

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 des polymères.

Intitulé du mémoire

Contribution à la mise au point galénique sur une matrice à base d'amidon modifié pour la libération prolongée d'un médicament antiépileptique : cas du lévétiracetam.

Présenté par :

Saci Hassiba

Haya Soumia

Encadré par :

Mr K.Mouloud

Mr Lamri houssine

Année universitaire 2017/2018

Remerciements

Nous remercions, Dieu en premier lieu, qu'il soit loué pour nous avoir donné la force et la patience nécessaires pour accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier très sincèrement monsieur **Mouloud Kheir Eddine** qui a accepté de diriger et d'encadrer notre travail. Nous le remercions de nous avoir guidées et orientées tout au long de la rédaction de ce présent travail.

Nous adressons nos remerciements les plus respectueux à Monsieur **Fettaka Mohamed**.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à Monsieur **Lamri Houcine**, responsable de la recherche et développement à **HIKMA PHARMA** qui a été notre maître de stage et de nous avoir donné la chance d'effectuer ce stage au sein de l'unité.

Nos plus sincères remerciements à Monsieur **Nedjah Sif eddine**, responsable de la recherche analytique à **HIKMA PHARMA**, pour l'expérience enrichissante qu'il nous a transmise au cours de notre stage.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements au Monsieur **Fridi Nabil**, qui n'a cessé de nous encourager et nous guider durant ce stage de projet de fin d'études ainsi que pour ses compétences, ses encouragements et ses qualités humaines qui nous ont permis de réaliser ce travail, sans oublier Monsieur **Mohamed Boukena**.

Nous exprimons notre sincère reconnaissance à Monsieur **Bala Fayçal**, responsable de la qualité assurance à **HIKMA PHARMA** votre immense culture, vos qualités humaines et vos conseils judicieux ont été d'un grand secours dans la conception de ce mémoire.

Un grand merci à Monsieur **Meghenem Tahar**, qui nous a accueilli, nous a fait confiance, nous a beaucoup aidé et nous a soutenu tout au long de ce long parcours. Quels que soient les remerciements, ce ne sera jamais assez.

A tout le personnel des laboratoires (recherche analytique, control qualité) Pour leurs aides, leurs patiences et le réconfort qui m'a toujours été réservé.

Merci beaucoup de nous avoir accueillies dans le laboratoire de Recherche et Développement à **Biopharm**.

Aux membres du jury pour avoir accepté de lire et de juger ce mémoire, veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.

Dédicace

Je dédie cet humble travail

*A mon défunt père **Dehimi Abd elkader**.*

*Quel que soit les mots que j'ai écrit, et quel que soit le remerciement dédiés, je ne peux jamais exprimer ce que ma mère **Nadia Sebaa** m'a donné, qui m'a toujours soutenu et encouragée pendant mes année d'études, en espérant qu'elle sera toujours fière de moi.*

*A mes frères **Ahmed, Aymen, Djaloul, Radhia**.*

*A ma sœur **Nouria** pour son soutien sans faille.*

*A mes voisins **Jaafar et Zineb**,*

*Et plus particulièrement à mon meilleur ami **Amine**, et la plus belle fille **Amina laidi**.*

*A mon binôme **Haya soumia** pour ses efforts, patience et courage pour arriver à réaliser ce travail, et toute sa famille.*

*A tous les amis et surtout **Imene, Amira, Ikram, Ahlam, Lamia** et mes camarades de groupe pour tous les bons moments passés ensemble.*

HASSIBA

Dédicace

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert
Et une immense joie, que je dédie mon travail
à mes très chers,*

*Respectueux et magnifiques parents qui m'ont soutenus
Tout le Lang de ma vie.*

*Merci pour tout Merci pour votre confiance,
votre écoute, votre compréhension,
vos conseils, vos encouragements,
merci surtout pour votre patience et pour votre amour.*

A toute la famille Haya et la famille Samet

*Et sincères remerciements et gratitude à toutes
mes sœurs Khadidja, Meriem, Anefel et mon frère Abd allah ,
mes amis et surtout lamia, Ikram, Ahlam, Amira, Karima,
Amina,*

et en particulier

à mon binôme Saci Hassiba.

A toute la promotion 2017-2018

Haya Soumia

ملخص: المواد المساعدة مثل المبلمرات تستعمل لإنتاج الأدوية المتميزة بالتحريير الممدد لعنصرها الفعّال. يستعمل مبدأ التحريير الممدد للتقليل من مقدار الأخذة اليومي , وكذا تنظيم و إبقاء نسبة من العنصر الفعال تسير في الدم على مدى كل اليوم و بالتالي التموين بفعالية أفضل. من أجل التغلب على هذه الصعوبات ، نظرنا في تطوير نماذج جديدة تحتوي على النشاء المعدّل كيميائيا ، لتسهيل وضع نظام علاجي عن طريق الفم (أقراص) حيث يكون تحريير العنصر الفعّال خاضعا للرقابة كعنصر نشط استخدمنا ليفيتيراسيتام (250مغ) الذي أدمج مع سواغات مختلفة (النشاء الأصلي ، النشاء الشبكي) بالاشتراك مع غيرها من المركبات ، و قد ضغطت هذه الصيغ على شكل أقراص. أظهرت دراسة تحريير ليفيتيراسيتام في أوساط ثابتة درجة الحموضة (1.2)،(4.5)و(6.8) مخططات ذات تحريير مستمر. تساهم مصفوفات النشاء المشبّك كيميائيا بحمض الأديبيك في وضع للرقابة لتحريير مضاد الصرع ، و يؤثر نوع المبلمر الداخل في تشكيلة الدواء المحضّر على شكل أقراص تأثيرا شديدا في انحلاله.

الكلمات المفتاحية: ليفيتيراسيتام، النشاء، أقراص، تحريير مستمر، انحلال.

Abstract: Excipients like polymers are used to formulate medical products presenting the kinetics of release prolonged of the active ingredient.

This principle of release is used to decrease the frequency of the daily catches, to control and maintain a rate circulating in the blood of active ingredient throughout the day and thus to provide a better effectiveness.

In the concern to mitigate these difficulties, we envisaged the development of new matrices: starch modified chemically susceptible to facilitate the development of a therapeutic system by orally way (tablets) of controlled liberation. As active drug, we used the levetiracetam (250 mg) in the various prepared excipients. (Native starch, crosslinked starch), in combination with other compounds. These mixtures were pressed as tablets.

The study of the liberation of levetiracetam in buffer middles: (pH 1.2), (pH 4.5) and (pH 6.8) showed profiles of continuous liberation. The adipate starch one lend to efficient systems for controlled release. The in vitro drug dissolution from matrix tablets is strongly influenced by the type of polymer in the mixture.

Key words : levetiracetam, starch, tablets, continuons release, dissolution.

Résumé: Des excipients comme les polymères sont utilisées pour formuler des spécialités pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération prolongée du principe actif. Ce principe de libération est utilisé pour diminuer la fréquence des prises quotidiennes, réguler et maintenir un taux circulant dans le sang de principe actif tout au long de la journée et donc de fournir une meilleure efficacité.

Dans le souci de pallier ces difficultés, nous avons envisagé le développement de nouvelle matrice : amidon modifié chimiquement, susceptible de faciliter la mise au point d'un système thérapeutique par voie orale (comprimés) de libération contrôlée. Comme principe actif nous avons utilisé lévétيرacétام (250 mg) dans les différents excipients préparés : (amidon natif, amidon réticulé), associés à d'autres composés. Ces mélanges ont été pressés sous forme de comprimés.

L'étude de la libération de lévétيرacétام en milieux tampon à (pH 1.2), (pH 4.5) et (pH 6.8) a montré des profils de libération continue. Les matrices d'amidon réticulé chimiquement par l'acide adipique, se prêtent à la mise au point d'un système à libération contrôlée pour les antiépileptiques. La dissolution du médicament in vitro à partir de comprimés matriciels est fortement influencée par le type de polymère dans le mélange.

Mots clés : lévétيرacétام, amidon, comprimé, libération prolongée, dissolution.

ABREVIATION

ADA : Adipate diamidon.

° C : Degré Celsius.

$C_2H_9NaO_5$: Sodium acétate trihydrate.

$COOH_3CH$: Acide acétique.

Cp : Comprimé.

DP : Degré de polymérisation.

DRX : Diffraction des Rayons X.

DS : Degré de substitution.

g : Gramme.

h : Heure.

HCl : Acide chlorhydrique.

HPLC: High-performance liquid chromatography.

IRTF : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.

KBr: Potassium Bromide.

Kg: Kilo gramme.

KH_2PO_4 : potassium dihydrogène phosphate.

KN : Kilo Newton.

KOH : Hydroxyde de potassium.

LOD: Loss on Drying.

M: Massique.

M1 : La masse (1).

MEB : Microscopie Electronique à Balayage.

N : Molaire.

NaOH : Hydroxyde de sodium.

nm : Nanomètre.

PA : Principe Actif.

pH : Potentiel d'Hydrogène.

rpm: Rotation par minute.

s: Second.

St: Starch (amidon).

TG1 : Taux de gonflement (1).

UHPLC: Ultra-High-Performance Liquid Chromatography.

µm: Micromètre.

V : Volume.

W : Wight.

ρ : La masse volumique.

% acétyl : Pourcentage d'acétylation.

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Différents motifs de répétition des polysaccharides.....	04
Figure 1.2 : Formule de l'amylose.....	05
Figure 1.3 : Formule de l'amylopectine.....	05
Figure 1.4 : Structure chimique de l'amylose.....	06
Figure 1.5 : Structure chimique de l'amylopectine.....	07
Figure 1.6 : Structure d'un grain d'amidon.....	08
Figure 1.7 : Microscopie des grains d'amidons de pois : Normal, B) Biréfringence, C) Transformé thermiquement.....	10
Figure 1.8 : Représentation schématique de la réticulation.....	13
Figure 1.9 : Réactions de réticulation (ester organique).....	14
Figure 2.1 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.....	18
Figure 2.2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.....	20
Figure 2.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.....	21
Figure 2.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.....	21
Figure 2.5 : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés (les machines utilisées à chaque étape de la fabrication sont mentionnées en vert et entre parenthèses).....	24
Figure 2.6 : Eléments essentiels d'une machine à comprimer alternative.....	25
Figure 2.7 : Machine à comprimer rotative.....	26
Figure 3.1 : photo représentant les échantillons préparés.....	30
Figure 4.1 : photo représentant l'appareil de LOD.....	35
Figure 4.2 : photo représentant le tamisage.....	35
	39

Figure 4.3 : Photo représentant le mélange des matières.....	41
Figure 4.4 : Photo représentant les mélanges préparés.....	42
Figure 4.5 : vue réelle d'une presse à comprimer rotative.....	35
Figure 4.6 : photo représentant appareil du test de la friabilité.....	36
Figure 4.7 : Photo représentant les comprimés préparés.....	37
Figure 4.8 : photo représentant appareil du test de dissolution.....	37
Figure 5.1 : Analyse microscopique (a) Suspension de l'amidon de maïs natif, (b) Suspension de l'adipate de diamidon, (c) Suspension de l'amidon acétylé.	47
Figure 5.2 : Le spectre IRTF d'amidon natif.....	48
Figure 5.3 : Le spectre IRTF d'amidon acétylé.....	48
Figure 5.4: Le spectre IRTF l'adipate de diamidon.	49
Figure 5.5: Diffractogramme de rayons X de l'amidon de maïs natif.....	50
Figure 5.6: Diffractogramme de rayons X de l'adipate de diamidon.....	51
Figure 5.7: Diffractogramme de rayons X de l'amidon acétylé.....	51
Figure 5.8 : photo représentant appareil du test de désagrégation.....	54
Figure 5.9 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=1.2) amidon natif.....	55
Figure 5.10: courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=1.2) amidon modifié.....	56
Figure 5.11 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=4.5) amidon natif.....	57
Figure 5.12 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=4.5) amidon modifié.....	57
Figure 5.13 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=6.8) amidon natif.....	58
Figure 5.14 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=6.8) amidon modifié.....	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Composition des différents amidons exprimée en % de matière sèche.....	08
Tableau 4.1 : Les compositions qualitative et quantitative du produit : VETRAM (premix) contenant l'amidon de maïs natif et réticulé.....	33
Tableau 4.2 : Les compositions qualitative et quantitative du produit : VETRAM (mélange final) contenant l'amidon de maïs natif et réticulé.....	33
Tableau 4.3 : les résultats de LOD.....	34
Tableau 4.4 : Normes : 315mg -335 mg.....	38
Tableau 4.5 : Normes : 3.9 à 4.7 mm.....	38
Tableau 4.6 : Normes : 60 à 100 N (pour un Cp pelliculé la cible 80).....	38
Tableau 4.7 : Normes : 315mg -335 mg.....	40
Tableau 4.8 : Normes : 3.9 à 4.7 mm.....	40
Tableau 4.9 : Normes : 60 à 100 N (pour un Cp pelliculé la cible 80).....	40
Tableau 5.1 : les bandes du spectre et les bandes référence.....	49
Tableau 5.2 : Le taux de gonflement de l'amidon de maïs natif et de l'amidon ADA.....	53
Tableau 5.3 : Le pourcentage d'acétyle et le DS de l'amidon ADA et l'amidon acétylé...	53
Tableau 5.4 : Résultats des essais de dissolution des comprimés avec amidon natif.....	54
Tableau 5.5 : Résultats des essais de dissolution des comprimés avec amidon modifiée.	54
Tableau 5.6 : Résultats des essais de profil dissolution (pH=1.2) amidon natif.....	55
Tableau 5.7 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=1.2) amidon modifié....	56
Tableau 5.8 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH= 4.5) amidon natif.....	56
Tableau 5.9 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH= 4.5) amidon modifié....	57
Tableau 5.10 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=6.8) amidon natif.....	58
Tableau 5.11 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=6.8) amidon modifié....	58

SOMMAIRE

TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION GENERALE.....	01
-----------------------------------	-----------

PARTIE 01 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.

CHAPITRE 1 : Généralités sur l'amidon.

1. Historique du Groupe Hikma-Pharma.....	03
2.. Rappel sur les polysaccharides.....	03
3. Généralité sur l'amidon.....	04
3. 1. L'amidon natif.....	05
3. 1.1. Présentation structurale de l'amidon.....	06
3. 1.1.1. Structure chimique de l'amidon natif.....	06
3. 1.1.2. Structure physique de l'amidon natif.....	08
3. 1.1.3. Propriétés physiques de l'amidon.....	09
3. 1.2 Morphologie et organisation moléculaire.....	10
3. 2. L'amidon modifié.....	11
3. 2.1. Amidon modifié chimiquement.....	11
3. 2.2. Amidon modifié physiquement.....	12
4. Réticulation de l'amidon.....	13
4. 1. Effet de la réticulation.....	13
5. Utilisation de l'amidon dans l'industrie.....	14

5.	1. Industrie pharmaceutique.....	15
----	----------------------------------	----

CHAPITRE 2 : La libération prolongée et conception des comprimés.

1.	Introduction.....	16
2.	Les formes à libération modifiée.....	16
2.	1. La libération accélérée.....	16
2.	2. La libération prolongée.....	16
2.	3. La libération retardée (différée).....	17
2.	4. La libération séquentielle.....	17
3.	La libération prolongée.....	17
3.	1. Intérêts et limites des formes à libération prolongée.....	18
3.	2. Les formes à libération prolongée : les matrices.....	19
3.	2.1. Les matrices inertes.....	20
3.	2.2. Les matrices hydrophiles.....	20
3.	2.3. Les matrices érodables.....	21
4.	Conception des comprimés.....	22
4.	1. Fabrication des comprimés.....	22
4.	1.1. Comprimé.....	22
4.	1.2. Procédés de fabrication.....	22
4.	1.2.1. La granulation.....	22
4.	1.2.2. La compression.....	25
4.	1.3. Essais des comprimés.....	26

4.	1.3.1. Contrôle sur les matières premières.....	26
4.	1.3.2. Contrôle au cours de fabrication.....	26
4.	1.3.3. Contrôle sur les comprimés terminés.....	27

PARTIE 02 : ETUDE EXPERIMENTALE.

CHAPITRE 3 : Modification et caractérisation de l'amidon de maïs.

1.	Introduction.....	28
2.	Préparation de l'amidon réticulé.....	28
2.	1. Matériels et méthodes.....	28
2.	2. Réticulation de l'amidon par le mélange acide adipique /anhydride acétique.....	29
2.	3. Acétylation de l'amidon.....	29
3.	Caractérisation des différents amidons.....	30
3.	1. Analyse par microscopie optique.....	30
3.	2. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée (IRTF).....	30
3.	3. Analyse par diffraction des rayons X.....	30
3.	4. Mesure du pouvoir de gonflement.....	30
3.	5. Pourcentage d'acétyle et degré de substitution.....	31

CHAPITRE 4 : Etude de la libération de lévétiracétam à partir des comprimés.

1.	Introduction.....	32
2.	Préparation de comprimés de lévétiracétam.....	32
2.	1. Matériels et méthodes.....	32

2.	2. Préparation du mélange de comprimés.....	32
2.	3. Désagrégation des comprimés.....	41
2.	4. Test Dissolution par (HPLC).....	43
2.	5. Etude de profile de Dissolution (HPLC).....	43
2.	5.1. Préparation des solutions tampons.....	43
2.	5.2. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 1.2).....	44
2.	5.3. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 4.5).....	44
2.	5.4. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 6.8).....	45

CHAPITRE 5 : Résultats et Discussions.

