

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE CHIMIQUE

Option : Génie de la formulation

Présenté par :

Melle.Anissa BOUANANE

**Contribution à la formulation d'une suspension
médicamenteuse à libération prolongée à base de ranitidine**

Encadré par :

Mm. S.DJEDRI (Promotrice)

Mm.L.Belhadji (Co-promotrice)

Septembre 2015

Dédicaces

*Merci à mes parents et à toute ma
famille. Je dédie ce travail à eux,
pour leur amour, soutien et
encouragements.*

REMERCIEMENTS

Je remercie « **ALLAH** » le tout puissant de m'avoir donné la force et le courage pour accomplir ce travail.

Ce travail a été effectué au niveau de l'université de Blida « **Saad Dahleb** ».

Mes vifs remerciements s'adressent tout d'abord à Mme **S.BANI**, qui a accepté d'encadrer ma thèse et pour l'aide qu'elle a pu apporter à travers ses conseils avisés.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Mme **L.BELHADJI**, je la remercie tout particulièrement pour sa disponibilité et son aide précieuse sans la quelle ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

Je voudrais remercier aussi monsieur **A.HADJ SADOUK**, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je remercie vivement monsieur **R.ISAADI**, notre chef de département, pour la confiance qu'il m'avait accordé et son soutien pour mon inscription en Master.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à mes professeurs de génie chimique.

En fin, je remercie ma **famille**, mes **amis** et tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

MERCI !

ملخص

الهدف من هذا العمل هو المساهمة في صياغة معلقات طبية متميزة بالتحريير الممدة لعنصرها الفعال المتمثل في الرنتدين الذي يتميز بخاصية ثبط الإفرازات المعدية. لهذا الغرض المصنوفة التي تم اختيارها من اجل تطوير معلقات الرنتدين تتشكل من نوعين من السكريات الجينات الصوديوم و الكزنتان. الآلية المناسبة من اجل اضاح إمكانية الحصول على معلقات ذات التحريير الممدد هي آلية التجميد الموقعي التي تعتمد على انحلال كربونات الكالسيوم في الوسط الحمضي للمعدة الذي يؤدي إلى تكون هلام الالجينات جراء تجميد هاته الأخيرة بواسطة ايونات الكالسيوم. النتائج التي تم الحصول عليها في نهاية هذا العمل تظهر عدم إمكانية تمديد إفراج الرنتدين في غالبية المعلقات.

الكلمات الدالة التحريير الممدد - مادة مساعدة - متعدد السكريات - رنتدين - الجينات الصوديوم - اكرزنتان

Résumé : L'objectif de ce travail est la contribution à la formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée à base d'un anti sécrétoire gastrique ; la Ranitidine. Dans ce but, la matrice choisit pour le développement de suspensions de Ranitidine se forme de deux polysaccharides, à savoir l'alginate de sodium et xanthane. Le mécanisme adapté pour mettre en évidence la libération prolongée du PA est celui de la gélification in-situ. Ce mécanisme a été obtenu par la solubilisation du carbonate de calcium dans le milieu acide de l'estomac qui conduit à la formation du gel d'alginate après la complèxation de cette dernière par les contre ions de calcium. Les résultats trouvés à l'issue de ce travail montrent qu'il n'est pas faisable d'obtenir la libération prolongée dans la pluparts des formulations.

Mots clés : libération prolongée - excipient - polymère polysaccharidique - ranitidine - alginate de sodium- xanthane.

Abstract: The goal of this work is to conceive a suspension with prolonged release of a gastric antisecretory « ranitidine ». For this purpose, the matrix selected for the development of ranitidine suspensions is formed of two polysaccharides, "sodium alginate" and "xanthane". The appropriate mechanism to put in evidence the sustained release of the active ingredient is the one of the in situ gelation. This mechanism was obtained by the solubilisation of calcium carbonate in the acid environment of the stomach, which leads to the formation of alginate gel after complexation of this latter with calcium ions. The results found at the end of this work shows that is not feasible to obtain sustained release in most suspensions.

Key words: sustained release- polymer polysaccharidic- ranitidine- alginate de sodium- xanthan.

SOMMAIRE

❖ INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE I : L'ESTOMAC ET LES MEDICAMENTS

I.1.	L'ESTOMAC	02
I.1.1.	STRUCTURE DE L'ESTOMAC.....	02
I.1.2.	REGIONS DE L'ESTOMAC.....	03
I.1.3.	LES FONCTIONS DE L'ESTOMAC.....	04
A.	LA FONCTION MECANIQUE.....	04
B.	LA FONCTION CHIMIQUE	04
I.1.4.	LES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DE L'ESTOMAC.....	05
I.1.5.	LES DIVERS TROUBLES GASTRIQUES.....	05
A.	LA DYSPEPSIE.....	05
B.	LE REFLEUX GASTRO-OESOPHAGIEN.....	05
C.	L'ULCERE GASTRO-DUODENAL.....	06
I.1.6.	TRAITEMENT DES TROUBLES GASTRIQUES.....	06
I.2.	LES MEDICAMENTS.....	07
I.2.1.	COMPOSITION D'UN MEDICAMENT.....	07
I.2.1.1.	PRINCIPE ACTIF.....	07
I.2.1.2.	EXCIPIENT.....	07
A.	DEFINITION.....	07
B.	PROPRIETES.....	08
C.	ROLE.....	08
D.	INTERACTION PRINCIPES ACTIFS- EXCIPIENTS.....	08

SOMMAIRE

I.2.2.	CLASSEMENT DES MEDICAMENTS PAR VOIE D'ADMINISTRATION..	09
I.2.3.	AVANTAGES/INCONVENIENTS DES VOIES D'ADMINISTRATION.....	10
I.2.4.	DIFFERENTES FORMES GALENIQUES DES MEDICAMENTS.....	11
I.2.5.	AVANTAGES/INCONVENIENTS DES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES.....	12

❖ CHAPITRE II : LES SUSPENSIONS

	INTRODUCTION.....	14
II.1.	LES SUSPENSIONS.....	14
II.1.1.	DEFINITION.....	14
II.1.2.	CLASSIFICATION DES SUSPENSIONS.....	14
A.	SELON LEUR MODE D'ADMINISTRATION.....	14
B.	SELON LA TAILLE DES PARTICULES DE LA PHASE DISPERSEE.....	15
C.	SELON LA CONCENTRATION EN ESPESES SOLIDES.....	15
D.	PAR LA NATURE ELECTROSTATIQUE DES PARTICULES.....	15
II.1.3.	AVANTAGES/INCONVENIENTS DES SUSPENSIONS.....	16
II.1.4.	LES CARACTERISTIQUES DESIREES DANS LES SUSPENSIO PHARMACEUTIQUES.....	17
II.1.5.	APPLICATION.....	17
II.1.6.	PHYSICO-CHIMIE DES SUSPENSIONS.....	17
II.1.6.1.	STABILISATION D'UNE SUSPENSION.....	17
A-	LA TAILLE DES PARTICULES.....	18
B-	MOUILLAGE DES PARTICULES.....	19
C-	SEDIMENTATION DES PARTICULES.....	19
II.1.6.2.	TECHNIQUES DE STABILISATION DES SUSPENSIONS.....	19

SOMMAIRE

A-	STABILISATION STERIQUE.....	19
B-	STABILISATION ELECTROSTATIQUE.....	19
C-	STABILISATION RHEOLOGIQUE.....	20
II.2.	SUSPENSIONS ORALES A LIBERATION PROLONGEE.....	20
II.2.1.	CONCEPT DE LA LIBERATION PROLONGEE.....	20
II.2.2.	CONCEPTION DES SYSTEMES A LIBERATION PROLONGEE.....	23
II.2.2.1.	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES MODULANT LA CINETIQUE DE LIBERATION PROLONGEE.....	23
A.	SOLUBILITE DANS LE MILIEU AQUEUX	23
B.	COEFFICIENT DE PARTAGE.....	24
C.	INTERACTION AVEC LES PROTEINES PLASMATIQUES.....	24
II.2.3.	MECANISME DE LIBERATION.....	24
A.	HISTOIRE DE LA GELIFICATION IN-SITU.....	24
B.	PRINCIPE DE LA GELIFICATION IN SITU.....	25
C.	LES FACTEURS AFFECTANT LA GELIFICATION IN SITU.....	25
II.2.4.	MATRICE HYDROPHILE A BASE DE POLYSACCHARIDE.....	26
A.	L'ALGINATE DE SODIUM.....	26
B.	XANTHANE.....	28
II.2.5.	AVANTAGES/INCONVENIENTS DES FORMES A LIBERATION PROLONGEE.....	29
❖ CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE		
III.1.	MATERIELS UTILISES.....	31
III.2.	METHODES.....	32
III.2.1.	PRODUITS UTILISES.....	32

SOMMAIRE

➤ L'EXCIPIENT.....	32
➤ PRINCIPE ACTIF.....	33
III.2.2. PROCEDE DE FORMULATION.....	34
III.2.3. ETUDE DE FORMULATION DES SUSPENSIONS.....	35
➤ PLANS D'EXPERIENCES.....	35
III.2.4. CARACTERISATION DES SUSPENSIONS.....	37
A. CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE.....	38
a) CONTROLE VISUEL DE LA SUSPENSIO SN FINALE PREPAREE.....	38
b) CONTROLE DU pH.....	38
c) MESURE DE DENSITÉ.....	38
d) TESTE DE DISSOLUTION.....	39
e) TESTE DE GELIFICATION IN SITU.....	40
B. CARACTERISATION RHEOLOGIQUE.....	40
III.3. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	41
III.3.1. RESULTATS DU CONTROLE DU Ph ET DE LA MESURE DE DENSITÉ....	41
III.3.2. RESULTATS DU TEST DE GELIFICATION IN-SITU.....	42
III.3.3. RESULTATS DE L'ETUDE RHEOLOGIQUE DES SUSPENSIONS.....	43
III.3.4. RESULTATS DU TEST DE DISSOLUTION.....	47
III.3.5. RÉPONSES RETENUES ET MATRICE D'EXPERIENCES.....	49
III.3.5.1. MATRICE DE CORRÉLATION RÉPONSE-RÉPONSE.....	50
III.3.5.2. MODÉLISATION EN SURFACE DE RÉPONSE.....	51
III.3.5.3 MODÉLISATION DES RÉPONSES RETENUES EN FONCTION DES FACTEURS.....	52
III.3.5.4. ETUDE D'EFFET DES FACTEURS SUR LES RÉPONSES.....	54

❖ CONCLUSION GÉNÉRALE

LISTE DES ABREVIATIONS

MP :	Matière première
PA :	Principe actif.
QS :	Quantité suffisante
pH :	Potentiel hydrogène
CaCO₃ :	Carbonate de calcium
TG :	Tractus digestif
GI :	Gastro intestinal
ALG :	Alginate de sodium
XAN :	Xanthane
IV :	Intraveineuse
IM :	Intramusculaire
SC :	Sous- cutanée
UV :	Ultra- violet
R :	Ranitidine
PAR :	Parabènes
R² :	Coefficient de détermination
Q² :	Coefficient de prédiction
PLS :	Partiel least square

μ_{∞}	Viscosité à un taux de cisaillement infini	[mPa.s]
μ_0	Viscosité à un taux de cisaillement nul	[mPa.s]
$\dot{\gamma}$	Vitesse de cisaillement	[s ⁻¹]
D_{cr}	Vitesse de cisaillement critique	
d	Densité relative	
M_t	Pourcentage de dissolution du PA à un temps égal zéro	[%]
M_{∞}	Pourcentage de dissolution du PA à l'infini	[%]
a	Constant de Weibbul	
b	Exposant de Weibbul	
p	Exposant de Cross	

- Tableau I.1.** Voies et formes d'administration des médicaments.
- Tableau I.2.** Avantages et inconvénients des médicaments par voie orale.
- Tableau I.3.** Avantages/inconvénients des médicaments par voie parentérale.
- Tableau I.4.** Avantages/inconvénients des médicaments par cutanée.
- Tableau I.5.** Les différentes formes galéniques.
- Tableau I.6.** Avantages/inconvénients des formes galéniques.
- Tableau II.1.** Avantages et inconvénients des suspensions.
- Tableau III.1.** Matières premières utilisées.
- Tableau III.2.** Facteurs retenus et intervalles de variation.
- Tableau III.3.** Matrice d'expériences.
- Tableau III.4.** Formule quantitative et qualitative.
- Tableau III.5.** Résultats de la mesure du pH et de la densité des 21 essais.
- Tableau III.6.** Valeurs des paramètres rhéologiques du modèle pour les 21 essais.
- Tableau III.7.** Valeurs des paramètres caractéristiques du modèle de Weibbul.
- Tableau III.8.** Matrice d'expériences et valeurs de réponses retenues.
- Tableau III.9.** Matrice de corrélation entre les réponses.
- Tableau III.10.** Valeurs des coefficients R^2 et Q^2 .

- Figure I.1.** Structure de l'estomac
- Figure I.2.** Régions de l'estomac
- Figure II.1.** Représentation de la sédimentation
- Figure II.2.** Différentes structures des particules en suspension
- Figure II.3.** Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA dans une forme pharmaceutique.
- Figure II.4.** Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration d'une forme à libération immédiate.
- Figure II.5.** Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après une administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).
- Figure II.6.** Polymère d'alginate constitué des monomères M et G liés en 1-4.
- Figure II.7.** Liaisons covalentes des ions de calcium avec les résidus poly-G de polymère d'alginate.
- Figure II.8.** Effet de l'ajout de calcium dans une solution d'alginate.
- Figure III.1.** Dissolutest à palettes tournantes.
- Figure III.2.** Structure de la Ranitidine.
- Figure III.3.** Photo des 21 essais.
- Figure III.4.** Dispositif expérimental utilisé pour la gélification in situ.
- Figure III.5.** Photo du gel d'alginate de calcium.
- Figure III.6.** Courbes de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement ajustées par le modèle de Cross.
- Figure III.7.** Courbe d'écoulement de viscosité de l'essai type N°20.
- Figure III.8.** Profil de dissolution de l'essai N°4.

Figure III.9. Histogramme surface de réponse.

Figure III.10. Effet de l'alginate de sodium et du xanthane sur la réponse μ_0 .

Figure III.11. Effet du carbonate de calcium et de l'eau sur la réponse μ_0 .

Figure III.12. Effet de l'alginate de sodium et du carbonate de calcium sur la réponse D_{cr} .

Figure III.13. Effet de l'eau et du xanthane sur la réponse D_{cr} .

Figure III.14. Effet de l'alginate de sodium et du xanthane sur la réponse a.

Figure III.15. Effet du carbonate de calcium et de l'eau sur la réponse a.

Etude bibliographique

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

La voie orale d'administration des médicaments est considérée comme la voie la plus commode. Ce mode d'administration est habituellement le moins cher et offre plus de sécurité que les autres voies. En outre, généralement l'administration orale ne provoque pas de stress pour les patients. Les formes posologiques orales classiques comprennent des solutions, des capsules, des comprimés et des suspensions [1].

La recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir de nos jours un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maîtrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée [2]. Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique [1].

Dans ce travail on se propose de formuler une suspension médicamenteuse à libération prolongée. Pour cela, nous avons choisit comme principe actif la Ranitidine dont la libération de ce dernier se fait par le mécanisme de la gélification in situ, ce mécanisme consiste à la complexation des macromolécules de l'alginate de sodium par une source de cations divalents de calcium Ca^{++} qui sont libérés dans le milieu acide de l'estomac, pour former un réseaux tridimensionnel où la diffusion du PA sera systématiquement contrôlée par la force du gel. L'étude qui se présente au cours de ce travail consiste à la réalisation d'une caractérisation rhéologique et biopharmaceutique des suspensions préparées.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties :

- ✓ La première partie consiste en une étude bibliographique, dans la quelle est rassemblée des informations scientifiques et des notions sur les suspensions médicamenteuse d'une manière générale et le concept de la libération prolongée, ainsi que des généralités à-propos de l'estomac et les polymères utilisés.
- ✓ La deuxième partie consiste en l'étude expérimentale, d'où les différentes méthodes utilisées sont définies et les résultats obtenus sont traités.

En fin, le travail se termine par une conclusion.

I.1. L'ESTOMAC

L'estomac est un organe musculaire en forme de sac qui est situé dans la partie supérieure de l'abdomen. Il fait partie de l'appareil digestif. L'appareil digestif digère et absorbe la nourriture. L'estomac mesure environ 15cm de large et 30 cm de long, bien que sa taille varie d'une personne à l'autre et d'un repas à l'autre. L'estomac d'un adulte peut s'étirer pour contenir jusqu'à 1 litre de nourriture [3].

I.1.1. STRUCTURE DE L'ESTOMAC [3]

L'estomac est lié aux structures suivantes :

A. OESOPHAGE

Organe en forme de tube qui relie la bouche et la gorge à l'estomac.

B. INTESTIN GRELE (petit intestin)

Organe semblable à un long tube qui s'étend de l'estomac jusqu'au côlon (gros intestin). Le petit intestin consistant en duodénum, jéjunum, et l'iléon.

- Duodénum : première section liée à l'estomac.
- Jéjunum : section centrale.
- Iléon : dernière section liée au côlon.

L'estomac est en rapport :

- À droite avec le foie,
- À gauche avec la rate,
- En bas et en arrière avec le pancréas.

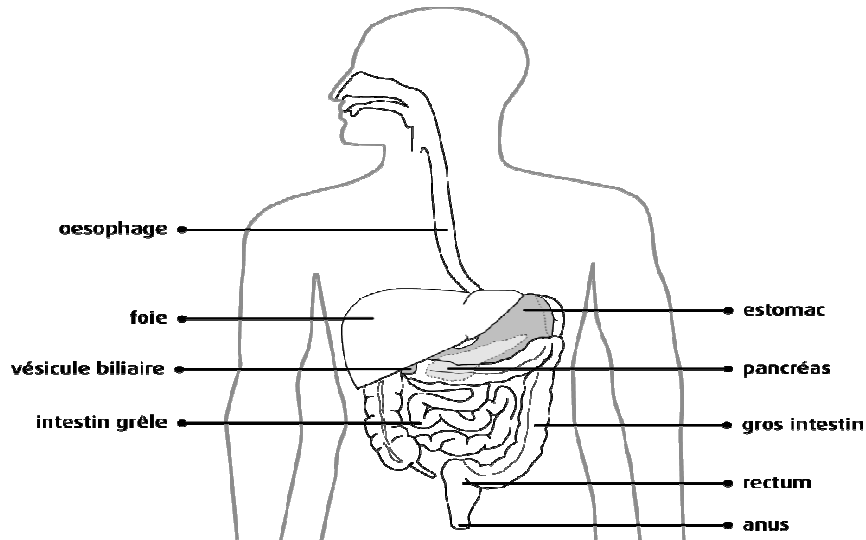


Figure I.1. Structure de l'estomac

I.1.2. REGIONS DE L'ESTOMAC [3]

L'estomac est divisé en Cinq régions :

➤ LE CARDIA

Est la petite région située dans la partie supérieure de l'estomac près de l'oesophage. Cette région comprend le sphincter cardiaque ; un anneau de muscles qui relie l'oesophage à l'estomac. Le sphincter cardiaque agit comme une valve qui empêche le contenu gastrique de remonter dans l'oesophage.

Le point de contact entre l'oesophage et l'estomac est appelé « jonction oesophago-gastrique ».

➤ LE FUNDUS

Il est situé sous le cardia.

➤ LE CORPS

C'est la partie principale de l'estomac. C'est dans le corps de l'estomac que la nourriture se mélange et se décompose.

➤ L'ANTRE

C'est la partie inférieure de l'estomac. L'antre entrepose les aliments décomposés jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être évacués dans l'intestin grêle.

➤ LE PYLORE

C'est la partie inférieure et étroite de l'estomac après de l'intestin grêle. Cette région comprend le sphincter pylorique ; un anneau de muscles qui agit comme une valve pour régler la vidange du contenu de l'estomac dans l'intestin grêle.

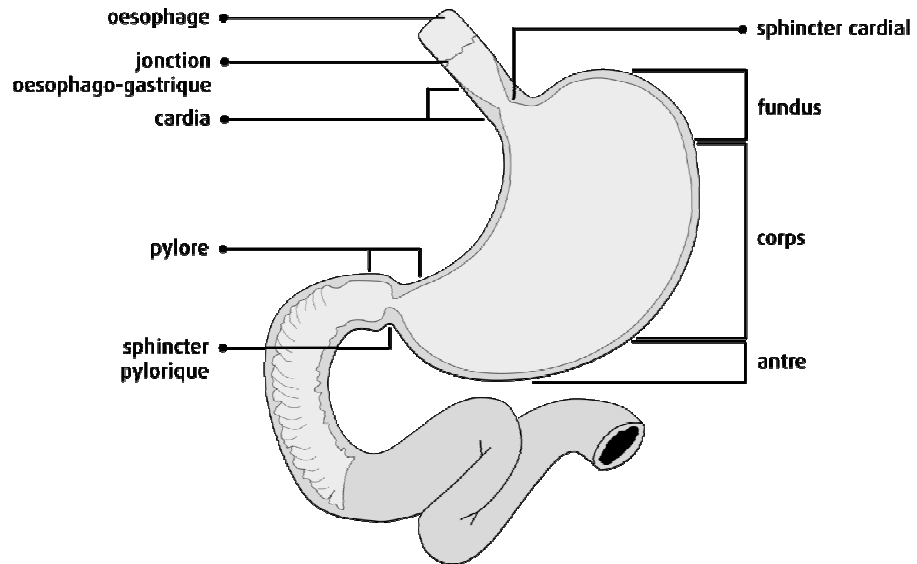


Figure I.2. Régions de l'estomac

I.1.3. LES FONCTIONS DE L'ESTOMAC [4]

L'estomac pour assurer la digestion des aliments a une double fonction : mécanique et chimique.

A. LA FONCTION MECANIQUE

Elle est principalement assurée par l'antre gastrique. Elle permet de malaxer les aliments qui sont régulièrement mélangés à la sécrétion gastrique. De plus, ces mouvements péristaltiques, coordonnés avec les mécanismes d'ouverture et de fermeture du pylore, permettent l'évacuation des aliments digères au sein de l'estomac vers le duodénum. L'estomac se vide en moyenne en une heure, mais cette durée d'évacuation peut largement varier en fonction de la composition et de l'abondance du repas.

B. LA FONCTION CHIMIQUE

Correspond à la sécrétion gastrique, dont le volume atteint entre un à deux litres par jour. Cette sécrétion gastrique est réalisée par les multiples glandes gastriques dont

l'activité est stimulée lors des repas. La sécrétion gastrique est principalement composée d'eau, d'acide chlorhydrique et d'enzymes protéolytiques. L'estomac sécrète également un mucus qui protège sa paroi de l'action des sécrétions acides. La commande de la sécrétion gastrique est complexe, à la fois sous un contrôle nerveux et hormonal.

I.1.4. LES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DE L'ESTOMAC [5]

- ✓ pH gastrique : sujet sain jeûné (1.1), sujet sain non jeûné (3.6).
- ✓ Volume : est d'environ 25-50 ml.
- ✓ Sécrétion gastrique : l'acide, la pepsine, le mucus et certaines enzymes, environ 60ml.
- ✓ Environ trois litres de sécrétions sont ajoutées à la nourriture.

I.1.5. LES DIVERS TROUBLES GASTRIQUES

Chaque année plus de 8 millions de personnes interrogent leur pharmacien ou consultent leur médecin parce qu'ils souffrent de troubles digestifs. Ces troubles sont souvent bénins mais cependant ils ne doivent pas être négligés car ils sont parfois l'expression d'une maladie plus grave (ulcère,...) [6].

A. LA DYSPEPSIE

La dyspepsie regroupe les différentes sensations de digestion difficile non reliées à une atteinte organique de l'estomac ou de la vésicule biliaire. Les symptômes variés sont : pesanteur épigastrique (épigastre ; partie supérieure de l'estomac) après les repas, nausées ou vomissements et aérophagies.

L'ensemble des troubles peut être dû à un véritable dysfonctionnement de l'estomac. Certains facteurs peuvent conduire à l'apparition de la « dyspepsie » : repas trop copieux ou trop rapide, stresse, abus de tabac [6].

B. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)

Le reflux gastro-œsophagien correspond à une remontée anormale du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage. Le principal symptôme est une sensation de brûlures ; « le

pyrosis », qui part de l'estomac et remonte jusqu'à la gorge. Celle-ci est due à des régurgitations acides.

L'acidité gastrique peut entraîner à la longue des lésions inflammatoires ou ulcéreuses de la muqueuse œsophagienne [7]

C. L'ULCERE GASTRO-DUODENAL (UGD)

La maladie ulcéreuse consiste en une altération en profondeur d'une zone limitée de la muqueuse de l'estomac ou du duodénum (portion initiale de l'intestin grêle). La douleur ulcéreuse se traduit, de façon intermittente, par des sensations de crampes que l'on ressent à distance des repas (2 à 3 heures plus tard). Certains facteurs contribuent à l'apparition d'ulcères : hérédité, stress et anxiété.

Le rôle d'une bactérie « Helicobacter pylori » a été mis en évidence dans le processus inflammatoire chronique de la muqueuse. Ce germe prolifère à la surface des cellules de la paroi stomacale et détruit la substance protectrice de celle-ci. Cela conduit à une irritation voire une destruction de la muqueuse par les sucs gastriques [8].

I.1.6. TRAITEMENT DES TROUBLES GASTRIQUES [9]

Devant la diversité des troubles évoqués, les médicaments pouvant être prescrits ou conseillés sont nombreux. La liste qui suit n'est exhaustive :

A. LES ANTIACIDES

Ils neutralisent l'acidité gastrique d'une façon rapide mais limitée dans le temps, en assurant une protection de la muqueuse œsophagienne et gastrique, sans intervenir directement sur les mécanismes de la sécrétion gastrique. Exemple : sels de magnésium et/ou d'aluminium (MAALOX, RENNIE, RIOPAN,...).

B. LES PANSEMENTS GASTRO-DUDENaux

Ils forment un film protecteur sur la muqueuse en la protégeant de l'acide ou des substances irritantes. Exemple : GAVISCON, SMECTA.

C. LES ANTISECRETOIRES

Ils bloquent la sécrétion acide de l'estomac. Prescrits à certaines doses dans le cas d'ulcère et de reflux gastro-oesophagien, ils agissent rapidement pour calmer la douleur et facilitent la cicatrisation des lésions. Ils bloquent la production de proton (H^+) responsable de l'acidité gastrique. Exemple : RANITIDINE, CIMETIDINE, MOPRAL, LANZOR.

D. LES ANTIBIOTIQUES

Ils peuvent être utilisés en association avec un anti-sécrétoire en cas de présence d'*Helicobacter pylori*.

E. LES ANTISPASMODIQUES

En cas de douleur modifient la motricité de l'estomac et font disparaître les crampes douleurs. Exemple : SPASFON.

I.2. LES MEDICAMENTS

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Par extension, un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animale ou pouvant leur être administrées, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [10].

I.2.1. COMPOSITION D'UN MEDICAMNET

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actives et d'une ou plusieurs excipients [11].

I.2.1.1 PRINCIPE ACTIF

C'est un composé chimique, d'origine organique ou minérale qui confère au médicament son activité thérapeutique [12].

I.2.1.2 EXCIPIENT

A. DEFINITION [11]

Les excipients sont des substances auxiliaires, théoriquement inertes sur le plan thérapeutique, qui permettent de présenter le principe actif sous une forme déterminée et de

moduler la vitesse de sa libération en fonction du temps après administration du médicament sous cette forme.

La pharmacopée décrit les excipients comme des substances ou mélanges de substances inactives par elle-même sur la maladie, qui utilisée dans la formulation facilite la préparation et l'emploi du médicament. Ce sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent du PA. Ils correspondent à une entité chimique définie.

En lieu et place de l'expression « excipient » les termes « véhicule » et « adjuvant » peuvent être utilisés.

En tant que véhicule, l'un des buts de l'excipient est de transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption par l'organisme. En tant que adjuvant, l'excipient aide le PA à jouer son rôle.

B. PROPRIETES [11]

La principale qualité des excipients est l'inertie : inerte vis-à-vis du ou des PA, vis-à-vis des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

C. RÔLE [11]

Les excipients sont donc des substances associées étroitement aux PA des médicaments qui :

- Stabilisent le PA.
- Le solubilisent (par exemple substance hydrophobe dans une huile ou émulsion).
- Permettent une dissolution correcte et ciblé (par exemple dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif).
- Lui donne une forme (gélule, gel, liquide, comprimé) en rapport avec le mode d'administration (orale, parentérale,..).
- Peuvent lui donner une sapidité nécessaire (les édulcorants), quand le gout du PA est extrême ou pour faciliter un usage pédiatrique.
- Modifient la biodisponibilité, la demi-vie.

D. INTERACTION PRINCIPES ACTIFS-EXCIPIENTS [13]

CHAPITRE I : L'ESTOMAC ET LES MEDICAMENTS

Les excipients sont, par définition, associés d'une manière générale au médicament et peuvent influencer très largement son mode d'action.

Les excipients contiennent souvent des groupes fonctionnels réactifs qui peuvent donner naissance à des transformations physiques et chimiques. Le plus souvent, les interactions ont lieu entre un excipient et un principe actif qu'entre un excipient et autre excipient et ces interactions peuvent d'être de deux types :

- Interaction de type physique ;
- Interaction de type chimique qui peut mener à la dégradation du médicament et/ou à la formation de ce qu'on appelle « les impuretés de dégradation ».

I.2.2. CLASSEMENT DES MEDICAMENTS PAR VOIE D'ADMINISTRATION

Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments qui, toutes ont des avantages et des inconvénients. Lorsqu'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, les pommades,... [14].

Tableau I.1. Voies et formes d'administration des médicaments [14]

Voie d'administration	Forme des médicaments
Voie orale	Solides : <ul style="list-style-type: none">- comprimés, granulés- gélules, capsules- poudre orales Liquides : <ul style="list-style-type: none">- sirops- ampoules- suspensions et solutions buvables

CHAPITRE I : L'ESTOMAC ET LES MEDICAMENTS

Voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - pommades, pâtes - crèmes, gels
Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> - les suppositoires, pommades rectale - suspensions et solutions à usage rectale
Voie vaginale	<ul style="list-style-type: none"> - comprimés vaginaux - ovules - capsules vaginales - crèmes et gelées vaginales
Voie oculaire	<ul style="list-style-type: none"> - collyres - pommades ophtalmiques
Voie parentérale (IV, IM, SC)	<ul style="list-style-type: none"> - les implants (solide) - préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions)

I.2.3. AVANTAGES/ INCONVENIENTS DES VOIES D'ADMINISTRATION [15]

Tableau I.2. Avantages et inconvénients des médicaments par voie orale

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> -L'administration de médicament est aisée. -Elle est bien acceptée par le patient. 	<ul style="list-style-type: none"> -Les médicaments peuvent être dégradés par divers enzymes ou être excrétés par voie biliaire -Il y a irritation du tube digestif par certains médicaments (anti-inflammatoires,..), la voie orale donc à éviter en cas d'ulcère gastroduodéal.

CHAPITRE I : L'ESTOMAC ET LES MEDICAMENTS

Tableau I.3. *Avantages et inconvénients des médicaments par voie parentérale*

AVANTAGES	INCONVENIENTS
-Effet rapide, surtout après administration intraveineuse. -Pas de destruction par enzymes du tube digestif. Voie utile pour un malade inconscient ou incapable d'avaler.	-L'injection est parfois douloureuse. -Elle peut entraîner un risque d'infection.

Tableau I.4. *Avantages et inconvénients des médicaments par voie cutanée*

AVANTAGES	INCONVENIENTS
-Facilité d'utilisation -Action locale ; PA au site d'action	-Pas adaptée à tous les PA. -Fonction de l'état de la peau.

I.2.4. DIFFERENTES FORMES GALENIQUES DES MEDICAMENTS

La galénique, qui est l'art de « mettre en forme » la substance active du médicament, permet de proposer aux malades des médicaments adaptés à leurs maladies, leurs âges, leurs besoins et leurs goûts. Les industriels cherchent à trouver des formes différentes (comprimés, collyres, gels,..) permettant de garantir le confort du patient mais aussi la qualité et l'efficacité de son traitement.

Les médicaments sont présentés sous diverses formes spécialement conçues pour la voie d'administration à laquelle ils sont destinés et qui peuvent être sous la forme solide, liquide, semi solide ou pâteuse et gazeuse [16].

CHAPITRE I : L'ESTOMAC ET LES MEDICAMENTS

Tableau I.5. Les différentes formes galéniques [16]

FORMES GALENIQUES	ASPECT PHYSIQUE
Aérosols	Fines particules solides ou liquides
Capsule ou gélule	Médicament solide dont l'enveloppe renferme la substance médicamenteuse sous forme de granules ou de liquide ou de gel.
Collyre ou gouttes ophtalmiques	Solution ou suspension médicamenteuse
Comprimé	Forme de médicament solide
Crème	Préparation de consistance molle, peu épaisse et non grasseuse
Emulsion	Préparation liquide résultant de la dispersion d'une substance médicamenteuse dans un mélange non miscible d'eau et d'huile
Granulé	Médicament solide sous forme de grains
Ovule	Médicament solide sous forme ovoïde
Pommade	Préparation médicamenteuse non grasseuse de consistance semi-solide
Solution	Forme liquide contenant un ou plusieurs PA dissous
Suppositoire	Médicament solide, sous dissout à la température du corps
Suspension	Préparation qui résulte de la dispersion dans un liquide d'un ou de plusieurs PA en fines particules insolubles, au repos les particules déposent dans la partie inférieure du contenant.

I.2.5. AVANTAGES / INCONVENIENTS DE DIFFERENTES FOR GALENIQUES

CHAPITRE I : L'ESTOMAC ET LES MEDICAMENTS

Tableau I.6. *Avantages et inconvénients des formes galéniques [15]*

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Les gélules	<ul style="list-style-type: none"> -Permettent l'administration de PA à odeur ou saveur désagréable. -Libération facile de PA dans le tube digestif -Pour les enfants, elles peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson. 	<ul style="list-style-type: none"> - Elles sont plus chères que les comprimés. -Administration en position assise.
Les comprimés	<ul style="list-style-type: none"> -Facilité : transport, conditionnement, utilisation. -Forme sèche ; bonne conservation -dosage précis. 	<ul style="list-style-type: none"> -Si le délitement ni pas rapide, il y a risque pour les muqueuses digestive. -Mise au point délicate -Nécessité d'utilisation de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.
Les suppositoires	<ul style="list-style-type: none"> -Permettent l'administration de médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs digestifs. -Facilité d'utilisation pour les nourrissons. -Libération lente du PA et action durable. 	<ul style="list-style-type: none"> -C'est une forme qui plaît peu. -Peuvent entraîner, en particulier chez l'enfant, un réflexe de rejet. -Peuvent provoquer irritation ou même une ulcération de la muqueuse rectale.
Les suspensions	<ul style="list-style-type: none"> -L'absorption du PA est généralement plus rapide par rapport à une forme solide. -Médicaments insolubles en suspensions sont facile à avaler. 	<ul style="list-style-type: none"> -Obligation de l'agitation avant l'emploi. -Le stockage peut modifier le système dispersé particulièrement avec des changements de température.

Chapitre II :

Les suspensions

INTRODUCTION

La voie orale est la plus utilisée pour l'administration des médicaments. Bien tolérée par les patients, c'est une des voies d'administration les plus simples et les moins contraignantes. Sur le plan technique, cette voie offre également des avantages puisque les produits ne doivent pas répondre à de nombreuses contraintes que d'autres voies. Le produit ne doit être ni stérile, ni pyrogène. Il présente également moins de contraintes pour sa conservation et peut contenir de grande quantité de principe actif (PA). Les formes de la voie orale sont diverses. Il peut s'agir aussi bien de formes liquides tels les sirops, les solutions, les suspensions ou encore les comprimés effervescents et les formes sèches tels les granulés, les comprimés et les gélules.

II.1. LES SUSPENSIONS

II.1.1. DÉFINITION

Une suspension est un système formé d'un liquide dans lequel sont immergés de petites particules solides insolubles, où le liquide constitue la phase continue et les espèces solides, la phase dispersée [17].

- Une phase liquide, continue, dispersante
- Une phase solide, discontinue, dispersée.

Les suspensions sont utilisées pour la voie orale, soit parce que le principe actif ne peut être dissout dans l'eau, soit parce que sa forme insoluble est préférée, du fait que sa saveur est très désagréable lorsqu'il est solubilisé [12].

II.1.2. CLASSIFICATION DES SUSPENSIONS

Une classification générale des suspensions selon leurs propriétés est très difficile, car ces dernières peuvent changer sur une large gamme.

Le degré de dispersion de la phase solide, l'interaction entre la phase dispersée et le milieu de dispersion, et l'interaction entre les particules sont les critères principaux pour la classification des suspensions [18].

A. SELON LEUR MODE D'ADMINISTRATION [12]

- Suspensions orales
- Suspensions parentérales

- Les lotions

B. SELON LA TAILLE DES PARTICULES DE LA PHASE DISPERSÉE

On distingue deux grandes catégories de suspensions selon les dimensions des particules.

➤ **Suspensions colloïdales**

Ce sont des suspensions translucides avec des tailles de particules inférieures à $1\mu\text{m}$. Dans ces dispersions très fines, le mouvement Brownien du à l'agitation thermique a un effet plus grand que la sédimentation sous l'effet de la gravité, donc ces dispersions ne se séparent pas spontanément. Pour les séparer, il faut employer des moyens physico-chimiques, qui font agréger les particules, ou bien appliquer une accélération centrifuge très forte [19].

➤ **Suspensions brutes**

Ce sont des suspensions laiteuses avec des tailles de particules supérieures à $1\mu\text{m}$. Les particules de grandes tailles, dispersées dans un liquide sédimentent sous l'effet de la gravité. Si l'on veut conserver l'homogénéité de la dispersion, il faut les suspendre, soit par agitation mécanique ou par blocage des mouvements dans le liquide (utilisation d'un gélifiant) [19].

