....	42
V.1.1.2.3 Résultats du test de friabilité des microgranules.....	43
V.1.2 Le contrôle biopharmaceutique.....	50
V.1.2.1 Résultats de l'étude de la cinétique de dissolution de la spécialité de référence Voltarène 75 mg LP.....	50
V.1.2.2 Résultats de l'étude de la cinétique de dissolution du générique Cloféral 75 mg LP.....	50
V.2 Le contrôle pharmacologique.....	50
V.2.1 Les étapes de l'autopsie des rats.....	58
V.2.2 Les résultats.....	60
Conclusion général.....	62

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Tableau	page
Tableau IV-1 : écarts tolérés pour l'uniformité de masse des comprimés	28
Tableau IV-2 : le protocole de préparation de milieu de dissolution	31
Tableau IV-3 : les paramètres de l'essai de dissolution.	34
Tableau V-1 : résultats de test de l'uniformité de masse pour la référence Voltarène 75 mg LP	41
Tableau V-2 : résultats du test de l'uniformité de masse pour les gélules de 10% d'EC	42
Tableau V-3 : Résultats du test de l'uniformité de masse pour les gélules de 15% d'EC	42
Tableau V-4 : Résultats du test de l'uniformité de masse pour les gélules de 20% d'EC	43
Tableau V-5 : résultats des valeurs des e limites pour les deux formes	43
Tableau V-6 : récapitulatifs des résultats du test de friabilité pour des gélules de 10% d'enrobage d'EC	44
Tableau V-7 : récapitulatifs des résultats du test de friabilité pour des gélules de 15% d'enrobage d'EC	46
Tableau V-8 : récapitulatifs des résultats du test de friabilité pour des gélules de 20% d'enrobage d'EC	48
Tableau V-9 : pourcentage du PA dissous à partir de la spécialité de référence VOLTARENE 75 mg LP	50
Tableau V-10 : Pourcentage de libération du PA à partir du générique développé au C.R.D SAIDAL (des gélules Clofénal 75 mg LP à 10% d'enrobage d'EC).	52
Tableau V-11 : Pourcentage de libération du PA à partir du générique développé au C.R.D SAIDAL (des gélules Clofénal 75 mg LP à 15% d'enrobage d'EC).	54
Tableau V-12 : Pourcentage de libération du PA à partir du générique développé au C.R.D SAIDAL (des gélules Clofénal 75 mg LP à 20% d'enrobage d'EC).	55
Tableau V-13 : valeurs des facteurs de différence f_1 et de similarité f_2	57

<i>Tableau V-14 : les nombres de cotations par rapport au nombre des ulcères</i>	59
<i>Tableau V-15 : Les résultats récapitulatifs de nombre d'ulcère et nombre des cotations après</i>	60
<i>Tableau V-16: Tableau des résultats d'index ulcération pour chaque lot</i>	60
<i>Tableau V-17 : Les résultats récapitulatifs de nombre d'ulcère et nombre des cotations après dix jours.</i>	61
<i>Tableau V-18: Tableau des résultats d'index ulcération pour chaque lot.</i>	61

Liste des Figures

<i>Figure</i>	<i>Page</i>
<i>Figure I-1 : Représentation du profil de libération prolongée</i>	6
<i>Figure I-2 : mécanisme de libération prolongée</i>	8
<i>Figure I-3 : Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé :(a) système réservoir, (b) système matriciel</i>	9
<i>Figure I-4 : formule chimique développé d'éthylcellulose</i>	11
<i>Figure II-1 : Les étapes de l'évolution de PA dans l'organisme</i>	15
<i>Figure II-2 : représentation schématique de différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme</i>	16
<i>Figure III-1 : mécanisme d'action des AINS</i>	20
<i>Figure III-2 : Aspect endoscopique d'un ulcère gastrique</i>	21
<i>Figure III-3 : Formule développée du Diclofénac sodique</i>	24
<i>Figure III-4 : Impuretés du Diclofénac de sodium selon la Pharmacopée Européenne</i>	25
<i>Figure IV-1 : Forme chimique de Diclofénac de sodium</i>	26
<i>Figure IV-2 : VOLTARENE 75 mg LP comprimés pelliculés.</i>	26
<i>Figure IV-3 : VOLTARENE® 75 mg LP</i>	27
<i>Figure IV-4 : Clofénal 75 mg LP</i>	27
<i>Figure IV-5 : Friabilimètre ERWEKA ZT 3</i>	29
<i>Figure IV-6 : Tamiseur à vibrations type RETSCH.</i>	30
<i>Figure IV-7 : spectromètre UV-Visible JASCO V-530..</i>	32
<i>Figure IV-8 : Dissolutest à palettes type Pharma Test PTWS 300</i>	33
<i>Figure IV-9 : Les Granulés Alimentaires</i>	38
<i>Figure IV-10 : Méthode de gavage des rats</i>	39

Liste des Figures

Figure V-1 : répartition des tailles des microgranules avant et après le test de friabilité	45
Figure V-2 : Tracé des fractions en fonction du diamètre moyen des particules avant et après le test de friabilité	45
Figure V-3 : répartition des tailles des microgranules avant et après le test de friabilité	47
Figure V-4 : tracé des fractions en fonction du diamètre moyen des particules avant et après le test de friabilité	47
Figure V-5 : Répartition des tailles des microgranules avant et après le test de friabilité	49
Figure V-6 : Tracé des fractions en fonction du diamètre moyen des particules avant et après le test de friabilité	49
Figure V-7 : Cinétique de dissolution du produit de référence VOLTARENE comprimés pelliculé à 75 mg LP	51
Figure V-8 : le profil moyen de la dissolution de la spécialité de référence	51
Figure V-9 : Cinétique de dissolution des gélules Cloféral développé au C.R.D à 10% d'EC.	53
Figure V-10 : Profil moyen de la cinétique de dissolution du médicament générique à 10% d'enrobage	53
Figure V-11 : Cinétique de dissolution des gélules Cloféral développé au C.R.D à 15% d'EC.	54
Figure V-12 : Profil moyen de la cinétique de dissolution du médicament générique à 15% d'enrobage.	55
Figure V-13 : Cinétique de dissolution des gélules Cloféral développé au C.R.D à 20% d'EC.	56
Figure V-14 : Profil moyen de la cinétique de dissolution du médicament générique à 20% d'enrobage	56
Figures V-15 : les étapes de l'autopsie	58
Figures V-16 : les estomacs des rats	59

Abréviations

PA : Principe Actif

LP : Libération Prolongée.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

EC : éthylcellulose

ICH :

COX : cyclo-oxygénase

Cp : comprimés

Ge : gélule

UV : Ultra-violet

Ech : échantillon

Et : étalon

Moy : la moyenne

USP : U.S.P pharmacopie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PG : Prostaglandine

DO : Densité Optique

Nm : Nanomètre

μm : Micromètre

tr/min : Tours par minute

λ : La longueur d'onde

V : Le volume

P : Poids

e : Epaisseur

mm : Millimètre

Abréviations

ml : Millilitre

mg : Milligramme

°C : Degré Celsius

KH₂PO₄ : Phosphate de potassium mono potassique

NaOH : Hydroxyde de sodium

Glossaire

Principe actif (PA) : Responsable de l'action pharmaceutique du médicament, on distingue des origines variées :

- Végétale, animale, humaine.
- Microbiologique, minérale.
- Synthétique, biotechnologique.

Les excipients :

- Permettent la préparation, la conservation et l'utilisation des médicaments.
- Sans action pharmacologique, inerte.

In vitro : Phénomènes observés au laboratoire, en dehors de l'organisme.

In vivo : Phénomènes observés dans l'organisme.

Pharmacopée : C'est un recueil de normes admises au niveau international, portant sur l'activité et la pureté des produits pharmaceutiques qui entrent dans le commerce international.

Agent ulcérogène : Agent qui provoque la formation d'un ulcère ou qui cause l'ulcération.

AGEPS : Méthode interne dans un laboratoire pharmaceutique en France.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

L'inflammation est une réaction normale de l'organisme en réponse à divers stimuli de nature biologique, physique ou chimique entraînant une altération de certaines cellules. Cette réaction se manifeste cliniquement par la triade rougeur, douleur et chaleur et met en jeu des médiateurs biologiques responsables de l'inflammation que sont, entre autres, les prostanoïdes. Ces prostanoïdes sont le résultat de l'activation de la cascade de l'acide arachidonique par la **[cyclooxygénase]-2**, cette enzyme découverte il y a une dizaine d'années est présente au niveau des foyers inflammatoires elle est responsable de différents états physiologiques et pathologiques. Il existe une deuxième isoforme appelée **[cyclooxygénase]-1** qui produit des prostanoïdes cytoprotecteurs dans différentes fonctions de l'organisme, mais son inhibition implique une diminution de ce rôle et donc provoque des effets indésirables importants au niveau gastrique, rénale et de la circulation sanguine. C'est pourquoi les recherches actuelles visent à synthétiser des molécules ayant un fort potentiel d'inhibition de la [cyclooxygénase]-2, dans le but de lutter contre les processus liés à l'inflammation, sans influencer sur l'activité de la [cyclooxygénase]-1.

Et afin de résoudre ces problèmes, les chercheurs ont réussi à développer une forme pharmaceutique se caractérisant par un contrôle rigoureux de la cinétique de libération de la substance médicamenteuse. L'utilisation de cette technologie dans les applications commerciales a stimulé toute l'industrie pharmaceutique.

La dissolution constitue un processus préalable et limitant sans lequel l'absorption gastro-intestinale, ne peut biologiquement se réaliser. En règle générale, un test de dissolution est développé pour une formule donnée (médicament de référence) puis appliqué sur d'autres formules (médicaments générique). La comparaison des résultats de libération *in vitro* permet de montrer l'équivalence entre ces deux produits dans certaines conditions.

Le but principal de notre travail était de contrôler sur le plan pharmaceutique et biopharmaceutique 03 formes à libération prolongée développées au sein du CRD SAIDAL. Ces 03 formes se distinguent par des taux de pelliculage différents (10, 15 et 20% de polymère d'éthylcellulose) responsable de l'action prolongée de notre forme pharmaceutique.

En comparant ces 03 formes à la spécialité de référence, la forme qui présentait une équivalence pharmaceutique a été retenue.

Introduction générale

Dans un 2^{ème} temps, cette dernière a été contrôlée sur le plan pharmaceutique en testant l'activité ulcérigène sur des rats de laboratoire et la comparer à la forme non prolongée.

Le présent document est rédigé en deux grandes parties. La première est consacrée à la synthèse bibliographique nécessaire à la bonne compréhension du travail ; Elle comporte trois chapitres :

- Le premier est dédié aux systèmes à libération prolongée, et explique leurs avantages et inconvénients.
- Le deuxième chapitre regroupe les différentes données bibliographiques sur la dissolution des médicaments, les paramètres de test de dissolution, son appareillage et l'intérêt de ce test.
- Et le troisième chapitre met en évidence les problèmes posés par les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et leurs relations avec les formes LP.

Ensuite nous présentons dans une deuxième partie, le travail expérimentale réalisé, que nous avons divisé deux chapitres ;

- le premier chapitre est consacré à la présentation des méthodes de contrôle pharmacotechnique, biopharmaceutique et pharmacologique sur les génériques et sa comparaison par rapport au produit de référence.
- Quant au deuxième chapitre, il rassemblera tous les résultats expérimentaux des tests galéniques effectués sur les produits et leurs interprétations, sans oublier le but principale de notre travail qu'est l'apparition de l'activité ulcérigène et son évolution sur les rats Wister.

REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I :

La libération prolongée

Lors de l'administration d'une forme pharmaceutique par voie orale, une absorption complète, uniforme et reproductible de PA est recherchée afin d'optimiser son efficacité thérapeutique. Malheureusement, il arrive très souvent que cet objectif ne soit pas atteint avec les formes conventionnelles. En effet, la libération immédiate de la molécule active peut entraîner un pic sérique élevé, voir toxique, et ceci d'autant plus que les prises quotidiennes répétées réduisent la complaisance du patient. En revanche, un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique de PA incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec un seul ou deux administrations.

Dans ce premier chapitre, nous donnerons un aperçu sur la libération prolongée. Après un bref rappel concernant les définitions des médicaments et le système à libération prolongée, leur avantages et inconvénients ainsi leur mécanisme. Ensuite, nous avons focalisé notre attention sur les polymères.

I.1 Généralité sur les médicaments

I.1.1 Définition d'un médicament [1]

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leur fonction organiques.

Regrouper dans un emballage accompagné d'une notice explicative précisant les différentes mentions légales, le médicament se compose de un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients.

I.1.2 Médicament de référence [2]

Le médicament de référence, également appelé spécialité pharmaceutique, est le médicament d'origine qui sert de modèle aux médicaments génériques, il est protégé par un brevet (exclusivité commerciale) sur une période de 20 ans depuis la découverte de la molécule active.

I.1.3 Médicament générique [3]

Un générique peut être défini comme la copie d'un médicament original, dont la production et la commercialisation sont rendues possible par l'expiration de la protection, conférée par le brevet couvrant le principe actif original.

I.1.3.1 Les différents types des médicaments génériques [3]

Trois catégories de générique peuvent être distinguées en fonction du lien qui les relie au médicament de référence :

- Les génériques intégraux (copie-copie) : qui sont des copies conformes à la spécialité de référence.
- Les génériques équivalents : qui ont la même activité mais qui présentent une différence dans la formulation.
- Les générique plus : qui apportent une amélioration à la thérapeutique par une forme galénique différente.

I.1.3.2 Avantages des médicaments génériques [2]

Le principal avantage des médicaments génériques est économique. En règle générale, ils sont moins chers de 30 à 60% que les médicaments de référence, rendant ainsi la facture de soins supportable pour les patients et les caisses d'assurance maladies.

I.1.4 Classification des formes destinée à la voie orale selon leur mode de libération [4] (Annexe 1)

I.1.4.1 Formes à libération accélérée :

Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. Ils comprennent :

- Comprimés effervescents
- Comprimés orodispersibles

Leur but est essentiellement de faciliter la prise de médicament, en cas de problème de déglutition par exemple. Pour l'administration par sonde, les comprimés orodispersibles peuvent être dissous dans un peu de liquide.

I.1.4.2 Formes à libération différée :

Le site ou le temps de libération est différée du temps ou du site de libération conventionnelle. Elle peut être ralentie ou immédiate.

I.1.4.3 Formes à libération contrôlée :

La libération se fait de façon programmée, planifiée et plus lentement que dans les formes conventionnelles.

I.1.4.4 Formes à libération prolongée :

Formes dans lesquelles on assure une disponibilité du PA durant une grande période après l'ingestion, ceci réduit considérablement le nombre de prises.

- Différentes classification ont été proposées ;
Soit, elles sont basées sur le profil de dissolution
Soit, sur le mécanisme de rétention du PA dans le support galénique.
Soit, sur le mode de libération du PA (continue ou discontinue)

I.2 Les formes à libérations prolongées

I.2.1 Généralités [5]

D'une façon générale, tout système permettant de prolonger l'action d'un principe actif dans l'organisme est appelé « forme à libération prolongée ou programmée »

Par définition, le rôle d'un système à libération prolongée est de délivrer au bon endroit et au bon moment, la bonne quantité d'un PA tout en maintenant sa concentration dans la fenêtre thérapeutique afin d'éviter les pics toxique et les creux inefficaces d'une thérapie conventionnelle. Donc la libération programmée d'une substance active doit se faire selon une cinétique bien déterminée.

La réalisation d'une telle forme peut se faire soit par des moyens physiologiques, en cherchant à réduire l'élimination, ce qui est rarement réalisable et n'est pas sans danger, soit pas des moyens chimique, en cherchant à réaliser un dérivé moins soluble du PA à administrer ou alors pas des moyens galéniques qui sont les plus utilisés. Ces systèmes sont souvent développés sous forme de comprimés ou de gélules contenant des microgranules.

La classification des formes pharmaceutiques solides peut se faire selon le mode de libération du PA. On distingue les formes à libération immédiate, les formes à libération accélérées et enfin les formes à libération prolongées qui font l'objet de cette étude.

I.2.2 Définition [6]

Les formes à LP sont des formes classiques qui n'exercent cependant pas un véritable contrôle sur le processus de mise à disposition du PA. Ces formes libèrent une quantité initiale de PA qui permet d'atteindre la zone d'efficacité thérapeutique, puis la libération continue à une vitesse telle quelle permet l'élimination de ce dernier.

La figure I-1 représente le profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.

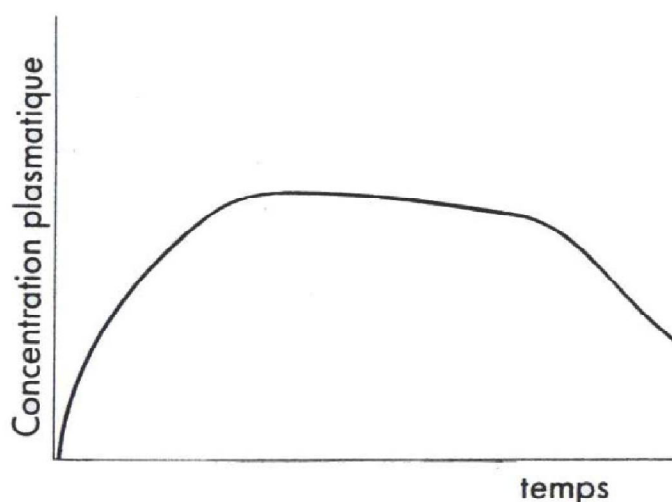


Figure I-1 : Représentation du profil de libération prolongée

La libération prolongée est basée sur deux principes : [7]

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption.
- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

I.2.3 Procédés de préparation des formes à libération prolongée [8]

- a) **Procédés physiques** : Ces procédés reposent essentiellement sur la modification de la taille des particules et de leur morphologie.
- b) **Procédés chimiques** : Ils peuvent se traduire comme par :
 - Combinaison du PA avec diverses substances.
 - Estérification des groupements fixés sur la molécule de PA
 - Inclusion de médicament dans un réseau macromoléculaire gélifié ou floculé.

c) **procédés galénique** : Ils se traduisent par :

- Division de la dose unitaire totale en fractions libérant le PA à des délais différents.
- Rétention de la dose unitaire totale au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération
- Combinaison des deux procédés précédents
- Combinaison du PA avec des adjuvants macromoléculaire

I.2.4 Avantages et inconvénients des formes à libération prolongée [9]

Les formes à libération prolongée présentent plusieurs avantages, parmi eux :

- Diminution du nombre de prises quotidiennes
- Simplification de l'application de la posologie pour le malade
- Diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie pour le malade
- Continuité de libération durant la période nocturne
- Diminution et suppression d'effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicament libérées rapidement dans le tube digestif
- Optimisation de la relation effet dose

A coté de ces avantages il ne faut cependant pas négliger leurs différents inconvénients :

- Risque d'accumulation si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 h par jour.
- Comprimés volumineux
- Formes non adaptées à tous les PA
- Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication ou d'intolérance
- Efficacité faible ou nul si le médicament est mal absorbé par la muqueuse intestinale
- Les concentrations thérapeutique et toxique sont très voisines pour une substance de toxicité élevée
- Manque de reproductibilité et de régularité de la réponse thérapeutique selon la vitesse de vidange de l'estomac.

I.2.5 Mécanisme de libération prolongée [10]

Différentes classifications des systèmes de contrôle de la libération de PA ont été proposées dans la littérature par plusieurs auteurs. Les mécanismes les plus communs sont représentés dans l'organigramme ci-dessous :

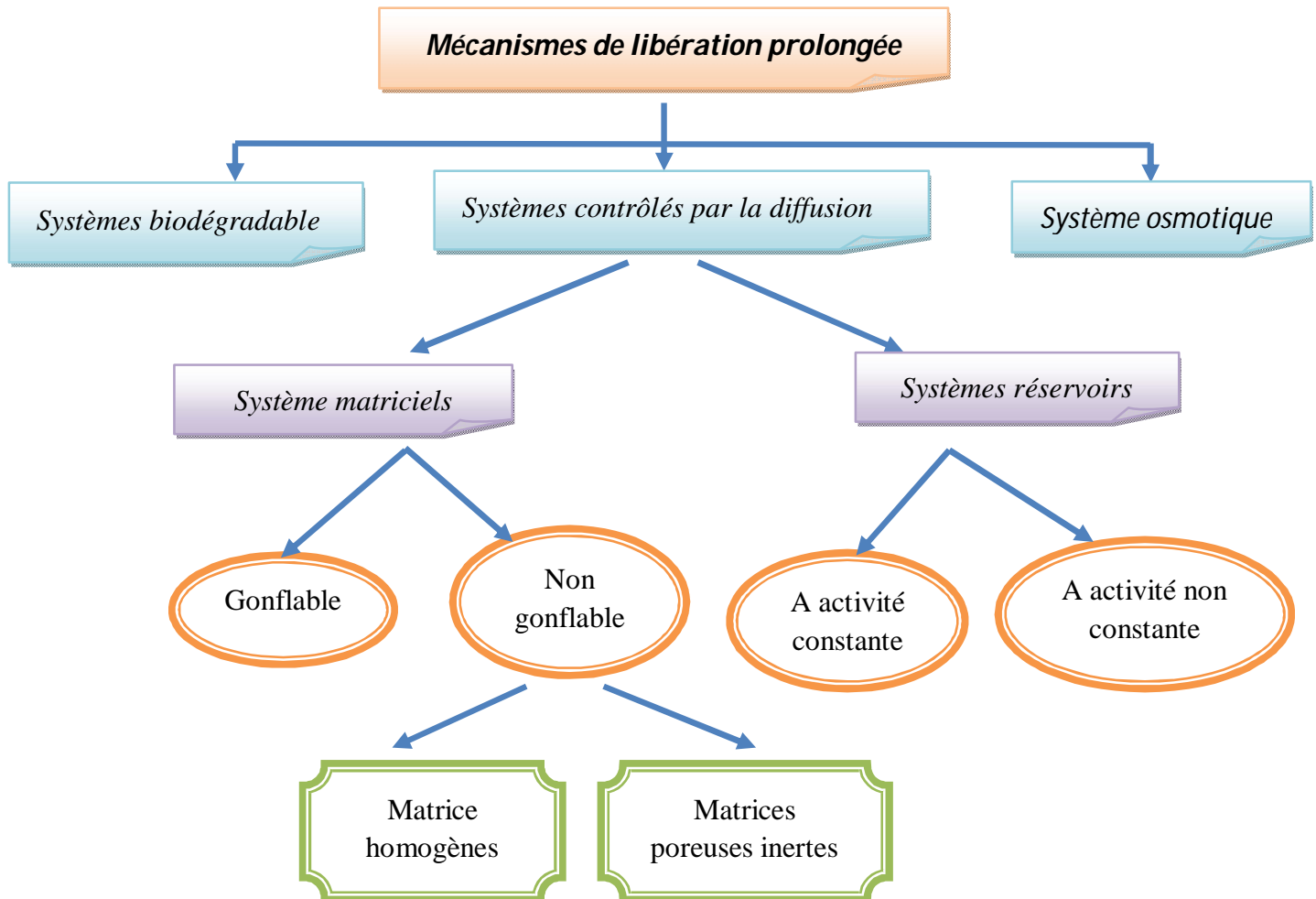


Figure I-2 : mécanisme de libération prolongée

I.2.5.1 Systèmes contrôlés par la diffusion [11]

Le contrôle de la diffusion d'un PA est assuré soit par un support polymérique dans lequel il est dispersé ou dissous (systèmes matriciels) ou bien par une barrière polymérique entourant un réservoir de PA (systèmes réservoirs).