CONCLUSION GENERALE.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

INTRODUCTION

Les polysaccharides font partie des polymères utilisés en libération contrôlée d'un principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels.

L'amidon est la forme de réserve glucidique des végétaux. C'est essentiellement un homopolymère de molécules de D-glucose (98 – 99 %) qui sont liées par des liaisons de type α - (1,4) majoritairement (95 – 96 %), et de type α - (1,6) plus rarement (4 – 5 %). L'amidon est composé d'un mélange de deux polymères distincts : l'amylose et l'amylopectine.

Nos intentions pour le côté pratique étaient de réticuler un type d'amidon : amidon de maïs, par l'acide adipique et l'anhydride acétique pour créer de nouveaux systèmes biodégradables à base d'amidon de maïs modifié afin d'évaluer la vitesse de libération de lévétiracetam, choisi comme principe actif antiépileptique.

L'étude de la dissolution est considérée comme un outil pour une corrélation in vitro-in vivo, et que les paramètres de dissolution peuvent déterminer l'effet du changement du polymère hydrophile et la concentration de principe actif dans les profils de la dissolution et l'analyse cinétique.

Pour cela, nous avons effectué un stage au sein du groupe Hikma Pharma. Cette usine qui a été créée grâce aux encouragements du Président de la République Algérienne et le Ministère de la santé que HIKMA s'est installée en Algérie depuis 1993 dans le domaine de l'importation de médicaments, et ce, afin de servir les institutions de santé publiques et les sociétés savantes de l'Algérie.

L'usine emploie quelques 320 personnes avec un investissement estimé à 7.5 millions de dollars. L'usine Hikma-Algérie est la cinquième usine du groupe Hikma, d'une capacité de production de dix millions d'unité par an.

Notre mémoire est subdivisé en deux parties distinctes :

Dans la première, on exposera théoriquement et d'une façon détaillée les généralités sur l'amidon qui est la matrice qui nous intéressera dans la partie expérimentale pour la préparation de comprimés. Dans la deuxième partie, on présentera des notions sur la libération modifié des principes actifs dans les biopolymères.

PARTIE 1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

GENERALITE SUR L'AMIDON

1. Historique du Groupe Hikma-Pharma

Le groupe Hikma-Pharma a été fondé en 1978 à Amman, Jordanie par M. Samih Darwazah, son ancien président et chef de la direction qui a pris sa retraite en mai 2014. Au moment de sa fondation, le groupe a mis l'accent sur l'établissement de son entreprise de marque dans la région MENA. Au début des années 1990, le groupe a étendu en dehors de la région MENA en établissant des opérations pharmaceutiques injectables au Portugal et à l'acquisition de l'Ouest-Ward Pharmaceuticals, une entreprise pharmaceutique des génériques, aux États-Unis. Au cours des dix années suivantes, le groupe a considérablement élargi ses activités aux États-Unis, la région MENA et en Europe grâce à la croissance organique et l'investissement dans des projets entièrement nouveaux. En 2005, le Groupe coté à la Bourse de Londres pour un produit brut de 124 millions \$. Une offre publique initiale réussie améliore la flexibilité du Groupe pour développer l'entreprise à la fois organique et par acquisitions. A partir de 2005, le Groupe a étendu sa présence sur les marchés existants et est entré de nouveaux marchés dans la région MENA. Il a également fait des acquisitions importantes en Europe et aux États-Unis pour renforcer son activité Injectables.

2. Rappel sur les polysaccharides :

Les polysaccharides constituent la famille de biopolymères les plus répandus et les plus utilisés, sont appelée également **Glycanes**, sont constitués de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glucidiques. On distingue les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides selon qu'il présente un ou plusieurs types de monosaccharides.

Les polysaccharides simples ou complexes synthétisés par des organismes vivants entrent dans la composition de la plupart des cellules (microbiennes, animales et végétales). Parmi les plus connus, on peut citer la **cellulose**, l'**amidon**, la **chitine**. Ces polysaccharides sont constitués de 100 à 1000 motifs D-glucopyranose reliés entre eux des liaisons acétal [1,2,3].

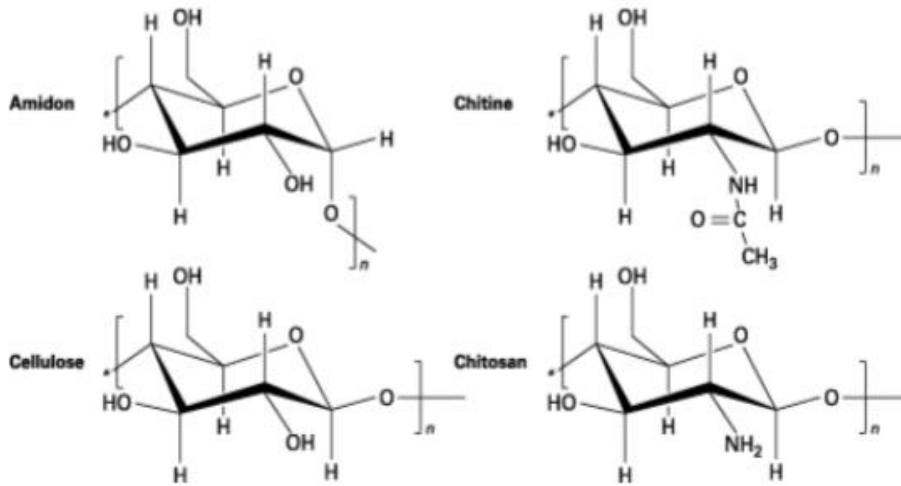


Figure 1.1 : Différents motifs de répétition des polysaccharides.

3. Généralité sur l'amidon :

L'amidon est un polysaccharide présent naturellement dans les céréales, les tubercules, les légumineuses et les racines. D'une manière générale, ce glucide est l'une des principales sources d'énergie de l'alimentation humaine et animale. Mais les utilisations alimentaires de l'amidon sont multiples, et vont bien au-delà de son rôle nutritionnel d'origine. Il possède beaucoup de propriétés physiques et chimiques qui le diffèrent des autres ingrédients alimentaires, ce sont ces propriétés qui lui donnent sa grande diversité d'application. Les industriels producteurs et utilisateurs de l'amidon devraient se familiariser avec sa structure.

Sous sa forme native, il est largement utilisé comme agent de texture : épaississant, liant, stabilisant, rétenteur d'eau, gélifiant, ou encore comme agent d'encapsulation.

Cependant, ces amidons natifs supportent mal les températures élevées, les cuissons prolongées, et l'appertisation, la viscosité élevée, le faible taux de solubilité et le gonflement rapide des granulés d'amidon lors de la gélatinisation entraînent des difficultés au niveau de la formulation de certains produits finis.

Avec les progrès réalisés jusqu'à présent dans la modification de l'amidon, il est possible de restructurer la quasi-totalité des amidons. Ceci peut se faire par divers agents de modification (physiques, chimiques et enzymatiques) afin de répondre à des utilisations spécifiques et ciblées [4].

3. 1. L'amidon natif :

L'amidon est un polymère que l'on rencontre dans les végétaux. Les principales sources de production sont la pomme de terre, les céréales et le riz. Le motif principal de répétition de l'amidon est représenté sur la figure 1.1. Celui-ci est composé de deux α -D-glucanes : l'amylose et l'amylopectine dont la proportion massique dans la plupart des amidons est de 20 à 30 % d'amylose contre 70 à 80 % d'amylopectine [4].

L'amylose :

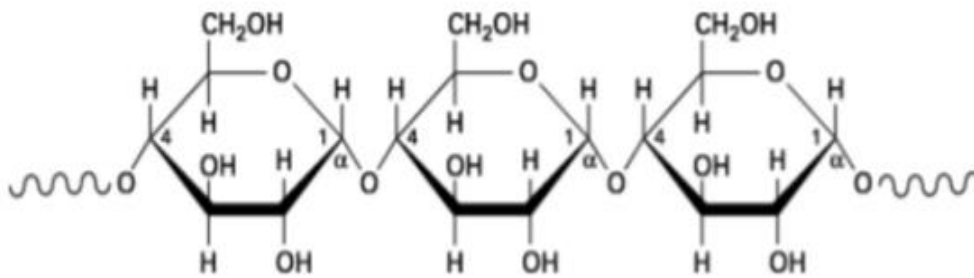


Figure 1.2 : Formule de l'amylose.

L'amylopectine :

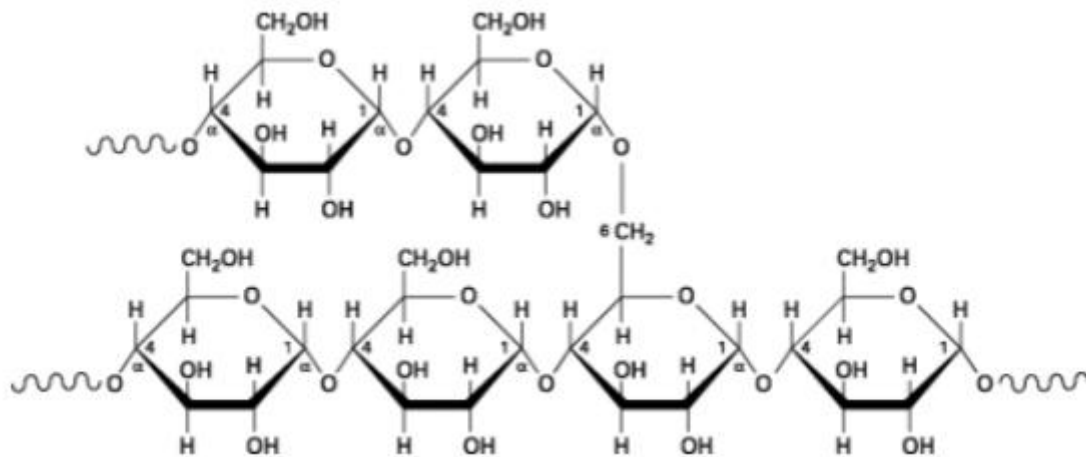


Figure 1.3 : Formule de l'amylopectine.

3.1.1. Présentation structurale de l'amidon :

3.1.1.1. Structure chimique de l'amidon natif :

L'hydrolyse acide complète de l'amidon libre de 98 à 99 % de D-glucose. Le D-glucose se trouve dans sa conformation chaise la plus stable (C1), les groupements hydroxyles C2, C3, C4 et C6 étant en position équatoriale. Les unités monomères de D-glucose sont liées majoritairement par des liaisons de type α -(1-4) (95-96 %) et dans une moindre mesure par des liaisons de type α -(1-6) (4-5 %). Chaque molécule possède en son extrémité C1 une fonction pseudo-aldéhyde réductrice. Par fractionnement moléculaire de l'amidon, il a été montré que la fraction glucidique est un mélange de deux polymères : l'amylose, molécule essentiellement linéaire et l'amylopectine, molécule ramifiée [5].

A) Amylose :

L'amylose (figure 1.4) représente 20 à 30 % de l'amidon suivant son origine botanique. Il s'agit d'une macromolécule de structure linéaire formée de résidus glucopyranoses reliés entre eux par des liaisons α -(1-4). Toutefois, on note une faible quantité de liaisons α -(1-6). La distribution en masses moléculaires de l'amylose est bien décrite par une distribution logarithmique. Sa masse molaire moyenne est de 105 à 106 g.mol⁻¹.

Du fait de son caractère essentiellement linéaire, lié à la présence quasi-exclusive de liaisons α -(1-4), l'amylose est susceptible de complexer les molécules hydrophobes (iode, acides gras, chaînes hydrocarbonées). En particulier, la complexation de l'iode est à la base de sa caractérisation analytique.

L'étude du comportement hydrodynamique de l'amylose en solution diluée montre que la molécule adopte une conformation en pelote statistique et ne présente pas de conformation hélicoïdale en milieu aqueux neutre [6, 7, 8, 9, 10].

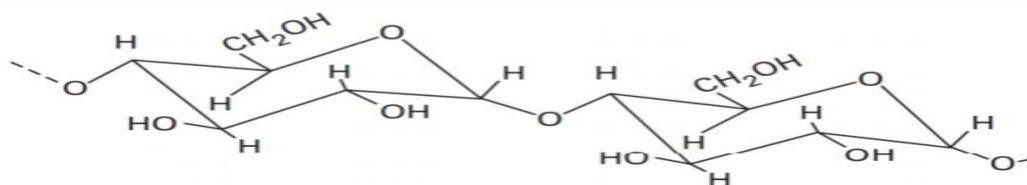


Figure 1.4 : Structure chimique de l'amylose.

B) Amylopectine :

L'amylopectine (figure 1.5) constitue 70 à 80 % de la fraction glucidique de l'amidon.

Il s'agit d'une macromolécule dont la masse molaire, comprise entre 107 et 108 g.mol⁻¹, dépend de l'origine botanique, de la variété et des conditions physiologiques lors de sa biosynthèse. Elle est formée par l'association de résidus glucopyranoses principalement reliés entre eux par des liaisons α -(1-4) et par 5 à 6 % de liaisons α -(1-6) qui lui donnent sa structure ramifiée.

Les chaînes courtes de degré de polymérisation (DP) voisin de 15-20, forment les arborescences terminales. Les chaînes longues (DP 40-45) forment l'ossature de la molécule et une chaîne de DP supérieur à 60 porte l'unique extrémité réductrice de la chaîne. Les différences structurales dues à l'origine botanique portent essentiellement sur le rapport chaînes longues sur chaînes courtes : ce dernier est de l'ordre de 5 pour les amylopectines des tubercules. De 8 à 10 pour les amylopectines de céréales et de légumineuses [6, 7, 8, 9,10].

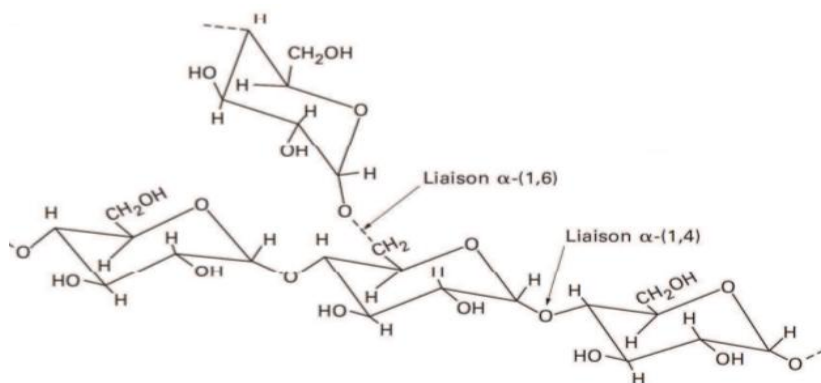


Figure 1.5: Structure chimique de l'amylopectine.

C) Autres constituants glucidiques :

L'existence d'un matériel intermédiaire a été mise en évidence par différents auteurs. Le type et la quantité de ce matériel intermédiaire dépendent de l'origine botanique et du degré de maturité du grain d'amidon. Il semble que la teneur en matériel intermédiaire soit liée à celle en amylose. Les espèces botaniques à teneur en amylose normale (20-30%) telles que les céréales ou la pomme de terre en contiennent de faibles quantités, 5 à 7 %. Il est en revanche beaucoup plus abondant pour les amidons riches en amylose. Ces molécules correspondraient à des formes imparfaites d'amylopectine, créées par un dysfonctionnement des mécanismes de biosynthèse de l'amylopectine [11].

D) Fraction non glucidique :

La fraction non glucidique représente 1 à 2 % du poids total des amidons selon l'origine botanique et le procédé d'extraction (tableau 1.1).

Tableau 1.1:Composition des différents amidons exprimée en % de matière sèche [12].

Amidon	Amylose	Lipides	Protéines	Minéraux	Phosphore
Mais standard	26-28	0,63	0.3	0.1	0.015
Mais cireux	< 1	0.23	0.1	0.1	0.03
Amylomaïs	52-80	1.11	0.5	0.2	0.03
Blé	26-27	0.24	0.33	0.3	0.05
Pomme de terre	19-23	0.09	0.05	0.3	0.04
Pois lisse	33-35	0.19	0.18	0.05-0.22	0.04

3. 1.1.2 Structure physique de l'amidon natif :

Il se présente sous la forme de grains formés de zones concentrique alternativement claires et sombres, entourant un centre plus foncé appelé « hile ». La grosseur, la forme et la structure des ces graines sont variables avec la plante dont provient l'amidon. Il n'existe donc pas un seul mais, plusieurs amidons ayant des propriétés voisines, mais légèrement différentes selon leur origine (figure 1.6) [13].

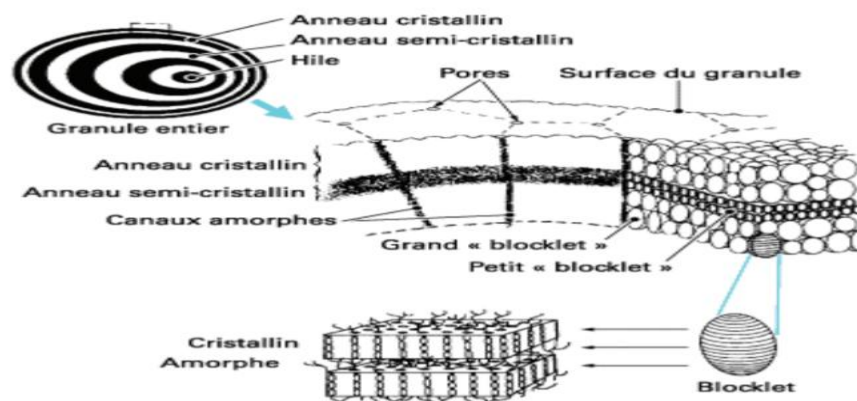


Figure 1.6: Structure d'un grain d'amidon.

