

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 DES PROCEDES**

**Spécialité : Génie Chimique**

Intitulé du mémoire

## **Formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée**

Présenté par :

*Mr. GRERIFA Soufyane*

*Melle. BOURKAIB Camila*

Encadré par :

*Mm. S. DJEDRI (Promotrice)*

*Mm. L. Belha dji (Co-promotrice)*

Année universitaire 2015/2016

**ملخص:** الهدف من هذا العمل هو المساهمة في صياغة معلقات طبية متميزة بالتحريير الممددة 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 الكيتوزان. الآلية المناسبة من اجل اضاح إمكانية الحصول على معلقات ذات التحريير الممدد هي آلية التجميد الموقعي التي تعتمد على انحلال الكيتوزان في الوسط الحمضي للمعدة الذي يؤدي إلى تكون هلام الالجينات جراء تجميد هاته الأخيرة بواسطة كاتيونات الكيتوزان. النتائج التي تم الحصول عليها في نهاية هذا العمل تظهر عدم إمكانية تمديد إفراج الرنتدين.

**الكلمات الدالة :** التحريير الممدد - مادة مساعدة - رنتدين - الجينات الصوديوم - كيتوزان.

**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 “chitosan”. 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 chitosan the acid environment of the stomach, which leads to the formation of alginate gel after complexation of this latter with cation ions. The results found at the end of this work shows that is feasible to obtain sustained release in suspensions.

**Key -words:** Sustained Release - Ranitidine- Alginate de Sodium-Chitosan.

**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 « 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 chitosane. 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 chitosane dans le milieu acide de l’estomac qui conduit à la formation du gel d’alginate après la complexation poly électrolyte de cette dernière par les cations. Les résultats trouvés à l’issue de ce travail montrent qu’il est faisable d’obtenir la libération prolongée dans la pluparts des formulations.

**Mots clés :** Libération Prolongée - Excipient - Ranitidine -Alginate de Sodium-Chitosane.

## **REMERCIEMENTS**

**A Mme.BELHADJI Linda,**

Qui nous a confié ce travail.

Sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de notre master nous ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Merci pour ses longues discussions, ses précieux conseils et son soutien.

Trouvez ici le témoignage de nos profondes gratitude.

**A Mme.DJEDRI Safia,**

Vous avez contribué par votre constante disponibilité et vos conseils à l'élaboration de ce mémoire. Nous avons apprécié l'ampleur de vos connaissances alliées de grandes qualités humaines.

Nous vous adressons tous nos respects.

**A Mr.HADJSADOUK Abdelkader et Mr.ISSADI Rachid,**

Votre sollicitude, votre sympathie et votre bienveillance à notre égard nous ont permis de persévérer pour mener à bien ce master.

Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

**A tous les membres de jury,**

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans notre jury.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude pour les critiques que vous allez nous formuler.

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>01</b>
------------------------------------	-----------

### **CHAPITRE I : MEDICAMENTS ET SUSPENSIONS A LIBERATION PROLONGEE**

1.1. Définition du médicament.....	03
1.2. Origine de médicament .....	03
1.3.,Composition du médicament ... ..	04
1.4. Le devenir du médicament dans l'organisme .....	04
1.5. Action du médicament .....	04
1.6. Passage du médicament dans l'organisme .....	05
1.7. les différentes formes médicamenteuses .....	06
1.8. Les systèmes dispersés.....	07
1.8.1. Les émulsions.....	08
1.8.2. Les suspensions.....	09
1.9. La formulation des suspensions .....	09
1.10. Les différentes formes de délivrance des médicaments .....	10
1.11. Médicament à libération prolongée .....	11
1.11.1. Définition .....	11
1.11.2. Formulation des suspensions à libération prolongée par gélification in situ .....	12
1.11.3. Avantages et inconvénients .....	13
1.11.4. Classification des formes à libération prolongée .....	14
1.11. 5. Les systèmes matriciels (monolithiques) .....	15
1.11.5. La classification des matrices .....	16
1.11.6. Les différentes catégories de matrices .....	16

### **CHAPITRE 2 : ALGINATE DE SODIUM ET CHITOSANE**

2.1. La chitine .....	21
2. 2. Le chitosane .....	21
2. 2.1. Définition du chitosane .....	21
2.3. Origine de la chitine et du chitosane .....	22

2.4. Propriétés physicochimique du chitosane .....	23
2.5. Comportement du chitosane en milieu acide .....	24
2.6. Propriétés de biocompatibilité du chitosane .....	25
2.7. Effet du chitosane dans une formulation .....	25
2.7.1. Effet gélifiant .....	25
2.7.2. Effet viscosifiant .....	26
2.8. Application du chitosane .....	26
2.9. Alginate de sodium .....	27
2.10. Propriétés physico-chimique .....	28
2.11. Application de l'alginate de sodium .....	29

### **CHAPITRE 3 : PARTIE EXPERIMENTALE**

3.1.1. Matériels et Méthodes .....	31
3.1.1.1. Produits utilisés pour l'obtention du chitosane .....	31
3.1.2.1. Extraction de la chitine .....	32
3.1.2.2. Préparation du chitosane .....	33
3.1.2.3. Caractérisation physico-chimique du chitosane.....	33
3.1.3. Préparation de la suspension .....	36
3.1.3.1. Description de produits utilisés.....	36
3.1.3.2. Pré-formulation .....	37
3.1.3.3. Formulation .....	38
• Plan d'expérience .....	39
3.1.3.4. Caractérisation physico-chimique de la formulation .....	42
3.2. Resultats et Discussion .....	48
3.2.1. Préparation de la matière première .....	48
3.2.2. Caractérisation physicochimique de la carapace brute de crevettes .....	49
3.2.2.1. Détermination de teneur en eau, cendre et lipide.....	49
3.2.2.2. Détermination de la solubilité .....	49
3.2.2.3. Détermination du degré de désacétylation par titrage potentiométrique .....	51
3.2.3. Caractérisation physico-chimique de nos formulations .....	51
3.2.3.1. Résultat du contrôle du PH et de la mesure de densité .....	51

3.2.3.2.Résultat du test de dissolution .....	52
3.2.3.3.Résultats du test de gélification in-situ .....	56
3.2.3.4.Résultats de l'étude rhéologique des suspensions .....	56
3.2.3.5.Determination de la viscoélasticité .....	59
3.2.4.Réponse retenue pour la matrice d'expérience .....	59
3.2.4.1.Matrice de corrélation réponse-réponse.....	60
3.2.4.2.1.Les réponses retenues pour l'analyse biopharmaceutique .....	61
3.2.4.2.2.Modélisation en surface de réponse .....	61
3.2.4.3.Les réponses retenues pour l'analyse rhéologique.....	63
3.2.4.3.1.Modélisation en surface de réponse .....	64
3.2.4.3.2.Effets des facteurs sur les réponses retenues .....	66

<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>70</b>
----------------------------------	-----------

**APPENDICES**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE**

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE 1 : MEDICAMENTS ET SUSPENSIONS A LIBERATION PROLONGEE

<b>Figure 1.1 :</b> Schéma du mécanisme d'adsorption du principe actif .....	07
<b>Figure 1.2 :</b> Schéma représentatif d'un système dispersé .....	08
<b>Figure 1.3:</b> Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif .....	10
<b>Figure 1.4 :</b> Présentation des profils de libération prolongé et immédiate.....	11
<b>Figure 1.5 :</b> Mécanisme de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec système réservoir .....	14
<b>Figure 1.6 :</b> Mécanisme de la libération du principe actif par le système matriciel .....	15
<b>Figure 1.7:</b> Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte. ....	17
<b>Figure 1.8 :</b> Schéma de libération à partir d'une matrice hydrophile .....	18
<b>Figure 1.9 :</b> Schéma de la libération à partir d'une matrice erodable .....	19

### CHAPITRE 2 : ALGINATE DE SODIUM ET CHITOSANE

<b>Figure 2.1 :</b> Structure chimique de la chitine .....	21
<b>Figure 2.2 :</b> Structure chimique de chitosane.....	22
<b>Figure 2.3 :</b> Structures du chitosane en milieu acide (A) et en milieu neutre (B).....	25
<b>Figure 2.4:</b> Monomère de la chaîne alginat de sodium .....	28
<b>Figure 2.5 :</b> Structure chimique de la chaîne d'alginate de sodium.....	28
<b>Figure 2.6 :</b> les interactions ionique entre le groupe anionique ( $-\text{COO}^-$ ) d'alginate de sodium et le groupe cationique ( $-\text{NH}_3^+$ ) de chitosane .....	29

### CHAPITRE 3 : PARTIE EXPERIMENTALE

<b>Figure 3.1 :</b> Structure de Ranitidine .....	38
<b>Figure 3.2 :</b> Image d'un dissolutest USP à palette tournante .....	45
<b>Figure 3.3 :</b> Dispositif expérimental utilisé pour la gélification in-situ .....	46
<b>Figure3.4 :</b> Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de Ranitidine dans HCl 0,1 N.....	54
<b>Figure3.5 :</b> Profil de dissolution d'essai 8.....	55
<b>Figure3.6 :</b> Image du gel d'alginate du sodium et du chitosane.....	56
<b>Figure 3.7 :</b> Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement en échelle logarithmique pour les déférentes suspensions .....	57
<b>Figure 3.8 :</b> Courbe d'écoulement de viscosité d'essai n°01 .....	58
<b>Figure 3.9:</b> Histogramme surface de réponses biopharmaceutiques .....	62
<b>Figure 3.10 :</b> Effet d'alginate et chitosane ainsi que l'eau sur la réponse « vitesse de dissolution » .....	63
<b>Figure 3.11:</b> Histogramme surface de réponses rhéologiques .....	65
<b>Figure 3.12:</b> Représentation de la variation des réponses A et B.....	67
<b>Figure 3.13:</b> Représentation de la variation de la réponse 'rigidité' .....	68

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE 1 : MEDICAMENT ET SUSPENSIONS A LIBERATION PRONLONGE

<b>Tableau 1.1</b> : Les avantages et les inconvénients de la libération prolongée .....	13
--	----

### CHAPITRE 2:CHITOSANE ET ALGINATE DE SODIUM

<b>Tableau 2.1</b> : Les différents champs d'application du chitosane. ....	27
---	----

<b>Tableau 2.2</b> : Application biomédical du chitosane.....	28
---	----

<b>Tableau 2.3</b> : Répartition de l'alginate de sodium pour les différents secteurs industriels et exemples d'applications .....	31
--	----

### CHAPITRE 3:PARTIE EXPERIMENTALE

<b>Tableau 3.1</b> : Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction du chitosane.....	32
---	----

<b>Tableau 3.2</b> : Les matières premières utilisées .....	37
---	----

<b>Tableau 3.3</b> : Les formules qualitatives et quantitatives utilisées lors des essais de pré-formulation. ....	38
--	----

<b>Tableau 3.4</b> : Caractérisation du produit selon les réponses et moyens de mesures. ....	41
---	----

<b>Tableau 3.5</b> : Facteurs retenus et intervalle de variation .....	42
--	----

<b>Tableau 3.6</b> : La matrice d'expériences générée.....	43
--	----

<b>Tableau 3.7</b> : Résultats des caractéristiques de chitosane.....	49
---	----

<b>Tableau 3.8</b> : Test de solubilité de la chitine désacétylée et du chitosane commercial .....	50
--	----

<b>Tableau 3.9</b> : Résultat du test de solubilité du chitosane extrait et commerciale à différente concentration d'acide acétique. ....	50
---	----

<b>Tableau 3.10</b> : Les résultats de mesure du PH et les densités des formulations .....	52
--	----

<b>Tableau 3.11</b> : Les résultats de la préparation de la courbe standard .....	53
---	----

<b>Tableau 3.12</b> : valeurs caractéristique du test de dissolution.....	54
---	----

<b>Tableau3.13</b> : Matrice de corrélation entre réponse- réponse.....	60
---	----

<b>Tableau 3.14</b> : Les réponses retenues pour l'analyse biopharmaceutique .....	61
--	----

<b>Tableau 3.15</b> : Les valeurs des coefficients $R^2$ et $Q^2$ .....	63
---	----

<b>Tableau 3.16</b> : Les réponses retenues pour l'analyse rhéologique.....	64
---	----

<b>Tableau 3.17</b> : Les valeurs des coefficients $R^2$ et $Q^2$ .....	65
---	----

<b>Tableau 3.18</b> : Les valeurs centrées réduite pour chaque facteur rhéologique. ....	66
--	----



## LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES

### ABREVIATIONS

**PA** : Principe actif

**GI** : Gastro-intestinal

**LP** : Liberation prolongé

**pH** : Potentiel hydrogène

**ADEME** : Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie

**Chi** : Chitosane

**DDA** : Le degré de désacétylation

**MM** : Masse molaire

**SEC** : Chromatographie d'exclusion stérique

**Alg** : Alginate de sodium

**Qs** : Quantité suffisante

**R** :Ranitidine

**UV-VIS** : Spectroscopie ultraviolet-visible

**Abs** : Absorbance

**R<sup>2</sup>**: Coefficient de détermination

**Q<sup>2</sup>** : Coefficient de prédiction

## NOMENCLATURES

Symbole	Nomenclatures	Unité
$\dot{\gamma}$	Vitesse de cisaillement	[s <sup>-1</sup> ]
G'	Module de conservation	[Pa]
G''	Module de perte ou de dissipation	[Pa]
$\eta_0$	Viscosité a un taux de cisaillement nul	[Pa.s]
$\eta_\infty$	Viscosité a un taux de cisaillement infini	[Pa.s]
D	Densité relative	

## INTRODUCTION GENERALE

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

La voie orale d'administration des médicaments, étant le moins coûteux et plus sûr que d'autres itinéraires, est considérée comme la plus pratique de l'administration du médicament. Les formes posologiques orale comprennent conventionnelles et les produits à libération prolongée. Toutefois, la formulations à libération prolongée Orale présentent de nombreux avantages par rapport aux formes posologiques conventionnelles. Ils n'ont été prouvés à augmenter l'observance des patients, réduire les effets indésirables, d'améliorer la tolérance, d'accroître l'avantage thérapeutique et de réduire les coûts des soins de santé.

Malheureusement, la majorité de ces formulations à libération prolongée sont sous la forme posologiques solides qui ne sont pas adéquats pour les enfants et d'autres patients souffrant de difficultés de déglutition. Cela reflète la nécessité de l'élaboration de formulations à libération prolongée de liquide tels groupe de patients. La formulation de tels systèmes comme liquide oral les formes posologiques à libération prolongée présente une nouvelle approche de contourner les problèmes potentiels associés à l'administration des systèmes solides.

Différentes techniques ont été proposées pour la conception de liquide oral préparations à libération soutenue. Toutefois, les polymères gélifiants fournis un moyen prometteur pour le développement des formulations à libération prolongée de liquide buvable .

Les systèmes gélifiant in situ dépendent de l'utilisation de polymères bioresponsive qui subissent la gélification à un état physiologique exposant à déclencher comme changement de température ou de changement du pH. De nombreux polymères ont été étudiés pour leur comportement gélifiant in situ comme l'alginate de sodium, pectine gélifiante, chitosane, carraghénine, xyloglucan...etc.

Il convient de noter que l'alginate est basé sur les systèmes gélifiants in situ qui induisent la gélification in situ dans l'estomac qui sont les plus couramment utilisés dans ce domaine. Elles ont été étudiées précédemment et n'ont été prouvées à cause un retard de la libération du médicament. Toutefois, ces systèmes subissent une transition de phase immédiate de gel au sol sur l'augmentation du pH à la suite de la vidange gastrique.

Dans notre travail on se propose d'élaborer une version modifiée de liquide buvable gélifiant à libération prolongée à l'aide de systèmes basés sur Ranitidine comme principe actif dont la libération de ce dernier se fait par le mécanisme de la gélification in situ ,ce mécanisme consiste a la complexation polyélectrolyte des macromédecule de l'alginate de sodium par une source de cations chitosane qui sont libérés dans le milieu acide de l'estomac ,pour former un réseau tridimensionnel ou 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 a qui fait l'objectif de ce mémoire est organisé en deux parties :

- La première partie consiste en une étude bibliographique, dans laquelle 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 à l'étude expérimentale, les différentes méthodes ont été utilisées et les résultats obtenus ont été traités.

Enfin, nous terminons le travail par une conclusion des travaux obtenus suivis des perspectives.

## **CHAPITRE 1**

### **MEDICAMENTS ET SUSPENSIONS A LIBERATION PROLONGEE**

Les médicaments existent sous différentes formes pharmaceutiques, l'une des formes les plus courantes sur laquelle sont présentées un nombre important de substances médicamenteuses sont les systèmes dispersés ou figurent les suspensions, qui est une forme plus au moins difficile à mettre en œuvre, vue les formes d'instabilité qui peuvent présenter.

Dans ce chapitre nous allons exposer en premier temps les différents types de médicament ainsi que les propriétés des systèmes dispersés, des suspensions, les méthodes des systèmes matriciels utilisés pour la formulation des suspensions ainsi que les différentes formes de libération du PA.

#### **1.1. Définition du médicament :**

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [1].

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament).

#### **1.2. Origine des médicaments:**

L'origine des médicaments peut être:

- Végétal : extraction des huiles à partir des plantes.
- Animal : extraction des hormones polypeptidique à partir du sang humain (insuline).
- Synthétique: par synthèse directe ou par héli-synthèse (certaines pénicillines).

- Biologique : domaine du génie génétique [2].

### **1.3. Composition d'un médicament:**

Un médicament est composé principalement d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients.

- Principe actif : C'est un composé chimique, d'origine organique ou minérale qui confère au médicament son activité thérapeutique.
- Excipient : désigne toute substance autre que le principe actif, présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives (gout) particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif. Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques qui le rendent apte à remplir son rôle d'excipient. Sans excipient, pas de médicament [3] .

### **1.4. Le devenir du médicament dans l'organisme :**

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps est appelée la pharmacocinétique, c'est la vitesse à laquelle la substance active du médicament va être absorbée, distribuée dans l'organisme, métabolisée (transformée), puis éliminée de l'organisme. Elle conditionne la méthode de prise : orale (par la bouche), intraveineuse ...etc, le nombre quotidien de prises, leur horaire, la dose journalière (quotidienne). Par opposition à la pharmacodynamique qui est l'étude de l'effet des médicaments sur l'organisme (l'étude de son action sur l'organisme) [4].

### **1.5. Action des médicaments :**

Certains médicaments apportent des substances de substitution (sels minéraux, hormones, vitamine D contre le rachitisme, insuline contre le diabète sucré) et soignent les maladies de carence, c'est-à-dire les maladies dues à l'absence ou à l'insuffisance de ces substances.

Les médicaments anti-infectieux inhibent la reproduction des microbes ou les tuent (antiseptiques, antibiotiques). D'autres médicaments détruisent les cellules anormales, telles les cellules cancéreuses (antineoplasiques).

Indépendamment de leur but, tous les médicaments n'agissent pas dans les mêmes délais. Certains ont un effet très rapide ou quasi immédiat (trinitrine contre l'angine de poitrine, adrénaline contre la crise d'asthme). D'autres, à l'opposé, ont parfois besoin de plusieurs semaines pour atteindre leur plein effet (antidépresseurs).

### **1.6. Passage du Médicament dans L'organisme :**

Une fois administré, un médicament suit trois phases : la résorption, la distribution et l'élimination. Leur étude est nommée pharmacocinétique.

#### **• Résorption :**

La résorption est le passage du médicament de son site d'administration vers la circulation générale. Une fraction seulement de la dose administrée atteint la circulation générale (biodisponibilité), sauf en cas d'injection intraveineuse. La biodisponibilité doit être assez grande pour que le médicament soit absorbé en quantité suffisante et assez rapidement pour avoir l'efficacité souhaitée. Elle dépend des propriétés physicochimiques du médicament (solubilité, vitesse de dissolution, etc.).

#### **• Distribution :**

Après son entrée dans la circulation générale, un médicament se distribue dans tout l'organisme. Sa répartition entre les différents tissus est inégale, du fait des différences de perméabilité, de volume ou d'irrigation sanguine de ces tissus. Le fait que le médicament commence à être métabolisé (transformé physicochimiquement) dès son entrée dans l'organisme rend le processus de distribution instable et complexe.

#### **• Élimination :**

L'organisme tente d'éliminer le plus rapidement possible toute substance étrangère et/ou toxique qui y a été introduite. L'élimination se fait par excrétion directe (élimination sans transformation du médicament) ou par excrétion des métabolites (produits résultant de la transformation du médicament dans l'organisme) grâce aux divers organes servant à évacuer les déchets du métabolisme : rein, foie, poumon, intestin, etc.

### **1.7. Les différentes formes médicamenteuses :**

La forme sous laquelle se présente le médicament est différente selon le mode d'administration : voie orale, rectale ou parentérale (par injection).

- **Voie rectale :**

La vascularisation de la muqueuse rectale permet l'absorption et le transfert rapide dans la circulation sanguine des principes actifs. Par ailleurs, les médicaments pris par voie rectale ne subissent pas l'action des sucs digestifs. Enfin, dans certains cas (personnes ayant des difficultés à s'alimenter, enfants), la voie rectale est plus pratique que la voie orale.

Cependant, la perméabilité de la muqueuse rectale doit inciter à la prudence dans l'utilisation de médicaments très actifs, surtout chez l'enfant.

- **Formes injectables :**

Les préparations injectables sont des liquides purs, des solutions, des suspensions ou des émulsions liquides destinés à être administrés par voie parentérale. La nature des solvants varie : eau pour préparations injectables, huiles végétales, hydrocarbures (huile de vaseline), alcools (éthanol), lanoline, etc. Ces préparations doivent être stériles. En général, elles sont neutres quant à l'équilibre acidobasique et ont la même tension osmotique que le plasma sanguin, bien que des préparations hypertoniques puissent être administrées dans certaines conditions par voie intraveineuse. Elles sont apyrogènes, c'est-à-dire qu'elles ne provoquent pas de réaction fébrile.

- **Voie externe :**

Il n'existe pas de voie strictement externe puisque les médicaments appliqués sur la peau, qui est perméable, se diffusent au moins partiellement, à plus ou moins grande profondeur, dans l'organisme.

- **Voie orale :**

Les médicaments que l'on avale sont préparés soit sous une forme liquide, d'absorption facile, soit sous une forme solide, de meilleure conservation. Ils se présentent en doses multiples (sirops, poudres), à mesurer lors de la prise, ou en doses unitaires (comprimés, ampoules).



Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée. Les formes prises par voie orale présentent en effet une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal (GI) est facilement modélisable.

Le passage d'un principe actif (PA) de la forme pharmaceutique à la circulation systémique peut être décrit comme un processus incluant quatre étapes (Figure 1.1) :

- Délivrance du médicament ;
- Libération et dissolution du PA ;
- Passage de la substance active dissoute à travers les membranes d'absorption;
- Transition entre la membrane biologique lipophile et la circulation sanguine.

L'étape caractérisée par la cinétique la plus lente sera celle qui limitera et contrôlera l'ensemble du processus de libération et de résorption de la substance active à partir de la forme orale .

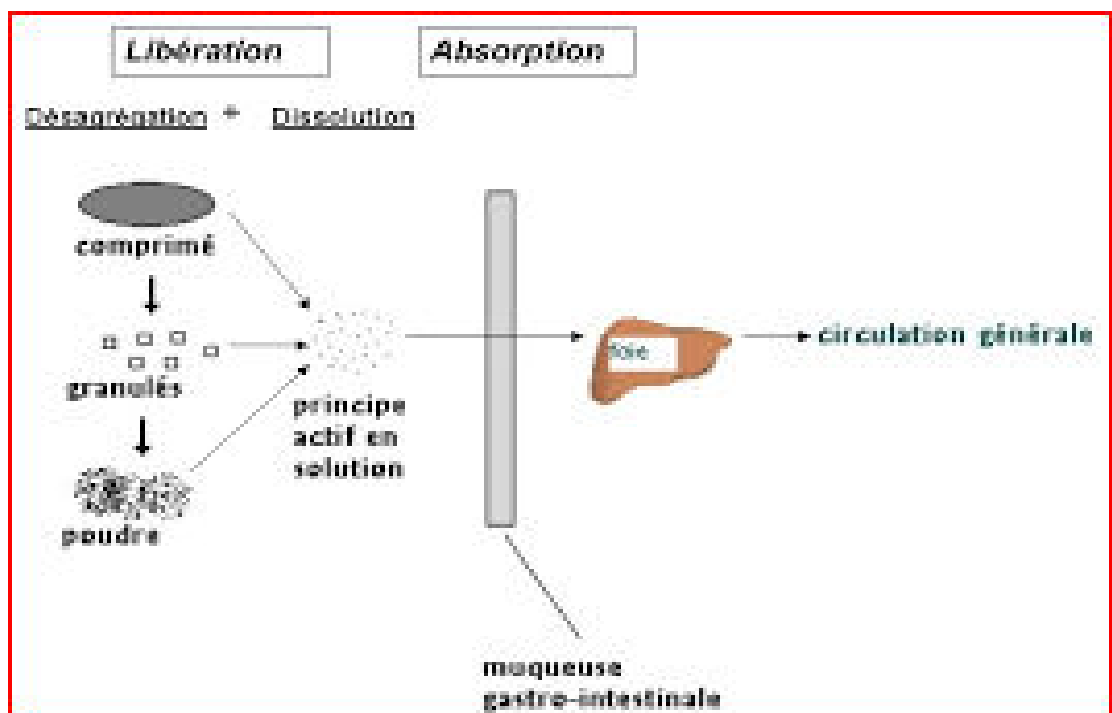
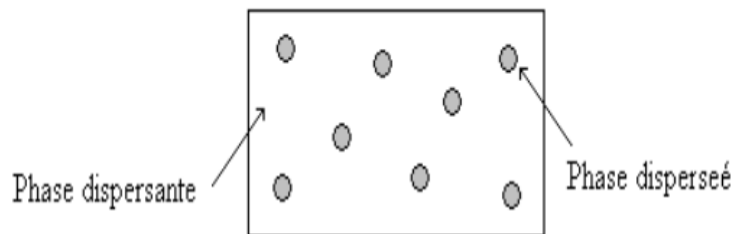


Figure 1.1 : Schéma du mécanisme d'adsorption du principe actif.

### 1.8. Les systèmes dispersés :

Les systèmes dispersés constitués d'au moins deux phases : la substance qui se trouve dispersé connue sous le nom de dispersés (ou) interne, et une phase continue (ou) Phase externe. En se fondant sur la taille des particules de la phase dispersée, dispersions sont généralement classées comme des dispersions moléculaire, des dispersions colloïdales, et dispersions grossiers. Les dispersions moléculaires ont dispersé les particules inférieures à 1 nm en taille. Dispersions colloïdales ont des tailles de particules entre 1 nm et 1 mm. Microémulsions, les nanoparticules, les microsphères sont quelques exemples des dispersions colloïdales. Taille des particules ont les dispersions grossier supérieure à 1 mm, ce qui inclut les suspensions et les émulsions.



**Figure 1.2 : Schéma représentatif d'un système dispersé.**

Il existe alors deux types de dispersions :

#### **1.8.1. Les émulsions :**

Une émulsion est la dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide. Ces deux liquides doivent être non miscibles et avoir des solubilités différentes. Le liquide sous forme de gouttelettes est appelé phase dispersée (ou discontinue), tandis que l'autre liquide est appelé phase dispersante (ou continue). Les émulsions sont considérées comme étant des systèmes dispersés.