A- Systèmes matriciels :

Ce sont des systèmes dans lesquels le PA est uniformément distribué soit à l'état moléculaire soit à l'état particulaire, dans un support matriciel dont la vitesse de dissolution du PA est influencée par celle de pénétration de l'eau à travers la matrice. La libération du PA dépendra essentiellement de la diffusion. Toutefois, dans le cas des PA peu solubles, la dissolution peut devenir un facteur limitant.

Le principal risque avec les comprimés matriciels est que la libération soit trop lente et incomplète

B- Système réservoirs :

Dans ce cas, le PA est entouré par un film de polymère gonflant ou non gonflant, il peut s'y trouver à l'état solide, en solution ou en concentrée, ou encore mélangé à d'autres excipients solides. C'est la structure de la membrane polymérique qui contrôle la libération. Le processus de libération de la substance active nécessite en premier lieu qu'elle se distribue dans la membrane, puis y diffuse et enfin qu'elle passe dans le milieu liquide environnant

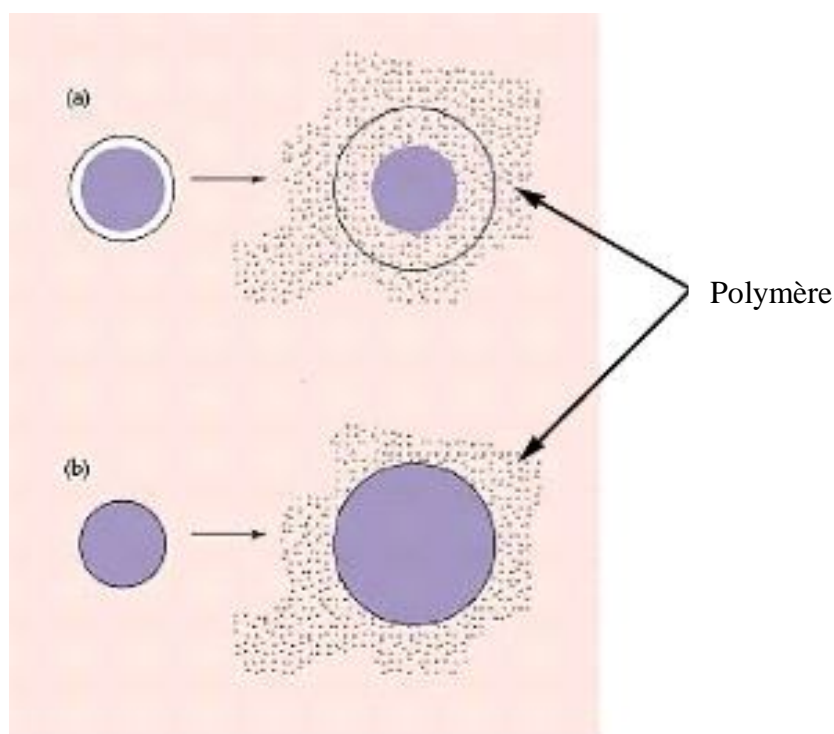


Figure I-3 : Libération du principe actif à partir des systèmes à gonflement contrôlé :
(a) système réservoir, (b) système matriciel (T. J. Kreeger, 1993).

I.3 Les polymères :

I.3.1 Introduction :

Ces dernières années, il a été constaté que les polymères ont des caractéristiques qui répondent à ces exigences technologiques et physiologiques et qui assurent la réalisation utilisation dans le domaine pharmaceutique devient de plus en plus fréquente.

I.3.2 Définition d'un polymère [12]

Les polymères en macromolécules sont des molécules géantes constituées par l'enchaînement covalent de motifs identiques appelés « Unités monomères » qui sont des molécules de base qui réagissent par des réactions dites de polymérisation. La macromolécule peut atteindre des masses molaires très élevées (plus de dix millions $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Le nombre de motifs monomères est appelé degré de polymérisation. Il est noté DP, X ou n.

Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse. Pour une libération prolongée, le polymère doit répondre aux trois exigences générales suivantes :

- Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques de ce dernier et les exigences pharmacocinétiques.
- Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité relative au cours du traitement.
- Il doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs.

I.3.3 Classification des polymères [13]

Plusieurs types de classification peuvent être attribués aux polymères.

Les polymères à usage pharmaceutique doivent être guidés par connaissances de leurs propriétés et de leurs interactions entre les aditifs utilisés.

Pour convenir à la réalisation d'une forme à libération prolongée, le polymère doit répondre aux trois exigences générales suivantes :

- Il doit présenter certaines caractéristiques de libération du PA en relation avec les propriétés physico-chimiques du PA et les exigences pharmacocinétique.
- Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de son intégrité relative au cours du traitement.
- Il doit être compatible avec les muqueuses et tissus récepteurs.

Les polymères sont largement utilisés dans le domaine pharmaceutique, ils peuvent être classés selon différents critères : L'origine, le type de famille et le comportement dans le milieu aqueux.

I.3.4 Propriétés du polymère étudié [14]

C'est un polymère hydrophobe contenant 30 % de matière solide. Elle a un pH compris entre 9,5 et 11,5 et contient aussi deux stabilisants : le laurylsulfate de sodium et l'alcool cétylique, et un antimousse, le diméthylpolysiloxane.

L'éthylcellulose complètement substitué par des groupements ethoxyl a pour formule : $[C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_N C_{12}H_{23}O]_n$.

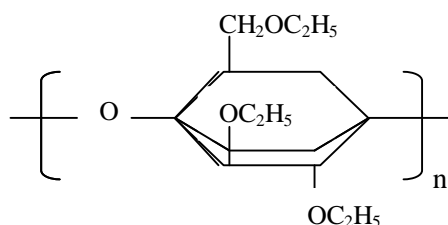


Figure I-4 : formule chimique développée d'éthylcellulose

Ce polymère est un agent d'enrobage insoluble dans l'eau et sa température de transition vitreuse est comprise entre 129 °C et 133 °C.

La taille moyenne des nanoparticules d'éthylcellulose est largement inférieure à un micromètre (environ 0,1 à 0,3 µm).

L'Ethylcellulose employée à des viscosités à partir de 6 cp, soit en enrobage de grain au taux minimal de 20% suivi d'une compression, soit en compression directe au taux de 10% à 20% en général associée à des produits liants tels que la PVP ou la zéine, quelquefois elle est associée à des produits hydrophiles tels que la slice colloïdale afin d'augmenter la porosité de la matrice.

CHAPITRE II :

La dissolution

La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps à l'état solide dans un solvant, de façon à former un mélange homogène appelé solution, la première référence concernant la dissolution provient d'un article de *Noyes* et *Withney* en 1897 décrivant « la vitesse de dissolution de substances solides dans leur propre solution », de nombreux travaux ont été réalisés depuis, permettant de relier et/ou corréler dissolution et vitesse d'absorption.

Ainsi, l'étude de dissolution *in vitro* est devenue un paramètre clé pour le contrôle qualité des formes pharmaceutiques. Les autorités d'enregistrement réclament des essais de dissolution afin de contrôler les formes pharmaceutiques, et des directives spécifiques ont été établies en ce sens. Les différentes **pharmacopées** décrivent les appareils et méthodes utilisables et une harmonisation des appareils dans le cadre ICH a été entreprise pour l'étude de la dissolution *in vitro* [15].

II.1 Théorie de dissolution [15] [16]

Dans les formes à libération modifiée, pour lesquelles la libération du principe actif peut être effectuée par la diffusion à travers un système matriciel, les formes solides orales subissent la destruction de leur structure après leur administration. La désagrégation conduit à la formation de granulés qui se désagrègent à leur tour pour former une poudre fine qui se dissout dans le milieu environnant.

La dissolution d'un soluté provient d'un procédé à multiples étapes engageant des réactions et interactions hétérogènes entre le milieu et le soluté. Différentes théories permettent d'interpréter le processus complet. L'équation classique *Noyes et Withney* en 1897 décrit la variation de la quantité de produit dissout à partir d'un solide en fonction du temps.

$$\frac{dM}{dt} = KS(C_s - C_t)$$

Avec :

M : la quantité de produit dissous

K : la constante de dissolution

S : la surface d'échange

C_S : la concentration à saturation

C_t : la concentration à l'instant t .

Nernst et Bruner en 1904 ont proposé la théorie de la couche de diffusion pour laquelle l'hypothèse est qu'il se forme à la surface du solide immergé un film d'épaisseur h dont la concentration passe de la saturation C_S à la surface du solide à la concentration moyenne au sein du liquide C_t dans ces conditions, la force d'entraînement pour la dissolution est le gradient de concentration entre C_S et C_t . En appliquant la loi de *Fick*, ils ont introduit le facteur de coefficient de diffusion D , l'épaisseur de la couche de diffusion h et le volume de solvant V .

$$\frac{dC}{dt} = \frac{KDS(C_S - C_t)}{Vh}$$

Avec :

D : le coefficient de diffusion

V : le volume de solvant

H : l'épaisseur de la couche

Cette théorie s'applique à l'ensemble des phénomènes de dissolution *in vivo* et *in vitro* et permet d'expliquer et comprendre l'importance relative des différentes de la dissolution. Cette équation montre que le PA se dissout instantanément dans une couche très fine de solvant située autour de la particule jusqu'à obtention d'une solution saturée.

Pour mieux apprécier le phénomène, il est préférable d'utiliser l'équation développée suivante :

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_S - C_t)$$

Avec :

$\frac{dW}{dt}$: La vitesse de dissolution.

W : La masse de principe actif dissous à tout instant.

D : Le coefficient de diffusion (varie en fonction T° et la vitesse d'agitation).

A : Surface d'échange entre produit non dissous et solvant.

Dans la plupart des cas, la libération du PA peut être quantifiée par les équations de Noyes et Whitney, et de Higuchi. (Voir Annexe 2)

II.2 La dissolution des médicaments [17]

La dissolution n'est pas vraiment un facteur prédictif de l'efficacité thérapeutique, mais c'est une étape primordiale pour qu'un médicament atteigne son effet. Il s'agit plutôt d'un outil qualitatif et quantitatif qui peut apporter une précieuse information sur la disponibilité biologique d'un médicament.

L'exception de l'administration par voie parentérale et de l'administration orale des solutions, toutes les formes pharmaceutiques doivent se dissoudre ou libérer leur PA, afin qu'il soit absorbé. L'absorption d'un PA après son administration par voie orale dépend de :

- Sa libération à partir de la forme galénique.
- Sa dissolution ou sa solubilisation dans les conditions physiologiques.
- La perméabilité du site d'absorption dans le tractus gastro-intestinal.

II.2.1 Le devenir de médicament dans l'organisme [18]

Entre le moment de l'administration du PA et celui de l'obtention de son effet, celui-ci doit franchir plusieurs étapes ou être soumis à plusieurs processus groupés en trois phases :

II.2.1.1 Phase biopharmaceutique :

C'est la mise à disposition de l'organisme vis-à-vis d'un PA qui comprendra plusieurs étapes dépendantes de ses propriétés physico-chimiques, de celle de la forme médicamenteuse elle-même et des conditions rencontrées lors de son cheminement le long du tractus digestif.

Toutes ces étapes peuvent influencer la biodisponibilité, les deux étapes de la mise à disposition du PA sont :

✚ La libération

Elle se fait rapidement, ans le cas d'une forme pharmaceutique rapide comme les comprimés effervescents, ou plus lentement, dans le ca d'une forme pharmaceutique à libération prolongée, elle se fait généralement par désintégration de la forme solide suivie 'une désagrégation en particules de petites tailles.

✚ La dissolution

La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide, liquide ou gazeux dans un solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution, elle peut aussi être définie comme la quantité de substance médicamenteuse qui passe en solution par unité de temps. Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le PA doit être dispersé, à l'état moléculaire en milieux aqueux, au site d'absorption, comme le montre de schéma (figure II-1)

II.2.1.2 Phase pharmacocinétique

La deuxième phase correspond au devenir *in vivo* du PA après sa libération et sa dissolution dans le milieu physiologique. Elle étudie en fonction du temps les différents aspects du devenir d'un PA dans l'organisme : absorption, distribution et élimination.

- Dissolution : se fait dans le tube digestif.
- Absorption : les molécules traversent la paroi du tube digestif et passent dans circulation entéro-hépatique.
- Distribution : se fait dans l'organisme par la circulation générale.
- Élimination : elle peut se faire excrétion en particulier urinaire ou biliaire et par dégradation ou bio-transmation.

- les différentes étapes de l'évolution du PA sont illustrées dans la figure (II-1)

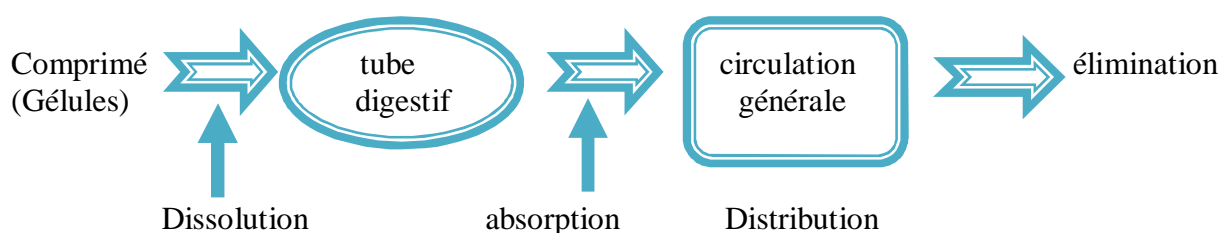


Figure II-1 : Les étapes de l'évolution de PA dans l'organisme

II.2.1.3 Phase pharmacodynamique :

Elle correspond à la réponse pharmacodynamique résultante de l'interaction récepteur-principe actif, celle-ci est une composante de l'effet thérapeutique recherché.

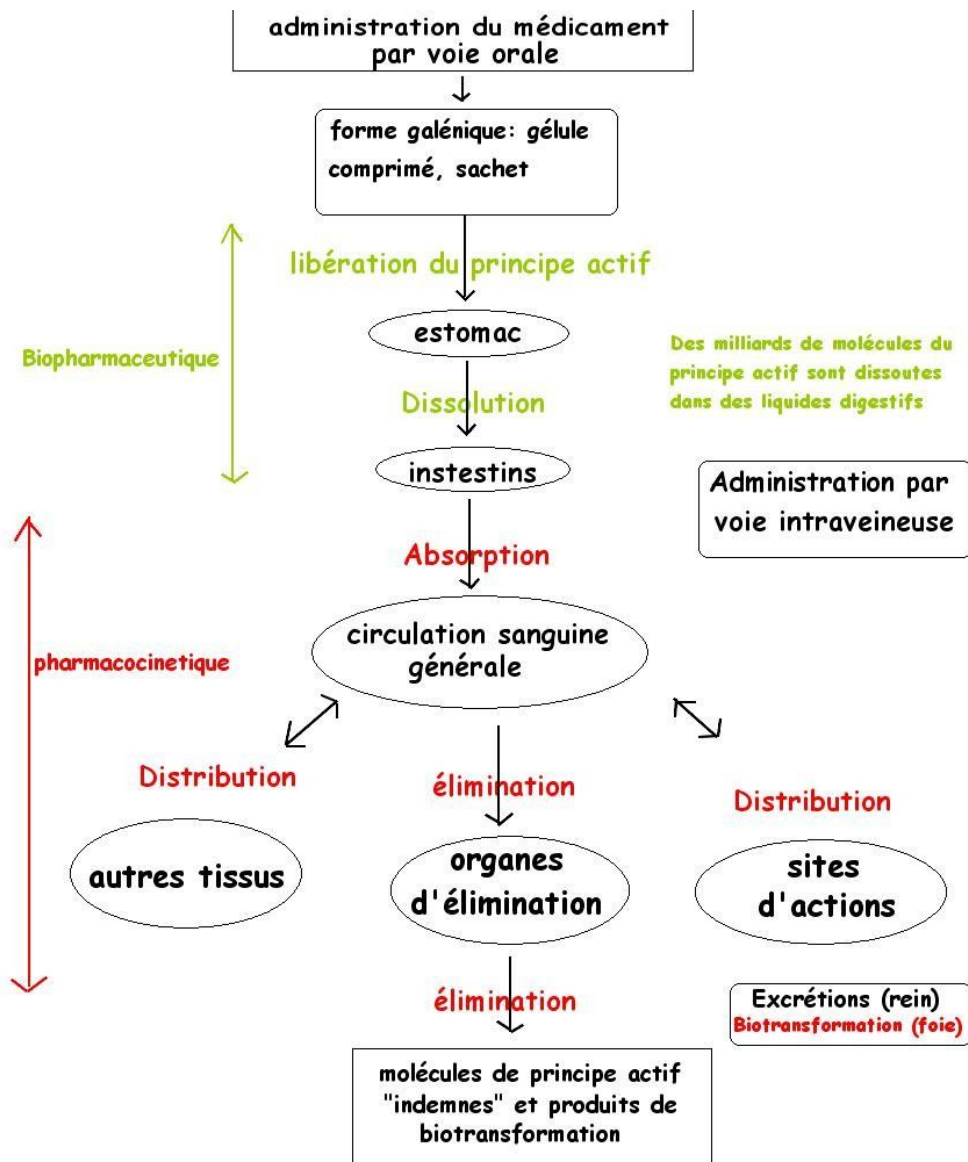


Figure II.2 : représentation schématique de différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme

II.3 Test de dissolution [19]

L'essai de dissolution est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes solides, à libérer en solution dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à des intervalles de temps différents.

II.3.1 L'intérêt du test de dissolution [20]

On peut distinguer trois cas dans lesquels les essais de dissolution sont utilisés :

- En pré-formulation et formulation galénique

Plusieurs propriétés fondamentales sont étudiées en pré-formulation (solubilité, vitesse de dissolution, stabilité...). Il est important de connaître la vitesse de dissolution d'un principe actif très faiblement soluble pour envisager des solutions permettant de modifier sa solubilité.

Au stade de formulation galénique, des études comparatives de la dissolution de plusieurs formes permettant d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération de PA est complète à partir de sa forme galénique.

- En contrôle de qualité

L'essai de dissolution fait partie des contrôles de routine des formes pharmaceutique solides.

Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de production et de la conformité du produit fini avec lots précédents.

- En expertise, pour comparer un produit connu avec ses concurrents ou des génériques.

II.3.2 Appareils de dissolution [19] (Voir Annexe 2)

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physico-chimiques de la forme pharmaceutique considérée. Compte tenu de la nécessité de disposer un contrôle qualité fiable et reproductible, les autorités d'enregistrement ont progressivement standardisé quatre appareils selon les pharmacopées (USP, EP, JP).

1) Appareil à palettes tournantes

L'appareil à palette est souvent le mieux adapté dans le cas des formes orales solides.

2) Appareil à panier tournant

Il a les mêmes éléments que celui à palette sauf que l'agitateur est constitué par une tige verticale à l'extrémité inférieure de laquelle est fixé un panier cylindrique, le milieu de dissolution est stationnaire, alors que la forme pharmaceutique est agitée à cause de la rotation du panier dans lequel elle est emprisonnée.

3) Appareil à cylindres réciproques

Cet appareil correspond à une amélioration de l'appareil de désagrégation, il a été plus particulièrement développé pour étudier la dissolution des formes multi-particulaires à libération prolongée et pour simuler les variations de PH recentrées au niveau du tractus Gastro-intestinal.

4) Appareil à flux continu

Cet appareil est destiné à étudier les formes à libération modifiée et les formes multi-particulaires, elle permet de simuler les différents milieux du tractus et le renouvellement permanent du solvant qui assure le respect des conditions *sink* pour les PA très peu solubles.