3. 1.1.3 Propriétés physiques de l'amidon :

L'amidon a, comme tout produit, des propriétés physiques qui lui sont propres :

- a) **Influence de la température** : l'amidon est insoluble dans l'eau. Il forme, en revanche à chaud (70°C) une solution colloïdale qui épaisse en donnant un gel communément appelé empois.
- b) **Température de gélification** : la gélification commence graduellement à partir de 50°C mais est effective ensuite à une température dépendante de l'agitation moléculaire, de la grosseur des grains, de la nature de l'amidon, de l'eau employée et de la concentration en amidon.
- c) **Effet stabilisant** : l'épaississement ayant lieu à une température inférieure à celle de la coagulation du jaune d'œuf, les crèmes aux œufs contenant de l'amidon peuvent être portées à ébullition [13].

Les amidons sont influencés par trois types d'action : thermique, chimique et enzymatique.

- a. **Actions thermique** : elle change la couleur et le goût de l'amidon par dextrinisation.
- b. **Actions chimique et enzymatique** : les acides entraînent une hydrolyse partielle de l'amidon qui conduit à la formation de dextrans. Le gel formé est moins épais. Cette hydrolyse est accélérée par une augmentation de température. L'amidon peut subir aussi l'action d'enzymes comme des enzymes végétales, ou animales (amylase) ou microbiennes.

On constate que les amidons natifs ont déjà beaucoup d'influence sur la texture cependant leur fragilité face à certains paramètres comme la température ont conduit à l'utilisation d'amidons modifiés.

Les traitements précédemment décrits mènent à la formation de corps plus simples comme des dextrans (D-glucose) et des maltoses. Les traitements de ces corps simples par ces mêmes traitements peuvent conduire à la formation d'amidons modifiés [13].

3. 1.2. Morphologie et organisation moléculaires :

Les fractions glucidiques sont organisées en structure granulaire dont la taille de 1 à 100 μ m, la forme, la morphologie, la position du hile sont sous contrôle génétique et en conséquence sont fonctions de leur origine botanique.

3. 1.2.1 Observation morphologique :

La taille et la forme dépendent de l'origine botanique.

a) Observations en microscopie optique :

En lumière naturelle, les grains d'amidon secs sont blancs. Dans certains cas (amidon de pomme de terre), des couches concentriques autour du hile sont visibles après hydratation (Figure 1.7). Le hile, centre initial de croissance du grain d'amidon, est une région moins organisée pouvant contenir une partie des constituants non glucidiques. En lumière polarisée, les grains d'amidon se comportent comme des cristaux spiralés, déformés, à biréfringence positive. Ils présentent une « croix noire » encore appelée croix de Malte dont les branches se rejoignent au niveau du hile. Mettre en évidence l'état granulaire de l'amidon de pois natif par microscopie optique, la présence de cristallites et donc de croix de Malte par biréfringence et la disparition de la forme d'une partie des cristallites après un traitement thermique [13].

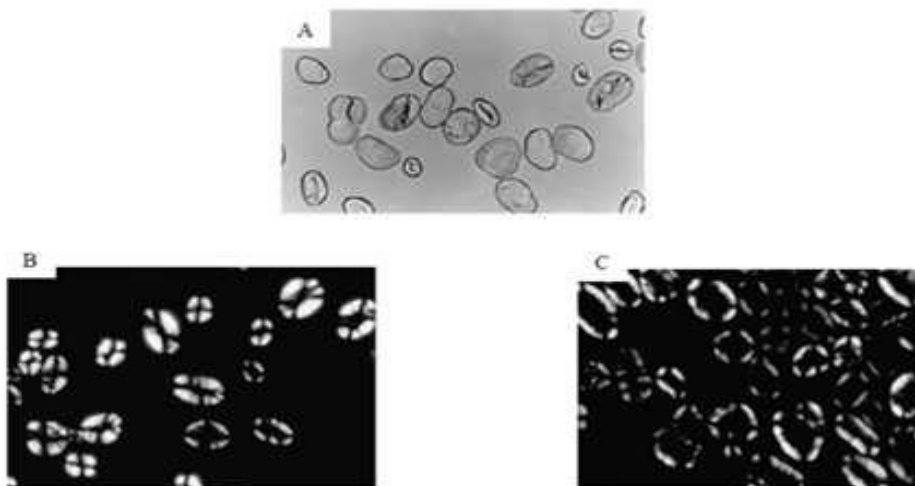


Figure 1.7 : Microscopie des grains d'amidons de pois :
A) Normal, B) Biréfringence, C) Transformé thermiquement.

b) Observations en microscopie électronique à balayage (MEB) :

La surface des grains d'amidon natif apparaît lisse et dépourvue de pores ou fissures.

Soumis à des traitements acides ou enzymatiques, les grains d'amidon se craquent et exposent une structure de type lamellaire [13].

3. 2. L'amidon modifié :

Les amidons modifiés sont des amidons indigènes qui ont été changés soit chimiquement soit physiquement afin d'améliorer leurs propriétés fonctionnelles (viscosité, apparence et morphologie, résistance aux enzymes, etc.) pour un usage spécifique. Le taux et l'efficacité de n'importe quel procédé de modification d'amidon dépendent de l'origine botanique de l'amidon, de la taille et la structure de ses granules.

3. 2.1. Amidon modifié chimiquement :

Après extraction, la suspension d'amidon peut être séchée, précuite ou soumise à des traitements chimiques pour fabriquer les amidons modifiés. Les premières modifications chimiques visant à réticuler l'amidon furent réalisées après 1940, le but recherché était de modifier la texture du maïs cireux pour la rendre équivalente à celle du manioc [14].

Les modifications de l'amidon ont été ensuite développées pour corriger les défauts des amidons natifs, c'est-à-dire pour les adapter aux besoins des industriels de l'alimentation et aux exigences des consommateurs. Certaines réactions (de dégradation et de réticulation) agissent principalement en modifiant la masse molaire du polymère, d'autres réactions agissent essentiellement sur certaines propriétés spécifiques du polymère (réactions de stabilisation et de fonctionnalisation).

Modification chimique : en jouant sur la réactivité des fonctions alcools secondaires et primaires :

- Oxydation : par l'hypochlorite de sodium.
- Estérification : par l'anhydride acétique (acétate d'amidon), par des acides phosphoriques (phosphates d'amidon).

- Éthérisation : obtention d'hydroxyalkylamidons (amidons non ioniques), de carboxyméthylamidon (anionique) et « cationisation » par greffage d'amines tertiaires ou d'ammoniums quaternaires [15].
- Hydrogénation : qui s'applique en fait aux oligosaccharides issus de la dépolymérisation.
- Dépolymérisation contrôlée : L'hydrolyse partielle de l'amidon, qui peut être obtenue en milieu acide, est maintenant souvent réalisée par voie enzymatique. Elle fait alors appel à des enzymes déramifiantes (du type pullula-ase ou iso-amylase) qui coupent les liaisons α -(1→6), à des amylases (α -amylase, produisant des oligosaccharides ou β -amylase, induisant une hydrolyse récurrente à partir de l'extrémité non réductrice des chaînes linéaires et produisant du maltose) et à des amyloglucosidases, exoenzymes hydrolysant de façon répétitive aussi bien les liaisons 1→4 que les liaisons 1→6 et produisant du glucose. Le domaine d'application de ces techniques enzymatiques est en fait la production de malto-dextrines (dextrinisation), celle de sirop de glucose et d'hydrolysats (saccharification des malto-dextrines) et celle de fructose (isomérisation) [16].

3. 2.2. Amidon modifié physiquement :

Aux traitements chimiques peuvent être associés des traitements physiques qui, n'étant pas considérés comme modification, ne donneront pas lieu à des déclarations particulières. Les traitements physiques appliqués aux amidons conduisent à des modifications importantes de structure qui peuvent améliorer le comportement des amidons natifs jusqu'à leur conférer des propriétés d'amidon modifié et ouvrir ainsi le champ des applications en rendant les amidons par exemple solubles. Les traitements s'appliquent à des amidons granulaires et ne modifient pas leur état. Ces amidons présentent des profils de cuisson (température et vitesse de gonflement) modifiés et peuvent être utilisés dans des applications comme les soupes et les sauces instantanées pour lesquelles un gonflement différé de l'amidon assure une meilleure hydratation de tous les autres ingrédients de la formule [17].

4. Réticulation de l'amidon :

4. 1. Effet de la réticulation :

La réticulation consiste à créer des pontages inter- ou intramoléculaires dans le granule d'amidon (figure 1.8). On trouve sur le marché des phosphates et des adipates de diamidon sur base maïs cireux et fécula de manioc pour les amidons à cuire, et sur base maïs cireux et fécula de pomme de terre pour les amidons précuits ou prégélatinisés. La réaction de réticulation (figure 1.9).

L'opération est réalisée par ajout des agents de réticulation à la suspension d'amidon maintenue à une température inférieure à la température de gélatinisation. L'évolution de la réaction est contrôlée par la mesure de la viscosité à la cuisson et lorsque l'opération est terminée, l'amidon est essoré lavé pour éliminer les traces de réactif avant séchage.

Le taux d'agent réticulant, c'est-à-dire le nombre de pontages inter- ou intramoléculaire dans le granulé d'amidon, est ajusté suivant la résistance qui doit être conférée à l'amidon : ce nombre varie environ de 1 pontage pour 3 000 unités glucose pour un amidon faiblement réticulé. à 1 pontage pour 300 unités glucose pour un amidon fortement réticulé.

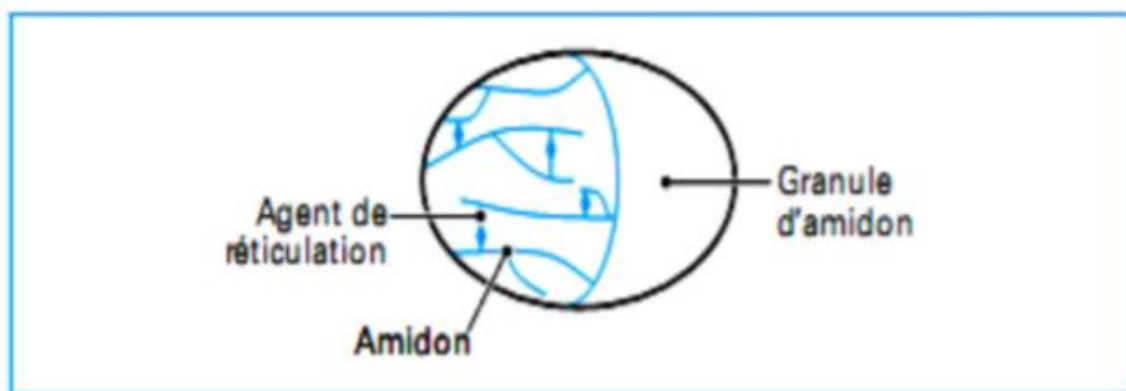
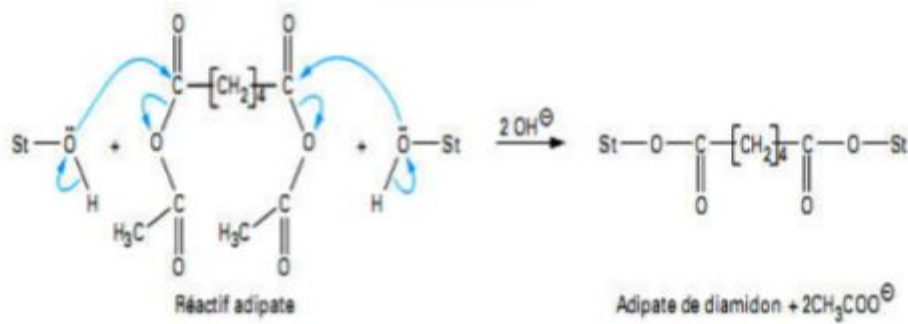


Figure 1.8 : Représentation schématique de la réticulation.

Un faible niveau de réticulation induit des modifications importantes du comportement de l'amidon à la cuisson ; la mise en évidence analytique de ces pontages est difficile aussi le niveau de réticulation est souvent caractérisé par une méthode indirecte comme la mesure de viscosité lors d'une cuisson dans l'eau en milieu acide [18, 19, 20].



St = starch (amidon).

Figure 1.9 : Réaction de réticulation (ester organique) [18].

Les pontages chimiques apportent une intégrité suffisante pour maintenir le granule à l'état de granule gonflé. L'empois présente donc une structure de « microgel » composé de granules gonflés comme phase dispersée, la phase continue étant très réduite car la solubilisation du contenu granulaire est limitée.

5. Utilisation de l'amidon dans l'industrie :

L'amidon est utilisé industriellement dans plusieurs applications et sous plusieurs formes.

Il peut être utilisé à l'état naturel, sous forme de poudre, en film, cuit en milieu aqueux et chimiquement modifié ou non [21].

Comme le montre les (figures 1.3 et 1.4), l'amylose et l'amylopectine contiennent de nombreux groupements hydroxyle et aldéhydique, leur conférant un potentiel réactionnel important.

D'ailleurs, ce potentiel est largement exploité dans les industries puisqu'il existe un bon nombre de procédés industriels ayant pour but de modifier chimiquement la structure de l'amidon natif soit par oxydation, par réticulation, par estérification ou par hydrolyse.

5. 1. Industrie pharmaceutique :

L'amidon natif et modifié trouve son importance dans plusieurs applications pharmaceutiques. Beaucoup de comprimés médicaux ne contiennent qu'une très faible dose de principe actif. Afin de les rendre suffisamment gros pour être manipulés facilement. Le principe actif est adsorbé (ou mélangé) sur une quantité relativement importante d'un agent de remplissage qui est souvent l'amidon. Cet amidon joue également le rôle de liant, de désintégrant et de lubrifiant dans ces comprimés [22].

Des composés dérivés d'amidon modifié sont aussi utilisés dans les traitements des ulcères gastriques (sulfate d'amylose) et comme agent anti-bactérien [23].

Grâce à sa biocompatibilité avec la peau, la poussière d'amidon est utilisée depuis plusieurs années comme anti-adhésif sur les gants chirurgicaux pour réduire la friction entre les mains et le latex [24].

Plus récemment, l'amylose réticulé a été incorporé dans la composition de nouveaux comprimés oraux comme agent liant et comme excipient pour la libération contrôlée de médicaments [25, 26, 27,28].

CHAPITRE 2

LA LIBERATION PROLONGEE ET CONCEPTION DES COMPRIMES.

1. Introduction :

Pour la commodité de notre travail , les formes galéniques étudiées ont été divisées en deux types selon la chronologie de leur découverte. Les formes « traditionnelles » et les formes « nouvelles ».

Les formes traditionnelles comprennent les formes enrobées, les formes obtenues par complexation et les différents systèmes matriciels.

Les nouvelles comprennent des systèmes mis au point très récemment. Ce sont des systèmes dont le mode de libération est particulier avec de bonnes performances.

Avant d'entamer les différentes formes. Il nous a semblé nécessaire de faire une mise au point sur la terminologie de ces formes. [29].

2. Les formes à libération modifiée :

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [30].

2.1. La libération accélérée :

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples.

La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce.

2.2. La libération prolongée :

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement.

Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de PA libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.

2.3. La libération retardée (différée) :

La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard ». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite.

2.4. La libération séquentielle :

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus souvent pour obtenir un effet prolongé. Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multicouches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des minigranules enrobés par exemple.

3. La libération prolongée :

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 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 est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro [31, 34], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [32].

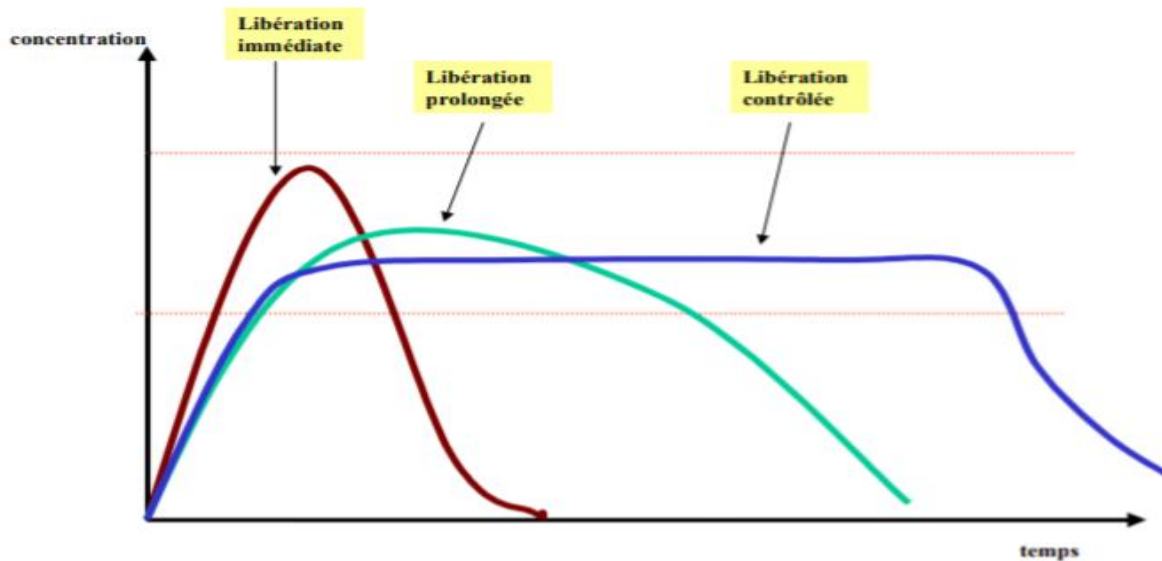


Figure 2.1 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

3.1. Intérêts et limites des formes à libération prolongée :

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles [33].

a) Avantages :

1. 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.
2. 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.
3. Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées 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 [34,35].

b) Inconvénients :

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

1. 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.
2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
3. Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre. Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [34,35].