#### **1.8. 2. Les suspensions :**

Les suspensions sont une classe de système dispersé dans lequel un état finement divisé solide est dispersé uniformément dans une dispersion liquide. Généralement, les suspensions avec la taille des particules supérieures à 1 mm sont

classées comme suspension grossier, tandis que ceux au-dessous de 1 mm sont classés comme suspension colloïdale. Quand les particules constituant la phase interne de la suspension, elles sont thérapeutiques actives. En fonction de leur itinéraire prévu de la livraison, les suspensions pharmaceutiques peuvent être globalement classés comme suspension parentérale, et d'actualité des suspensions orales.[12]

Les éléments suivants peuvent être les raisons de la formulation d'un produit pharmaceutique suspension :

- Le médicament est insoluble dans le véhicule de livraison ;
- Pour masquer le goût amer du principe actif ;
- Pour augmenter la stabilité du principe actif ;
- Pour atteindre contrôlées/soutenue la libération du médicament.

### **1.9. La formulation des suspensions :**

Formulation d'un produit pharmaceutique en suspension requiert une connaissance des propriétés de la phase dispersée et la dispersion moyenne. Le matériel pour la formulation des suspensions devraient être soigneusement sélectionné en tenant compte de la voie d'administration, application prévue, et les effets nocifs possibles. Les éléments suivants sont les facteurs les plus importants à prendre en considération lors de la formulation de suspension parapharmaceutique :

- La nature des matières en suspension : les propriétés inter faciales de la suspendue matériel sont un important facteur à prendre en considération lors de la formulation d'une suspension. Les particules qui ont de faibles tensions inter faciales sont facilement mouillées par l'eau. Des particules de matériaux à haute tension inter faciale, toutefois, ne sont pas facilement mouillées. La suspension de ces matières est normalement atteinte par l'utilisation d'agents tensio-actifs. Les surfactants accroître la mouillabilité des particules en réduisant leur tension superficielle.
- Taille de particules en suspension : réduction de la taille des particules entraîne une diminution du taux de sédimentation des particules en suspension comme expliqué par la loi de Stoke. Réduction de la taille des particules peut être obtenue par des procédés comme le broyage, le tamisage. La taille des particules affecte également le taux et le degré d'absorption, dissolution, et la bio-distribution du médicament. Toutefois, la réduction de la

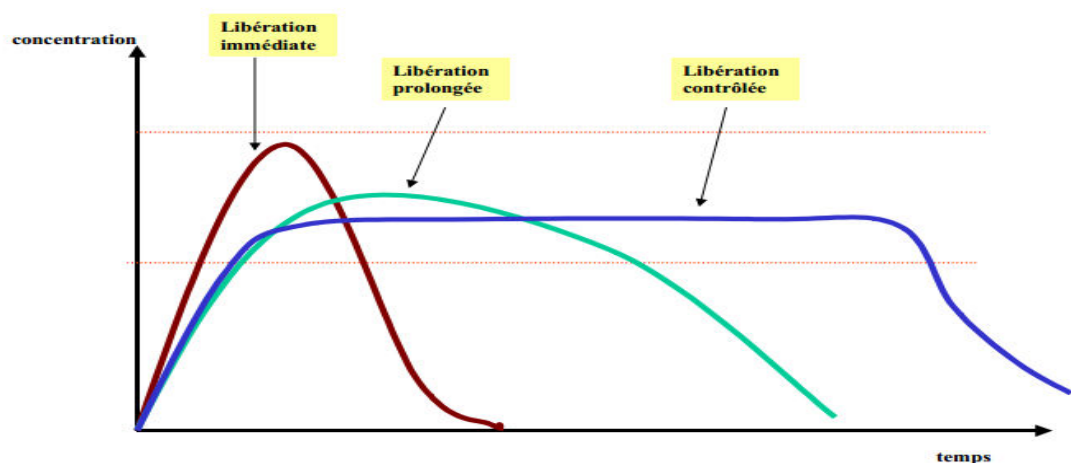
taille des particules au-delà d'une certaine limite peut provoquer la formation d'un gâteau compact sur la sédimentation.

- Viscosité de la dispersion moyenne : une viscosité supérieure de dispersion moyenne offre l'avantage d'une sédimentation plus lente; cependant, elle peut compromettre d'autres propriétés souhaitables comme seringabilité pour suspensions parentérale, Propagation pour suspensions d'actualité, la facilité d'administration pour suspensions orales. La propriété de la fluidification est hautement souhaitable, afin que la suspension soit très visqueuse pendant le stockage et a une faible viscosité après agitation (haute résistance au cisaillement) afin de faciliter portabilité à la bouteille.

### 1.10. Les différentes formes de délivrance des médicaments :

En accord avec la Pharmacopée Européenne [8], on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. »

Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modified release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération (Figure 1.3).



**Figure 1.3: Représentation de différentes formes de libération immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif**

- a. Forme à libération immédiate.
- b. La libération contrôlée.
- c. Libération prolongée.

### 1.11. Les médicaments à libération prolongée :

#### 1.11.1. définition :

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- La durée de cette libération augmente avec le temps.

Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [11]. La figure 1.4 représente le profil de libération prolongée d'un principe actif en comparaison avec celui de la libération immédiate.

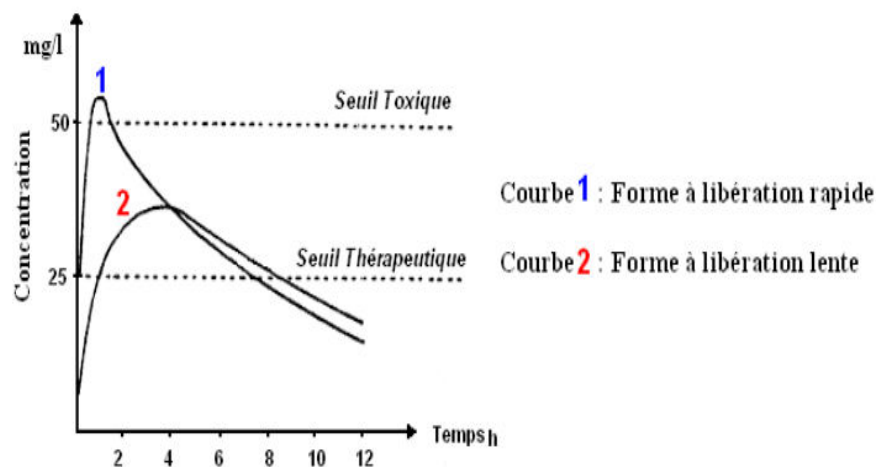


Figure.1.4 : Présentation des profils de libération prolongé et immédiate

Le profil de la libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants .

### **1.11.2. Formulation des suspensions à libération prolongée par gélification in situ :**

Au cours des quarante dernières années, les connaissances acquises sur les phénomènes présidant à la « mise à disposition » des substances actives et, de manière générale, sur la distribution de ces dernières dans l'organisme après leur absorption, ont progressivement conduit la pharmacie galénique à reconsidérer sa mission et à afficher de nouvelles prétentions.

La maîtrise de la libération du principe actif à partir des formes pharmaceutiques et celle de la durée d'action des médicaments est l'un des premiers défis lui ayant été proposés.

Une partie importante des recherches ayant été menée en milieu industriel et donc tenue plus ou moins longtemps confidentielle, il n'est pas facile d'établir une chronologie précise de l'invention des différentes formes à action prolongée destinées à la voie orale.

Les techniques de gélification in situ ont été utilisées dans les applications pharmaceutiques pour l'ophtalmologie et administrer le médicament . Des tentatives ont été faites pour examiner l'utilisation potentielle des techniques gélifiant in situ afin d'élaborer des formulations orales pour divers médicaments tels que la amoxiciline (Lynne Whietthead, 2000)[14], paracétamol (Kubo et al., 2005)[15], Insuline (SoumaChakraborty, 2015) [16] , ranitidine (AmitkumarK.Joshi, 2011)[17] et ambroxol (David Attwood ,2004)[18]. Ces tentatives ont utilisé différentes polymères comme l'alginate de sodium (Lynne Whietthead, 2000), gellane (Kubo et al., 2005), du chitosane (SoumaChakraborty, 2015), carbopol 940 (AmitkumarK.Joshi, 2011) et de la pectine (David Attwood ,2003), qui sont tous en mesure de former une matrice gel in situ.

### **1.11.3. avantages et inconvénients :**

Les avantages et les inconvénients de la libération prolongée sont nombreux sont résumés sur le tableau 1.1.

**Tableau 1.1 : Les avantages et les inconvénients de la libération Prolongée**

Avantage	Inconvénient
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure complaisance chez le patient.</li> <li>• Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.</li> <li>• Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérés rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.</li> <li>• Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour .</li> <li>• Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.</li> <li>• Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site .</li> <li>• D'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.</li> <li>• Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique .</li> <li>• Risque de toxicité dû au relâchement de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.</li> </ul>

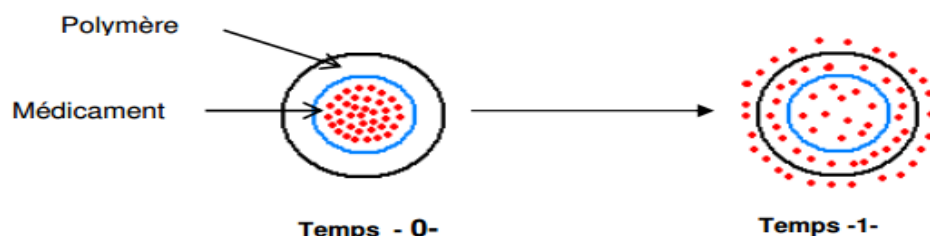
#### **1.11. 4. Classification des formes à libération prolongée :**

Une des classifications proposées pour les systèmes à action prolongée est basée sur les mécanismes contrôlant la libération du principe actif [14]. Généralement, la libération à partir de ces systèmes sera basée sur les principes simples de dissolution et/ou de diffusion; l'osmose et, plus rarement, l'échange ionique étant des mécanismes plus complexes à mettre en œuvre [14, 15].

Les comprimés et certaines capsules constituent les formes monolithiques à action prolongée [16]. Ces formes solides sont classées en deux familles :

- **Les systèmes réservoirs :**

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable (Figure 1.5). La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif, Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro, où la vitesse de diffusion est constante.



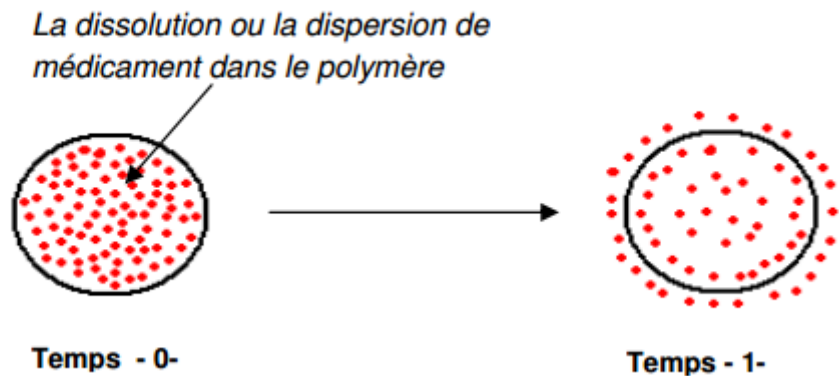
**Figure 1.5 : Mécanisme de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec système réservoir.**

- **Les systèmes matriciels (monolithiques) :**

Le principe actif est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère (Figure 1.6). Comme pour le système réservoir, la diffusion du principe actif à travers le polymère est le facteur limitant.



Cette distribution uniforme du principe actif par rapport au polymère est simple de conception, rendant ainsi ces systèmes peu onéreux à fabriquer.



**Figure 1.6 : Mécanismes de la libération d'un principe actif par le système matriciel**

Le terme matrice a été utilisé la première fois par WIEGAND et TAYLOR [19], pour désigner un système décrit par CAMBELL et THEIVAGT [20].

C'est T. HIGUCHI [21] qui a mis l'accent sur cette forme en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de LAZARUS et COOPER [22].

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient. On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices [23]. Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature : il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément. « Les matrices sont donc des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes et formant un réseau destiné à piéger le principe actif d'une manière uniforme et résistant à la

désagrégation ». Elles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi-particulaires (granulés, mini-granules, microsphères et mini-comprimés).

#### **1.11.5. La classification des matrices :**

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que :

- Leurs structures, On peut distinguer deux types[24] :
  - Les matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,
  - Les matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.
- Leurs comportements dans les milieux ou liquides digestifs, Selon, D. LEFORT DES YLOUSES et C. BROSSARD [25], les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils ont été classés en cinq catégories :
  - Les matrices minérales ;
  - Les matrices hydrophobes ;
  - Les matrices hydrophiles ;
  - Les matrices plastiques inertes ;
  - Les matrices plastiques à base d'agents d'enrobage.
- La nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés, P. Buri[23], a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices en prenant en considération des informations sur le processus de contrôle de la libération. Il donne la classification suivante :
  - Les matrices minérales,
  - Les matrices hydrophiles,
  - Les matrices inertes,
  - Les matrices lipidiques,
  - Les matrices biodégradables non lipidiques.

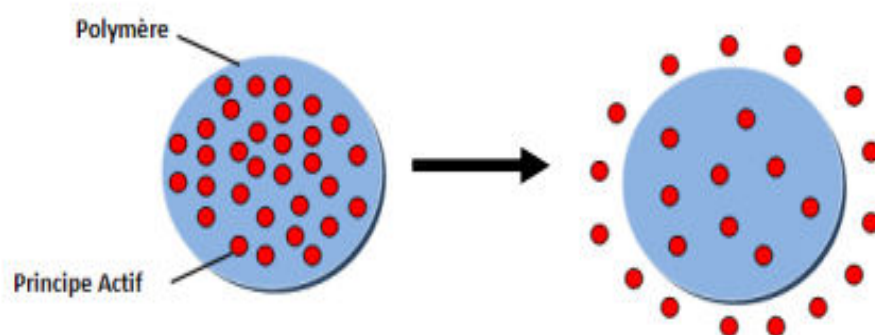
- La cinétique de libération du principe actif, la classification qui a été le plus souvent citée par plusieurs auteurs, les matrices sont classées en trois catégories :
  - Les matrices inertes ;
  - Les matrices hydrophiles ;
  - Les matrices lipidiques.
- Le mécanisme de libération du principe actif, est celle rapporté par C. Brossard [26]; elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs.

#### **1.11.6. Les différentes catégories de matrices :**

Selon cette classification précédemment citée, on peut distinguer trois grandes catégories de matrices :

##### **• Les matrices inertes :**

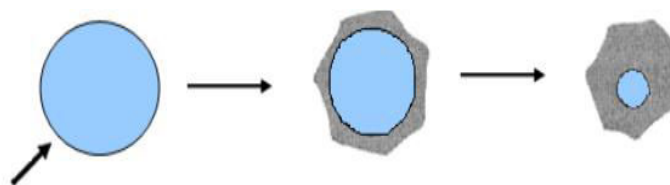
Les matrices inertes, appelées également insolubles sont constituées d'un support insoluble formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif (voir figure 1.7). Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse qui est un élément structural de la forme galénique et à un mécanisme de libération du principe actif indépendant des conditions extérieures et donc très peu influencé par les variables physiologiques.



**Figure 1.7 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.**

- **Les matrices hydrophiles :**

Les médicaments à matrices hydrophiles sont des formes à libération prolongée et sont constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydrophiles comprimées, matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables [28]. Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif. Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices hydrophiles. Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé.

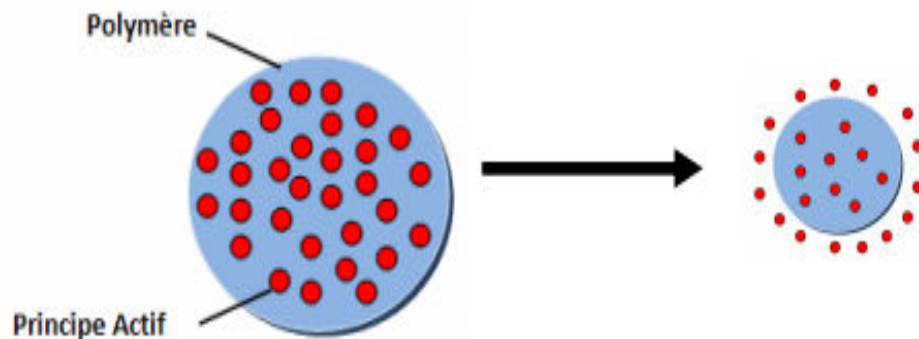


**Figure 1.8 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile**

- **Les matrices érodables :**

Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur transit gastro-

intestinal. Cette érosion est due à la composition de la matrice, c'est-à-dire la nature de l'agent matriciel qui subit l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs.



**Figure 1.9: Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.**

On distingue :

- **Les matrices lipidiques:**

Improprement appelées matrices hydrophobes ou encore cireuses, sont des matrices constituées de corps gras qui subissent une érosion lente due à l'action de la lipase pancréatique.

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

- **Les matrices polymériques :**

Les matrices érodables polymériques sont en général composées de polymères de solubilité pH- dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film. Ils permettent d'obtenir des matrices à érosion lente et peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs. Les principaux polymères gastro-résistants sont l'acétylphtalate de cellulose, les phtalates de l'hydroxypropylméthylcellulose, les copolymères méthacryliques... Des polymères solubles peuvent également réaliser des matrices érodables (tels que polyvinylpyrrolidone ou le copolymère de vinylpyrrolidone et d'acétate de vinyle).

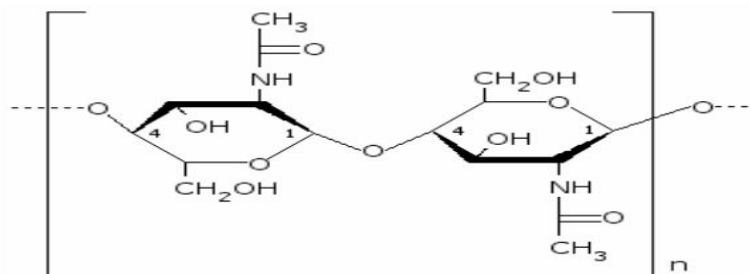
## CHAPITRE 2

### CHITOSANE ET ALGINATE DE SODIUM

Les bio-polymères se définissent comme étant des biomacromolécules synthétisées par des organismes vivants. Et selon l'ADEME (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie), les biopolymères sont des polymères naturels issus de ressources renouvelables de plantes, d'algues ou d'animaux. Dans ce chapitre nous allons aborder les différents excipients utilisés dans notre formulation telle que le chitosane comme véhiculé ainsi sur le biopolymère alginate de sodium comme étant un complexant.

#### 2.1. La chitine :

La chitine est un polymère de glucose composé du monomère N-Acétyl-D-Glucosamine. Plus précisément, ce sont des molécules de glucoses dont un groupement N-Acétyle est attaché au carbone 2 du sucre. Les monomères sont reliés entre eux par des liens  $\beta$ 1, 4 (voir figure 2.1). La chitine se retrouve rarement à l'état pur dans la nature. La plupart du temps, elle forme des liens faibles non-covalents avec des protéines des organismes qui l'ont produite. La chitine est un polymère insoluble dans les solvants organiques. Elle ne peut être dissoute que dans des solutions d'acides très concentrées (environ plus de 98% pour la chitine  $\alpha$  dans les crustacés et entre 88%-90% pour la chitine  $\beta$  dans les mollusques) [33],

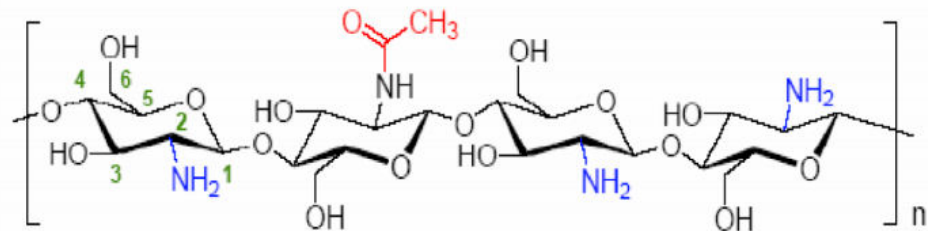


**Figure 2.1 : Structure chimique de la chitine**

## 2.2. Le chitosane :

### 2.2.1. Définition du chitosane :

La désacétylation de la chitine par l'hydroxyde de sodium va donc permettre d'obtenir le chitosane de formule chimique poly( $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose présenté dans la Figure 2.2. Le degré de désacétylation (DDA) va alors définir la proportion de groupements amines devant les groupements acétyles qui constituent les chaînes du chitosane. On pourra utiliser le terme de chitosane lorsque le DDA aura dépassé 50 %, en-dessous on parle toujours de chitine. Le chitosane est donc presque toujours un copolymère à moins que le DDA ne soit de 100 %. [34].



**Figure 2.2 : Structure chimique de chitosane.**

### 2.3. Origine de la chitine et du chitosane :

- Origine animal :

La chitine et le chitosane sont présents au sein d'une pléiade d'organismes. Les membranes cellulaires de certaines bactéries contiennent de la chitine. Chez d'autres bactéries, les membranes contiennent exclusivement du chitosane. La chitine se retrouve chez de nombreuses espèces de champignons dans des proportions allant jusqu'à 45 %. Les carapaces d'insectes, de scorpions et d'araignées contiennent de 20 à 60 % de chitine. Les exosquelettes de crustacés sont largement composés de chitine. La proportion massique de chitine post-décalcification et déprotéinisation est de l'ordre de 80 %. Chez les décapodes, comme la crevette, la chitine représente 8,8 % de la masse totale humide de l'organisme.

- **Origine synthétique :**

Les principales sources industrielles de chitine et de chitosane sont les exosquelettes de crustacés provenant de l'industrie de la transformation du crabe et de la crevette. Selon les données du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec et en considérant le pourcentage de chitine très élevés, la quantité de chitine qui pourrait potentiellement être extraite par les usines québécoises de transformation de la crevette serait de 650 tonnes par an.

- **Origine végétal :**

En outre les sources citées précédemment, la chitine a aussi été isolée d'un grand nombre d'organismes marins dont les algues, les mollusques et les céphalopodes.

#### **2.4. Propriétés physicochimique du chitosane :**

- **Masse moléculaire :**

Les chitosanes obtenus industriellement ont une masse molaire (MM) de l'ordre de 100-500 kDa. La détermination de la MM peut se faire par des mesures viscosimétriques, par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) couplée à différentes techniques de détection (réfractométrie, microviscosimétrie, diffusion statique de la lumière multi-angle). Les masses de chitosanes dépendent, en fait, du type d'application désirée.

- **Degré de désacétylation :**

Le traitement alcalin de la chitine conduit généralement à une désacétylation partielle. Le degré de désacétylation (DD) du chitosane est extrêmement important car il influence les propriétés des chaînes macromoléculaires des polymères et leur comportement en solution comme la solubilité du chitosane, la flexibilité des chaînes macromoléculaires, la conformation du polymère et par conséquent la viscosité des solutions. De nombreuses méthodes ont été proposées pour déterminer le DD sur des échantillons solides : la spectroscopie IR, l'analyse élémentaire, la RMN du solide, ou sur des échantillons en solution : dosage UV, RMN du liquide.

- **Solubilité :**

En général, la solubilité du chitosane dépend de la valeur de DD, de la force ionique, du pH, de la nature de l'acide utilisé et de la distribution des groupes



acétyles le long de la chaîne macromoléculaire. En général, un chitosane avec un DD supérieur à 70 % est utilisé pour augmenter sa solubilité. De plus, la solubilité du chitosane augmente lorsque la masse molaire diminue.

- **viscosité**

La viscosité est une caractéristique importante du chitosane concernant son comportement en solution. Cette caractéristique est liée à la conformation des chaînes macromoléculaires en solution. La viscosité dépend, non seulement du DD, du MM, mais aussi du pH car ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère. Plus le pH est bas, plus la viscosité est donc forte. La viscosité augmente également avec le DD car plus le polymère est désacétylé, plus la proportion de groupements amine libres est importante et plus il est soluble. La viscosité augmente également avec la concentration et elle est fonction de la MM des chaînes macromoléculaires. Comme pour les autres polysaccharides, la viscosité chute lorsque la température augmente.

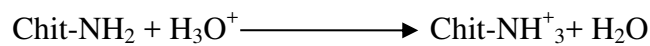
- **Cristallinité :**

La cristallinité est un paramètre important car elle contrôle un certain nombre de propriétés comme l'accessibilité des sites internes dans les chaînes macromoléculaires, les propriétés de gonflement dans l'eau ou encore les propriétés diffusionnelles. La cristallinité est en général déterminée par des mesures de diffraction de rayons X. En fait, le chitosane est généralement une substance semi-cristalline. Il cristallise dans le système orthorhombique et deux types de produits sont connus : le chitosane I (faible DD, sous forme de sel) est plus désordonné que le chitosane 2 (fort DD, forme amine libre).

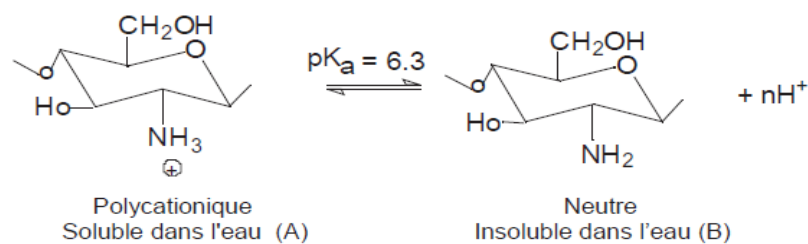
## **2.5. Comportement du chitosane en milieu acide :**

Le chitosane est soluble dans des solutions aqueuses acides et insoluble à un pH neutre ou alcalin. Dans un milieu acide, les groupes amines ( $-NH_2$ ), présents à la position C-2 de l'unité répétitive de glucosamine, sont protonnés ( $-NH$ ) voir (figure 2.3). Ainsi, à un pH acide, le chitosane devient soluble, présentant une densité de charge positive qui est en fonction du DDA. L'augmentation du DDA du chitosane augmente la viscosité d'une solution de chitosane à cause de l'augmentation du nombre des groupes libres d'amine. La viscosité d'une solution de

chitosane est aussi affectée par d'autres facteurs comme la concentration et la température: la viscosité augmente avec l'augmentation de la concentration et la diminution de la température le chitosane se dissout uniquement en milieu acide par protonation des groupes amine présents sur la macromolécule. L'équilibre suivant décrit l'état d'ionisation du polyélectrolyte en solution acide :



Le pKa du chitosane est approximativement 6,3. Ainsi, lorsque le DDA est peu élevé c'est-à-dire lorsque les groupements amine sont en petite quantité, le chitosane est peu soluble. En général, on utilise du chitosane avec un DDA supérieur à 70 % pour avoir une grande partie soluble.