C. SELON LA CONCENTRATION EN ESPECES SOLIDES [17]

- Les suspensions diluées et semi-diluées ; une suspension diluée se caractérise par une très faible fraction volumique en espèces solide. (Solide de 2 à 10 % m/v).
- Les suspensions concentrées ; la fraction volumique en espèces solide est environ de 50 % m/v.

D. PAR LA NATURE ELECTROSTATIQUE DES PARTICULES [19]

Ces systèmes sont classés en tant que systèmes réversibles ou irréversibles ;

➤ **Suspension floculée**

Lorsque le précipité occupe une place importante dans le flacon, avec un surnageant limpide, la suspension est dite **floculée**, elle est utilisable car une légère agitation permet d'obtenir une suspension homogène.

➤ **Suspension défloculée**

Lorsque le précipité a un aspect compact au fond du flacon, avec un surnageant trouble, la suspension est dite **défloculée**, elle est à rejeter car la remise en suspension ne sera que partielle si on agite. Une croûte restera collée au fond du flacon (phénomène de *caking*), qui ne se remettra jamais en suspension, ce qui implique qu'une partie de la dose du médicament est perdue.

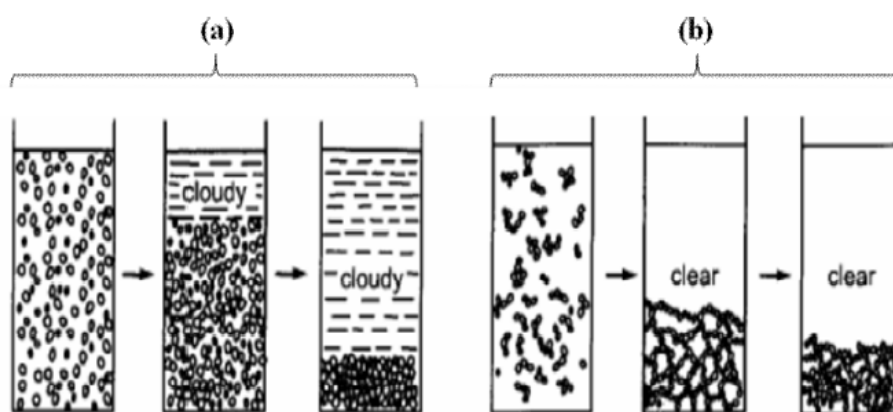


Figure II.1. Représentation de la sédimentation : (a) dispersion défloculée, (b) dispersion floculée

II.1.3. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS [20]

Les suspensions présentes parfois des avantages mais aussi des inconvénients. Le tableau suivant donne quelques avantages et inconvénients de ces dernières.

Tableau II.1. Avantages et inconvénients des suspensions

AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
- La suspension peut améliorer la stabilité chimique de certains médicaments. -Le médicament en suspension présent un	-Il est difficile de formuler les suspensions. -Une dose uniforme et précise ne peut être atteinte que si la suspension est

taux de biodisponibilité plus élevé que d'autres formes galéniques. L'ordre décroissant de la biodisponibilité : Solution > suspension > capsule > comprimé > comprimé enrobé. -La suspension peut masquer le gout désagréable de médicament.	conditionnée sous forme de doses unitaires. -Complexité à maîtriser les facteurs régissant la stabilité physique des suspensions, phénomènes de sédimentations.
---	--

II.1.4. LES CARACTÉRISTIQUES DÉSIRÉES DANS LES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES [20]

1. Les particules en suspension ne devraient pas être déposées rapidement et le sédiment formé doit être facilement remis en suspension en employant une simple agitation.
2. Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (odeur, couleur et le goût).
3. Elle devrait être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable.

II.1.5. APPLICATIONS [20]

- La suspension est généralement applicable lorsque le principe actif est insoluble ou peu soluble.
- Pour empêcher la dégradation de principe actif ou pour améliorer sa stabilité.
- Pour masquer le gout amer du principe actif.
- La suspension peut être formulée pour une application parentérale, afin de contrôler le taux d'absorption de principe actif.
- Des vaccins, en tant qu'agent d'immunisation sont souvent formulés sous forme de suspension (exemple : vaccin de choléra).

II.1.6. PHYSICO-CHIMIE DES SUSPENSIONS

6.1. STABILITE D'UNE SUSPENSION

La formulation d'une suspension implique des connaissances théoriques liées à la technologie permettant d'obtenir des propriétés optimales du point de vue pharmacologique et physico-chimique. Parmi les paramètres les plus importants qu'il faut

connaître et qui régissent la stabilité des suspensions : la taille des particules, le mouillage, et la sédimentation [21].

a) LA TAILLE DES PARTICULES

En suspension, la taille des particules du principe actif dispersées est le facteur le plus important permettant de gérer sa biodisponibilité. A la différence des comprimés et des capsules, la dissolution des particules du principe actif en suspension ainsi que leur absorption commence dès leur dilution dans les fluides contenus dans le tube digestif. Les particules finement divisées se dissolvent à un taux plus grand et ont des solubilités relatives plus élevées que les grosses particules.

La taille moyenne admise pour les particules en suspension va de 1 à 50 μm . la réduction de la taille des particules entraîne une augmentation de l'air interfaciale, cette augmentation influe sur la vitesse de dissolution du principe actif.

Toute fois, Les particules en suspension ont tendance à s'agréger ou à s'agglomérer pour former des objets relativement gros (figure II.2) [21].

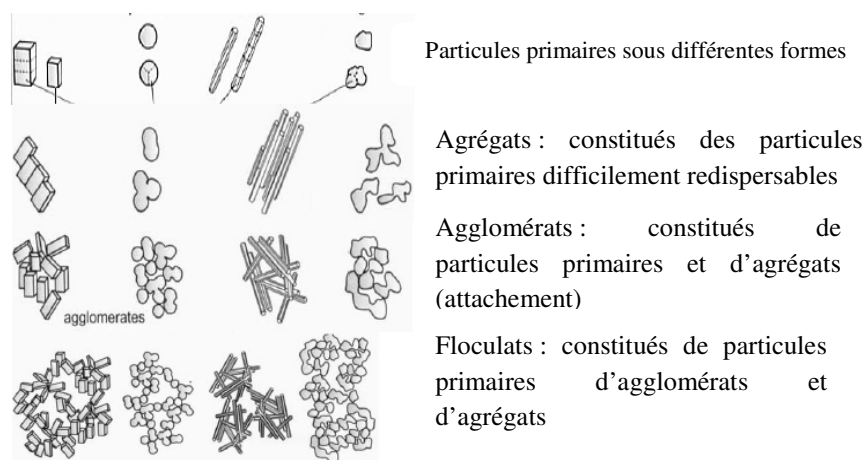


Figure II.2. Différentes structures des particules en suspension

Lorsque la taille des particules est au-dessous de 10 μm , l'augmentation de l'énergie due à la cohésion des petites particules, devient un facteur important qui parasite la réduction de la taille. Les « colloidmills (broyeurs colloïdaux) et les homogénéisateurs sont souvent employés à la fin de la préparation des suspensions pour casser et affiner les particules qui sont mal mouillées ou celles qui sont toujours sous forme d'agrégat ou d'agglomérat [21].

b) MOUILLAGE DES PARTICULES

L'introduction des particules dans un véhicule est une phase importante de la préparation des suspensions. Lorsque ces particules sont très hydrophobes, elles sont recouvertes d'une mince couche d'air, elles ne peuvent être mouillées par le véhicule et auront une tendance à s'agglomérer et à flotter à la surface. On peut quelques fois éliminer cet air par agitation mais le plus souvent on a recours à l'addition d'un agent mouillant [21].

c) SÉDIMENTATION DES PARTICULES

La sédimentation est un phénomène de migration des particules. Lorsque l'effet de la gravité est prépondérant, les particules solides dispersées ont tendance à sédimenter [17].

- Pour un sédiment dèfloculé, les particules précipitent séparément du fait des forces de répulsion qui les éloignent les unes des autres. Elles se déposent au fond du récipient en chassant le liquide interstitiel. Il se crée alors des liaisons inter particulaires. Le sédiment est peu volumineux et compact [22].

- Par ailleurs, pour les systèmes floculés où les barrières d'énergie répulsives ont été réduites, les particules se lient entre elles sous formes de flocons dans les quels est emprisonnée une certaine quantité de liquide. Chaque flocon précipite à une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité. Le sédiment formé par l'accumulation de flocons est très volumineux, poreux et facile à redisperser [22].

6.2. TECHNIQUES DE STABILISATION DES SUSPENIONS

A. STABILISATION STÉRIQUE (AJOUT DE POLYMÉRES)

Cette méthode de stabilisation consiste à ajouter de macromolécules de type non-ionique, qui s'absorbent à l'interface des particules solides. Ces couches macromoléculaires agissent en créant une barrière physique qui fait augmenter la distance entre les particules [23].

B. STABILISATION ÉLECTROSTATIQUE

Dans un milieu aqueux, une particule acquiert une charge électrique en surface qui dépend de la structure de la particule, de la présence de groupements ionisables et/ou de l'adsorption sélective d'ions présents dans le milieu. Il apparait alors une charge

superficielle, positive ou négative selon le pH du milieu. Les ions avec une charge de signe opposé à celle de la particule (contre-ions) vont se concentrer autour de la surface, tandis que les ions avec la charge de même signe (Co-ions) seront repoussés vers l'extérieur. Lorsque deux particules, chargées se rapprochent, chacune avec sa charge ionique, l'interpénétration des doubles couches électriques va générer un potentiel de répulsion électrostatique. A noter que l'ajout de sel au système fait augmenter la force ionique, ce qui restreint la double couche en réduisant la portée de la répulsion [24].

C. STABILISATION RHÉOLOGIQUE

Il s'agit de l'incorporation d'aditifs qui permettent d'augmenter la viscosité de la phase continue, tels que les polymères viscosifiants, de manière que les particules dispersées soient moins mobiles et que la probabilité de choc diminue [24].

II.2. SUSPENSIONS ORALE À LIBÉRATION PROLONGÉE

Le but de tout système de libération d'un médicament est de fournir la quantité thérapeutique du principe actif au site approprié dans le corps, pour atteindre rapidement, puis maintenir la concentration souhaitée en principe actif. La plupart des formes à libération prolongée sont conçus de sorte que l'administration d'une seule unité de dosage fournit la libération d'une quantité de principe actif qui produit rapidement l'effet thérapeutique désiré. Ainsi, la libération progressive et continue des quantités supplémentaires en principe actif afin de maintenir ce niveau d'effet sur une longue période, habituellement de 8 à 12 heures [25].

Généralement, les médicaments les mieux adaptés pour l'incorporation dans un produit à libération prolongée ont les caractéristiques suivantes :

- Ils présentent des taux d'absorption et d'excrétion ni très rapides ni très lents.
- Ils sont uniformément absorbés par le tractus gastro-intestinal.
- Ils sont utilisés dans le traitement de maladies chroniques plutôt que de courte durée [25].

II.2.1. CONCEPT DE LA LIBÉRATION PROLONGÉE

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales, formes à libération immédiate et formes à libération modifiée, aux quelles appartiennent les formulations à libération prolongée [2].

En contrôlant la vitesse de libération du principe actif (K_l) à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues seront directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique (figure II.3) [26].

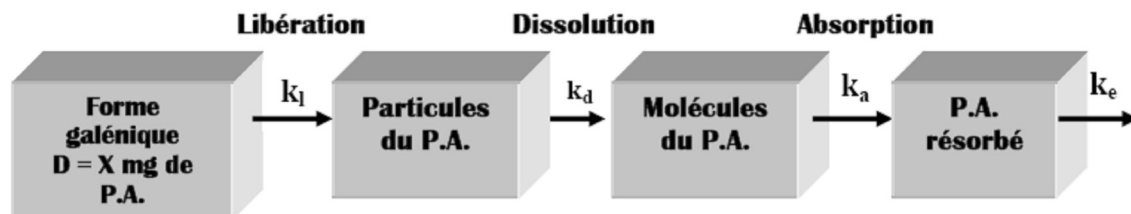


Figure II.3. Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA dans une forme pharmaceutique (K_l : constante de libération ; K_d : constante de dissolution ; K_a : constante de vitesse d'absorption ; K_e : constante d'élimination).

➤ LES FORMES À LIBÉRATION IMMÉDIATE

D'un point de vue pharmaceutique, avec une formulation conventionnelle, la molécule est libérée immédiatement. Dans ce cas, le principe actif est disponible très rapidement en grande quantité, mais son action est très courte et sa concentration diminue rapidement (figure II.4). En outre, il est spécifié qu'une forme à libération immédiate doit pouvoir libérer au moins 85% (m/m) du principe actif incorporé en moins d'une heure [26].

Un système à libération immédiate implique un $K_l > K_a > K_e$. Dans ce cas c'est l'absorption du principe actif à travers la membrane biologique qui constitue l'étape limitante et non pas sa libération à partir de la forme pharmaceutique [27].

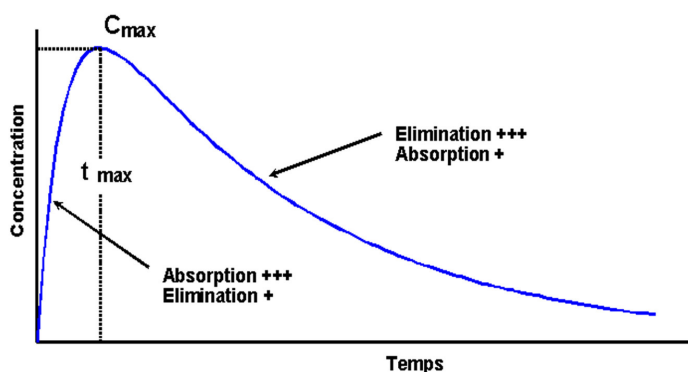


Figure II.4. Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration d'une forme à libération immédiate

Lorsque le principe actif présente une action pharmacologique à un temps de demi-vie plasmatique court (inférieur à 2h), ce type de forme nécessite des prises répétées de médicament à intervalle régulier tout au long de la journée.

Les concentrations plasmatiques en principe actif n'atteindront alors la fenêtre thérapeutique que pendant un laps de temps relativement étroit, engendrant une efficacité peu soutenue et des risques de toxicité plus importants en cas de non respect de la posologie [28].

➤ LES FORMES À LIBÉRATION PROLONGÉE

Un système à libération prolongée permet de maintenir la concentration sérique ; (c'est la concentration d'un médicament dans le plasma) d'un principe actif, incluse dans sa marge thérapeutique, sur une longue période et avec une seule administration [29].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h) suivants les médicaments. La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (figure II.5) [30].

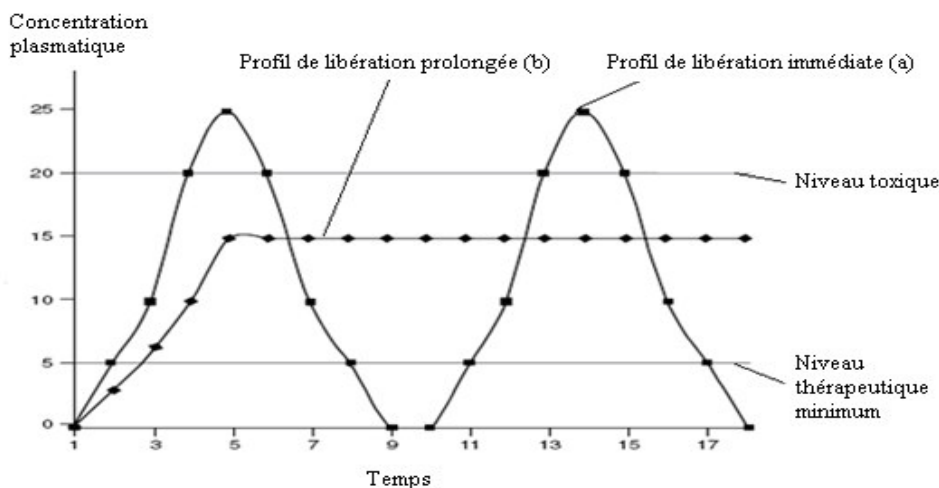


Figure II.5. Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Ce type de système libère le principe actif de façon prolongée dans le temps selon une cinétique déterminée. Dans ce cas $K_l < K_a$, c'est la libération du principe actif qui devient alors l'étape limitante [31].

II.2.2. CONCEPTION DE SYSTÈMES À LIBÉRATION PROLONGÉE

Un système à libération prolongée comporte un principe actif et la matrice dans laquelle le PA est dispersé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée [32].

Avant de concevoir un système de libération prolongée on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques du médicament, les doses du P.A, de la voie d'administration, type de système de libération, l'effet thérapeutique désiré, biodisponibilité du PA au site d'absorption, et la pharmacodynamique des médicaments [33].

II.2.2.1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES MODULANT LA CINÉTIQUE DE LIBÉRATION PROLONGÉE

Les propriétés physicochimiques des médicaments affectent la performance de libération dans l'organisme [32]. Elles peuvent être déterminées, à partir des expériences in vitro [34].

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité du PA, la taille moléculaire, le coefficient de partage, et la liaison aux protéines, peuvent empêcher/réduire l'emploi des PA dans la libération contrôlée et limitent la voie d'administration de PA [35].

A. SOLUBILITÉ DANS LE MILIEU AQUEUX

Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un principe actif sont en général peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée, la raison principale de cette restriction est liée à la vitesse de dissolution du médicament. Un principe actif faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes dans la conception d'un système à libération contrôlée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution. Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins de 1 micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principes actifs peu solubles rendant probablement leur incorporation dans une forme à action prolongée plus avantageuse.

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée [35].

B. COEFFICIENT DE PARTAGE

Le coefficient de partage et la taille moléculaire influence non seulement la perméabilité d'un médicament à travers la membrane biologique mais également la diffusion à travers une membrane ou une matrice contrôlant le taux libéré [36].

En général, les médicaments à très haut coefficient de partage (c.à.d. très liposolubles) vont pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique du tissu, puisqu'il doit traverser des barrières huileuses et aqueuses lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération contrôlée paraît peu utile pour ce type de P.A [35].

C. INTERACTION AVEC LES PROTÉINES PLASMATIQUES

L'interaction entre le PA et les protéines plasmatiques influence la durée d'action de ce dernier. Il est bien connu que les protéines sanguines sont la plupart du temps recyclées et pas éliminées, ainsi la liaison entre les protéines et le PA peut servir à un dépôt du PA produisant un profil de libération prolongée si un degré élevé de liaison se produit [32].

II.2.3. MÉCANISME DE LIBÉRATION

Parmi les mécanismes de libération du principe actif proposés, il y a ceux à **gélification in situ** [12].

Le gel in situ est une nouvelle forme Galénique qui a été appliquée récemment dans la libération de médicaments. Il peut non seulement prolonger le temps de contact entre le principe actif et les sites d'absorption dans l'estomac, mais aussi libérer le principe actif lentement et continuellement. Par conséquent, il était particulièrement utile pour les médicaments à usage chronique [37].

A. HISTOIRE DE LA GÉLIFICATION IN SITU

Historiquement, les techniques de gélification in situ ont été employées dans l'application pharmaceutique pour administration de médicaments ophtalmique et nasale. Des tentatives ont été faites pour étudier l'utilisation potentielle des techniques de

gélification in situ afin de développer des formulations liquides par voie orale à libération prolongée pour différents principes actifs, tels que, le cimétidine, théophylline, paracétamol et ibuprofène. Durant ces tentatives, différents polymères ont été utilisés. On peut citer à titre d'exemple, l'alginate de sodium, gellane, xyloglucane, chitosane et pectine, qui sont tous capables de former une matrice à gélifier in situ [1].

B. PRINCIPE DE LA GÉLIFICATION IN-SITU

Le mécanisme de gélification in situ est basé sur la présence dans le système d'une source de calcium, chlorure de calcium ou carbonate de calcium. Le médicament une fois administré par voie orale, se trouve dans le milieu gastrique de l'estomac qui présente un pH acide. En conséquence, suite à la libération du calcium, par dissolution, ce dernier complexe le polysaccharide, par exemple l'alginate de sodium en le transformant en alginate de calcium. En conséquence, un réseau tridimensionnel gélifié se forme qui va emprisonner le PA [12].

C. LES FACTEURS AFFECTANT LA GÉLIFICATION IN SITU

➤ CONCENTRATION EN POLYMÈRE

Avec l'augmentation de la concentration de polymère en pourcentage par rapport aux autres ingrédients de la formulation la résistance du gel augmente. Néanmoins, l'abaissement de la concentration aura comme conséquence un gel plus mou, qui peut être incapable de retarder la libération du PA. Cependant, il existe une limite à l'augmentation de la concentration en polymère ; un équilibre devrait être maintenu entre la réalisation d'une résistance satisfaisante de gel et le maintien d'une viscosité acceptable de la formulation pour faciliter l'ingestion [1].

➤ TEMPÉRATURE

La température est particulièrement importante dans le cas d'hydrogels thermosensibles, qui emploient des polymères qui subissent une transformation en gel due à la variation de la température. La température de transition de phase devrait être proche de la température corporelle. Malheureusement, ce genre de formulation peut convertir en gel en dehors du corps dû à une température excessive. Une gélification prématurée peut se produire, ce qui nécessite des conditions de stockage spécifiques [1].

➤ pH

Le pH varie dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal dans les deux cas, de l'alimentation et du jeun. La gamme de pH de l'estomac à jeun est environ de 2 à 6, tandis qu'en présence de nourriture, le pH de l'estomac est environ de 1,5 à 2.

L'environnement acide de l'estomac est responsable de la gélification. Pour plus d'efficacité, il est souhaitable que le pH de la préparation finale soit neutre, à fin d'éviter une gélification prématurée ou n'importe quel changement de la stabilité du médicament [1].

➤ CONCENTRATION IONIQUE ET TYPE D'IONS

À des concentrations ioniques élevées les polysaccharides sont moins solubles même à haute température et des agrégats de polysaccharides insolubles peuvent agir comme noyaux hétérogènes, conduisant à la croissance des micros gels qui s'interconnectent pour former un réseau de gel affaibli.

Les cations divalents tels que Ca^{2+} sont connus pour produire des gels plus forts que les ions monovalents tels que K^+ .

Généralement, l'optimisation de la concentration ionique devrait garantir la fluidité de la formulation et de la formation des gels forts dans des conditions physiologiques qui sont en mesure de maintenir la libération du PA [1].

II.2.4. MATRICE HYDROPHILE À BASE DE POLYSACCHARIDE

Les caractéristiques essentielles des polymères hydrophiles dans les systèmes à libération contrôlée pour la voie orale ont été décrites il y a 40 ans déjà. Toute fois, les polymères hydrophiles polysaccharidiques demeurent très populaires dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments. Plusieurs types de polymères polysaccharidiques sont utilisables dans les systèmes à libération contrôlée.

Parmi cette large gamme de polymères naturels ou semi-synthétiques, on trouve [38] :

A. L'ALGINATE DE SODIUM [39]

L'alginate de sodium est un polysaccharide naturel extrait à partir d'algues brunes (phaeophyceae), composée de chaînes linéaires de l'acide β -D mannuronique, et l'acide

CHAPITRE II : LES SUSPENSIONS

α -L guluronique. Ces acides sont présents dans le polymère sous forme de blocs homogènes poly-M ou poly-G (figure II.6).

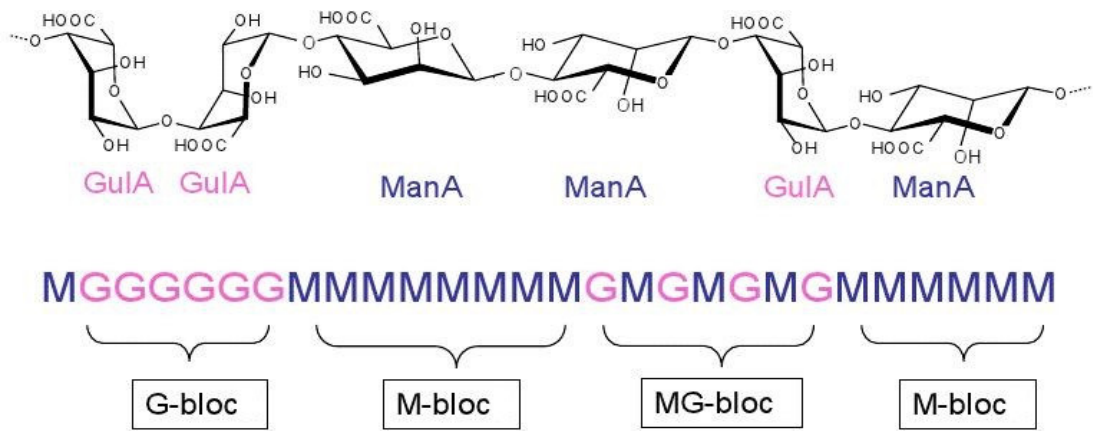


Figure II.6. Polymère d'alginate constitué des monomères M et G liés en 1-4. L'alternance des monomères forme différents types de blocs : MM, MG, GG

Les alginates de sodium se dissolvent dans l'eau en formant des solutions colloïdales visqueuses à comportement pseudo élastique et ce pour de faibles concentrations. L'addition progressive de cations divalents (Ca^{2+} par exemple) provoque la formation d'un gel élastique, non thermoréversible : les segments guluroniques à conformation plissé retiennent les ions calcium par coordination, en coopérant avec une chaîne parallèle. Les ions calcium s'associent préférentiellement aux fragments poly-guluronate plutôt qu'aux fragments poly-mannuronte (figure II.7).

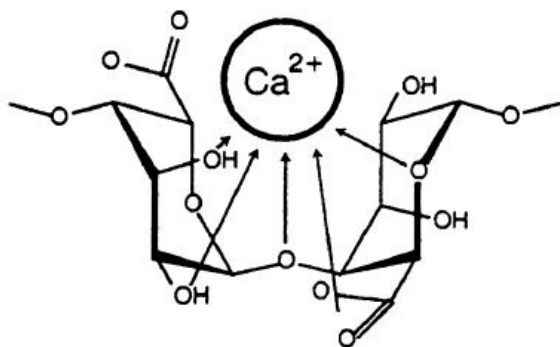


Figure II.7. Liaisons covalentes des ions calcium avec les résidus poly-G des polymères d'alginate

Dans le cas de la gélification avec les ions calcium, différents états physiques sont observés selon la concentration de cet élément. À très faibles concentrations, il y a formation d'agrégats (micro gel). Puis à partir d'une certaine concentration, les macromolécules se réarrangent pour former un réseau tridimensionnel (gel continu).

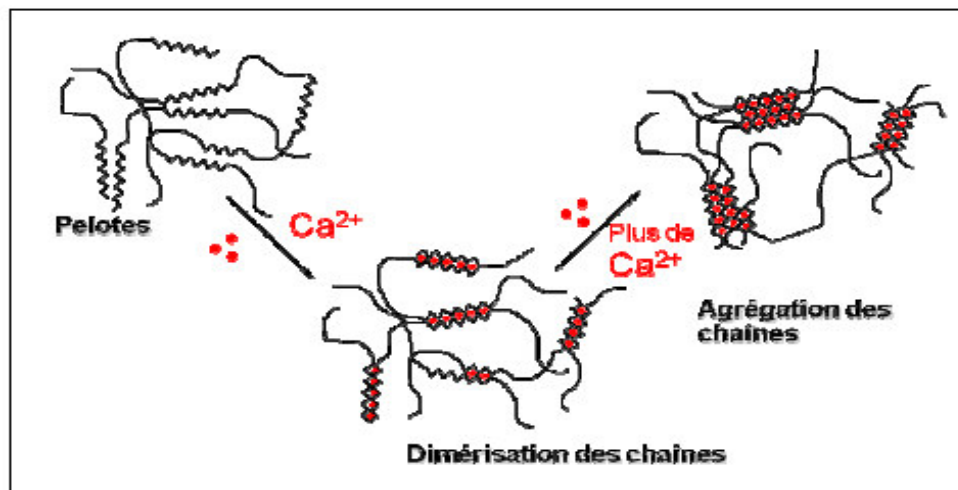


Figure II.8. Effet de l'ajout de Calcium dans une solution d'alginate : en haut à gauche les polymères polyM et polyG ne sont pas reliés. Avec l'ajout d'une concentration faible en calcium, on observe un assemblage des chaînes. En haut à droite cette figure montre que plus on ajoute de calcium, plus le réseau tridimensionnel est lié et donc rigide

B. XANTHANE

Le xanthane est un polysaccharide microbien commercialisé depuis 1964 et dont la production est connue depuis 1958. Ce polysaccharide a été autorisé comme additif alimentaire en 1969 aux USA, en 1971 au Canada et en 1974 dans l'Union Européenne pour ses propriétés émulsifiantes et stabilisantes.

La gomme xanthane est une gomme à fort pouvoir épaississant et suspensif, qui permet l'obtention de solutions à forte viscosité [40]. La gomme xanthane est un polymère anionique, donc hydrophile. Elle est soluble dans l'eau dès 10 C°. Par contre, elle est insoluble dans les solvants organiques. Comme il s'agit d'un polymère anionique, sera compatible avec les ingrédients anioniques ou non ioniques, mais pas avec la plupart des cationiques. Avec ces derniers, on observera la formation de gel. La gomme xanthane est compatible avec les autres épaississants et gélifiants industriels (amidons, pectine, gélatine, alginate, cellulose et dérivés) [41].

Ce polysaccharide anionique résiste à la dégradation des enzymes les plus couramment utilisées (amylases, protéases, pectinases, cellulases). Sous forme de poudre, la gomme xanthane peut se conserver plusieurs années, en solution, il est nécessaire d'ajouter un conservateur non cationique pour des durées de conservations excédent 24h [41].

La gomme xanthane est compatible avec les autres épaississants et gélifiants industriels (amidons, pectine, gélatine, alginate, cellulose et dérivés).

La gomme xanthane, sous sa forme hélicoïdale rigide, a la particularité de s'associer avec les zones lisses (non ramifiées) des galactomannanes (guar, caroube). Ceux-ci sont constitués d'un enchainement linéaire de β -D-mannose liés en (1-4) et de branchements d'un α -D-galactose en (1-6). Avec le guar, qui comporte statistiquement 1 galactose pour 2 mannoses, il en résulte une synergie de viscosité, notamment dans les rapports xanthane/guar de 10 à 30 / 90 à 70.

Avec la caroube, qui est 2 fois moins branchée (1 galactose pour 4 mannoses), on obtient un gel thermoréversible dès une concentration de 2g/L et dans le rapport xanthane/caroube de 50/50, alors que les 2 polysaccharides isolés ne donnent pas de gels. Ces synergies ne s'obtiennent qu'après un chauffage préalable pour dégager les zones lisses de galactomannanes [41].

II.2.5 AVANTAGES/DÉSAVANTAGES DES FORMES À LIBÉRATION PROLONGÉE

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [42] :

- Diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie, ex : suppression d'éventuelle prise nocturne ;
- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif ;
- Effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate ;

- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires ;

L'utilisation des formes à actions prolongée comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication, le risque de surdosage dû à un mauvais usage ou à un défaut de fabrication, les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA [32].

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres [42]. Elle dépend de la fréquence d'administration, et la demi-vie du PA [31]. C'est pourquoi toutes les molécules ne sont pas destinées à être incorporées, dans une forme à libération prolongée [43] :

1. Les molécules caractérisées par un temps de demi-vie plasmatique supérieure à 8h n'ont également aucune raison d'être incorporée dans une forme à libération prolongée car elles sont suffisamment maintenues dans l'organisme pour fournir naturellement une action prolongée.
2. Les PA faiblement solubles dans l'eau ; une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA.
3. Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne.
4. Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique.

Etude expérimentale

Chapitre III :

Partie expérimentale

Dans ce chapitre, nous avons abordés les différentes techniques de mise en œuvre pour la formulation des suspensions et les matières premières utilisées au cours de leur préparation, ainsi les suspensions formulées ont été caractérisées par méthodes physico-chimiques et rhéologiques.

III.1. MATÉRIELS UTILISÉS

➤ **pH METRE**

Il est important de déterminer la valeur de pH pour la conservation et les incompatibilités ; cela se fait avec des indicateurs colorés ou des pH mètres. Dans notre cas nous avons utilisé un pH mètre à fin de déterminer le pH des suspensions formulées et les solutions de Hcl diluées.

➤ **RHEOMETRE**

L'étude rhéologique des suspensions a été effectuée au niveau de l'université de Khemis Miliana. Le dispositif utilisé est un rhéomètre rotatif à plateaux parallèles (plan-plan, pp50) « physiqua MCR 302 », ce dernier est géré par un ordinateur qui permet le traitement des résultats par un logiciel.

➤ **DISSOLUTEST À PALETTES**

Le dissolutest utilisé est de marque ERWEKA à palettes tournantes (figure III.1), muni de 8 bacs cylindriques d'une capacité d'un litre, dans lesquels le milieu de dissolution est incorporé. Les sont plongés dans un bain thermostaté pour maintenir la température à 37C° (température du corps). Les palettes tournantes permettent une agitation continue du milieu de dissolution et la dispersion de l'échantillon à analyser. La vitesse de rotation des palettes est affichée sur le tableau de commande du dissolutest ainsi que la température et le temps écoulé.



- (1) : Palette tournante,
(2) : Vase de dissolution,
(3) : Bain remplie d'eau,
(4) : Panneau de commande du dissolutest,
(5) : Afficheur.

Figure III.1. Dissolutest à palettes tournantes

➤ SPECTROPHOTOMETRE UV-VISIBLE

Le spectrophotomètre utilisé est de type SHIMADZU UV 17. Il mesure l'intensité de la lumière (I) passant au travers d'un échantillon et la compare à l'intensité de la lumière passant dans un échantillon de référence contenant le même solvant que celui utilisé pour l'échantillon (I_0). Le rapport (I/I_0), appelé transmittance « T » est habituellement exprimé en pourcent (%). L'absorbance, « A » ; est exprimée à partir de la transmittance : $A = -\log(T)$ [47].

III.2. MÉTHODES

III.2.1. PRODUITS UTILISÉS

❖ L'EXCIPIENT

Pour la mise en œuvre de notre suspension à libération prolongé ; nous avons adopté le mécanisme de la gélification in situ : qui se base sur la complexation d'un polysaccharide par les ions de calcium libérés en milieu acide. Dans ce contexte, il est nécessaire d'utiliser une source de calcium, un agent gélifiant en plus d'un agent

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

épaississant ainsi que le principe actif. Les différentes matières premières (MP) utilisées lors de la formulation des suspensions sont regroupées dans le tableau (III.1).

Tableau III.1. Matières premières utilisées

Constituants	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle
Alginate de sodium	$\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$	Poudre blanche à blanc crème. inodore.	Soluble lentement dans l'eau.	Agent stabilisant, agent gélifiant.
Xanthane	$\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{29}$	Poudre blanchâtre, inodore et insipide.	Soluble lentement dans l'eau. Insoluble dans l'éthanol.	Agent épaississant.
Carbonate de calcium	CaCO_3	Poudre blanche, inodore.	Pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%) et l'eau.	Agent complexant.
propylparabène de sodium	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$	Poudre solide.	Soluble dans l'eau.	Conservateur
Méthyleparabène de sodium	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$	Cristaux inodores.	Soluble dans l'eau.	Conservateur

❖ PRINCIPE ACTIF

Le principe actif utilisé lors de la formulation de la suspension est la Ranitidine, ce PA est un antihistaminique H_2 qui inhibe la production d'acide gastrique. Elle est couramment utilisée pour le traitement de l'ulcère gastroduodéal et du reflux gastro-œsophagien. La structure de la Ranitidine est présentée sur la (figure III.2), de nomenclature N-(2-[(5-[(diméthylamino) méthyl] furan-2-yl) méthylthio] éthyl)-N'

méthyl-2-nitroéthèn-1,1-diamine, sa formule brute est $C_{13}H_{22}N_4O$ S et Masse molaire : 314,404 g/mol [44].

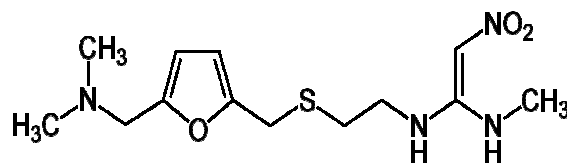


Figure III.2. Structure de la Ranitidine

La ranitidine a fait l'objet de plusieurs études de libération prolongée, dont divers polymères ont été utilisés comme matrice à gélifier in situ dans l'environnement acide de l'estomac. D'après des études qui ont été faites sur la libération prolongée du Ranitidine en utilisant comme polymère l'alginate de sodium, il a été démontré que la libération prolongée du pA était obtenue à des concentrations égales à 1% w/v en alginate. Ainsi, il a été établi que les formulations contenant de carbonate de calcium produit un gel plus consistant que ceux contenant du carbonate de sodium [25].

On peut citer également la libération du ranitidine en utilisant la gomme de gellane comme matrice. Des solutions à base de Ranitidine contenant la gomme de gellane à des concentrations égales a (0,2%, 0,5% et 1% w/v) ont été préparées respectivement et caractérisées en terme de viscosité et analyse de dissolution ; les résultats obtenus montrent que la viscosité des formulations de la gomme gellane en solution augmente avec l'augmentation de concentration en gomme. L'étude in vivo a montré la faisabilité de former un gel dans l'estomac des lapins. L'expérience a également démontré que la libération du PA se fait au cours d'une période d'au moins 8h et que les taux de libération à partir les différentes formulations de gomme de gellane peuvent être classés dans l'ordre suivant :

0,25% w/v (correspond à un taux de libération égale à 80%) > 0,5%w/v (70%) > 1%(40%) [37].