3.2. Les formes à libération prolongée : les matrices

Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [36].

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament ».

La libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

1. Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice.
2. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs.

3. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du médicamenteux [37].

Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

3.2.1. Les matrices inertes :

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles [38].

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (figure 2.2) (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

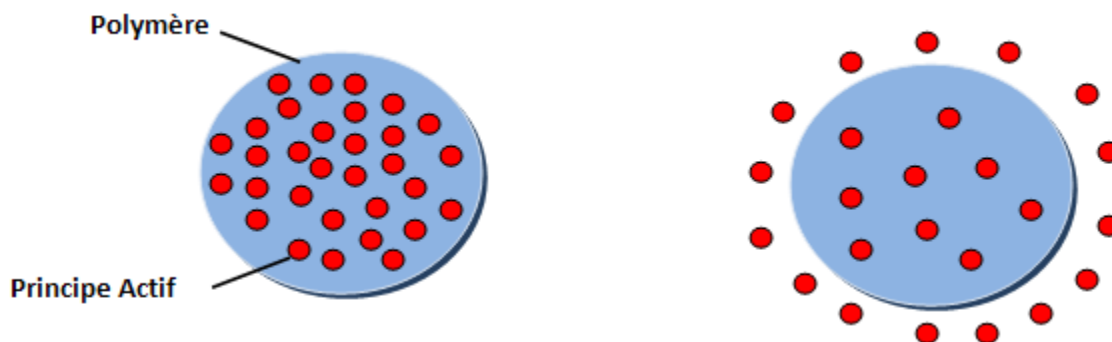


Figure 2.2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte.

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue :

- Les matrices minérales : composées d'un excipient minéral.
- Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique [36].

III. 2.2. Les matrices hydrophiles :

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée (figure 2.3) qui s'oppose à la libération rapide du principe actif [36, 37, 39].

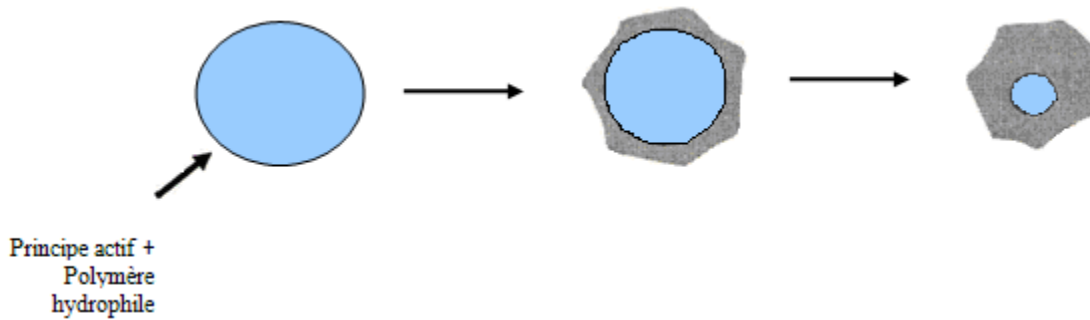


Figure 2.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile.

3.2.3. Les matrices érodables :

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastrointestinal sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- Les matrices lipidiques ou hydrophobes : constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité pH dépendante (acétophtalate de cellulose, phtalate de l'hydroxypropylméthylcellulose, sels minéraux insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

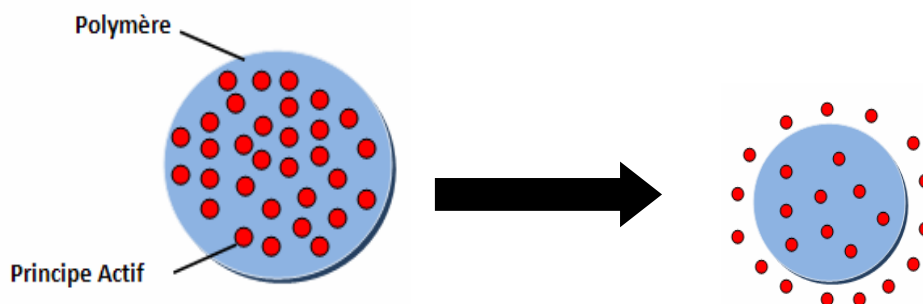


Figure 2.4: Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable.

Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif [36, 39].

4. Conception des comprimés :

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Chaque forme galénique se compose du principe actif et des excipients. Les formes orales, en particulier les comprimés, sont les plus fréquemment utilisées. Pour certains médicaments, il existe des formes orales dites à libération modifiée, dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique conventionnelle destinée à la même voie d'administration [38].

4.1. Fabrication des comprimés :

4.1.1. Comprimé :

Aujourd'hui, les comprimés ont la forme galénique la plus répandue puisqu'ils représentent 30% des spécialités commercialisées et 50% des médicaments sont administrés sous cette forme. Ils sont définis de la façon suivante dans la pharmacopée Européenne : « Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». Le mélange de particules est constitué d'un ou de plusieurs principes actifs, auxquels sont ajoutés des excipients tels que : diluant, liant, agent de désagrégation, lubrifiant, colorants, arômes,.... [40].

4.1.2. Procédés de fabrication :

La compression transforme un mélange (poudre ou grain) en comprimés qui subira d'autres opérations avant sa mise au marché (enrobage, conditionnement...) ainsi, le produit comprimé doit être apte à la compression pour permettre l'obtention de comprimés de masses régulières et de propriétés satisfaisantes [41].

4.1.2.1. La granulation :

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de PA et d'adjuvants), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des Cp. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants :

- une densité plus élevée.
- un meilleur écoulement.
- une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution).
- une compression facile (obtention de comprimé de poids uniformes et de résistance mécanique correcte).

La granulation peut s'effectuer selon deux procédés (figure 2.5) :

- **Granulation par voie sèche.**
- **Granulation par voie humide.**

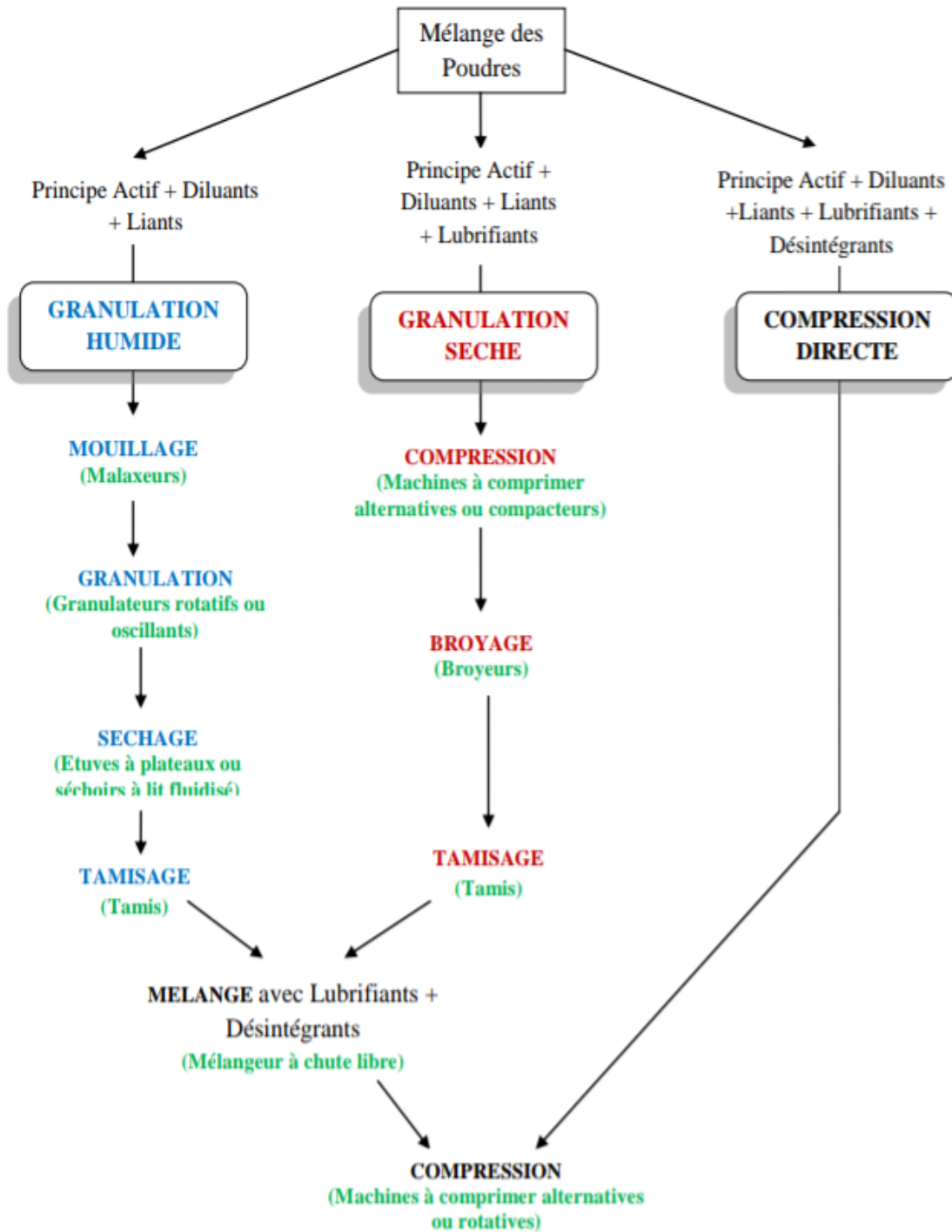


Figure 2.5 : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés (les machines utilisées à chaque étape de la fabrication sont mentionnées en vert et entre parenthèses) [42,43].

4.1.2.2. La compression :

- **Définition :**

La compression consiste à obtenir un Cp soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide [44].

- **Principe :**

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à obtenir un comprimé. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieure remonte et éjecte le Cp [44].

Il existe deux types de machines à comprimer :

➤ Machines à comprimer alternatives :

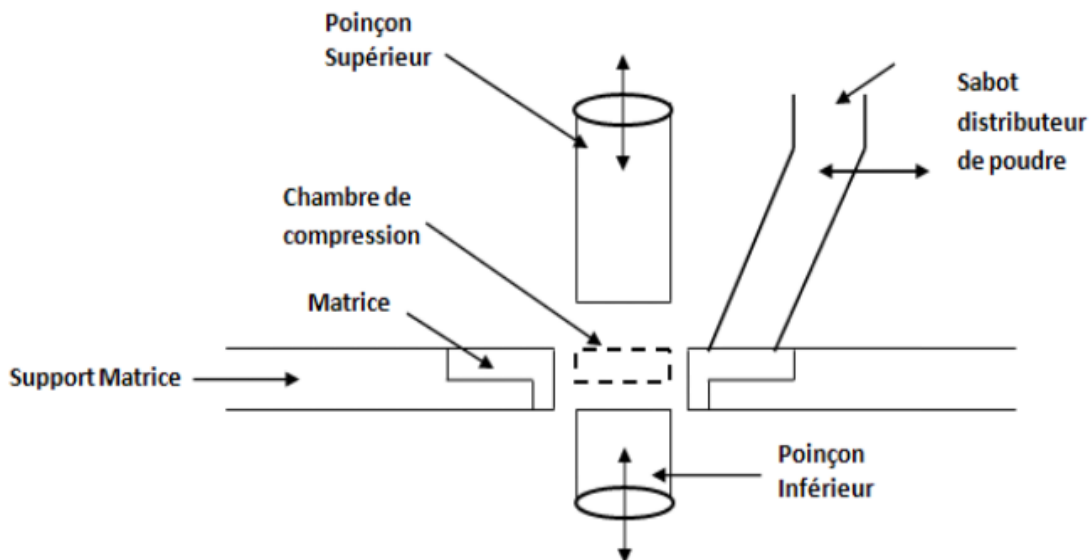


Figure 2.6: Eléments essentiels d'une machine à comprimer alternative [36].

➤ Machines à compresser rotatives :

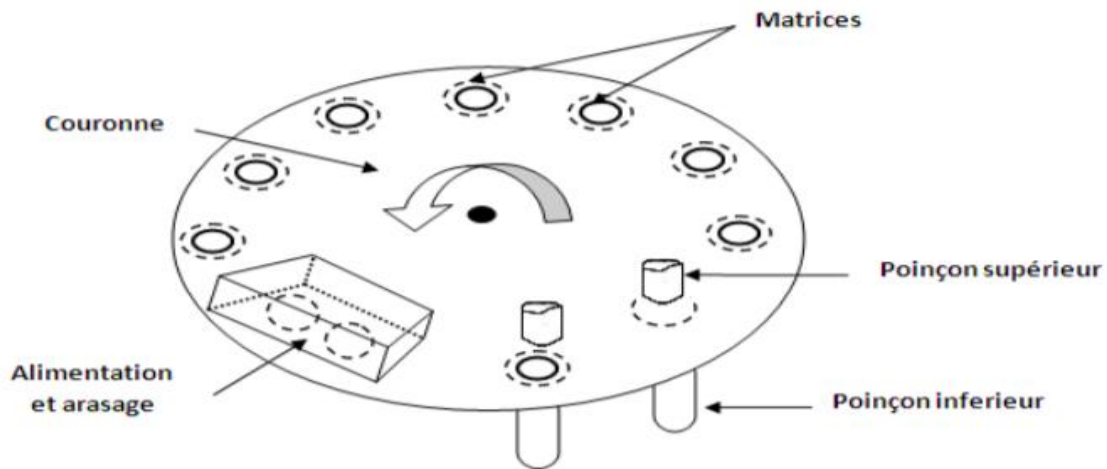


Figure 2.7 : Machine à compresser rotative [38].

4.1.3. Essais des comprimés :

Il se fait sur les matières premières, en cours de fabrication et sur le produit fini.

4.1.3.1. Contrôle sur les matières premières :

- Contrôle d'identité et de pureté des principes actifs et des adjuvants.
- Vérification des propriétés physiques et mécaniques, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres [38].

4.1.3.2. Contrôle au cours de fabrication :

➤ Sur le grain :

- Vérification de l'homogénéité par dosage du principe actif sur une prise d'essai.
- Dosage de l'humidité résiduelle (4 à 6 %).
- Contrôle de la fluidité du grain [36].

➤ Sur le comprimé :

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas au cours de son fonctionnement, on fait des prélèvements périodiques de comprimés (tous les quarts d'heure) sur lesquels on vérifie la dureté et le poids [45].

La dureté est déterminée par un appareil spécial (duromètre) qui exerce une pression sur le comprimé jusqu'à sa cassure. Si la dureté varie, il faut faire un réglage du poinçon supérieur. On détermine le poids moyen de 10 comprimés. Celui-ci doit être compris dans les limites spécifiées [46,47].

4.1.3.3. Contrôle sur les comprimés terminés :

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de Contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés. En général ces essais sont faits avant le conditionnement des Comprimés.

- **Uniformité de masse** : Cet essai n'est exigé que pour les Comprimés non enrobés ct, sauf exception autorisée, pour les comprimés pelliculés.
- **Uniformité de teneur.**
- **Temps de désagrégation ou de délitement** [47].

PARTIE 2

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3

Modification et caractérisations de l'amidon de maïs

1. Introduction :

Dans le présent chapitre on étudie la modification chimique de l'amidon de maïs et sa caractérisation. Les objectifs de cette étude étaient de développer deux méthodes de réticulation, de calculer le pourcentage d'acétylation (% acétylé), le degré de substitution de l'adipate de diamidon (ADA) et de l'amidon acétylé, le pouvoir de gonflement de l'amidon de maïs natif, et de l'amidon ADA et d'étudier la structure des amidons modifiés et leurs propriétés physico-chimiques.

2. Préparation de l'amidon réticulé :

2.1. Matériels et méthodes

• Produits utilisés

Amidon de maïs et Acide adipique, anhydride acétique et les autres produits chimiques utilisés dans l'étude étaient tous de qualité analytique.

• Préparation du système réticulant

0.6g du mélange de l'acide adipique et d'anhydride acétique est préparés dans une proportion massique de 5/30.

Soit $0.6 * 5/30 = 0.1\text{g}$ d'acide adipique et $0.6 - 0.1 = 0.5\text{g}$ d'anhydride acétique ($\rho = 1.08\text{g/cm}^3 = m/V \Rightarrow V = m / \rho = 0.5/1.08 = 0.46\text{ml}$).

• Préparation des solutions

- Préparation de la solution de soude NaOH à 3%
- Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 1M
- Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 0.5M
- Préparation de la solution de KOH à 0.5M

2.2. Réticulation de l'amidon natif par le mélange acide adipique/anhydride acétique :

La méthodologie générale pour les réactions du mélange de l'acide adipique et l'anhydride acétique avec l'amidon de maïs est donnée ci-dessous.

Une suspension d'amidon a été préparée en ajoutant 6 g de l'amidon de maïs (base sèche) à 13 ml d'eau distillée à température ambiante dans un ballon de 250ml. Le pH est maintenu entre 9,0 et 9,5 en utilisant une solution aqueuse de NaOH 3 %. On effectue un chauffage à 35 ° C, puis 0.6 g d'anhydride mixte a été ajouté goutte à goutte à la suspension. La suspension a été maintenue à 35 ° C pendant 2 h puis on ajuste le pH à 6,5 en utilisant du HCl dilué (1 N). La suspension d'amidon obtenue est filtrée sous vide sur papier filtre (Whatman 110 mm) et lavé deux fois avec de l'eau distillée (15 ml x 2) et une fois avec 20 ml d'éthanol. Ensuite, l'amidon récupéré a été séché dans l'étuve réglée à une température de 45°C pendant 24 h.