**Figure 2.3 : Structures du chitosane en milieu acide (A) et en milieu neutre (B).**

## 2.6. Propriétés de biocompatibilité du chitosane :

La biocompatibilité d'un polymère est d'une importance fondamentale pour une utilisation thérapeutique. Le chitosane est biocompatible c'est-à-dire que sa présence dans un organisme entraîne des réactions inflammatoires et des réactions de rejet très limitées (propriétés immunologiques). La biocompatibilité du chitosane est caractérisée principalement par trois propriétés : sa non toxicité, et son hémocompatibilité et sa biodégradabilité.

## 2.7. Effet du chitosane dans une formulation :

### 2.7.1. Effet gélifiant :

Les gels de chitosane non réticulés sont considérés comme des gels physiques thermoréversibles. Dans les gels physiques, les interactions macromoléculaires

résultent d'interactions ioniques, de van der Waals ou de liaisons hydrogène. La gélification du chitosane dépend de l'équilibre entre les interactions hydrophobes et hydrophiles; les premières dépendent principalement du DDA et les secondes du degré de protonation. Il a été observée, par étude de réacétylation, que la solubilité du chitosane diminue progressivement avec l'augmentation de l'acétylation et résulte finalement en la formation de gels non réversibles. Ils ont démontré que la gélification commence quand le DDA se situe entre 25 et 50%. Ainsi la vitesse de gélification du chitosane augmente avec le DDA. Ont observé une augmentation de la vitesse de gélification avec le poids moléculaire du chitosane.

### **2.7.2.Effet viscosifiant:**

Le chitosane est utilisé dans les compléments alimentaires, nutritionnels et cosmétiques, produits biomédicaux y compris produits de la cicatrisation des plaies. Le chitosane est disponible dans un large éventail de qualités différentes caractéristiques et propriétés, comme la viscosité, le poids moléculaire et le degré de désacétylation. Ce polysaccharide est un excellent améliorant de viscosité et stabilisateur dans les environnements acides. Le chitosane est compatible avec des composés organiques comme les polymères cationiques et non ioniques, contribue à améliorer effet de stériliser le savon. En outre, il aide à protéger la peau.

### **2.8. Application du chitosane :**

Les applications du chitosane sont variées et les nouvelles études pour en développer nécessitent de se multiplier à cause de ses propriétés physico-chimiques et biologiques[36], Il est entre autres non fermentable, biocompatible, biodégradable et non-toxique. De plus, son coût de fabrication est élevé. A titre d'exemple, quelques propriétés utilisées dans les différents champs d'application du chitosane sont données dans le Tableau 2.1. [37]

**Tableau 2.1 : Les différents champs d'application du chitosane.**

Champs d'application	Application	Propriété
Pharmacie	Encapsulation du médicament	Matériel absorbable avec possibilité de contrôle de libération de principes actifs (enzyme, médicament)
Clinique	Membrane de dialyse, pansement	Rétention d'eau, d'ions, stimulation de la régénération des tissus
Cosmétique	Crémé,shampooing, démélant	Rétention de l'humidité, antiélectrostatique, surfactant
Industrie agro – alimentaire	Restructuration des purées de fruits, de légume ou de viande	Formation de film, épaississant
Traitement des eaux	Agent floculant de cations	Polyélectrolytes; chélation de Métaux

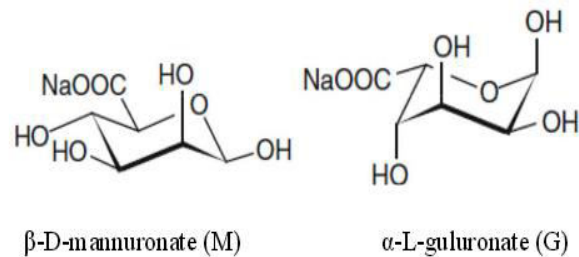
En plus depuis le début des années 80 le chitosane n'a cessé de faire l'objet d'énormes investigations dans le domaine biomédical. Le tableau 2.2 résume les différentes applications et formes utilisées du polymère.

**Tableau 2.2 : Application biomédical du chitosane**

Forme physique	Applications
Solution	Agent bactériostatique, Agent homéostatique, Cosmétiques
Gel	Système de relargage, Spermicide
Membrane /film	Membrane de dialyse, Lentilles de contact, Réparation tissulaire
Eponge	Hémostatique des muqueuses, Réparation tissulaire
Miscelles	Agents gastriques, Anticoagulants.

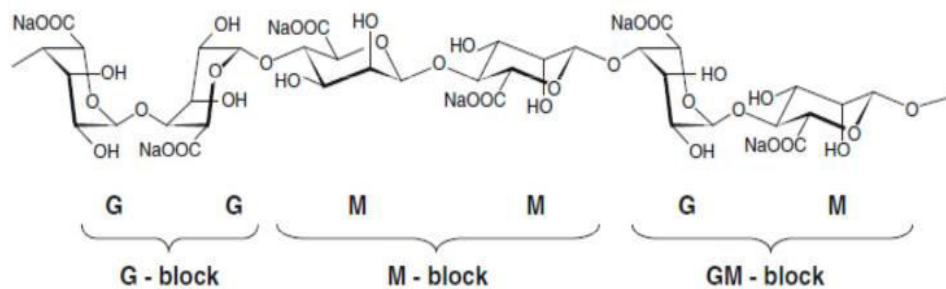
### 2.9. Alginate de sodium :

Les alginates (voir figure 2.4) sont des sels d'acide alginique, constitués de deux monomères saccharidiques de base : acide  $\alpha$  - L - guluronique (G) et acide  $\beta$  - D - mannuronique (M), dont la séquence varie.



**Figure 2.4: Monomère de la chaîne alginate de sodium.**

La séquence des différents blocs (M) et (G) (voir Figure 2.5) dépend du type d'algue, de son âge ainsi que de la partie dont est isolé l'alginate. La saison de récolte affecte de même la composition en blocs et les séquences [29] .



**Figure 2.5 : Structure chimique de la chaîne d'alginate de sodium**

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 de chitosane divalents provoque la formation d'un gel. La complexation entre les deux polymères semble se produire par interaction des anions carboxyliques de l'alginate et les groupements anioniques du chitosane (voir Figure 2.6).

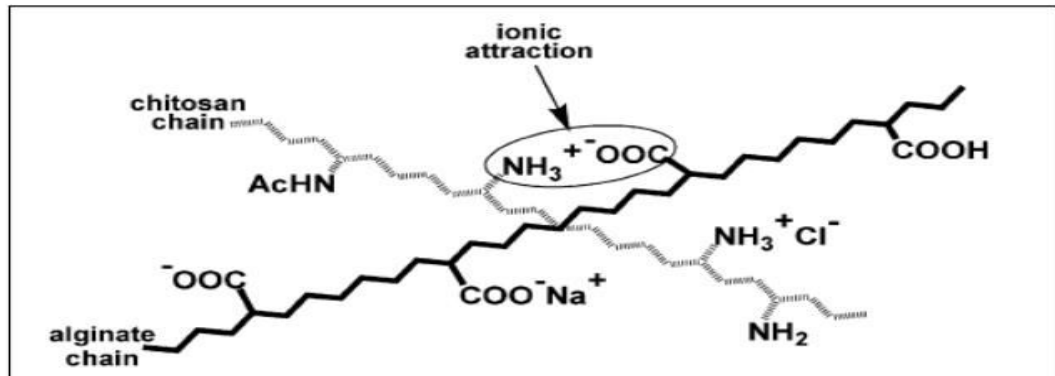


Figure 2.6 : Les interaction ionique entre le groupe anionique ( $-\text{COO}^-$ ) d'alginate de sodium et le groupe cationique ( $-\text{NH}_3^+$ ) de chitosane.

## 2.10. Propriétés physico-chimique d'alginate de soduim :

- **Solubilité :**

Il existe trois paramètres déterminants limitant la solubilité de l'alginate dans l'eau.

Premièrement, Le pH de la solution joue un rôle dans la solubilisation des alginates. Si le pH de la solution contenant l'alginate est inférieure au pKa de l'acide mannuronique (pKa=3,38) ou de l'acide guluronique (pKa= 3,65), alors il peut y avoir séparation de phases voire formation d'un hydrogel. La sensibilité des alginates vis-à-vis du pH de la solution dépend non seulement de la masse molaire mais aussi de la composition chimique et de la séquence des blocs. Les alginates contenant plus de sections alternées (blocs MG) précipiteront à des valeurs de pH plus faibles que les alginates contenant plus de blocs homogènes (poly-M et poly-G). Deuxièmement, la force ionique du solvant joue un rôle important sur la solubilité de l'alginate en

limitant son hydratation en milieu aqueux. Et pour finir, le taux de cations gélifiants présents dans le solvant influence bien évidemment la solubilité de l'alginate. [30]

- **Gélification :**

Les propriétés physiques de l'alginate sont décrites pour la première fois dans les années 1970. La principale caractéristique de l'alginate est sa capacité à gélifier en présence de cations multivalents. Cette transition sol/gel n'est pas influencée par la température.

Les sels d'alginate sont solubles dans l'eau et sont capables de gélifier en présence de cations multivalents tels que les ions  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  ou encore  $\text{Al}^{3+}$  grâce à la formation d'une jonction impliquant plusieurs chaînes polysaccharidiques.

Cette interaction est décrite par le modèle « egg-box » dans lequel chaque ion divalent peut interagir avec deux résidus G adjacents ou appartenant à deux chaînes opposées.

- **Comportement rhéologique :**

Les alginate ont en général un comportement quasi-Newtonien, même si des déviations peuvent être observées suivant plusieurs facteurs, notamment le type d'alginate, la concentration de la solution, la composition chimique de l'alginate, sa masse moléculaire moyenne ....etc. pour des solutions d'alginate de sodium de différentes concentrations. On constate une dépendance linéaire dans tous les cas, traduisant un comportement Newtonien, excepte pour la concentration la plus élevée, pour laquelle on peut observer une légère déviation.

### **2.11. Application de l'alginate de sodium :**

L'alginate produit à grande échelle trouve des applications principalement dans les domaines de l'agroalimentaire et textile, pour laquelle environ 80% de la production y est transformée.

Ses propriétés colloïdales uniques font qu'il peut être utilisé en tant qu'épaississant, stabilisant, agent filmogène, gélifiant.....etc.[31].

**Tableau 2.3 : Répartition de l'alginate de sodium pour les différents secteurs industriels et exemples d'applications**

<b>Application</b>	<b>Rôle de l'alginate de sodium</b>
Industrie technique (50%)	Epaississant pour les pâtes d'impression, Epaississant et stabilisateur des teintures, Agent d'imperméabilisation, Agent plastifiant et filmogène.
Industrie agroalimentaire (30%)	Epaississant, texturant, conservateur, dans de nombreux produits : confitures, jus de fruits, sauces (moutarde, mayonnaise), potages, produits laitiers, stabilisateur dans les crèmes glacées (empêche la formation de cristaux).
Industrie du papier (5%)	Agglomérant pour les fibres, apprêt de surface, Epaississant et stabilisant dans les colles, Maintien des pigments en suspension
Industrie pharmaceutique (5%)	Stabilisateur d'émulsions, agglomérant dans les comprimés, épaississant et hémostatique dans les pommades, pansements, mèches nasales, Gélifiant dans les pâtes à empreinte dentaire.
Divers (10%)	Epaississant dans les produits de beauté et pâtes à dentifrice, stabilisateur pour les peintures et vernis, Flocculant en traitement des eaux, Agglomérant pour les électrodes de soudure, Agent absorbant dans les couches pour bébé.



## CHAPITRE 3

### PARTIE EXPERIMENTALE

Dans ce chapitre, nous décrivons en premier lieu, les différentes étapes de l'extraction du chitosane ainsi que la caractérisation quantitative de notre bio-polymère. En second lieu, nous décrivons le procédé de formulation adopté et les matières premières utilisées au cours de la préparation des suspensions ainsi que les différentes méthodes de caractérisation et de contrôle réalisés sur les suspensions formulées. Et enfin, nous décrivons les études préliminaires effectuées et la méthodologie expérimentale employée.

### 3.1. MATERIELS ET METHODES

#### 3.1.1. Produits utilisés pour l'obtention du chitosane :

Le chitosane a été extrait à partir de La crevette. Cette dernière est de classe des crustacés, famille aristeidae et du genre : *Aristeus antennatus* et *aristaeomorpha foliacea*, qui est nommée la crevette rouge.

Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction du chitosane sont regroupés sur le tableau 3.1.

**Tableau 3.1 : Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction du chitosane**

Produits utilisés	Rôle
Solution de l'acide chlorhydrique (HCl)	Déminéralisation de chitine
Solution de la soude (NaOH)	Desacytation et Déprotéinisation de la chitine
Acide acétique	
L'eau oxygène H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Solubilisation du chitosane
Acétone	Blanchiment du chitosane
Sulfate de sodium	Blanchiment

### **3.1.2.Extraction de la chitine :**

La matière première utilisée pour cette étude est l'exosquelette de crevettes rouge *Aristeus antennatus* et *aristaeomorpha foliacea*, qui nous ont été fournies fraîches. Elles sont décortiquées à température ambiante, les carapaces sont ensuite lavées puis séchées à l'air libre. Les fragments obtenus sont séchés à 100°C pendant 24h puis broyés et triés sur tamis afin de séparer plusieurs tailles.

La teneur en eau des fragments obtenue après séchage est estimée à 78%. Le broyage et le tamisage des fragments ont donné des particules d'un diamètre variant majoritairement entre : 0,1 mm et 0.5 mm, seule cette fraction fut utilisée pour réaliser les différents essais de déminéralisation, puisqu'étant la fraction majeure. L'extraction chimique consiste en une déminéralisation acide et une déprotéinisation basique

#### **A. Déminéralisation :**

la déminéralisation s'effectue en dispersant la matière première obtenue dans une solution d'acide chlorhydrique 5M (1 :10) (m :v) sous agitation constante pendant 1h à Température ambiante .la réaction produit un violent dégagement de gaz carbonique qui doit être maîtrisé en ajoutant graduellement la matière première ainsi que l'ensemble doit être ouvert .Théoriquement. La réaction se termine lorsqu'il n'y a plus de dégagement gazeux .le contenu est ensuite filtré sur papier filtre et rincé abondamment à l'eau distillée.

#### **B. Déprotéinisation :**

Le retentât est introduit dans un flacon, dans lequel est ajouté (1 :10) (m : v) d'NaOH (1,25M) à une température de 90 °C pendant 18 heures. Le contenu du flacon est à nouveau filtré et rincé abondamment à l'eau distillée.

#### **C. Blanchiment :**

Quand l'eau rinçage n'est plus colorée, l'eau distillée est remplacée par un volume de 20 ml de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pour blanchir le produit, Un ultime rinçage à l'acétone permet d'entraîner les impuretés lipidiques résiduelles .le contenu du flacon est à nouveau rincé abondamment à l'eau

distillée et ce jusqu'à ce que le pH de l'eau du lavage atteigne la neutralité, le filtré est alors transféré dans une coupelle préalablement pesée qui sera par la suite placée en étuve à 30°C pendant 20 heures et en suite à 90°C pendant 12 heures.

Le nouveau poids de la coupelle. Contenant le produit sec .permet de déduire le rendement massique d'après la formule suivante :

$$Rm = \frac{m_f}{m_i} . 100$$

### **3.1.3. Préparation du chitosane :**

Le chitosane a été obtenu par désacétylation de la chitine extraite par une solution de soude selon le mode opératoire suivant :

La chitine a été traitée avec une solution de soude à 50%, dont la proportion (m:v) (1 :10), la solution est agitée pendant 24 heures à 100°C.

Au terme de la réaction, la solution est filtrée, le chitosane retenu est lavé en continu, afin d'éliminer la soude résiduelle, et ce jusqu'à ce que le pH de l'eau du lavage atteigne la neutralité, le chitosane est rincé avec l'eau distillée puis séché à l'étuve à 80°C.

### **3.1.4. Caractérisation physico-chimique du chitosane :**

#### **1. Teneur en eau :**

Pour estimer la part d'eau dans le produit, 1 à 2 g d'échantillon sont prélevés et pesés dans une coupelle de poids connu, la coupelle est placée 24 h dans une étuve à 105 °C.

Puis pesée après 30 min de refroidissement, l'expérience est réalisée en triplicata.

La teneur en eau est évaluée selon la formule suivante :

$$\% \text{ Humidité} = \frac{\text{Poids humide (g)} - \text{Poids de l'échantillon sec (g)}}{\text{Poids de l'échantillon humide (g)}} * 100$$

## 2. Teneur en cendres :

Le principe de la détermination de la teneur en minéraux repose sur leur résistance à la chaleur, Environ 1 g d'échantillon est pesé dans une feuille de papier en aluminium de poids connu, elle est repliée et placée au moins 5 h à température égale 500°C.

Après refroidissement, elle est de nouveau pesée, chaque mesure est répétée trois fois.

La teneur en cendres est évaluée selon la formule suivante :

$$\% \text{ Cendre} = \frac{\text{Poids du résidu calciné (g)}}{\text{Poids de l'échantillon sec (g)}} * 100$$

## 3. Teneur en lipides :

La teneur en lipides totales est déterminée par la méthode de folch en duplicata. Environ 5 g d'échantillon est ajoutés à 100 ml d'une solution de chloroforme: méthanol (2:1).

L'ensemble est introduit dans un erlenmayer à 1 : 20 (substrat solide/volume en ml ) laissé sous agitation pendant une nuit à température de la pièce, filtré sur papier whatman et lavé, puis avec le mélange (chloroforme : méthanol), le filtrat est mélangé à 22 ml d'une solution contenant 0,9 % (w/v) de NaCl dans une ampoule à décanter et laissé reposer jusqu'à l'obtention d'un système biphasique net (durant du moins 6 heures ). L'ampoule est dégazée plusieurs fois, la phase organique est prélevée, filtrée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous vide à 35°C.

L'huile recueillie est pesée sur une balance et la teneur en lipides est déterminée avec la formule suivante :

$$\% \text{ Lipides} = \frac{\text{Poids des lipides (g)}}{\text{Poids de l'échantillon (g)}} * 100$$

## 4. Test de solubilité :

Les deux types du chitosane utilisés, sont testés pour leur solubilité dans les milieux acides, basique, neutre.

Selon Ngah et Fatinthan le teste de solubilité a été réalisé dans 5 % (v / v) de l'acide acétique, 0.5 de NaOH et de l'eau distillée.

On pèse environ 0,05 g de produit ajouté à 50ml de ses trois solutions séparément, et les laisser sous agitation pendant 24 heure.

### **5. Mesure du degré d'acétylation :**

Le degré d'acétylation de la chitine correspond à la fraction molaire moyenne des unités de N acétyl D-glucosamine par rapport au nombre total d'unités, de nombreuses méthodes ont été développées pour déterminer le DA.

#### **• Par titrage potentiométrique :**

La détermination potentiométrique du degré d'acétylation était suivant un titrage acido-basique comme décrit par Tolimate , avec pH mètre muni d'un électrode sensible.

Cela consiste à dissoudre 0.2 g de chitosane dans 20 ml d'HCl (0.1M) et 25 ml d'eau distillée sous agitation 30 min, puis, ajouter encore 25 ml d'eau distillée et sous agitation 30 min jusqu'à la dissolution totale du chitosane.

Titrer avec la solution NaOH (0.1M) tout en introduisant la sonde du pH mètre dans la solution.

On détermine le DD du chitosane par la méthode de titrage potentiométrique, qui a été calculé à partir de la formule Czechowska –Biskup:

$$DDA\% = 2,03 * \frac{V_2 - V_1}{m + 0,0042 (V_2 - V_1)}$$

Avec :

m : masse du chitosane (g).

V<sub>1</sub> et V<sub>2</sub> :volume de NaOH ajouté correspondants aux deux points d'inflexion (ml).

2.03 :Coefficients résultats du poids moléculaire de l'unité de monomère de chitosane.

0.0042 : Coefficient résultats de la différence entre le poids moléculaire du monomère acétylé et la masse moléculaire désacétylé.

### **3.1.5. Préparation de la suspension:**

Dans cette partie, nous allons abordés les différentes techniques de mise en œuvre pour la formulation des suspensions.

### **3.1.6. Description de matières premières utilisées:**

➤ Les excipients

Le principe adapté afin de mettre en œuvre une suspension à libération prolongée est celui de la gélification in situ. Ce mécanisme est basé sur la complexation d'un polysaccharide, et de choisir un pH adéquat permettant de maintenir en suspension le chitosane ainsi que le principe actif.

Dans le tableau 3.2 ci-dessous nous allons présenter les matières premières utilisées lors de la formulation des suspensions.

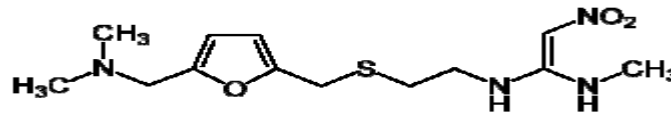
**Tableau 3.2: Les matières Premières utilisées**

Constituants	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle
Alginate de sodium	$\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$	Poudre blanche inodore	Soluble lentement dans l'eau	Agent stabilisant Agent gélifiant
Chitosane	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5$	Poudre blanche amorphe	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques Soluble dans le milieu acide	Agent de conservation Stabilisateur Antimicrobien Immunostimulant Anti tumoraux Anticoagulants Bactériostatique Libération contrôlées

➤ Principe actif :

Le principe actif utilisé lors de la formulation de la suspension est la Ranitidine, ce PA est un antihistaminique  $\text{H}_2$  qui inhibe la production d'acide gastrique. Il est couramment utilisée pour le traitement de l'ulcère gastroduodéal et du reflux gastro-œsophagien. La structure de la Ranitidine est présenté sur la (figure 3.1 ), 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 : 350,869 g/mol [42] .



**Figure 3.1 : structure de Ranitidine**

### **3.1.7. Pré-formulation :**

D'après l'étude bibliographique effectuée sur le mécanisme de gélification in situ et sur la libération prolongée du PA , on a pu constater que l'ingrédient qui a un impact principal sur le taux de libération du PA dans des suspensions est bien le chitosane[43]. Aussi, la réalisation d'une étude d'influence de sa concentration sur les propriétés rhéologiques et biopharmaceutiques des suspensions à libération prolongée semble intéressante .pour pouvoir cerner l'intervalle de variation de la concentration de cet ingrédient qui peut procurer des propriétés intéressantes aux suspensions formulées avant d'entamer l'étude d'optimisation des paramètres de formulation. Au cours de cette étude la concentration du chitosane a été variée entre 0,5g/100ml à 2,0g/100ml.

Les conditions opératoires et le cheminement suivi lors de la réalisation de ces essais ont été pris comme suit :

- Composition des essais :

La composition qualitative et quantitative des essais réalisés au cours de cette partie est la suivante :

**Tableau 3.3: Les formules qualitative et quantitative utilisés lors des essais de Pré-formulation**

<b>Désignation de la matière première</b>	<b>Quantité centésimale (g/ml)</b>	<b>Observation</b>
Ranitidine	1 g/100ml	Selon le dosage de la spécialité de référence [44]
Alginate de sodium	Entre 1,5 et 4g /100ml	Trois concentrations ont été étudiées 1,5-3-4g/100ml Valeur moyenne de l'intervalle de variation selon le Handbook des excipients[45]

Chitosane	Entre 0,5 et 2g /100ml	Trois concentration ont été étudiées 0,5-2g /100ml
Eau bi-distillé	Qs100ml	[46]

- Procédés de préparation :

Au cours de la préparation des suspensions nous avons procédé selon le protocole suivant :

1. Dans un bécher l'Alginate de Sodium est incorporé progressivement dans l'eau, sous agitation avec une vitesse adéquate pour former un vortex, l'agitation est maintenue jusqu'à l'obtention d'une dispersion totale, auquel aspect de l'alginate en solution passe de l'état crémeux à état mielleux ;
2. Le Chitosane est ensuite ajouté graduellement pour éviter la formation des grumeaux ;
3. En derniers lieu le principe actif 'Ranitidine ' est rajouté à la préparation sous agitation ;
4. Finalement, la quantité 100 ml est obtenue par rajout d'eau bi-distillé ;
5. Le pH des suspensions préparés est mesuré à l'aide d'un pH mètre ;
6. La densité des suspensions préparés est mesuré à l'aide de densimètre.

### **3.1.8. Formulation :**

Lors de notre étude ,nous avons eu recours à une planification expérimentale des essais en utilisant un logiciel Mode 6 ,qui répond à nos préoccupation[47] :

- Minimiser les essais qui permettent d'avoir du gain de temps et de cout ;
- Arriver rapidement aux meilleurs résultats possibles;
- Interprétation des résultats expérimentaux ;
- Eviter de réaliser les expériences inutile ;
- Découvrir la solution optimale.

- ❖ Méthode des Plans d'expériences :

Les plans d'expériences permettent d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des études industrielles[48]. Ils sont applicables à de nombreuses 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  $X_i$ . Il faut penser aux plans d'expériences si l'on s'intéresse à une fonction du type :

$$Y=f(X_i)$$

Avec les plans d'expériences on obtient le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences. Pour cela, il faut suivre des règles mathématiques et adopter une démarche rigoureuse [49]. Il existe de nombreux plans d'expériences adaptés à tous les cas rencontrés par un expérimentateur. Les principes fondamentaux de cette science seront indiqués et les principaux plans seront passés en revue.

La compréhension de la méthode des plans d'expériences s'appuie sur deux notions essentielles, celle d'espace expérimental et celle de modélisation mathématique des grandeurs étudiées.

- Terminologie :

La méthode des plans d'expériences utilise une terminologie bien adaptée dont les éléments les plus courants sont[50].

- a) Les facteurs :

Les facteurs, parfois appelés Variables Indépendantes, sont les causes supposées ou certaines, qui provoquent le phénomène. Un facteur peut être qualitatif ou quantitatif, continu ou discontinu, contrôlable ou non contrôlable.

- b) Les réponses :

Une réponse expérimentale, parfois appelée Variable Dépendante, est une caractéristique mesurable d'un produit ou d'un processus, et dont la variation est analysée en fonction des variations des facteurs. La réponse doit être la plus représentative possible du phénomène observé. Le choix des réponses est un problème difficile qui ne relève pas directement de la théorie des plans d'expériences. Ce n'est qu'après une analyse minutieuse des phénomènes, des enjeux des objectifs et des contraintes que la où les bonnes réponses peuvent être définies.

- c) Les interactions :

Lorsque l'effet d'un facteur dépend de la valeur prise par un autre facteur, cela se traduit par une interaction entre les deux facteurs.

d) Plan d'expérience :

le plan d'expériences est la liste des combinaisons des niveaux des facteurs pour lesquels la réponse Y du modèle doit être observée.

Il se représente sous la forme d'un tableau dans lequel chaque colonne identifie les niveaux d'un facteur, exprimés en coordonnées centrées réduites dans la matrice de conception et en coordonnées réelles dans le plan d'expérience, chaque ligne identifie une combinaison des niveaux des facteurs.