III.2.2. PROCÉDÉ DE FORMULATION

Au cours de la préparation des suspensions nous avons procédé selon le protocole opératoire décrit ci-dessous ;

1. Dans un bécher contenant de l'eau on rajout du conservateur ; L'ajout d'un conservateur est indispensable afin de prolonger la durée de vie des suspensions pharmaceutiques préparées. Dans notre cas, nous avons utilisé du parabène : (méthyl parabène de sodium 0,4% et du propyl parabène de sodium 0,04%).
2. L'alginate de sodium est incorporé progressivement dans l'eau sous agitation avec une vitesse modère pour former un vortex. Après la dissolution totale de l'alginate de sodium, on obtient une solution plus au moins visqueuse.
3. Le xanthane est ensuite ajouté graduellement pour éviter la formation de grumeaux.
4. Une fois le xanthane est dissout complètement, le CaCO_3 est incorporé. En dernier lieu le principe actif (PA) est rajouté à la préparation sous agitation.
5. Finalement, le QS 100 ml est obtenue par rajout d'eau distillée.
6. Le pH des suspensions préparées est mesuré à l'aide d'un pH mètre.

III.2.3. ETUDE DE FORMULATION DES SUSPENSIONS

Pour la planification expérimentale des essais, nous avons eu recours aux plans d'expériences, qui permettent de réduire au maximum le nombre d'essais expérimentaux et d'assurer une meilleure qualité des résultats.

❖ PLANS D'EXPÉRIENCES

Les plans d'expériences permettent d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des études industrielles. Ils sont applicables à de nombreuse disciplines et à toutes les industries à partir du moment où l'on recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt, Y, et des variables, X_i . Pour cela, il faut suivre des règles mathématiques telles que les plans d'expériences si l'on s'intéresse à une fonction du type : $Y=F(X_i)$ permettant de lier une réponse à différentes variables. Cette méthode permet d'obtenir un maximum d'informations avec le minimum d'expériences. Un expérimentateur qui lance une étude s'intéresse à une grandeur qu'il mesure à chaque essai. Cette grandeur s'appelle la « réponse », c'est la grandeur d'intérêt. La valeur de cette grandeur dépend de plusieurs variables ou encore « facteur » [38].

Dans notre cas, le but est d'optimiser la formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée et d'étudier l'effet de variation des concentrations des paramètres de formulation sur les caractéristiques rhéologiques et biopharmaceutiques de ces suspensions par le mécanisme de gélification in situ.

Les quatre paramètres de formulation qui influencent sur les réponses sont :

- Concentration de l'alginate de sodium
- Concentration de xanthane
- Concentration de carbonate de calcium.
- Eau distillée
- Les autres facteurs (PA, parabène,) sont maintenus constants.

Les intervalles de variation de différents facteurs exprimés en pourcentage (g/100ml) sont présentés sur le tableau (III.2).

Tableau III.2. Facteurs retenus et intervalles de variation [48]

Facteurs		Abréviation	Intervalle de variation en (g/100 ml)
1	Alginate de sodium	Alg	3 et 8 g/ 100 ml
2	xanthane	Xan	0,3 et 0,8 g/ 100 ml
3	Carbonate de calcium	CaCO ₃	0,5 et 2 g/100 ml
4	Eau	H ₂ O	89 et 93 ml

La stratégie de planification expérimentale adéquate repose sur la modélisation en surface de réponses utilisant la méthode des moindres carrés partiels (PLS ; partial least square).

Le modèle mathématique quadratique avec interactions proposé, s'écrit comme suit :

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_4 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2 + a_{44}X_4^2 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{14}X_1X_4 + a_{23}X_2X_3 + a_{24}X_2X_4 + a_{34}X_3X_4$$

Avec Y est la réponses et X_1, X_2, X_3, X_4 sont les facteurs centres réduits.

X_1 est associé à la concentration en alginate de sodium.

X_2 est associé à la concentration en xanthane.

X_3 est associée à la concentration en CaCO₃.

X_4 est associé à l'eau.

Les méthodes de construction des plans d'expériences sont nombreuses et peuvent être effectuées notamment à l'aide d'un logiciel. Pour notre étude, nous avons utilisés le modde 6.0. La matrice d'expériences générée est résumée dans le tableau (III.3).

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau III.3. Matrice d'expériences

N° d'essai	Quantité en alginate de Na (g/100 ml)	Quantité en xanthane (g/100 ml)	Quantité en carbonate de Ca (g/100 ml)	Quantité en eau ml
1	4,656	0,552	2	91,352
2	3	0,720001	1,84	93
3	5,60833	0,571667	1,315	91,065
4	7,26	0,3	2	89
5	3,26	0,3	2	93
6	5,60833	0,571667	1,315	91,065
7	4,59333	0,466667	0,5	93
8	8	0,8	0,5	89,26
9	6,76	0,8	2	89
10	6,76	0,8	2	89
11	5,50333	0,8	1,25333	91,0033
12	4,26	0,8	0,5	93
13	3	0,8	2	92,76
14	8	0,633333	0,926668	89
15	7,75333	0,3	1,50667	89
16	5,60833	0,571667	1,315	91,065
17	8	0,466667	1,09333	89
18	5,92667	0,3	2	90,3333
19	8	0,3	0,5	89,76
20	4,26	0,3	1	93
21	5,84	0,3	0,5	91,92

A partir de la matrice d'expériences, nous avons réalisé les 21 essais de formulation. La formule adoptée au moment de la réalisation des essais est la suivante ;

Tableau III.4. Formule qualitative et quantitative

Désignation de la matière première	Quantité centésimale (g/100 ml)
Ranitidine	1 g/100 ml
Alginate de Na	Entre 3 et 8 g/100 ml
Xanthane	Entre 0,3 et 0,8 g/100 ml
Carbonate de calcium	Entre 0,5 et 2 g/100 ml
Parabène	0,44 g/100 ml
Eau distillée	QS 100 ml



Figure III.3. Photo des 21 essais

III.2.4. CARACTÉRISATION DES SUSPENSIONS

Les suspensions finales formulées ont subi différentes sortes de caractérisation.

A. CARACTÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE

a) Contrôle visuel de la suspension finale préparée

Après le mélange de tous les excipients, la suspension finale doit être bien homogène de couleur crème.

b) Contrôle du pH

Le pH des suspensions finales est mesurée à l'aide d'un pH mètre.

c) Mesure de densité

La densité relative est mesurée par un pycnomètre ; les trois pesées suivantes ont été réalisées :

1. Pycnomètre rempli de la suspension jusqu'au trait de jauge : M_{susp}
2. Pycnomètre rempli d'eau : M_{eau}
3. Pycnomètre vide et sec : M_v

L'expression de la densité est donc : $d = (M_{\text{susp}} - M_v) / (M_{\text{H}_2\text{O}} - M_v)$

d) Test de dissolution

Ce test est destiné à déterminer la vitesse de dissolution de PA dans des conditions opératoires bien définies. Il permet notamment l'estimation de la libération du PA de sa forme galénique dans le tractus digestif en utilisant un appareil «dissolutest».

Dans cette partie, nous avons étudiés le profil de dissolution du PA des 21 essais préparées. Afin de fournir des données fiables sur la vitesse de dissolution du PA vis-à-vis d'une digestion gastrique, Il est important de spécifier les aspects suivants :

- ✓ Composition, volume et température du milieu de dissolution ;
- ✓ Vitesse de rotation des pales ;
- ✓ Temps, volume de prélèvement ;
- ✓ Mode de prélèvement : manuel ou automatique ;
- ✓ Type de filtre ;
- ✓ Méthode d'analyses

Pour cela nous avons procédé selon la pharmacopée des Etats-Unis (USP) XXIV [45], en utilisant un dissolutest à palettes tournantes muni de 08 vases. Dans chaque deux vase, nous avons testé le même échantillon pour tenir compte de la reproductibilité.

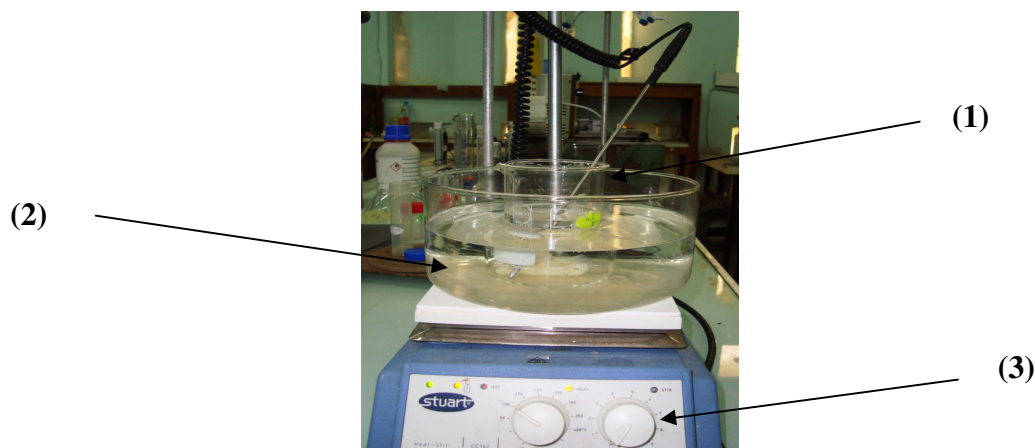
Les conditions générales sont les suivantes :

- ❖ Milieu de dissolution (Suc gastrique artificiel) : le test de dissolution a été effectué en utilisant 900 ml de HCl (0,1 N), le pH du milieu doit être semblable à celui du milieu gastrique c.à.d. égal à 1,2.
- ❖ Vitesse de rotation des palettes tournantes : 75 t/min.
- ❖ Bain d'eau thermostaté : température constante de 37C°.
- ❖ On a introduit 10ml de chaque suspension dans le milieu acide de HCl.
- ❖ Des échantillons de 5 ml de la solution ont été retiré sur un intervalle de temps total de 8 heures ; les prélèvements ont été effectués chaque une heure jusqu'à la 8^{ème} heure. Après chaque prélèvement, le milieu a été régénéré par une solution de 5 ml de HCl (0,1 N).

- ❖ Les échantillons ont été filtrés à l'aide de filtre à membrane de 0,45 μm .
- ❖ Le dosage du PA contenu dans chaque prélèvement après filtration a été effectué par méthode spectrophotométrique UV/Visible à une longueur d'onde de 314 nm.

e) Test de gélification in situ

Ce test a pour but de mettre en évidence la formation d'un gel après la complexation de l'alginate de sodium par les ions calcium libérés dans le milieu acide (HCl 0,1N). Pour cela nous avons utilisés un montage (figure III.4) composé d'un bécher de 250 ml contenant 150 ml d'acide chlorhydrique (HCl 0,1 N). Le bécher est plongé dans un bain mari à une température de 37°C. 10 ml de chaque suspension formulée a été introduit au centre du bécher. La formation du gel est identifiée par une observation visuelle.



- (1) : bécher
- (2) : bain mari
- (3) : agitateur chauffant

Figure III.4. Dispositif expérimental utilisé pour la gélification in situ

B. CARACTÉRISATION RHÉOLOGIQUE

Les caractéristiques des suspensions varient avec différents facteur, notamment avec la nature et la portion des excipients. Par ailleurs, au cours de leur conservation il faut pouvoir garantir une bonne homogénéité ou une remise en suspension facilité par simple agitation manuelle.

La caractérisation rhéologique des suspensions a pour objectif, d'étudier l'influence de variation des concentrations de paramètres de formulation sur leur comportement rhéologique. Du fait que la résistance à l'écoulement des suspensions est liée à la rigidité du réseau de particules formées au sein du liquide ; la rhéologie permet donc une mesure macroscopique de la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement, ainsi d'évaluer la stabilité et la facilité de prise au moment de l'emploi. Alors, tous les éléments obtenus lors de cette étude permettent de cerner le domaine de variation, auquel les suspensions présentent un comportement rhéologique intéressant.

Cette caractérisation inclut l'étude du comportement rhéologique des suspensions préparées. Les mesures ont été effectuées à l'aide d'un système plan-plan avec une rampe croissante en vitesse de cisaillement de $0,000995 \text{ s}^{-1}$ à 1000 s^{-1} , le temps de mesure entre deux points successifs est 5s.

Les courbes de viscosité sont données en termes de viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement (gamma point).

III.3. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

III.3.1. RÉSULTATS DU CONTRÔLE DU pH ET DE LA MESURE DE DENSITÉ

Les résultats obtenus lors de la mesure du pH et de la densité des suspensions finales préparées sont regroupés dans le tableau (III.5) ;

D'après le tableau on peut voir que le pH des suspensions finales est neutre et alcalin (entre 7-8). Sachant qu'en milieu acide le carbonate de calcium a tendance à se solubiliser, ce pH permet d'éviter la solubilisation du carbonate de calcium et donc prévenir une gélification prématurée suite à la libération des ions de calcium. Ainsi, vu que le pKa du Ranitidine est de 8.4, ce pH permet au PA de rester insoluble dans les suspensions.

Les résultats de mesure de densité relative, montrent que pour toutes les suspensions formulées la densité est pratiquement proche de 1.

Tableau III.5. Résultats de la mesure du pH et de densité des 21 essais

ESSAIS	pH	Densité
1	8,15	1,047
2	8,10	1,059
3	7,70	1,056
4	7,60	1,067
5	7,54	1,050
6	8,08	1,057
7	7,80	1,053
8	7,74	1,089
9	8,30	1,087
10	7,83	1,085
11	7,86	1,078
12	7,75	1,075
13	7,63	1,077
14	7,52	1,087
15	7,82	1,066
16	7,92	1,056
17	8,11	1,062
18	7,73	1,051
19	7,70	1,074
20	7,69	1,060
21	7,41	1,047

III.3.2.RÉSULTATS DU TEST DE GÉLIFICATION IN-SITU

Pour les 21 essais, on a pu mettre en évidence la formation d'un gel dans le milieu acide à 37c° dont l'aspect est représenté sur la figure (III.5).



Figure III.5. Photo du gel d'alginate de Ca⁺⁺

La formation du gel résulte de la gélification de l'alginate de sodium induite par des ions divalents de Ca^{++} libérés lors de la solubilisation du carbonate de calcium en milieu acide. Ces contre ions permettent de complexer l'alginate de sodium ionisé négativement en alginate de calcium et un réseau tridimensionnel se forme [39].

III.3.3. RÉSULTATS DE L'ETUDE RHÉOLOGIQUE DES SUSPENSIONS

La plupart des solutions polymériques n'ont pas un comportement newtonien. Cela signifie que leur viscosité n'est pas indépendante de la vitesse de cisaillement mais décroît en fonction de la vitesse de cisaillement ; cette propriété est appelée la pseudo-plasticité [46].

Le modèle rhéologique proposé pour étudier le comportement rhéologique des 21 essais est celui de Cross :

- **Modèle de Cross :**

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^P}$$

Avec η_0 : viscosité à $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ [Pa.s] .

η_{∞} : viscosité à $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$ [Pa.s] .

K : constante de Cross.

P : exposant de Cross.

Ce modèle est généralement utilisé pour des solutions polymériques semi-diluées ne présentant pas un comportement plastique et donc pas de contrainte de cisaillement seuil. Les paramètres rhéologiques de ce modèle sont déterminés par un logiciel « STATISTICA, version 8 ». Les valeurs des paramètres rhéologiques obtenues à la fin de cette étape de modélisation sont regroupées dans le tableau ci-dessous ;

Tableau III.6. Valeurs des paramètres rhéologiques du modèle pour les 21 essais

Paramètres du modèle de Cross					
	η_0	η_∞	D_{cr}	P	R
1	9799	76	0,013	0,9	0,96
2	1796,6	50,78	0,08	0,68	0,90
3	1101,07	105,03	0,08	0,90	0,99
4	688,12	201,22	0,11	1,16	0,99
5	246,89	23,98	0,30	0,99	0,98
6	1599,37	117,39	0,08	1	0,96
7	639,89	62,51	0,11	1	0,95
8	24940	369,71	0,12	0,82	0,91
9	4351,58	210,07	0,34	0,61	0,95
10	5558,75	239,5	0,43	0,76	0,96
11	3915,75	132,79	0,04	0,86	0,96
12	2274,14	71,31	0,03	0,90	0,95
13	1837,51	53,75	0,06	0,75	0,89
14	1915,88	305,93	0,04	0,57	0,98
15	548,74	240,40	0,18	0,88	0,99
16	1147,14	115,45	0,07	0,88	0,98
17	1873,65	335,07	0,09	0,90	0,99
18	472,69	109,29	0,15	1	0,95
19	845,93	254,86	0,11	0,90	0,99
20	382,29	47,14	0,09	1	0,99
21	777,57	91,19	0,05	0,83	0,91

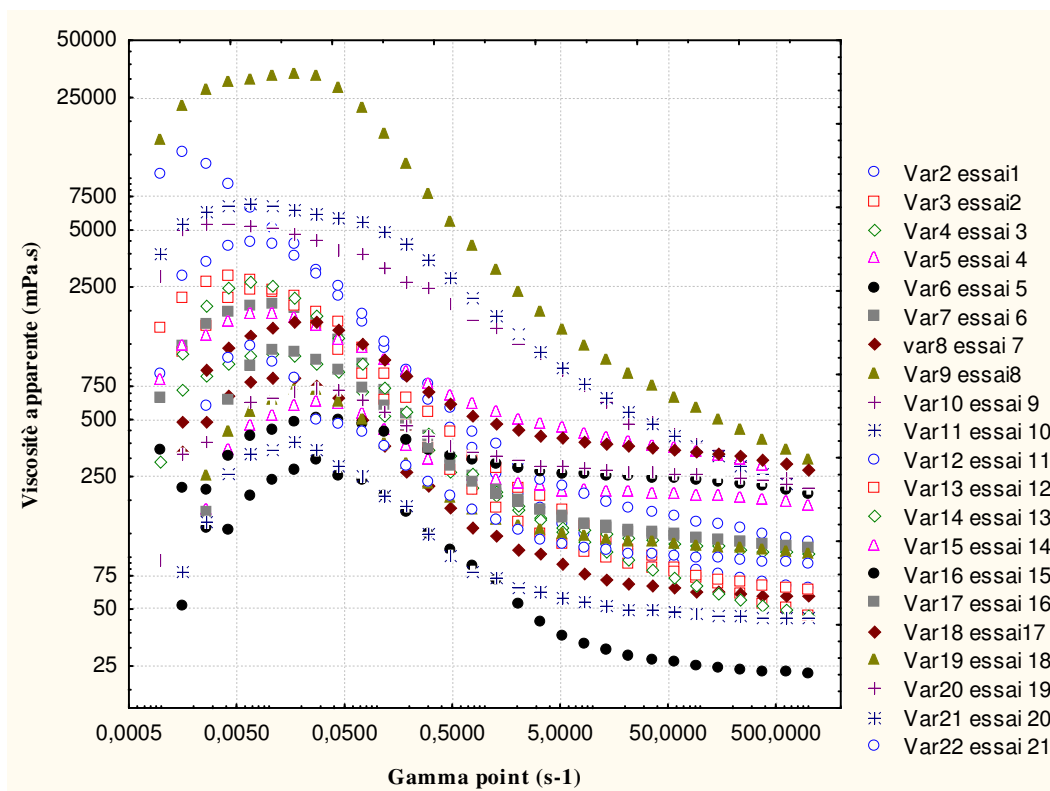


Figure III.6. Courbes de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement ajustées par le modèle de Cross en échelle logarithmique, $T=20\text{ C}^\circ$

D'après la représentation graphique, on peut observer que les rhéogrammes présentent une allure concave. Ceci explique le comportement rhéofluidifiant des suspensions, d'où la viscosité apparente diminue avec l'augmentation de la vitesse de déformation de cisaillement. Cette diminution est due à l'orientation des polymères gélifiants, à savoir, l'alginate de sodium et le xanthane, suivant la direction de cisaillement et enregistrent une dispersion au niveau de leur structure, si bien que leur résistance à l'écoulement s'affaiblit. Ce comportement est utile dans le cas d'une suspension orale, cela facilite leur administration au moment de l'emploi.

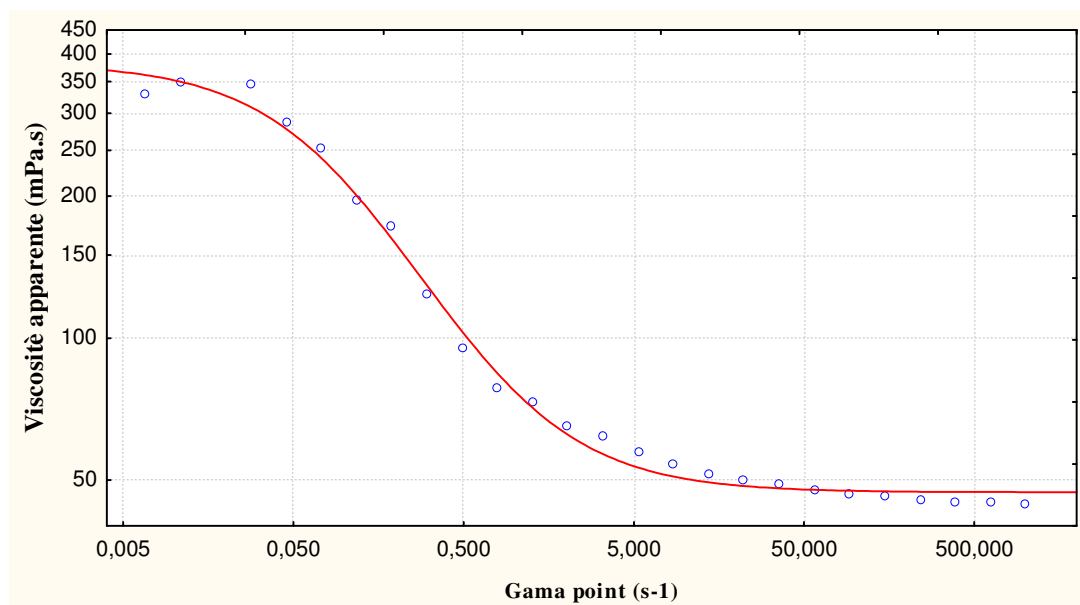


Figure III.7. Courbe d'écoulement de viscosité de l'essai type N°20

Le rhéogramme montre que la viscosité diminue lorsque la vitesse de déformation de cisaillement augmente, en conséquence la suspension aura un comportement rhéofluidifiant.

Aux faibles cisaillements, on observe un comportement newtonien, avec un plateau de viscosité appelée viscosité à cisaillement nul ; c'est la première région newtonienne. Dans cette zone, le comportement est supposé newtonien, d'où deux phénomènes coexistent ;

- Une destruction partielle de la structure des macromolécules de polymères due à la présence de forces de cisaillements répulsives sous un très faible cisaillement (gamma point très faible).
- Une réorganisation partielle de la structure des macromolécules polymériques, due aux forces d'attraction de Van Der Waals.

De ce fait, la résultante de la destruction et de la réorganisation partielle des macromolécules de polymères devient nulle. Par conséquent, la viscosité augmente et diminue en même temps et donc reste stable.

Aux cisaillements élevés, un deuxième plateau apparaît et la viscosité appelé viscosité à cisaillement infini ; c'est la seconde région newtonienne. Cette région correspond à l'orientation et la dispersion de toutes les macromolécules polymériques de

l'alginate et de xanthane. Bien que le cisaillement est si grand que leur résistance à l'écoulement est réduite au minimum est ne peut encore diminuer.

Les autres suspensions présentent le même profil (résultats présentés en annexe 2).

III.3.4. RÉSULTATS DU TEST DE DISSOLUTION

Le modèle mathématique qui a été choisit pour décrire la cinétique de libération du PA est celui de « Weibull » :

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - e^{-\left(\frac{t}{a}\right)^b}$$

Avec b : exposant de weibull

a : constante de weibull

M_{∞} : pourcentage du PA libéré à l'infini

M_t : pourcentage du PA libéré à un temps t .

t : temps de libération

Le modèle mathématique choisi est appliqué à l'ensemble des résultats expérimentaux traduisant le pourcentage de dissolution du PA en fonction du temps. À l'issue de cette étape de modélisation effectuée sur les 21 essais, nous avons défini les paramètres caractéristiques du modèle, présentés dans le tableau ci-dessous ;

Tableau III.7. Valeurs des paramètres caractéristiques du modèle de « Weibull »

N° essai	A	b	M_{∞}	R
1	0,473	1,235	80,815	0,998
2	0,535	1,075	73,587	0,997
3	0,584	0,984	69,330	0,995
4	0,745	0,797	63,149	0,992
5	0,349	1,374	77,634	0,993
6	0,467	1,130	73,571	0,997
7	0,382	1,177	67,071	0,987
8	0,463	1,120	72,640	0,986
9	0,227	1,876	58,986	0,996
10	0,423	1,974	64,152	0,999
11	0,202	1,322	58,874	0,999
12	0,290	1,312	58,978	0,955
13	0,623	1,955	70,541	0,999
14	0,721	2,306	86,313	0,995
15	0,816	2,326	91,578	0,991
16	0,776	2,201	75,974	0,994
17	0,599	1,359	78,071	0,998
18	0,508	1,393	75,884	0,999
19	0,442	1,849	81,787	0,999
20	0,444	1,582	73,957	0,999
21	0,280	2,217	69,293	0,976

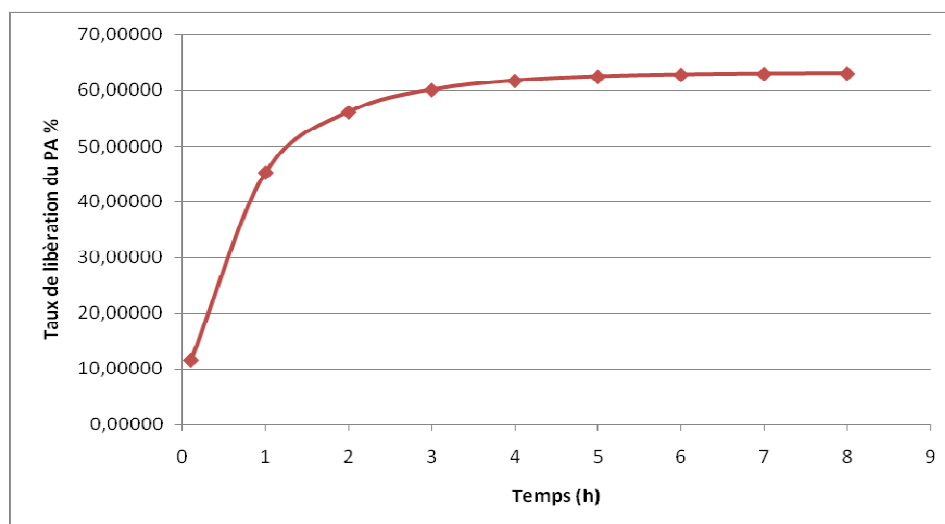


Figure III.8. Profil de dissolution de l'essai N°4

On constate que le profil de dissolution de la ranitidine à partir de la formulation 4 (figure III.8) n'est pas à libération immédiate ; la dissolution du PA s'est effectuée de

façon lente, à 2h elle atteint 56.13% et elle a dépassé 62% après 6h, pour atteindre 63% au bout de 8h.

On peut estimer que cette formulation pourrait donner de bons résultats de dissolution décrivant la libération prolongée du ranitidine si le profil de dissolution avait été suivi au-delà de 8h, vue que la libération du PA n'était pas rapide et s'effectuait d'une façon continue au cours du temps. Donc, on peut proposer que cette formulation puisse conférer des résultats plus intéressants.

Pour les essais (1-2-5-6-8-13-14-15-16-18-19-20-21: montrés en annexe 3), nous avons constaté que la libération du pA s'est effectuée de façon très rapide, elle atteint 70 à 90% au bout de 2h, pour qu'elle se stabilise à cette valeur jusqu'à 8h.

On peut déduire d'après ces résultats, que la libération du ranitidine dans ces formulations n'a pas pu être prolongée, elle se rapproche vers une libération immédiate.

En observant les courbes de dissolution à partir des formulations (3-7-9-10-11-12 : résultats présentés en annexe 3), on a constaté que la dissolution du PA s'est effectuée de façon lente et non prolongée au cours du temps, au bout de 2h elle atteint 50 à 60% et elle n'a pas dépassé cette valeur jusqu'à 8h.

On peut déduire alors, que ces formulations n'ont pas donné de bons résultats de dissolution et que la libération prolongée du ranitidine n'est pas assurée.

III.3.5. RÉPONSES RETENUES ET MATRICE D'EXPÉRIENCES

Les réponses obtenues au cours de l'étude rhéologique et biopharmaceutique et qui ont été retenues pour la réalisation d'un plan d'expériences sont les suivantes :

- Réponses de l'analyse biopharmaceutique ;
 - Constante de Weibull : a
 - Exposant de Weibull : b
 - Pourcentage du PA à l'infini : M_{∞} (%)
- Réponses de l'analyse rhéologique ;
 - Viscosité à un taux de cisaillement nul : μ_0 (mPa.s)

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

- Viscosité à un taux de cisaillement infini : μ_{∞} (mPa.s)
- Taux de cisaillement critique : D_{critique} (s^{-1})
- Exposant de Cross : p

Tableau III.8. Matrice d'expériences et valeurs de réponses retenues

Essai	Alg	Xan	CaC ₃	R	PR	Eau	a	b	M _∞	μ ₀	μ _∞	D _{cr}	p
1	4,65	0,55	2	1	0,44	91,3	0,47	1,23	80,8	9799	76	0,01	0,9
2	3	0,72	1,84	1	0,44	93	0,53	1,07	73,5	1796	50,7	0,08	0,6
3	5,60	0,57	1,31	1	0,44	91	0,58	0,98	69,3	1101	105	0,08	0,9
4	7,26	0,3	2	1	0,44	89	0,74	0,79	63,1	688	201	0,11	1,1
5	3,26	0,3	2	1	0,44	93	0,34	1,37	77,6	246	23,9	0,30	0,9
6	5,60	0,57	1,31	1	0,44	91	0,46	1,13	73,5	1599	117	0,08	1
7	4,59	0,46	0,5	1	0,44	93	0,38	1,17	67,0	639	62,5	0,11	1
8	8	0,8	0,5	1	0,44	89,2	0,46	1,12	72,6	²⁴⁹⁴⁰ 369	369	0,12	0,8
9	6,76	0,8	2	1	0,44	89	0,22	1,87	58,9	4351	210	0,34	0,6
10	6,76	0,8	2	1	0,44	89	0,42	1,97	64,1	5558	239	0,43	0,7
11	5,50	0,8	1,25	1	0,44	91	0,20	1,32	58,8	3915	132	0,04	0,8
12	4,26	0,8	0,5	1	0,44	93	0,29	1,31	58,9	2274	71,3	0,03	0,9
13	3	0,8	2	1	0,44	92,7	0,62	1,95	70,5	1837	53,7	0,06	0,7
14	8	0,63	0,92	1	0,44	89	0,72	2,30	86,3	1915	305	0,04	0,5
15	7,75	0,3	1,50	1	0,44	89	0,81	2,32	91,5	548	240	0,18	0,8
16	5,60	0,57	1,31	1	0,44	91	0,77	2,20	75,9	1147	115	0,07	0,8
17	8	0,46	1,09	1	0,44	89	0,59	1,35	78,0	1873	335	0,09	0,9
18	5,92	0,3	2	1	0,44	90,3	0,50	1,39	75,8	472	109	0,15	1
19	8	0,3	0,5	1	0,44	89,7	0,44	1,84	81,7	845	254	0,11	0,9
20	4,26	0,3	1	1	0,44	93	0,44	1,58	73,9	382	47,1	0,09	1
21	5,84	0,3	0,5	1	0,44	91,9	0,28	2,21	69,2	777	91,1	0,05	0,8

III.3.5.1. MATRICE DE CORRÉLATION RÉPONSE-RÉPONSE

Cette notion nous permet de détecter les rapports réciproques entre toutes les réponses, pour identifier les réponses dépendantes et les éloigner de la matrice d'expériences. Cette dépendance est vérifiée si $R \geq 0,70$.

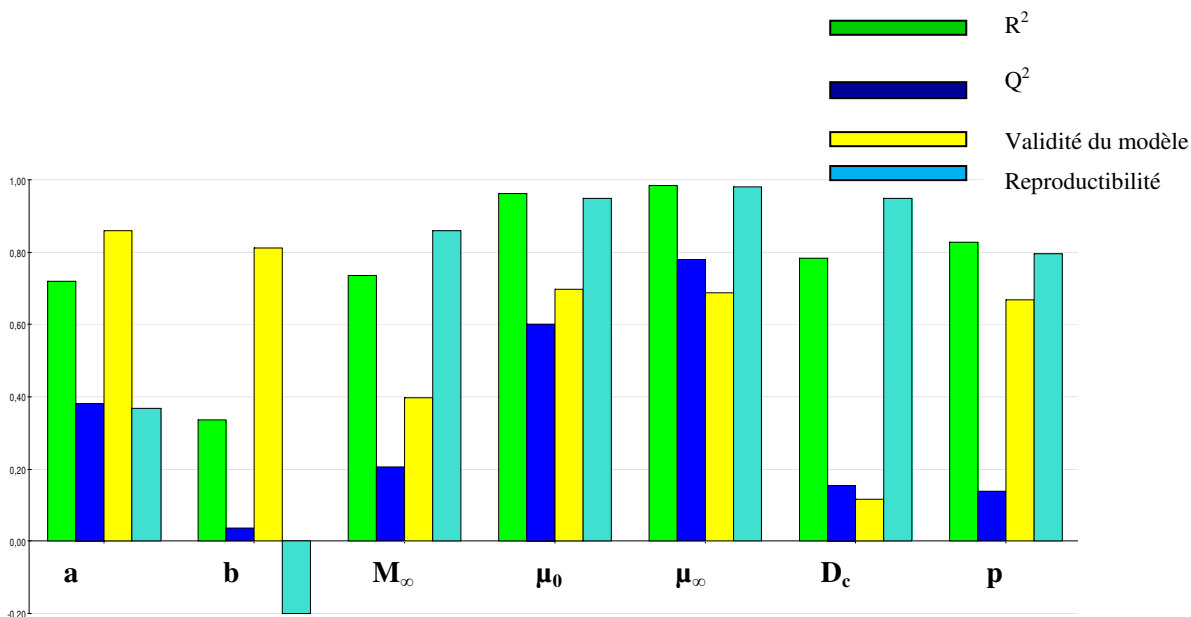
***Tableau III.9.** Matrice de corrélation entre les réponses*

	A	B	M_∞	μ₀	μ_∞	D_c	p
a	1	0,154761	0,615842	-0,269309	0,313755	-0,220142	0,0893753
b	0,154761	1	0,410524	0,0781664	0,301342	0,150626	-0,488362
M_∞	0,615842	0,410524	1	-0,520254	0,298573	-0,111687	0,0170498
μ₀	-0,269309	0,0781664	-0,520254	1	0,330555	0,107282	-0,624751
μ_∞	0,313755	0,301342	0,298573	0,330555	1	0,173085	-0,240248
D_c	-0,220142	0,150626	-0,111687	0,107282	0,173085	1	-0,090143
p	0,0893753	-0,488362	0,0170498	-0,624751	-0,240248	-0,090143	1

Au regard du tableau, nous pouvons affirmer que toutes les réponses sont indépendantes.

III.3.5.2. MODÉLISATION EN SURFACE DE RÉPONSE

Les 7 paramètres de modélisation ont été présentés en surface de réponse (figure III.9)



***Figure III.9.** Histogramme surface de réponse*

L'efficacité du modèle est basée sur les paramètres suivants :

- R² : Coefficient de corrélation, explique le pourcentage de la variance. il doit être supérieure à 70%.
- Q² : Coefficient de prédiction

- Validité du modèle
- Reproductibilité du modèle

Les qualités descriptives (R^2) et prédictives (Q^2) de chaque modèle sont fournies dans le tableau 10.

À mentionner que ces résultats n'ont pu être obtenus qu'après avoir exclu l'essai (1, 7 et 8).

Tableau III.10. Valeurs des coefficients R^2 et Q^2

Coeff Réponse	R^2	Q^2
A	0,72	0,37
B	0,33	0,036
M_∞	0,73	0,20
μ_0	0,96	0,60
μ_∞	0,98	0,78
D^2	0,78	0,15
P	0,82	0,13

On constate que les valeurs du coefficient de détermination R^2 sont élevées pratiquement pour toutes les réponses, à l'exception de la réponse b. Donc, à la lumière de ces résultats, on peut dire que ces valeurs témoignent de la bonne qualité descriptive de nos modèles.

Quant aux valeurs des coefficients de prédiction sont beaucoup moins intéressantes ; elles sont inférieures de 50% pour la plupart des réponses hormis μ_0 et μ_∞ . Alors, les modèles ne possèdent pas de meilleures qualités prédictives pour toutes les réponses.