Dans un appareil de contrôle de vitesse de dissolution d'une forme orale, il est difficile de reproduire les conditions de la dissolution dans l'organisme qui peuvent extrêmement varier chez un même individu et à plus forte raison d'un individu à l'autre ; il faut cependant éviter de trop s'en éloigner. Dans le tube digestif les mouvements, par exemple, sont relativement lents ; il faut donc préférer une agitation lente *in vitro* pour augmenter les chances de corrélations *in vivo-in vitro*.

Le test de dissolution *in vitro* consiste à suivre l'évolution chronologique des quantités du PA dissoutes dans des conditions fixées, en général monographies mais dans le cas contraire où le protocole de dissolution n'est mentionné dans aucune pharmacopée, une mise au point de ce protocole s'impose.

CHAPITRE III :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique qui regroupe plus de 40 molécules qui ont toutes des propriétés communes : effet anti-inflammatoire, anti-pyrétique et antalgique. La fréquence de certaines affections, notamment rhumatologiques, chez le sujet âgé explique l'utilisation importante d'AINS bien que ces médicaments soient souvent utilisés pour leurs propriétés antalgiques et non pour leur action anti-inflammatoire. Aux Etats-Unis, 10 à 15 % des personnes âgées consomment des AINS prescrits par le médecin et on estime que la même proportion de personnes âgées utilise ces médicaments dans un contexte d'auto-médication. Cette consommation élevée est en partie responsable de l'augmentation des effets indésirables classiques des AINS chez la personne âgée.

III.1 Les anti-inflammatoires [21]

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent les processus inflammatoires, c'est-à-dire les substances chimiques lutant contre les phénomènes inflammatoires généraux ou secondaires [sont des réactions systématiques qui se développent à distance « chroniques » et locaux ou primaires (aigues)] d'origines diverses (infections, brûlures, irritations, troubles métaboliques, etc.)

On distingue généralement deux catégories d'anti-inflammatoires : Les uns sont hormonaux (les anti-inflammatoires stéroïdiens AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS.

III.1.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens [21]

Se sont des dérivés des hormones stéroïdiens de la corticosurrénale, principalement Les glucocorticoïdes [cortisol (hydrocortisone) et la cortisone] qui sont biosynthétisés à partir du cholestérol et employés dans le domaine médical pour leurs propriétés.

III.1.2 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens : Cette catégorie représente le but de notre travail, pour cela nous allons la présenter en détail ci-après.

III.2 L'activité anti-inflammatoire non stéroïdien

III.2.1 Définition [22]

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique), ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation : rougeurs, chaleur, douleur et œdème. En outre, tous les AINS possèdent à côté de leur action anti-

inflammatoire, une action antalgique et antipyrétique. Les AINS se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, s'opposant en cela aux corticostéroïdes anti-inflammatoires qui sont des glucocorticoïdes. Les deux plus connus sont l'aspirine et l'ibuprofène.

III.2.2 Mode d'action des AINS [22] [23]

Le mécanisme d'action commun de tous les AINS est la diminution de la production de prostaglandines du fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase COX. (Voire figure III-1).

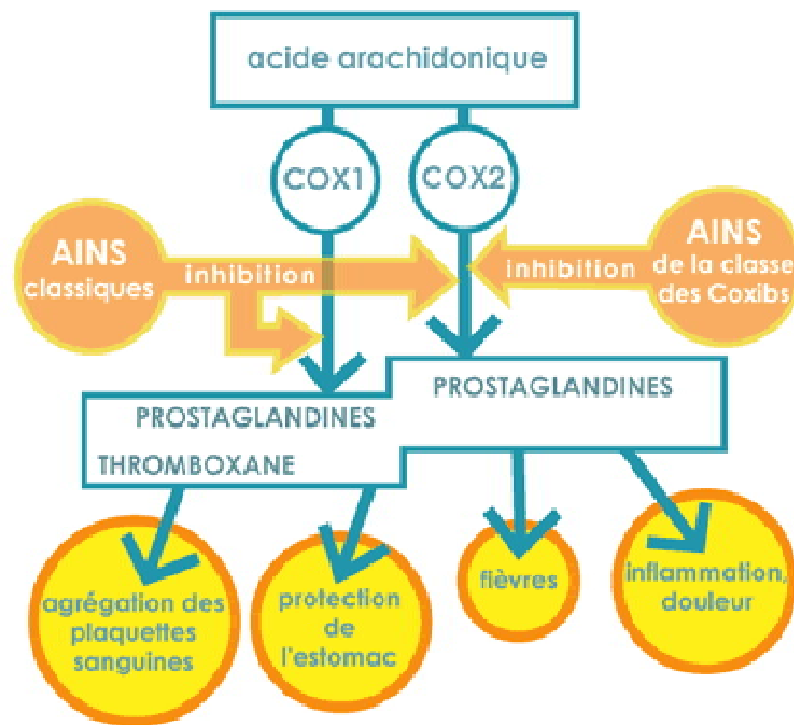


Figure III-1 : mécanisme d'action des AINS

La COX est une protéine, une enzyme qui intervient au sommet d'une cascade de réaction aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- l'Inflammation.
- La fièvre.
- L'agrégation des plaquettes sanguine (à faible dose seulement).
- La protection de la muqueuse de l'estomac.

Cette Cox existe sous plusieurs formes dont chacune a ses spécificités :

- COX-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux.
- COX-2 est spécifiques de l'inflammation et de la fièvre.

Ainsi, les AINS en provoquant l'inhibition des deux Cox entraînent une baisse des quantités de prostaglandines et de tromboxanes produites, et donc :

- Diminution de l'inflammation : action anti-inflammatoire.
- Diminution de la fièvre : action antipyrétique.
- Diminution de l'agrégation des plaquettes : action antiagrégante plaquettaire.
- Diminution de protection de l'estomac : action ulcérogène (9).

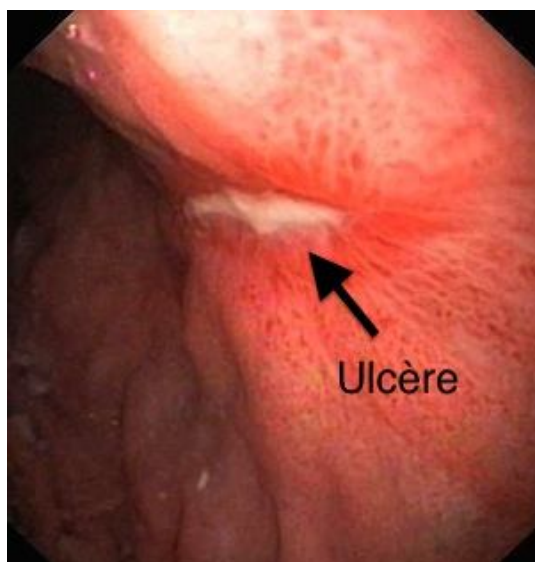


Figure III-2 : Aspect endoscopique d'un ulcère gastrique

III.2.3 Demi-vie d'élimination plasmatique [23]

Elle est très variable et conditionne la fréquence des prises. Ainsi on distingue les AINS à demi-vie:

- Courte : inférieure à 8 heures (salicylés).
- Moyenne : entre 10 et 18 heures (Diflunisal, Sulindac, Naproxènes).
- Longue : supérieure à 48 heures (Oxicams, Pyrazolés).

III.2.4 Métabolisme et élimination [24]

Les AINS sont éliminés de l'organisme par biotransformation au niveau hépatique.

L'élimination des AINS peut entraîner certaines interactions avec d'autres médicaments lors de cette étape pharmacocinétique.

III.2.5 Indications thérapeutiques des AINS [25] [26]

Les AINS sont utilisés :

- En traitement de longue durée dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde) et les arthroses douloureuses.
- En traitement de courte durée :
 - Poussées douloureuses de l'arthrose.
 - Affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, périarthrite).
 - Arthrites microcristallines (goutte).
 - En traumatologie.
 - En urologie (colique néphrétique).
 - En gynécologie (dysménorrhée).
 - Traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en ORL et en stomatologie.
 - Cancérologie : douleur, hypercalcémies.
 - Cardiovasculaire : prévention d'accidents ischémiques.

III.2.6 Effets indésirables des AINS [27]

Les AINS présentent, à des degrés divers, les mêmes risques d'effets indésirables, quelle que soit la voie d'administration :

- Troubles gastroduodénaux : généralement d'ulcère.
 - Nausées, diarrhée, douleurs épigastriques.

- Ulcère gastroduodéal.
- Hémorragie digestive.
- Réaction d'hypersensibilité :
 - Cutanées : rash, urticaire, aggravation d'urticaire chronique, prurit.
 - Générales : anaphylaxie (notamment chez les sujets présentant une allergie à l'aspirine), œdème de Quincke, vascularité.
- Troubles du SNC : Céphalées, insomnie, vertiges, malaise.
- Troubles cutanés : Rares cas de photosensibilisation, érythème polymorphe, dermatoses bulleuses, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell (11).
- Complications hématologiques : Neutropénie, thrombopénie et plus rarement agranulocytose aigüe, poncytopéne (5).
- Troubles rénaux : Insuffisance rénale fonctionnelle, néphrites interstitielles aiguës (5).
- Réactions hépatiques : Une simple élévation transaminases peut être constatée (2).

III.3 La relation entre les AINS et forme LP (l'intérêt des formes LP sur les AINS) [28] [29] [30] [31]

Les premières formules galéniques allant dans le sens d'une protection de l'estomac représentées principalement par les comprimés enrobés gastro-résistants n'ont pas permis dans toutes les conditions cliniques d'améliorer la tolérance digestive des AINS par rapport aux formes conventionnelles. Pour éviter l'action directe des AINS sur les parois stomacales et l'inhibition excessive de la synthèse de prostaglandines cytoprotectrices, des formes à libération modifiée ont été développées pour cibler la libération du principe actif dans l'intestin et réduire les concentrations de l'AINS au pic plasmatique. Le principal inconvénient de ces modifications biopharmaceutiques est d'induire une augmentation de la toxicité dans la partie distale du tractus gastro-intestinal. En effet, la libération contrôlée ou prolongée des AINS (formes LP) se traduit par des événements intestinaux qui donnent lieu à une série de troubles et complications lésionnelles : anémie, hypoalbuminémie, ulcérations, perforations, hémorragies. Des capsules de comprimés osmotiques d'indométacine (forme retirée du marché) ont été ainsi retrouvées dans les zones iléales et coliques ulcérées de patients. Une autre possibilité d'assurer la cytoprotection consiste à associer une prostaglandine à un AINS. Dans ce cas, la forme galénique mise au point est un comprimé à double noyau. La couche interne renferme le principe actif alors que la couche externe contient la prostaglandine protectrice.

III.4 Propriété de la molécule étudiée (Diclofénac de sodium) [32]

Le Diclofénac est un anti inflammatoire non stéroïdien AINS. C'est inhibiteur de la synthèse des prostaglandines. (Voir Annexe 3)

III.4.1 Description de Diclofénac de sodium

Le Diclofénac sodique présente une monographie à la pharmacopée européenne 6^{ème} édition.

- **Dénomination commune :** Diclofénac sodique.
- **Dénomination chimique:** [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium.
- **Formule chimique :** C₁₄H₁₀Cl₂ N NaO₂

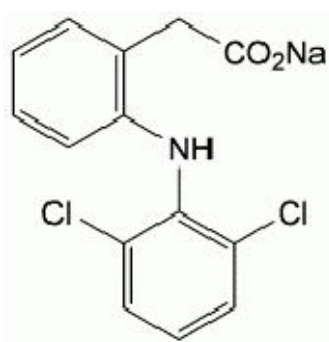


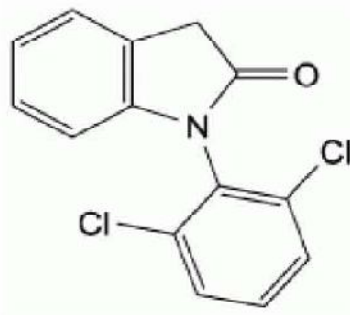
Figure III-3 : Formule développée du Diclofénac sodique

- **Masse moléculaire :** 318,13 g/mol.
- **Classe chimique :** dérivé de l'acide phényl-acétique (acide faible), du groupe des acides Aryl-Carboxyliques.

III.4.2 Propriétés Physico-chimiques :

- **Forme physique :** Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, avec une légère odeur d'amine et un gout amer.
- **Point de fusion :** 280°C ;
- **pKa :** 4 ;
- **Solubilité :** supérieure à 25% dans l'eau à 20°C et à 15% dans l'éthanol, le méthanol et le chloroforme, soluble dans l'alcool et peu soluble dans l'acétone. Il est insoluble dans l'éther de pétrole et l'hexane.
- **Impuretés :** Selon la PE il existe cinq impuretés du Diclofénac de sodium A, B, C, D et E.

A)

A. 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one,

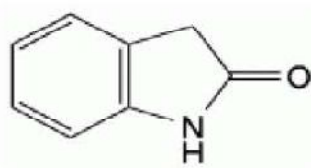
B, C, D)



B. R1 = CHO, R2 = Cl : 2-[(2,6-dichlorophényl)amino]benzaldéhyde,

C. R1 = CH₂OH, R2 = Cl : [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]méthanol.D. R1 = CH₂-CO₂H, R2 = Br : acide 2-[2-[(2-bromo-6-chlorophényl)amino]phényl]acétique,

E)

E. 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.**Figure III-4** : Impuretés du Diclofénac de sodium selon la Pharmacopée Européenne

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE IV :

Matériels et Méthodes

Chapitre IV

Matériels et Méthodes

Dans ce chapitre, nous allons présenter successivement l'appareillage qui nous a servi pendant notre étude ainsi que les matières premières et les produits fini et les produits chimiques utilisés.

IV.1 Matériels

IV.1.1 Échantillonnages

IV.1.1.1 Matières première

Principe actif : Diclofénac de sodium

Forme physique : poudre cristalline, blanche, faiblement hygroscopique.

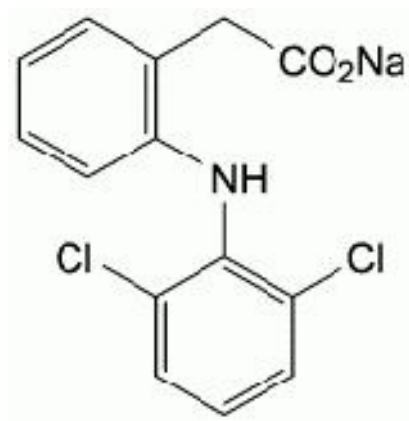


Figure IV-1 : Forme chimique de Diclofénac de sodium

IV.1.1.2 Formes pharmaceutiques

- **Forme pharmaceutique de référence VOLTARENE® 75 MG LP** pris d'un lot T098, sous forme de comprimés pelliculés destinés à la voie orale.



Figure IV-2 : VOLTARENE 75 mg LP comprimés pelliculés.

- **Forme pharmaceutique générique** disponible au centre de recherche et développement C.R.D Sidal, **Clofénal** 75mg LP pris d'un lot 09 sous forme de gélules destinées à la voie orale.



Figure IV-3 : VOLTARENE® 75 mg LP



Figure IV-4 : Clofénal 75 mg LP

IV.1.1.3 Réactifs de laboratoire

- Eau distillée
- KH_2PO_4
- NaOH

IV.1.2 Appareillages

IV.1.2.1 Appareil

- Dissolutest « Pharma test » PTWS 300.
- Spectrophotomètre UV-Visible « JASCO V-530 ».
- Friabilimètre ERWEKA ZT 3.
- Granulométrie RETSCH.
- Balance analytique de précision 0,0001g Adventure OAUS.
- Balance analytique de précision 0,001g Sartorius.
- Plaque d'agitation.
- pH mètre.

IV.1.2.2. Verreries de laboratoires

- Fioles transparentes et brunes [10 ml, 100 ml, 1000ml, 2000ml].
- Micropipettes de 1 ml.
- Epprouvettes de [250 ml, 500 ml, 1000 ml].
- Bêchers
- Filtres de 0,45 μm .
- Tubes à essai.
- Baro magnétiques.
- Agitateur pour les grandes quantités.

IV.2 Méthodes

IV.2.1 Contrôles Pharmacotechnique [33]

La caractérisation Pharmacotechnique de la spécialité de référence va nous permettre de fixer les limites d'acceptation du produit à développer par le C.R.D SAIDAL.

IV.2.1.1 Contrôle macroscopique

Le contrôle macroscopique s'effectue par examen visuel et concerne l'homogénéité de couleur en surface des micro-granulés.

IV.2.1.2 Test de l'uniformité de masse

Ce test consiste à vérifier le poids moyen d'un échantillon de 20 gélules pesés individuellement à l'aide d'une balance.

- **Mode opératoire**

Peser individuellement 20 gélules prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne M . vider les gélules et peser l'enveloppe vide selon la Pharmacopée Européenne, et en trouve le poids des microgranules.

- **Expression des résultats**

La masse individuelle deux au plus des 20 gélules peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau II.1, mais la masse d'aucun gélule ne peut s'écarter de plus de double de ce pourcentage.

Formes pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart limité en % M
Comprimé non enrobés Comprimé pelliculés	< 80 mg	10 %
	Plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5 %
	≥ 250 mg	5 %
Capsules, granules non enrobés et poudres (en unité de prise)	< 300 mg	10 %
	≥ 300 mg	7,5 %

Tableau IV-1 : écarts tolérés pour l'uniformité de masse des comprimés

IV.2.1.3 Test de désagrégation

Le test de désagrégation n'est pas recommandé par la Pharmacopée Européenne et USP pour les formes à libération prolongée.

IV.2.1.4 Test de friabilité des microgranules

Le test de friabilité consiste à vérifier la perte de masse des microgranules après rotation dans un tambour à la vitesse de 25 tours par minute. (Voir Annexe 5)



Figure IV-5 : Friabilimètre ERWEKA ZT 3

➤ **Mode opératoire (selon la méthode AGEPS)**

- Effectuer l'analyse granulométrique par tamisage pour 100 g de microgranules ;
- Repeser 100 g de microgranules et les mettre dans le friabilimètre avec une rotation de 25 tours par minute pendant 5 minutes ;
- Récupérer la quantité des microgranules du friabilimètre et la passer au tamisage pour un autre contrôle granulométrique.

Le contrôle granulométrique :

L'analyse granulométrique se fait à l'aide d'un tamiseur à vibrations.

Mode opératoire :

Il consiste à faire passer une quantité d'échantillon de microgranules au travers d'une série de tamis calibrés entre 1250 μm et 180 μm , qui sont pesés d'abord vides séparément à l'aide d'une balance analytique:

- Peser les tamis vide individuellement
- Peser 100 mg des microgranules
- Ajouter les microgranules sur l'appareil et faire la vibration pendant 15 min
- Peser chaque tamis individuellement avec les microgranules

Ce tamiseur fonctionne avec un système de propulsions électromagnétiques.



Figure IV-6 : Tamiseur à vibrations type RETSCH.

Pour cela, on calcul le diamètre de Sauter avant et après la friabilité pour chaque essai à l'aide de l'équation IV-1 :

$$X_S = \frac{\sum m_i}{\sum \frac{m_i}{x_i}} \quad (\text{eq ... IV-1})$$

Les normes selon la méthode :

La différence entre les deux diamètres de sauter avant et après la friabilité, il faut qu'il soit inférieur à 20%.

IV.2.2 Contrôles Biopharmaceutiques

L'essai biopharmaceutique est représenté par le test de dissolution.

IV.2.2.1 Test de dissolution [33]

L'appareil de dissolution « dissolutest » est destiné à déterminer la vitesse de dissolution de principes actifs solides, en créant analogue à celles existant au niveau gastro-intestinal, pour illustrer le comportement du médicament étudiée *in vivo*.

Dans notre étude les formes à contrôler sont : Des gélules remplies de microgranules fabriqués, selon la Pharmacopée Européenne. Les systèmes recommandés sont le système à palette et le système à panier tournant.

La palette tournante ou le panier doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition. Une distance de 25 ± 2 mm est maintenue pendant l'essai entre le bord inférieur de la palette et le fond du récipient, la palette et la tige sont en métal ou autre matériau rigide et inerte approprié. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillations significatives susceptible d'affecter les résultats.

Avant de procéder à l'essai de la dissolution, il faut que tous les paramètres du protocole de dissolution soient optimisés.

- Le milieu de dissolution ainsi que le volume du milieu ;
- La vitesse d'agitation ;
- La méthode de dosage appropriée au produit Diclofénac de sodium doit être validée.

A. Choix du milieu de dissolution

Selon la Pharmacopée Européenne, la composition du milieu est choisie en fonction **des caractéristiques physico-chimiques du ou des PA** et des excipients, en tenant compte des conditions physiologiques dans lesquelles la forme pharmaceutique est susceptible d'être exposée après son administration.

Le milieu de dissolution choisi pour la dissolution de PA est le tampon phosphate de PH =6,8. La préparation de milieu se fait comme suit (tableau IV-2) :

Milieu	Milieu simulé	Protocole de préparation
Tampon phosphate PH= 6,8	Milieu intestinal	Dans une fiole de 1000 mL (250 mL KH_2PO_4 0.2 M+112 mL NaOH 0.2M) compléter le volume jusqu'à 1000 mL

Tableau IV-2 : le protocole de préparation de milieu de dissolution

*Les modes opératoires de préparation des solutions KH_2PO_4 ET NaOH 0,2 M (Annexe 6)

B. Choix de méthode de dosage

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basé sur la propriété des molécules, d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée. (Voir Annexe 7)

Selon la pharmacopée 6ème édition et USP, la spectrophotométrie UV-Visible est une monographie pour les formes à libération modifiée.