Dans notre cas le but de notre étude 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 caractéristiques prises en compte sont les propriétés rhéologiques ainsi que les propriétés biopharmaceutiques des suspensions. Ces réponses ainsi que les moyens de leurs mesures sont résumés dans le tableau 3.4 suivant :

**Tableau 3.4 : Caractérisation du produit selon les réponses et moyens de mesure**

	Caractérisation du produit	Réponse	Moyens de mesure
1	Contrôle Biopharmaceutique	Test de dissolution (Paramètre des profils de dissolution)	Dissolu test ERWEKA
2	Analyse rhéologique	Détermination de la courbe d'écoulement (Paramètre de modélisation rhéologique)	Rhéomètres MCR 302

a) Recensement et caractérisation des facteurs :

Deux paramètres de formulation ont été sélectionnés parmi un grand nombre de facteurs ceux qui ont plus d'influence sur les réponses, pour être étudiés dans cette partie :

- Concentration de l'alginate de sodium ;
- Concentration du chitosane;
- Concentration d'eau distillée ;
- Les autres facteurs PA sont maintenus constants.

b) Choix du domaine expérimental :

Pour cela on définit les facteurs et leur intervalle de variation exprimés en pourcentage (g/100 ml) dans la formule centésimale du produit décrit dans le tableau 3.5 suivant :

**Tableau 3.5: Facteurs retenus et intervalles de variation**

	<b>Facteurs</b>	<b>Abréviation</b>	<b>Intervalle de variation en (g/100ml)</b>
1	Concentration de l'alginate de sodium	Alg	3-8
2	Concentration du chitosane	Chi	0,5 -2
3	Eau	H <sub>2</sub> O	Jusqu'à 100ml

c) Détermination du type de modèle et de plan/ matrice d'expériences :

Compte tenu de l'objectif visé par cette étude et sachant que les facteurs retenus ont une influence certaine dans le domaine expérimental, la stratégie de planification expérimentale la plus adéquate est l'étude en surface de réponse appelée stratégie «P» .

Le nombre des facteurs de la formulation étant égal a trois [03] ,le modèle mathématique quadratique avec interaction proposé ,s'écrit comme suit :

$$Y=a_0+ a_1X_1+ a_2X_2+ a_3X_3+ a_{12}X_1X_2+a_{13}X_1X_3+a_{23}X_2X_3$$

Avec :

Y:la réponse ;

X<sub>1</sub>,X<sub>2</sub>,X<sub>3</sub>:valeurs centre réduits compris entre -1 et +1 ;

X<sub>1</sub> : la concentration de l'alginate de sodium ;

X<sub>2</sub> : la concentration du chitosane ;

X<sub>3</sub> : le volume de H<sub>2</sub>O.

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 mode 06. La matrice d'expériences générée est résumée dans le tableau 3.6.

**Tableau 3.6: La matrice d'expériences générée**

N° Essais	Quantité en alginate de sodium (g/100ml)	Quantité en chitosane (g /100ml)	Quantité en eau ml	Quantité en PA (g/100ml)
1	3	0.5	95.5	1
2	3	0.5	95.5	1
3	8	0.5	90.5	1
4	3	2	94	1
5	5	1	90	1
6	7	2	90	1
7	3	1.5	94.5	1
8	6.3	0.5	92.1	1
9	4.3	2	92.6	1
10	7.3	1.6	90	1
11	5.8	1.2	92	1
12	5.8	1.2	92	1
13	5.8	1.2	92	1
14	5.8	1.2	92	1

A partir de la matrice d'expériences, on réalise les 14 essais de formulation. Ces derniers sont réalisés selon la formule et le procédé décrit ci-dessous. Sur chacun des essais, des contrôles en cours et en fin de formulation sont effectués conformément aux exigences pharmaceutiques dont les protocoles opératoires sont décrits.

### **3.1.9. Caractérisation physico-chimique de la formulation :**

- Contrôle visuel :

Après le mélange de tous les excipients et PA à l'aide d'un agitateur magnétique qui va permettre d'homogénéiser nos mélanges de façon automatique, nos solutions doivent être homogènes.

- Détermination du pH mètre :

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.

A chaque fois qu'on termine la formulation, on mesure le pH à l'aide d'un pH mètre.

- Détermination de la Densités :

La densité relative de chaque suspension a été mesurée à l'aide d'un densimètre à température correspondante à 20°C.

- Détermination du profil de dissolution :

Ce test a été réalisé lors de la caractérisation de la spécialité de référence malgré que cette dernière se présente sous la forme conventionnelle et non pas sous la forme à libération prolongée, et cela dans le but de tester la méthode d'analyse, car le protocole du test de dissolution a été établi en se référant sur la bibliographie [38] et permettre de tester sa fiabilité .

Le dissolu test utilisé est de type USP à palettes tournantes, muni de 08 vases d'une capacité d'un litre (2) qui permettent d'effectuer des analyses de dosage pour chaque échantillon, dans lesquels le milieu de dissolution est incorporé. Les vases sont plongés dans un bac (3) rempli d'eau muni d'une résistance permettant de chauffer l'eau à la température désirée (37°C:température du corps).

Les palettes tournantes peuvent monter et descendre dans les vases de dissolution à l'aide un régulateur de position de la palette (1), permettant une agitation continue du milieu de dissolution et la dispersion de l'échantillon à analyser. La vitesse d'agitation peut varier entre 0 et 500 tr /mn à l'aide du panneau de commande (4). La vitesse de rotation des palettes est affichée (5) sur le tableau de commande du dissolutest ainsi que la température et l'enregistrement de temps écoulé .



**Figure 3 .2 : Image d'un dissolutest USP à palette tournante .**

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

Le milieu de dissolution est 900 ml est de HCl à 0,1 M à 37°C (+/-0,5°C). Cette solution simule le milieu gastrique.

La vitesse de rotation des palettes est fixée à 75 t/m, et de prélèvement sont effectués à un intervalle de 30mn pendant 2H puis a un intervalle de 1H pendant 5H. Le dosage du PA contenu dans chaque prélèvement est effectué par UV visible à une longueur d'onde de 313 nm [39].

Le test de dissolution a été réalisé afin de déterminer le profil de dissolution et pour les suspensions préparées au cours de la pré formulation , ainsi que pour les suspensions préparées au cours de l'étude de formulation (matrice d'expérience).

➤ Détermination de l'absorbance par spectromètre :

L'instrument utilisé pour la spectroscopie ultraviolet-visible est appelé spectrophotomètre[40]. Il mesure l'intensité de la lumière (I) passant à travers un échantillon et la compare à l'intensité de la lumière avant ce passage ( $I_0$ ). Le rapport  $I / I_0$  est appelé transmittance, et est habituellement exprimé comme un pourcentage. L'absorbance, A, est exprimée à partir de la transmittance :

$$A = -\log(T)$$

Le dosage des échantillons prélevés du dissolutest a été effectué en utilisant la technique de spectrométrie ultraviolet-visible qui est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine des ultraviolet (200 nm – 800 nm), du visible, et jusqu'au proche infrarouge (750 nm -1 400 nm). Soumises à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules subissent une transition électronique.

➤ Test de gélification in situ :

Ce test consiste à la simulation d'un système in vitro au milieu gastrique afin d'évaluer l'intensité de gélification de chaque suspension préparée .

Le système est constitué d'un bécher de 250 ml dans lequel est met un volume d'une solution d'acide chlorhydrique HCl 0,1 M correspondant à 150 ml. Le bécher en question est thermostaté dans un bain marie à une température de 37 °C à l'aide d'une résistante.

Une fois la température atteinte, 20 ml de chaque suspension sont introduits au centre du bécher dans ce milieu acide à travers une cuillère pour provoquer la gélification. Cette gélification est identifiée par une observation visuelle et par une analyse rhéologique.



**Figure 3.3 : Dispositif expérimental utilisé pour la gélification in-situ .**

➤ Caractérisation rhéologique :

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

Il s'agit d'une étape très importante qui nécessite de bien définir les conditions expérimentales de caractérisation qu'il faut bien évidemment adapter à l'utilisation du fluide[41].

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 ainsi que les gels pour permettre d'observer la façon dont ils s'écoulent en réponse à une forces appliqués.

La détermination de la courbe d'écoulement permet de faire ressortir des paramètres caractéristiques qui sont susceptibles de refléter état mécanique des suspensions et des gels.

Le protocole opératoire adopté est :

- Une rampe croissante en vitesse de cisaillement de  $0,1s^{-1}$  à  $1000s^{-1}$
- Le temps de mesure entre deux points successifs est 5s.

Les courbes d'écoulements pour les suspensions et gels sont données en terme de contrainte de cisaillement (Pa) en fonction de la vitesse de cisaillement  $\dot{\gamma}$  ( $s^{-1}$ ).

Ainsi que les courbe de viscoélasticité pour les suspensions et les gels qui sont données en terme de  $G''$  en fonction de la vitesse de cisaillement  $\dot{\gamma}$  ( $s^{-1}$ ).

Avec :

$G'$  :C'est le module de conservation et il caractérise la réponse en phase avec la déformation. Il est associé à la réponse du comportement élastique (Pa).



Dans cette partie, nous présentons les résultats sur l'extraction du chitosane qui a été effectué au niveau du laboratoire, puis nous décrivons les résultats de l'étude expérimentale portant sur l'optimisation des paramètres de formulation des suspensions à libération prolongée.

Dans la première partie de ce chapitre, nous présentons les résultats obtenus lors de la caractérisation physico-chimie du chitosane.

Dans la seconde partie, nous présentons les résultats obtenus lors de la réalisation de l'étude préliminaire portant sur l'impact de la concentration d'alginate de sodium et du chitosane sur les propriétés rhéologique et biopharmaceutique des suspensions à libération prolongée

La dernière partie sera consacrée à la présentation des résultats de l'étude de l'influence des paramètres liés à la formule (concentration d'alginate de sodium, concentration du chitosane) et la réalisation de la modélisation en surface de réponses ainsi que l'étude des effets des facteurs sur les réponses.

## **3.2.RESULTAT ET DISCUSSION**

### **3.2.1.Préparation de la matière première :**

Extraction de chitine et production de chitosane.

#### 1. Préparation des carapaces:

La matière première utilisée pour cette étude c'est l'exosquelette de crevette rouge, après le séchage des carapaces, la teneur en eau est égale 8%. Quelque soit la granulométrie des fragments.

#### 2. Préparation de chitine :

L'extraction chimique du chitosane a été effectuée en 3 étapes principales ; déminéralisation, déprotéinisation et blanchiment. Le rendement massique après l'extraction de chitine égale 20.02%.

### 3. Préparation du chitosane « désacétylation » :

Cette étape est réalisée à partir de la désacétylation de la chitine préparée, cette dernière est traitée avec une solution basique (50%). Le chitosane obtenu est de couleur légèrement jaunâtre avec un rendement massique après la désacétylation égale 69.12%.

### **3.2.2.Caractérisation physicochimique de la carapace brute de crevettes :**

Après l'étape de l'extraction, il est important de déterminer les paramètres physico-chimiques du chitosane obtenu.

#### **3.2.2.1:Détermination de teneur en eau,cendres et lipides :**

Parmi les analyses physicochimiques du chitosane effectuées, la détermination de la teneur en eau, la teneur en minéraux (cendres) et la teneur en lipides.

Le résultat des trois caractérisations obtenues est regroupé dans le tableau 3.7:

**Tableau 3 .7: Les résultat des caractéristiques de chitosane.**

Caractéristiques	Chitosane extrait
Teneur en eau (%)	6.26
Teneur en cendre (%)	3
Teneur en lipide (%)	2

Notre carapace est caractérisée par une faible humidité liée à sa structure rigide. Ces variations constatées dans les taux des cendres peuvent être dues aux différences : de la période saisonnière, de leur habitat de reproduction et de l'environnement extérieur dans lequel le crustacé est exposé ;

Une faible coloration traduite par la présence de 2% de lipides et de pigments.

#### **3.2.2.2.Détermination de la solubilité :**

L'intérêt porté à la solubilité du chitosane est justifié par la nécessité de dissoudre la substance dans une phase aqueuse afin d'assurer une multitude d'application.

La solubilité du chitosane commercial et le chitosane préparée au laboratoire est présentée sur le tableau 3.8.

**Tableau 3.8: Test de solubilité de la chitine désacétylée et du chitosane commercial**

Solution	Chitosane extrait	Chitosane commerciale
Acide acétique	Soluble	Soluble
Eau	Insoluble	Insoluble
NaOH	Insoluble	Insoluble

Le chitosane est insoluble dans l'eau et dans les solvants alcalins concentrée ou diluée, cette insolubilité s'explique par la grande masse moléculaire de chacune des chaînes de polymères et aussi par la formation de liaisons hydrogènes entre les différents groupes fonctionnels portés par chacune des unités, par contre il est soluble en milieu aqueux acide grâce à la protonation de ses fonctions amine, son meilleur solvant est l'acide acétique.

Nous avons vérifié la solubilité du chitosane à différente concentration d'acide acétique, le résultat est présenté sur le tableau 3.9 .

**Tableau 3.9 : Résultat du test de solubilité du chitosane extrait et commerciale à différente concentration d'acide acétique.**

	Chitosane extrait	Chitosane commerciale
Concentration (M)	Temps (min)	Temps (min)
0.1	15	4
0.05	30	10
0.04	30	15
0.03	30	20
0.02	40	Insoluble
0.01	45	Insoluble

La différence liée à la solubilité des deux types de chitosane est liée au degré de désacétylation, lorsque le DDA est peu élevé, le chitosane est peu soluble, cette différence

nous permet de déduire que le DDA du chitosane extrait est plus élevé que celui chitosane commerciale, ce qui est à démontrer dans la suite de notre travail.

### 3.2.2.3. Détermination du degré de désacétylation par titrage potentiométrique:

Le degré d'acétylation de la chitine correspond à la fraction molaire moyenne des unités de N acétyl D-glucosamine par rapport au nombre total d'unités, de nombreuses méthodes ont été développées pour déterminer le DDA.

$$\begin{array}{l}
 V1: 6,5 \text{ ml} \\
 V2: 17,9 \text{ ml} \\
 m : 0,0042 \text{ g}
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} V1 \\ V2 \\ m \end{array}} \right\}
 \quad
 DDA \% = 2,03 \frac{V_2 - V_1}{m(V_2 - V_1)}
 \quad
 DDA\% = 93,36 \%$$

Le DDA obtenue par ces méthodes de dosage est de 93,36%. Un tel DDA donne au chitosane la capacité de fixer des cations. Si le DDA est très élevé, les effets des interactions intramoléculaire et intermoléculaire deviennent considérables.

Un DDA entre 91 à 96% a un effet significatif sur les propriétés mécaniques et spectrales du chitosane. Cet effet est associé à la cristallisation du chitosane plutôt qu'à une modification structurale.

### 3.2.3. Caractérisation physico-chimique de nos formulations :

A partir de la matrice d'expériences (Tableau 3.6), on réalise les 14 essais de la formulation. Ces derniers sont réalisés selon la formule et le procédé décrit.

Sur chacun des essais, des contrôles visuel et de formulation sont effectués conformément aux exigences pharmaceutiques dont les protocoles opératoires sont décrits 3.1.3.4.

#### 3.2.3.1. Résultat du contrôle du pH et mesure de la densité :

Les résultats de mesure du pH ainsi que les densités sont regroupés dans le tableau 3.10 :

**Tableau 3.10 : Les résultats de mesure du pH et les densités des formulations**

Essais	PH	Densité
1	7.22	1.03
2	7.46	1.035
3	7.01	1.006
4	7.71	1.016
5	7.43	1.009
6	7.65	1.035
7	7.46	1.015
8	7.15	1.015
9	7.47	1.015
10	7.44	1.015
11	7.40	1.015
12	7.41	1.015
13	7.39	1.015
14	7.40	1.015

D'après les résultats obtenus on remarque que le pH des suspensions finales des différents essais réalisés sont neutres, ce qui assure la non-solubilité du chitosane dans le système.

D'après les résultats de la mesure de la densité des essais de la matrice d'expérience réalisés en utilisant un densimètre on a pu constater que la densité de toutes les suspensions préparées est pratiquement proche de 1.

### **3.2.3.2. Résultat du test de dissolution :**

- **Cinétique de libération du PA :**

Les essais de la dissolution ont été réalisés selon les conditions décrites précédemment, dans l'appareil à palettes tournantes de la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition.

Chaque échantillon a été analysé par UV ( $\lambda=313\text{nm}$ ) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS afin de déterminer les pourcentages de libération ainsi que pour déterminer la concentration de la Ranitidine en utilisant l'équation obtenue à partir de la droite d'étalonnage en se référant à notre solution étalon [51].

- **Droite d'étalonnage :**

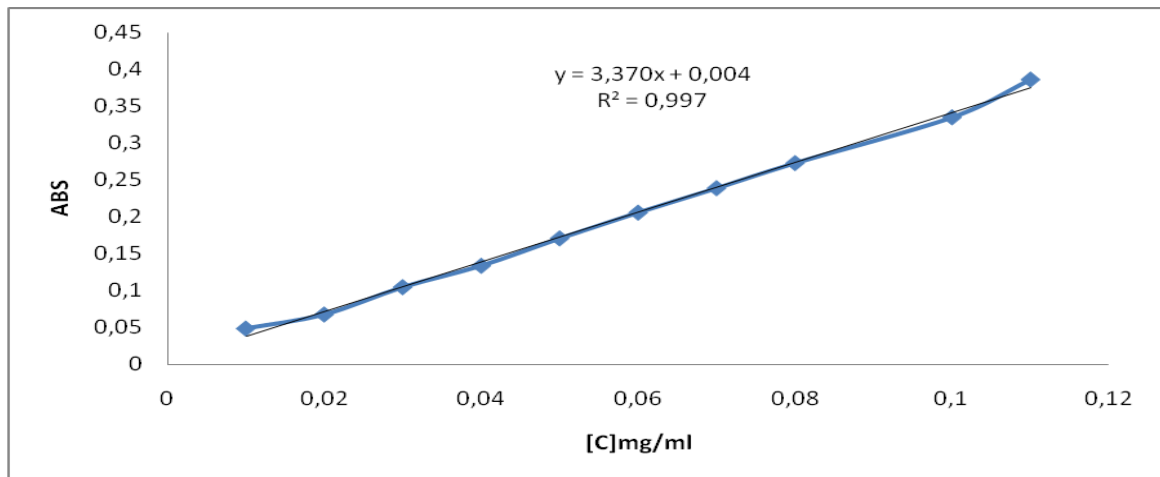
Chlorhydrate de ranitidine (10 mg) a été dissous dans du HCl 0,1 N et le volume a été complété à 100 ml dans une fiole jaugée. Cette solution (100 mg / ml) a été encore diluée avec HCl 0,1 N pour obtenir une solution de 10 à 100 mg / ml. L'absorbance de chaque solution a été mesurée à 313 nm en utilisant un spectrophotomètre UV et HCl 0,1 N comme étalon de référence. La courbe standard a été générée pour toute la gamme de 10 à 100 mg / mL. Les résultats de la préparation de la courbe standard sont indiqués sur le tableau 3.11 et la figure 3.4.

**Tableau 3.11 : Les résultats de la préparation de la courbe standard**

C ( $\mu\text{g/ml}$ )	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	110
Abs	0	0.049	0.068	0.105	0.134	0.171	0.206	0.239	0.273	0.335	0.386

À partir de la courbe on a obtenu l'équation:  $y = 3.37x + 0.004$  ( $R^2 = 0,997$ ). Les valeurs des concentrations des échantillons prélevés et analysés par UV-Visible ont été calculées en utilisant cette équation. ainsi le calcul du profil de libération de chlorhydrate.

Les paramètres choisis sont appliqués à l'ensemble des résultats traduisant le pourcentage de dissolution du PA en fonction du temps, à l'issue de cette étape effectuée sur les 14 essais, nous avons défini les paramètres caractéristiques de la dissolution, présentés sur le tableau 3.12. ou ils sont présentés les concentrations limites du PA libéré.



**Figure 3.4 : Courbe d'étalonnage du chlorhydrate de Ranitidine dans HCl 0,1 N**

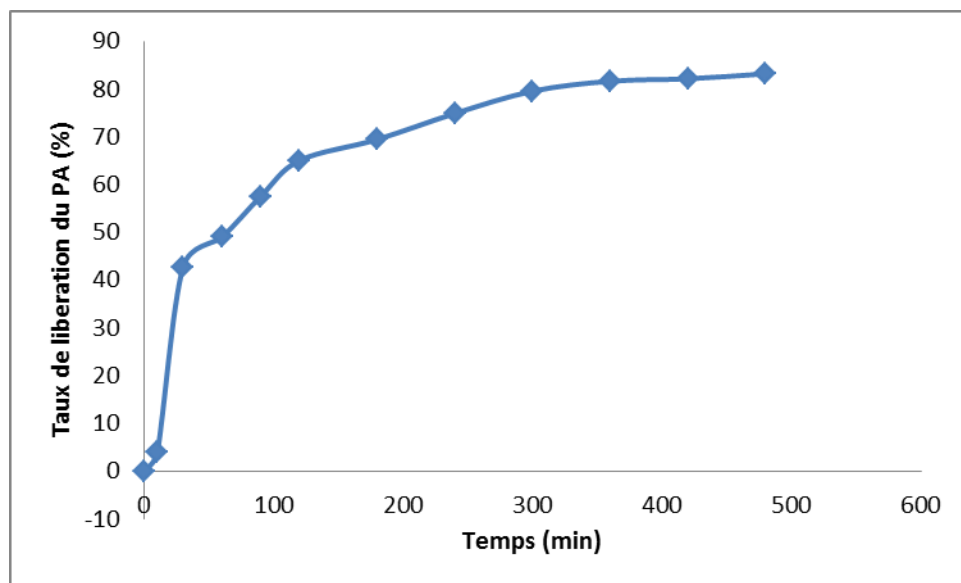
A partir de ces méthodes on n'a pu regrouper les résultats suivants sur le tableau 3.12 :

**Tableau 3.12 : Valeurs caractéristique du test de dissolution.**

N° Essais	Temps de libération (min)	% du PA libéré à t	Vitesse de la cinétique de libération	Concentration (mg/ml)
1	360	96	0,076	0,11
2	480	98	0,044	0,094
3	360	89	0,044	0,11
4	480	94	0,004	0,11
5	300	98	0,22	0,097
6	120	81	0,092	0,11
7	120	72	0,046	0,11
8	480	83	0,114	0,098
9	120	98	0,061	0,11
10	120	98	0,466	0,094
11	120	97	0,5	0,1
12	120	97	0,113	0,11
13	120	96	0,131	0,106
14	420	86	0,032	0,094

Il est clair d'après les différents profils sur l'Appendice A que la dispersion du Chitosane à 2% (4-6-9-10) donne une libération du PA aux premières heures environ 91% après 2h. D'après l'étude effectuée sur les différents essais on a pu constater que la quantité du PA doit être  $<1,5\%$  pour atteindre l'efficacité attendu. Ce problème a pu être résolu par la diminution de la concentration de chitosane et l'augmentation de la concentration de l'alginate. Cela se traduit sur les suspensions 1-2-3-5-7-8-11-12-14 .

Nous avons pu constater en observant la figure 3.5 que la libération du ranitidine s'est effectuée de façon lente au cours du temps, elle est accélérée après 8 heures de test et la libération totale atteignant 83% du PA dissout pour l'essai 8.



**Figure3.5 : Profil de dissolution d'essai 8**

On peut alors déduire, que ces formulations ont données de bons résultats de la dissolution et que la libération prolongée de la Ranitidine est assurée par la combinaison entre alginate de sodium et le chitosane .

### **3.2.3.3. Résultats du test de gélification in-situ :**

Des observations visuelles ont montrés que pour les 14 essais, une formation d'un gel a été constatée lors qu'on introduit ces derniers dans un milieu acide à 37°C (simulation d'un liquide gastrique pH=1,2).

la formation du gel bien définies comme illustré dans la figure 3.6 résulte de la réaction de complexations poly-électrolytes entre le chitosane qui un polycation et



alginate de sodium qui est un poly anion introduisant les interaction électrostatiques entre les deux polymères qui se produit dans l'environnement simulé au milieu gastrique [54].

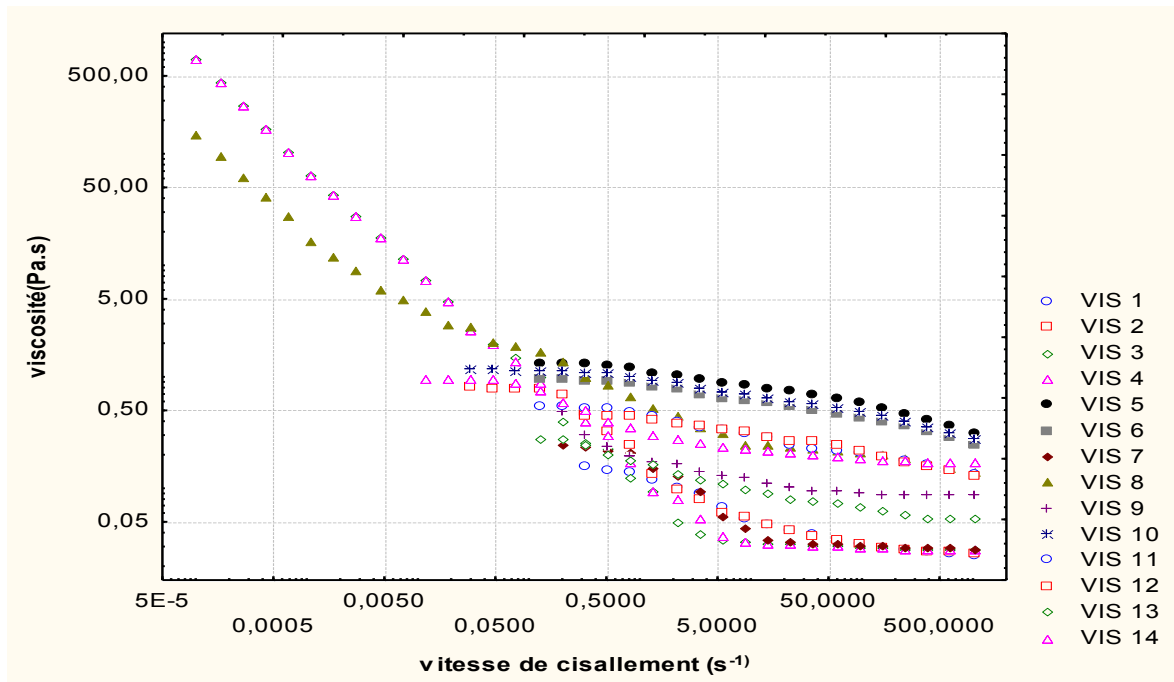


**Figure 3.6: Image du gel d 'alginate de sodium et du chitosane**

Ce type d'interaction attractive mise en jeu par la présence d'interaction électrostatique entre les groupes carboxyle de l'alginate et le groupe amine de Chitosane, les liaisons hydrogène entre le groupement carboxylique et le groupement amine et des liaisons de Van der Waals existante de force de Colomb interactif qui augmente le degré de couplage transversal la création de ces liaisons est liée a la diminution de l'énergie libre, ce type de liaisons interviennent dans la formation entre le Chitosane et Alginate de sodium [55].

#### **3.2.3.4. Résultats de l'étude rhéologique des suspensions :**

Nous présentant dans cette partie l'étude des propriétés rhéologiques des différentes suspensions Appendice B. L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions est représentée sur le figure 3.7, on observe deux parties dans évolution de la viscosité : un premier domaine caractéristique d'un comportement newtonien (viscosité constante en fonction de la vitesse de cisaillement) et un deuxième typique d'un système rhéo-fluidifiant (la diminution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement).