III.3.5.3. MODÉLISATION DES RÉPONSES RETENUES EN FONCTION DES FACTEURS

Les coefficients des modèles ont été déterminés par la méthode des moindres carrés partiels (PLS). Les modèles exprimant chaque réponse en fonction des facteurs de formulation sont les suivant :

➤ **CONSTANTE DE WEIBULL**

$$\begin{aligned}
 \mathbf{a} = & 0,594228 + 0,0237647 * \mathbf{Alg} - 0,0629802 * \mathbf{Xan} + 0,029695 * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0266316 * \mathbf{eau} - \\
 & 0,0454317 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Xan} + 0,0191273 * \mathbf{Alg} * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0323541 * \mathbf{Alg} * \mathbf{eau} + \\
 & 0,00669906 * \mathbf{Xan} * \mathbf{CaCO}_3 + 0,0424232 * \mathbf{Xan} * \mathbf{eau} + 0,056454226 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{eau} + \\
 & 0,0183752 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Alg} - 0,106081 * \mathbf{Xan} * \mathbf{Xan} - 0,0793436 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{CaCO}_3 + \\
 & 0,0274113 * \mathbf{eau} * \mathbf{eau}
 \end{aligned}$$

➤ **EXPOSANT DE WEILBULL**

$$\begin{aligned}
 \mathbf{b} = & 1,4332 + 0,0841131 * \mathbf{Alg} + 0,0382244 * \mathbf{Xan} - 0,0847607 * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0637613 * \mathbf{eau} \\
 & + 0,0180738 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Xan} - 0,0413618 * \mathbf{Alg} * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0144162 * \mathbf{Alg} * \mathbf{eau} + \\
 & 0,138641 * \mathbf{Xan} * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0707355 * \mathbf{Xan} * \mathbf{eau} + 0,00619983 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{eau} + \\
 & 0,0208397 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Alg} + 0,0489865 * \mathbf{Xan} * \mathbf{Xan} + 0,0527842 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{CaCO}_3 + \\
 & 0,0344306 * \mathbf{eau} * \mathbf{eau}
 \end{aligned}$$

➤ **POURCENTAGE CUMULÉ DU PA À L'INFINI**

$$\begin{aligned}
 \mathbf{M}_\infty = & 73,7846 + 1,53678 * \mathbf{Alg} - 4,25951 * \mathbf{Xan} - 1,07527 * \mathbf{CaCO}_3 - 0,672927 * \mathbf{eau} - \\
 & 0,0981207 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Xan} - 1,2616 * \mathbf{Alg} * \mathbf{CaCO}_3 - 1,60785 * \mathbf{Alg} * \mathbf{eau} + 0,188731 * \mathbf{Xan} * \mathbf{CaCO}_3 \\
 & + 0,173877 * \mathbf{Xan} * \mathbf{eau} + 1,58272 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{eau} + 1,41509 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Alg} - 3,79123 * \mathbf{Xan} * \mathbf{Xan} - \\
 & 1,58869 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{CaCO}_3 - 0,742601 * \mathbf{eau} * \mathbf{eau}
 \end{aligned}$$

➤ **VISCOSITÉ À UN TAUX DE CISAILLEMENT NUL**

$$\begin{aligned}
 \mu_0 = & 3,08911 + 0,0461753 * \mathbf{Alg} + 0,347461 * \mathbf{Xan} - 0,0304245 * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0835736 * \mathbf{eau} - \\
 & 0,012915 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Xan} + 0,00529325 * \mathbf{Alg} * \mathbf{CaCO}_3 + 0,0112049 * \mathbf{Alg} * \mathbf{eau} + \\
 & 0,0456953 * \mathbf{Xan} * \mathbf{CaCO}_3 - 0,0061926 * \mathbf{Xan} * \mathbf{eau} - 0,0139489 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{eau} - \\
 & 0,00688236 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Alg} + 0,00940734 * \mathbf{Xan} * \mathbf{Xan} + 0,00809051 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{CaCO}_3 - \\
 & 0,00146178 * \mathbf{eau} * \mathbf{eau}
 \end{aligned}$$

➤ **VISCOSITÉ À UN TAUX DE CISAILLEMENT INFINI**

$$\begin{aligned}
 \mu_\infty = & 126,607 + 50,1078 * \mathbf{Alg} + 15,3946 * \mathbf{Xan} - 13,5462 * \mathbf{CaCO}_3 - 49,6492 * \mathbf{eau} + \\
 & 1,19808 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Xan} - 3,43843 * \mathbf{Alg} * \mathbf{CaCO}_3 - 13,0163 * \mathbf{Alg} * \mathbf{eau} + 1,15885 * \mathbf{Xan} * \mathbf{CaCO}_3 - \\
 & 1,09287 * \mathbf{Xan} * \mathbf{eau} + 3,18432 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{eau} + 8,81345 * \mathbf{Alg} * \mathbf{Alg} - 9,98822 * \mathbf{Xan} * \mathbf{Xan} - \\
 & 0,142051 * \mathbf{CaCO}_3 * \mathbf{CaCO}_3 + 14,0824 * \mathbf{eau} * \mathbf{eau}
 \end{aligned}$$

➤ **GAMMA POINT CRITIQUE**

$$D_{cr} = 0,0553144 + 0,00892481*Alg + 0,00319824*Xan + 0,0513083*CaCO_3 - 0,0272788*eau + 0,0258047*Alg*Xan - 0,0020468*Alg*CaCO_3 - 0,00451089*Alg*eau + 0,00833368*Xan*CaCO_3 - 0,0284024*Xan*eau - 0,00189421*CaCO_3*eau + 0,0639220*Alg*Alg + 0,0531282*Xan*Xan + 0,0106401*CaCO_3*CaCO_3 + 0,0155701*eau*eau$$

➤ **EXPOSANT DE CROSS**

$$p = 0,951681 - 0,0201954*Alg - 0,121483*Xan + 0,0481889*CaCO_3 + 0,0205993*eau - 0,00852019*Alg*Xan + 0,0123876*Alg*CaCO_3 + 0,0342166*Alg*eau - 0,0549433*Xan*CaCO_3 + 0,027371*Xan*eau - 0,00579784*CaCO_3*eau - 0,0236582*Alg*Alg + 0,0255821*Xan*Xan + 0,00831262*CaCO_3*CaCO_3 - 0,0463281*eau*eau$$

III.3.5.4. ETUDE D'EFFET DES FACTEURS SUR LES RÉPONSES

Cette étude correspond à une représentation graphique des modèles et à la détermination de l'influence des facteurs sur les réponses. On se base sur 5 réponses importantes (la viscosité à un taux de cisaillement nul et infini, la vitesse de cisaillement critique, les constantes de Weibbul a et M_∞) provenant de l'étude rhéologique et de la cinétique de dissolution, en ce qui concerne l'étude d'effet des facteurs sur l'exposant de Cross « p » et de Weibbul « b » seront éliminées, car cette dernière n'aura aucune signification physique de fait qu'ils ne caractérisent pas les phénomènes étudiés.

A. Viscosité à un taux de cisaillement nul (mPa.s)

Il faut savoir que la viscosité à un taux de cisaillement nul traduit la viscosité du produit au repos. C'est la viscosité que le produit possède au moment de l'emploi.

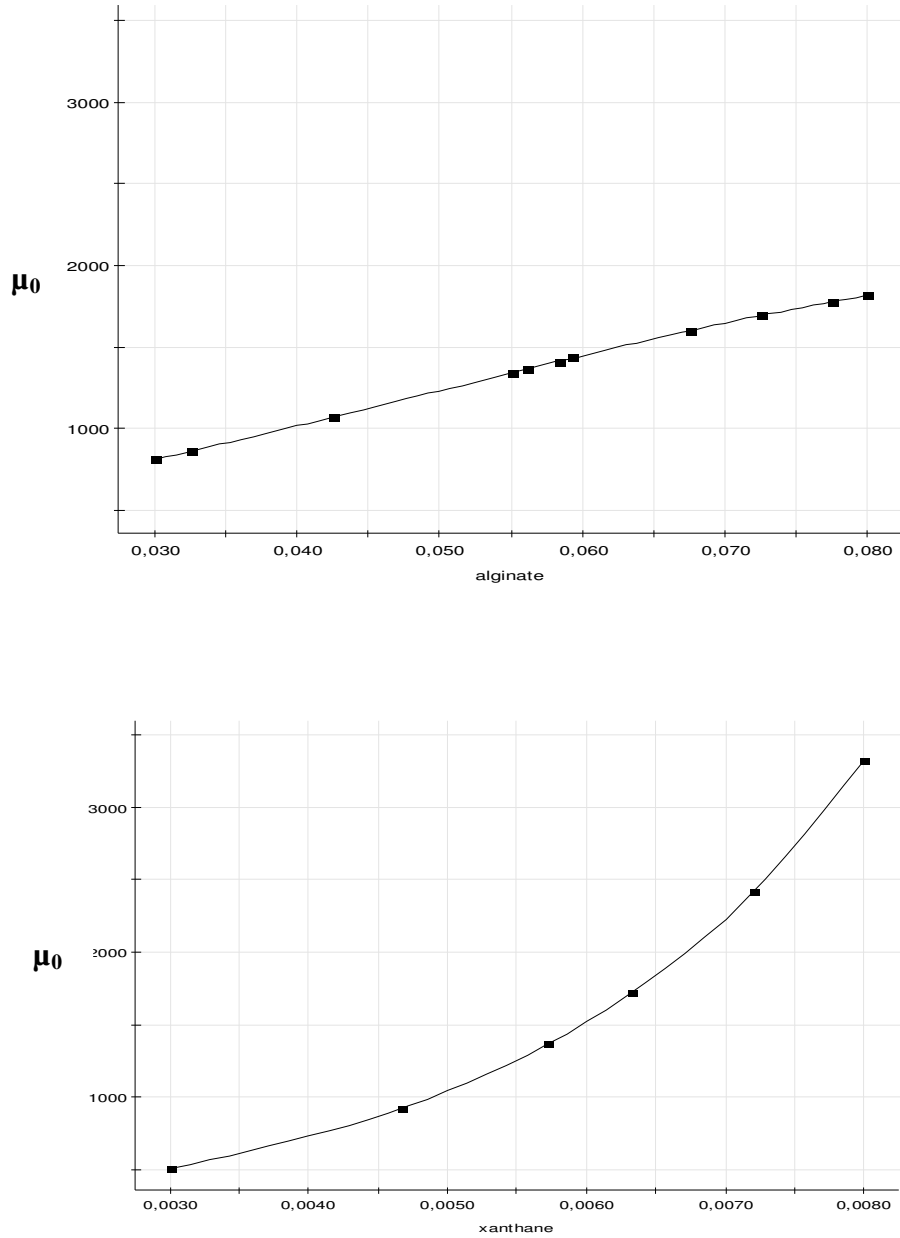


Figure III.10. Effet de l'alginate de sodium et du xanthane sur la réponse μ_0

Selon les graphes obtenus, on peut noter qu'aux faibles concentrations en alginate de sodium et xanthane, la viscosité est faible. L'augmentation des concentrations entraîne une élévation de la viscosité, cette dernière est beaucoup plus importante à un niveau maximal en xanthane.

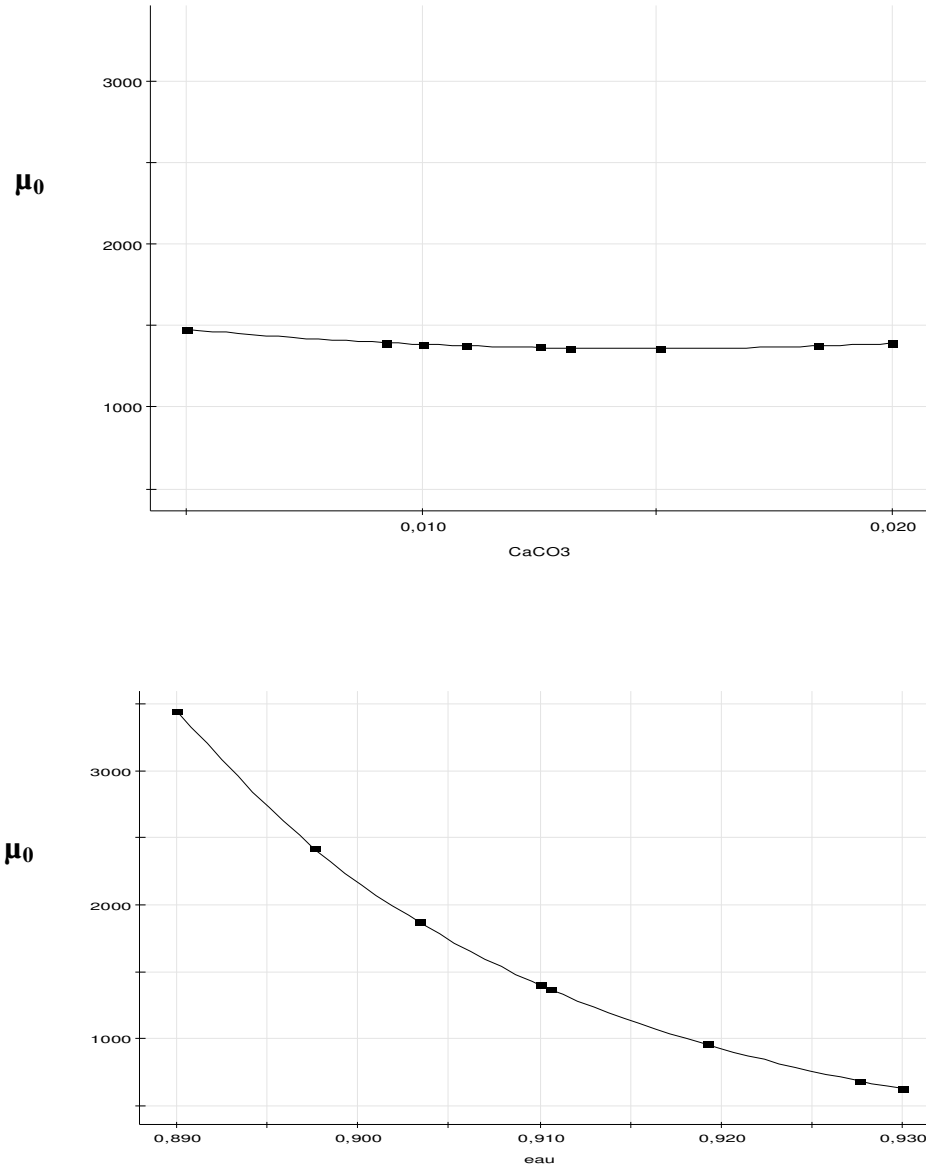


Figure III.11. Effet du carbonate de calcium et de l'eau sur la réponse μ_0

Contrairement à l'alginate et xanthane, l'eau influence inversement sur la viscosité. Il fait diminuer la viscosité. Tandis que le carbonate de calcium maintient la viscosité constante.

De même pour l'effet des facteurs sur la viscosité à un cisaillement infini (courbes représentées en annexe 4).

B. Vitesse de cisaillement critique

La vitesse de cisaillement critique exprime le temps nécessaire pour la destruction de la matière. C -à -dire le temps pour le quel le comportement rhéofluidifiant de la suspension débute.

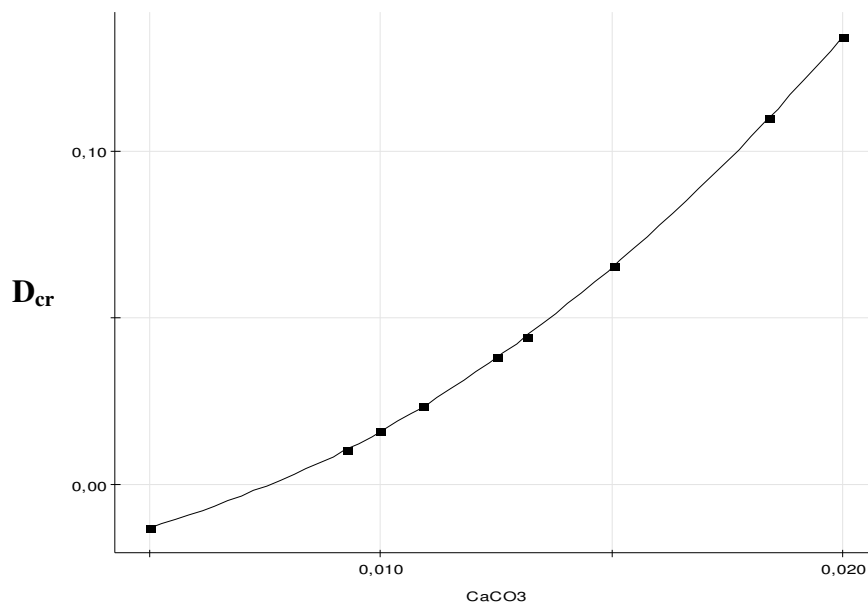
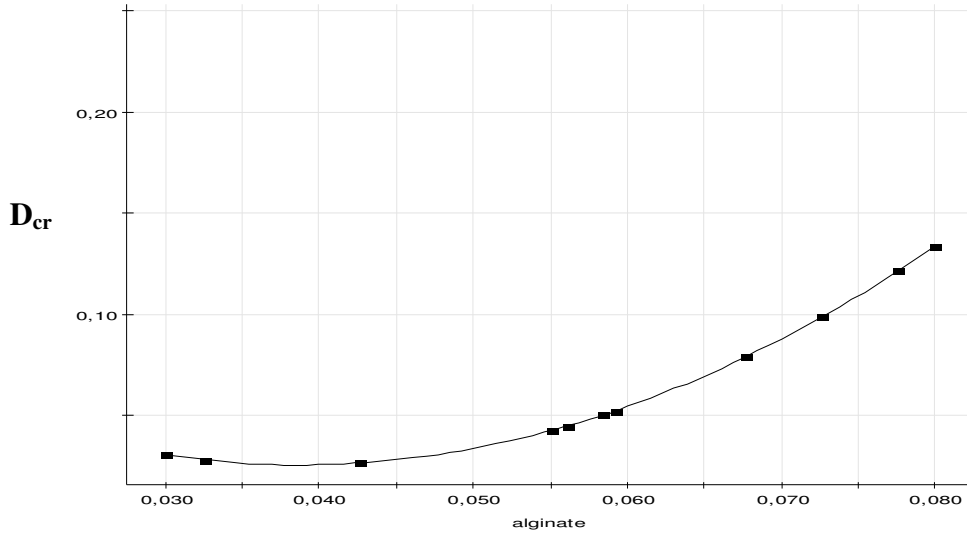


Figure III.12. Effet de l'alginate et du carbonate de calcium sur la réponse $D_{critique}$

D'après les graphes, on note que l'alginate et le carbonate de calcium ont un effet positif sur $D_{critique}$.

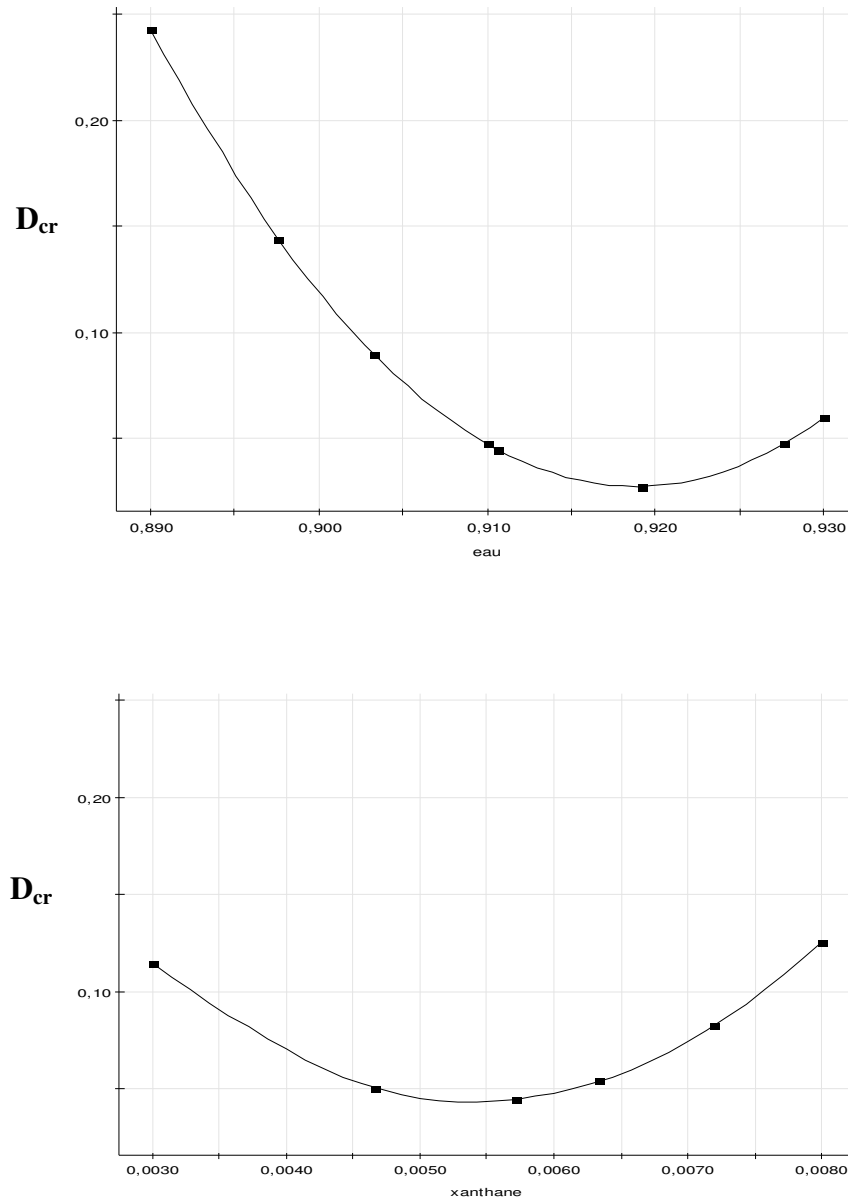


Figure III.13. Effet de l'eau et du xanthane sur la réponse $D_{critique}$

Contrairement à l'alginate et au carbonate de calcium, l'eau permet de faire baissé $D_{critique}$. Pour l'effet du xanthane on note qu'à un niveau minimum en concentration, ce dernier fait diminuer $D_{critique}$, en revanche, pour un niveau max, le xanthane fait augmenter la vitesse de cisaillement critique.

C. Constante de Weibbul

Il est à noter que la constante de Weibull « a » permet de traduire le temps de dissolution. Elle est utilisée dans cette étude pour expliquer l'effet de chaque facteur sur la vitesse de dissolution du PA.

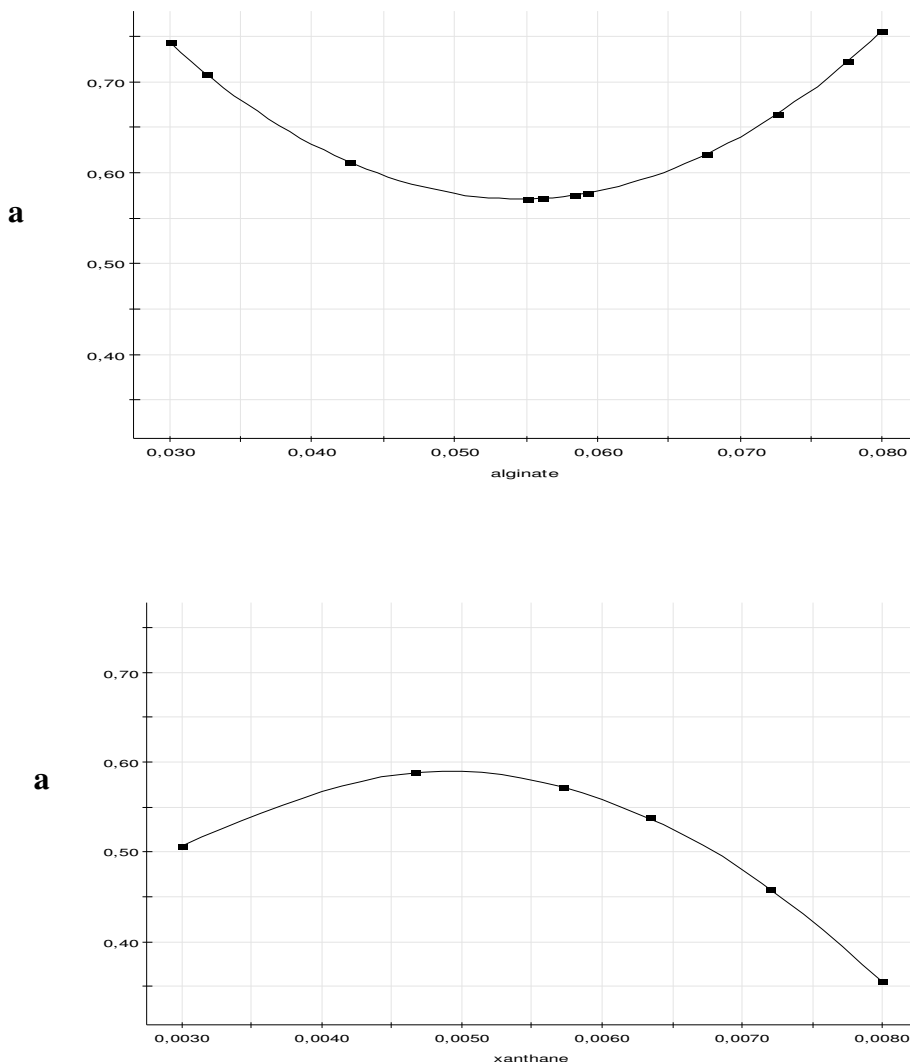


Figure III.14. Effet de l'alginate et du xanthane sur la réponse a

La figure (III.14) montre qu'aux faibles concentrations en alginate de sodium, ce dernier fait diminuer la constante « a », donc il a un effet négatif sur le retard. En revanche, pour un niveau max en alginate, « a » sera augmentée, ainsi la vitesse de dissolution sera diminuée. Cela permet de prolonger la libération du PA

Pour ce qui concerne l'effet du xanthane, on remarque qu'à un faible niveau de concentration, le xanthane provoque un effet positif sur le temps de dissolution du PA,

contrairement à un niveau max ou une diminution de la constante « a » est observée. En conséquence, cette situation conduit à une perte sur la qualité de libération prolongée.

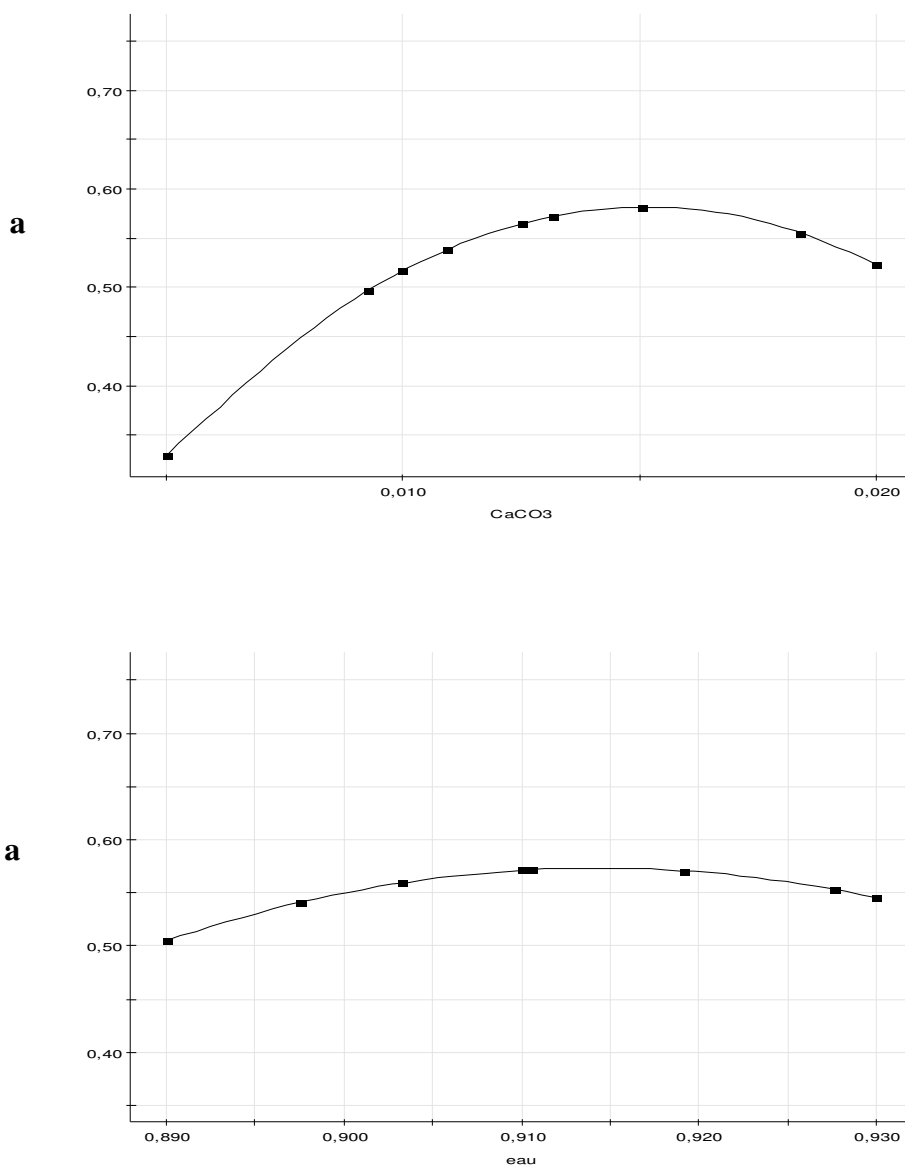


Figure III.15. Effet du carbonate de calcium et de l'eau sur la réponse a

Pour l'effet du carbonate de calcium sur la constante « a » on remarque qu'aux faibles concentrations, on note une augmentation de cette dernière et donc une diminution de la vitesse de dissolution du PA. En revanche, à des concentrations élevées en CaCO₃, un effet négatif sur la constante « a » est observé qui influe négativement sur la libération prolongée du PA. En ce qui concerne l'eau, on peut dire que le temps de dissolution n'est pas vraiment influencé par cette dernière.

On a noté les mêmes observations pour l'effet des facteurs sur la réponse M_{∞} (courbes présentées en annexe 4).

L'effet négatif de l'alginate de sodium sur le temps de dissolution du PA, peut s'expliquer par la faible quantité en alginate de sodium qui gêne probablement le mécanisme gélification, ce qui conduit à la formation d'un gel moins consistant. En conséquence la libération du PA ne peut pas être prolongée.

En ce qui concerne l'effet du carbonate de calcium, on remarque, la mise en jeu de grande quantité de carbonate de calcium génère un effet négatif sur la libération prolongée. Au-delà d'une quantité de 1,5% en CaCO_3 , cet ingrédient n'a plus d'effet et une perte sur la qualité de la libération prolongée est enregistrée.

Dans le cas du xanthane, la concentration élevée a un effet néfaste sur la libération prolongée, ceci s'explique par l'augmentation de la viscosité de la suspension qui va empêcher par la suite la solubilisation du CaCO_3 et donc sur le mécanisme de complexation.

Après avoir interprété ces résultats, les intervalles auxquels les suspensions présenteraient un comportement rhéologique intéressant et un profil de dissolution biopharmaceutique satisfaisant sont les suivants :

Alginate de sodium : 7,37g/100ml

Xanthane : 0,64g/100ml

Carbonate de calcium : 1,55g/100ml

Au regard de ces valeurs, on peut déduire que la formule optimale n'appartient pas aux essais de la matrice d'expériences.

La formulation de la suspension optimale ainsi que sa caractérisation rhéologique et biopharmaceutique reste en perspective.

Conclusion

Ce mémoire de fin d'études a eu pour objectif de mettre au point une suspension médicamenteuse à base de ranitidine dont la libération du PA est prolongée. Le principe de cette libération se base sur le mécanisme de la gélification in-situ, dont les macromolécules de l'alginate de sodium sont complexées par les cations divalents de calcium, qui sont libérés dans le milieu acide de l'estomac.

Cette étude de formulation avait été menée sur deux problématiques :

- 1- Obtenir une suspension médicamenteuse présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes,
- 2- Susceptibilité de cette suspension à une libération prolongée du PA.

Pour la réalisation de différents essais, on a eu recours au plan d'expériences. La matrice d'expériences générée contenant 21 essais.

Une étude de modélisation rhéologique et biopharmaceutique a été menée sur les suspensions formulées dans le but de cerner l'intervalle de variation donnant des résultats intéressants de point de vue rhéologique et biopharmaceutique.

L'étude de modélisation rhéologique des suspensions par le modèle structural de Cross a permis de dégager les paramètres caractéristiques qui seront utiles pour cerner le domaine auquel les suspensions présentent un comportement rhéologique satisfaisant.

Par ailleurs, les cinétiques de dissolution des différentes suspensions ont été suivies d'une modélisation mathématique faisant apparaître le modèle de Weibbul.

L'étude des cinétiques de dissolution n'a pas donné des résultats probants, les profils pharmacocinétiques obtenus pour la plupart des formulations n'étaient pas adéquats à une libération prolongée. Hormis la formulation N°4, elle aurait pu donner des résultats intéressants si la cinétique avait été suivie au-delà de 8h.

Les paramètres du modèle rhéologique ainsi que le modèle mathématique utilisé pour modéliser les profils de dissolution ont été utilisés comme réponses dans le plan d'expériences adopté, dans le cadre d'optimisation en surface de réponses.

Au terme de modélisation de ces réponses en fonction des facteurs, à savoir, l'alginate de sodium, xanthane, carbonate de calcium et l'eau, nous avons pu dégager l'effet de chaque facteur sur les caractéristiques rhéologiques et biopharmaceutiques des

suspensions et nous avons ressorti par la suite la formule optimale. Cette formule correspond à : 7,37g d'alginate, 0,64g du xanthane, 1,55g du carbonate de calcium et 89ml de l'eau.

Références bibliographiques

Rèfèrences bibliographiques

- [1] E.M Saad El-Zayat « Development of in situ gelling formulations for per-oral sustained delivery of Dextromethorphan », thèse de master, College of pharmacy king saud university, B.Pharm.Sci. 2005.
- [2] R. A. Kendall and A.W. Basit., «The Role of Polymers in solid oral Dosage forms ». 13(1), 39-41. 2000.
- [3] M. El Homsy “ Etude de mécanismes de régulation de la sécrétion et de l’expression des mucines gastro-intestinales par la leptine”, thèse de doctorat, université Claude Bernard, Lyon. 2007.
- [4] P.R.Wheater, B.Youngetal, « Histologie fonctionnelle », John W. Health, 3(1) p 255, 2001.
- [5] M. R. Kumar et al. « A Comprehensive Review on Gastro Retentive drug delivery Systeme ». 3(2), 149-164, 2013.
- [6] J.P. Roy. « Les troubles digestif », 26(2), 129-134. 9/6/2015.
- [7] P. Jacques Fournet « Le reflux gastro-œsophagien », (280), 18 N°2 , Avril 2003.
- [8] J. Salducci, A. Desjeux, A. Chamlian « Ulcère gastrique et duodènal », (290). 4(2), 56-63, Dècembre 2005.
- [9] Suzuki. H, et al « Japanese herbal medicine in fonctionnal gastrointestinal disoorders» 21(7) :688-96; 07/2009.
- [10] C. Imbert « Médicaments génériques : attitudes et comportements de patients en médecine générale », thèse pour le docteur en médecine, université Paris XI, Faculté de médecine Paris-Sud, 2009.
- [11] A. Kouassi et C. Alain Junior « Etude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base d’amidon d’ignane et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimées de « paracétamol spécialité » et son « générique ». Thèse de doctorat, université de BAMAKO, Mali, 2009.

- [12] I. Ould Amar et I. Dendan « contribution à la formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée à base de paracétamol ». Thèse de master. Université Saad dahleb, Blida. 2010.
- [13] M. Palangio et al « Extended-release hydromorphe formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain» J. Pain Symptom Manage., 23(5), 355. 2002.
- [14] T. Caruba et E. Jaccoulet « pharmacologie et thérapeutique», 2^{ème} édition, UE 2.11, Elsevier-Masson. 2013.
- [15] O. Allo et all : « Pharmacie galénique BP » ISSN 1254-8065, 2005.
- [16] Denis Wouessi Djewe « Formes galéniques et voies d'administration », 4^{ème} édition, p55, 2011.
- [17] J-P. Guillemin « Rhéologie de suspensions concentrées de matériaux énergétiques recyclables – Modélisation du temps de coulée », thèse de doctorat, 2008.
- [18] L. Schramm « emulsions, Foams and Suspensions; Fundamentals and application», ISBN:978-3-527- 30743-2-643p, 2005.
- [19] M. Chabni « Etude de la stabilité physique des systèmes dispersés », thèse de doctorat, 2012.
- [20] R. Naveen Kumae. « Pharmaceutical technologi y », Srinivasa Rao College of Pharmacy. Vol 3(10), 985-995, 2011.
- [21] A. Bouhaouche « Formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée », thèse de magister, USTHB, Algérie, 2011.
- [22] E. Kissa « Dispersion Characterisation, Testing and Measurment », Surfactant Sciences Series vol 84, 1ere edition, p708. 1999.
- [23] M.H. Noel « Ciment à comportement rhéologique ajustable », thèse de doctorat, université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 2009.
- [24] B. Cabane « Formulation des dispersions » Techniques de l'Ingénieur, traité Génie de procédés, J2. 185. 2003.
- [25] P.N. Remya et al « Oral Sustained delivery of Ranitidine from in-situ gelling Sodium-Alginate formulation»; 3(3): 814-821. 2011.

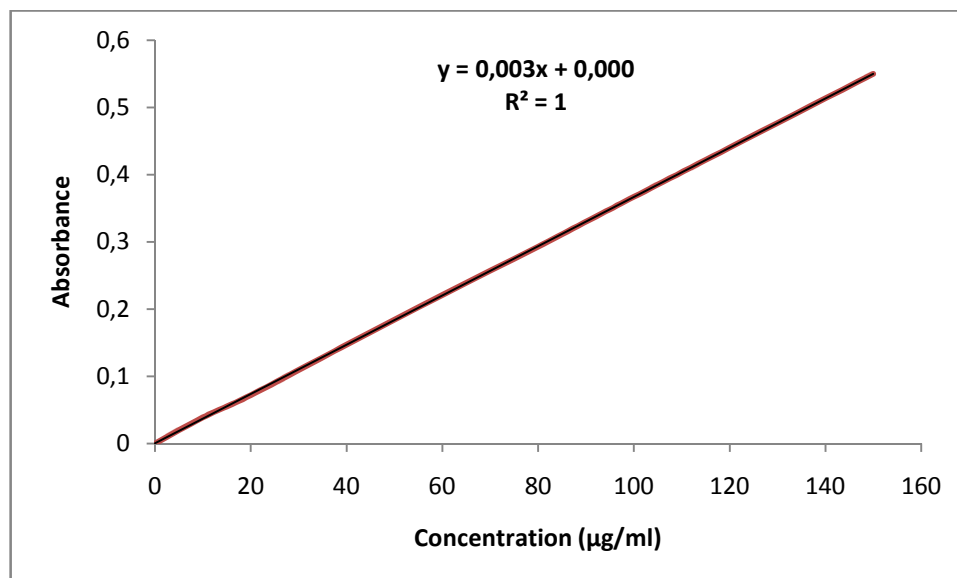
- [26] G. Jonnathan « Développement et à évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », Vol 364, Issue 1,19. Pp54-63, 2008.
- [27] J.R.V.H. Robinson V.H. Lee «Influence of drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release systems, Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications», Ed.O.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 3-61, 1987.
- [28] A.K. Dash ET G.C. Cud worth II G.C «Therapeutic applications of implantable drug delivery systems » . Journal of pharmacological and toxicological methods 40(1): 1-12, 1998.
- [29] M. Danckwerts et A. Fassihi « Implantable controlled release drug delivery systems » a review. Drug Development and Industrial Pharmacy 17: 1465-1502, 1991.
- [30] J. Pommay et H. Bouvrais., « Formulation, administration et libération des antidouleurs ». Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. 63-73, 2006.
- [31] S. Ven Katraman , N. Davar et al « An Overview of Controlled Release Systems, Drug and the Pharmaceutical Sciences» : Hand book of pharmaceutical controlled release technology, Ed, D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463, 2000.
- [32] R. M. Ottenbrite « Controlled release technology » in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Common Wealth University.pp. 164-186, 2005.
- [33] W.A. Ritschel « Drug Dev. Ind. pharm » 15, 1073, 1989.
- [34] P.R. Mayer« Drug Delivery » ,p589, 1997.
- [35] M. Iskandar « Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d’Amylose Réticulé : Caractérisation et Application à la libération Contrôlée de Médicament », thèse de doctorat, 1998.
- [36] Amsden and M.F.A Goosen B.G. « AICHE J. 41, 1972», 1995.
- [37] Xu Haoping et al « A novel in situ gel formulation of Ranitidine for oral sustained delivery », 22(2), 161-165, 2014.
- [38] J. Goupy « Les plans d’expériences », Revue MODULAD , 2006.
- [39] E. Vincent « Les alginates et leurs applications en pharmacie et ingenierie », thèse de doctorat, 2010.