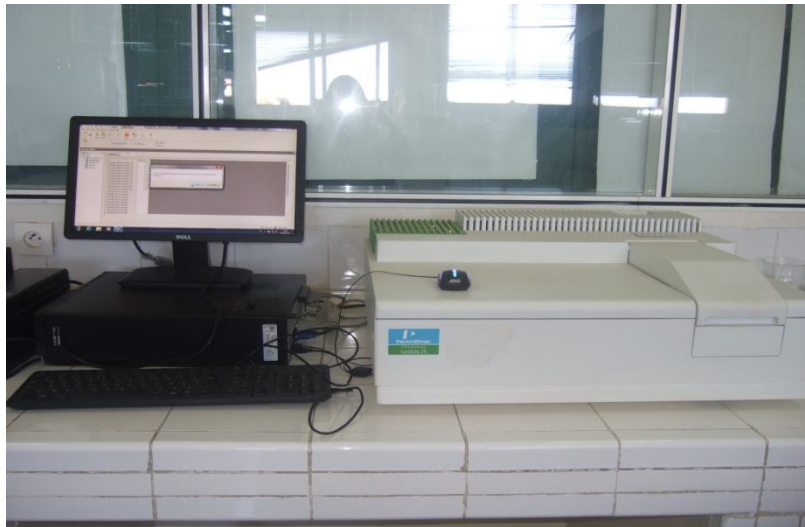


Figure IV-7 : spectromètre UV-Visible JASCO V-530.

Préparation de la solution étalon (A) :

- Introduire 83.3 mg de Diclofénac de sodium dans une fiole jaugée de 100 ml
- Ajuster avec le milieu de dissolution jusqu'au trait de jauge
- Agiter pendant quelque minute
- Faire une dilution de $1/10^{\text{ème}}$ soit (1ml dans fiole de 10 ml) pour obtenir une solution de 0.0833 mg/ml, c'est le dosage en principe actif dans 900 ml de milieu de dissolution (75 mg dans 900 ml)
- Refaire à nouveau une dilution de $1/10^{\text{ème}}$ car le principe de la méthode de dosage nécessite le travail des solutions très diluées.

La longueur d'onde égale à 276 nm.

Remarque :

« Pour le choix de la vitesse, le volume et le milieu de dissolution on a déjà fait des études antérieures pour avoir ces paramètres »

IV.2.2.2 Mode opératoire pour le test de dissolution

A. Appareil de dissolution :

Il comporte : (Voir Annexe 3)

- Un bac : rempli d'eau muni d'un thermostat qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.
- Un thermomètre de précision fixé au système
- Une électrode de pH fixée au système
- Un support avec des tubes à essai pour le rinçage des tubulures de prélèvement des solutions à étudier
- Huit réacteurs de 1000 ml de capacité en verre borosilicaté (transparents et colorés).
- Un plateau mobile portant huit agitateurs, placés au dessus du bain à l'aide d'un support permettant sa montée et sa descente, muni d'un système indépendant de l'ordinateur.
 - La vitesse de rotation varie entre 25 et 250 tours/minute.
 - La température varie entre 25 et 45°C .



Figure IV-8 : Dissolutest à palettes type Pharma Test PTWS 300

NB : Récipient n° 7 (le vase) : pour le blanc.

Récipient n° 8 : pour l'étalon.

A. Test de dissolution sur la spécialité de référence VOLTARÉNE 75 mg LP et sur le générique Clofénal 75 mg LP

➤ **paramètres du test**

Les paramètres de test de dissolution sont mentionnée dans le tableau II.2 :

Paramètres	Conditions optimisées
Appareil	Dissolution palettes tournantes
Composition du milieu	Tampon phosphate
Volume du milieu	900 ml
Température du milieu	$37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Vitesse d'agitation	75 tr/min
Temps de dissolution	8 heures
Méthode d'analyse	Spectrophotométrie UV-Visible
Longueur d'onde spécifique (λ)	276 nm

Tableau IV.3 : les paramètres de l'essai de dissolution.

➤ **Mode opératoire :**

- Programmer les paramètres physiques de dissolution sur le Dissolutest (Vitesse d'agitation, temps et température du bain).
- Verser le volume du milieu indiqué dans les 6 vases du Dissolutest.
- S'assurer que la température du bain thermostaté est de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- Introduire les 6 unités à l'intérieur des vases du Dissolutest après avoir peser chacune d'elles.
- Démarrer l'agitation.
- A l'aide des seringues équipées de filtres, effectuer des prélèvements de 2mL à des intervalles de temps spécifiés pour les formes à libération prolongée.
- Les prélèvements s'effectuent du milieu, dans les zones situées à mi-distance de la surface du milieu et du haut de la palette à rotation, et à au moins 1cm de la paroi du récipient.
- Procéder à l'analyse des échantillons prélevés après avoir effectué des dilutions de $1/10^{\text{ème}}$ par Spectrophotométrie UV- visible à une longueur d'ondes de 276nm.

➤ **Préparation de la solution Etalon :**

La solution étalon est à même dosage, et même préparation que la solution (A).

On mesure la densité optique de la solution (A) à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'ondes de 276nm.

➤ **Calcul du pourcentage dissous en PA**

Le résultat est apprécié en traçant la cinétique de libération du PA aux différents temps.

Le calcul du pourcentage dissous (%) en PA est donné par l'équation (eq ... IV-2):

$$\% \text{ dissous} = \frac{DO \text{ ech}}{DO \text{ et}} \times \frac{Cet}{Cesh} \times \frac{Pmoy}{Dose} \times 100 \quad (\text{eq... IV-2})$$

DO éch	: Densité optique de l'échantillon
DOét	: Densité optique de l'étalon
Cét	: Concentration de l'étalon (0.0833mg/mL)
Céch	: Concentration de l'échantillon = masse du comprimé/volume du milieu de dissolution (900mL)
Pmoy	: Poids moyen des 6 comprimés
Dose	: La dose théorique 75 mg

B. Application du test de dissolution sur le médicament générique développé par le C.R.D. SAIDAL

L'objectif de cette étude est de la comparaison des différents profils de dissolution d'une formule LP de Diclofénac de sodium gélules contient des microgranules 75 mg enrobée à 10, 15 et 20% du polymère d'éthylcellulose par rapport à des comprimés de référence VOLTARENE 75 mg LP.

Mode opératoire :

Le protocole de dissolution adopté est similaire à celui utilisé pour la spécialité de référence VOLTARENE® 75 mg LP, pour les trois différents d'enrobages des gélules 10%, 15% et 20% par le polymère EC

IV.2.2.3 Comparaison des profils de dissolution [34]

Les méthodes de comparaison sont nombreuses et peuvent être classées en trois catégories :

- Les méthodes statistiques qui utilisent une analyse de variance ou un test de Student.
- Les méthodes de modèles dépendants qui comparent les paramètres issus des modélisations
- Les méthodes des modèles indépendants

La méthode des modèles indépendants ou encore appelé la méthode des « fit factors », est le test de comparaison le plus utilisé, c'est un test de comparaison mathématique qui nécessite le calcul de deux fonction f_1 et f_2 ;

f_1 : est la fonction de la différence relative, elle exprime la différence de pourcentage entre deux points, c'est-à-dire une mesure de l'erreur relative entre deux courbes étudiées.

f_2 : est fonction de similarité, permet de comparer l'allure des profils.

Le test de comparaison f_1 et f_2 a été adopté par la FDA comme critère pour mettre en évidence la similarité entre deux profils in vitro.

Expression des résultats :

f_1 et f_2 sont données respectivement par les équation IV-3 et IV-4

$$f_1 = 100 \left(\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right) \quad (\text{eq ... IV-3})$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[\left(1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right) \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (\text{eq ... IV-4})$$

avec : n nombre de points de prélèvement

R_t dissolution au temps t de référence

T_t dissolution au temps t de la forme testé

Norme :

La valeur de f_1 doit être proche de zéro et la valeur de f_2 proche de 100% pour que les 2 profils puissent être considérés comme équivalents. En générale, des valeurs de « $f_1 < 15$ » et « $f_2 > 50$ » sont les limite fixées pour conclure à une équivalence entre deux profils.

IV.2.3 Contrôle pharmacologique [35] [36]

L'objectif de ce mode opératoire est de déterminer les étapes à suivre pour évaluer l'activité ulcérogène du produit à tester afin de garantir la fiabilité des résultats.

IV.2.3.1 Domaine d'application :

Il s'applique lors de l'évaluation de l'activité ulcérogène d'un produit au laboratoire de pharmacotoxicologie.

IV.2.3.2 Matériel :

- Animaux :

Rats de souche Wister.

Sexe : Mal.

Poids moyen : 180 g.

Nombre : 30.

Alimentation : Granulés Alimentaires.

Boisson : Eau de ville.

Condition d'hébergement :

T° : 20-24°C.

Humidité : 50%.

Eclairage : 10h.

- Appareillage :

- Balance pour animaux : MU.C.LP.012.

- Petit matériel :

- Loupe .

- Seringue de 5ml.

- Sonde de gavage pour rat.

- Instrument de chirurgie : Pincés hémostatiques, clamps, ciseaux, sondes, bistouri, Gaze et coton.

- Verrerie : Béchers.

- Réactif :

- Eau physiologique à 0,9%.

- Eau distillée.
- Produit : Diclofénac de sodium.

IV.2.3.3 Méthode :

A/ Contenu

- **Principe :**

Le produit étudié qu'est le « Diclofénac sodique » est administré quotidiennement 4 jours aux rats mis à la diète hydrique. Les estomacs sont prélevés le quatrième jour selon le nombre d'ulcération.

- **Mais pour la raison suivante :**

On a déjà fais cette expérience sur une durée de 4 jours, mais malheureusement on n'a pas obtenu les résultats escomptés sauf l'apparition de deux ulcères ce qui nous a pousser à prolonger cette période sur 10 jours.

- **Pour cela :**

Le Diclofénac sodique est administré quotidiennement pendant 10 jours aux rats en les nourrissant avec la quantité minimum de leur ration ordinaire, c'est à dire :

La ration alimentaire d'un rat adulte et en bonne santé se situe entre 6 et 10% de son poids, pour cette expérience on a pris une moyenne de 8% et en ne donnant que 1/3 de ce pourcentage pour maintenir les rats en vie et éviter ainsi le phénomène du cannibalisme.



Figure IV-9 : Les Granulés Alimentaires.

B/ Les différents lots utilisés dans ce travail :

1^{er} lot :

10 rats gavés par l'eau physiologique.

2^{ème} lot :

10 rats gavés par une solution LP (les microgranules qui sont enrobés avec le pourcentage de polymère éthylcellulose obtenu à travers les méthodes biopharmaceutique).

3^{ème} lot :

10 rats gavés par une solution non LP (les microgranules qui ne sont pas enrobés par le polymère EC).



Figure IV-10 : Méthode de gavage des rats

C/ Préparation de la solution de gavage

La réparation de la solution de gavage à 75 mg, dans la moyenne, un individu de 60 kg doit s'administrer une dose de 150 mg par jour, donc afin de préparer notre solution de gavage pour des rats qui pèsent à la moyenne 180 g dans chaque lot.

$$150 \text{ mg} \longrightarrow 60 \text{ kg}$$

$$X \longrightarrow 180 \text{ g}$$

$$X = 0,45 \text{ mg}$$

$$0,45 \text{ mg} \longrightarrow 2 \text{ ml}$$

$$75 \text{ mg} \longrightarrow Y$$

$$Y = 333,33 \text{ ml}$$

Alors : - pour obtenir une solution de 75 mg, il faut diluer une gélule dans 333,33 ml d'eau distillé.

D/ Mode opératoire :

- Répartir les rats en 03 lots de rats, un lot témoin, un lot gavé avec une solution LP et un lot gavé avec une solution non LP.
- Les traitements sont quotidiens (Le matin).
- Le 10^{ème} jour : faire une autopsie sur les rats afin de prélever les estomacs après 06h d'administration de la solution de gavage.
- Laver délicatement les estomacs sous un filet d'eau tiède.
- Compter les nombres des ulcères à l'aide d'une loupe.

E/ Résultats :

A l'examen de la loupe, on peut observer :

- Une muqueuse gastrique irritée.
- Des points ou des sillons hémorragiques remarquables par la présence de sang coagulé noir : Nous les appellerons « ulcères »
- Des points ou des sillons non hémorragiques qui sont les « cicatrices » des précédents.
- On ne contera que les points ou sillons hémorragiques
- Calculer l'index d'ulcération I.U pour chaque dose, selon la formule :

$$I.U = \frac{\text{Somme des cotations x pourcentage d'estomacs présentant des ulcères}}{\text{Nombre d'animaux}}$$

CHAPITRE V :

**Résultats
et Discussions**

Résultats et discussion :

Ce chapitre comprend successivement :

- Les résultats obtenus dans chacune des étapes des tests de Pharmacotechnique, et leurs interprétations correspondantes.
- Les résultats de la comparaison entre la spécialité de référence Voltarène® et le générique développé au C.R.D, en se basant sur les profils de dissolution obtenus, afin de démontrer l'équivalence pharmaceutique et thérapeutique.
- Résultats de la modélisation des profils de dissolution (libération de PA) pour les trois dosages de polymère « éthylcellulose » 10,15 et 20%.
- Les résultats obtenus sur le comptage de nombre d'ulcération sur les rats Wister.

V.1 Les résultats des tests des contrôles Pharmacotechnique et biopharmaceutique sur le référence et le générique

V.1.1 Le contrôle Pharmacotechnique

V.1.1.1 Résultats de contrôle Pharmacotechnique de la spécialité de référence VOLTARENE 75 mg LP

V.1.1.1.1 Contrôle macroscopique :

Il s'agit d'un comprimé enrobé triangulaire faiblement bombé de couleur rose pale.

V.1.1.1.3 Test de l'uniformité de masse :

Les résultats de l'uniformité de masse sont regroupés dans le tableau V-1 :

Poids des comprimés (mg)								P moy (mg)
P1	230	P6	229	P11	229	P16	231	230,6
P2	230	P7	228	P12	233	P17	231	
P3	232	P8	230	P13	229	P18	232	
P4	232	P9	230	P1	230	P19	233	
P5	232	P10	231	P15	230	P20	230	

Tableau V-1 : résultats de test de l'uniformité de masse pour la référence Voltarène 75 mg LP

V.1.1.1.4 Test de friabilité

Selon la Pharmacopée Européenne les comprimés pelliculés ne sont pas admis dans le test de friabilité.

V.1.1.2 Résultats du contrôle Pharmacotechnique du générique Cloféral 75 mg LP**V.1.1.2.1 Contrôle macroscopique**

Il s'agit des gélules qui contiennent des microgranules

V.1.1.2.3 Test de l'uniformité de masse :**1- Les résultats**

Les résultats du test de l'uniformité de masse des trois génériques de Cloféral LP 75 mg à différents pourcentage 10, 15 et 20 % d'enrobage de polymère éthylcellulose sont regroupés dans les trois tableaux V-2, V-3 et V-4 :

1-1. Les résultats des gélules à 10% d'enrobage d'EC :

Les résultats de l'uniformité de masse sont regroupés dans le tableau V-2 :

Poids des gélules (mg)								P moy (mg)
P1	521	P6	535	P11	545	P16	538	541,4
P2	547	P7	533	P12	557	P17	562	
P3	550	P8	561	P13	559	P18	515	
P4	531	P9	543	P1	521	P19	568	
P5	560	P10	526	P15	550	P20	501	

Tableau V-2 : résultats du test de l'uniformité de masse pour les gélules de 10% d'EC

1-2. Les résultats des gélules à 15% enrobage d'EC :

Les résultats de l'uniformité de masse sont regroupés dans le tableau V-3 :

Poids des gélules (mg)								P moy (mg)
P1	517	P6	536	P11	510	P16	539	531,5
P2	529	P7	535	P12	548	P17	525	
P3	517	P8	537	P13	532	P18	511	
P4	549	P9	548	P1	528	P19	550	
P5	507	P10	549	P15	551	P20	505	

Tableau V-3 : Résultats du test de l'uniformité de masse pour les gélules de 15% d'EC

1-2. Les résultats des gélules à 20% enrobage d’EC :

Les résultats de l’uniformité de masse sont regroupés dans el tableau V-4 :

Poids des gélules (mg)								P moy (mg)
P1	519	P6	544	P11	510	P16	548	529,7
P2	549	P7	540	P12	529	P17	508	
P3	530	P8	507	P13	538	P18	537	
P4	520	P9	535	P1	552	P19	546	
P5	519	P10	529	P15	514	P20	522	

Tableau V-4 : Résultats du test de l’uniformité de masse pour les gélules de 20% d’EC

2- Interprétation des résultats :

D’après les résultats regroupés dans les tableaux V-1, V-2, V-3 et V-4, on déduit les *e* limites en % *M* pour chacune des formes.

<i>e</i> limites pour les gélules (mg)		<i>e</i> limites pour les comprimés (mg)
10%	40,605 mg	17,295 mg
15%	39,855 mg	
20%	39,727 mg	

Tableau V-5 : résultats des valeurs des e limites pour les deux formes

La masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peut s’écarter de la masse moyenne d’un pourcentage plus élevée que 7,5%, mais la masse d’aucun comprimé ne peut s’écarter de plus de 15%.

On constate que le poids moyen des 20 comprimés (la référence) est de $230,6 \pm 7,5\%$ donc compris entre [213,305 – 247,895], et celui des gélules à 10% d’EC de $541 \pm 7,5\%$ [582 – 501], les gélules à 15% d’EC de $531 \pm 7,5\%$ [571 – 491], les gélules à 20% d’EC [569 – 489], donc les résultats du test sont conformes aux normes PE 2008.

V.1.1.2.4 Résultats du test de friabilité des microgranules

Les tableaux suivant représentent les résultats du test de friabilité des gélules étudiées à différents taux de pelliculage 10, 15 et 20% par EC :

Résultats des gélules à 10% d'enrobage d'EC :

Le test de friabilité des microgranules de 10% d'enrobage D'EC a été effectué et les résultats sont présentés sur tableau V-6 :

	Ouvertures des tamis (µm)	1250	1000	800	710	500	355	250	180	fond
	X ₁ (µm)	1600	1250	1000	800	710	500	355	250	180
	X ₂ (µm)	1250	1000	800	710	500	355	250	180	-
	X _i (µm)	1425	1125	900	755	605	427,5	302,5	215	90
Avant la friabilité	Masse retenu (g)	0	0,1	1,6	23	70,5	4,7	0,1	0	0
	$\frac{m_i}{M}$ (%)	0	0,1	1,6	23	70,5	4,7	0,1	0	0
	$\frac{m_i}{X_i}$ (g/µm)	0	0,000088	0,0017	0,0305	0,116	0,011	0,00033	0	0
	X _s	626,21								
Après la friabilité	Masse retenu (g)	0,2	0,1	1,4	21,2	71,4	4,7	0	0,1	0,2
	$\frac{m_i}{M}$ (%)	0,2	0,1	1,4	21,2	71,4	4,7	0	0,1	0,2
	$\frac{m_i}{X_i}$ (g/µm)	0,00014	0,000088	0,0015	0,028	0,118	0,011	0	0,00046	0,0022
	X _s	615,01								
	Δ ₁ (%)	0,2	0	0,2	1,8	0,9	0	0,1	0,1	0,2
	Δ ₂ (µm)	11,2								

Tableau V-6 : récapitulatifs des résultats du test de friabilité pour des gélules de 10% d'enrobage d'EC

Sachant que :

|Δ₁| : La différence des fractions massiques avant et après le test de friabilité ;

|Δ₂| : La différence des diamètres de sauter avant et après le test de friabilité.