**Figure 3.7: Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement en échelle logarithmique pour les différentes suspensions**

Afin de quantifier l'influence de cisaillement, on se propose dans ce qui suit d'ajuster les courbes expérimentales par des modèles rhéologiques usuels simples. Nos données expérimentales ont été analysées à l'aide de l'équation de Carreau et Casson (voir Appendice B2) qui ont souvent été utilisées pour décrire le comportement des polysaccharides en solution [56].

La détermination des paramètres rhéologique de ces modèles est obtenue par des méthode d'optimisation non linéaire en se basant sur un calcul itératif.

Ces méthode de calcul, effectué sur le logiciel STATISTICA en utilisant les itérations Simplex, Hooke-Jeevespattern moves, et Rosenbrock pattern search, sont intéressantes car elles évitent les minimums locaux et deviennent très efficaces lorsqu'elles sont combinées à la méthode de Quasi-Newton qui a l'avantage d'identifier un vecteur initial pour le lancement du processus itératif.

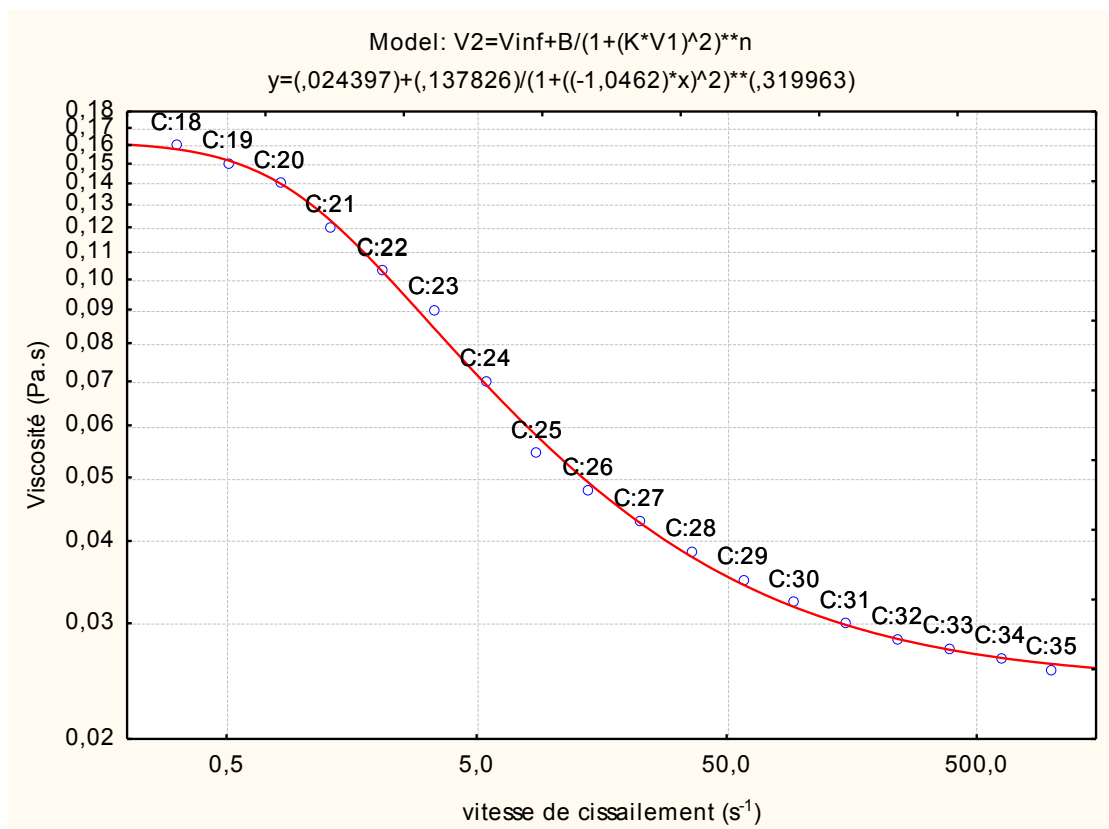
Ainsi, à l'issue de cette phase de modélisation, on donne les valeurs des paramètres rhéologiques sur le Appendice B avec les valeurs du coefficient de corrélation R.

En analysant le tableau 3.7, il apparait clairement que pour les suspensions (1.2.5.6.7.10.11.12.13.14) la viscosité au faible cisaillement a tendance à enregistrer un palier qui se traduit par la première région newtonienne.

On note toutefois l'absence de la deuxième région newtonienne dans certaine suspension pour laquelle la viscosité est représentée par la viscosité à l'état infini  $\eta_{\infty}$ .

Pour les suspensions (3-4-8-9) sont pourvues d'une plasticité (présence de la contrainte seuil  $\tau_0$ ), c'est pour cela qu'on a présenté les courbes d'écoulement en terme de viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement, afin d'apprécier le comportement de ces produits au faible cisaillement est voir que la viscosité qui tend vers l'infinie, ce qui se traduit par un comportement plastique.

Le rhéogramme montre une courbe de viscosité en fonction de la vitesse de déformation figure 3.8, en échelle double logarithmique, montre existence de régions distincts[57] :



**Figure 3.8 : Courbe d'écoulement de viscosité de l'essai n°01**

❖ Dans la première zone, où le comportement est supposé newtonien, la valeur limite de cette zone correspond à une vitesse de cisaillement est d'environ  $\dot{\gamma} = 0.01 \text{ s}^{-1}$ .

Dans ce domaine, on distingue deux phénomènes antagonistes qui coexistent, générant ainsi un comportement newtonien avec  $\eta_0 = \text{constante}$ .

- Une déstructuration partielle de la structure due à la présence de force de cisaillement de répulsion sous un très faible cisaillement ( $\dot{\gamma}$  très petit).
- Une réorganisation partielle de la structure des macromolécules, due aux forces d'attraction de Van Der Waals.

La résultante de la déstructuration et de la réorganisation partielle des macromolécules est alors nulle et par conséquent, la structure ne subit aucun changement significatif qui puisse générer une modification de la résistance à l'écoulement. De ce fait, la viscosité augmente et diminue en même temps et donc reste stable et devient constante. C'est la viscosité pour le taux de cisaillement nul. Les autres suspensions présentant le même profil sont présentés en Appendice B1 .

### 3.2.3.5. Détermination de la viscoélasticité:

On obtient à l'issue de la mise de la suspension dans le milieu acide à 37°C, un gel dont l'aspect est représenté sur la figure 3.6.

Le mécanisme de la formation du gel est du a la solubilité du Chitosane et en conséquence la libération des cations en présence du milieu acide, ces contre ions complexe alginate ionisé négativement et forme un réseau ionique gélifié [58].

Afin de voir évolutions des modules élastique de  $G'$  qui ont été mesurée au cours de la gélification pour une fréquence de 1 Hz. En plus de son utilisation pour son caractéristique de l'évolution d'un matériau viscoélastique d'un état liquide a un état solide , toutefois ce dernier est utilisés afin de connaitre la rigidité du gel et sa relation avec la diffusion du PA.

### 3.2.4. Réponse retenue pour la matrice d'expérience :

Le but de cette notion est de détecter les corrélations éventuelles entre toutes les réponses, pour identifier les réponses dépendantes et les écarter de la matrice d'expériences car lorsque deux réponses sont dépendantes, elles sont systématiquement gouvernées par le même mécanisme physicochimique ou rhéologique.

Pour ce faire, on effectue un traitement mathématique, en dégageant les différentes corrélations éventuelles entre les réponses retenues. Sur l'Appendice C1 sont regroupées les coefficients de corrélation entre les réponses deux à deux.

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 :

Réponse d'analyse biopharmaceutique :

- ✚ Temps de dissolution ;
- ✚ Vitesse de dissolution ;
- ✚ Pourcentage de libération du PA

.Réponse de l'analyse rhéologique :

- ✚ Viscosité a un taux de cisaillement nul ;
- ✚ Viscosité a un taux de cisaillement infini ;
- ✚ Le module de conservation  $G'$  .

#### **3.2.4.1.Matrice de corrélation réponse-réponse :**

D'après les résultats rhéologiques et biopharmaceutiques obtenues, les réponses retenues pour la réalisation d'un plan d'expérience sont regroupé dans le tableau 3.13.:

**Tableau 3.13 : Matrice de corrélation entre réponse- réponse**

	<b>Tem</b>	<b>Vit</b>	<b>Pou</b>	<b>Eta0~</b>	<b>Etainf~</b>	<b>G'~</b>	<b>Tau~</b>
<b>Tem</b>	1	-0,811921	-0,533347	0,393941	0,172625	-0,560054	0,49375
<b>Vit</b>	-0,811921	1	0,423359	-0,332739	0,0219936	0,488048	-0,425448
<b>Pou</b>	-0,533347	0,423359	1	-0,496145	-0,590995	0,00499086	-0,616369
<b>Eta0~</b>	0,393941	-0,332739	-0,496145	1	0,469579	-0,0481974	0,960158
<b>Etainf ~</b>	0,172625	0,0219936	-0,590995	0,469579	1	0,557709	0,447407
<b>G'~</b>	-0,560054	0,488048	0,00499086	-	0,0481974	0,557709	1
<b>Tau~</b>	0,49375	-0,425448	-0,616369	0,960158	0,447407	-0,0551346	1

A partir du tableau3.13 on peut déduire que l'état 0 et le taux de cisaillement sont corrélés donc on peut prendre en considération un seul facteur qui est l'état 0.

Les réponses des analyses biopharmaceutique et les réponses de l'analyse rhéologique ne sont pas indépendantes pour cela qu'on a procédé comme suit.

### **3.2.4.2.1. Les réponses retenues pour l'analyse biopharmaceutique :**

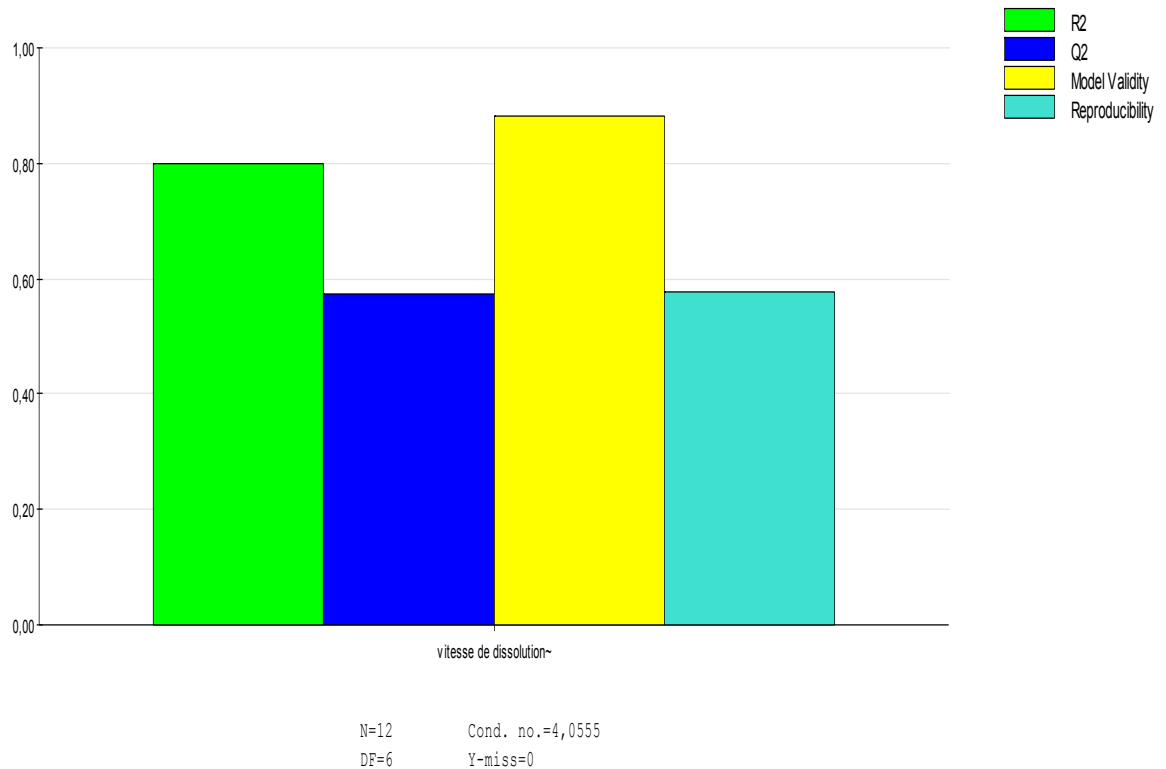
Au terme de la modélisation, on se propose dans ce cas de présenter les paramètres conditionnant la qualité au sens statistique des résultats de la modélisation en surface de réponses (Figure 3.14) .

**Figure 3.14 : Les résultats de la modélisation en surface de réponse biopharmaceutique**

<b>Essais</b>	<b>Alginate de sodium</b>	<b>Chitosane</b>	<b>Eau</b>	<b>Ranitidine</b>	<b>Vitesse de dissolution</b>
1	0,03	0,005	0,955	0,01	0,076
2	0,03	0,005	0,955	0,01	0,044
3	0,08	0,005	0,905	0,01	0,044
4	0,03	0,02	0,94	0,01	0,004
5	0,08	0,0100001	0,9	0,01	0,22
6	0,0700001	0,02	0,9	0,01	0,092
7	0,03	0,015	0,945	0,01	0,046
8	0,0633333	0,005	0,921667	0,01	0,114
9	0,0433334	0,02	0,926667	0,01	0,061
10	0,0733334	0,0166667	0,9	0,01	0,466
11	0,058	0,012	0,92	0,01	0,5
12	0,058	0,012	0,92	0,01	0,113
13	0,058	0,012	0,92	0,01	0,131
14	0,058	0,012	0,92	0,01	0,032

### 3.2.4.2.2. Modélisation en surface de réponse :

Le paramètre de modélisation est présentés en surface de réponse est présenté par la figure 3.9)



**Figure 3.9 : Histogramme surface de réponse biopharmaceutique**

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

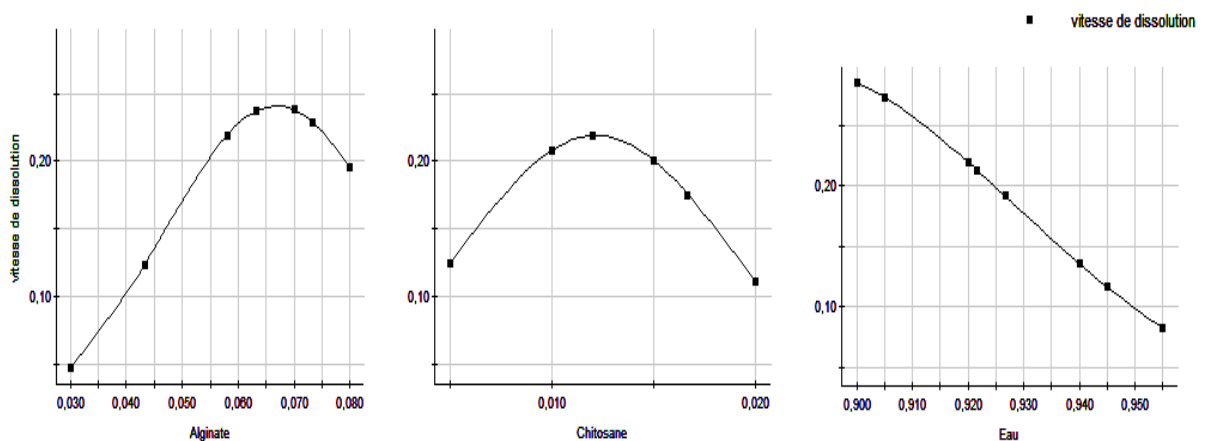
- R<sup>2</sup> : Explique le pourcentage de la variance et doit être supérieur à 70% ;
- Q<sup>2</sup> : Traduit le pouvoir prédictif du modèle ;
- Validité du modèle ;
- Reproductibilité du modèle .
- 

Les valeurs de R<sup>2</sup> et Q<sup>2</sup> de chaque réponse sont présentés sur le tableau 3.15, à mentionner que ces résultats n'ont pu être obtenus qu'après avoir exclu l'essai 14.

**Tableau 3.15 : Valeurs des coefficient de  $R^2$  et  $Q^2$** 

Coef	$R^2$	$Q^2$
Repo		
Vitesse de dissolution	0,8	0,59

On constate que les valeurs du coefficient de détermination  $R^2$  sont élevées pratiquement pour toutes les réponses par conséquent on peut dire que ces valeurs témoignent de la bonne qualité descriptive de nos modèles.



**Figure 3.10: Effet d'alginate et chitosane ainsi que l'eau sur la réponse « vitesse de dissolution »**

La figure 3.10 montre qu'aux faibles concentrations en alginate de sodium une augmentation de la vitesse de dissolution est observée, donc il a un effet négatif sur le retard. En revanche, pour un niveau max en alginate, la vitesse de dissolution sera diminuée. Cela permet de prolonger la libération du PA. Pour ce qui concerne l'effet du chitosane, on remarque qu'à un faible niveau de concentration, le chitosane provoque un effet positif sur le temps de dissolution du PA, contrairement à un niveau max ou une diminution de la vitesse de dissolution est observé. En conséquence, cette situation conduit à un gain sur la qualité de libération prolongée. Il est à noter que la quantité de l'eau permet de faire baissé la vitesse de dissolution.



### 3.2.4.3. Les réponses retenue pour l'analyse rhéologique :

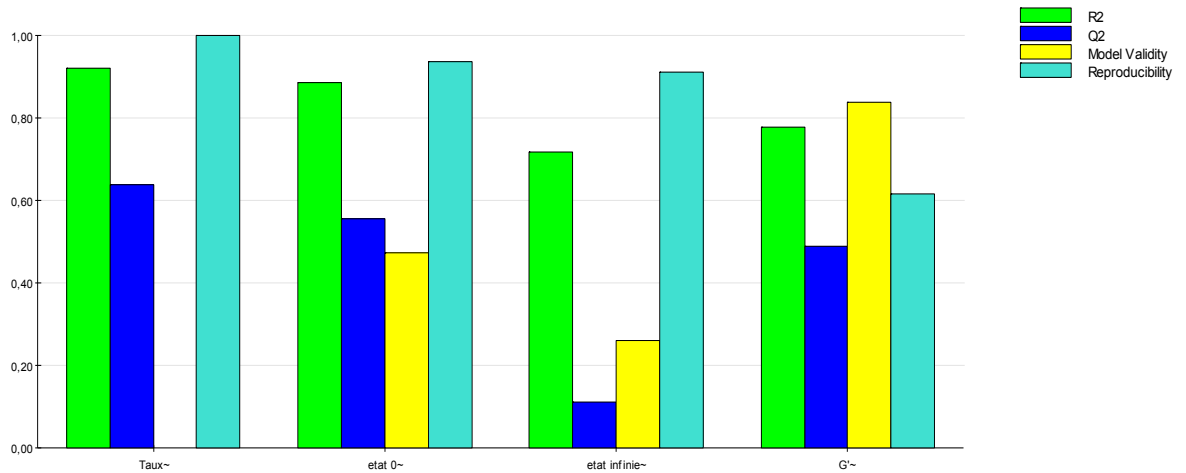
Au terme de la modélisation rhéologiques, on se propose de présenter les 4 paramètres conditionnant la qualité au sens statistique des résultats de la modélisation en surface de réponses (Tableau 3.16).

**Tableau 3.16 : Les réponses retenues pour l'analyse rhéologique**

Essais	Alginate	Chitosane	Eau	Ranitidine	Taux	Etat 0	Etat infinie	G'
1	0,03	0,005	0,955	0,01	1,00E-05	0,162223	0,024397	21600
2	0,03	0,005	0,955	0,01	1,00E-05	0,862372	0,028498	10500
3	0,08	0,005	0,905	0,01	0,0352794	280	0,455728	26000
4	0,03	0,02	0,94	0,01	0,0685794	439	0,0163932	6720
5	0,08	0,0100001	0,9	0,01	1,00E-05	2,58802	0,02605	15000
6	0,0700001	0,02	0,9	0,01	1,00E-05	1,84539	0,087981	14700
7	0,03	0,015	0,945	0,01	1,00E-05	0,240601	0,030012	6840
8	0,0633333	0,005	0,921667	0,01	0,0112697	95,4	0,169336	31700
9	0,0433334	0,02	0,926667	0,01	0,0248371	698	0,0724008	12600
10	0,0733334	0,0166667	0,9	0,01	1,00E-05	1,85354	0,068737	23600
11	0,058	0,012	0,92	0,01	1,00E-05	0,562867	0,046472	26300
12	0,058	0,012	0,92	0,01	1,00E-05	0,731903	0,026403	22900
13	0,058	0,012	0,92	0,01	1,00E-05	0,303462	0,046204	20200
14	0,058	0,012	0,92	0,01	1,00E-05	1,01659	0,174788	20800

### 3.2.4.3.1. Modélisation en surface de réponse :

Les quatre paramètres de modélisation ont été présentés en surface de réponse ; ils sont présentés sur la Figure 3.11.



**Figure 3.11: Histogramme surface de réponse rhéologique**

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

- $R^2$  : Explique le pourcentage de la variance et doit être supérieur à 70% ;
- $Q^2$  : Traduit le pouvoir prédictif du modèle ;
- Validité du modèle ;
- Reproductibilité du modèle .

Les valeurs de  $R^2$  et  $Q^2$  de chaque réponse sont présentés dans le tableau 3.17, il est à mentionner que ces résultats n'ont pu être obtenus qu'après avoir exclu l'essai 14.

**Tableau 3.17 : valeurs des coefficients de  $R^2$  et  $Q^2$**

Coef \ Rep	$R^2$	$Q^2$
Taux	0,921	0,914
Etat 0	0,918	0,838
Etat infini	0,717	0,413
G'	0,844	0,678

On constate que les valeurs du coefficient de détermination  $R^2$  sont élevées pratiquement pour toutes les réponses. Donc, à la lumière de ces résultats, on peut dire que ces valeurs témoignent de la bonne qualité descriptive de nos modèles. Après avoir déterminé le  $R^2$  et  $Q^2$ , nous sommes passés au logiciel de STATISTICA afin de définir l'influence de chaque facteur par rapport à la réponse, pour cela nous avons travaillé avec les valeurs centrées réduites associées aux 3 facteurs de contrôle (Tableau 3.18 )

- $X_1$  : Valeurs centrées réduites d'Alginate de Sodium ;
- $X_2$  : Valeurs centrées réduites du Chitosane ;
- $X_3$  : Valeurs centrées réduites d'eau .

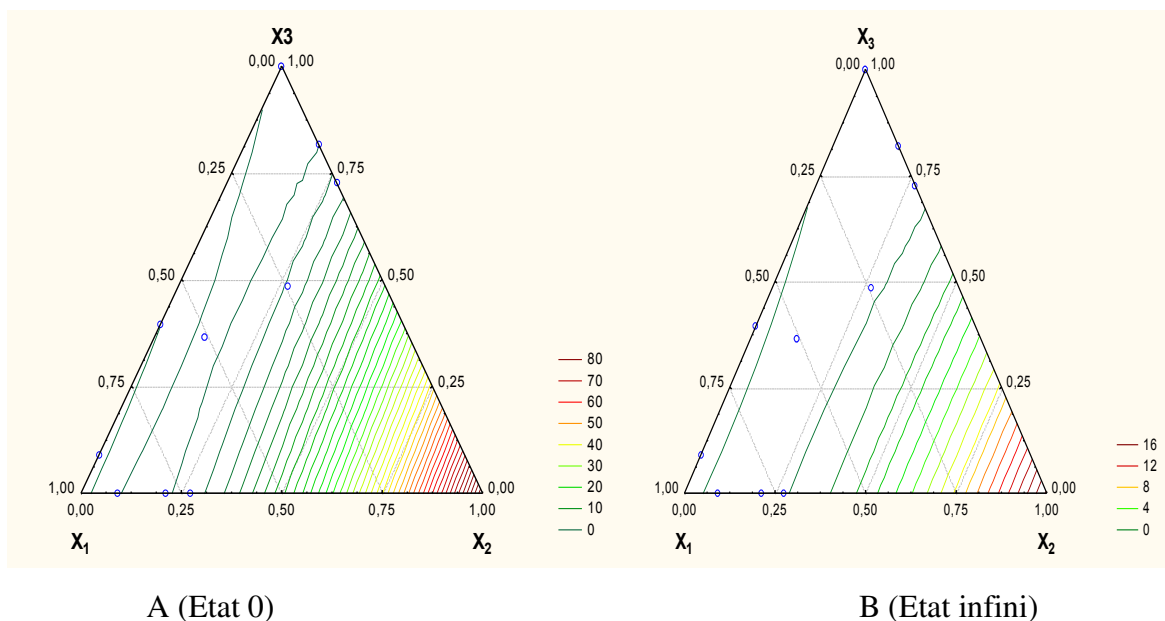
Les réponses retenues sont présentées sur le tableau 3.18 ainsi que sur l'Appendice C2.

**Tableau 3.18 : Les valeurs centrées réduites pour chaque facteur rhéologique**

Exp No	Alginate	Chitosane	Eau
1	0	0	1
2	0	0	1
3	0,909	0	0,0909
4	0	0,273	0,727
5	0,909	0,0909	0
6	0,727	0,273	0
7	0	0,182	0,818
8	0,606	0	0,394
9	0,242	0,273	0,485
10	0,788	0,212	0
11	0,509	0,127	0,364
12	0,509	0,127	0,364
13	0,509	0,127	0,364

### 3.2.4.3.2. Effets des facteurs sur les réponses retenues :

Dans cette partie on se base sur deux réponses importantes (la viscosité à un taux de cisaillement nul et la viscosité à un taux de cisaillement infini) issues de la rhéologie, en ce qui concerne l'étude d'effet des facteurs sur le taux de cisaillement ; il a été éliminé, car ce dernier n'aura aucun effet physique signification du fait qu'il s'est corrélée avec l'état 0. Il est possible de visualiser les effets des facteurs de formulation sur les réponses retenues à travers les figures 3.12.

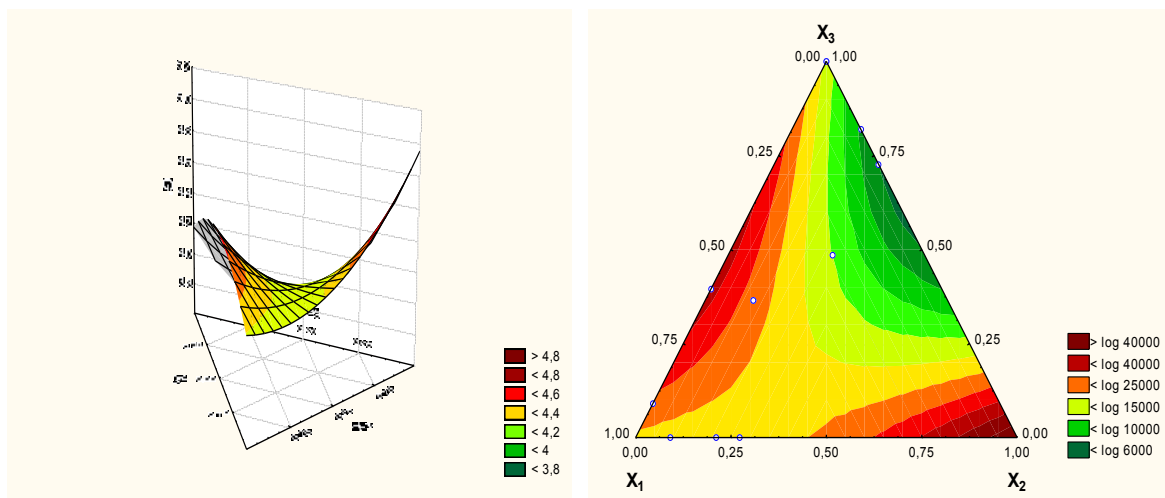


**Figure 3.12: Représentation de la variation des réponses A et B.**

Afin de quantifier l'orientation préférentielle du chitosane et Alginate de sodium, les résultats de l'orientation des lignes de conjugaison de différentes réponses se traduisent sur un diagramme ternaire (figure 3.12). sur ce dernier on remarque qu'on n'a pas pu obtenir l'isotherme de miscibilité, tous les points du plan réticulaire sont parallèle au plan  $X_1X_3$ , ce qui se traduit par la solubilité partielle ou non solubilité de l'un des mélange  $X_2$  [59]. Cependant, les propriétés du Chitosane dépendent fortement du pH. Au-delà d'un pH 6,5 le chitosane précipite et ne présente pas de groupement ionisé dans ce cas l'alginate de sodium est responsable des propriétés physico-chimiques et rhéologique [60].