- [40] F.Garcia – Ochoa et al « Xanthane gum: production, recovery and properties » 549-579, 2000.
- [41] J-L. Simon « Gomme xanthane; agent viscosant et stabilisant » F4300, 10/12/2001.
- [42] Y. Qiu , G. Zhang « Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, drugs and the pharmaceutical sciences»: Hand book of pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-505, 2000.
- [43] H.P. Koch, Sci . Pharm. 59, 58, 1991.
- [44] S. Sarfaraz et al « Method development, validation and dissolution studies of Ranitidine in its pharmaceutical dosage under different c0nditions by spectrophotometry», 6(3):1228-1232, 2014.
- [45] A. Kumar , K. Joshi et el « Design and development of gastro retentive floating tablets of Ranitidine » Volume 2 Issue 5, sep-oct, 2011.
- [46] T. Djoudi “ Etude de l’écoulement du polymère fondu dans les moules, Résolution par la méthode des volumes finis », thèse de magister, université Mohamed Khider, Biskra, 2005.
- [47] A. Gratten « Spectroscopie ultraviolet-visible et infrarouge de molécules clés atmosphériques » Novembre 2008.
- [48] C. Roue Raymond and all « Handbook of pharmaceutical excipients » sixth edition, 2009.

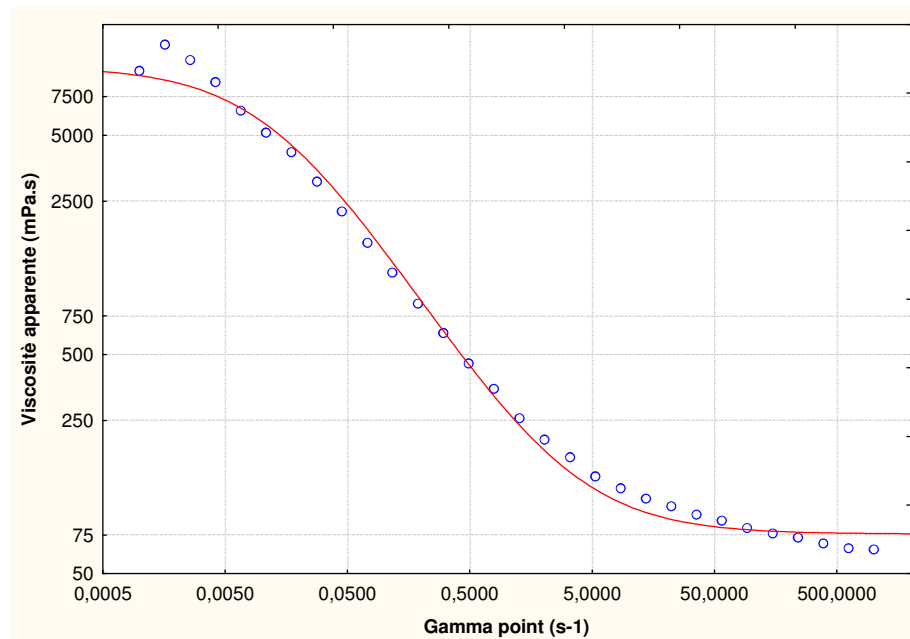
Annexe

COURBE D'ETALONNAGE

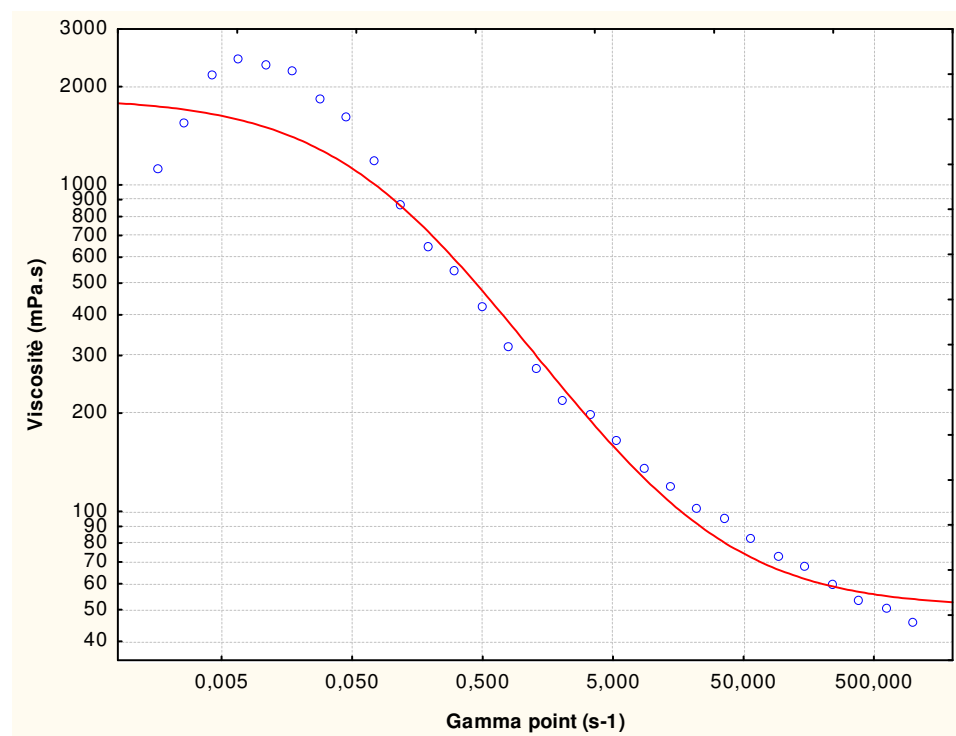
À partir d'une solution mère du ranitidine (150µg/ml), les dilutions suivantes ont été effectuées : (10 – 20 – 40 – 60 – 80 – 100 – 150) µg/ml. Les absorbances de chaque solution ont été mesurées à une longueur d'onde de 314 nm. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure suivante.



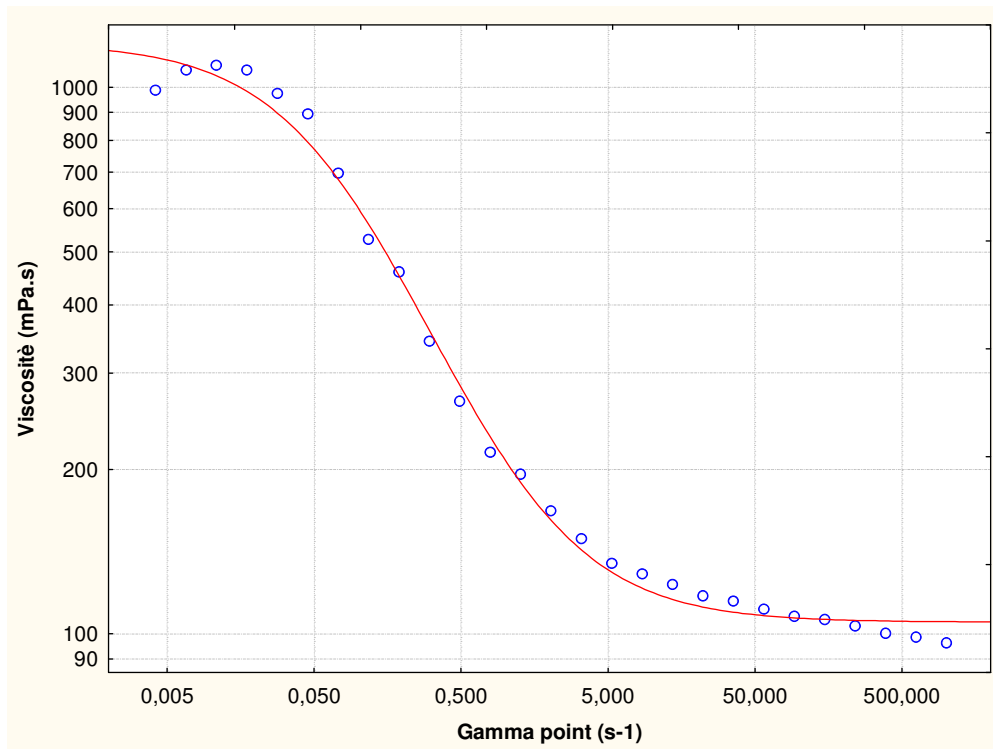
Courbe d'étalonnage



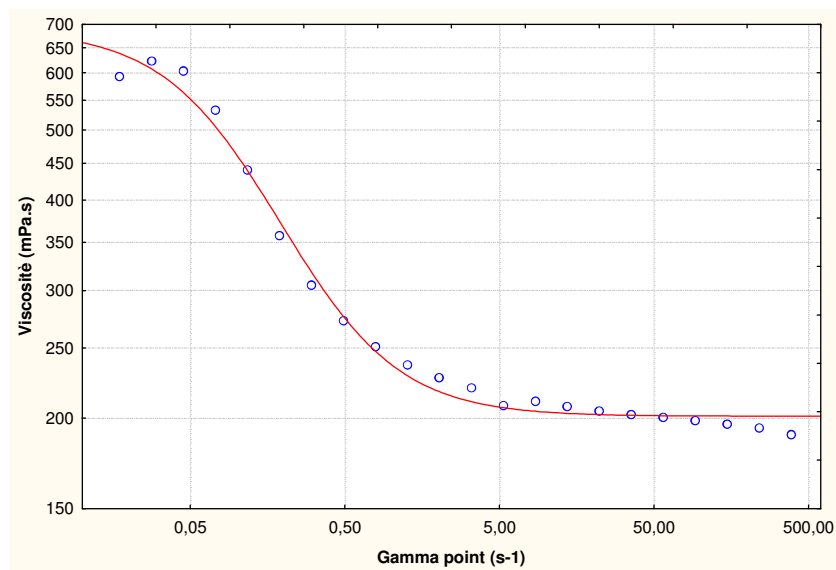
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 1



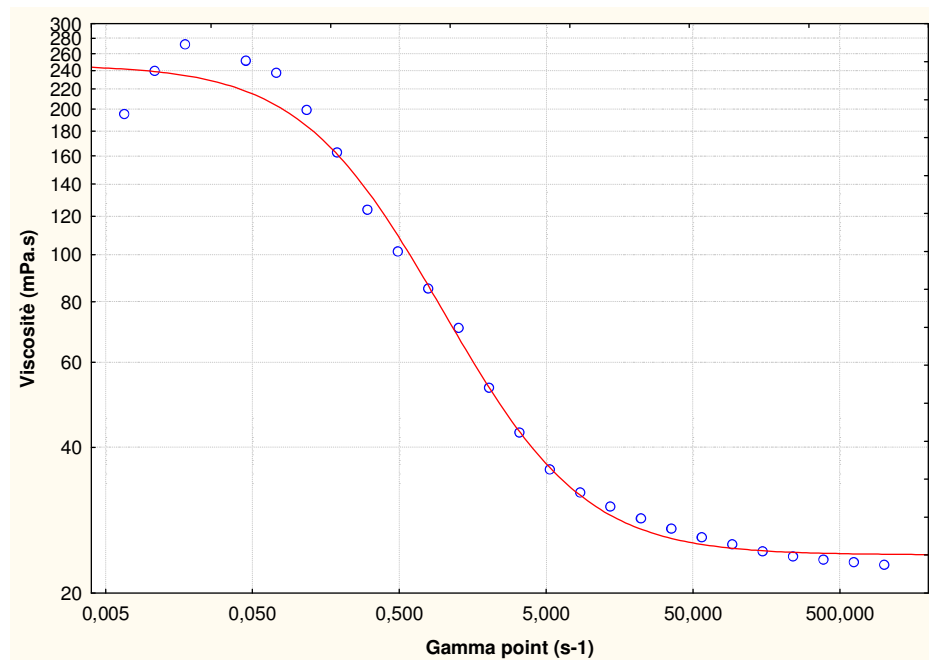
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 2



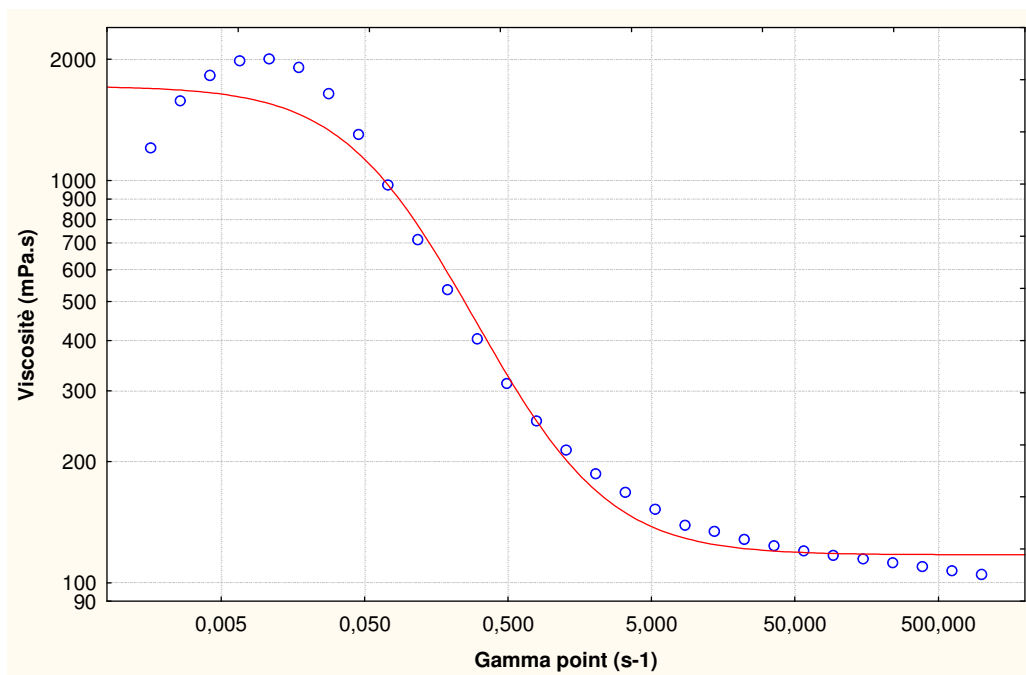
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 3



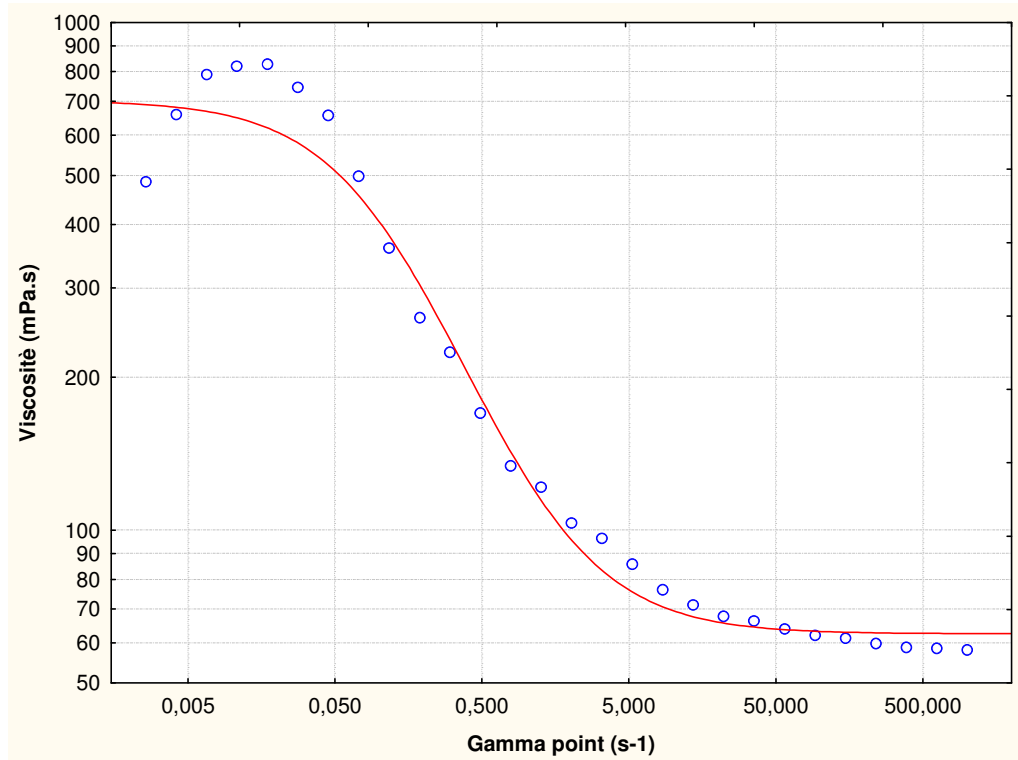
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 4



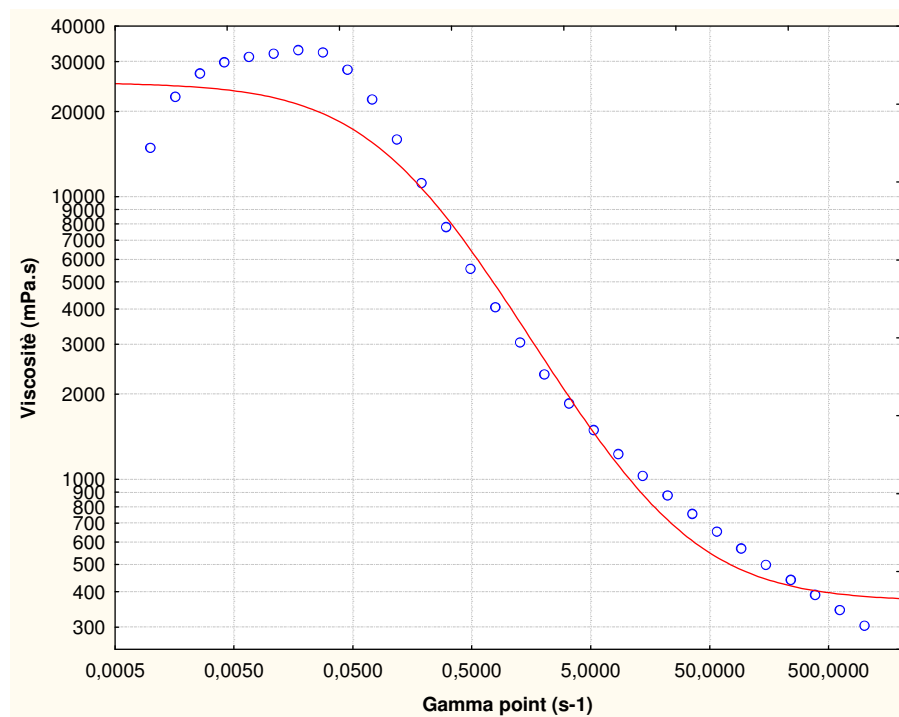
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 5



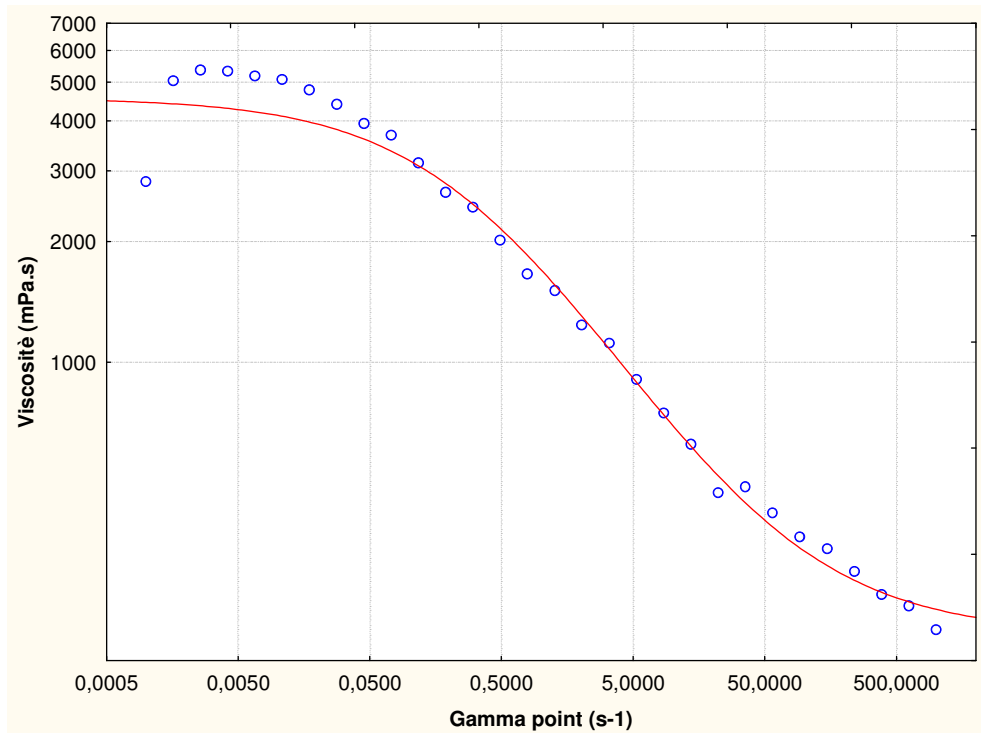
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 6



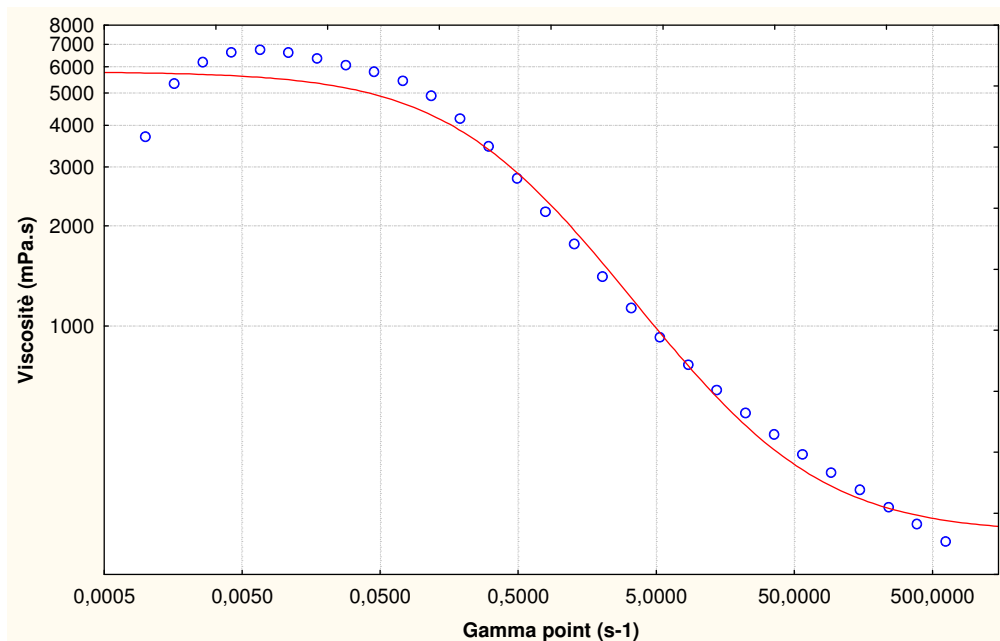
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 7



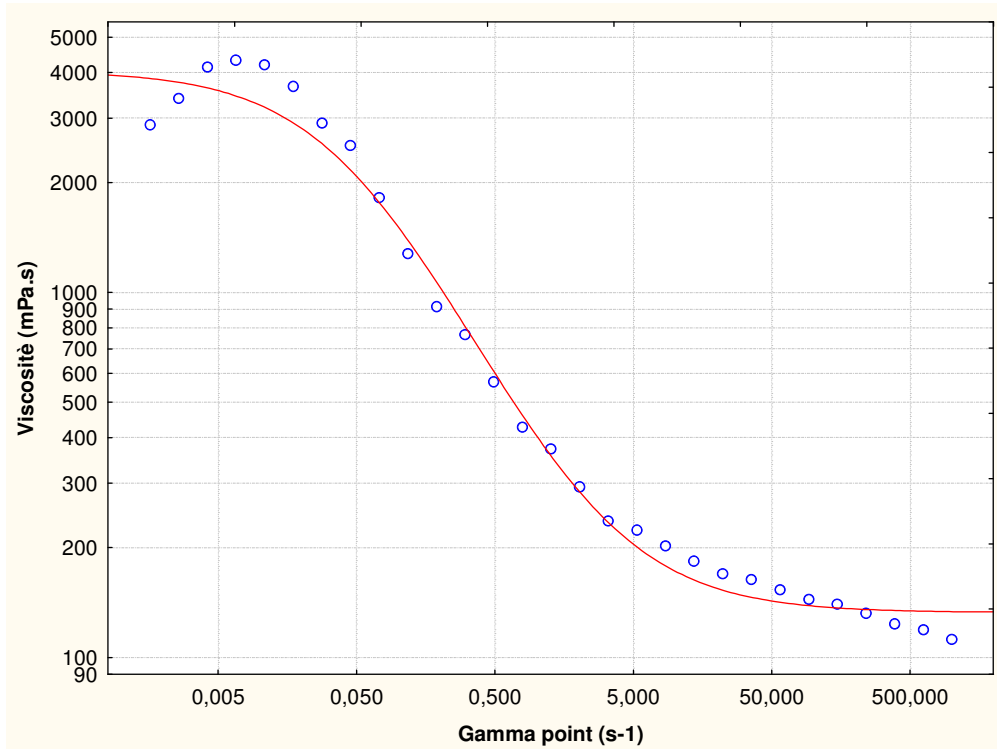
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 8



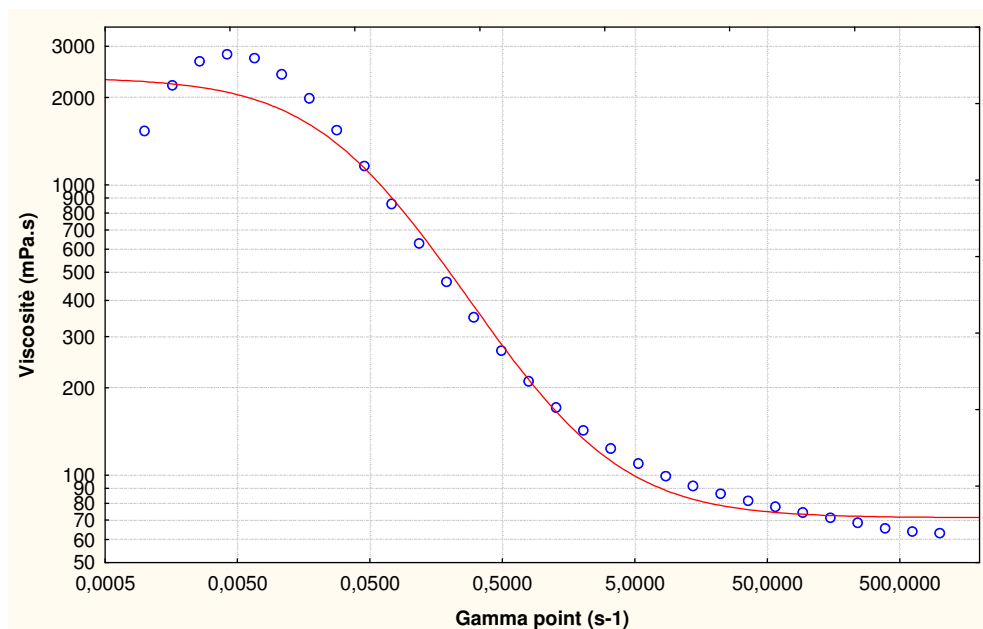
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 9



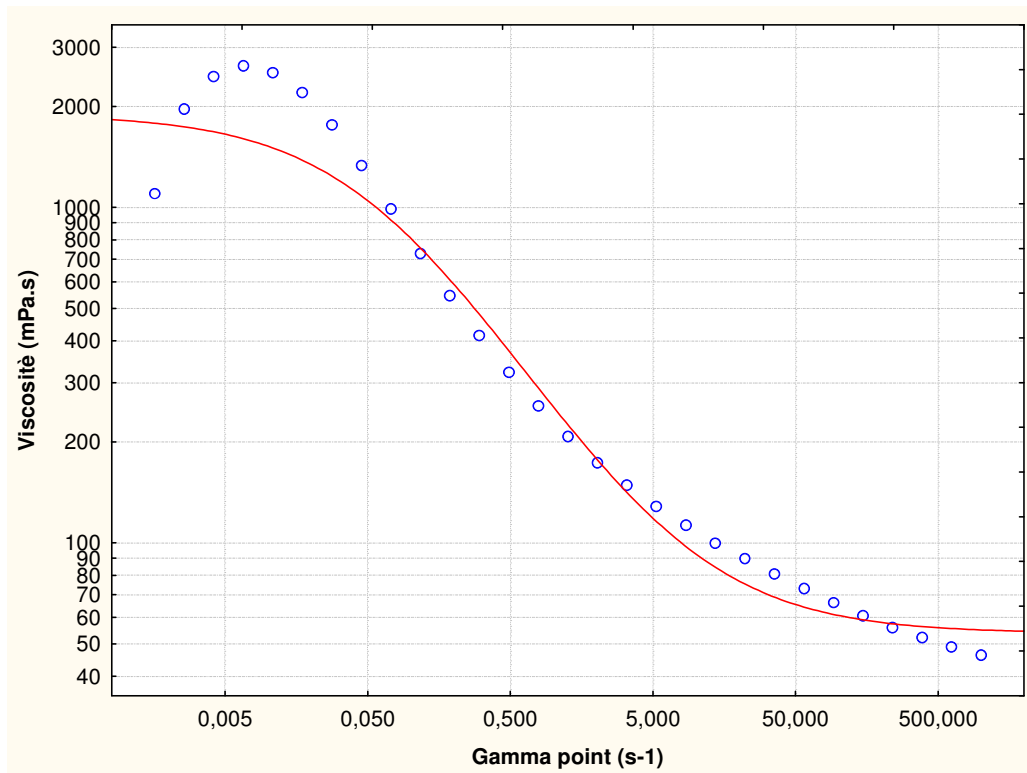
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 10



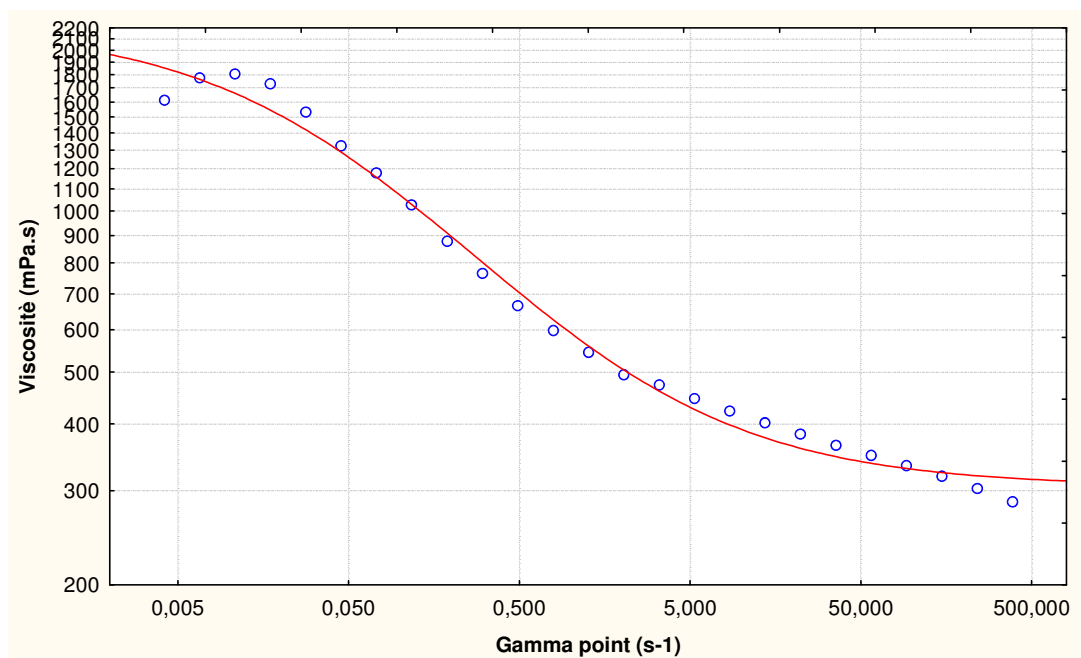
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 11



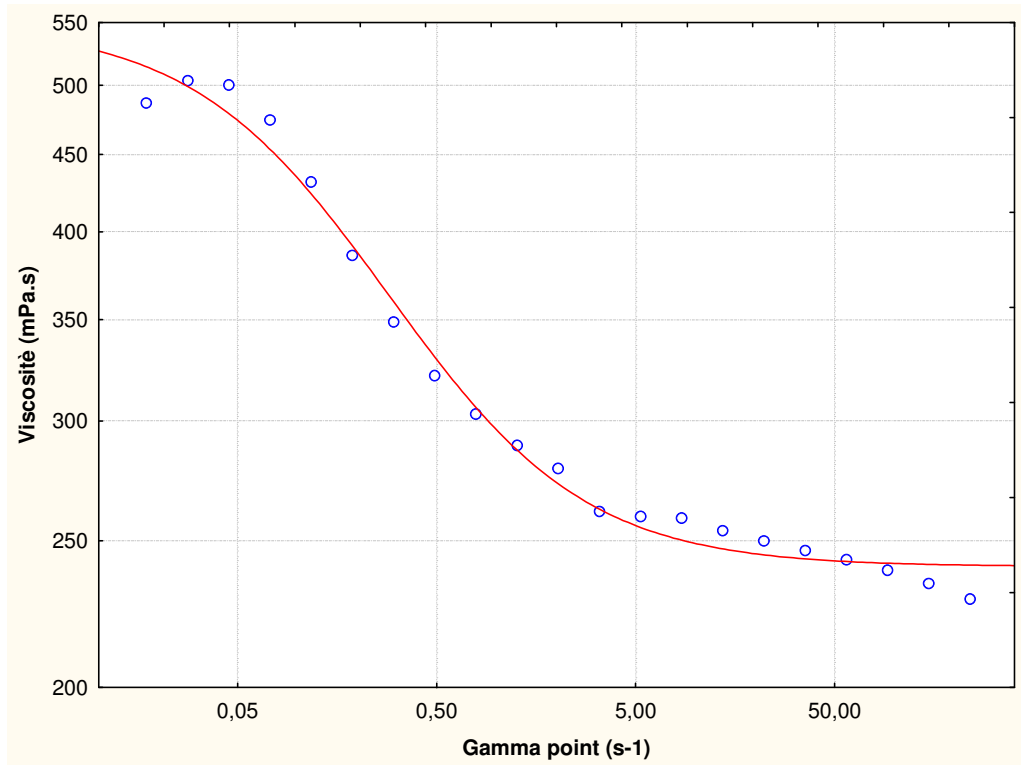
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 12



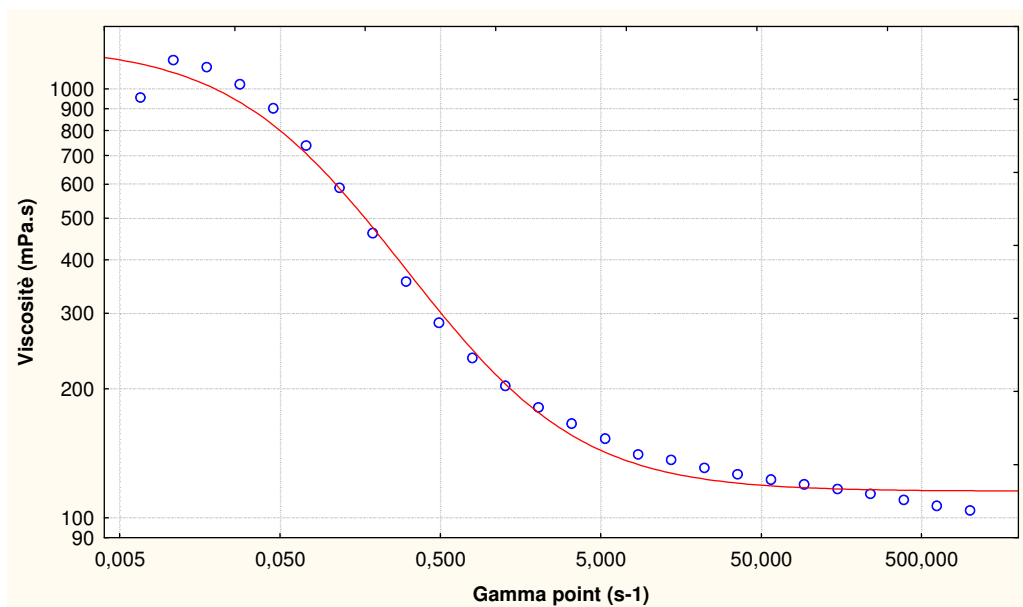
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 13