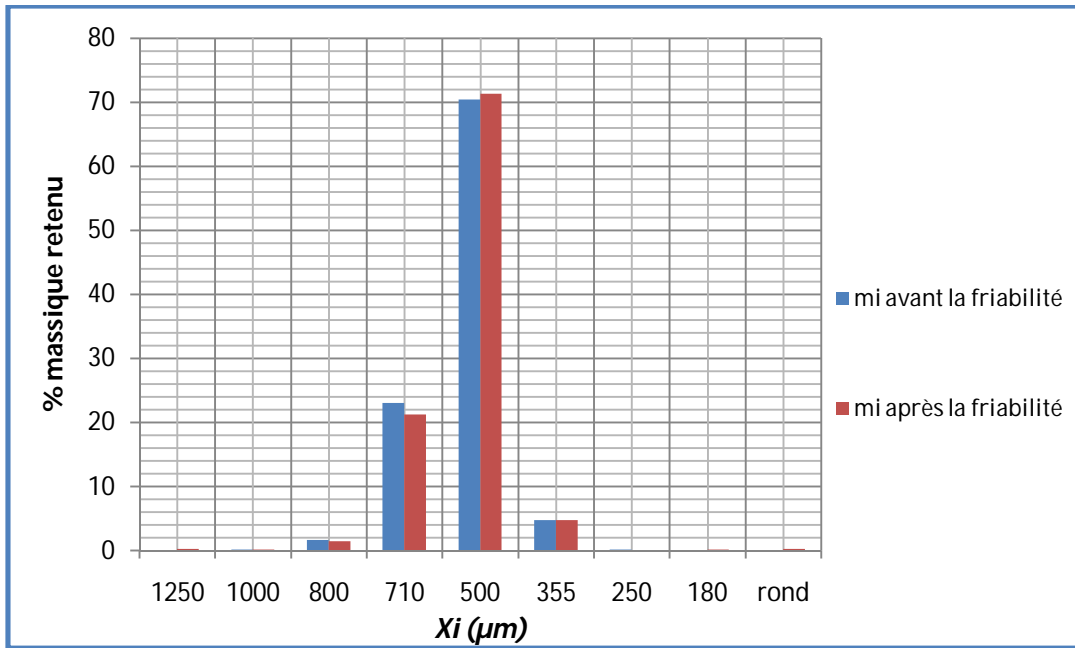


Figure V-1 : répartition des tailles des microgranules avant et après le test de friabilité

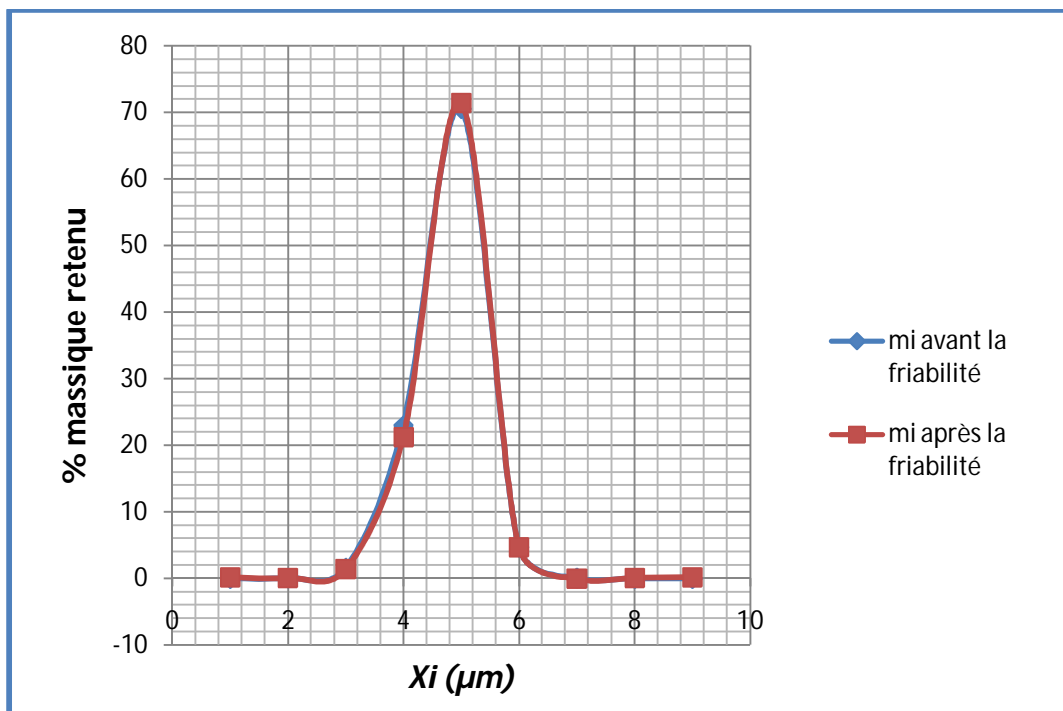


Figure V-2 : Tracé des fractions en fonction du diamètre moyen des particules avant et après le test de friabilité

D'après les résultats, nous remarquons que le décalage ne dépasse pas 10% entre la différence des diamètres de sauter avant et après la friabilité, et la tracé montre que les deux allures sont pratiquement superposables. Donc les microgranules obtenus sont conformes et ne sont pas friable selon la méthode AGEPS.

Résultats des gélules à 15% d'enrobage d'EC :

Le test de friabilité des microgranules de 10% d'enrobage D'EC a été effectué et les résultats sont présentés sur tableau V-4 :

	Ouvertures des tamis (µm)	1250	1000	800	710	500	355	250	180	fond
	X ₁ (µm)	1600	1250	1000	800	710	500	355	250	180
	X ₂ (µm)	1250	1000	800	710	500	355	250	180	-
	X _i (µm)	1425	1125	900	755	605	427,5	302,5	215	90
Avant la friabilité	Masse retenu (g)	0,1	0,5	0,7	14,5	73,1	10,9	0,1	0,2	0
	$\frac{mi}{M}$ (%)	0,1	0,5	0,7	14,5	73,1	10,9	0,1	0,2	0
	$\frac{mi}{Xi}$ (g/µm)	$7,017 \cdot 10^{-5}$	0,00044	0,00078	0,01921	0,12083	0,02550	0,00033	0,00093	0
	X _s	595,54								
Après la friabilité	Masse retenu (g)	0,2	0	1	13,2	73,4	11,7	0,2	0	0,2
	$\frac{mi}{M}$ (%)	0,2	0	1	13,2	73,4	11,7	0,2	0	0,2
	$\frac{mi}{Xi}$ (g/µm)	0,00014	0	0,00111	0,01748	0,12132	0,02737	0,00066	0	0,00222
	X _s	586,58								
	Δ ₁ (%)	0,1	0,5	0,3	1,3	0,3	0,8	0,1	0,2	0,2
	Δ ₂ (µm)	8,96								

Tableau V-7 : récapitulatifs des résultats du test de friabilité pour des gélules de 15% d'enrobage d'EC

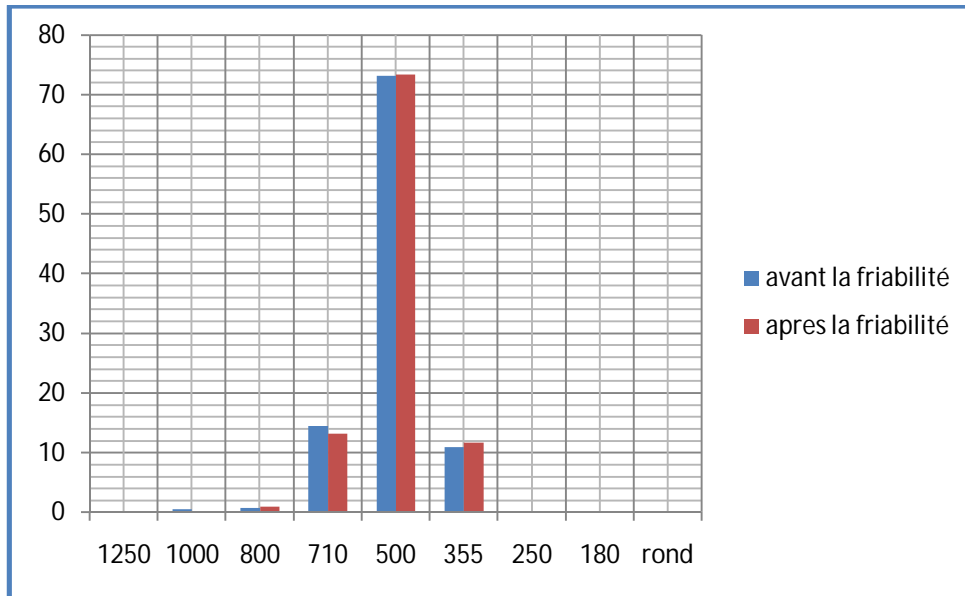


Figure V-3 : répartition des tailles des microgranules avant et après le test de friabilité

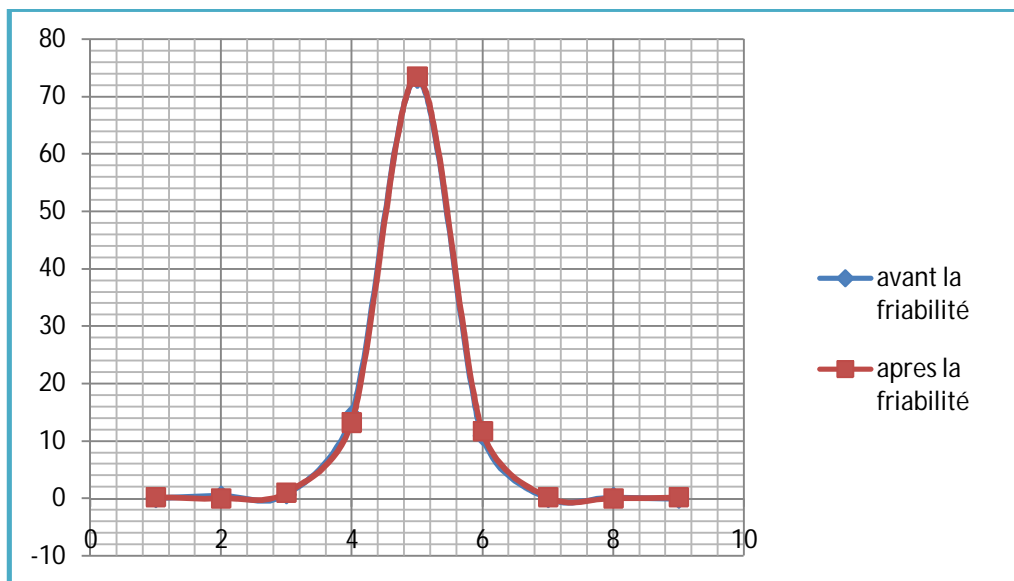


Figure V-4 : tracé des fractions en fonction du diamètre moyen des particules avant et après le test de friabilité

D’après les résultats, nous remarquons que le décalage ne dépasse pas 10% et le tracé montre que les deux allures sont pratiquement superposables. Donc les pellets obtenus ne sont pas friables.

Résultats des gélules à 20% d'enrobage d'EC :

Le test de friabilité des microgranules de 10% d'enrobage D'EC a été effectué et les résultats sont présentés sur tableau V-5 :

Ouvertures des tamis (µm)	1250	1000	800	710	500	355	250	180	fond	
X ₁ (µm)	1600	1250	1000	800	710	500	355	250	180	
X ₂ (µm)	1250	1000	800	710	500	355	250	180	-	
X _i (µm)	1425	1125	900	755	605	427,5	302,5	215	90	
Avant la friabilité	Masse retenu (g)	0	0,2	23,9	18,9	48,4	7,3	1,1	0,1	0,1
	$\frac{m_i}{M}$ (%)	0	0,2	23,9	18,9	48,4	7,3	1,1	0,1	0,1
	$\frac{m_i}{X_i}$ (g/µm)	1,78.10 ⁻⁴	0,02656	0,02503	0,08	0,01708	0,00364	0,00047	0,00111	0,02656
	X _s	643.178								
Après la friabilité	Masse retenu (g)	0	0,1	20,9	19,2	51,2	7,1	1	0,4	0,1
	$\frac{m_i}{M}$ (%)	0	0,1	20,9	19,2	51,2	7,1	1	0,4	0,1
	$\frac{m_i}{X_i}$ (g/µm)	0	8,89.10 ⁻⁵	0,0232	0,0254	0,0846	0,0166	0,0033	0,0019	0,0011
	X _s	640.374								
Δ ₁ (%)	0	0,1	3	0,3	2,8	0,2	0,1	0,3	0	
Δ ₂ (µm)	2,804									

Tableau V-8 : récapitulatifs des résultats du test de friabilité pour des gélules de 20% d'enrobage d'EC

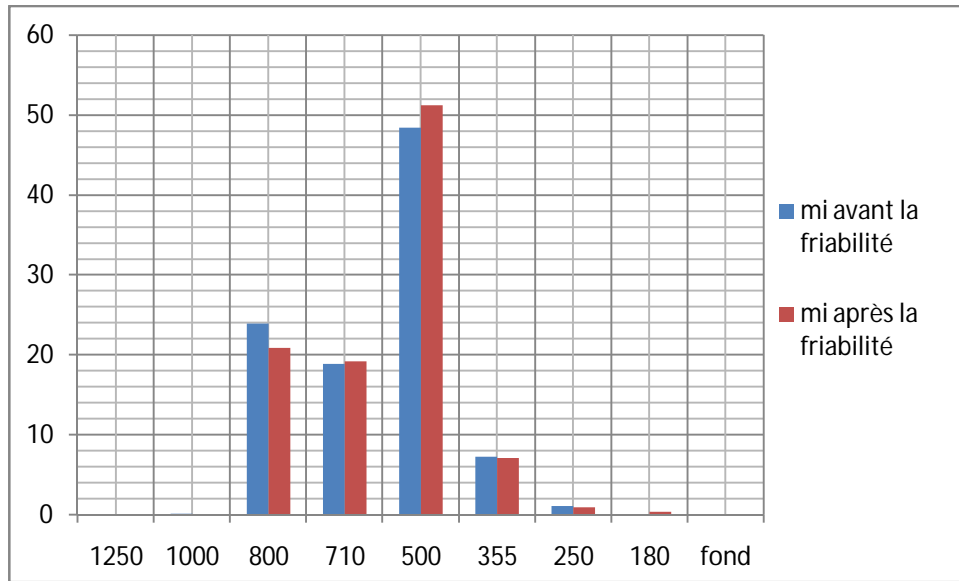


Figure V-5 : Répartition des tailles des microgranules avant et après le test de friabilité

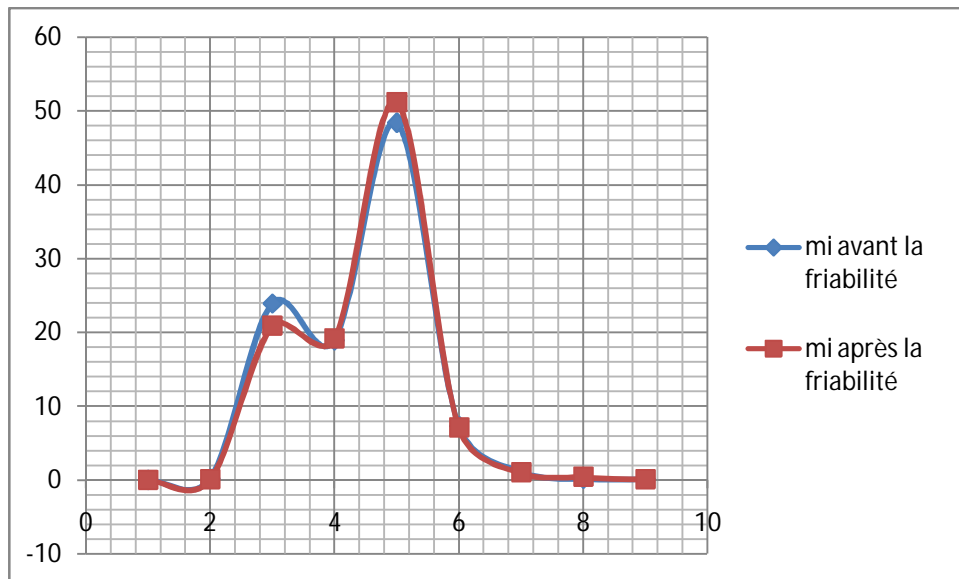


Figure V-6 : Tracé des fractions en fonction du diamètre moyen des particules avant et après le test de friabilité

D’après le Protocole de Méthode Interne **AGEPS**, la différence des fractions massiques ne dépasse pas 10%. Le tracé montre que les deux allures sont pratiquement superposables.

Donc les microgranules ne sont pas friables.

V.1.2 Le contrôle biopharmaceutique

V.1.2.1 Résultat de l'étude de la cinétique de dissolution de la spécialité de référence

Voltarène 75 mg LP:

1- Les résultats :

Après lecture des différents prélèvements par spectrophotométrie d'absorption dans l'UV à 230 nm, nous avons pu déterminer le taux de libération du PA (Diclofénac de sodium) à différents temps. Pour le médicament VOLTARENE® 75m mg LP, les résultats obtenus sont dans le tableau V-7 et le tracé de la cinétique de dissolution et son profil moyen sont respectivement représentés par les figures V-3 et V-4 :

Comprimés	Cp 1	Cp 2	Cp 3	Cp 4	Cp 5	Cp 6	Moyenne
0 H	0	0	0	0	0	0	0
1 H	35,3958	38,1756	39,0406	36,0092	37,2953	32,0139	36,3217333
2 H	43,2718	41,7893	46,2058	36,7441	41,7046	42,4371	42,02545
3 H	51,9818	47,1635	47,3999	47,7674	50,9825	55,1868	50,0803167
4 H	59,3945	55,2249	56,8616	54,0139	50,9825	55,1868	55,2773667
5 H	69,7724	69,9577	64,9453	66,8744	71,743	75,4747	69,7945833
6 H	79,3163	75,7952	78,7244	75,8767	79,7348	81,4308	78,4797
7 H	92,1959	98,7747	92,3197	84,9709	86,6244	96,8794	91,9608333
8 H	94,6977	99,3306	90,2988	89,1046	90,2069	98,0893	93,6213167

Tableau V-9 : pourcentage du PA dissous à partir de la spécialité de référence VOLTARENE 75 mg LP

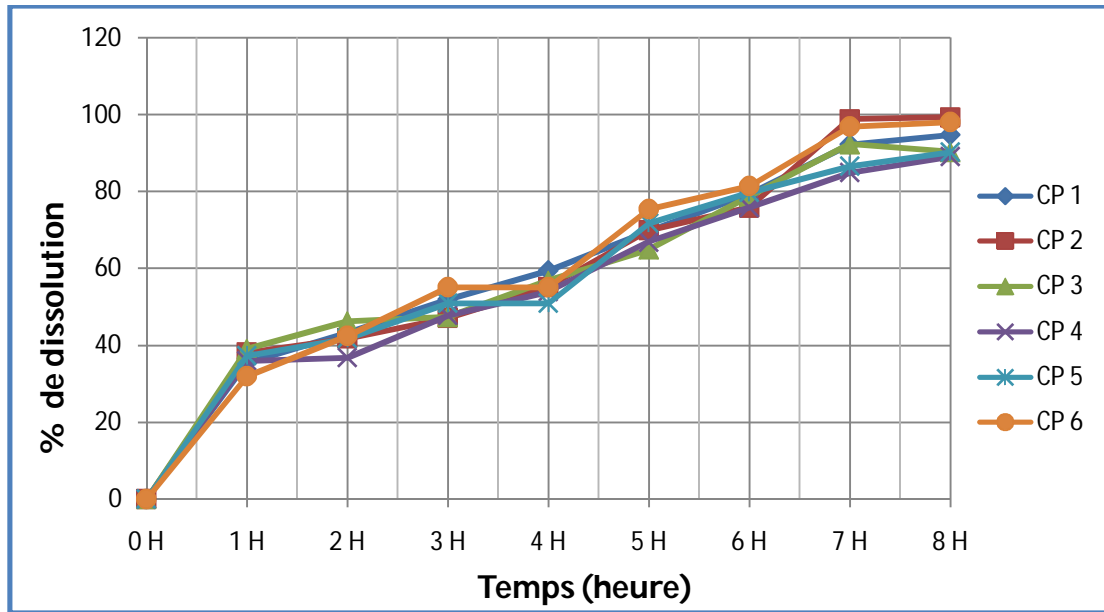


Figure V-7 : Cinétique de dissolution du produit de référence VOLTARENE comprimés pelliculé à 75 mg LP

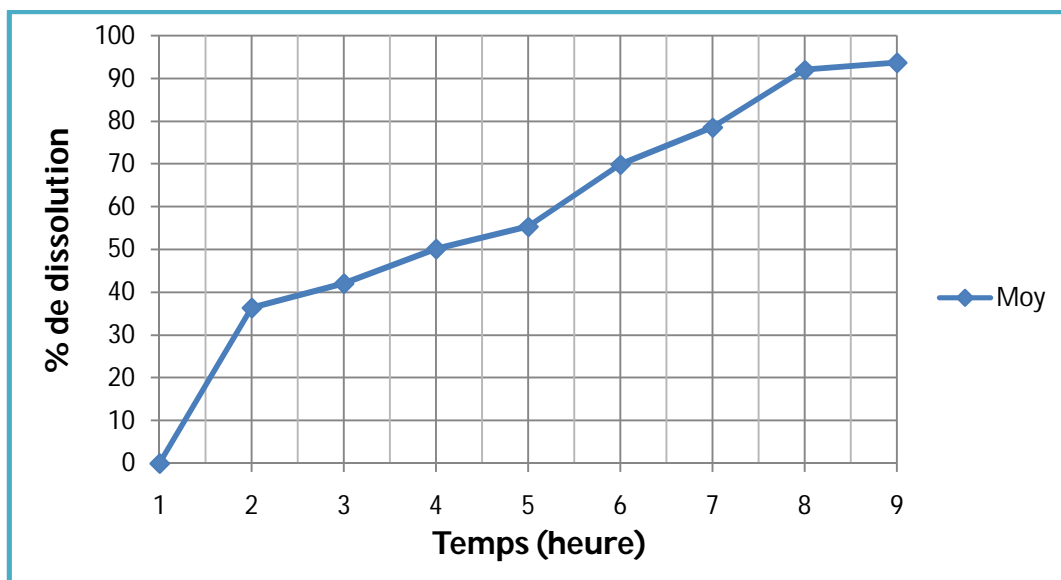


Figure V-8 : le profil moyen de la dissolution de la spécialité de référence

2- Interprétation des résultats :

D'un point de vue biopharmaceutique les 6 comprimés testés présentent un bon profil de dissolution.

Après avoir l'application du protocole de dissolution optimisé sur la spécialité de référence a donné un bon profil de point de vue biopharmaceutique, de ce fait le protocole de dissolution des comprimés Diclofénac de sodium est valide et peut être appliqué comme un test de routine sur son générique développé au C.R.D SAIDAL.

V.1.2.2 Résultats de l'étude de la cinétique de dissolution du générique Clofénal 75 mg une vitesse de 75 mg/min :

➤ **Les résultats de dissolution:**

Les résultats obtenus pour les génériques de VOLTARENE développé au sein de C.R.D sont représentés dans les tableaux suivants ainsi que les tracés de ces trois génériques de la cinétique de dissolution et ses profils moyens dans les figures ci-dessus :

1- Résultats de dissolution des gélules à 10% d'enrobage d'EC

Le tableau V-8 et le tracé V-5 dont lequel les valeurs de l'étude cinétique de dissolution du générique Clofénal 75 mg LP à 10% d'enrobage de polymère EC, et leur profil moyen dans la figure V-6 :

Comprimés	Ge 1	Ge 2	Ge 3	Ge 4	Ge 5	Ge 6	Moy
0 heure	0	0	0	0	0	0	0
1 Heure	41,57	42,66	37,86	38,49	41,41	45,01	41,17
2 Heure	61,87	66,01	60,20	58,74	62,44	66,96	62,70
3 Heure	75,70	78,38	75,03	80,07	80,35	75,81	77,56
4 Heure	81,78	88,09	85,10	84,53	88,13	83,93	85,26
5 Heure	90,23	104,74	98,30	97,94	95,57	98,15	97,49

Tableau V-10 : Pourcentage de libération du PA à partir du générique développé au C.R.D SAIDAL (des gélules Clofénal 75 mg LP à 10% d'enrobage d'EC).