Il a été important de déterminer les états rhéologiques de l'alginate, surtout dans l'eau (effet du solvant). De toute évidence, toute modification d'une solution à l'alginate, aura généralement un effet profond, en particulier sur l'extension de la chaîne polymère et la viscosité de la solution [61]. À haute et/ou de faible force ionique, l'amincissement de cisaillement non newtoniens aussi seront touchés.

Il est possible de visualiser les effets de chaque facteurs de formulation sur les réponses retenues à travers le tracé des diagrammes de phase présentés sur les figures 3.13.



Etude graphique en 3D

Etude graphique en 2D

**Figure 3.13: Représentation de la variation de la réponse 'rigidité'.**

Au regard de ces courbes d'iso réponse, il apparaît clairement que le chitosane et alginate de sodium contribuent tous deux à l'amélioration des propriétés rhéologique.

En absence du chitosane 50% d'alginate avec 50% d'eau, la valeur de  $G'$  est maximum ce qui se traduit par une rigidité élevée alors qu'en absence d'alginate il ya une diminution de la rigidité. Une rigidité acceptable (une rigidité plus ou moins importante) peut être assurée par un taux de chitosane supérieur 10%.

Dans cette étude, nous avons évalué d'une part effet de la concentration, et du pH des solutions de chitosane sur la cinétique de gélification de réseau avec l'alginate de sodium. D'autre part, nous avons confirmé que le chitosane ne réagissait pas chimiquement avec alginate, il n'a aucune influence sur l'écoulement a un pH alcalin, en revanche, par ces enchevêtrement, qui elle contribue à augmenter l'élasticité du gel (voir Appendice C).

## CONCLUSION

Ce mémoire de fin d'études a eu pour objectif de faire une extraction d'un bio-polymère chitosane et 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 chitosane, qui sont libérés dans le milieu acide de l'estomac.

A un pH=1.2, il y a une augmentation de gélification qui a un effet sur la cinétique de dissolution qui s'explique par la réaction chimique, cette réaction se produit entre les groupements amine du chitosane et le groupement carboxylate de l'alginate de sodium, donc un pH faible entraîne la protonation des groupements amine, ce qui favorise la réticulation, la cinétique est alors ralentie, la formation du réseau de complexe Alginate/Chitosane s'effectue au travers des liaisons ioniques entre les fonctions carboxylates déprotonées (chargées négativement) de l'alginate de sodium et les fonctions amines primaires protonées du chitosane (chargés positivement) aboutissant à la formation d'une structure tridimensionnelle dont la porosité est liée à la densité d'enchevêtrement des chaînes macromoléculaires des deux biopolymères. .

Pour la réalisation de différents essais, on a eu recours au plan d'expériences. La matrice d'expériences générée contenant 14 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 Carreau et Casson ont permis de dégager les paramètres caractéristiques qui seront utiles pour cerner le domaine auquel les suspensions présentent un comportement rhéologique satisfaisant.

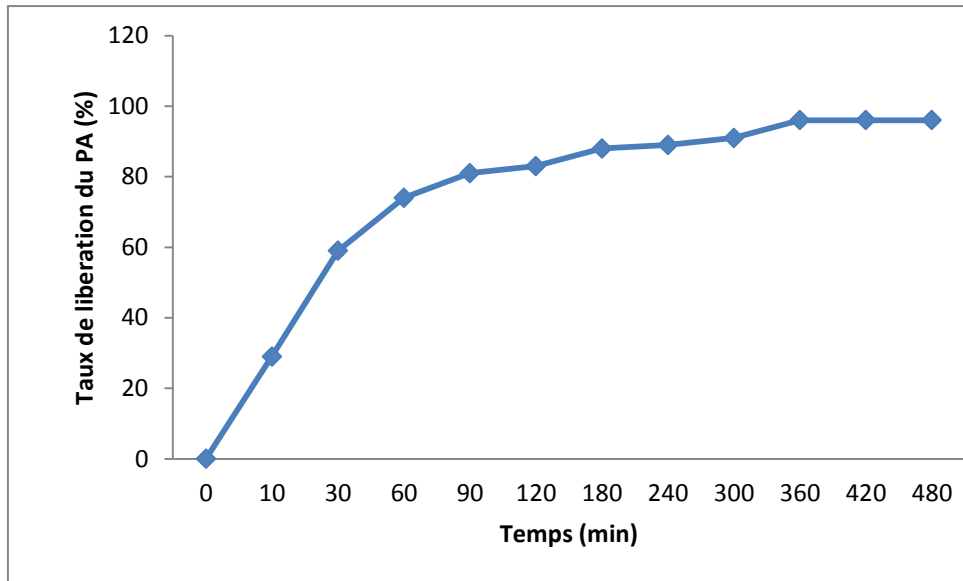
Par ailleurs, la cinétique de dissolution des différentes suspensions ont été suivies en faisant apparaître la vitesse de dissolution.

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

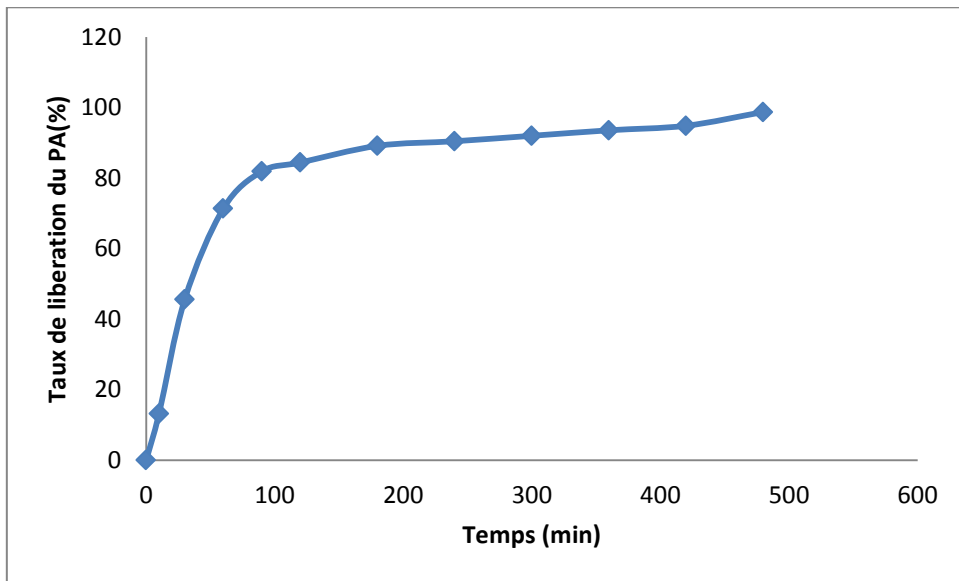
Les paramètres du modèle rhéologique ainsi que le modèle mathématique utilisé pour modéliser les profils de dissolution ont été utilisés comme réponses dans le plan d'expériences adopté, dans le cadre d'optimisation en surface de réponses.

Au terme de modélisation de ces réponses en fonction des facteurs, à savoir, l'alginate de sodium, chitosane, 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 aux proportions suivantes 7g d'alginate de soduim, 1g du chitosane et 91ml de l'eau.

## APPENDICE A

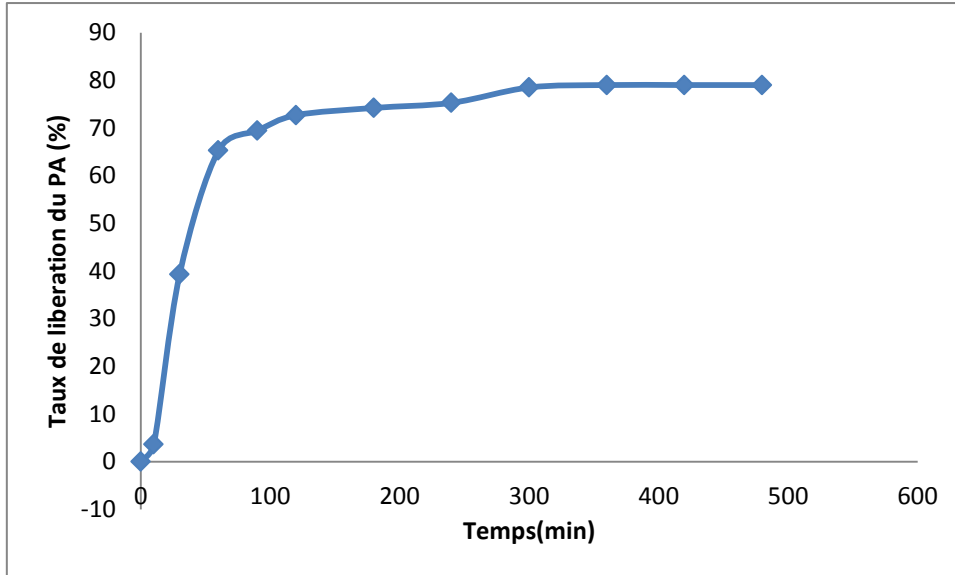


**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 1**

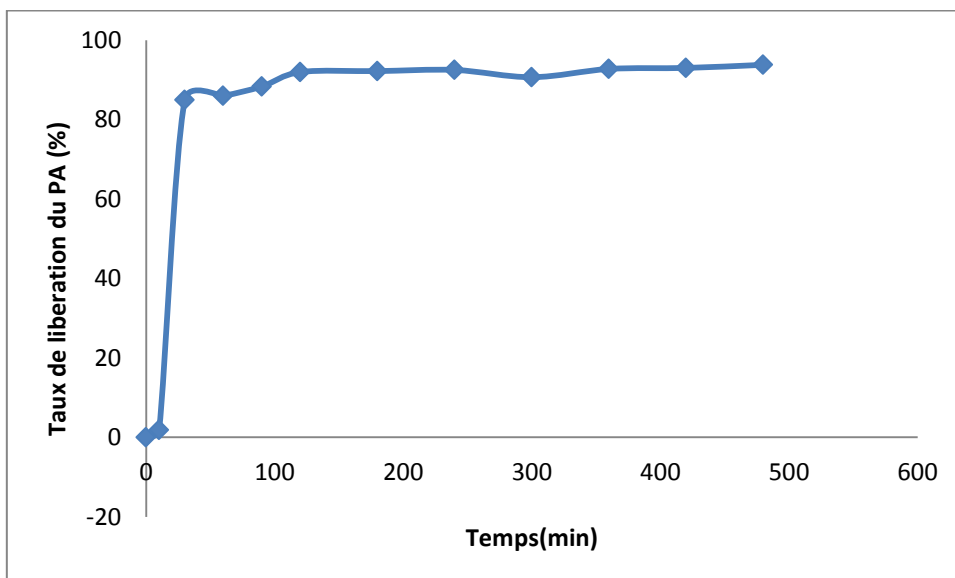


**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 2**

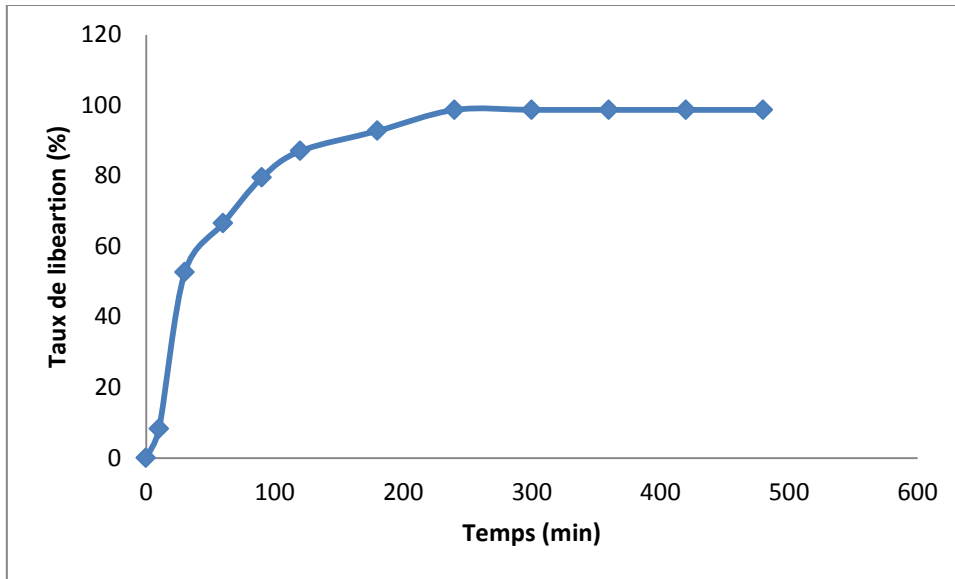




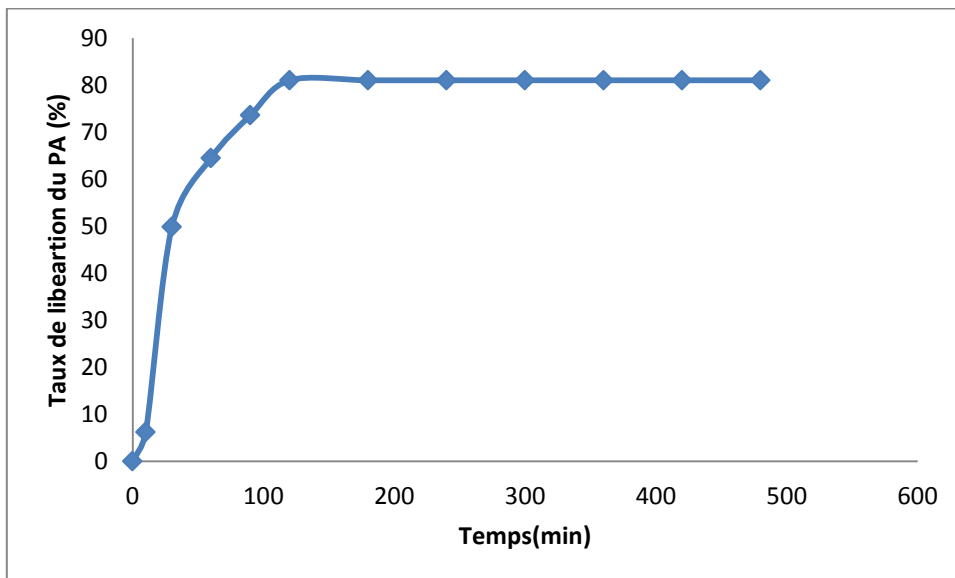
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 3**



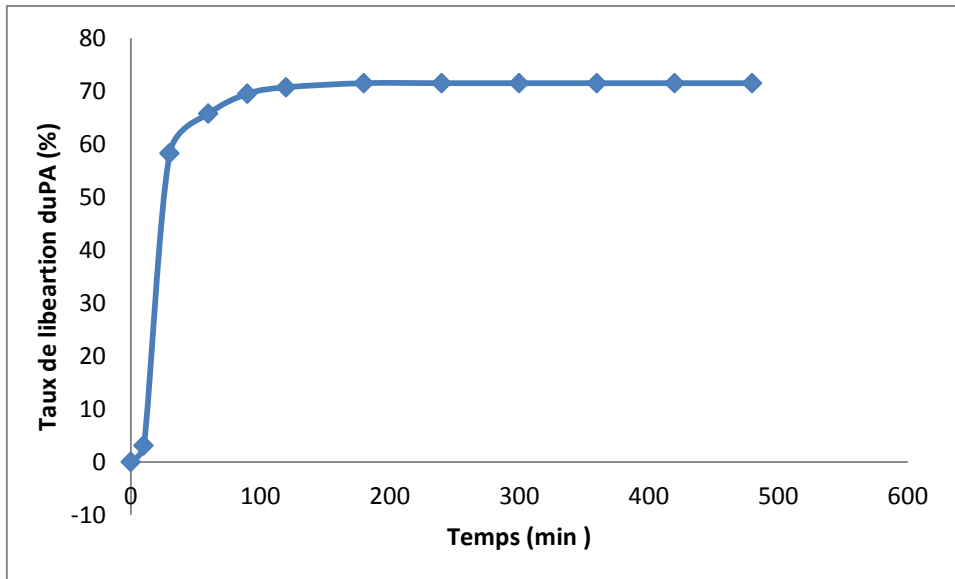
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 4**



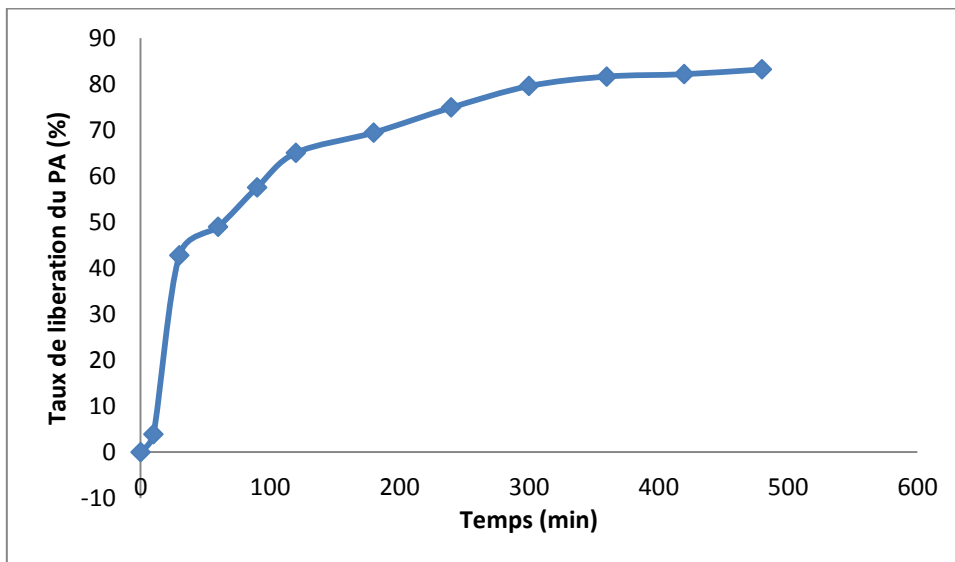
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 5**



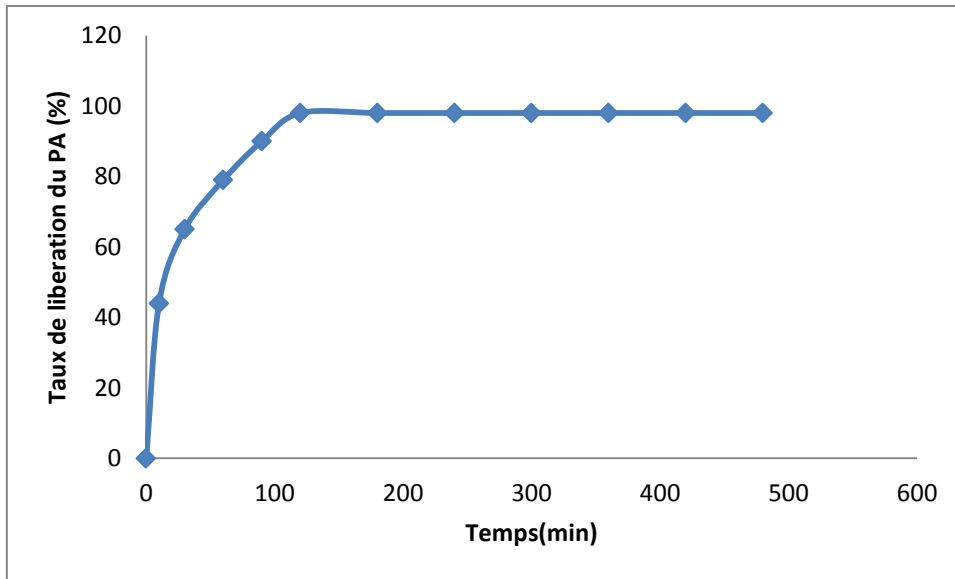
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 6**



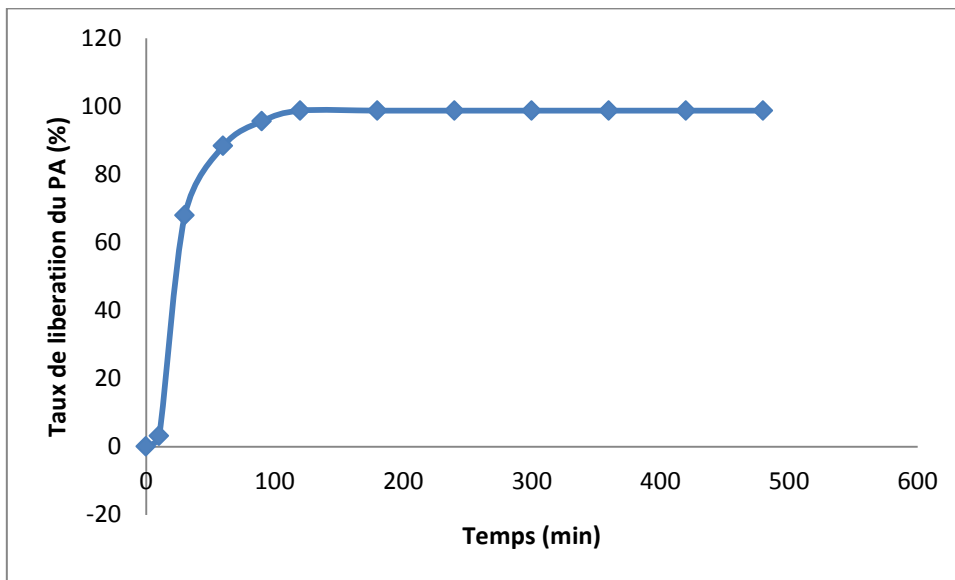
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 7**



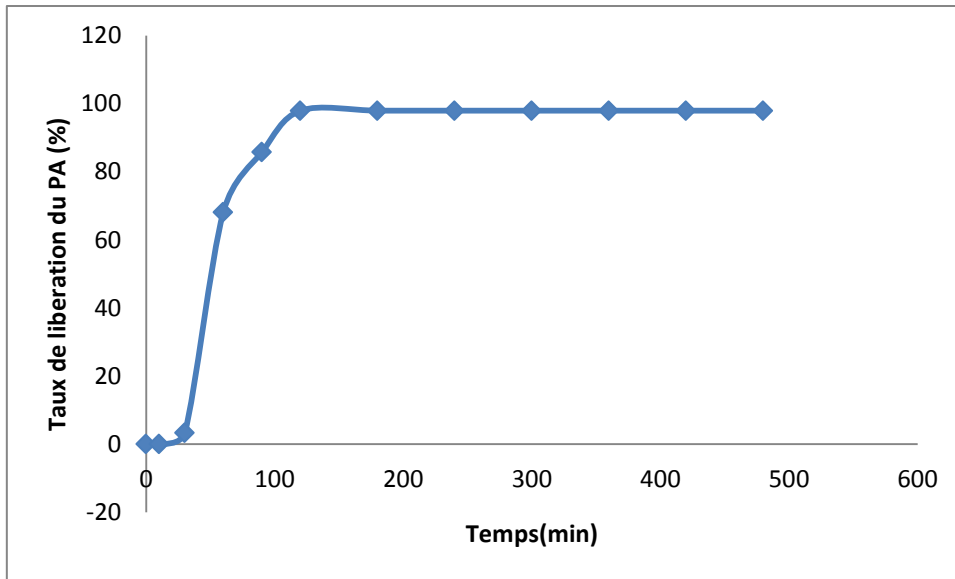
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 8**



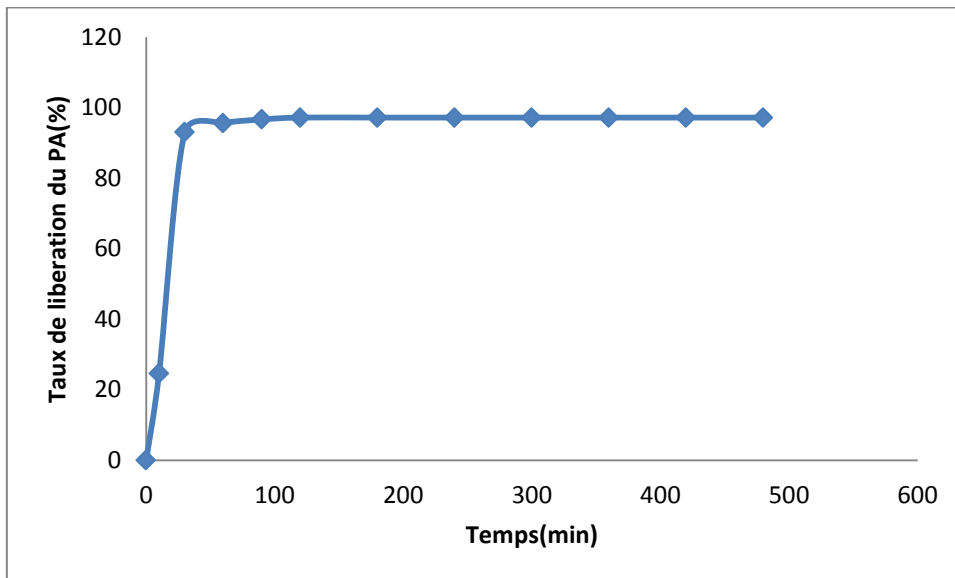
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 9**



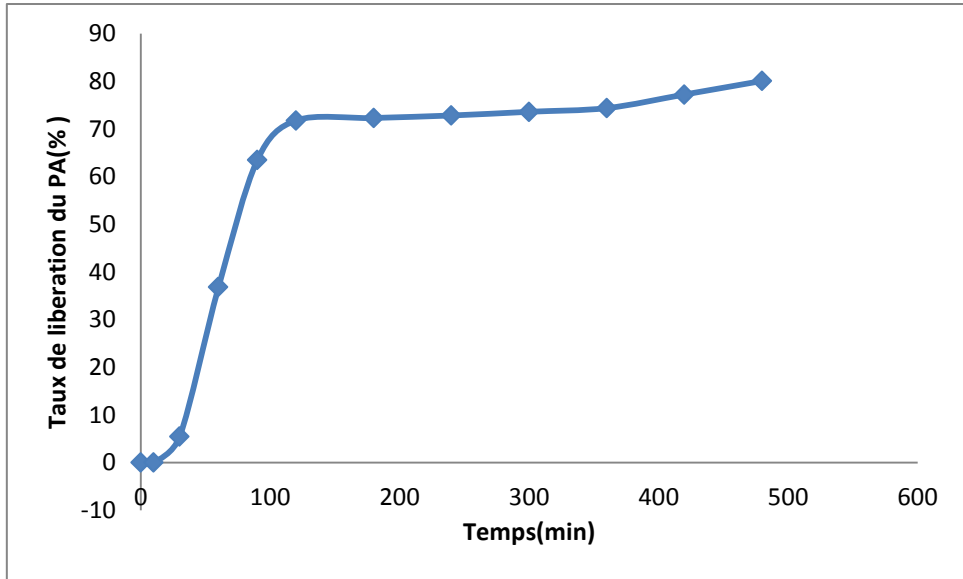
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 10**