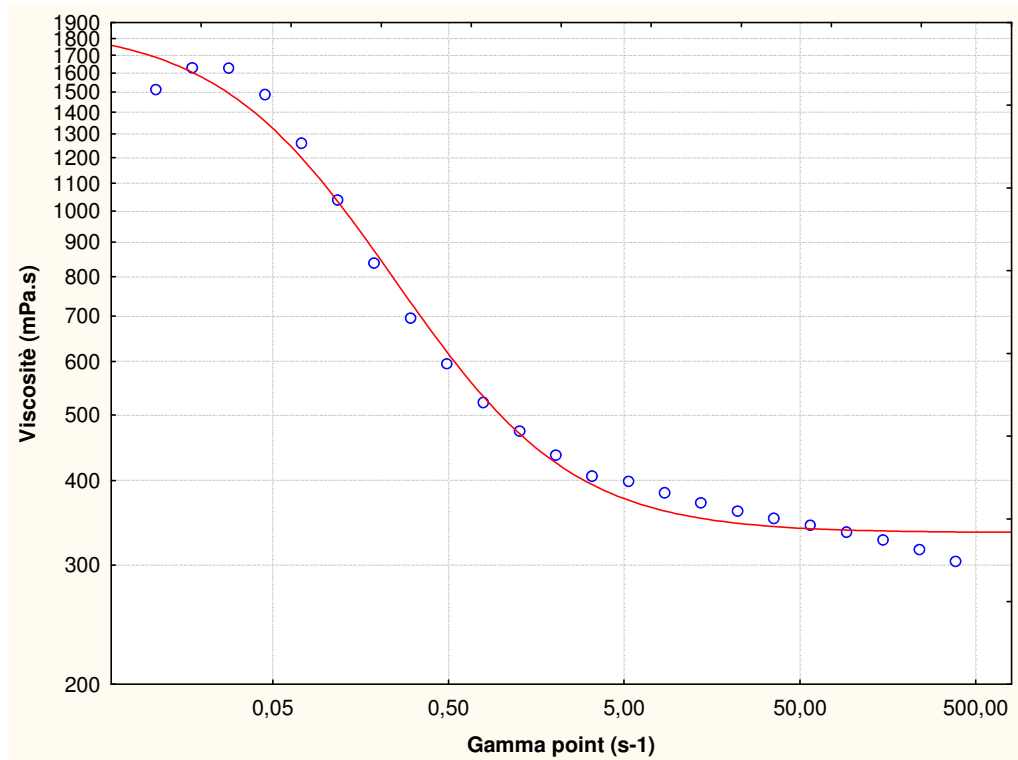
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 14



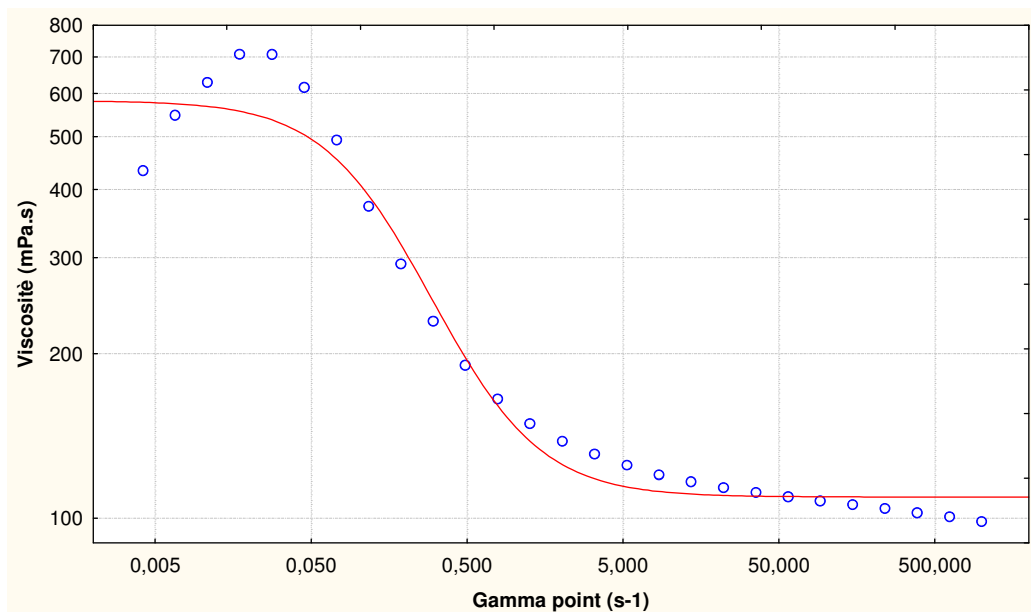
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 15



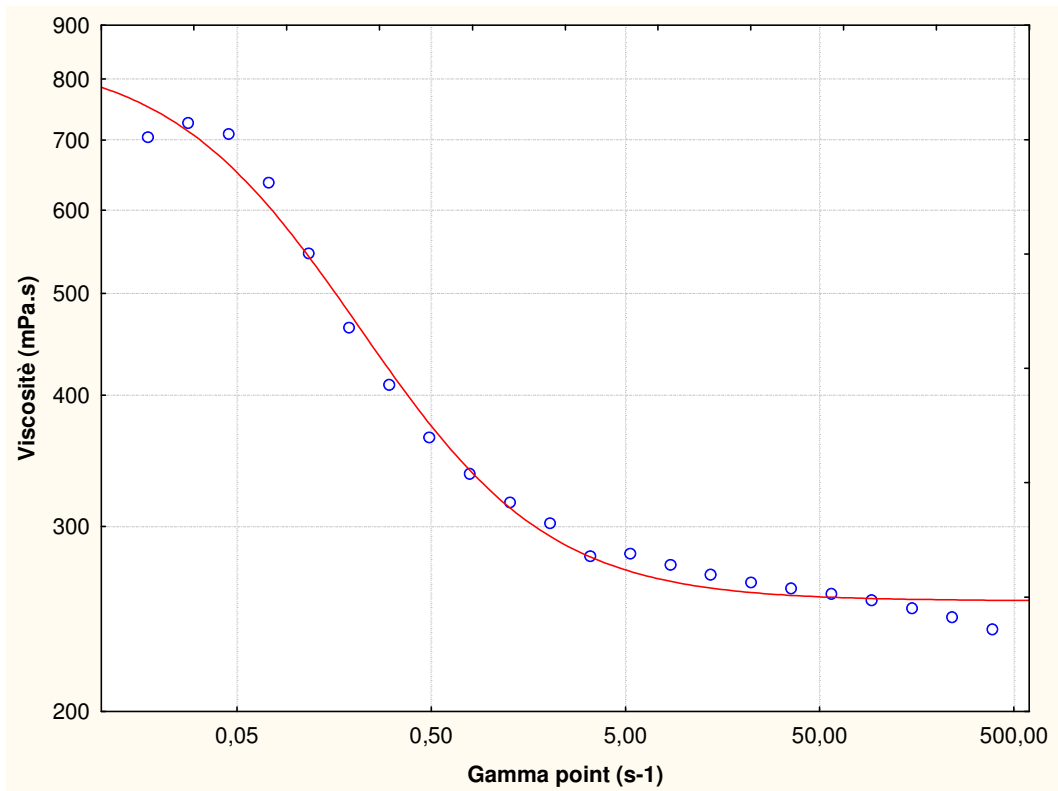
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 16



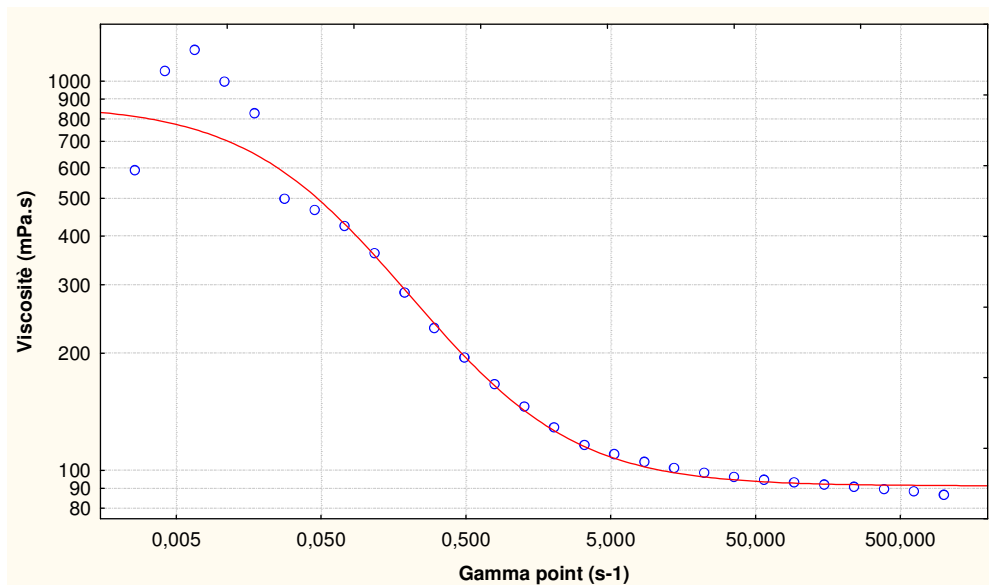
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 17



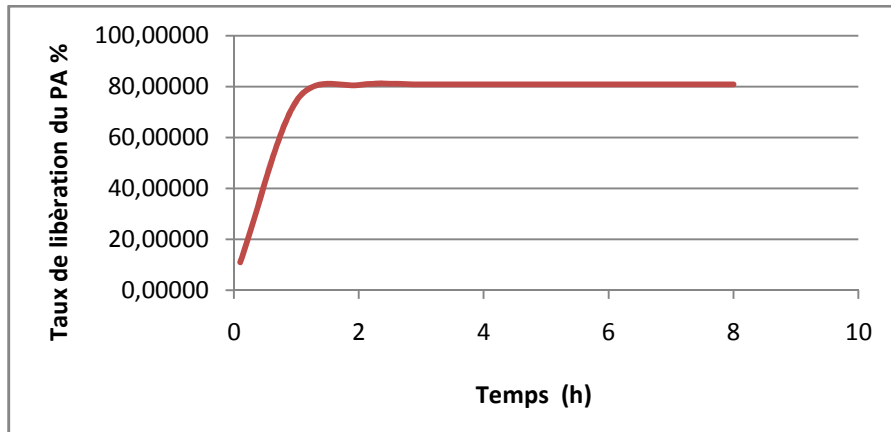
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 18



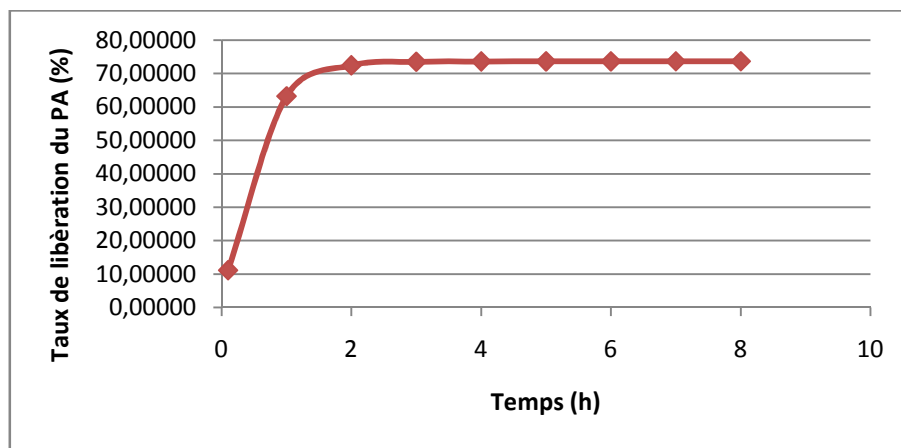
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 19



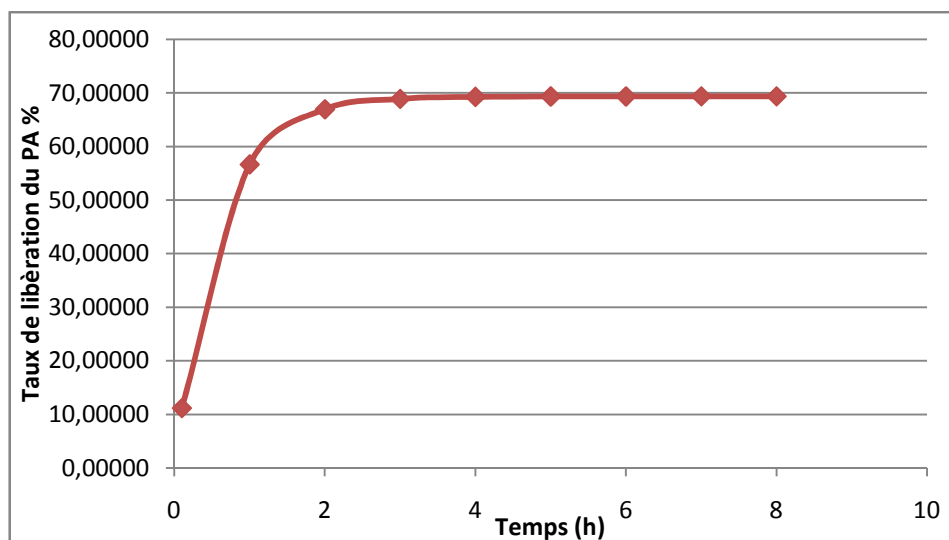
Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 21