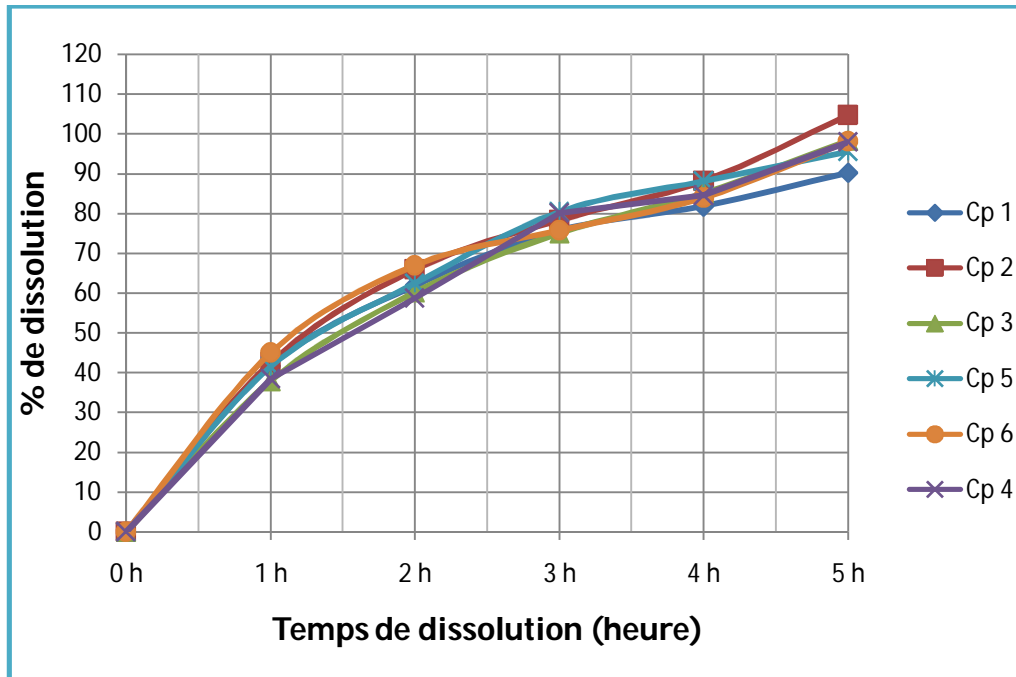


Figure V-9 : Cinétique de dissolution des gélules Cloféral développé au C.R.D à 10% d'EC.

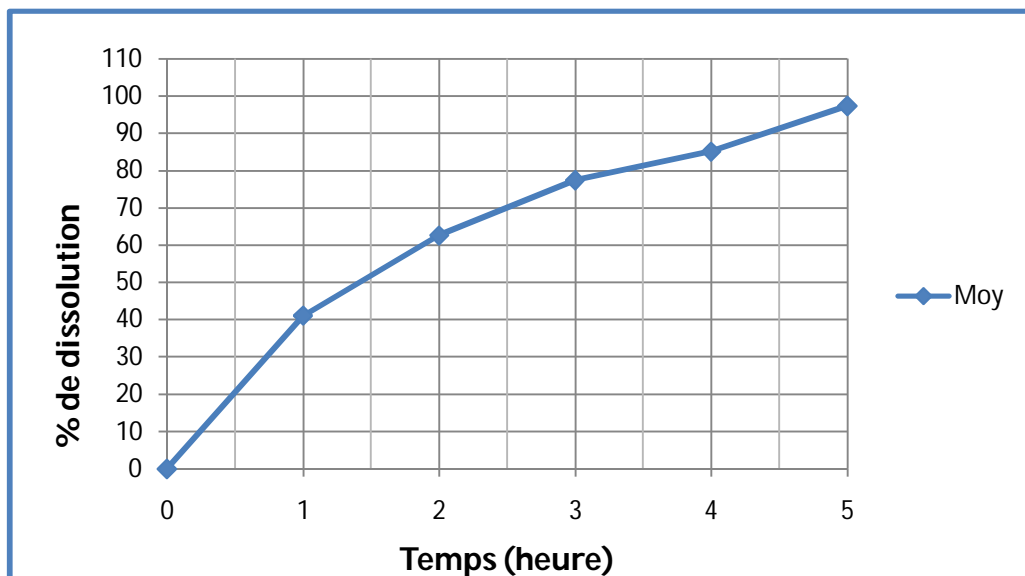


Figure V-10 : Profil moyen de la cinétique de dissolution du médicament générique à 10% d'enrobage

2- Résultats de dissolution des gélules à 15% d'enrobage d'EC

Le tableau V-9 et le tracé V-7 dont lequel les valeurs de l'étude cinétique de dissolution du générique Cloféral 75 mg LP à 15% d'enrobage de polymère EC, et leur profil moyen dans la figure V-8.

Comprimés	Ge 1	Ge 2	Ge 3	Ge 4	Ge 5	Ge 6	Moy
0 h	0	0	0	0	0	0	0
1 h	43,56	42,56	38,19	39,02	39,62	41,29	40,71
2 h	57,46	58,88	56,57	57,46	55,26	54,82	56,74
3 h	68,95	68,10	67,18	68,46	65,68	65,23	67,27
4 h	79,81	78,39	77,43	78,03	78,89	75,64	78,03
5 h	85,70	86,90	87,69	87,61	83,41	83,62	85,82
6 h	96,81	98,61	97,59	98,96	96,27	96,12	97,39

Tableau V-11 : Pourcentage de libération du PA à partir du générique développé au C.R.D SAIDAL (des gélules Clofénal 75 mg LP à 15% d'enrobage d'EC).

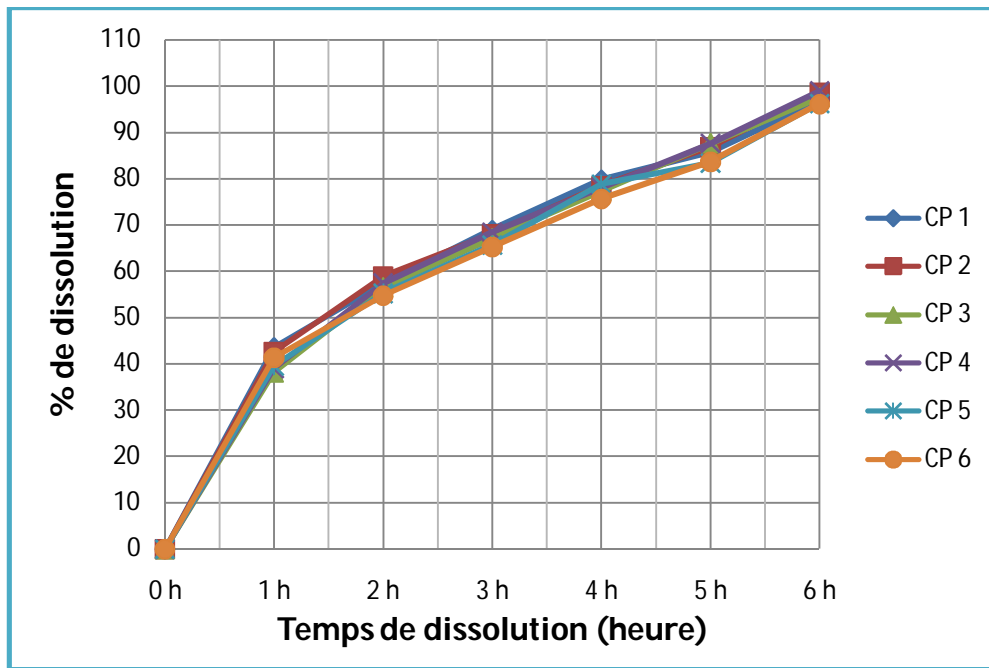


Figure V-11 : Cinétique de dissolution des gélules Clofénal développée au C.R.D à 15% d'EC.

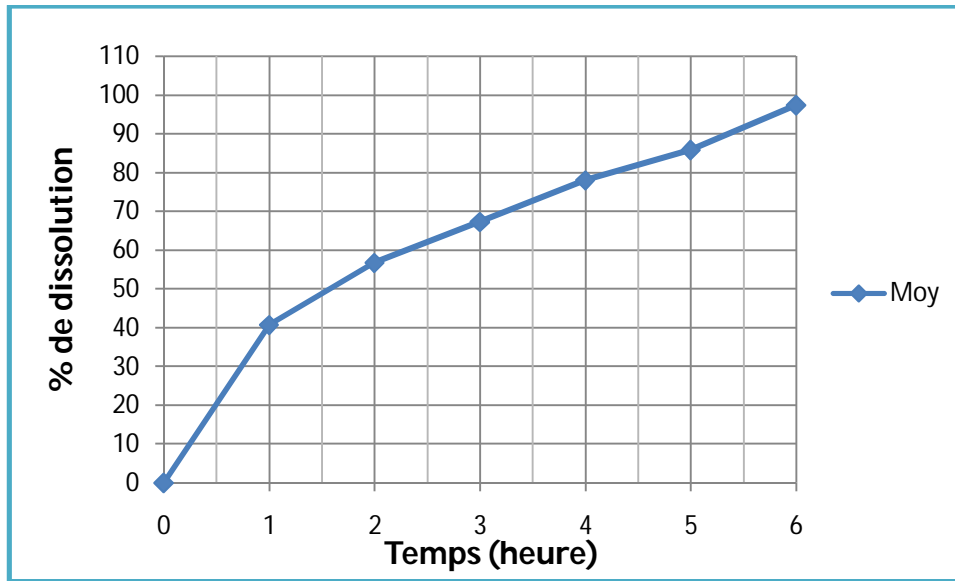


Figure V-12: Profil moyen de la cinétique de dissolution du médicament générique à 15% d'enrobage.

3- Résultats de dissolution des gélules à 20% d'enrobage d'EC

Le tableau V-10 et le tracé V-9 dont lequel les valeurs de l'étude cinétique de dissolution du générique Clofénal 75 mg LP à 15% d'enrobage de polymère EC, et leur profil moyen dans la figure V-10 :

Comprimés	Ge 1	Ge 2	Ge 3	Ge 4	Ge 5	Ge 6	MOY
0 h	0	0	0	0	0	0	0
1 h	30,82	31,21	30,74	33,03	31,16	31,04	31,33
2 h	48,52	49,10	49,06	51,57	50,07	49,82	49,69
3 h	56,45	55,06	56,16	54,25	56,86	55,66	55,72
4 h	65,51	62,88	64,11	65,73	65,04	62,067	64,22
5 h	69,81	67,88	68,35	69,81	67,49	68,86	68,70
6 h	77,31	78,59	77,47	78,94	75,00	76,45	77,29
7 h	85,60	84,75	85,29	83,76	83,19	85,20	84,60
8 h	94,57	93,82	93,11	91,23	93,31	92,04	93,02

Tableau V-12 : Pourcentage de libération du PA à partir du générique développé au C.R.D SAIDAL (des gélules Clofénal 75 mg LP à 20% d'enrobage d'EC).

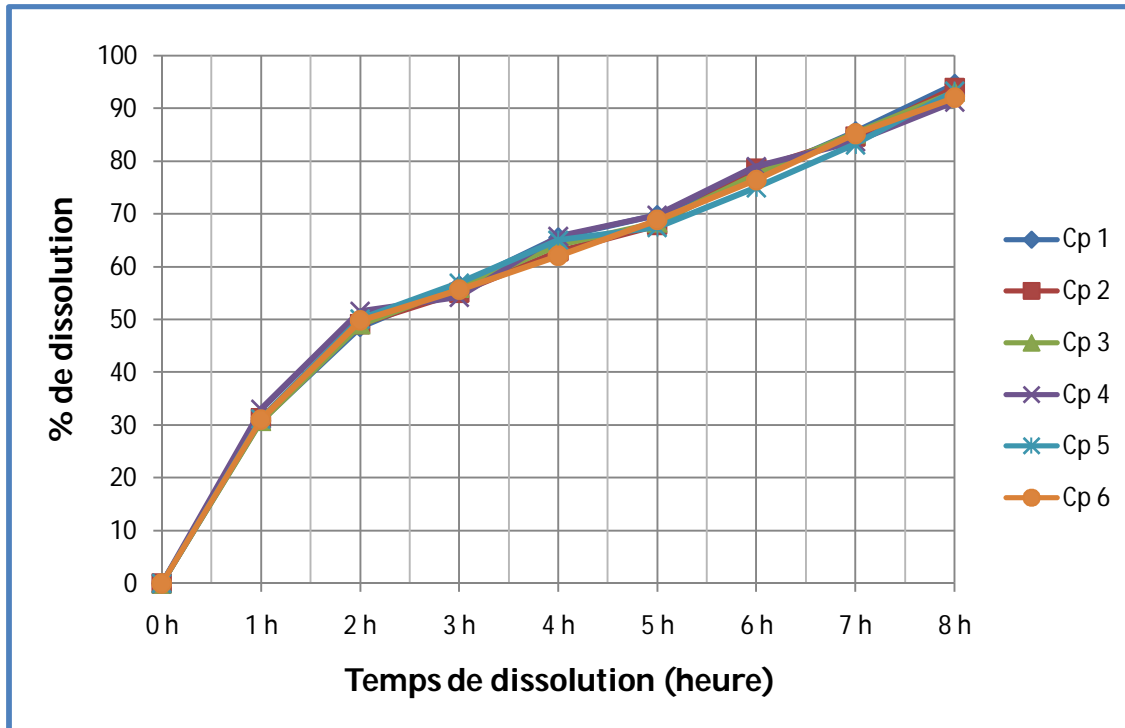


Figure V-13 : Cinétique de dissolution des gélules Clofénal développé au C.R.D à 20% d'EC.

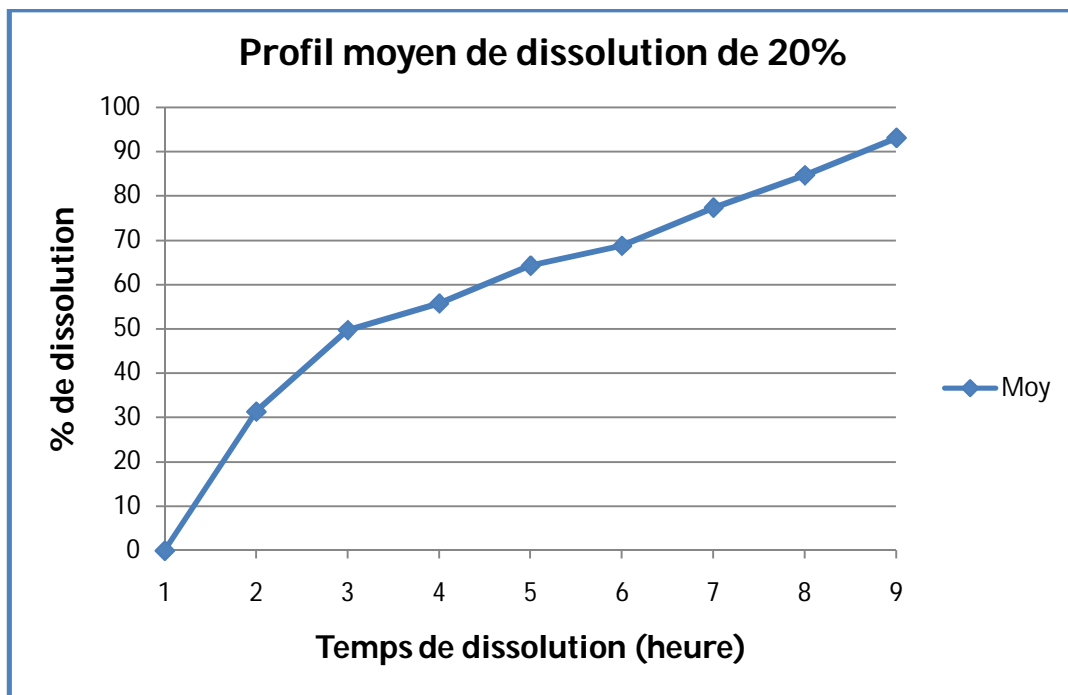


Figure V-14: Profil moyen de la cinétique de dissolution du médicament générique à 20% d'enrobage

Interprétation des résultats :

A l'issue des trois profils de dissolutions, on remarque que plus le taux d'enrobage augmente, plus la prolongation de la libération est remarquée :

- Pour la forme à 10 %, plus de 80 % de PA a été libéré au bout de la 4^{ème} heure.
- Pour la forme à 15% d'enrobage, les 80% de PA est libéré au bout de la 5^{ème} heure.
- Par contre, c'est au bout de 8 heures que les 80% du PA est libéré pour la forme à 20% d'EC.

Pour démontrer l'équivalence à la spécialité de référence, on calcul le *fit factor*.

➤ **Résultats de l'étude des facteurs de différence et de similarité f1 et f2 :**

Les résultats de calcul de f1 et f2 par l'équation (IV-), entre la cinétique de libération de la spécialité de référence VOLTARENE cp 75 mg LP, et la cinétique de libération des trois générique Cloféral 75 mg LP à différent d'enrobage 10, 15 et 20% d'étylcellulose sont représentés dans le tableau V-11 :

Génériques	Facteurs	Normes	Résultats
Le générique à 10% d'enrobage	f1 = 43,66	f1 <15 f2 > 50	Non conforme
	f2 = 32,72		
Le générique à 15% d'enrobage	f1 = 28,31		Non conforme
	f2 = 40,21		
Le générique à 20% d'enrobage	f1 = 1,36		Conforme
	f2 = 93,76		

Tableau V-13 : valeurs des facteurs de différence f1 et de similarité f2

La comparaison des profils de dissolution des 03 médicaments génériques développés au CRD par rapport à la spécialité de référence par le calcul des 02 facteurs f1 et f2, nous a permis de conclure que la forme relative à un médicament de pelliculage de 20% d'EC présentait une équivalence pharmaceutique à la spécialité de référence ce (f1= 1,36, f2= 93,76), par contre les formes qui présentaient 10 et 15% d'EC n'étaient pas équivalentes à la spécialité de référence.

V.2 Le contrôle pharmacologique

Pour calculer l'index d'ulcération pour chaque dose, on applique la formule :

$$I.U = \frac{\text{Somme des cotations} \times \text{pourcentage d'estomacs présentant des ulcères}}{\text{Nombre d'animaux}}$$

➤ Après 10 jours de gavages pour les trois lots :

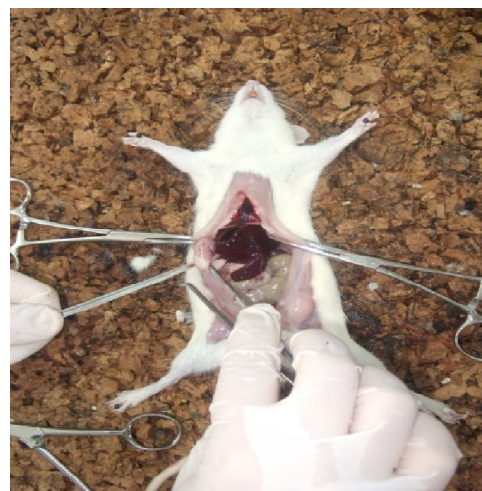
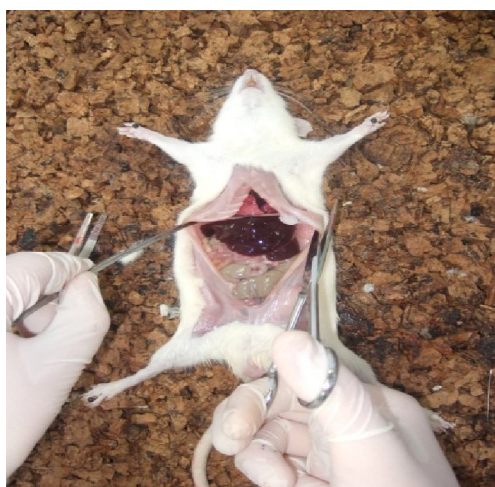
1^{er} lot : traité par l'eau physiologique (témoin).

2^{ème} lot : traité par les gélules de Diclofénac de sodium 75 mg non LP (sans enrobage de polymère).

3^{ème} lot : traité par les gélules de Diclofénac de sodium 75 mg LP.

V.2.1 Les étapes de l'autopsie des rats :

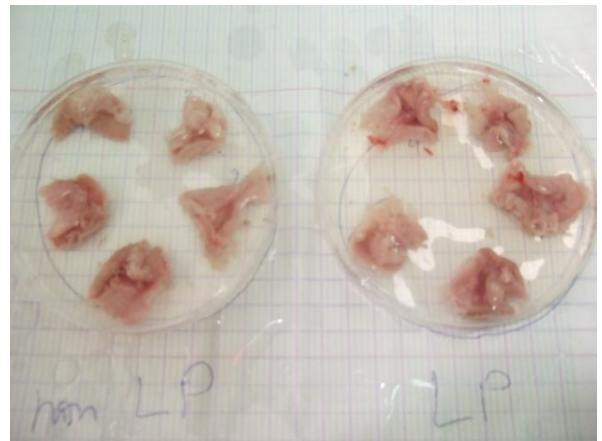
Les figures ci-dessus représentent l'expérience de différentes étapes de l'autopsie des rats dans le laboratoire Pharmacotoxicologie au C.R.D SAIDAL.