L'amidon séché a été broyé dans un mortier en douceur pour passer à travers un tamis standard de maille 100 µm [48].

2.3. Acétylation de l'amidon :

La méthode décrite par Philips et al. [49] a été utilisée pour préparer l'amidon acétylé. Pour cela (10 g) d'amidon natif ont été dispersés dans l'eau distillée (22.5 ml) et agités pendant 1 h à 25°C.

Une solution de NaOH (3%) a été utilisée pour ajuster le pH de la suspension à une valeur de 8,0.

L'anhydride acétique (0.6 g) a été ajouté goutte à goutte à la suspension agitée, tout en maintenant le pH dans l'intervalle de 8,0 à 8,4 à l'aide d'une solution de NaOH 3%. La réaction a été suivie pendant 10 min, après la fin de l'addition d'anhydride acétique. Le pH de la suspension a ensuite été ajusté à une valeur de 4,5 avec HCl 0,5 N.

Après précipitation et filtration, le produit a été lavé de l'acide, deux fois avec de l'eau distillée et une fois avec de l'éthanol à 95%, puis séché dans l'étuve à 40 °C [50].

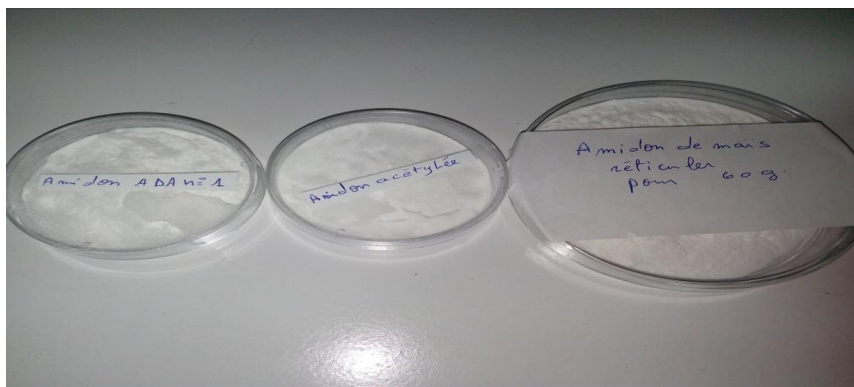


Figure 3.1 : photo représentant les échantillons préparés.

3. Caractérisation des différents amidons :

3.1. Analyse par microscopie optique :

Nous avons préparé des suspensions de 0,1g de chaque échantillon (l'amidon de maïs natif, l'amidon réticulé par l'acide adipique, l'amidon acétylé) dans 10 ml d'eau distillée, la suspension est bien agitée et ensuite a été déposée sur une lame de verre, recouverte par une lamelle puis observée sous microscope optique (OPTIKA) avec un agrandissement de 10 x /0.25.

3.2. Analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) :

Les spectres IR ont été enregistrés à partir des pastilles de KBr contenant les différents amidons à l'aide d'un spectrophotomètre (IRTF).

3.3. Analyse par diffraction des rayons X :

L'analyse par diffraction des rayons X a été réalisée avec un diffractomètre.

Les échantillons ont été numérisés à partir de la gamme 2θ de 15° à 70° .

3.4. Mesure du pouvoir de gonflement :

Le pouvoir de gonflement a été déterminé selon la méthode de Leach, McCowen, et Schoch (1959) [51].

Les échantillons d'amidon (0,025 g) ont été pesés avec précision, mis dans des tubes à essai clairs séchés et pesés de masse (M1). L'eau distillée (5 ml) a été ajoutée et bien mélangée avec un vortex pendant 30 s.

En raison des différentes propriétés de gonflement de l'amidon de maïs natif, et de l'amidon ADA, les boues ainsi obtenues ont été ensuite chauffées dans un bain d'eau à une température sélectionnée; entre 62 à 74 °C pour l'amidon de maïs natif et de 64 à 92 °C pour l'amidon ADA. La suspension est ensuite refroidie rapidement à la température ambiante et centrifugée à 50 rpm pendant 15 min (ZENTAFUGEN Hettich) et les sédiments ont été récupérés. Le poids du tube contenant le précipité (après décantation du surnageant) a été obtenu (M2).

Le gonflement de l'amidon a ensuite été calculé selon : $M2-M1 / \text{poids de l'amidon (la matière de base sèche)}$ [48].

3.5. Pourcentage d'acétylation et degré de substitution

Le pourcentage d'acétylation (% acétylé) et le degré de substitution (DS) ont été déterminés par titrimétrie suivant la méthode de Wurzburg (1978) [52].

On place (1,0g) d'amidon acétylé dans un flacon de 250 ml et ajouté à 50 ml d'éthanol (75% dans l'eau distillée). Le mélange a été agité, chauffé à 50 °C pendant 30 min. Après, le mélange a été refroidi puis on lui a ajouté 40 ml de KOH 0,5 M. La solution a été titrée avec HCl 0,5 M en utilisant la phénolphaléine comme indicateur.

La procédure est répétée pour l'amidon ADA et l'amidon non modifié qui servira de test à blanc.

$$\text{Acétylé\%} = \frac{[(V \text{ Blanc} - V \text{ échantillon}) * \text{Molarité de HCl} * 0.043 * 100]}{\text{poids de l'échantillon}} \quad (\text{eq. 1})$$

V Blanc, **V échantillon** sont les volumes de titrage en ml, poids de l'échantillon en gramme. **DS** est définie comme le nombre moyen de sites par unité de glucose qui possède un groupe substituant [53].

$$\text{DS} = \frac{(162 * \text{Acétylé\%})}{[4300 - (42 * \text{Acétylé \%})]} \quad (\text{eq. 2})$$

CHAPITRE 4

Etude de la libération de lévétiracétam à partir des comprimés.

1. Introduction

Le développement des systèmes de libération contrôlée ou prolongée est un outil pour optimiser l'effet thérapeutique, en maximisant la biodisponibilité des médicaments classiques et réduire les effets secondaires. Ces systèmes comprennent des comprimés matrice, qui ont été la stratégie la plus facile pour les systèmes à libération contrôlée. Les comprimés peuvent être formulés en utilisant des polymères hydrophiles, tels que l'amidon, qui est le transporteur de choix pour la préparation de matrices hydrophiles. Les systèmes à fabriquer sont influencés par la concentration de polymère: rapport du polymère, taille des particules et degré de substitution du polymère [56].

2. Préparation de comprimés :

2.1. Matériels et méthodes :

• Produits utilisés pour la préparation des mélanges des comprimés

L'amidon de maïs natif, amidon réticulé ADA, Croscarmellose Sodique, stéarate de magnésium, Povidone K-30, SEPISTAB ST 200 et lévétiracétam ont été utilisés.

2.2. Préparation du mélange de comprimés :

Deux mélanges de différentes matrices contenant lévétiracétam ont été pressés sous forme de comprimés. Les comprimés ont été préparés manuellement, en utilisant 250 mg de **Lévétiracétam** par comprimé, l'amidon de maïs natif ou réticulé, stéarate de magnésium comme lubrifiant, Povidone K-30 en tant que liant, et de Croscarmellose Sodique et SEPISTAB ST 200 en tant que diluant, en quantité suffisante pour obtenir une masse finale de 325 mg par comprimé [57].

Tableau 4.1 : Les compositions qualitative et quantitative du produit : VETRAM 250 mg (premix) contenant l'amidon de maïs natif et réticulé.

Matières premières	Code N°	Quantité (mg)/ comprimé 250 mg
Lévétiracetam Micronisé	9LVTCTMM	250
Povidone K-30	1PVDNK30	8.5
Corn Starch 21/Mais Starch	1STRCR21U	33
Croscarmellose Sodium	1ACDSL	7.5
Eau purifiée	1PURWT	Quantité suffisante
Poids Théorique		299

Tableau 4.2 : Les compositions qualitative et quantitative du produit : VETRAM 250 mg (mélange final) contenant l'amidon de maïs natif et réticulé.

Matières premières	Code N°	Quantité/ comprimé (mg)
Vetram premix	9VTR250P	299
Croscarmellose Sodium	1ACDSL	12.17
SEPISTAB ST 200	1SPSTBST	12.5
Magnesium Stearate	1MGSTRV	1.33
Poids Théorique		325

Un lot de comprimés contenant 250 mg lévétiracétam par comprimé a été préparé comme décrit ci-dessous :

Mode opératoire :

➤ **Premix :**

- Chauffer 15g d'eau purifiée jusqu'à l'ébullition (ou bien jusqu'à 85° C).
- Dissoudre graduellement le **Povidone K-30** (liant) dans l'eau purifiée de l'étape précédente.
- En mélangeant, refroidir la solution à une température < 30°C.
- Mélanger : l'**amidon de maïs (Com Strach 21/ Maiz Strach)**, **Croscarmellose Sodique** (diluant) et **lévétiracétam** pendant 5 min.
- Vérifier la température de la solution préparée, la température doit être < 30°C.
- Ajouter la solution graduellement en mélangeant et mélanger pendant 03 min.
- Sécher le granulé humide à une température de 40°C± 5°C jusqu'à ce que le **LOD** soit [2-3] % w/w (Auto mode à 105 °C) pour une durée de 45 min.

Calcul:

$$\text{LOD (w/w) \%} = \frac{(\text{poids initial} - \text{poids final})}{\text{poids initial}} \times 100$$

Tableau 4.3 : les résultats de LOD.

	Mélange1 (amidon natif)	Mélange2 (amidon modifié)
Poids initial (g)	2.072	2.058
Poids final (g)	2.018	1.999
LOD (w/w)%	2.60	2.87

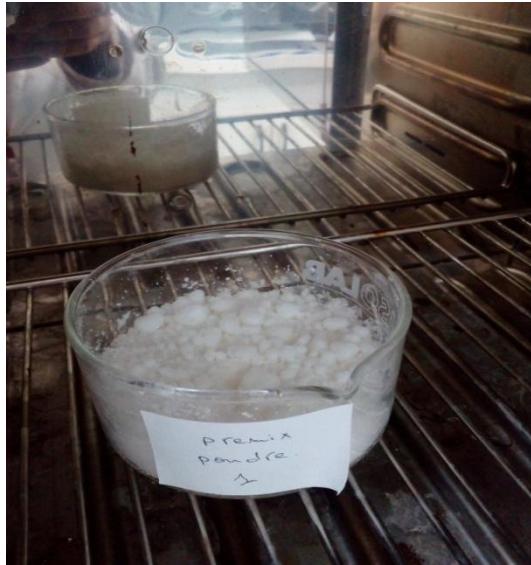


Figure 4.1 : photo représentant l'appareil de LOD.

- Passer le granulé sec à travers un tamis **mesh # 8**.
- Tamiser à travers un tamis d'ouverture de **mesh# 16**.
- Passer la poudre à travers un tamis d'ouverture de **mesh #16**.



Figure 4.2 : photo représentant le tamisage.

➤ **Mélange final :**

- Tamiser les matières à travers un tamis d'ouverture de **mesh # 20** :
 - ✓ Croscarmellose sodium
 - ✓ Vetram premix
 - ✓ SEPISTAB ST 200 (diluant)
- Mélanger les matières de l'étape précédente (Pendant 30 minutes).



Figure 4.3 : Photo représentant le mélange des matières.

- Tamiser Magnesium Stearate (lubrifiant) à travers un tamis d'ouverture de **mesh # 30**.
- Mélanger les matières tamisées pendant 2 minutes
- Récupérer le dans sac contenant le silicagel.



Figure 4.4: Photo représentant les mélanges préparés.

- Les mélanges finaux ont été comprimés en tablettes plate-face de 14 x 7 mm de diamètre et 2.4 mm d'épaisseur à la force de compression de 40 (KN) en utilisant une presse à compriimer rotative (KILIAN LD).Chaque comprimé contient 250 mg de lévétiracétam [58].



Figure 4.5 : vue réelle d'une presse à compriimer rotative.

- Etape de Compression :
 - **Par amidon natif :**
 - Equipement utilisé : Presse à compriimer KILAN LD.
 - Humidité résiduelle du grain : 2.6
 - Diamètre des poinçons : 14x7 mm ovale biconvexe non sécables.
 - Caractéristiques pharmacotechniques souhaitées :
Poids théorique : 325 mg \pm 5% [315mg -335 mg]
Dureté :60 à 100 N
Epaisseur (mm) : 3.9 à 4.7 mm
Délitement (min) : <15 min

- Paramètre de réglage de la machine :

Poids théorique : 7mm

Force de compression : (KN) 40 KN

Epaisseur (mm) : 2.4 mm

Contrôle sur le PF :

1. Contrôle d'uniformité de poids :

Tableau 4.4 : Normes : 315mg -335 mg.

N°	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7
Poids (mg)	329	331	334	328	326	333	330

2. Contrôle de dimensions : Epaisseur

Tableau 4.5 : Normes : 3.9 à 4.7 mm.

N°	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7
Epaisseur (mm)	4.65	4.55	4.59	4.54	4.48	4.30	439

3. Contrôle de la dureté :

Tableau 4.6 : Normes : 60 à 100 N (pour un Cp pelliculé la cible 80).

N °	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7
Dureté (N)	62	69	86	65	69	72	63

4. Contrôle de la friabilité :

Normes : <1 %

La friabilité = 0.5% Essai n 01 : par amidon natif.

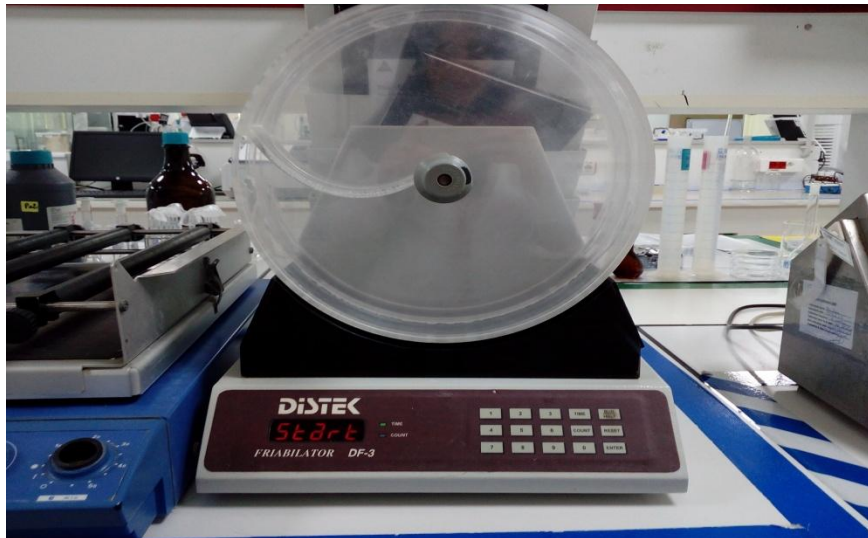


Figure 4.6 : photo représentant appareil du test de la friabilité.

➤ **Par amidon réticulé :**

- Equipement utilisé : Presse à comprimer KILAN LD.
- Humidité résiduelle du grain : 2.87.
- Diamètre des poinçons : 14×7 mm ovale biconvexe non sécables.
- Caractéristiques pharmacotechniques souhaitées :

Poids théorique : 325 mg \pm 5% [315mg -335 mg]

Dureté :60 à 100 N

Epaisseur (mm) : 3.9 à 4.7 mm

Délitement (min) : <15 min

- Paramètre de réglage de la machine :

Poids théorique : 7mm

Force de compression : (KN) 40 KN

Epaisseur (mm) : 2.4 mm

Contrôle sur le PF :

1. Contrôle d'uniformité de poids :

Tableau 4.7 : Normes : 315mg -335 mg.

N°	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7
Poids (mg)	332	331	325	332	322	325	325

2. Contrôle de dimensions : Epaisseur

Tableau 4.8 : Normes : 3.9 à 4.7 mm.

N°	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7
Epaisseur (mm)	4.65	4.59	4.56	4.59	4.54	4.17	4.0

3. Contrôle de la dureté :

Tableau 4.9 : Normes : 60 à 100 N (pour un Cp pelliculé la cible 80).

N°	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6	Cp7
Dureté (N)	62	70	65	72	63	61	86

4. Contrôle de la friabilité :

Normes : <1 %

La friabilité = 0.5%

- Les comprimés obtenus mis dans des sacs contenant le silicagel.

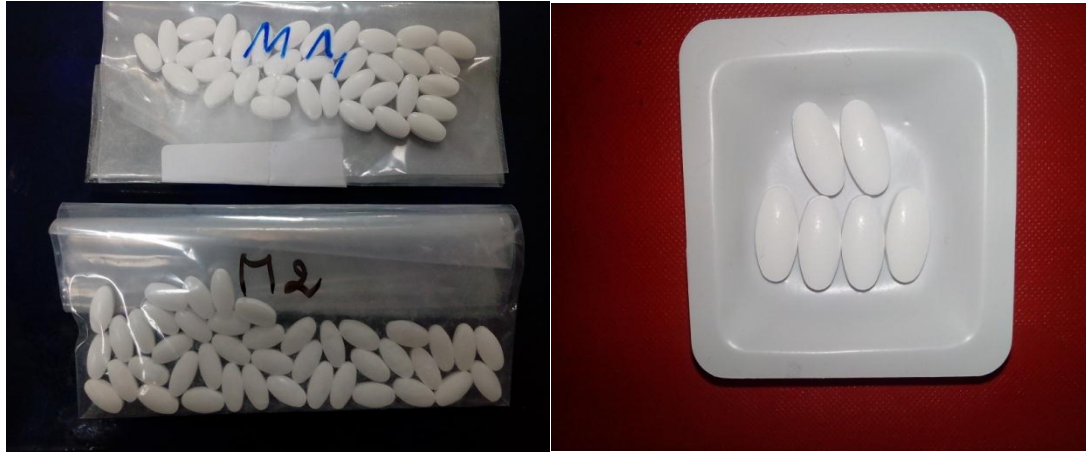


Figure 4.7: Photo représentant les comprimés préparés.