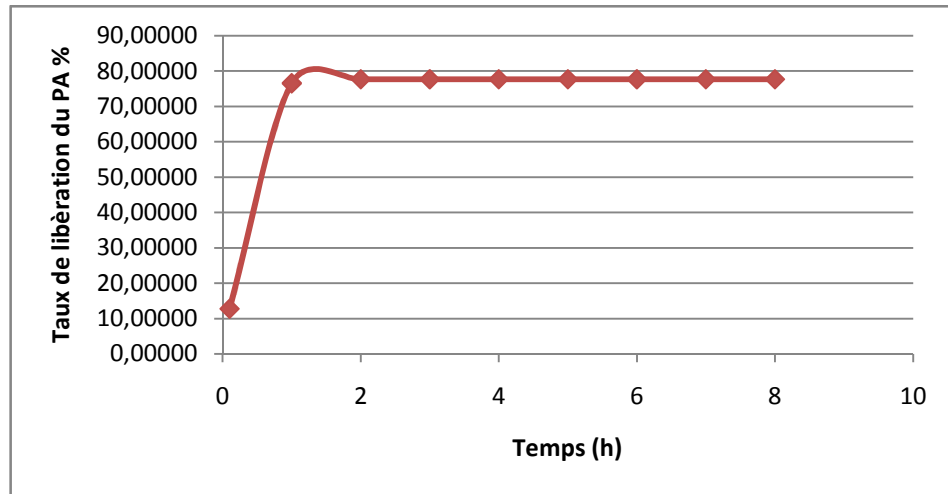
Profil de dissolution de l'essai 1



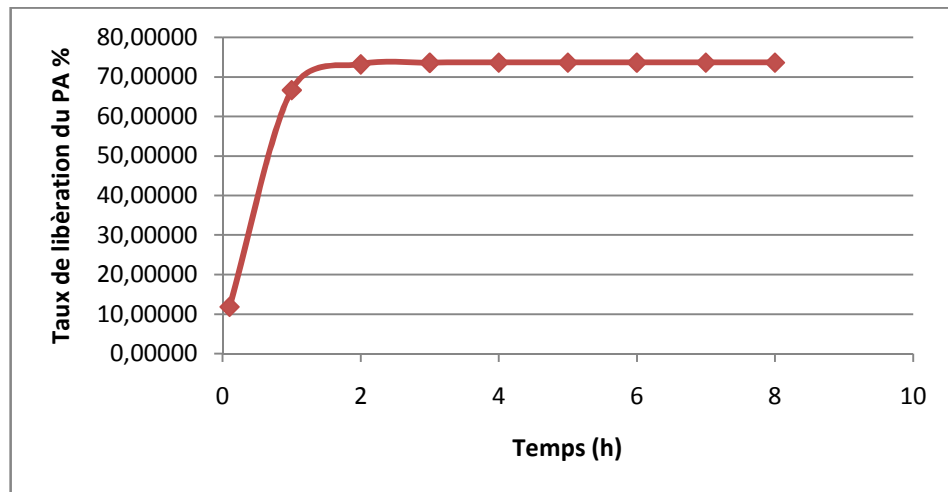
Profil de dissolution de l'essai 2



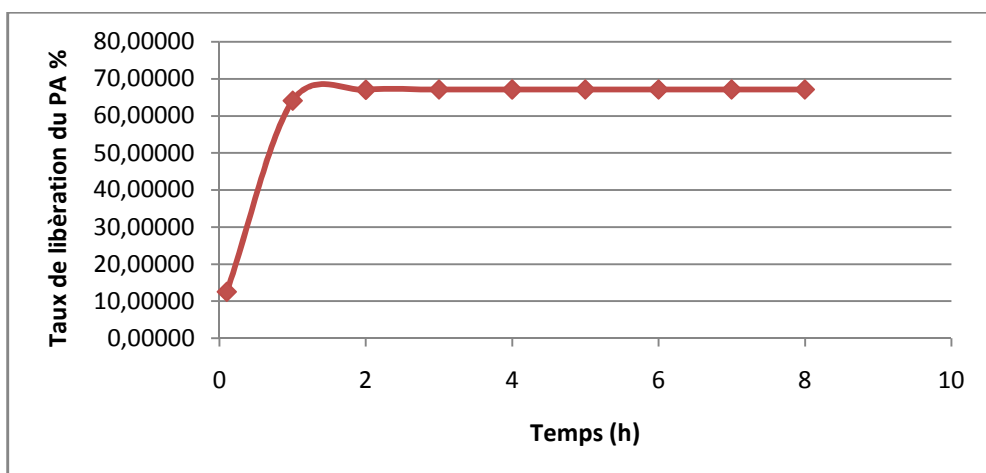
Profil de dissolution de l'essai 3



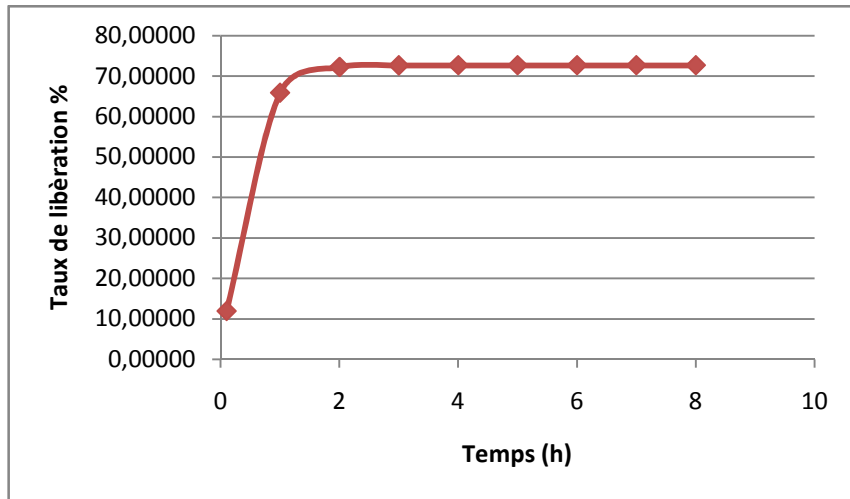
Profil de dissolution de l'essai 5



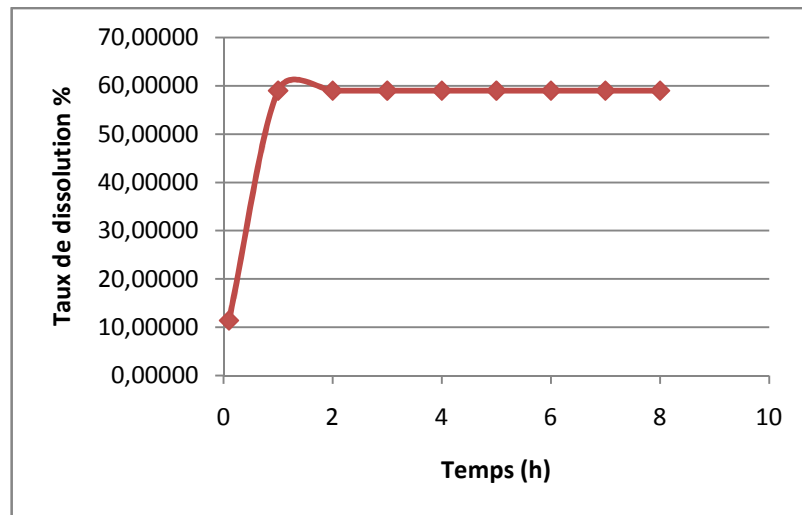
Profil de dissolution de l'essai 6



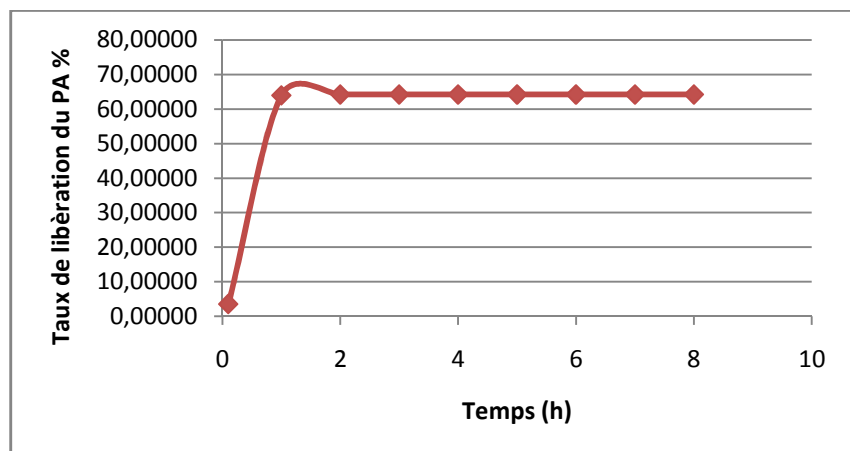
Profil de dissolution de l'essai 7



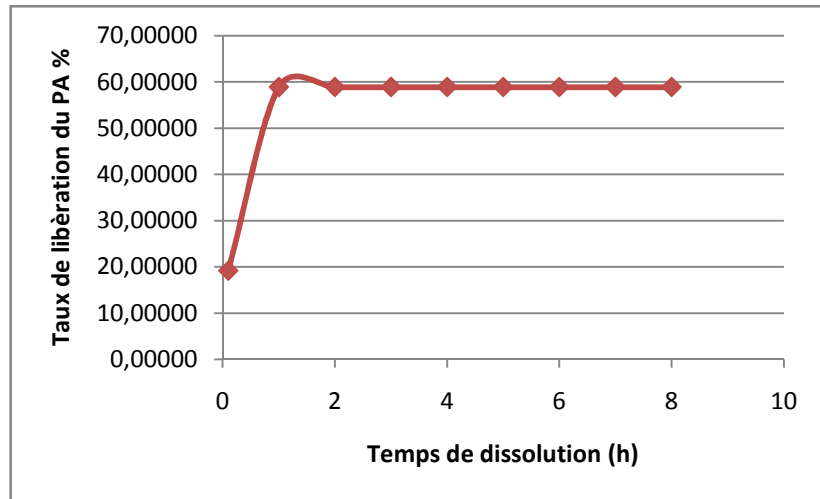
Profil de dissolution de l'essai 8



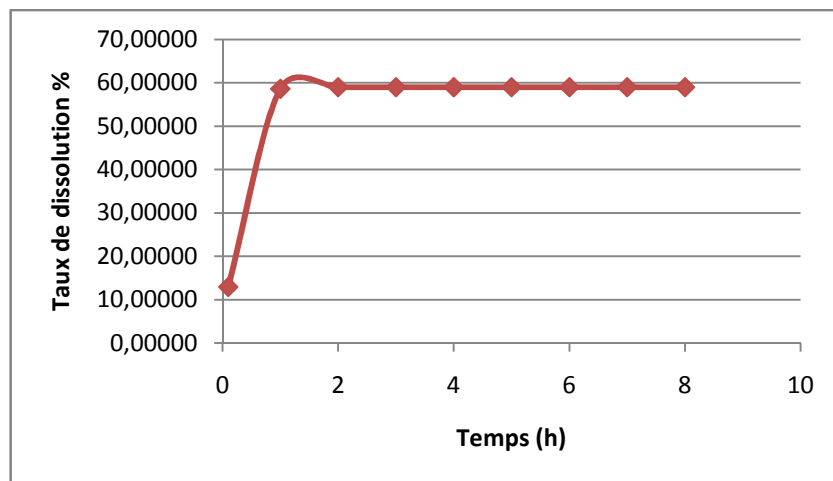
Profil de dissolution de l'essai 9



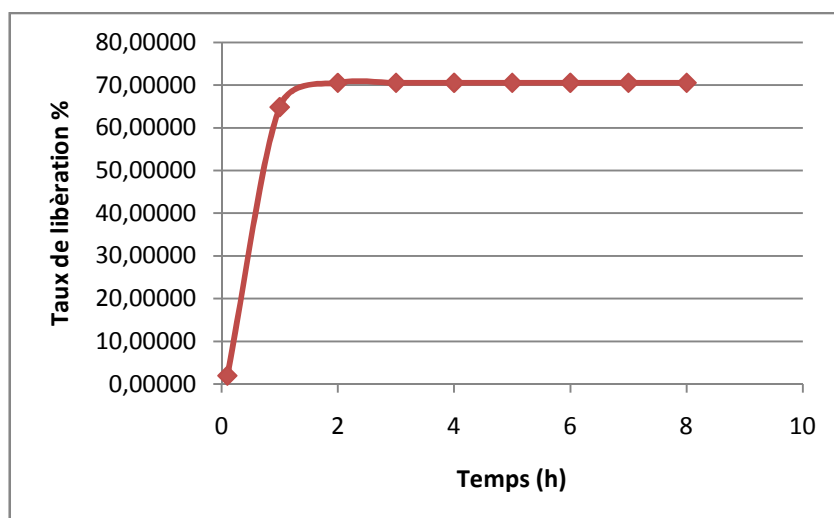
Profil de dissolution de l'essai 10



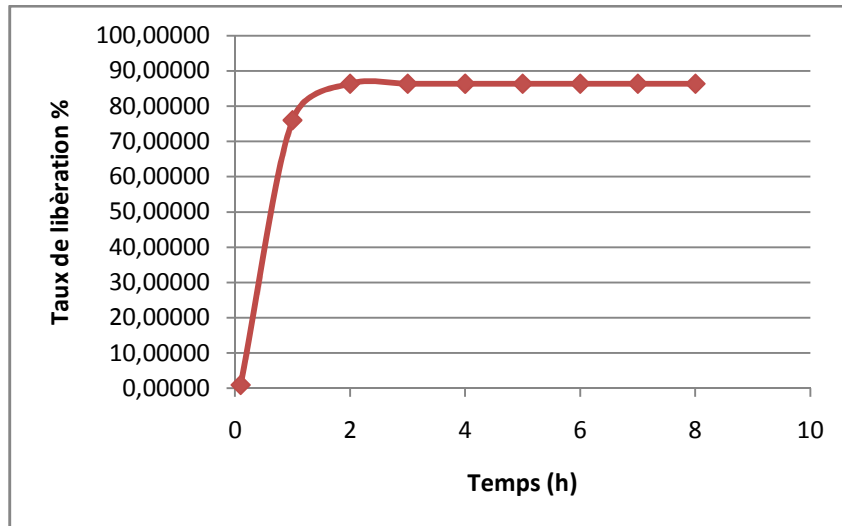
Profil de dissolution de l'essai 11



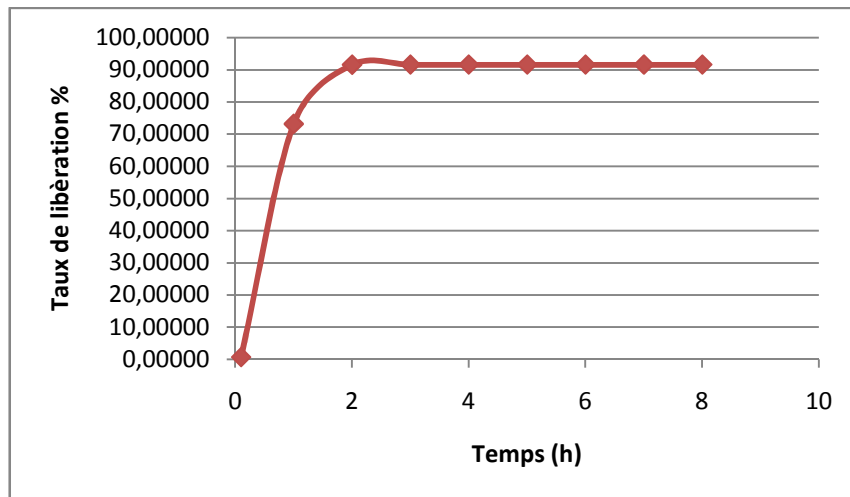
Profil de dissolution de l'essai 12



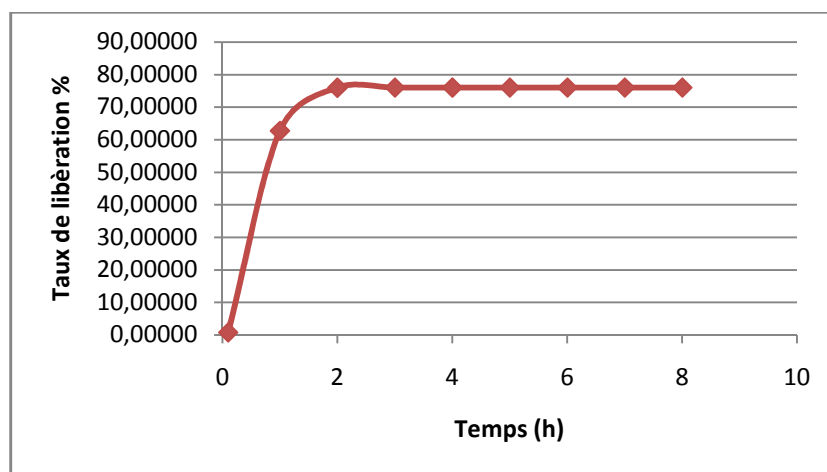
Profil de dissolution de l'essai 13



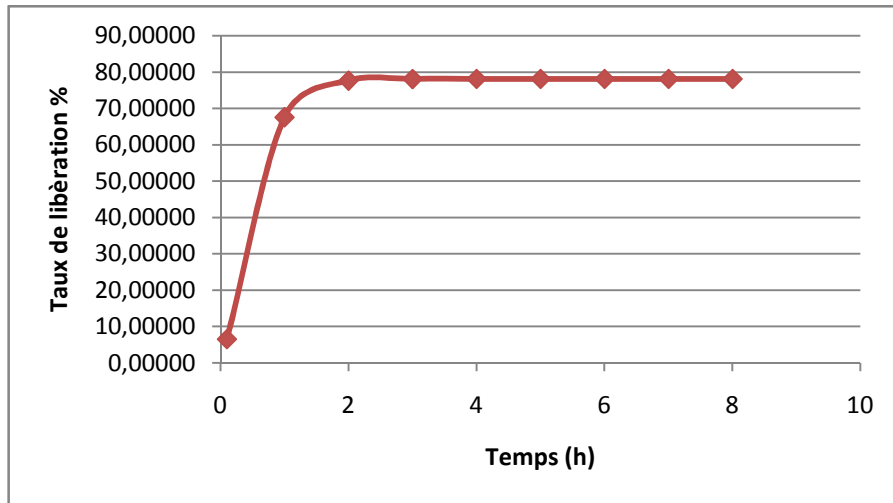
Profil de dissolution de l'essai 14



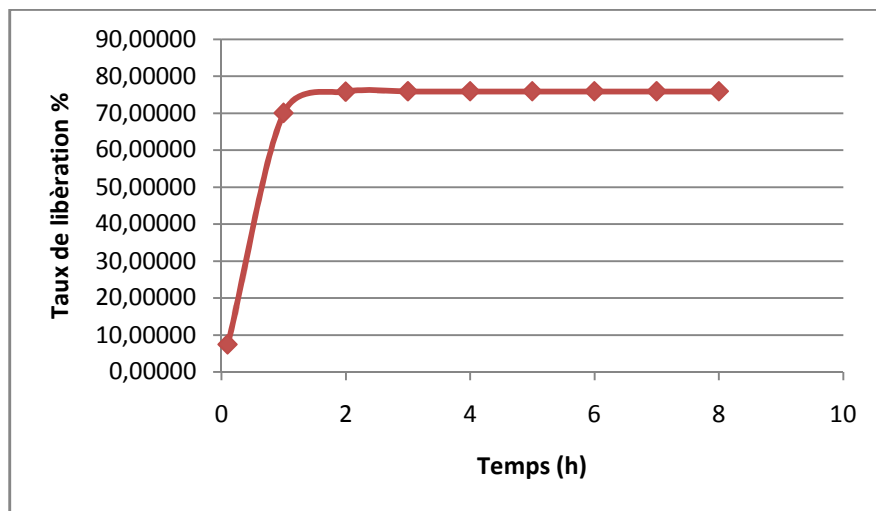
Profil de dissolution de l'essai 15



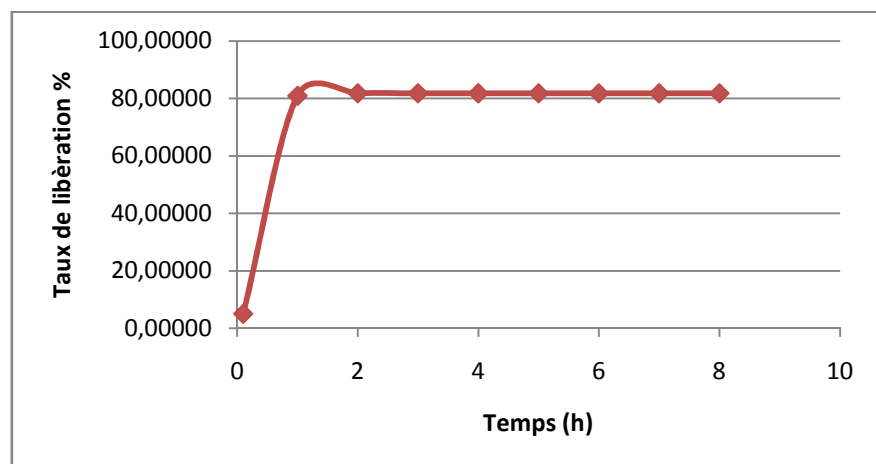
Profil de dissolution de l'essai 16



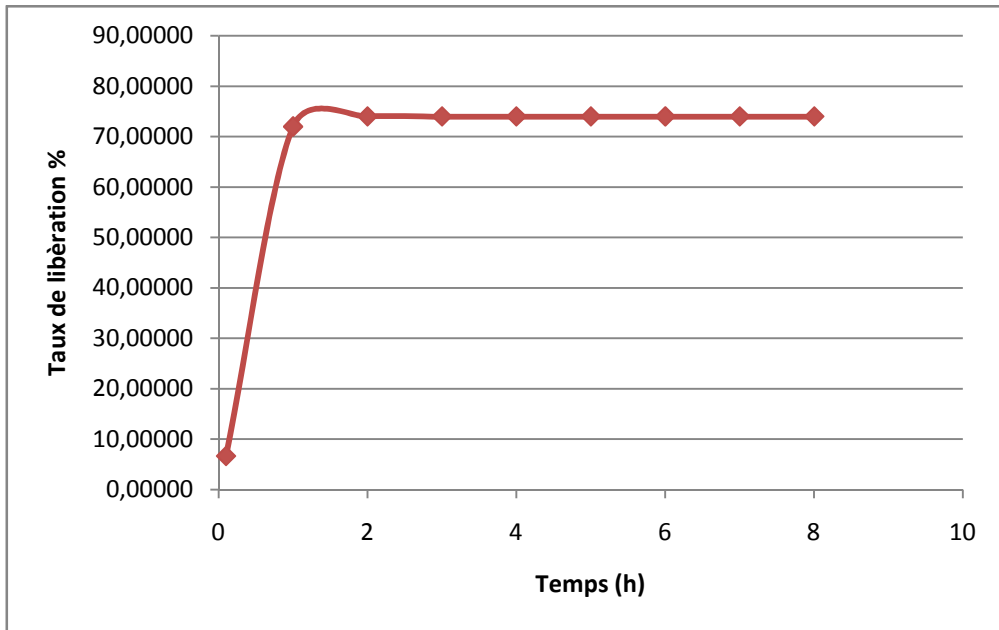
Profil de dissolution de l'essai 17



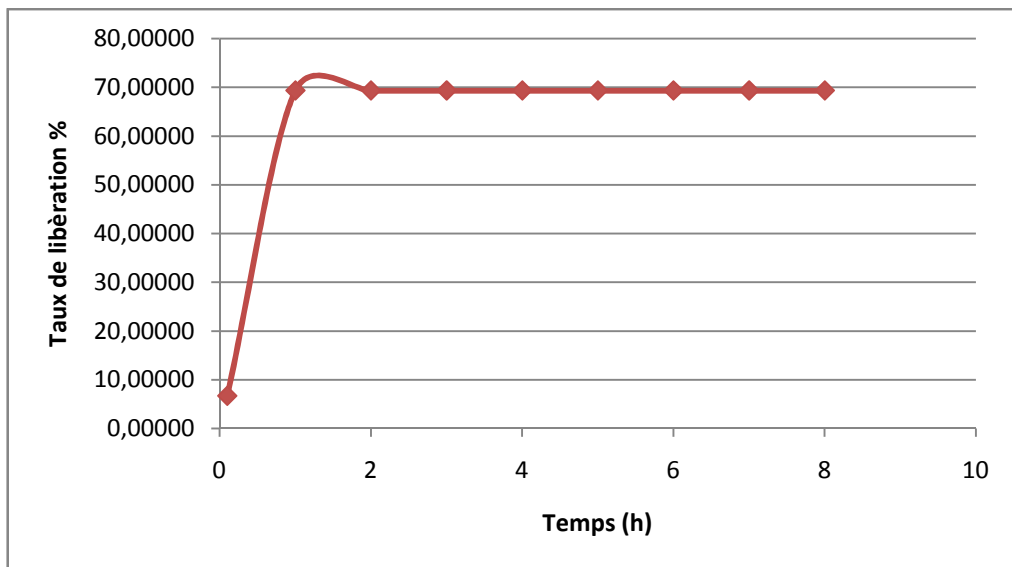
Profil de dissolution de l'essai 18



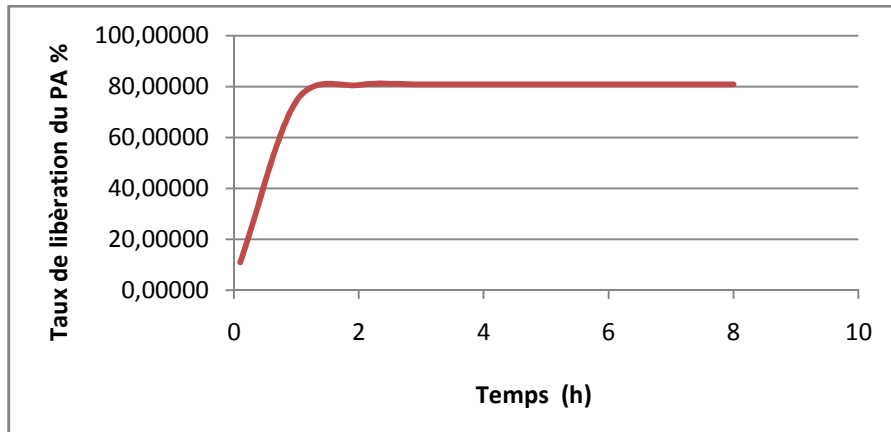
Profil de dissolution de l'essai 19



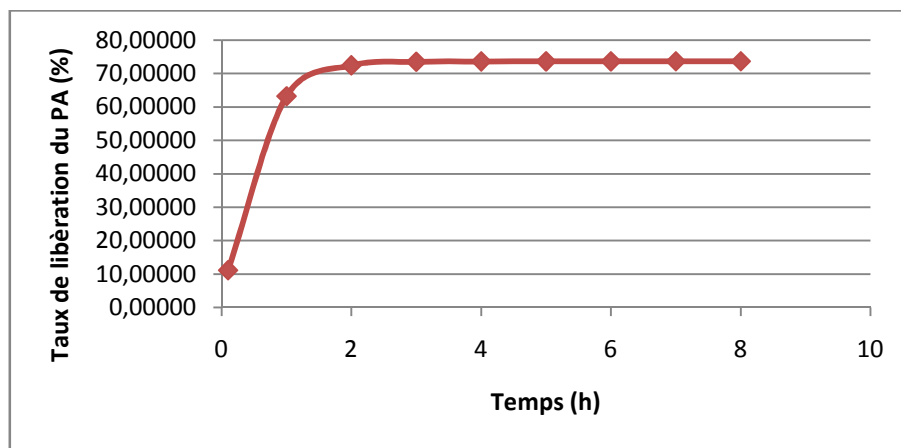
Profil de dissolution de l'essai 20



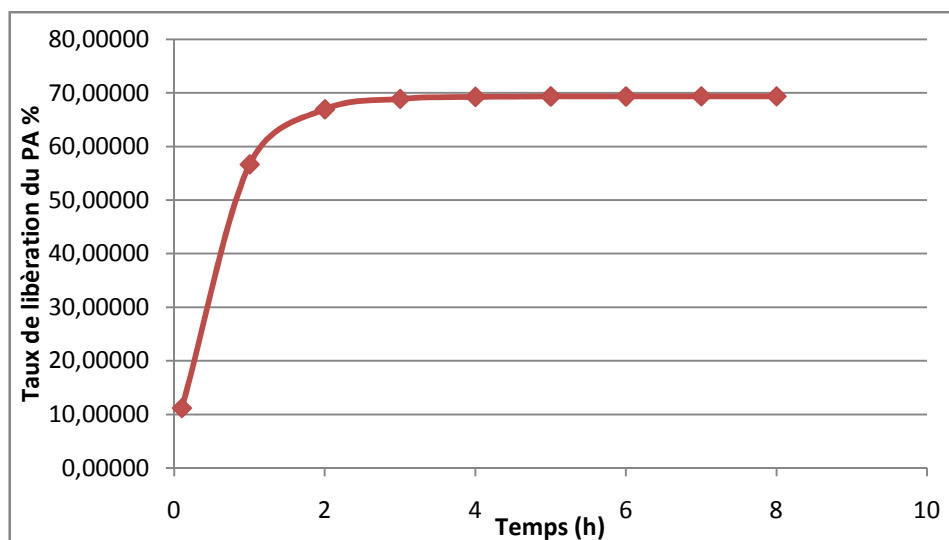
Profil de dissolution de l'essai 21



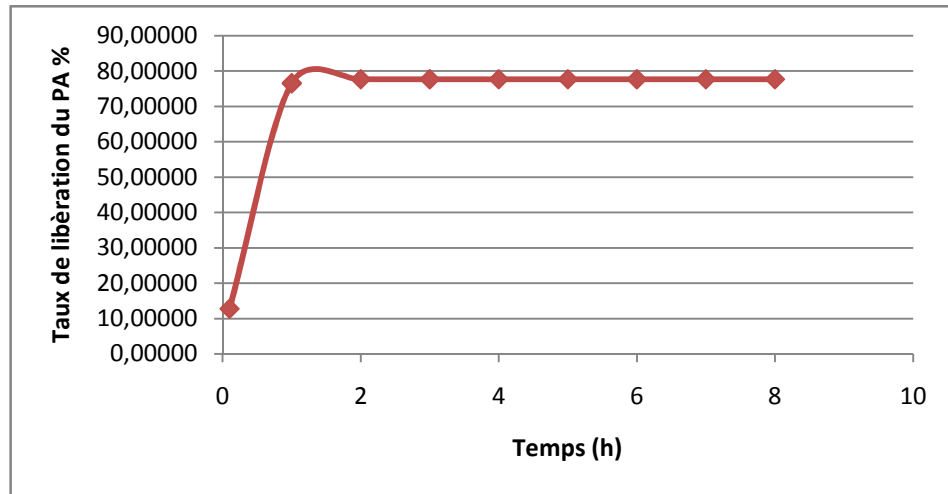
Profil de dissolution de l'essai 1



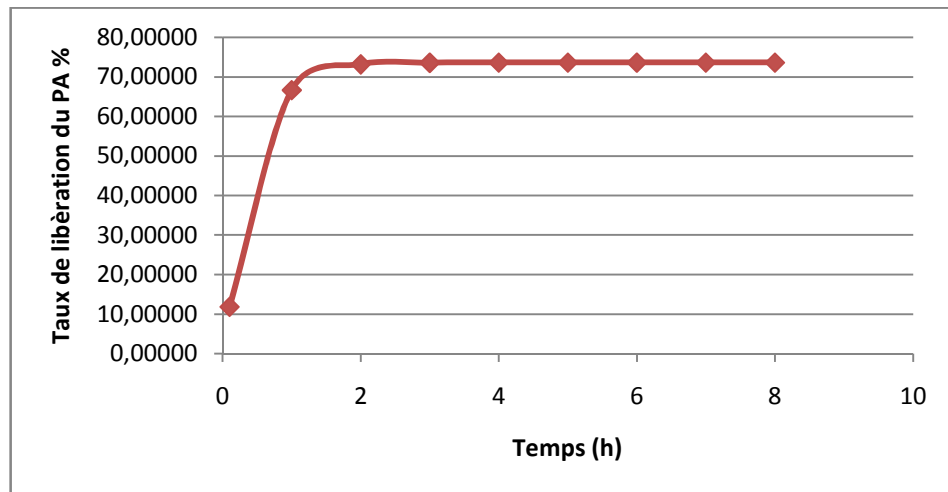
Profil de dissolution de l'essai 2



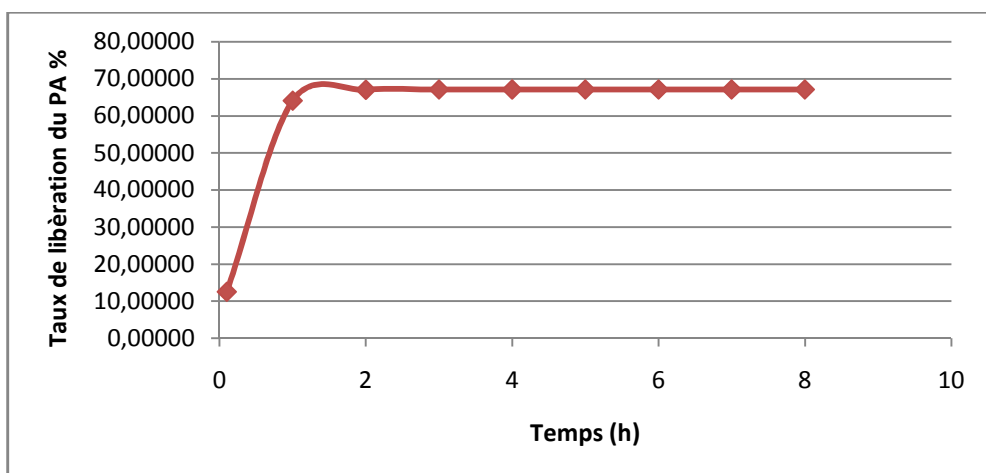
Profil de dissolution de l'essai 3



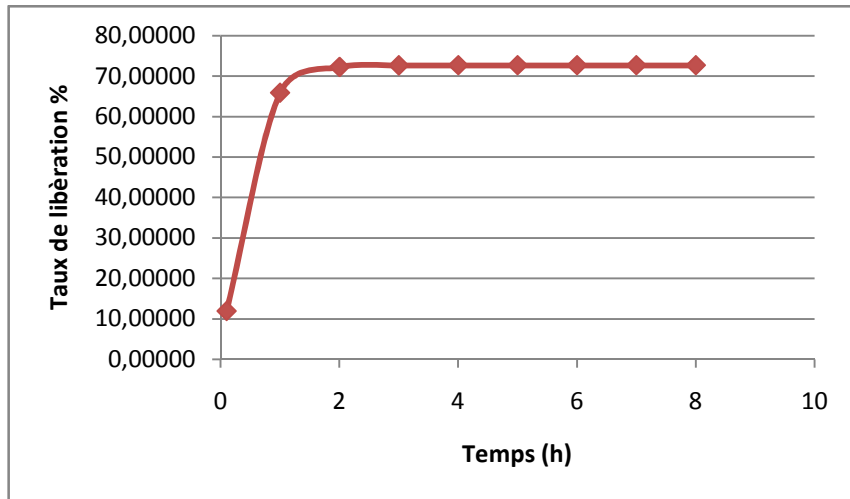
Profil de dissolution de l'essai 5



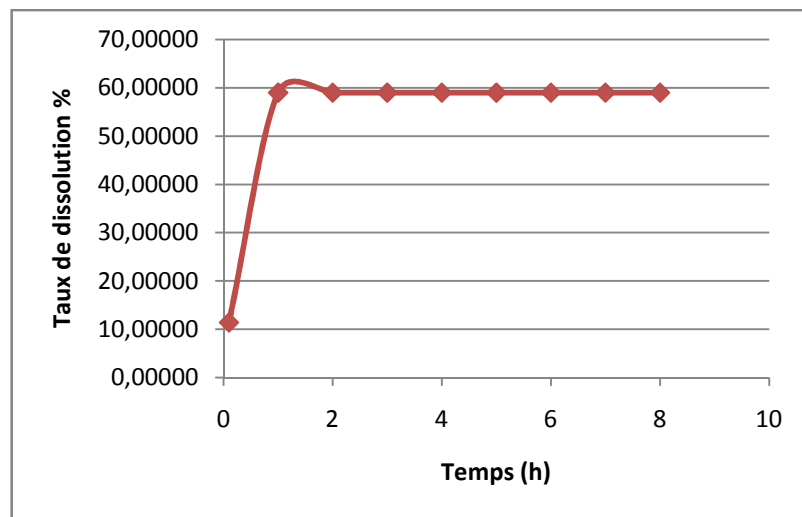
Profil de dissolution de l'essai 6



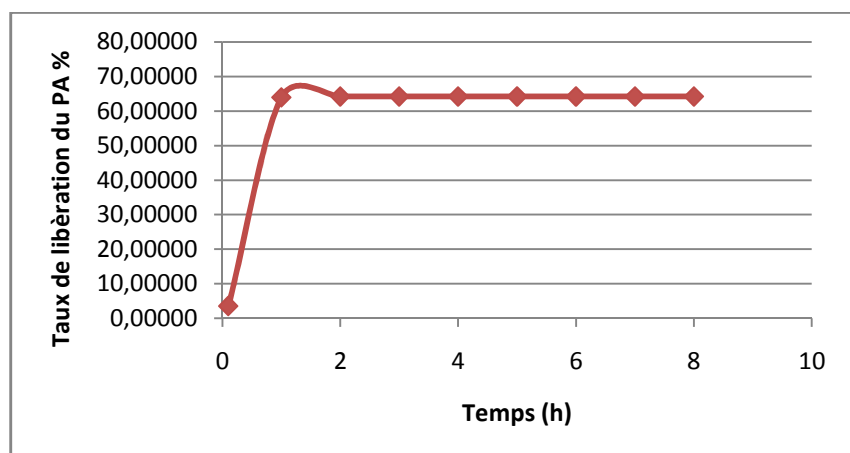
Profil de dissolution de l'essai 7



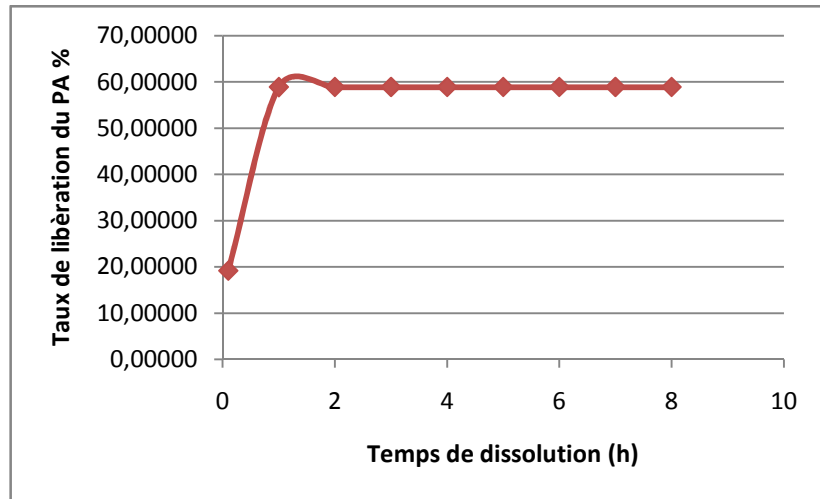
Profil de dissolution de l'essai 8



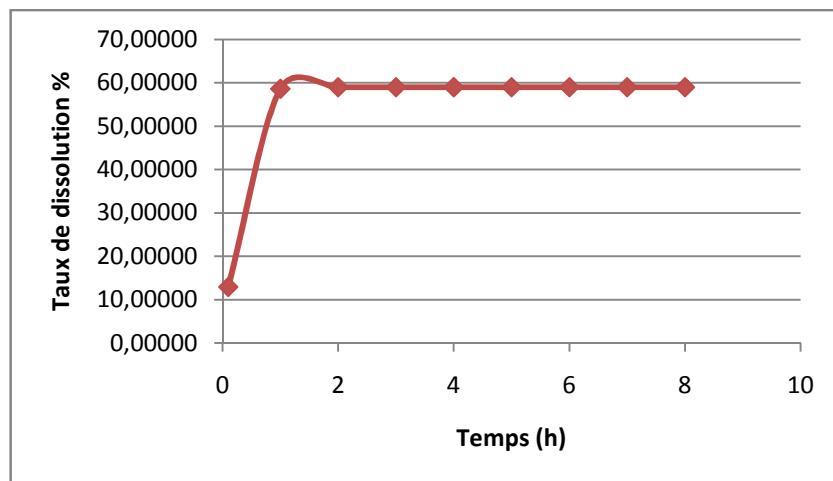
Profil de dissolution de l'essai 9



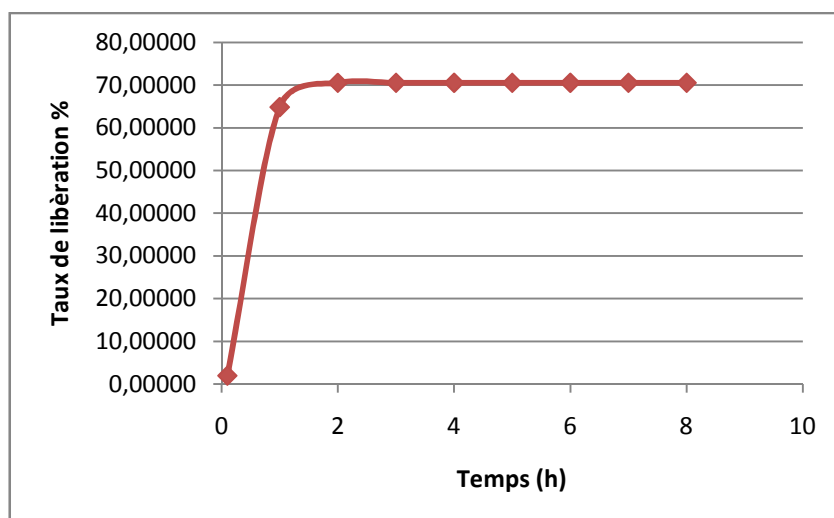
Profil de dissolution de l'essai 10



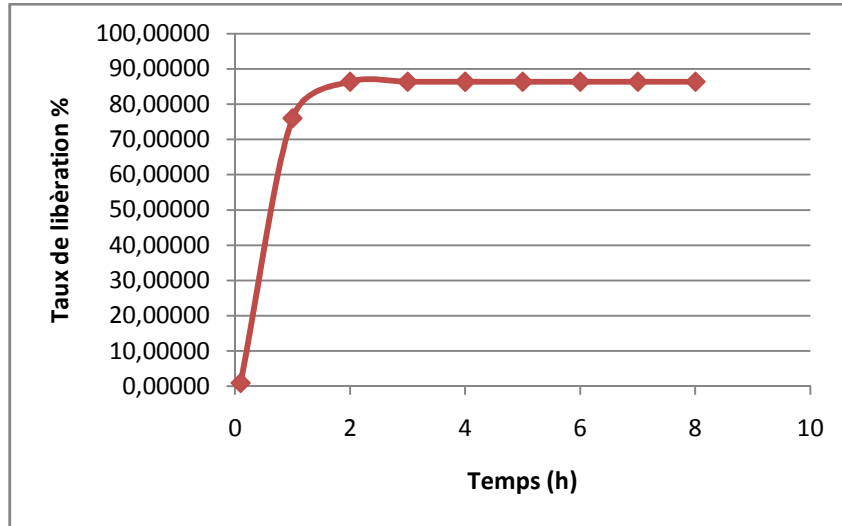
Profil de dissolution de l'essai 11



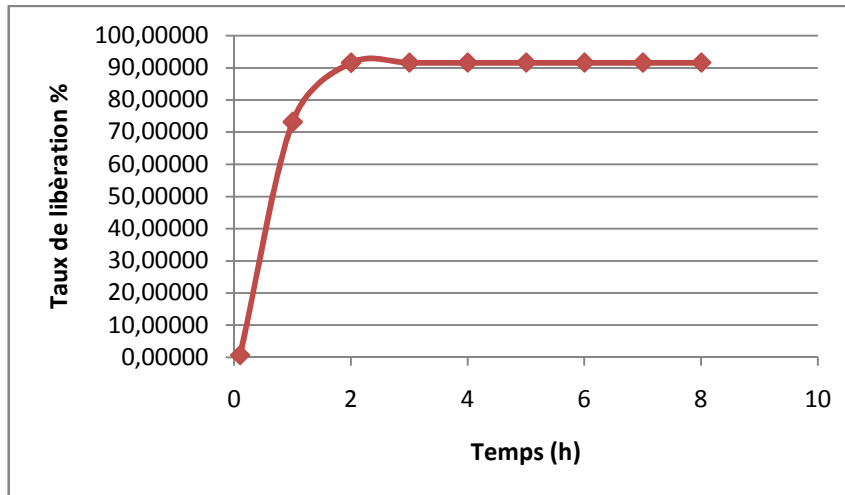
Profil de dissolution de l'essai 12



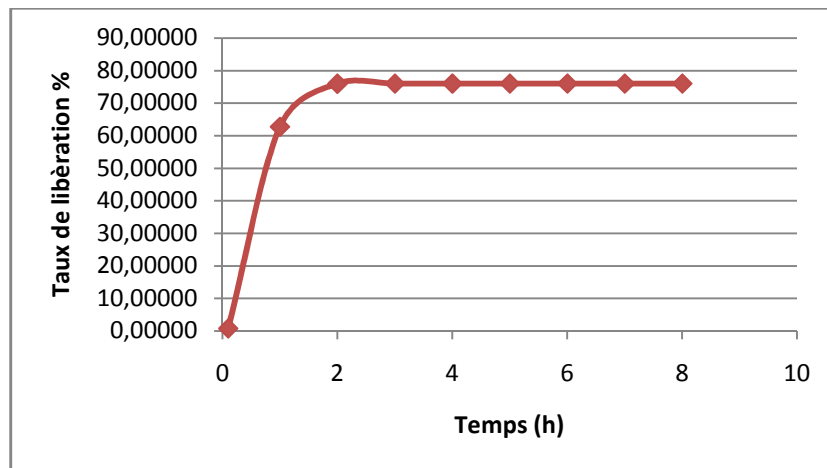
Profil de dissolution de l'essai 13



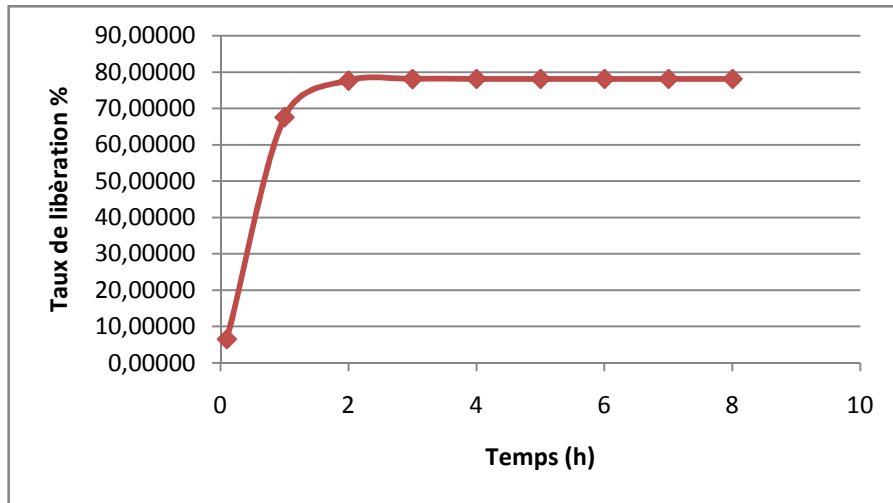
Profil de dissolution de l'essai 14



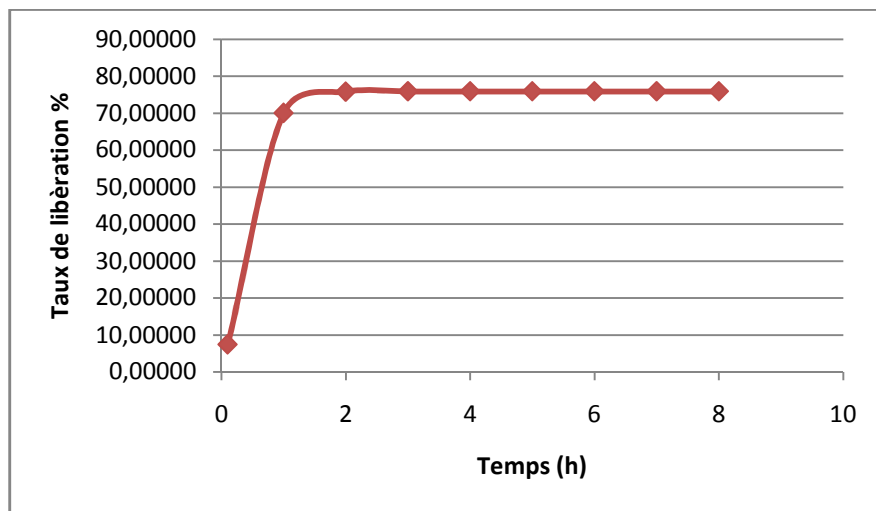