Figures V-15 : les étapes de l'autopsie

Après le prélèvement et le nettoyage des estomacs :



Figures V-16 : les estomacs des rats

- Selon le protocole de CRD SAIDAL les nombres de cotations sont représentés au tableau suivant :

Nombre d'ulcère	Cotation
Aucun ulcère (0)	0
De 1 à 3 ulcères	2
Plus de 4 ulcères	3

Tableau V-14 : les nombres de cotations par rapport au nombre des ulcères

V.2.2 Les résultats :

- **Les résultats obtenus après 4 jours :**

Le tableau récapitulatif des résultats est établi comme suivant :

	Les rats	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lot 1	Nombres d'ulcère	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nombres des cotations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lot 2	Nombres d'ulcère	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Nombres des cotations	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lot 3	Nombres d'ulcère	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Nombres des cotations	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Tableau V-15 : Les résultats récapitulatifs de nombre d'ulcère et nombre des cotations après quatre jours.

Les résultats récapitulatifs des index d'ulcération (I.U) représentés dans le tableau V-16 :

	Lot 1	Lot 2	Lot 3
I.U	0	4	4

Tableau V-16: Tableau des résultats d'index ulcération pour chaque lot

Interprétation des résultats :

En suivant le protocole énoncé dans le journal de pharmacologie [35] et la procédure de gestion et des données [36], les résultats obtenus n'étaient pas probants, c'est-à-dire que la forme LP n'a pas prouvé une atténuation de l'effet ulcérogène par rapport à la forme non enrobée (non LP), ceci est probablement dû à la durée du gavage qui été de 04 jours, durée probablement insuffisante pour prouver l'intérêt de la forme pelliculaire (car les A.I.N.S sont pris de façon chronique chez les malades) raison pour laquelle cette durée a été prolongée.

- **Les résultats obtenus après 10 jours**

Le tableau récapitulatif des résultats est établi comme suivant :

	Les rats	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lot 1 (témoin)	Nombres d'ulcère	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nombres des cotations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lot 2 (Non LP)	Nombres d'ulcère	10	4	5	3	4	4	4	3	5	2
	Nombres des cotations	3	3	3	2	3	3	3	2	3	2
Lot 3 (LP)	Nombres d'ulcère	1	0	2	0	2	2	0	1	2	0
	Nombres des cotations	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0

Tableau V-17 : Les résultats récapitulatifs de nombre d'ulcère et nombre des cotations après dix jours.

Les résultats récapitulatifs des index d'ulcération (I.U) représentés dans le tableau V-18 :

	Lot 1	Lot 2	Lot 3
I.U	0	290	36

Tableau V-18: Tableau des résultats d'index ulcération pour chaque lot.

Interprétation des résultats :

En prolongeant la durée de gavage à 10 jours, on remarque une différence dans les résultats.

En effet, on a observé des sillons d'ulcère chez tous les rats ayant reçu ayant reçu la forme non pelliculée (1 rats à présenté 10 sillons hémorragiques, d'autres à des degrés différents).

Dans la forme pelliculée, quelques rats seulement on présentés un ulcère au niveau du pylore et du duodénum (partie finale de la muqueuse gastrique), chez lesquelles, le nombre de cotation été faible (entre 0 et 1 contre 2 et 3 pour les formes non pelliculées).

Ceci nous fait conclure que la forme LP du Diclofénac de sodium à réellement protégé la muqueuse gastrique, et ce en libérant progressivement en petite quantités et de façon plus prolongée dans le temps le PA, ce dernier n'a pas bloquer tous les sites de la COX1. (Voir annexe 8)

CONCLUSION GENERALE

Conclusion

Le développement des formes pharmaceutiques à libération prolongée représente une solution aux problèmes des médicaments nécessitant des prises journalières multiples. Pour la réalisation de telle forme, le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme et la forme médicamenteuse.

L'objectif des recherches biopharmaceutiques est pour chaque médicament d'assurer l'élimination des effets secondaires indésirables, ainsi cet essai est assuré par le test de dissolution, ce qui rend cette étude *in vitro* un paramètre clé dans le contrôle de qualité des formes pharmaceutiques.

Ce projet de recherche nous a permis avant tout de découvrir une nouvelle forme pharmaceutique orale solide à libération prolongée, obtenue par le choix de dosage du pelliculage de polymère éthylcellulose. La comparaison des différentes formules à libération prolongée par rapport à la spécialité de référence nous a permis de choisir la formule idéale respectant les normes des contrôles pharmacotechniques, biopharmaceutiques, et enfin le contrôle pharmacologique.

Pour cela, on arrive à conclure que :

Les résultats des tests pharmacotechniques et biopharmaceutiques sont fiables, et la comparaison des profils de dissolution entre le générique développé au CRD et la spécialité de référence donne un profil de dissolution similaire à celui de cette dernière, cette similarité a été appréciée en calculant les facteurs f_1 et f_2 , on conclue que la formule d'enrobage à 20% de polymère d'EC est la formule similaire idéale.

L'application de cette formule similaire obtenue sur les rats Wistar après des contrôles pharmacologiques, nous a permis d'obtenir une atténuation des effets secondaires sur les muqueuses gastrique qui se caractérisaient en ulcère.

Pour tout ce qui précède, on arrive à déduire que réellement la forme LP du Diclofénac de sodium à 20% de pelliculage de polymère permet d'avoir une protection de la muqueuse gastrique, ce qui représente le but principal de notre travail.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Talbert, M., Willoquet Gérard, Labyle, M, Guide de pharmaco, Etudiants et professeurs paramédicaux, édition Lamarre, 2004.
2. Pus Yves., les médicaments génériques, édition VIDAL, 6^{ème} édition, 2006.
3. Groupe SAIDAL, Procédure scientifique et technique de développement des médicaments générique, 2000.
4. Pharmacie galénique (bonne pratique de fabrication des médicaments), A. LE HIR 8^{ème} édition.
5. GOOLE, J (mai 2008). Développement et évaluation de mini-comprimés flottants à libération prolongée. Thèse Doctorat. Institut de pharmacie laboratoire de pharmacie galénique et de biopharmacie, université libre de Bruxelles, Belgique.
6. Actualité pharmaceutique N° 388 Juillet – Aout 2000
7. BOUDENDOINA. Adel Hakim. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'Université de Toulouse, 2010
8. E.DOELKER et P.BURI « formulation des comprimés à libération prolongée » pharma actahelo 56. NR 4-5 1981.
9. revue de l'internat enseignement post universitaire « médicament et prévention » 2^{ème} partie N°= 23
10. Moussa. I (mai 1998). Diffusion dans les matrices hydrophiles à base d'amylose réticulé : caractérisation et application à la libération contrôlée de médicaments. Thèse Doctorat. Faculté de pharmacie, université de Montréal, Canada.
11. BASF Aktiengesellschaft (juillet 2007) ; Kollidon SR : Polyvinyl acetate and povidone based matrix sustained release excipient ; Technical informations.
12. BEN ROMDHANE.H, faculté des sciences de Tunis, département de chimie, Tunisie.
13. HAUDIN. J-M (2005), Elaboration des polymères, cours matériaux.
14. « Formulation d'un comprimé à libération prolongée », mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'Etat en Génie des Procédés, réalisé par : Amrane Sarah et Bradai Lamia, Septembre 2008.
15. pharmacie galénique (bonne pratique de fabrication BPF)., A.LE HIR 8^{ème} édition.
16. Galenica 2 Biopharmacie 2^{ème} édition.
17. Ivernois J.F , pharmacie galénique, contrôle biopharmaceutique des formes orales solides, 2007

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

18. Pus Yves., les médicaments génériques, édition VIDAL, 6^{ème} édition, 2006.
19. Ivernois J.F., Pharmacie galénique, Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides, 2007.
20. Wehlée, P., Pharmacie galénique, Formulation et technologie pharmaceutique, Edition Masson, paris, 2007.
21. Pharmacologie générale. Université Victor Segal en bordeaux, département de pharmacologie édition 2006
22. TALBERT M.(1998). Guide pharmacologique, LAMMARIE ,3éd, Paris, 49-61
23. <http://www.doctissimo.fr/html/médicament/articles/sa.4093.ains.htm>. Consulté le 02-04-2014
24. <http://www.springerlink.com/content/f2w04242h2514037/> Consulté le 26-05-2014
25. MARIE J. (2001).Le préparateur en pharmacie, Tec&doc, Paris, 50-54.
26. <http://www.nova-pharma/L3V.PRI.rf> Consulté le 12-04-2014
27. BAUMLOH A. (2000).Encyclopédie du médicament, Vidal, Paris, 166-167.
28. SCHMI H. (1987).Eléments de pharmacologie, Flammarion, Paris, 196-201.
29. DEVILIER P. (2001).Pharmacologie des drogues anti-inflammatoires non Stéroïdiens et de la pathologie ORL, ELSEVIER, France.70-9.
30. MEDAN J. (2004).Dictionnaire vidal, 8éd, Paris, 1928-1929.
31. MEDAN J. (1984).Dictionnaire vidal, Paris, 1935-1937.
32. Monographie de VOLTARENE (Diclofénac) VOVARTIS PHARMA.
33. PHARMACOPE EUROPEENNE 6^{ème} édition.
34. BOUDENDOINA. Adel Hakim. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'Université de Toulouse, 2010
35. Journal de pharmacologie (Paris), 1971, 2, N° 1, 81-83.
36. Procédure de gestion des documents et des données « PR.C.AQ.001 ».

ANNEXES

Annexe 1

Les formes pharmaceutiques orales solides [4]

a) Les comprimés

Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle. Il s'agit de préparation de consistance solide obtenue en agglomérant par compression des particules des poudres renfermant une unité de prise du médicament avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

Avantage : Dosages précis, faible coût, bonne conservation, bonne acceptabilité, libération du PA modulable, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés.

- enrobés (dragées) ou non enrobés.
- Effervescents.
- Lyoc.
- gastro-résistants.
- à libération prolongée LP.

b) Les gélules ou les capsules dures :

Constitué d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Formes industrielles très utilisées.

Il existe des gélules :

- gastro-résistantes (enveloppe ou contenu enrobés).
- à libération modifiée.

Mêmes avantages des comprimés en plus :

- masque saveur désagréable.
- protection du PA.

c) Les capsules molles

Formées d'une paroi épaisse et souple contenant un PA liquide ou huileux.

Avantage :

- Présentation unitaire
- Bonne conservation du PA

d) Les autres formes solides

- Granulés : administrés à la cuillère ou dissous dans l'eau
- Poudres : en sachets dose ou en flacons multi-doses (suspension dans un liquide, et la conservation limitée).

Annexe 2

Equation de Noyes et Whitney

$$V = \frac{K(C_m - C)a}{M.L}$$

Dans laquelle :

V : La vitesse de pénétration des liquides digestifs dans la matrice ;

A : La quantité de PA incorporé ;

M : Le poids des composants de la matrice ;

L : La longueur des capillaires de la matrice ;

C_m : La concentration maximale en PA réalisable dans le solvant pénétrant dans les capillaires ;

C : La concentration en PA à un temps donné dans ces capillaires ;

K : La combinaison de constants tenant compte notamment de la capacité de la matrice à former des capillaires et du coefficient de diffusion des liquides dans cette matrice.

Cette loi montre surtout d'une part que le rapport « poids de principe actif/poids d'excipients » permet de jouer sur la vitesse de diffusion, et d'autre part que la réticulation de cette matrice représentée par le coefficient L a une grande influence sur la vitesse d'échange. Cette réticulation peut être modifiée par exemple par la granulométrie des produits ainsi que par force de compression lors de fabrication.

Equation d'Higuchi

$$Q = \sqrt{D\varepsilon/\tau(2A - \varepsilon Cs)Cst}$$

Dans laquelle

Q : La quantité de PA libéré au temps t ;

D : Le coefficient de diffusion du PA dans le milieu ;

ε : la porosité de la matrice ;

C : la solubilité du PA dans le milieu ;

Annexe 2

A : la concentration du PA dans la matrice ;

τ : la sinuosité des canalicules ;

Cette formule permet de constater que :

La porosité et la sinuosité de la matrice jouent un rôle important. Comme précédemment, en réglant la force à la compression, la vitesse de libération du PA peut être modifiée facilement. La quantité d'excipient inclus dans la matrice joue aussi un rôle important, ce qui permet de régler facilement la quantité de PA libérée. Cette quantité libérée est proportionnelle à la racine du temps.

Annexe 3

Test de dissolution

Principe :

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies.

Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

Intérêt :

- **En pré-formulation:** Connaître la solubilité du PA.
- **En développement:** Aide à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication.
- **En contrôle de routine:** Assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot)
- **Etude d'équivalence in vitro :** Comparaison des profils de dissolution entre principes et générique)

Équipement :

04 équipements pour les formes orales solides:

Appareil 1: Panier.

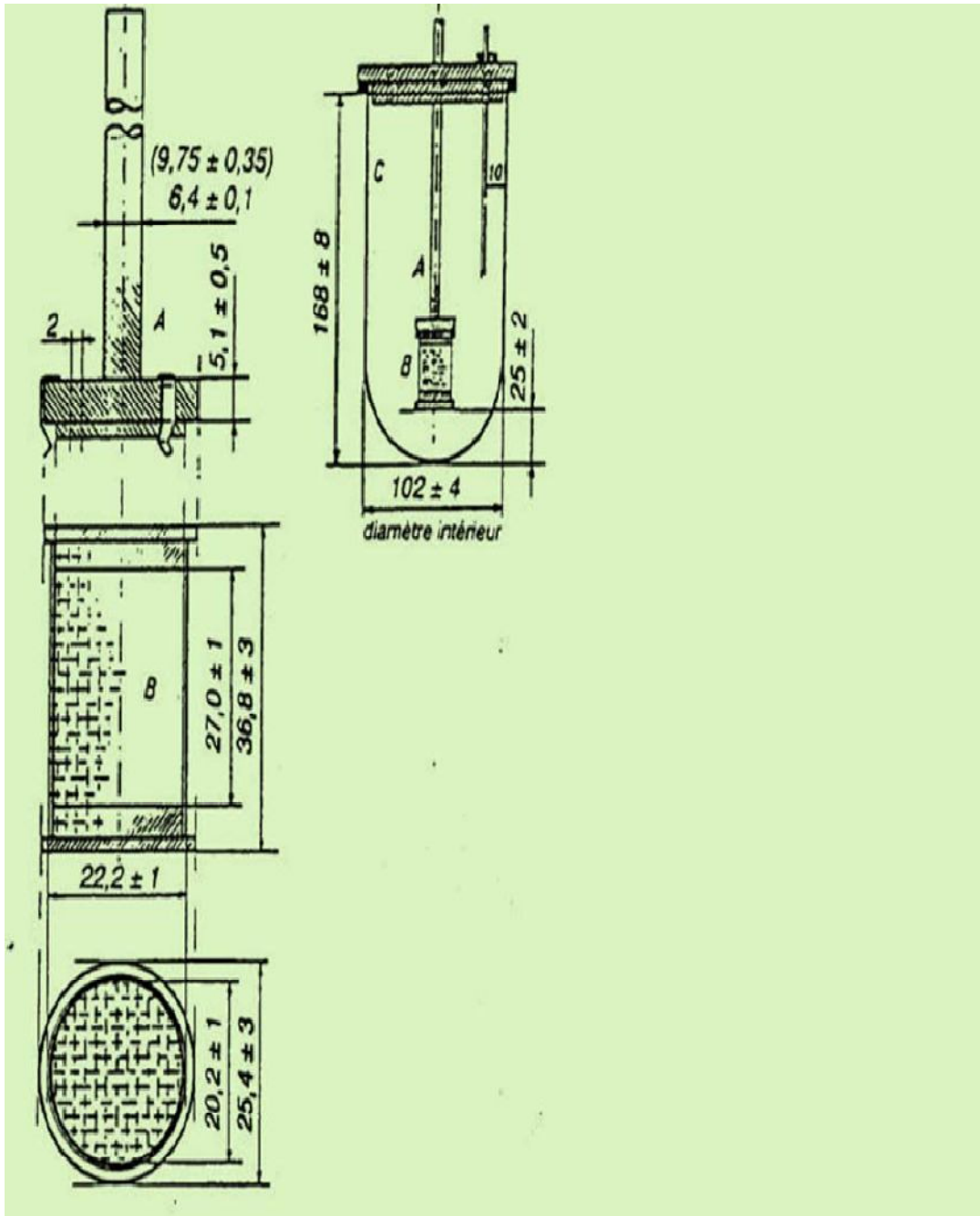
Appareil 2: Palette.

Appareil 3: cylindre réciproque.

Appareil 4: la cellule à flux continu.