II.3. Désagrégation des comprimés :

Pour mesurer le temps de désagrégation le comprimé a été placé dans un bécher contenant 800 ml d'eau distillée, porté à une température de 37°C. Le temps de désagrégation correspondant à une perte de cohésion totale.

II.4. Test Dissolution par (HPLC) :

➤ Paramètres de dissolution :

- Milieu de dissolution : eau déminéralisée
- Volume : 900ml
- Appareil : USP-LL (Paddles)
- La vitesse : 50rpm
- Temps d'exécution : 30 min



Figure 4.8 : photo représentant appareil du test de dissolution.

II.4. 1. Préparation de solution standard :

Peser environ l'équivalent de 69,43 mg de Levetiracetam à partir Levetracetam travail de transfert standard complètement dans une fiole jaugée de 50 ml à l'aide de 30 ml de milieu de dissolution. Sonique jusqu'à dissolution complète, compléter au volume avec le milieu de dissolution et bien mélanger (solution mère).

- **Pour la revendication d'étiquette 250 mg comprimé :**

Transférer 10 ml de solution mère dans une fiole jaugée de 50 ml. Compléter au volume avec le milieu de dissolution et bien mélanger. Filtrer à travers les filtres à membrane (0,2 μm).

II.4. 2. Préparation de la solution d'échantillonnage :

Placer un comprimé dans chaque récipient de dissolution et faire immédiatement fonctionner l'appareil à la vitesse spécifiée, à la fin de chaque période spécifiée, retirer 10 ml d'échantillon de chaque récipient ; filtrer à l'aide de filtres à membrane 0,45 μm .

II.4. 3. Conditions chromatographiques :

Injecter 5µl de chaque solution étalon et échantillon en utilisant les conditions chromatographiques suivantes :

- Colonne :
 - Ace C 18 (25,0 cm × 4,6 mm) 5 µm.
 - Hypersil, Or C18 (25, 0 cm ×4, 6 mm) µ5m.
 - Waters Symmetry C18 (25.0cm × 4.6 mm) 5µm.
 - Débit : 10 ml / minute.
 - Longueur d'onde : 220 nm.
 - Température du four à colonne. 35 ° C.

Calcul:

Calculer le pourcentage de lévétiracétam dans l'échantillon examiné en utilisant l'équation suivante :

$$\% \text{ Essai} = \frac{\text{Exemple de zone de pointe}}{\text{Zone de pointe standard}} \times \frac{\text{Concentration standard}}{\text{Concentration de l'échantillon}} \times 100$$

II.5. Etude du profil de Dissolutions par (HPLC) :

II.5. 1.Préparation des solutions tampons :

- **Préparation de solution tampon pH=1,2 à base de HCl 0.1N :**

Dans 12 l d'eau distillée, on ajoute 99.6ml de la solution d'acide chlorhydrique à 0.1N On ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre jusqu'à la valeur de 1.2.

- **Préparation de solution tampon pH=4.5à base de $COOH_3CH$ et $C_2H_9NaO_5$:**

Dans 12 l d'eau distillée, on ajoute 35.85 g de sodium acétate trihydrate sont mélangés avec 10.71 ml acétique acide On ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre jusqu'à la valeur de 4.5.

- **Préparation de solution tampon pH=6.8à base de KH_2PO_4 et NaOH :**

Dans 12 l d'eau distillée, on ajoute 81.6 g de potassium dihydrogène phosphate et 10.8 d'hydroxyde de sodium. On ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre jusqu'à la valeur de 6.8.

II.5. 2.Cinétique de la libération du principe actif (pH = 1.2) :

Dans un b cher de capacité 1000 ml, le comprimé a été placé dans 900 ml du milieu de dissolution (solution tampon de pH 1.2) (pharmacopée européenne 1997). Le milieu de dissolution a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C et agité à une vitesse de rotation de 100 tours par minute à l'aide d'un agitateur à pales tournantes (HeidoLph RZR 2041). Les pales ont été immergées dans le milieu de dissolution à une distance de $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ entre la pale et le fond de b cher

- On prélève 5ml après :
 - 5 minutes du milieu de dissolution.
 - 10 minutes du milieu de dissolution.
 - 15 minutes du milieu de dissolution.
 - 20 minutes du milieu de dissolution.
 - 30 minutes du milieu de dissolution.
 - 45minutes du milieu de dissolution.

Avec un ajustement avec la même quantité de solution tampon.

- Chaque échantillon a été dosé par UHPLC à (220 nm) pour déterminer les concentrations de lévétiracétam.
- La dissolution a été faite pendant 45 minutes.
- L'expérience est répétée deux fois avec :

La première fois avec les comprimés avec l'amidon natif et la deuxièmes fois les comprimés avec l'amidon modifié.

II.5. 3.Cinétique de la libération du principe actif (pH = 4.5) :

Dans un b cher de capacité 1000 ml, le comprimé a été placé dans 900 ml du milieu de dissolution (solution tampon de pH4.5) (pharmacopée européenne 1997). Le milieu de dissolution a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C et agité à une vitesse de rotation de 100 tours par minute à l'aide d'un agitateur à pales tournantes (HeidoLph RZR 2041). Les pales ont été immergées dans le milieu de dissolution à une distance de $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ entre la pale et le fond de b cher.

- On prélève 5ml après :
 - 5 minutes du milieu de dissolution.
 - 10 minutes du milieu de dissolution.
 - 15 minutes du milieu de dissolution.
 - 20 minutes du milieu de dissolution.
 - 30 minutes du milieu de dissolution.
 - 45minutes du milieu de dissolution.

Avec un ajustement avec la même quantité de solution tampon.

- Chaque échantillon a été dosé par UHPLC à (220 nm) pour déterminer les concentrations de lévétiracétam.
- La dissolution a été faite pendant 45 minutes.
- L'expérience est répétée deux fois avec :

La première fois avec les comprimés avec l'amidon natif et la deuxième fois les comprimés avec l'amidon modifié.

II.5. 4.Cinétique de la libération du principe actif (pH = 6.8) :

Dans un bêcher de capacité 1000 ml, le comprimé a été placé dans 900 ml du milieu de dissolution (solution tampon de pH 6.8) (pharmacopée européenne 1997). Le milieu de dissolution a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C, agité à une vitesse de rotation de 100 tours par minute à l'aide d'un agitateur à pales tournantes (HeidoLph RZR 2041). Les pales ont été immergées dans le milieu de dissolution à une distance de $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ entre la pale et le fond de bêcher.

- On prélève 5ml après :
 - 5 minutes du milieu de dissolution.
 - 10 minutes du milieu de dissolution.
 - 15 minutes du milieu de dissolution.
 - 20 minutes du milieu de dissolution.
 - 30 minutes du milieu de dissolution.
 - 45minutes du milieu de dissolution.

Avec un ajustement avec la même quantité de solution tampon.

- Chaque échantillon a été dosé par UHPLC à (220 nm) pour déterminer les concentrations de lévétiracétam.
- La dissolution a été faite pendant 45 minutes.
- L'expérience est répétée deux fois avec :

La première fois avec les comprimés avec l'amidon natif et la deuxième fois les comprimés avec l'amidon modifié.

Calcul:

Calculer le pourcentage de lévétiracétam dans l'échantillon examiné en utilisant l'équation suivante :

$$\% \text{ Essai} = \frac{\text{Exemple de zone de pointe}}{\text{Zone de pointe standard}} \times \frac{\text{Concentration standard}}{\text{Concentration de l'échantillon}} \times 100$$

CHAPITRE 5

Résultats et discussions

• La morphologie des granulés

La microscopie optique est l'une des observations les plus efficaces pour les granulés d'amidon natif et modifié. La micrographie de granules d'amidon natif et des amidons modifiés est présentée sur la Figure 5.1 (a, b, c).

Les granules de l'amidon de maïs natif apparaissent comme des sphères et des polygones cristallins déformés, des couches concentriques autour du hile sont visibles après hydratation (Le hile, centre initial de croissance du grain d'amidon, est une région moins organisée pouvant contenir une partie des constituants non glucidiques).

La morphologie des grains de l'amidon réticulé par la réaction d'acétylation présente une certaine similitude avec celle de l'amidon réticulé par l'acide adipique (Figure 5.1b).

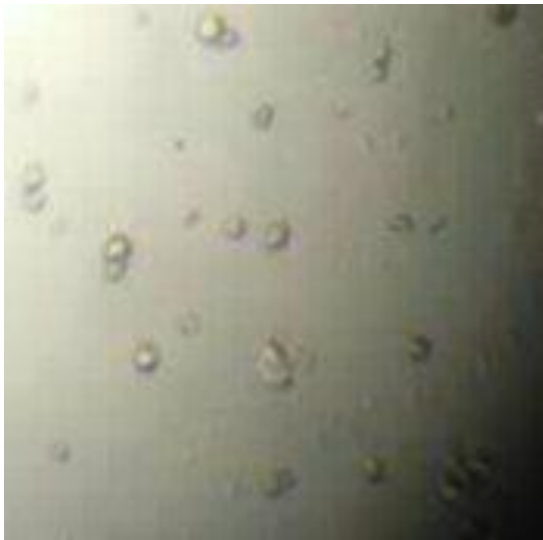
Les particules sont plus rapprochées par rapport à l'amidon natif ; mais sans pour cela s'agglomérer. Par contre pour les granules de l'amidon réticulé par la réaction d'acétylation (Figure 5.1c) ceux ci apparaissent sous forme d'agrégats.



(a)



(b)



(c)

Figure 5.1 : Analyse microscopique (a) Suspension de l'amidon de maïs natif, (b) Suspension de l'adipate de diamidon, (c) Suspension de l'amidon acétylé.

- **Caractérisation par infrarouge :**

Les spectres IRTF de l'amidon de maïs natif et les amidons modifiés sont présentés sur les Figures (3.2, 3.3, 3.4).

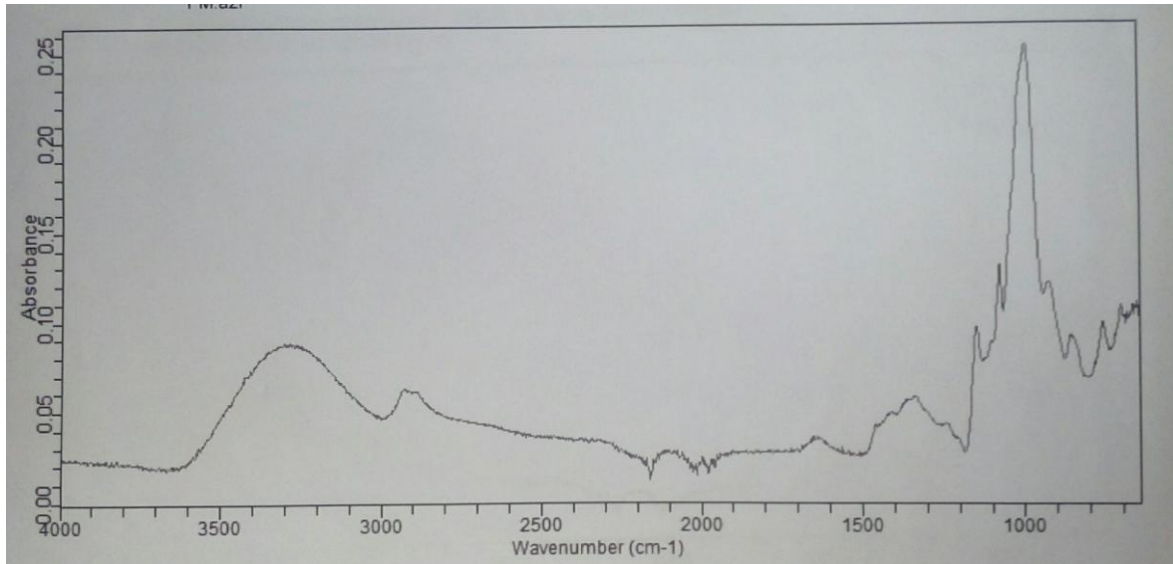


Figure 5.2 : Le spectre IRTF d'amidon natif.

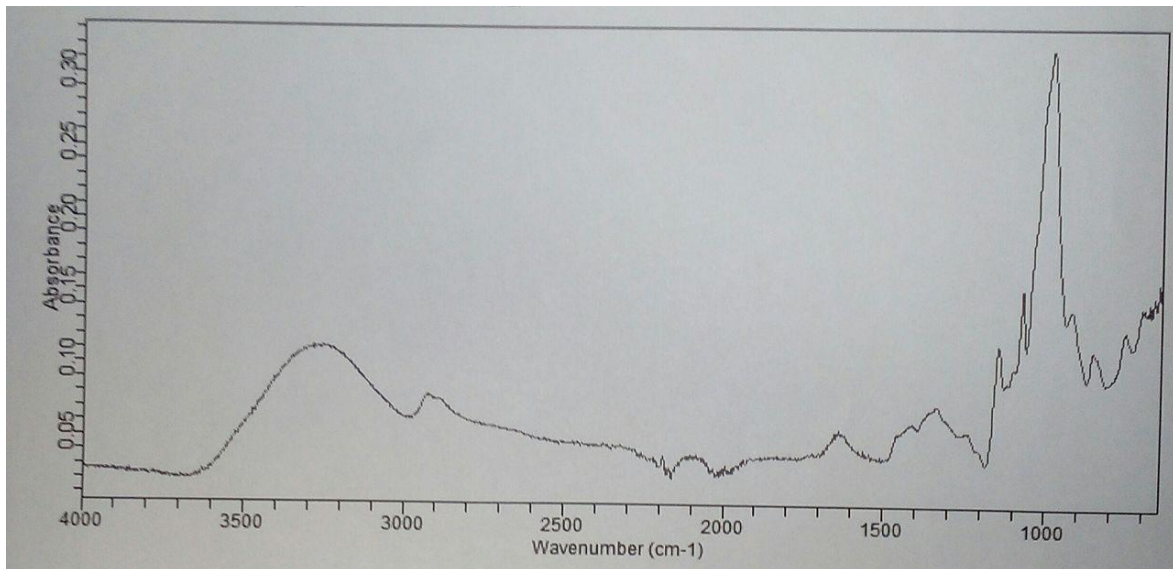


Figure 5.3 : Le spectre IRTF d'amidon acétylé.

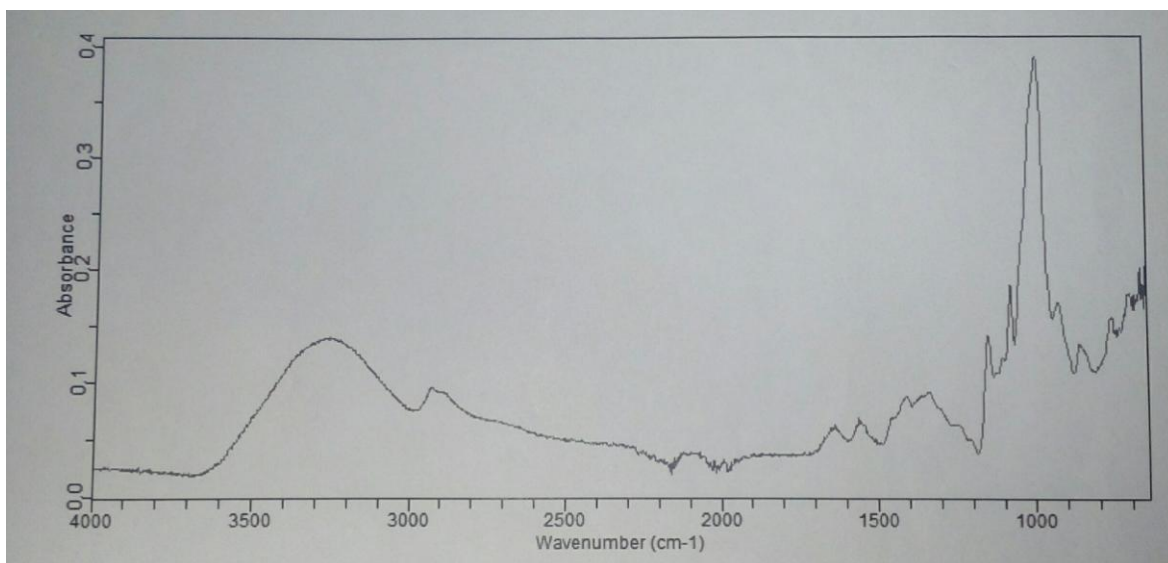


Figure 5.4: Le spectre IRTF l'adipate de diamidon.

Les résultats de l'analyse par IR ; à révéler les bandes d'absorption caractéristiques suivants :

Tableau 5.1: les bandes du spectre et les bandes référence.