Profil de dissolution de l'essai 15



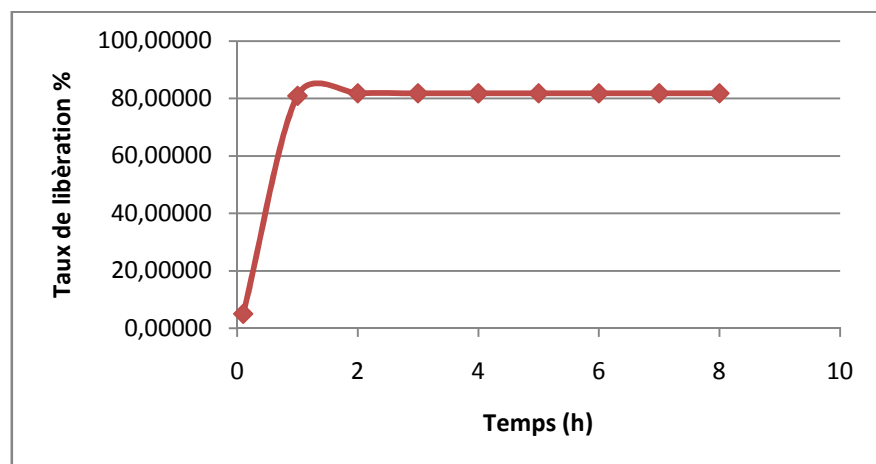
Profil de dissolution de l'essai 16



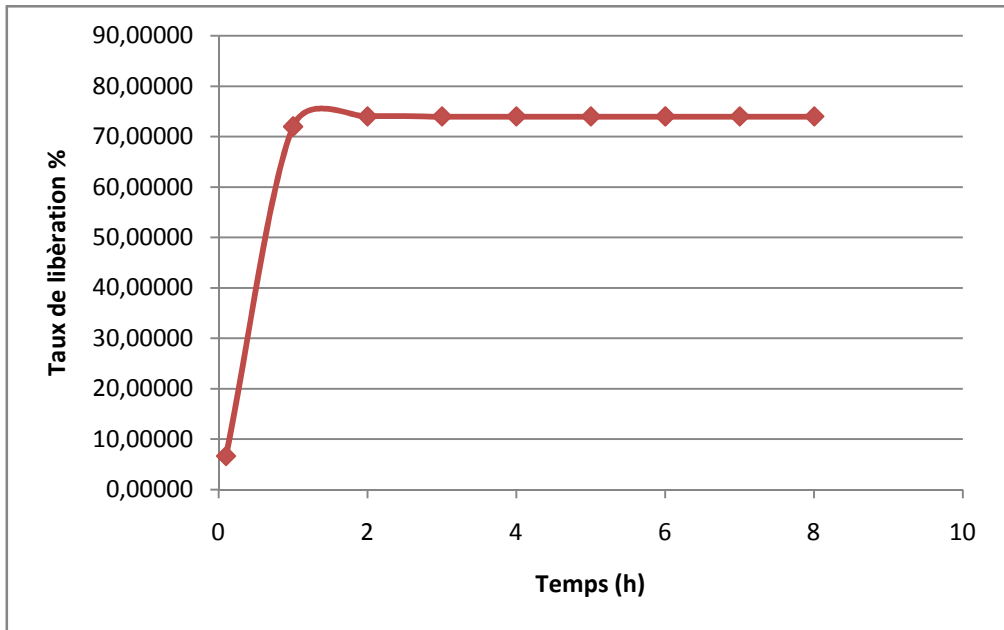
Profil de dissolution de l'essai 17



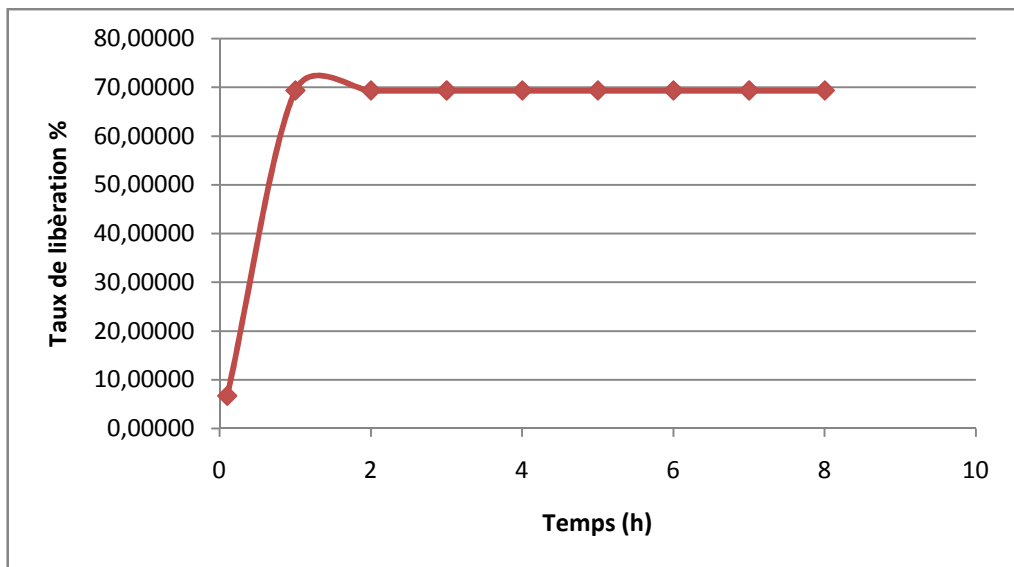
Profil de dissolution de l'essai 18



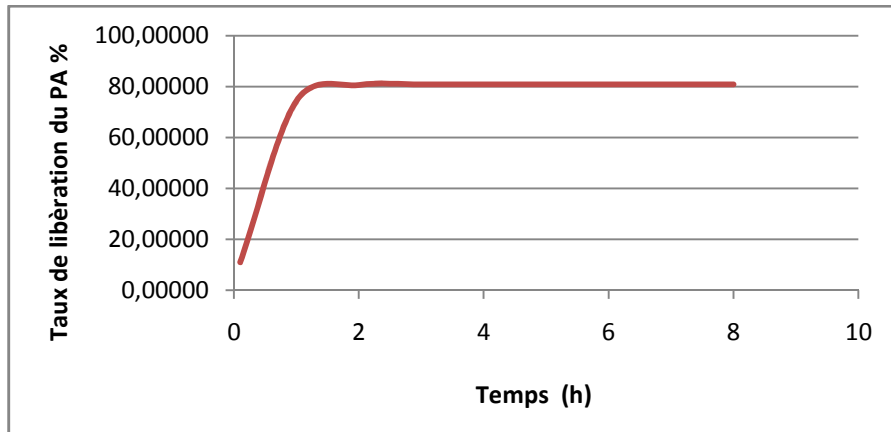
Profil de dissolution de l'essai 19



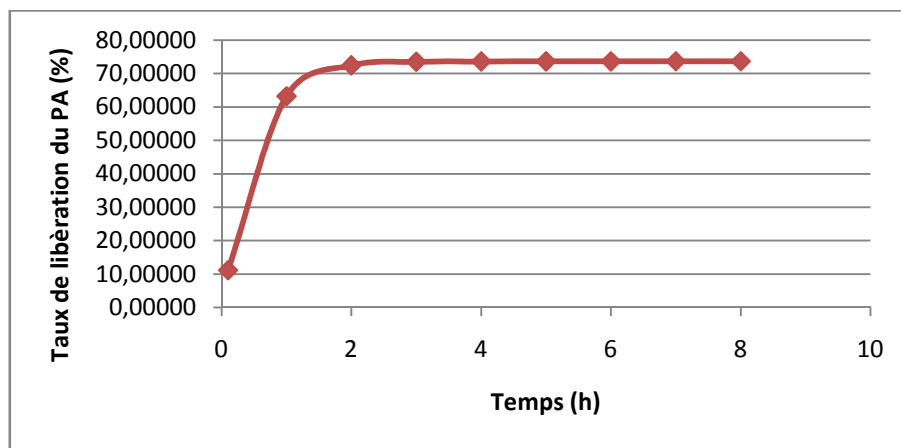
Profil de dissolution de l'essai 20



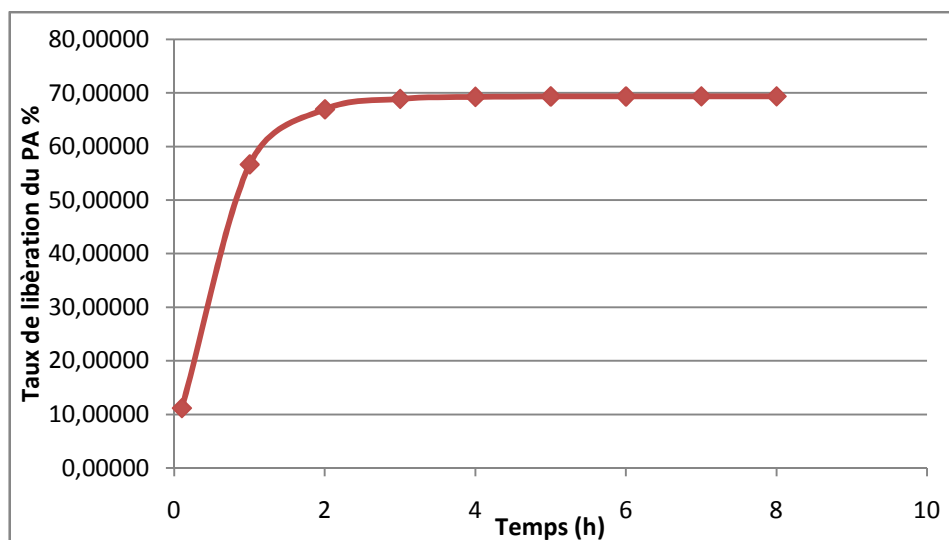
Profil de dissolution de l'essai 21



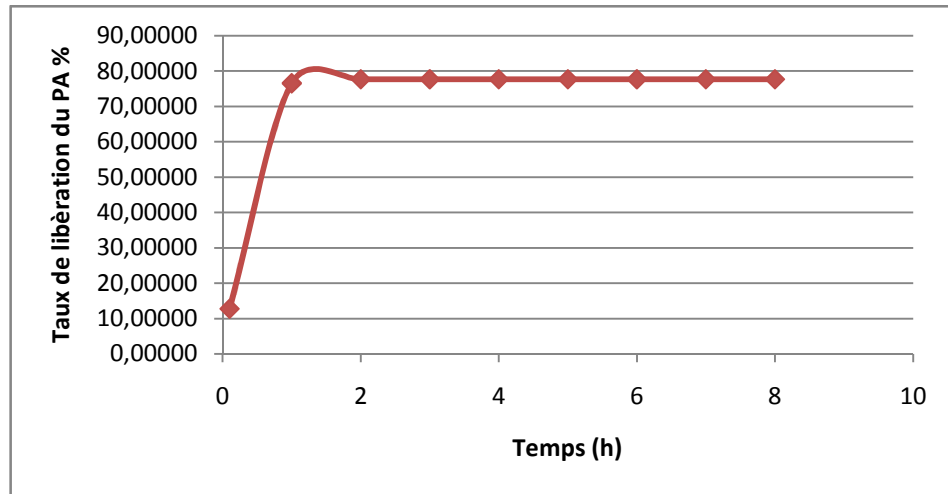
Profil de dissolution de l'essai 1



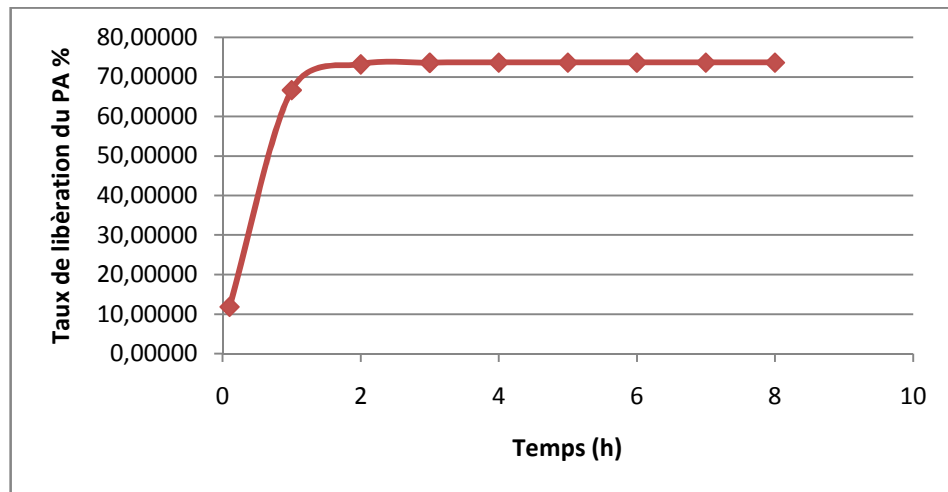
Profil de dissolution de l'essai 2



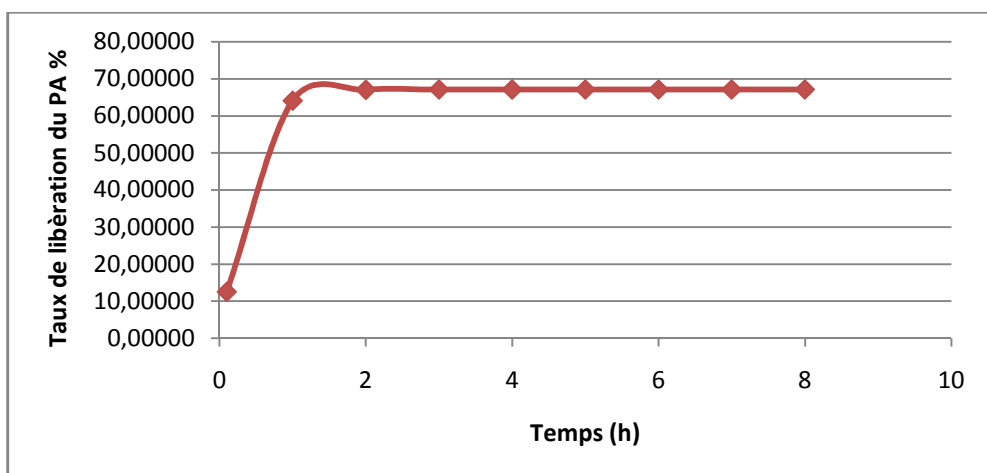
Profil de dissolution de l'essai 3



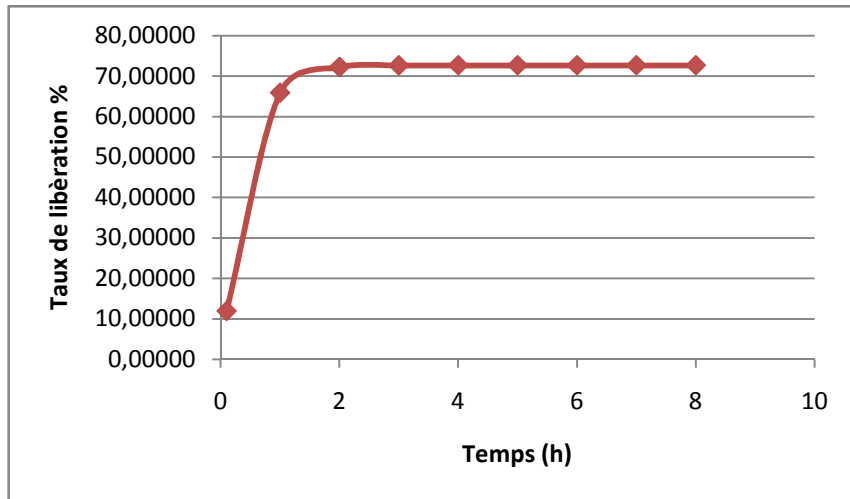
Profil de dissolution de l'essai 5



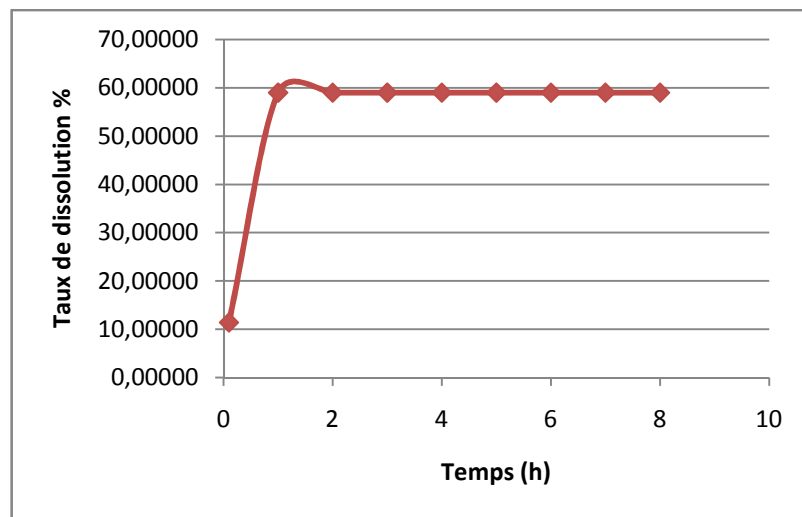
Profil de dissolution de l'essai 6



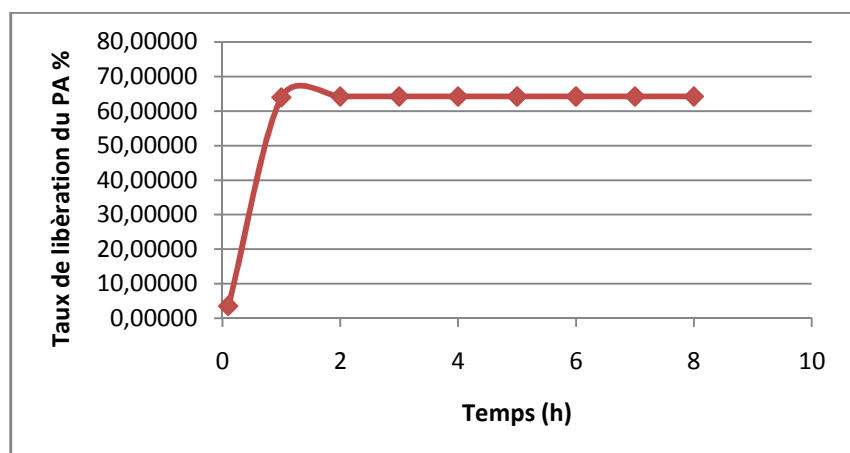
Profil de dissolution de l'essai 7



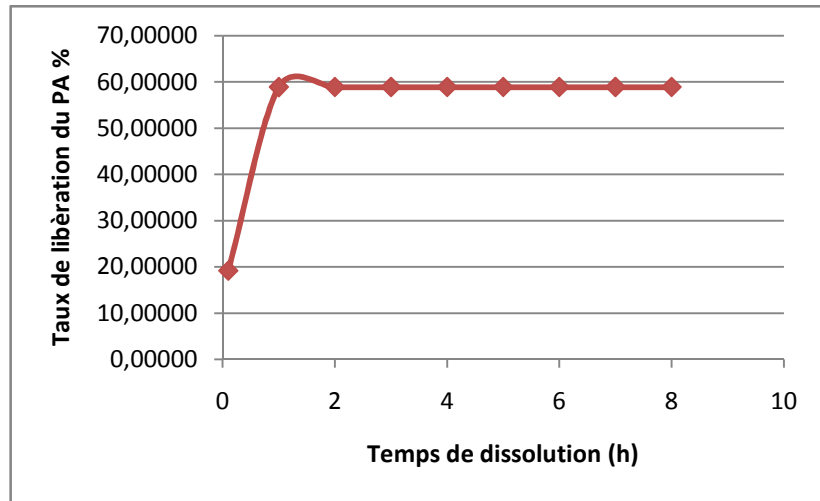
Profil de dissolution de l'essai 8



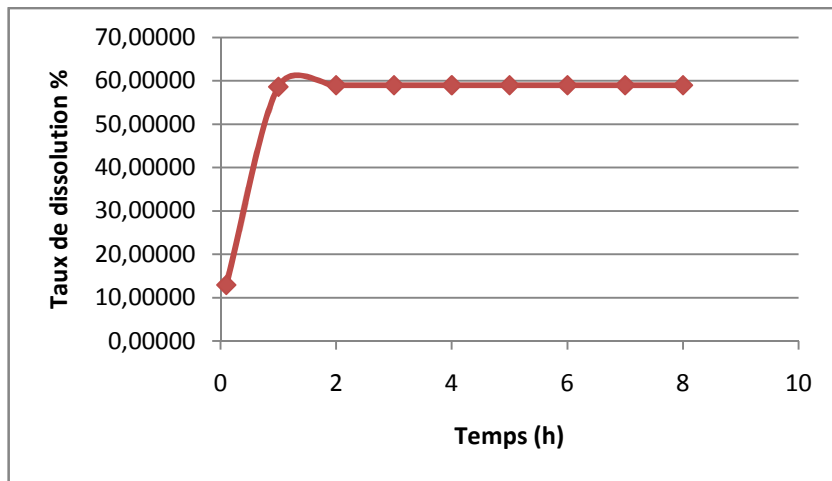
Profil de dissolution de l'essai 9



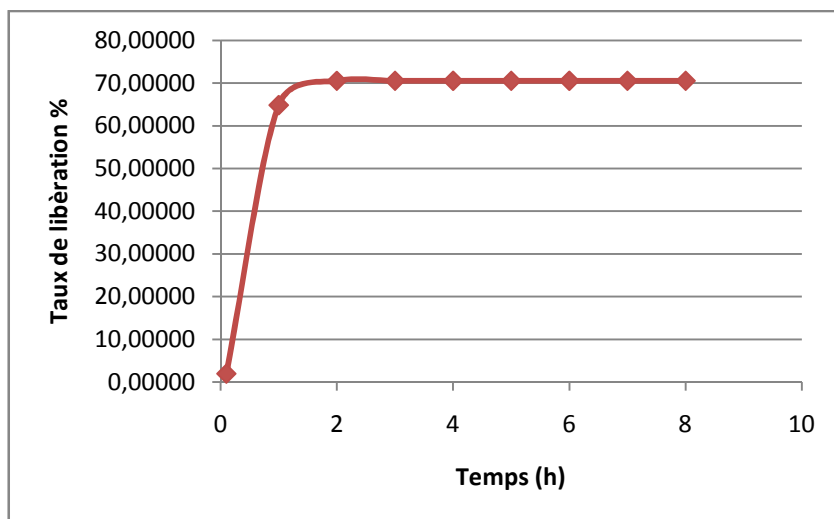
Profil de dissolution de l'essai 10



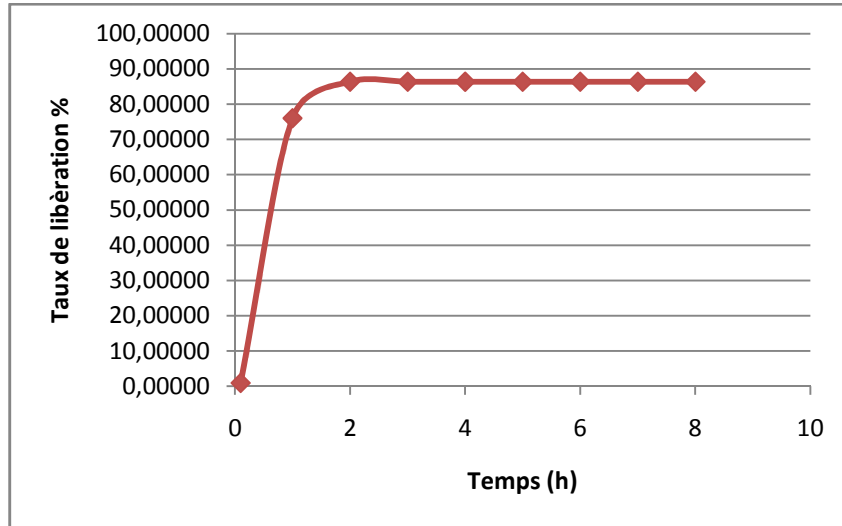
Profil de dissolution de l'essai 11



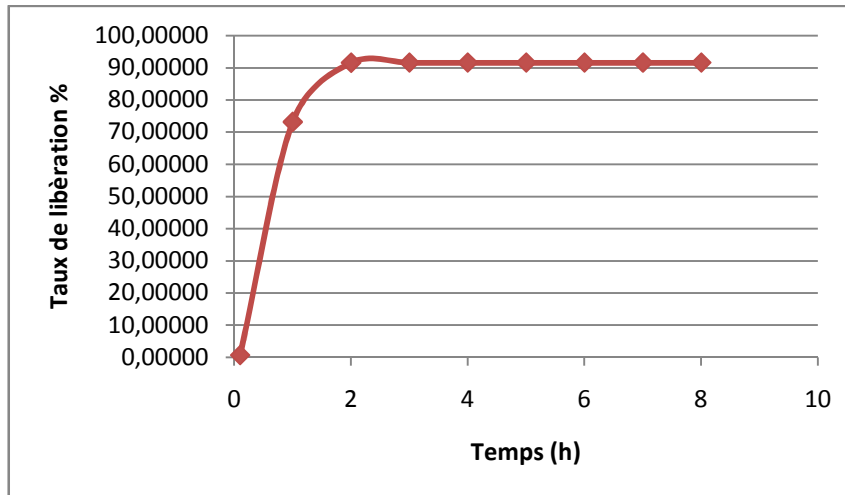
Profil de dissolution de l'essai 12



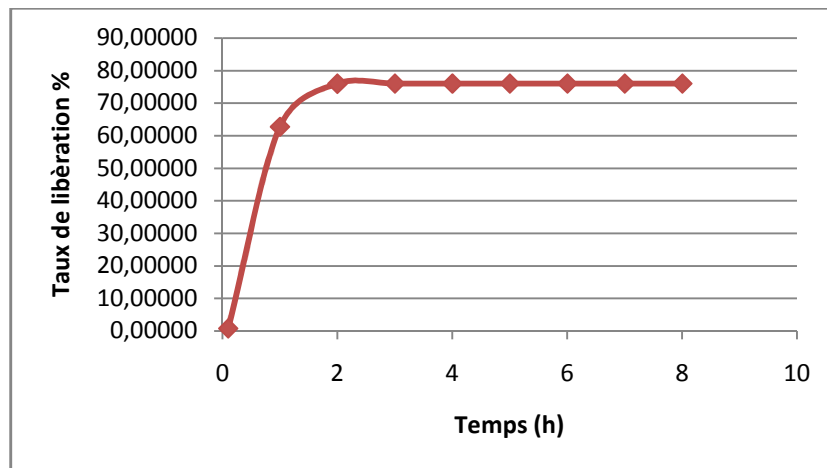
Profil de dissolution de l'essai 13



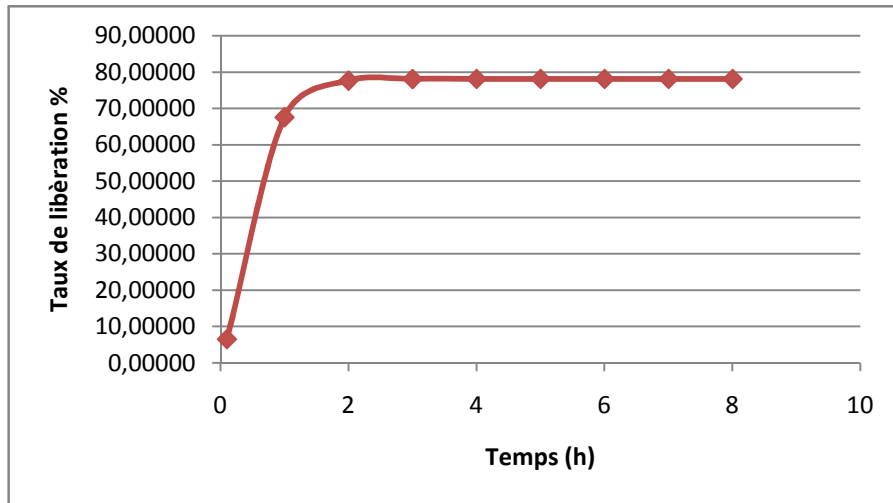
Profil de dissolution de l'essai 14



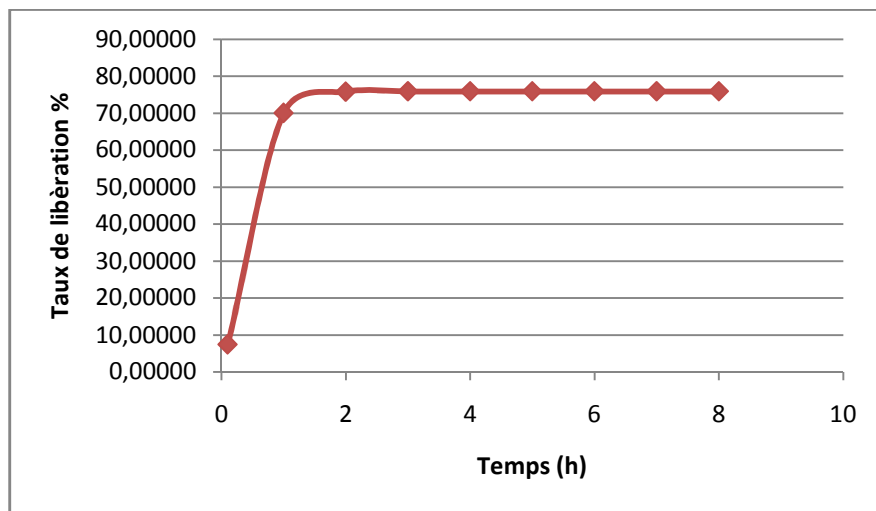
Profil de dissolution de l'essai 15



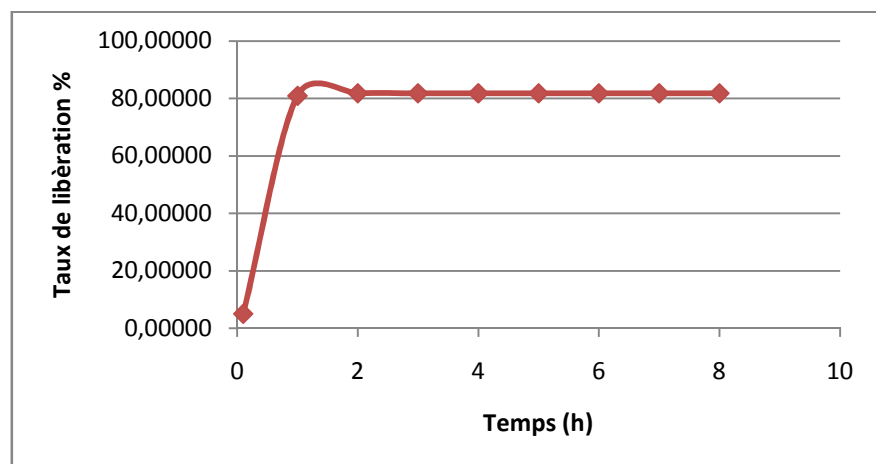
Profil de dissolution de l'essai 16



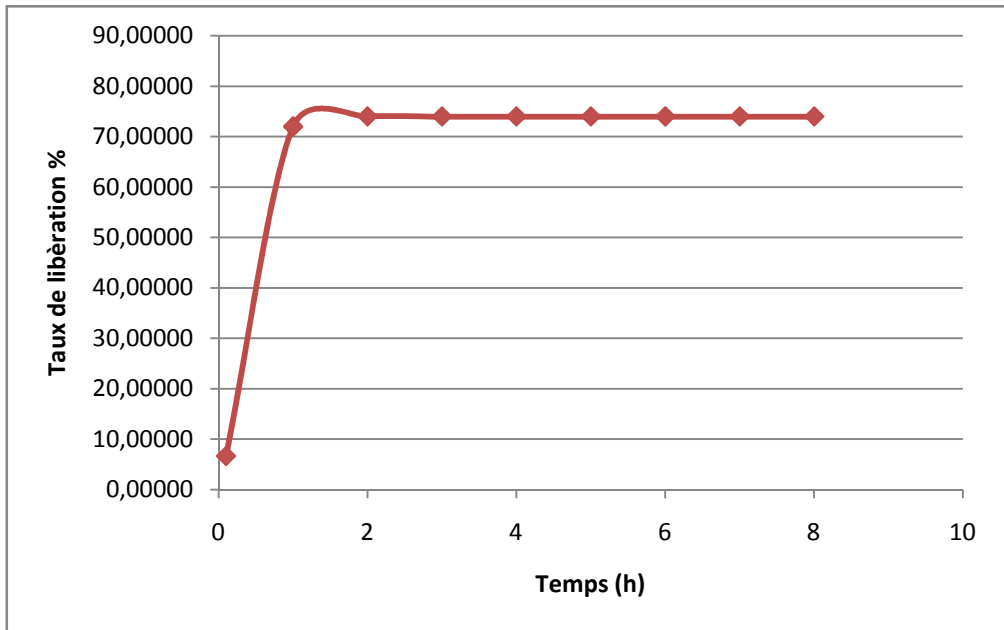
Profil de dissolution de l'essai 17



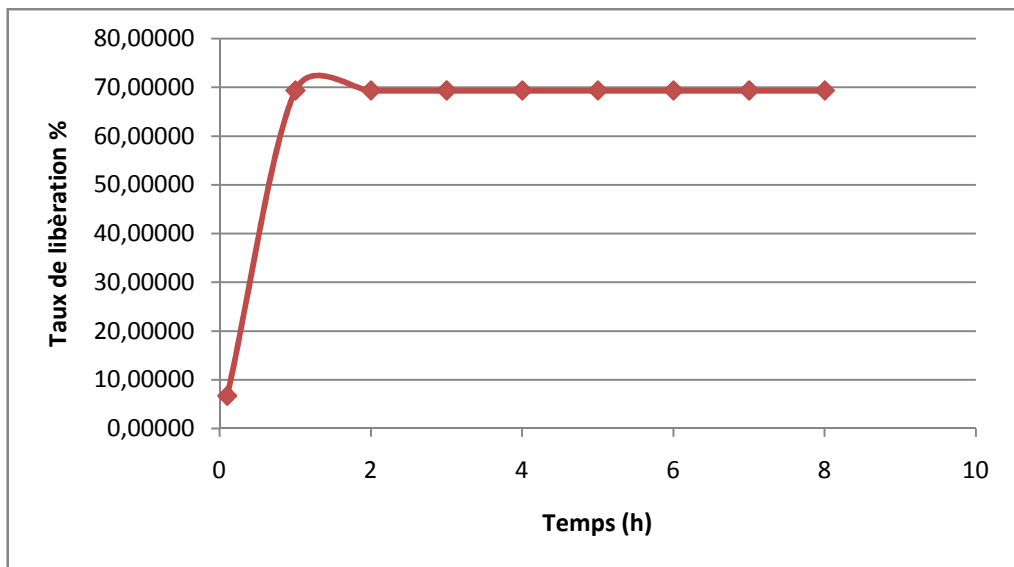
Profil de dissolution de l'essai 18



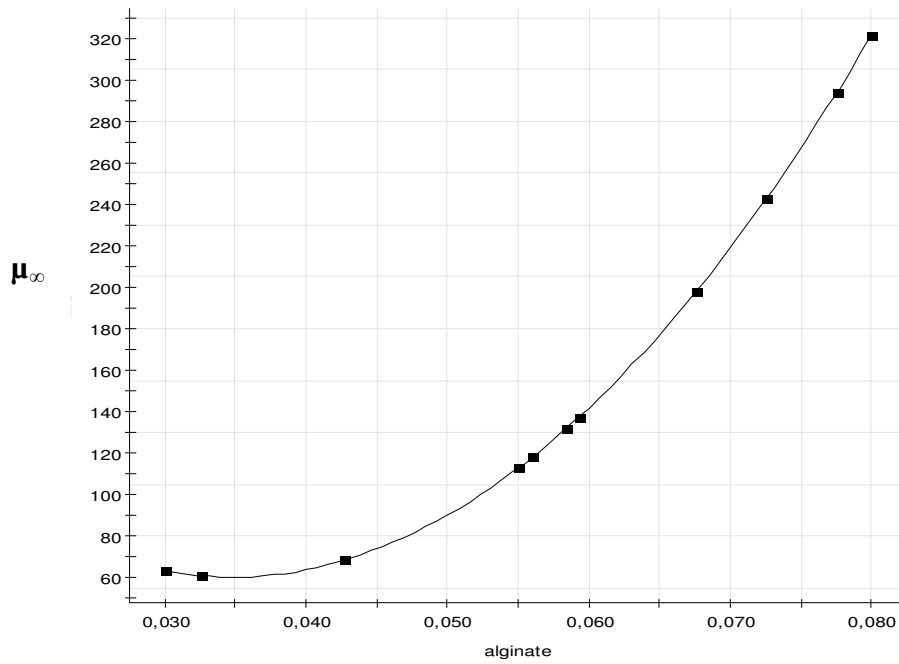
Profil de dissolution de l'essai 19



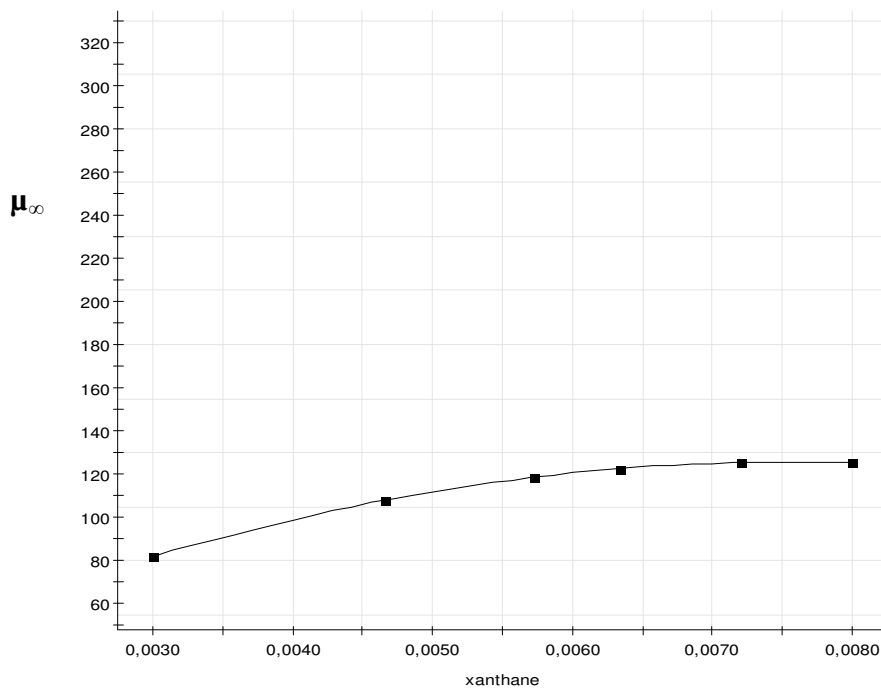
Profil de dissolution de l'essai 20



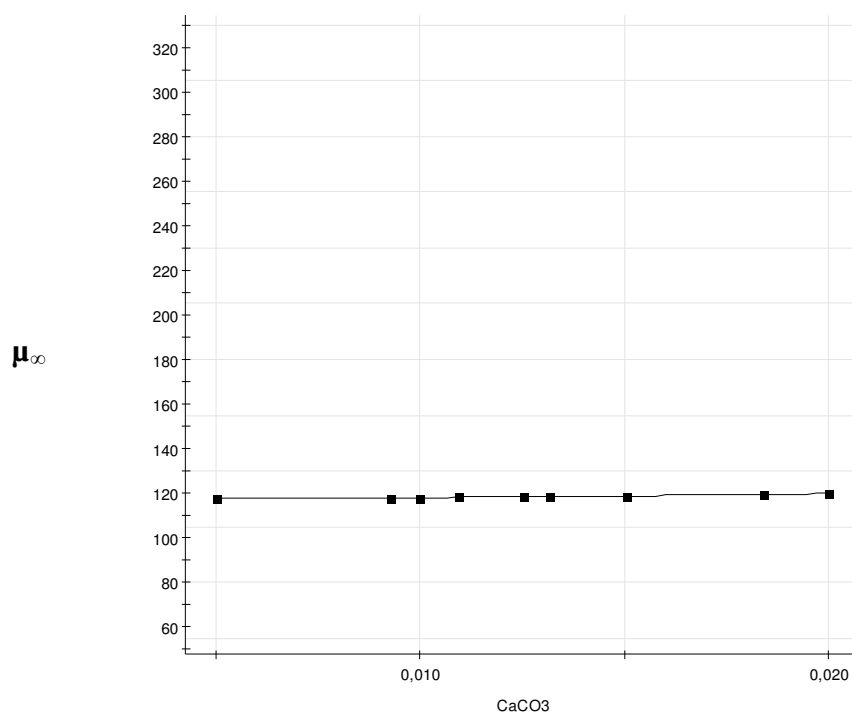
Profil de dissolution de l'essai 21



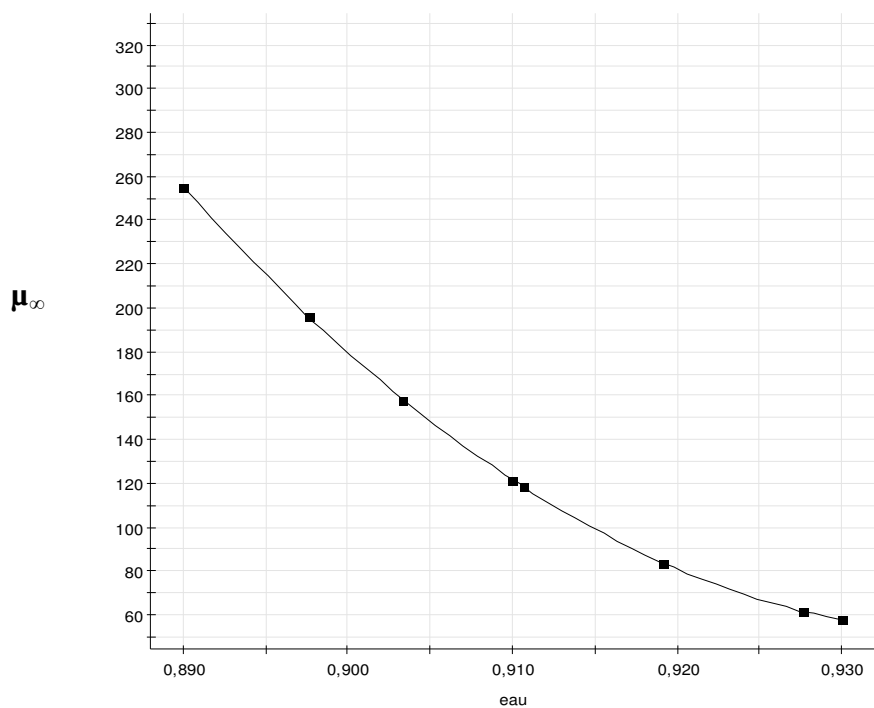
Effet de l'alginate de sodium sur la réponse μ_∞



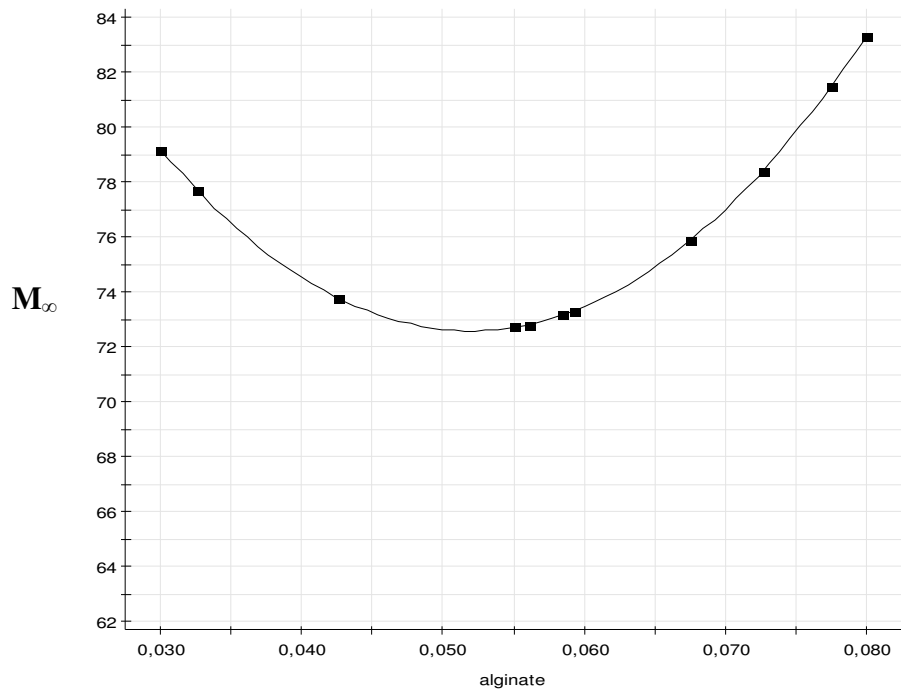
Effet du xanthane sur la réponse μ_∞



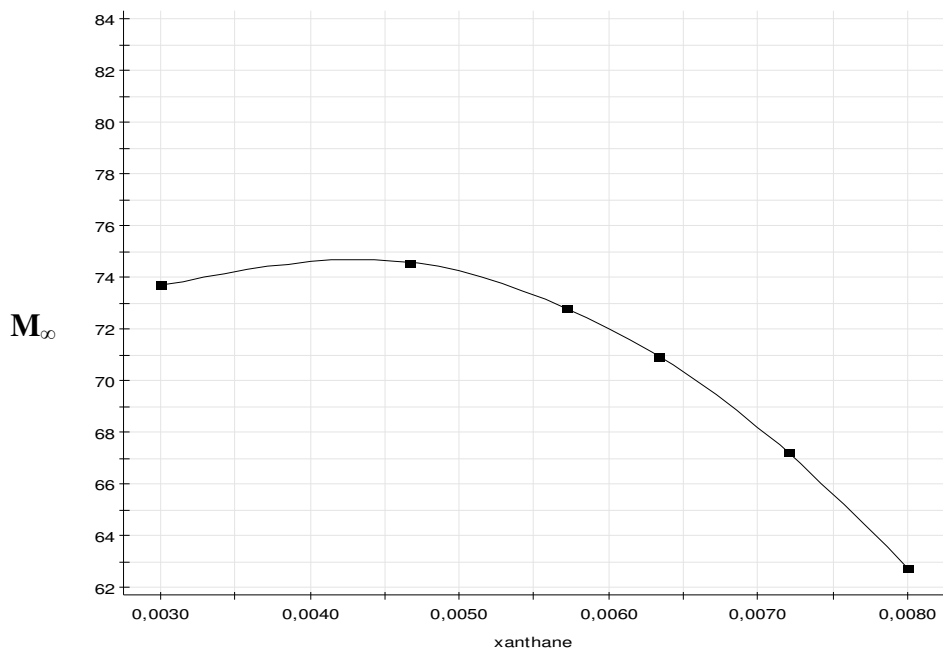
Effet du carbonate de calcium sur la réponse μ_{∞}



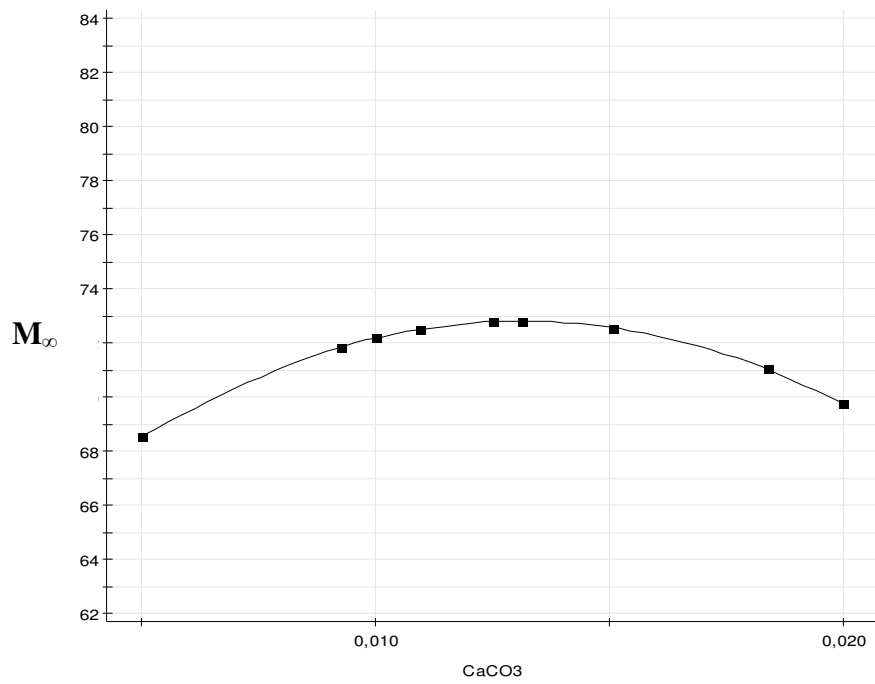
Effet de l'eau sur la réponse μ_{∞}



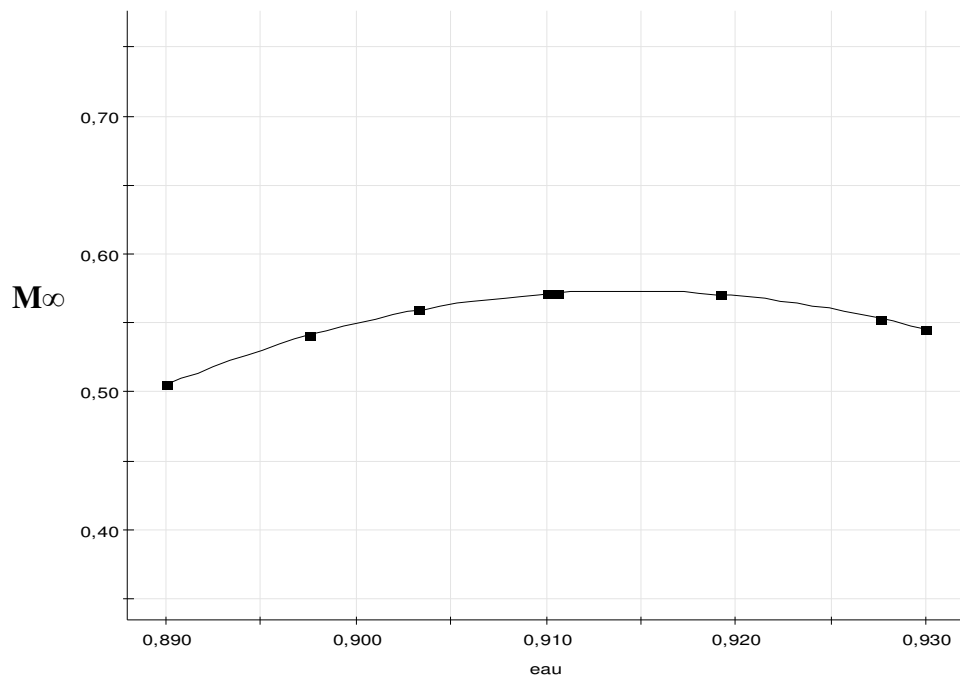
Effet de l'alginate de sodium sur la réponse M_{∞}



Effet du xanthane sur la réponse M_{∞}



Effet du carbonate de calcium sur la réponse M_{∞}



Effet de l'eau sur la réponse M_{∞}