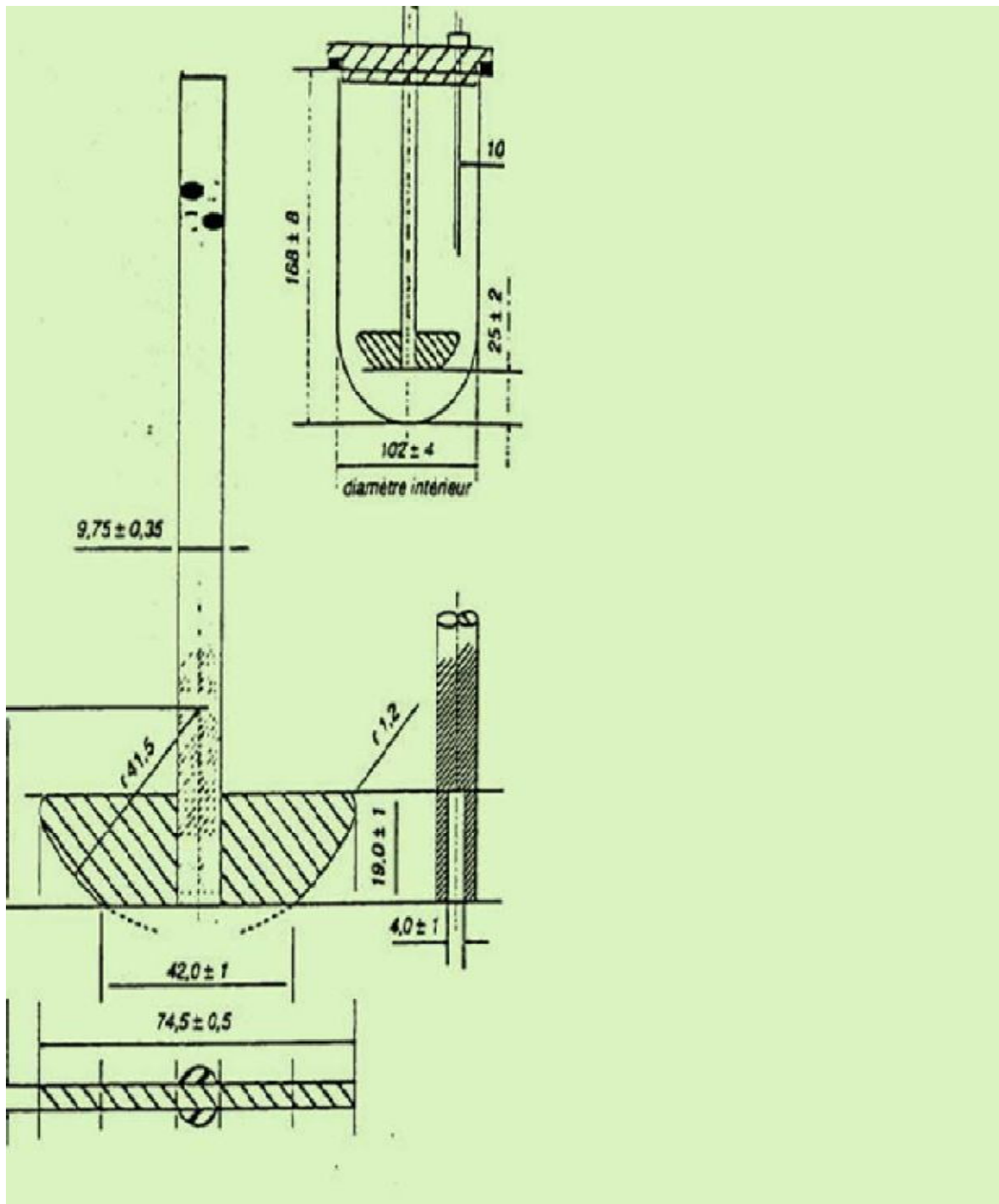
Annexe 3

Appareil à Panier



Annexe 3

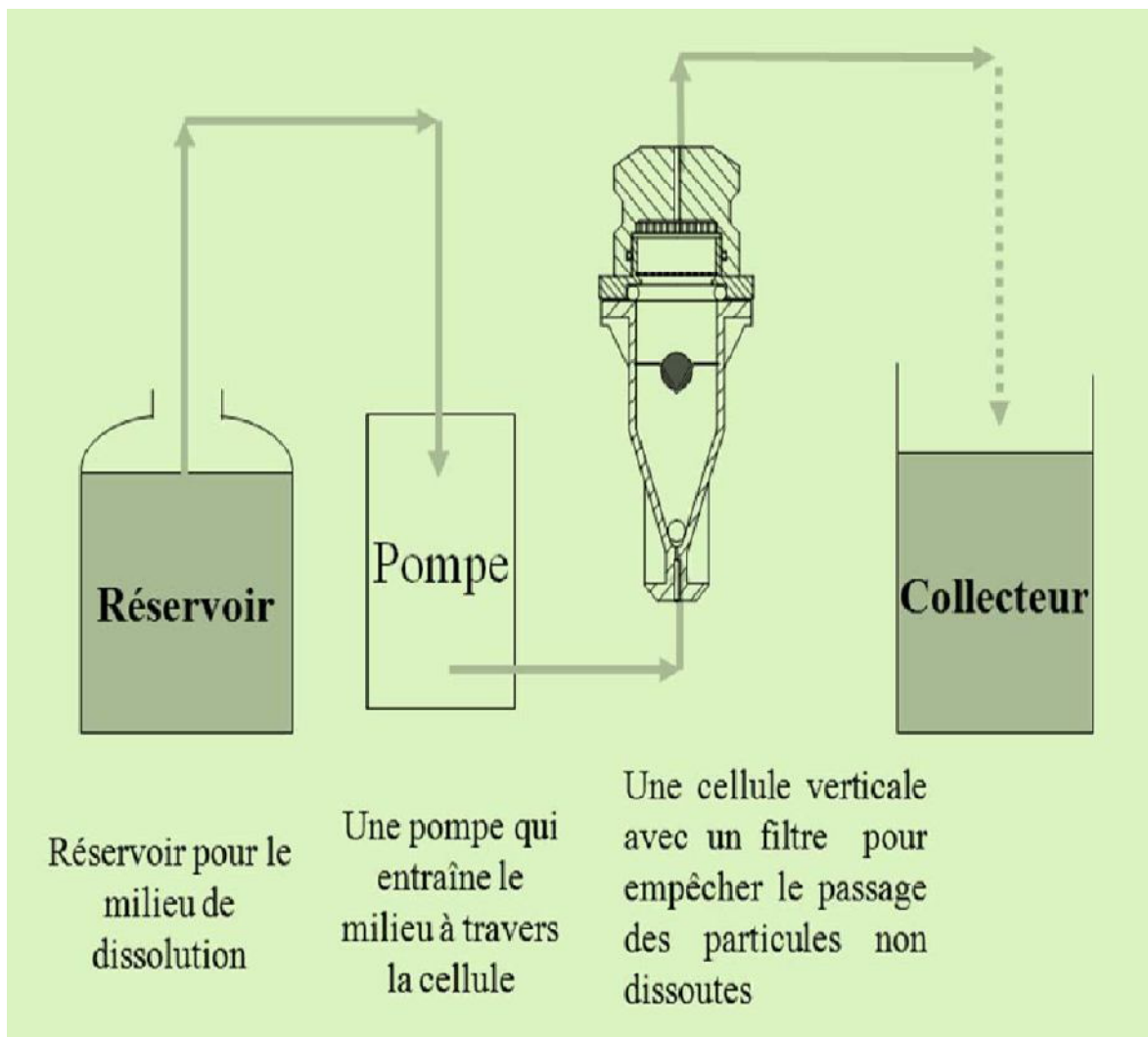
Appareil à Palette



Annexe 3

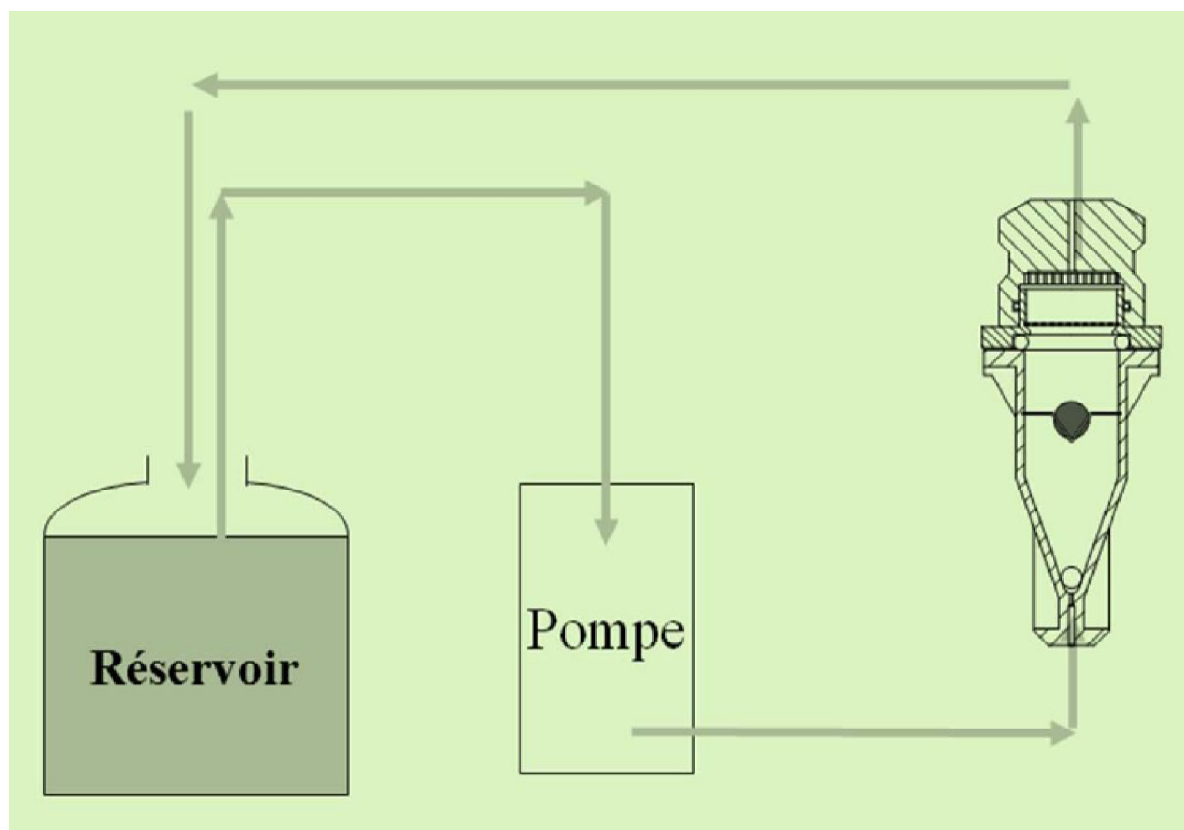
Cellule à flux continue

A circuits ouvert



Annexe 3

A circuits fermer



Annexe 4

Propriétés pharmacologiques de Clofénal

Le Diclofénac de sodium fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens, c'est l'un des plus utilisés.

A/ Absorption:

Le Voltarène est rapidement et totalement absorbé après son administration, surtout par voie orale comparée à la voie intraveineuse (IV). La biodisponibilité par voie rectale est de l'ordre de 50% après l'administration d'un suppositoire (100mg), le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 heure et se situe vers 2 mg /l (15). Cependant, en raison du métabolisme de 1er passage, seulement environ 50% de la dose absorbée est systémiquement disponible (14). La nourriture n'a aucun effet significatif sur l'ampleur de l'absorption du Diclofénac, cependant il y a habituellement un retard dans le début de l'absorption de 1-4,5 heure, et une réduction des niveaux maximum plasmatique < 20% (16).

B/ Distribution :

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

C/ Métabolisme :

Le Diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie.

Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.

D/ Excrétion :

L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces.

Annexe 4

Propriétés pharmacologiques de Clofénal

E/ Demi-vie d'élimination:

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale du Diclofénac est approximativement de 1-2 heures (14), or la demi-vie apparentée d'élimination synoviale est 3-6 heures (15).

F/ Variations physiopathologiques :

La cinétique du Diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

G/ Posologie et indication thérapeutique :

Le Clofénal est un médicament cliniquement voisin de la phenylbutazone et s'emploie dans le traitement des rhumatismes génératifs et inflammatoires de toutes nature notamment l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite sévère, l'arthrose et le rhumatisme (14). Ainsi que dans les états de l'inflammation non articulaire, la prescription du médicament sera en principe de courte durée, elle doit être pondérée en fonction des risques d'effets indésirables d'une part , et du bénéfice anti-inflammatoires attendu d'autre part (14). Après avoir observer la réponse de la thérapie initiale avec le Clofénal, la dose et la fréquence devraient être ajustée pour convenir aux besoins individuels du patient (18).

Annexe 5

Les tests pharmaco-technique occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physique, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations

Test de friabilité

Appareillage

- Tambour rotatif, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique.
- A chaque rotation, les comprimés sont projetés décentre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

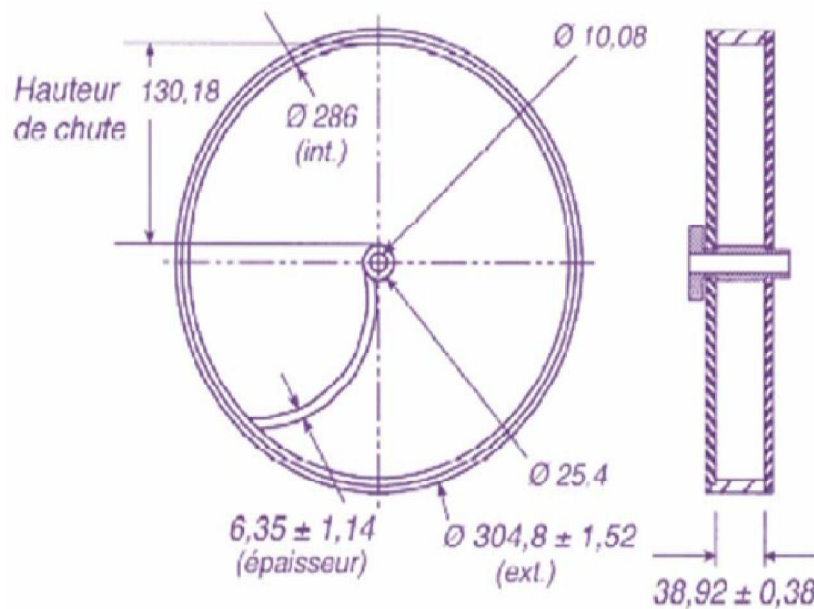


Figure 1 : schéma de principe du friabilimètre

Annexe 6

Solution de phosphate monopotassique (0,2 M)

Contient une quantité correspondant à 27,22g de KH_2PO_4 dans 1000,0 ml. (selon la PE page :502, version : 6.1)

Ou par les calculs :

$$1 \text{ mol} \longrightarrow 136,09 \text{ g}$$

$$0,2 \text{ mol} \longrightarrow X$$

$$X = 27,22 \text{ g}$$

Solution d'hydroxyde de sodium (0,2 M)

$$1 \text{ mol} \longrightarrow 40 \text{ g}$$

$$0,2 \text{ mol} \longrightarrow Y$$

$$Y = 8 \text{ g}$$

La méthode de dosage

Une étude biopharmaceutique de médicament nécessite une méthode de dosage pour obtenir la densité optique DO pour calculer le pourcentage de la dissolution de PA.

La spectrophotométrie UV-Visible est la méthode d'analyse qui réunit, pour le Diclofénac de sodium, ces qualités.

Principe

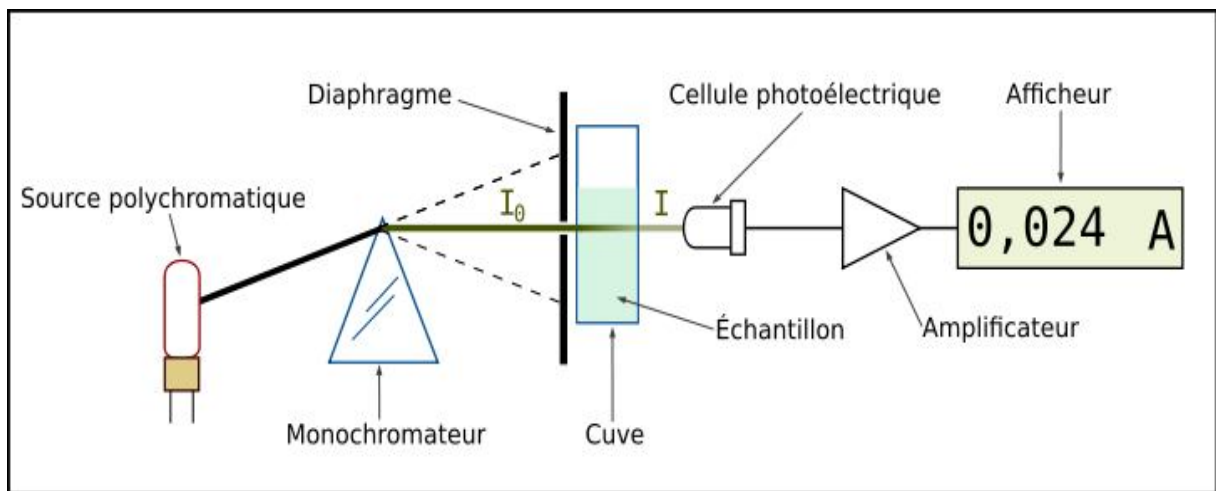


Figure 1 : schéma représente le principe du spectrophotomètre UV-Visible

Un spectrophotomètre comprend :

- ✓ Une source de rayonnement : constituée de deux lampes pour couvrir tout le domaine UV-Visible, dans le domaine UV on utilise une lampe de deutérium et pour le domaine du visible on utilise une lampe à filament de tungstène.
- ✓ Un monochromateur permettant de sélectionner une longueur d'onde λ à partir de la lumière blanche. Il est formé d'un réseau qui disperse la lumière blanche, la sélection se fait à l'aide d'une fente.
- ✓ Une cuve contenant un échantillon de solution que l'on étudie.
- ✓ Une cellule photoélectrique qui fournit un courant électrique proportionnel au nombre de photons qu'elle reçoit.

La loi de Beer-Lambert :

Le principe de la spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible repose sur l'absorption du rayonnement par les molécules dans le domaine allant de 190 à 800 nm, ce qui

Annexe 7

correspond à λ du domaine d'ultraviolet (190-400 nm) et au domaine de visible (400-800 nm). Elle permet de déterminer, de manière indirecte, la concentration d'un soluté dans une solution en appliquant la loi de Beer-Lambert donnée par l'équation :

$$A = \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot L \cdot C$$

Cette loi relie l'absorption (A) à une longueur d'onde λ , à une concentration C des molécules qui absorbent.

A : absorbance (sans unité)

I : intensité de la lumière.

L : épaisseur de la cuve (généralement égal à 1 cm)

ε : coefficient d'extinction molaire (l/mol/cm).

C : concentration molaire (mol/l).

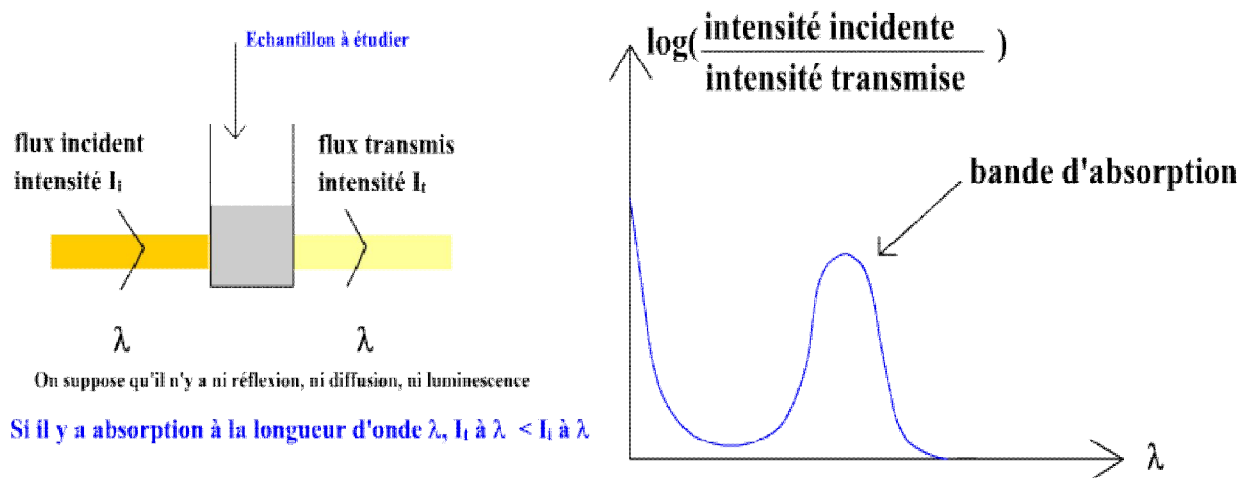
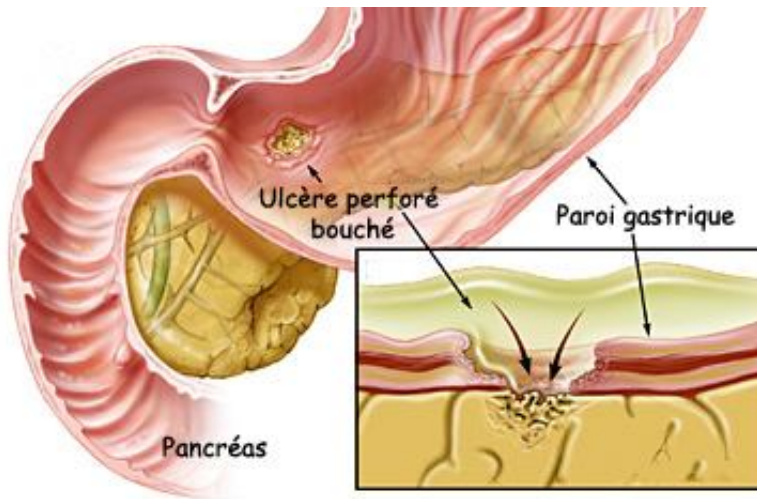
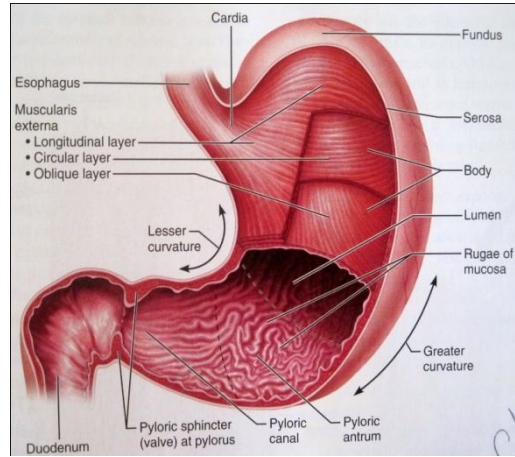
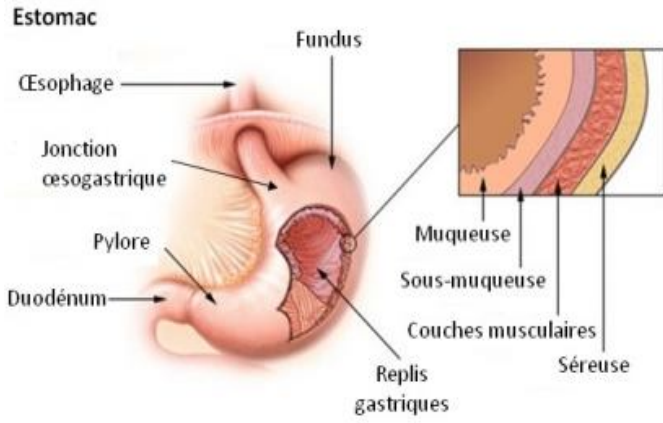


Figure 2 : schéma représente la loi de Beer-Lambert

Annexe 8



ملخص

الهدف من هذه المذكرة هو الحصول بمساعدة بروتوكول الذوبان الخاص بـ "دكلوفيناك صوديوم"، على صيغة ذات ذوبان بطيئ قمنا باختبارها من بين ثلاثة صيغ أخرى، و هذا بتحسين عوامل التجارب الصيدلوتقنية و البيوصيدلية و التحقق من نجاح هذه الأخيرة بطريقة الجرعات الخاصة بها بجهاز القياس الطيفي المافوق بنفسجي المرئي. و بغية التأكد من فعالية هذه الصيغة قمنا بمقارنتها مع المرجع الطبي " فولتارين 75مل".

قمنا بتطبيق هذه الصيغة و صيغ أخرى على جرذان تجارب من نوعية "ويستر" بغية ملاحظة تأثير النشاط القرصي على الغشاء المخاطي للمعدة، و من ثمة الاستنتاج بأن هذه الصيغة المنجزة في مركز دراسات "صيدال" تسمح بالتقليل من نشاط القرحة المعدية.

Résumé

Le but de ce travail est d'obtenir à l'aide du protocole de dissolution du « Diclofénac sodique », une formule LP qu'on a choisi parmi 03 autres formules, et cela en optimisant les paramètres des essais pharmacotechniques et biopharmaceutiques et en validant cette dernière par la méthode de dosage qui lui est associé à l'aide de spectrophotométrie UV-Visible. Et pour vérifier la fiabilité de cette méthode nous l'avons comparé à la spécialité de référence qu'est « VOLTARENE® 75mg LP ».

Nous avons appliqué cette formule et d'autres formule sur des rats Wister afin de pouvoir constater l'influence de l'activité ulcérogène sur la muqueuse gastrique, et conclure par la suite que cette formule AINS obtenue et développée au sein du CRD SAIDAL a permis de réduire l'effet d'ulcère sur l'estomac.

Abstract

The aim of this work is to get with the dissolution protocol of "Diclofenac sodium", an LP formula that we chose among 03 other formulas, and then with optimizing pharmacotechnical and biopharmaceutical parameters testing and validating the last one by the assay method associated with using UV-visible spectrophotometry. And to verify the reliability of this method we compared it to the reference product that is "VOLTAREN ® 75mg LP."

We applied this formula on Wister rats to be able to see the influence of ulcerogenic activity on the gastric mucosa, and subsequently concluded that AINS formula obtained and developed within the CRD SAIDAL has reduced the ulcer effect on the stomach.