Groupement	Bande du spectre (cm^{-1})	Bande référence (cm^{-1})
C — O	1100	1000 -1200
C = O	1700	1670 -1725
C — H	2900	2800 -3000
O — H	3300	3000 -3500

Nous remarquons une grande similitude entre les spectres IR des différents amidons étudiés, notamment par les principales bandes caractéristiques :

Bande O — H d'une fréquence de 3300 cm^{-1} , large caractérisation dans les 3 spectres de la vibration d'élongation. Bande à 2900 cm^{-1} , correspondant aux vibrations d'élongation symétriques de la liaison

C — H.

Bande caractéristique entre 1000 cm^{-1} - 1100 cm^{-1} , de vibration de la liaison C — O.

On remarque une augmentation en intensité de la bande à 1700 cm^{-1} , caractéristique de la vibration d'élongation C = O de l'amidon natif à l'amidon acétylé ; plus caractéristique avec une double bande pour l'adipate de diamidon.

- **Caractérisation par diffraction des rayons X :**

Les diffractogrammes de rayons X de l'amidon de maïs natif et l'amidon modifié sont présentés sur les Figures (5.5, 5.6, 5.7).

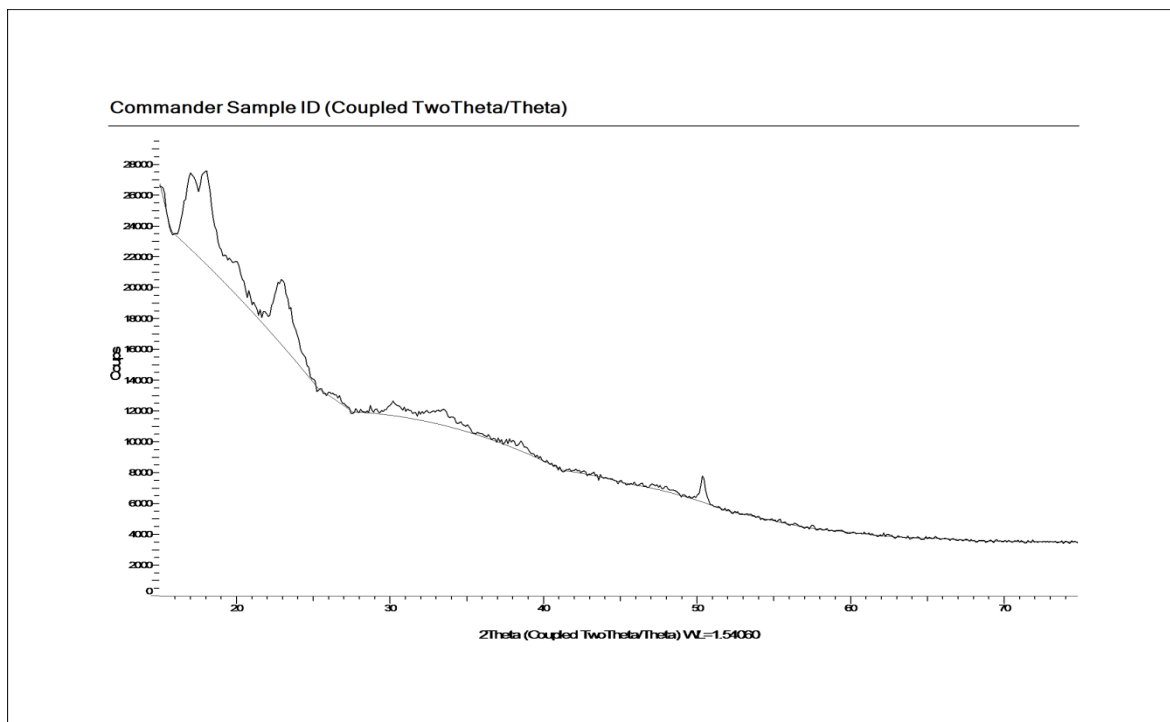


Figure 5.5: Diffractogramme de rayons X de l'amidon de maïs natif.

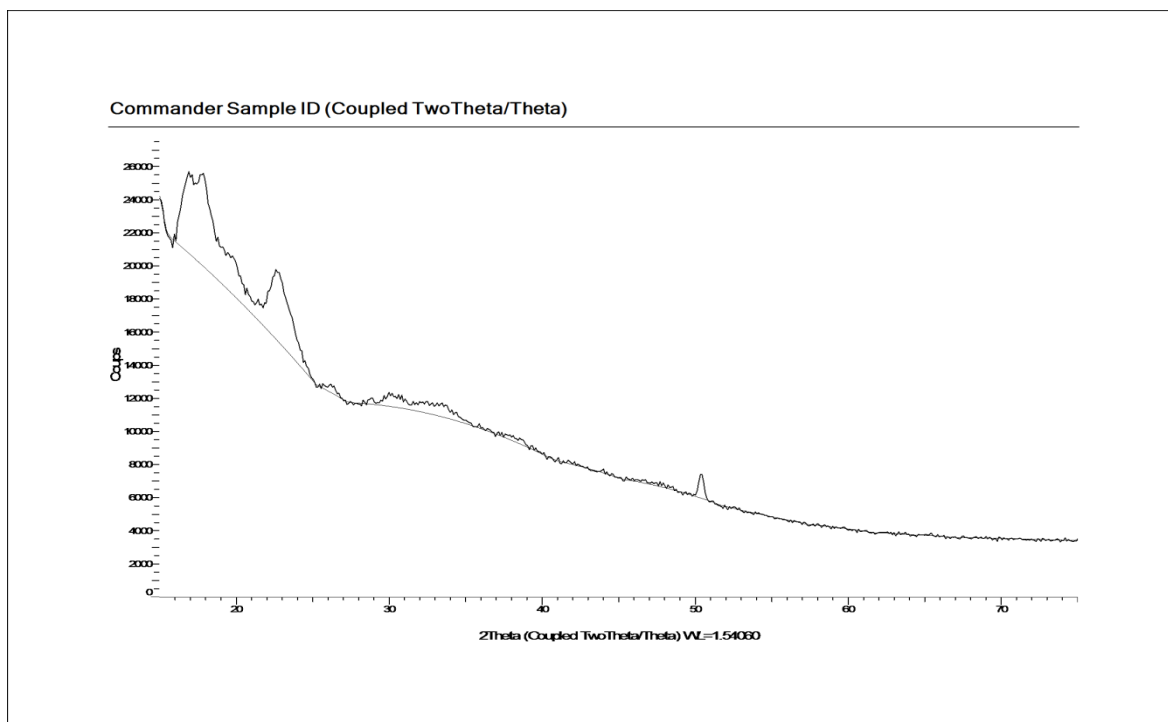


Figure 5.6: Diffractogramme de rayons X de l'adipate de diamidon.

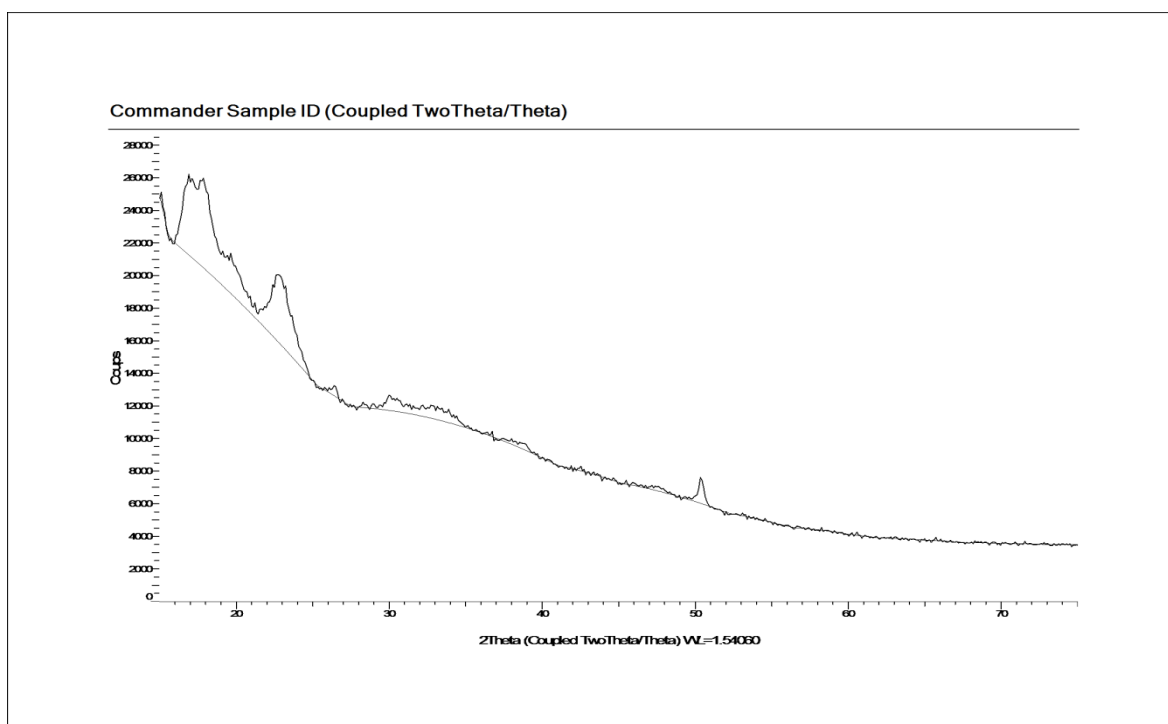


Figure 5.7: Diffractogramme de rayons X de l'amidon acétylé.

On peut remarquer une ressemblance entre le diffractogramme de l'amidon de maïs natif avec les diffractogrammes de l'amidon de maïs modifiée. (Figure 5.6, 5.7, 5.8), il y a apparition des pics aux mêmes endroits et avec pratiquement la même intensité.

Les cristallinités relatives des échantillons des amidons modifiés (l'amidon réticulé par l'amidon acétylé et l'adipate de diamidon) ont été environ, 41,25% et 43,54%, respectivement, qui ont été inférieures à celles de l'amidon natif parce que la région cristalline a été perturbée dans une certaine mesure par l'acide et le traitement thermique lors de la préparation. Les intensités des pics des amidons modifiés ont également été inférieures à celle de l'amidon natif. Des résultats similaires à nos résultats ont été rapportés par Xie et al [61].

• Le taux de gonflement

La majorité des applications de l'amidon comporte un traitement préalable de dispersion du contenu granulaire : lors d'une transformation thermique, les grains d'amidon natif gonflent en présence de chaleur et d'eau. Ce gonflement s'accompagne de la fusion des cristallites et d'une libération progressive de molécules de petites masses moléculaires et solubles dans l'eau, venant de l'amylose et de l'amylopectine, jusqu'à l'éclatement de la structure granulaire et la libération totale des macromolécules d'amidon. La fusion de l'amidon est observée dès 70°C [54]. A l'issue de cette phase, le produit est transformé en un matériau dense et compact, constitué par les macromolécules libres où les formes granulaires ont disparu [55].

D'après les résultats, le taux de gonflement de l'amidon de maïs natif est nettement inférieur à celui de l'amidon ADA. Nous avons déjà signalé que la cristallinité d'amidon

ADA a été inférieure à celle de l'amidon natif, on peut conclure que le taux de gonflement est inversement proportionnel avec la cristallinité. Plus la cristallinité est faible, plus le gonflement est élevé. Ceci étant bien vérifié pour nos matrices.

Tableau 5.2 : Le taux de gonflement de l'amidon de maïs natif et de l'amidon ADA.

	1 er essai			2ème essai		
	M1 (g)	M2 (g)	TG1 (g/g)	M1' (g)	M2' (g)	TG2 (g/g)
l'amidon natif	0.0253	0.3549	13.184	0.0245	0.3550	13.22
l'amidon ADA	0.0267	0.7762	29.98	0.0189	0.7662	29.892

• Pourcentage d'acétyle et le degré de substitution

Le pourcentage (%) d'acétyle et le DS des amidons sont présentés sur le (tableau 5.2).

Le pourcentage d'acétyle et le DS de l'amidon ADA sont plus grands que ceux de l'amidon acétylé. Ce qui nous montre que l'amidon ADA semble être la meilleure matrice que celle de l'amidon acétylé.

Le degré de substitution semble être le principal facteur responsable des différentes propriétés des amidons modifiés. Selon la réaction chimique choisie pour modifier l'amidon, le degré de substitution des hydroxyles de l'unité de glucose, peut être variable.

Tableau 5.3 : Le pourcentage d'acétyle et le DS de l'amidon ADA et l'amidon acétylé.

L'échantillon	(%) d'acétyle	DS
l'amidon ADA	26.81	12.50
l'amidon acétylé	1.327	0.536

• **Désagrégation des comprimés**

Le temps de désagrégation correspondant à une perte de cohésion totale était de :

- 4 minutes pour les comprimés à base d'amidon de maïs natif.
- 5 minutes pour les comprimés à base d'amidon réticulé ADA.



Figure 5.8 : photo représentant appareil du test de désagrégation.

- **Les résultats de dissolution obtenus par analyse HPLC :**

Tableau 5.4: Résultats des essais de dissolution des comprimés avec amidon natif.

Essai	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6
Concentration %	98.2	98.9	100.5	101	101.5	102.9

Tableau 5.5 : Résultats des essais de dissolution des comprimés avec amidon modifiée.

Essai	Cp1	Cp2	Cp3	Cp4	Cp5	Cp6
Concentration %	100.8	101.5	102.2	102.8	103.1	104.1

Les résultats obtenus montrent que le seuil de détection du principe actif est très élevé. Par conséquent, les tests de dissolution in-vitro devront être effectués en introduisant six comprimés par cuve. Afin que la concentration d'actif libérée soit suffisante pour être détectée.

Le principe actif étant soluble dans les deux cas (les comprimés avec l'amidon natif et les comprimés avec l'amidon réticulé).

On observe que ; les comprimés avec l'amidon natif sont solubles plus rapidement que les comprimés avec l'amidon réticulé en milieu aqueux dans ce cas la dissolution est lente à cause de l'effet de la réticulation chimique.

- **Les résultats de profil de dissolution obtenus par analyse HPLC :**
 - **Profil (pH=1.2) amidon natif :**

Tableau 5.6 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=1.2) amidon natif.

Temp (s)	10	15	30	45
Concentration %	100.6	101.4	101.7	102

La figure suivante représente l'évolution de la concentration en fonction du temps ; du profil de dissolution.

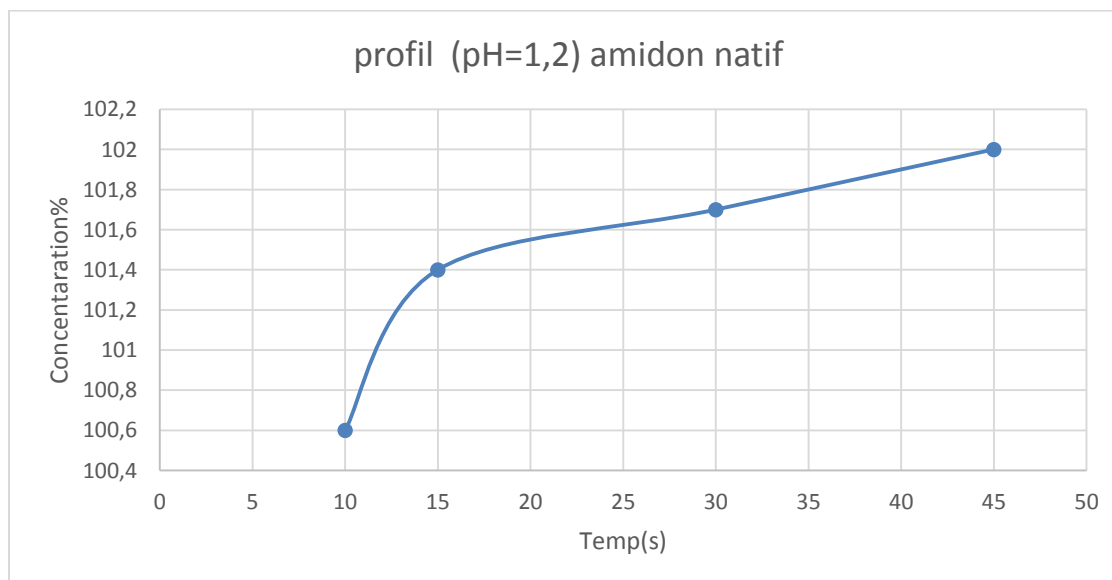


Figure 5.9 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=1.2) amidon natif.

➤ **Profil (pH=1.2) amidon modifié :**

Tableau 5.7 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=1.2) amidon modifié.

Temp (s)	10	15	30	45
Concentration %	95.5	98.3	100	101.2

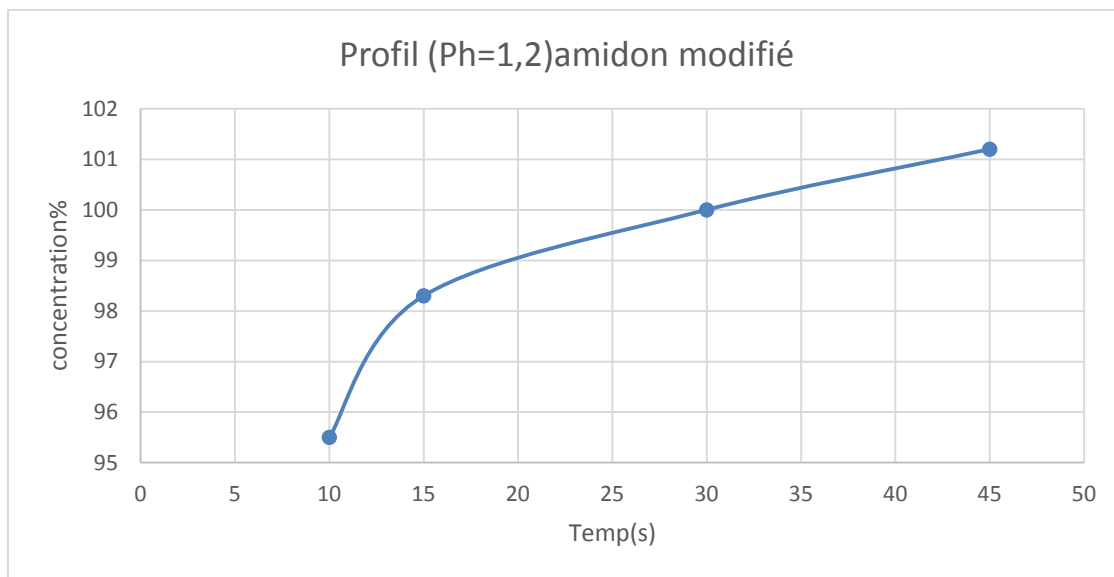


Figure 5.10: courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=1.2) amidon modifié.