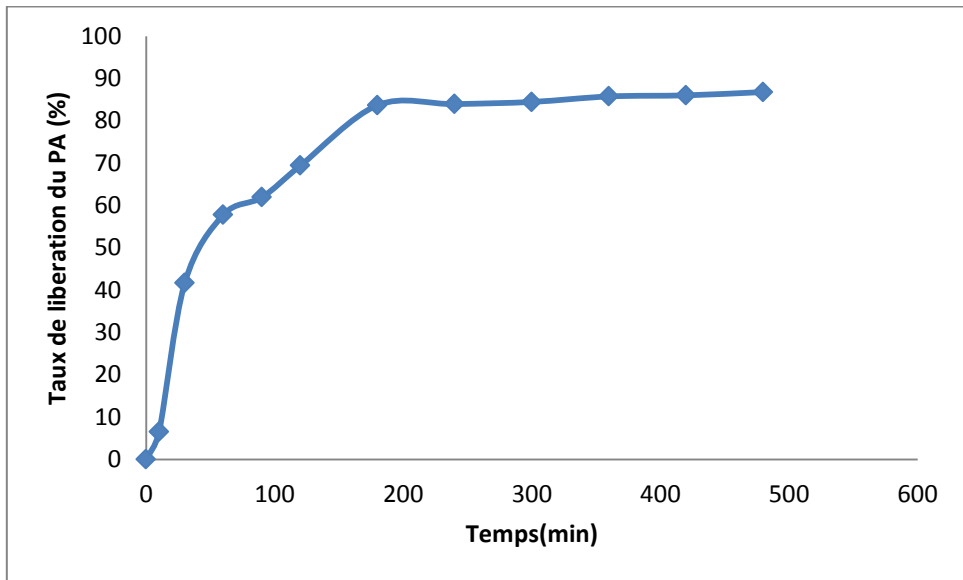
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 11**



**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 12**



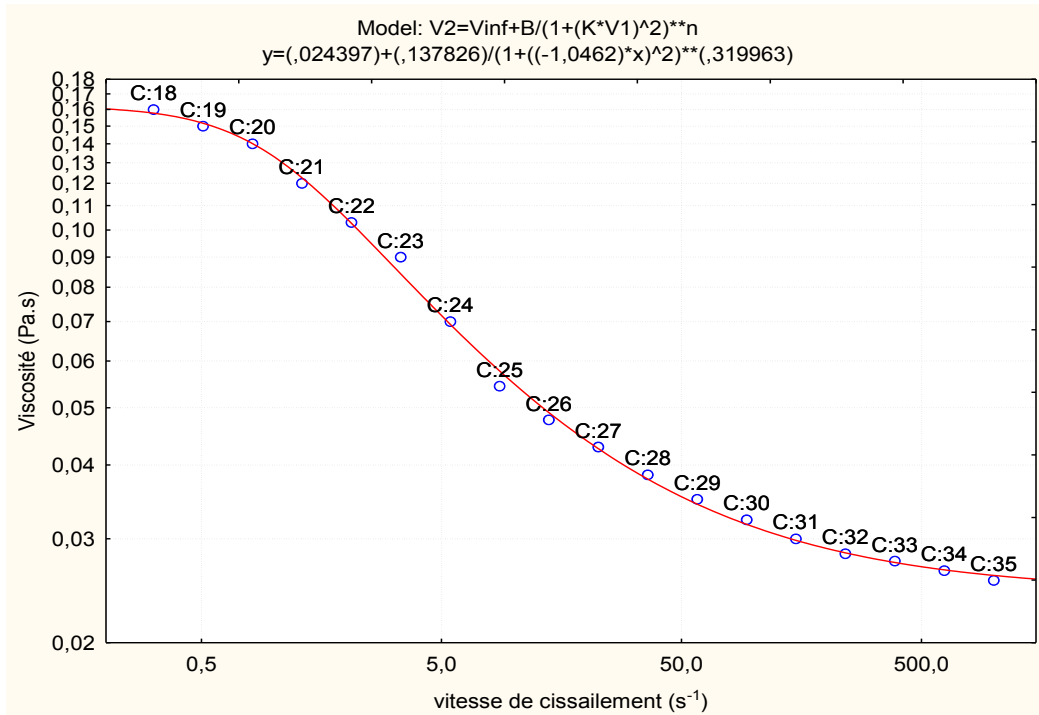
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 13**



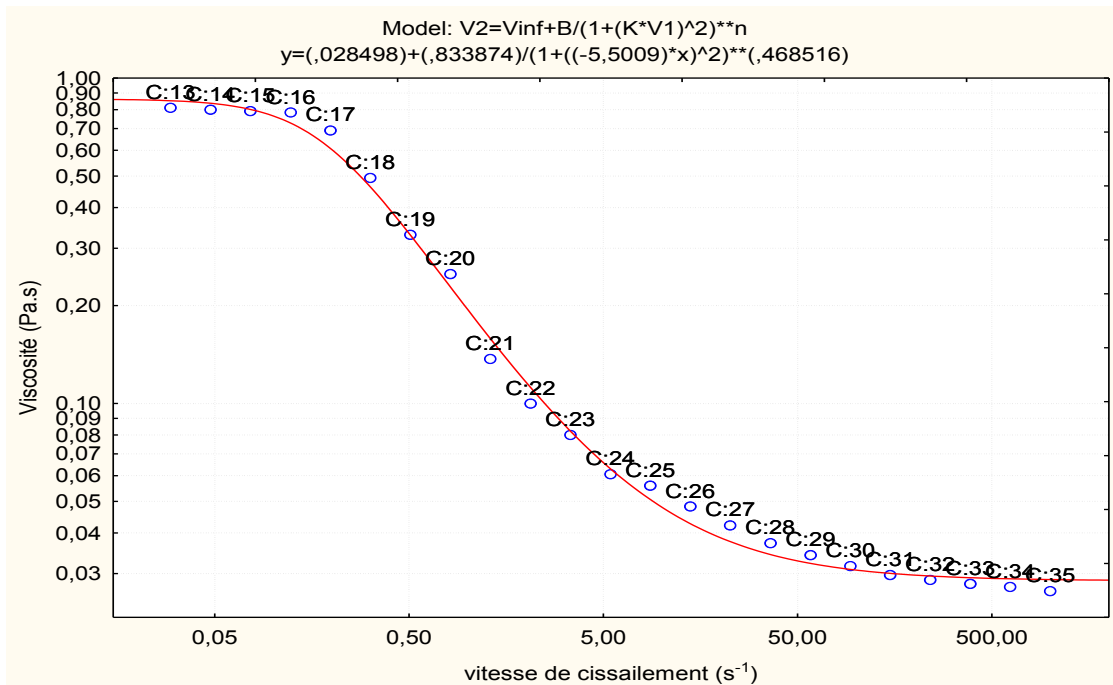
**PROFIL DE DISSOLUTION DE L'ESSAI 14**

## APPENDICE B

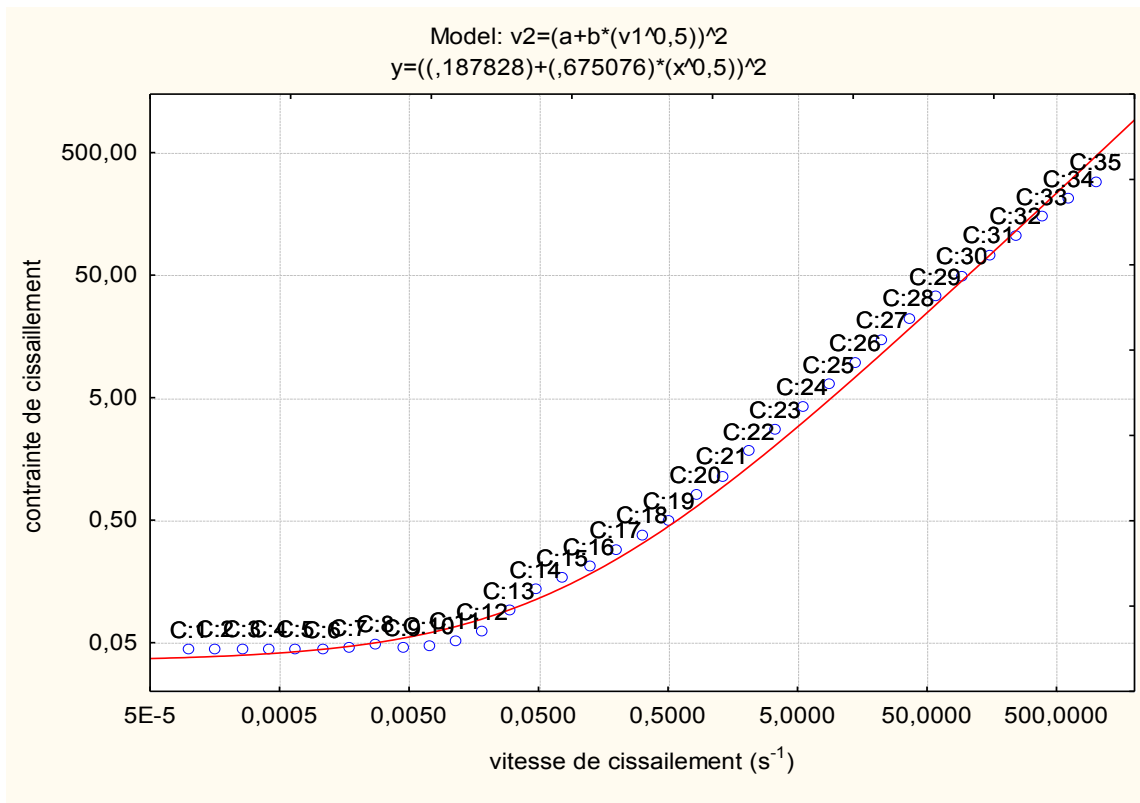
**B1 :**



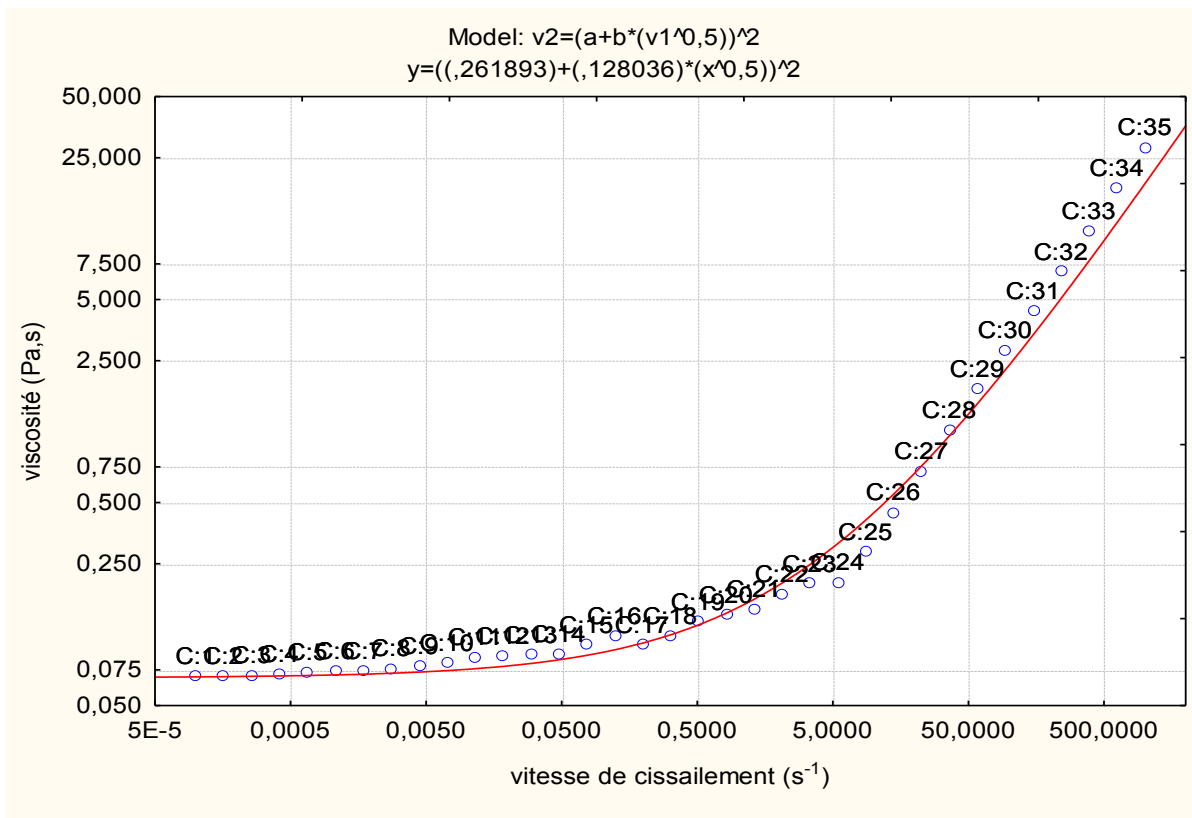
**Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 1**



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

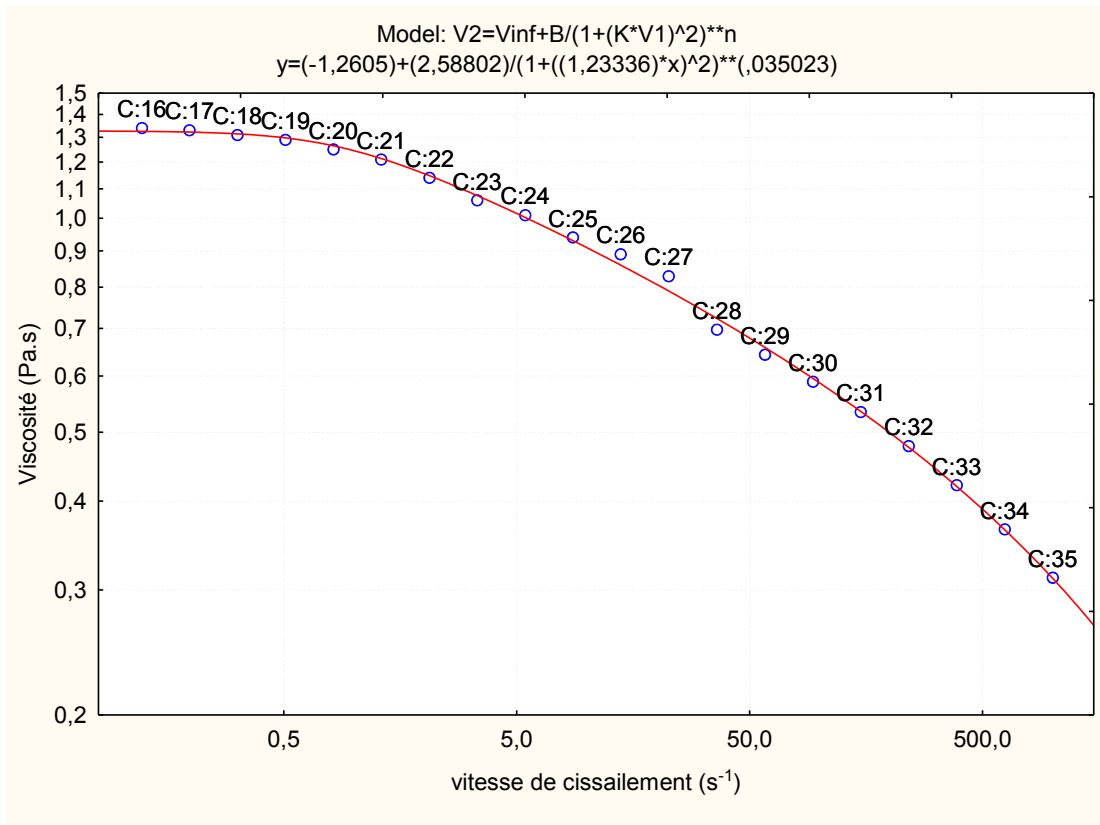


**Courbe d'écoulement de contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 3**

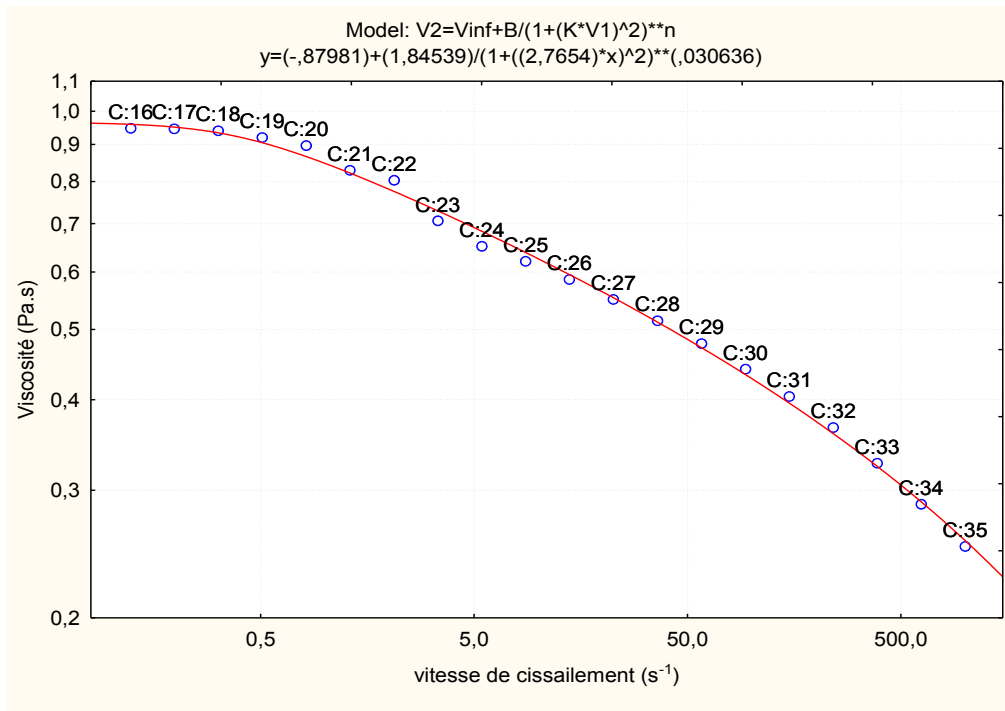


**Courbe d'écoulement de contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 4**

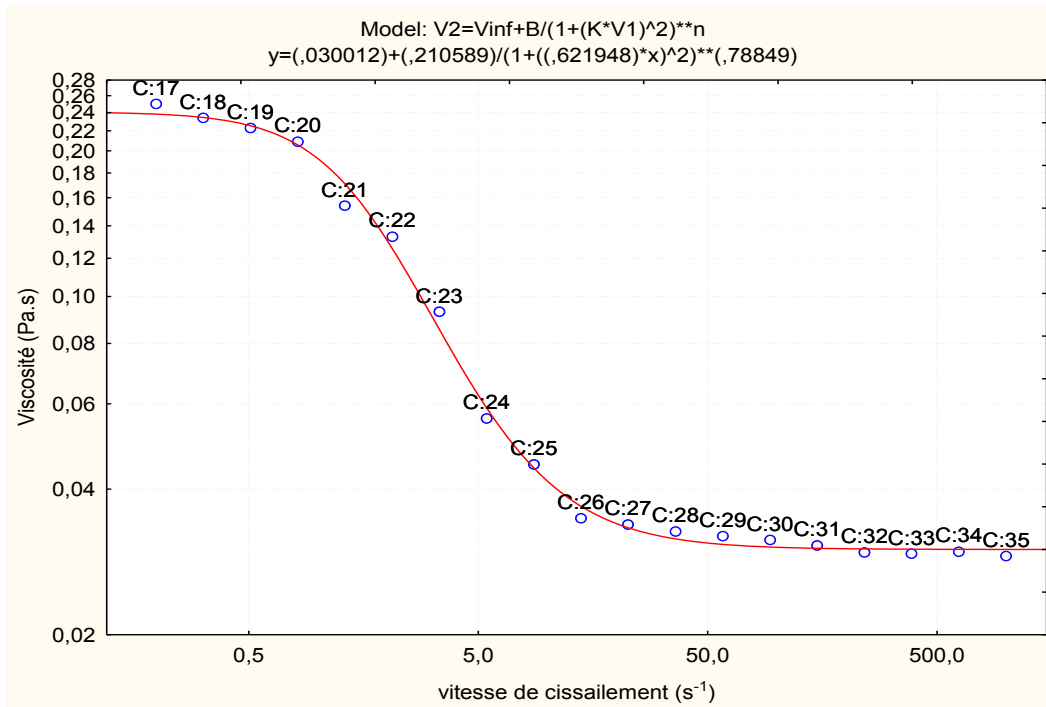




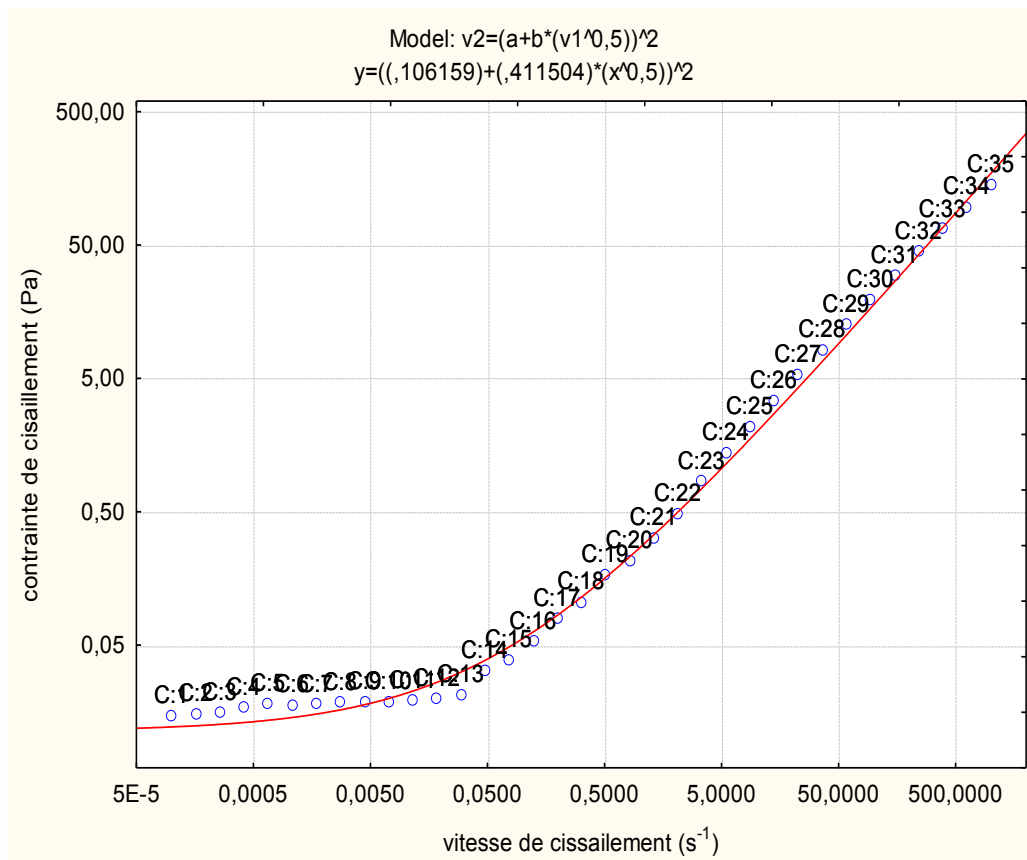
**Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 5**



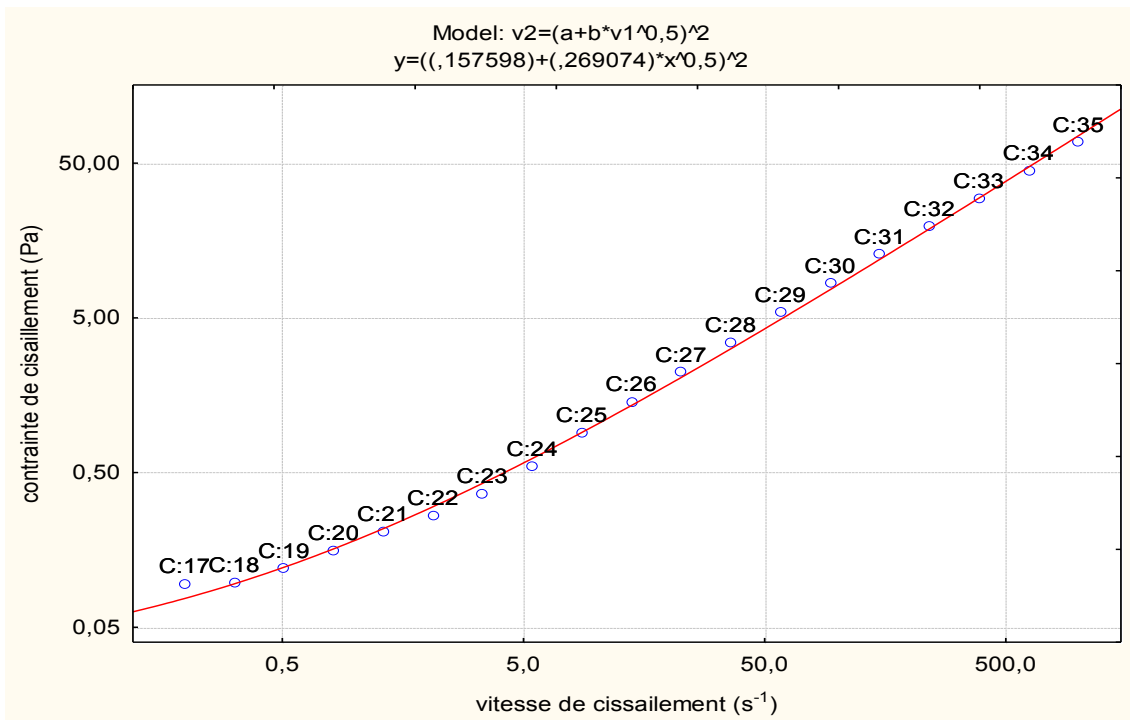
**Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 6**



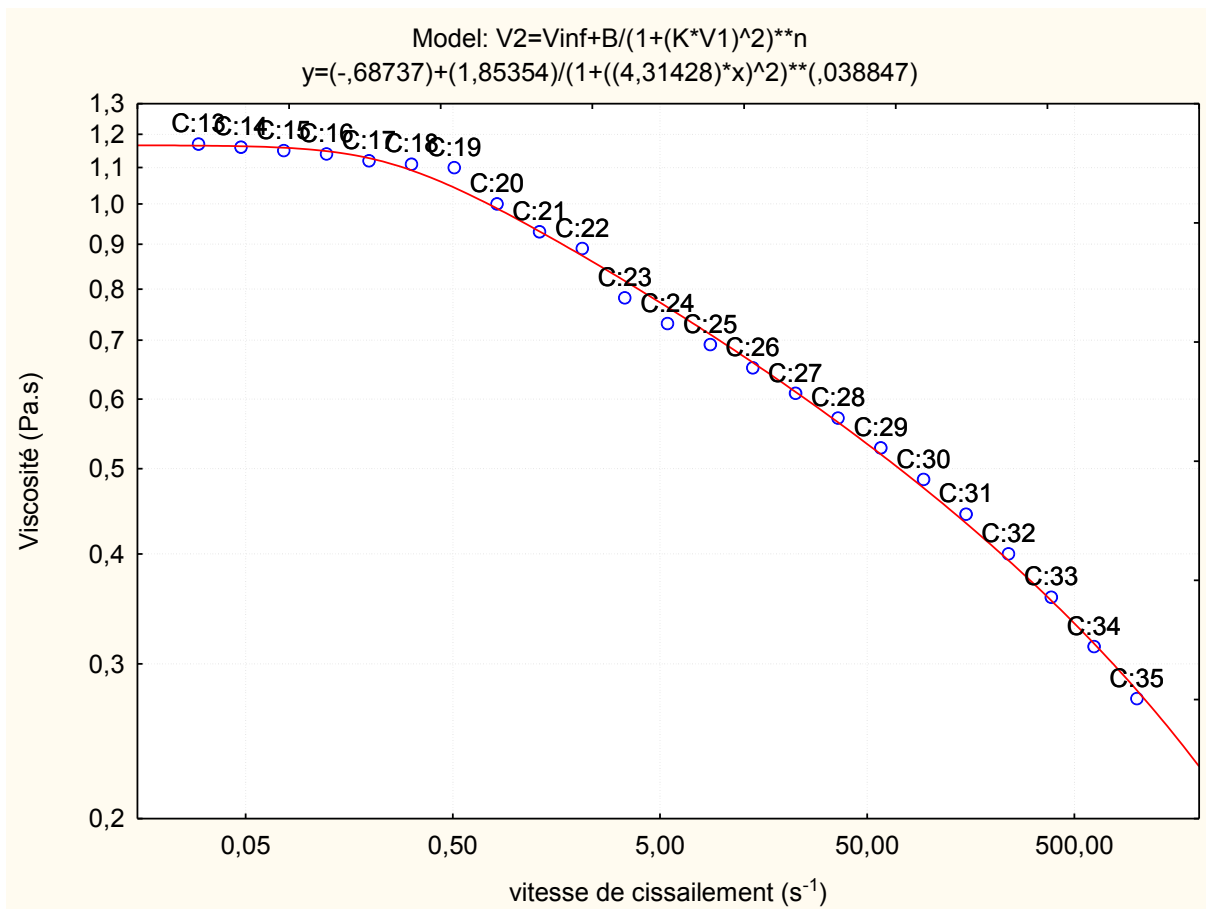
**Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 7**



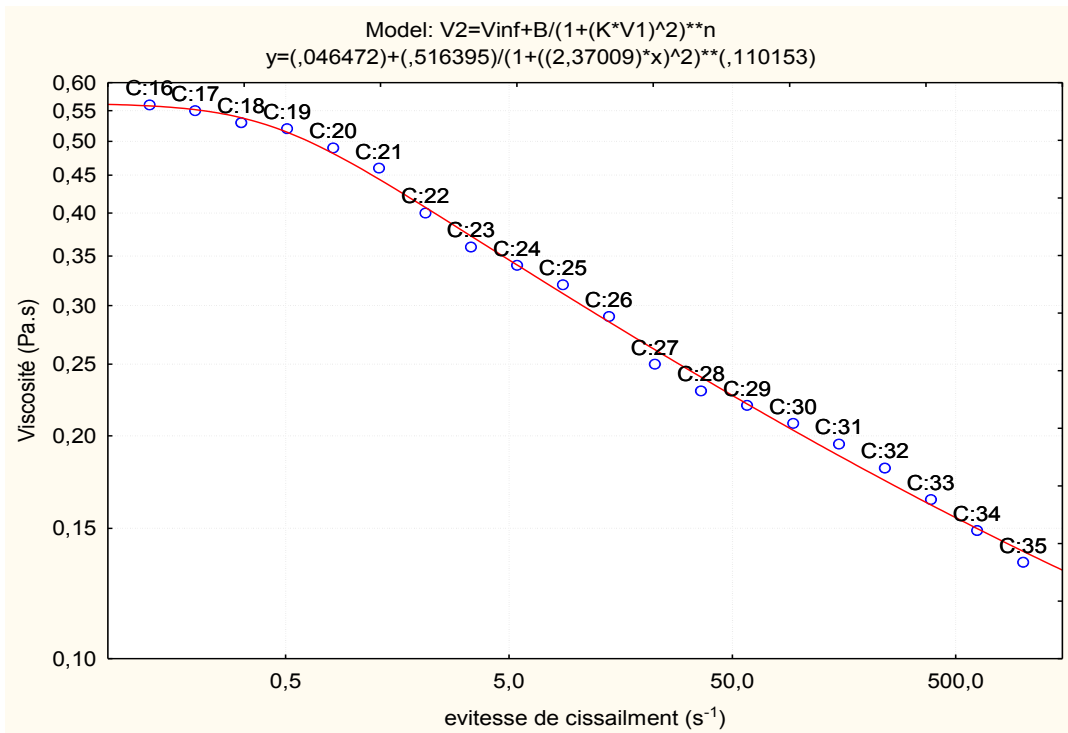
**Courbe d'écoulement de contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 8**



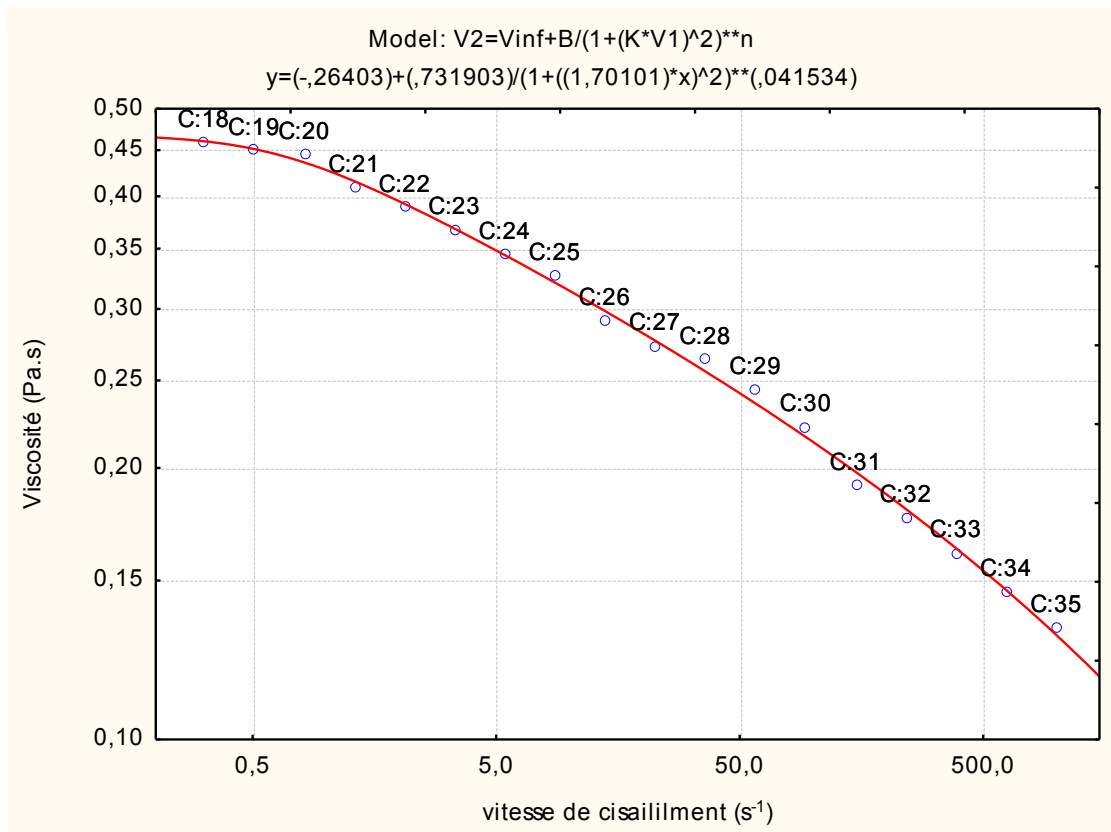
**Courbe d'écoulement de la contrainte de en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 9**



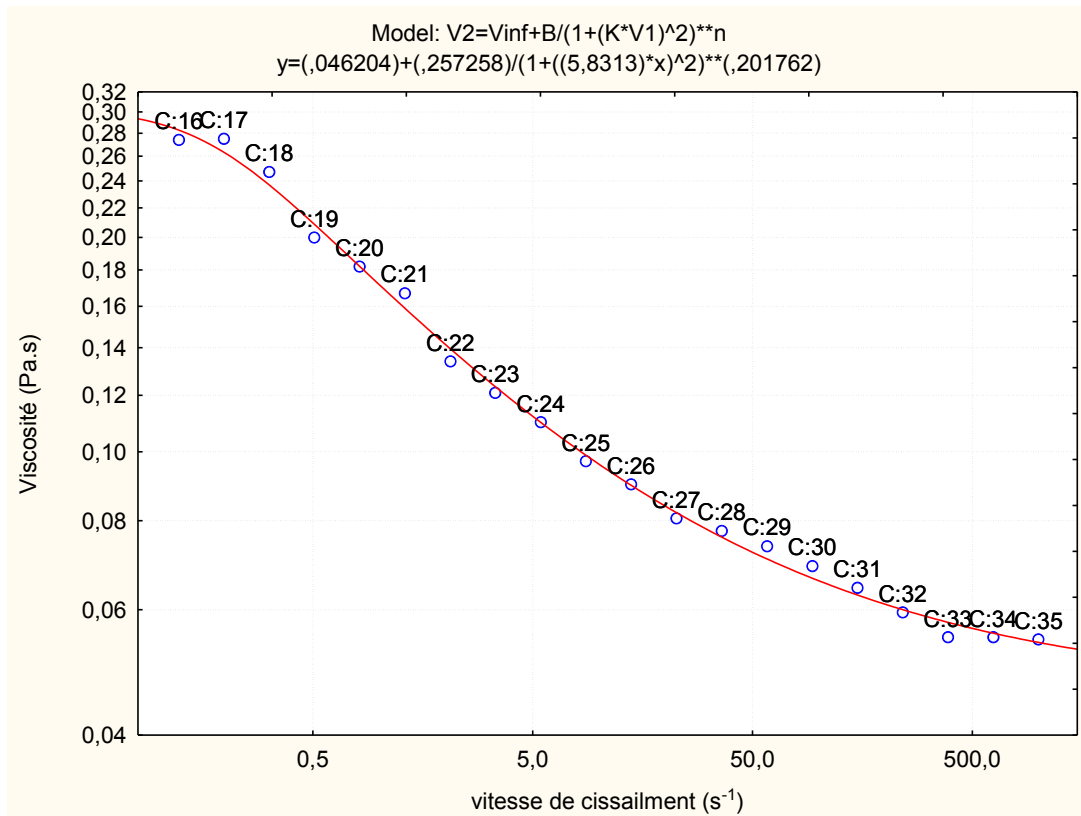
**Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai 10**



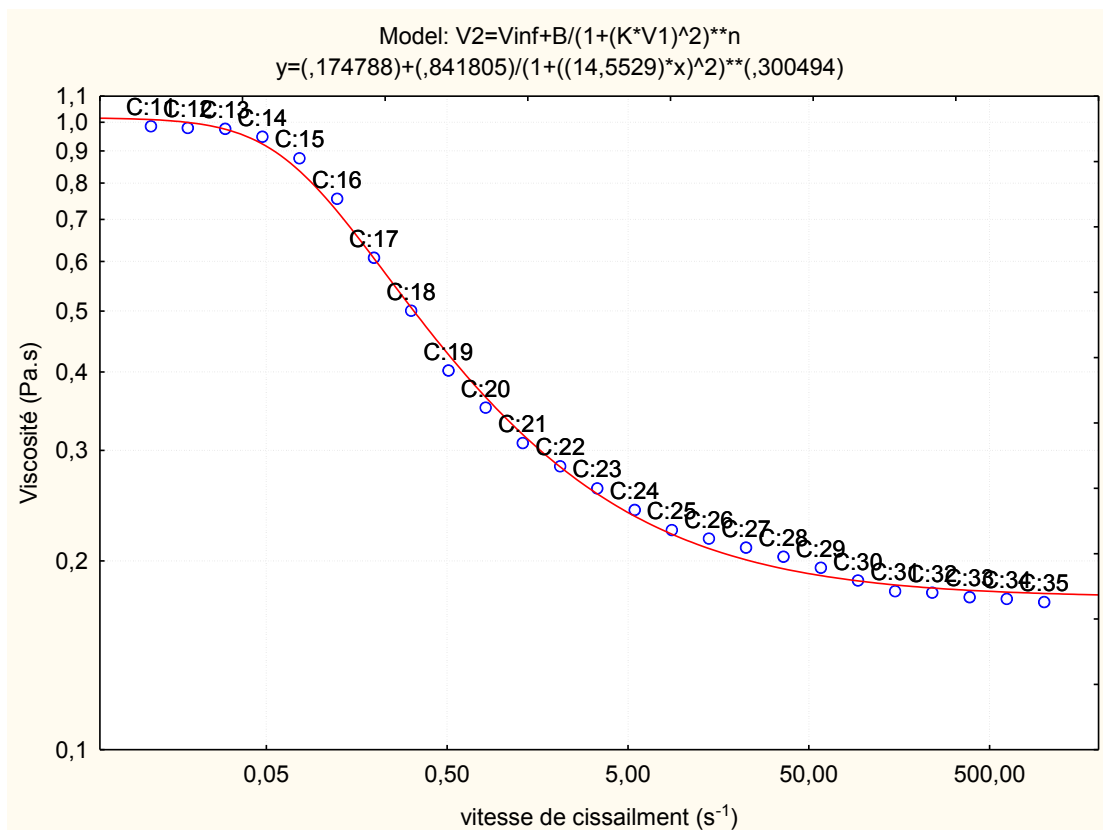
**Courbe d'écoulement de viscosité en fonction de la vitesse de cisailment de l'essai 11**



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



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



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

**B2 :**

**Modèle de Carreau :**

$$\frac{\mu - \mu_{\infty}}{\mu_0 - \mu_{\infty}} = \frac{1}{(1 + (k\dot{\gamma})^2)^n}$$

Avec  $\mu_0$  : Viscosité a  $\tau_0 \longrightarrow 0$  (Pa.s)

$\mu_{\infty}$  : Viscosité a  $\tau_{\infty} \longrightarrow \infty$  (Pa.s)

K : Constante de Carreau

n : Exposant de Carreau

**Modèle de Casson :**

$$\tau^{\frac{1}{2}} = \tau_0^{\frac{1}{2}} + \mu_C^{\frac{1}{2}} \dot{\gamma}^{\frac{1}{2}}$$

Avec  $\mu_c$  : viscosité de casson (Pa .s)

$\tau_0$  : Contrainte seuil (Pa)

$\dot{\gamma}$  : Vitesse de cisaillement ( $s^{-1}$ )

**B3 : Valeurs des paramètres rhéologiques du modèle pour les 14 essais**

Suspensions	$\tau_0$	$\eta_0$	$\eta_\infty$	$R^2$
1	0,00001	0,162223	0,024397	0,98
2	0,00001	0,862372	0,028498	0,97
3	0,0352794	280	0,455728	0,96
4	0,0685794	439	0,0163932	0,94
5	0,00001	2,58802	0,02605	0,99
6	0,00001	1,84539	0,087981	0,98
7	0,00001	0,240601	0,030012	0,96
8	0,0112697	95,4	0,169336	0,90
9	0,0248371	698	0,0724008	0,98
10	0,00001	1,85354	0,068737	0,95
11	0,00001	0,562867	0,046472	0,99
12	0,00001	0,731903	0,026403	0,99
13	0,00001	0,303462	0,046204	0,99
14	0,00001	1,016593	0,174788	0,95

## APPENDICE C

**C 1 : Matrice d'expérience et valeurs des réponses retenues**

Essai	Alginate	Chitosane	Eau	Ranitidine	Temps de dissolution	Vitesse de dissolution	% de dissolution	Etat 0	Etat infini	G' gel	Taux
1	0,03	0,005	0,955	0,01	360	0,076	96	0,162223	0,024397	21600	1,00E-05
2	0,03	0,005	0,955	0,01	480	0,044	98	0,862372	0,028498	10500	1,00E-05
3	0,08	0,005	0,905	0,01	360	0,044	89	280	0,455728	26000	0,0352794
4	0,03	0,02	0,94	0,01	480	0,004	94	439	0,0163932	6720	0,0685794
5	0,08	0,010001	0,9	0,01	300	0,22	98	2,58802	0,02605	15000	1,00E-05
6	0,070000	0,02	0,9	0,01	120	0,092	81	1,84539	0,087981	14700	1,00E-05
7	0,03	0,015	0,945	0,01	120	0,046	72	0,240601	0,030012	6840	1,00E-05
8	0,063333	0,005	0,921	0,01	480	0,114	83	95,4	0,169336	31700	0,0112697
9	0,043333	0,02	0,926	0,01	120	0,061	98	698	0,0724008	12600	0,0248371
10	0,073333	0,016666	0,9	0,01	120	0,466	98	1,85354	0,068737	23600	1,00E-05
11	0,058	0,012	0,92	0,01	120	0,5	97	0,562867	0,046472	26300	1,00E-05
12	0,058	0,012	0,92	0,01	120	0,113	97	0,731903	0,026403	22900	1,00E-05
13	0,058	0,012	0,92	0,01	120	0,131	96	0,303462	0,046204	20200	1,00E-05
14	0,058	0,012	0,92	0,01	420	0,032	86	1,01659	0,174788	20800	1,00E-05



**C 2 : Matrice d'expérience en valeurs centrés réduites et des réponses retenues**

Essais	Alginate de sodium	Chitosane	Eau	Taux	Etat 0	Etat inf	G'
1	0	0	1	-5	-0,78988757	-1,61266357	4,33445375
2	0	0	1	-5	-0,06430535	-1,54518562	4,0211893
3	0,909	0	0,0909	-1,4524788	2,44715803	-0,34129429	4,41497335
4	0	0,273	0,727	-1,1638063	2,64246452	-1,78533626	3,82736927
5	0,909	0,0909	0	-5	0,41296763	-1,58419227	4,17609126
6	0,727	0,273	0	-5	0,26608816	-1,05561111	4,16731733
7	0	0,182	0,818	-5	-0,61870257	-1,52270506	3,8350561
8	0,606	0	0,394	-1,9480876	1,97954837	-0,7712507	4,50105926
9	0,242	0,273	0,485	-1,6048991	2,84385542	-1,14025663	4,10037055
10	0,788	0,212	0	-5	0,26800196	-1,16280943	4,372912
11	0,509	0,127	0,364	-5	-0,24959421	-1,33280864	4,41995575
12	0,509	0,127	0,364	-5	-0,13554647	-1,57834672	4,35983548
13	0,509	0,127	0,364	-5	-0,51789568	-1,33532042	4,30535137

## APPENDICE D

### Représentation structurale de la réaction de formation de l'ion complexe chitosane - alginate de sodium



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pharmaceutique IU. MEDICAMENTS ESSENTIELS Avril 2004.
2. Lechat PP. Pharmacologie. 18 octobre 2006.
3. DJEWE DW. Technologie du Médicament. 2010/2011.
4. STANKE-LABESQUE DF. Aspects pharmacocinétiques, Pharmacologie. 2010/2011.
5. Jones D. Pharmaceutics-Dosage Form and Design Pharmaceutical Press 2008.
6. Le HIR J-CC, and D. BROSSARD. Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. . 2009:275-88.
7. BURI P. Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical. TEC & DOC Lavoisier. 1985:3-4.
8. PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition. 2010(Conseil de l'Europe (Strasbourg)).
9. S. SEGOT-CHICQ ET, and N. A. PEPPAS. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Intérêt et applications, in S. T. P. PHARMA. 1985:25-36.
10. Puisieux F, M. Seiller, and J.P. Devissaguet. Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique\*. Annales Pharmaceutiques Françaises. 219-259. 2006.
11. Hoffman AS. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. Controlled Release. 2008:153-63.
12. Chandrasekar Manoharan ABeJS. divers systèmes dispersent pharmaceutique. 2010:1-35.
13. Bruno Bonnemain FP. Histoire des formes orales à libération prolongée et de la contribution de la pharmacie galénique 2015.
14. Lynne Whitehead JHC, John T. Fell Amoxicillin release from a floating dosage form based on alginates. international journal of pharmaceutics 2000.
15. Shozo Miyazaki WK, Kunihiko Itoh, Yasuhiro Konno, Mariko Fujiwaraa, Masatake Dairaku, Mitsuo Togashi, Ryozi Mikami, David Attwood. The effect of taste masking agents on in situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of paracetamol and ambroxol. INTERNATIONAL journal of pharmaceutics. 2005.

16. Piyasi Mukhopadhyaya SC, Sourav Bhattacharya. pH-sensitive chitosan/alginate core-shell nanoparticles for efficient and safe oral insulin delivery. *International journal of Biological Macromolecules* 2015.
17. Remya P. N.\* DNaVAM. Oral sustained delivery of Ranitidine from in-situ gelling sodium-alginate formulation *J Chem Pharm*. 2011.
18. Wataru Kuboa SM, Masatake Dairaku, Mitsuo Togashi, Ryoza Mikami, David Attwood, Muzzarelli R. A. Oral sustained delivery of ambroxol from in situ-gelling pectin formulations. *INTERNATIONAL journal of pharmaceuticals*. 2004.
19. G. WIEGAND JT. 1959. An exponential expression for in vitro release from sustained release preparations., in *Drugs standards*.
20. DJ. CAMPBELL JT. Determination of drug release from gradual release preparations., in *Drugs standards*. 1958.
21. HIGUCHI T. Mechanism of sustained-action medication; theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices *pharmaceutical science*. 1963.
22. J. LAZARUS JC. Mechanism of sustained-action medication; theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *pharmaceutical science*. 1961.
23. Buri P. Définition et classification des systèmes matriciels. 1987:193-9.
24. BURI P. Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles. 1981:1-30.
25. BROSSARD DLDY eC. Matrices à action prolongée in *R Science et techniques Pharmaceutiques*. 1976:341-5.
26. BROSSARD C. les formes galéniques orales matricielles in *Actualités Pharmaceutiques*. 2000:46-8.
27. E. Doelker J-LS. Formulation des comprimés à libération prolongée. 1980:174-82.
28. Paolo Colombo PS, Ruggero Bettini, Christopher S. Brazel and Nicholas. Drug Release from Swelling-Controlled Systems in *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 2000:183-209.
29. Isabelle GOUJON. Les Alginate: excipients d'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique. 2004.
30. VINCENT E. LES ALGINATES ET LEURS APPLICATIONS EN PHARMACIE ET EN INGENIERIE 2010.
31. FALLER h. Les application et la toxicite des algues marine 2011.
32. JFV V. *Arthropod Struct Dev* 33. 2004:187.
33. Muzzarelli RAA JC, Gooday GW. *Chitin in Nature and Technology*. 1986.

34. Grégorio Crini P-MB eÉG. chitine et chitosane du biopolymère a l'application
35. Rinaudo IYaM. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. marine drugs. 2015.
36. A. MRA. Chitin Handbook. 1998:47.
37. STRUSZCZYK MH. Chitin and Chitosan, APPLICATIONS OF\*CHITOSAN\*. POLIMERY 2002.
38. Haider MGAaSS. Evaluation of Dissolution Behavior of Paracetamol Suspensions.
39. US Pharmacopoeia of NF. 2007.
40. AITMASBAHE M. METHODES SPECTROPHOTOMETRIQUES D'ANALYSE. 2013.
41. ABDELKADER MHS. Rhéologie de base. 2013-2014.
42. RANA ANMaAC. UV SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE IN PURE AND PHARMACEUTICAL FORMULATION. Int J Chem Sci. 2009.
43. El-Zayat EMS. Development of In Situ Gelling Formulations for Per-Oral Sustained Delivery of Dextromethorphan. January 2011 (A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for Master's Degree in the Department of Pharmaceutics at College of Pharmacy King Saud University).
44. Tarak.J.Mehta MRP, K.R.Patel, N.M.Patel. DESIGN AND DEVELOPMENT OF GASTRORETENTIVE FLOATING TABLETS OF RANITIDINE HCL. Joshi/ IJDFR Sep.-Oct. 2011;2(5).
45. Raymond C Rowe PJSaMEQ. Handbook of Pharmaceutical Exipients.622.
46. Betageri VGKaGV. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. Polymers. 2011.
47. Mme RBIHAMounia MR. Cours Plan d'expérience 2015.
48. GOUPY J. LES PLANS D'EXPERIENCES 2006.
49. BOX George.E. P. HWG, HUNTER J. Statistics for Experimenters, deuxième édition. 2005.
50. Creighton JGL. introduction au plan d'experience Dunod, Paris, 2001, 2006.
51. Amitkumar K.Joshi TJM, M.R.Patel, K.R.Patel, N.M.Patel. DESIGN AND DEVELOPMENT OF GASTRORETENTIVE FLOATING TABLETS OF RANITIDINE HCL INTERNATIONAL JOURNAL OF DRUG FORMULATION AND RESEARCH. 2011.

- 52.Amitkumar K.Joshi TJM, M.R.Patel, K.R.Patel, N.M.Patel. DESIGN AND DEVELOPMENT OF GASTRORETENTIVE FLOATING TABLETS OF RANITIDINE HCL NTERNATIONAL JOURNAL OF DRUG FORMULATION AND RESEARCH. 2011.
- 53.Jinfeng Liang Li a L. Effet de formulation variables sur libération in vitro d'un médicament soluble dans l'eau de chitosaneede l'alginate de sodium Comprimés de matrice journal of pharmaceutical sciences 2015.
- 54.ANNIKEN HAGEN BBAMD. biomedical ans Pharmaceutical Applicatiion of alginate and chitosan.
- 55.T.TAANAKA. Polyelectrolyte gels ,proprties ,prepatation ,and application American Chemical Society 1992:1-21.
- 56.Comportement rhéomogique des polymères
- 57.ABDELKADER MHS. Rhéologie de base 2013-2014.
- 58.PAHWA R. preparation and in vitro evaluation of chitosan based gastric floating système of ranitinide hydrochloride. Journal of Current Chemical and Pharmaceutical Science 2015.
- 59.Koller E. AIDE-MEMOIRE DE L'INGENIEUR ,Génie chimique Dunod,Paris,2001.
- 60.Alvarenga ESd. Biotechnology of Biopolymers,Characterization and Properties of Chitosan 2011.
- 61.BELALIA FDN-E. Propriétés rhéologiques de l'alginate de sodium, solutions 2014.