➤ **Profil (pH=4.5) amidon natif :**

Tableau 5.8 : Résultats des essais de profil dissolution (pH= 4.5) amidon natif.

Temp(s)	10	15	30	45
Concentration %	91.8	96.2	97.6	98.1

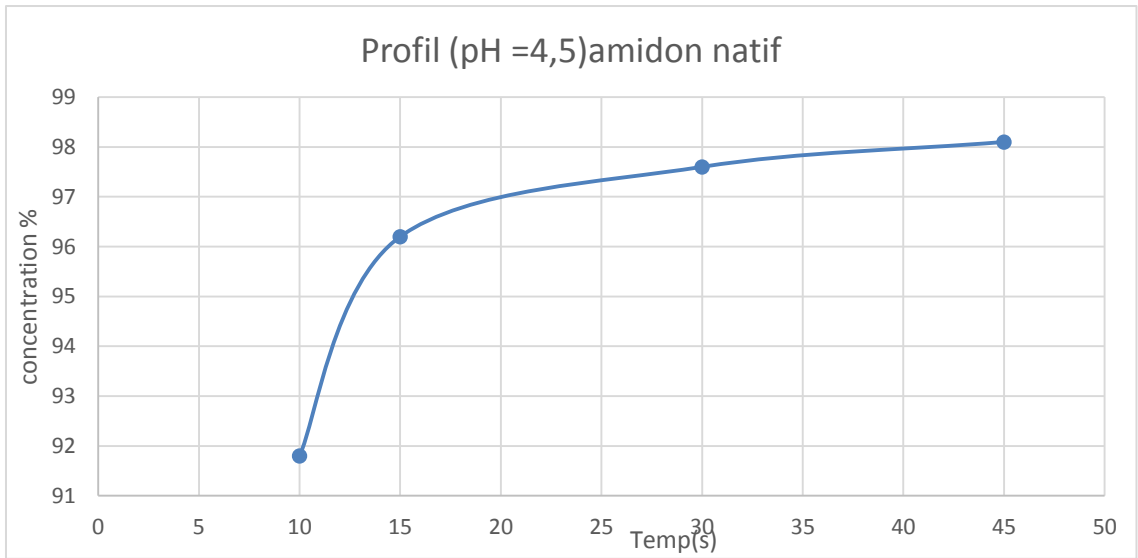


Figure 5.11 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=4.5) amidon natif.

➤ **Profil (pH=4.5) amidon modifié :**

Tableau 5.9 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH= 4.5) amidon modifié.

Temp (s)	10	15	30	45
Concentration %	96	98.9	100.2	102.1

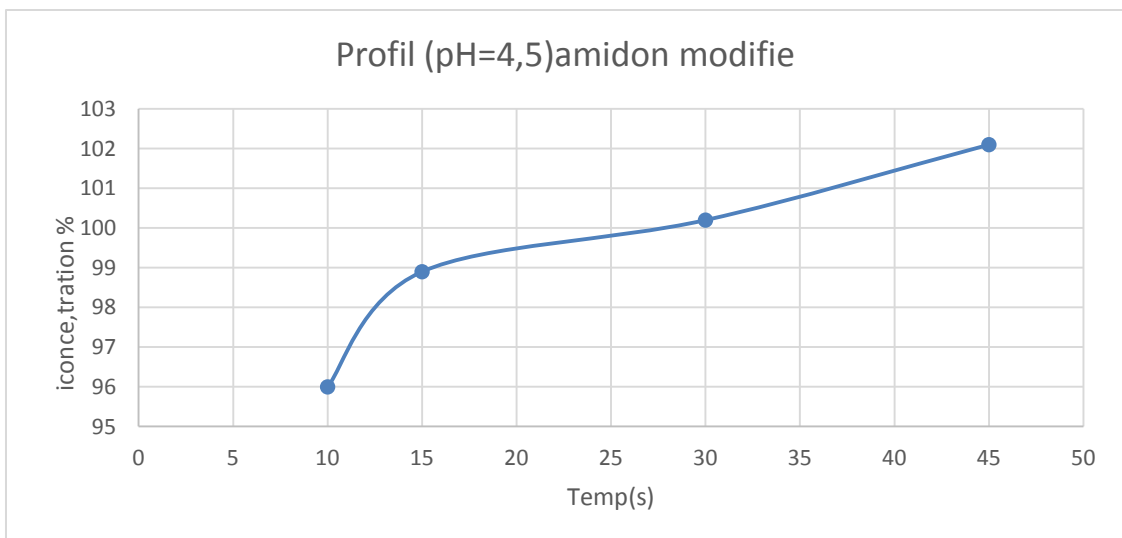


Figure 5.12 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=4.5) amidon modifié.

➤ **Profil (pH=6.8) amidon natif :**

Tableau 5.10 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=6.8) amidon natif.

Temp (s)	10	15	30	45
Concentration%	92	98.6	99	101.2

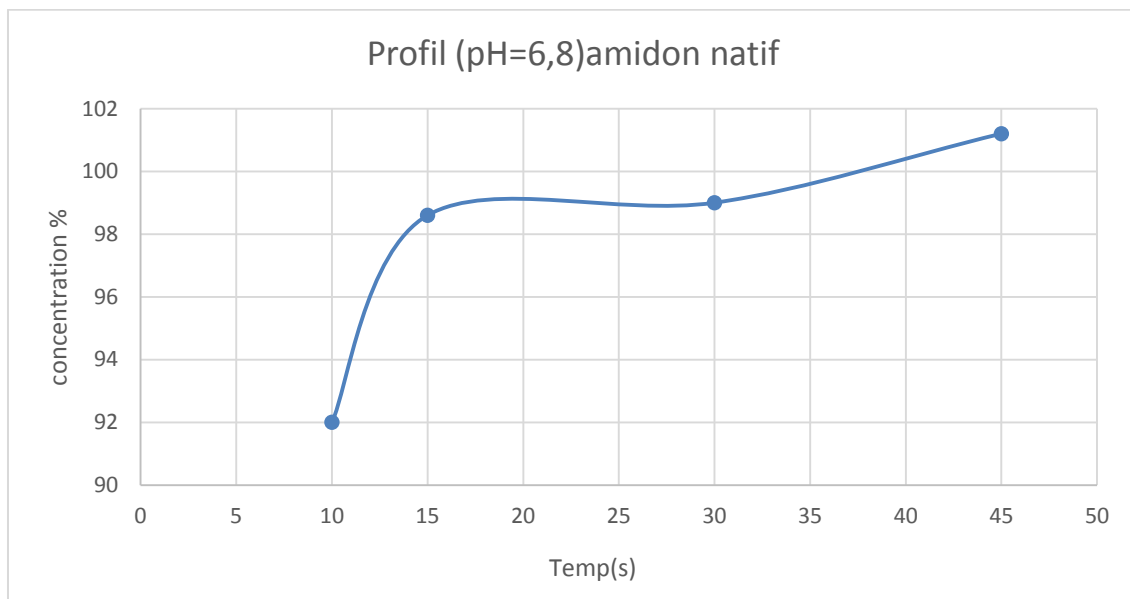


Figure 5.13 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=6.8) amidon natif.

➤ **Profil (pH=6.8) amidon modifié :**

Tableau 5.11 : Résultats des essais de profil de dissolution (pH=6.8) amidon modifié.

Temp(s)	10	15	30	45
Concentration%	83.8	94.9	97.2	99.8

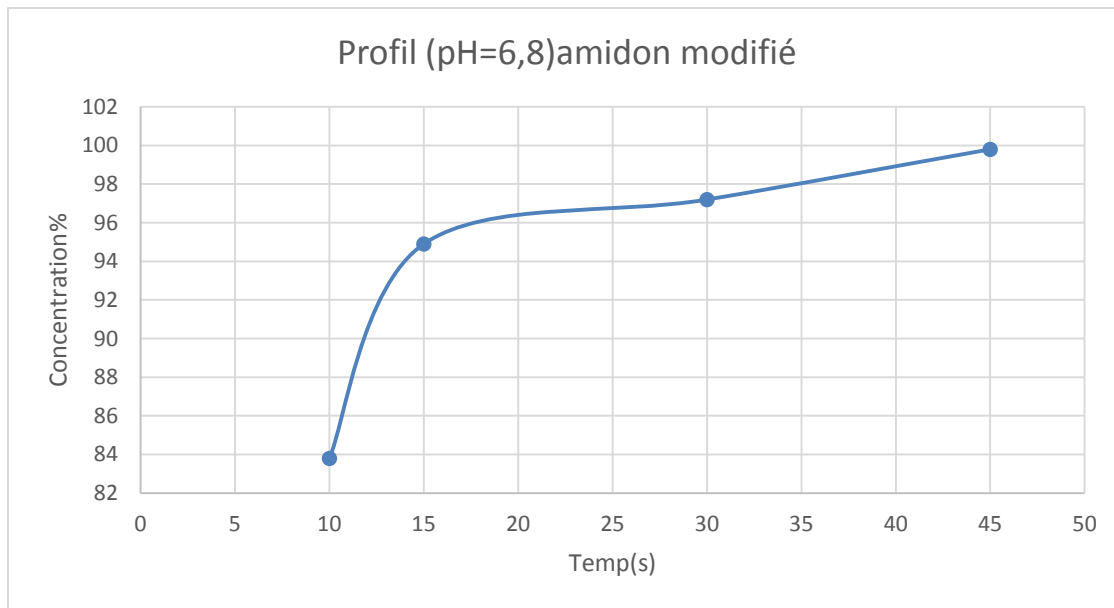


Figure 5.14 : courbe de profil de dissolution en milieu de (pH=6.8) amidon modifié.

La libération in vitro du médicament à partir de comprimés est influencée par les conditions d'essai, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température du fluide de dissolution [59].

Le gonflement des comprimés matriciels, tels que les comprimés d'amidon, est activé par l'eau, et la libération du médicament est contrôlée par l'interaction entre l'eau, le polymère et le principe actif. L'hydratation du polymère conduit à la formation d'une couche de gel qui contrôle le taux de libération du médicament [60].

Dans cette étude, à partir des profils de dissolution, on remarque pour les mélanges avec l'amidon natif et l'amidon modifiée une certaine proportionnalité dans la variation de la concentration au cours du temps. En effet, on observe que les profils de dissolution d'amidon natif présentent une vitesse de libération du principe actif supérieure à celle de l'amidon modifiée.

L'effet retard causé par la matrice d'amidon réticulé par l'acide adipique dans la libération de Lévétiracétam est remarquable.

Enfin de toutes ces observations, on peut conclure que le meilleur système à libération prolongée et contrôlée est celui de l'adipate de diamidon.

Au cours du temps, la concentration de Lévétiracétam dans les milieux (pH=1.2, pH=4.5 et pH=6.8) est plus grande que celle de l'amidon réticulé par l'acide adipique.

Cela peut être dû à la couche de gel de polymère qui est responsable du contrôle de la dissémination du principe actif.

Enfin de toutes ces observations, on peut conclure que le meilleur système à libération prolongée et contrôlée est celui de l'adipate de diamidon.

CONCLUSION

La recherche dans le domaine des systèmes à libération modifiée, est en pleine effervescence. Les systèmes développés dans le futur répondront de plus en plus à la demande d'une libération constante de principe actif sur de longues périodes de temps pour un traitement prolongé chez les patients atteints de maladies chroniques. En plus, il est préférable que l'excipient soit gastro-résistant, inattaquable par le pH acide de l'estomac. Une fois dans l'intestin l'excipient soutient la molécule active qui va se libérer à une vitesse contrôlée [61].

Dans cette optique de recherche, nous avons mis au point une nouvelle approche qui pourrait simplifier le procédé et, du coup, permettre aux compagnies pharmaceutiques de produire les médicaments à libération modifiée de façon plus économique : Il s'agit essentiellement de la molécule d'amidon de maïs qui a subi de la réaction de réticulation par l'acide adipique et l'anhydride acétique.

Ces deux matrices à base d'amidon de maïs (natif et modifié) ont été chargées par un principe actif choisi, il s'agit là d'un antiépileptique : Lévétiracétam.

Les réactions de réticulation réalisées dans des milieux de pH basique pour l'acide adipique et l'anhydride acétique ont été confirmées par spectroscopie infrarouge. En effet, relativement au spectre obtenu pour l'amidon natif, une bande caractéristique du groupement ester à 1700 cm^{-1} a été observée pour l'amidon ainsi modifié.

La morphologie des grains de l'amidon réticulé par la réaction d'acétylation présente une certaine similitude avec celle de l'amidon réticulé par l'acide adipique ; les particules sont plus rapprochées par rapport aux particules de l'amidon natif.

Les tests de gonflement réalisés pour l'amidon natif, et l'amidon réticulé par l'acide adipique ont montré que ce dernier présente une certaine hydrophobicité introduite par les chaînes alkyles de l'agent réticulant. Une affinité réduite vis-à-vis de l'eau est alors observée. Le taux de gonflement est inversement proportionnel à la cristallinité.

Le pourcentage d'acétyle et le degré de substitution de l'amidon ADA sont plus grands que ceux de l'amidon acétylé.

Pour la cinétique de lévétiracétam dans les milieux (pH=1.2, pH=4.5 et pH=6.8) nous avons pu constater que :

- La dissolution du médicament in vitro à partir de comprimés matriciels est fortement influencée par le type de polymère (amidon natif et amidon modifié) dans les deux mélanges.
- La libération du PA est plus contrôlée dans l'amidon réticulé par l'acide adipique, les concentrations mesurées lors des prélèvements des volumes étaient plus faibles pendant toute la durée de libération.
- Le mélange de l'amidon natif présente la plus grande vitesse de libération du principe actif par rapport à celle de mélange de l'amidon ADA.
- on peut conclure que la matrice qui contient l'adipate de diamidon est la meilleure par rapport à celle de l'autre matrice qui contient l'amidon natif.

En perspective :

- Choisir d'autres polymères qui répondent au besoin du marché quant à l'efficacité de la libération contrôlée.
- Refaire la même étude avec des différentes concentrations de polymère utilisé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1].Nathalie Jarroux. « Les biopolymères différentes familles, propriétés et applications » date de publication (10 octobre 2008).
- [2]. www.gaia.technologie.com
- [3].Donald Voet et J. G.Voet. « Biochimie ».
- [4].Abu J.O., Duodu K.Ci, Minoar, M., “Effect of c-irradiation on some physicochemical and thermal properties of cowpea (*Vigna unguiculata* L. Walp) starch, Kood Chemistry”
n° 95(2006) pp 386 – 393.
- [5].Shui-Dong Zhang, Yu Rong Zhang: preparation and properties of starch oxalate half – ester with different degrees of substitution, Polym Res, (2010).
- [6].Fringant C, Desbriers J, Rinauso M, Polmer, n° 37 (1996) pp 2663.
- [7].Chen Z, Schols H A, voragen A G J, carbohydr polym 56, (2004) pp 219.
- [8].Thygesen L G, Lokke M M, MickLander E, engelsen S B, Trends food Sci Technol
n° 14 (2003). pp 50.
- [9].Kweon D K, Choi J K, Kim E K, Lim S T, carbohydr polym n ° 46 (2001), pp 171.
- [10].Fang G M, Fowler P A, Sayers C, Williams P A. carbohydr polym n° 55 (2004),
pp 283.
- [11].Banks W., Greenwood C.T., Muir D.D. The characterization of starch and its components. 5. Observation on the quantitative acid hydrolysis of starch and glycogen, Die Starke, 25(12), (1973) pp 405-408.
- [12].Guilbot A., Mercier C. Starch, in The polysaccharides, Volume3, Edited by Gerald O. Aspinall, New York, Academic Press. (1985).
- [13]. AM Regiant, E Frollini, GA Marson, OA El Seoud, Second International Symposium on Natural Polymers ans composites (1998), pp 235-239.

- [14]. Bertolini A.C. (2010). Starches: characterization, properties, and applications. CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, USA, 271 p.
- [15]. Leveque E., Haye B., Belarbi A. L'amidon et ses dérivés – Applications industrielles. Editions Elsevier, collection biocampus, (2000).
- [16].J.L.MULTON. Le sucre, les sucres, les édulcorants et les glucides de charge dans les IAA, Collection sciences et techniques agro-alimentaires, Edition Tec&doc. Lavoisier, (1992). p 286-287.
- [17]. Boursier B. Amidons natifs et amidons modifiés alimentaires, Référence F4690,<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bioagroth2/agroalimentaire-ti700/amidons-natifs-et-amidons-modifies-alimentaires-f4690/>, consulté le (15 janvier 2011).
- [18].P. Fuerts, " Les amidons modifiés chimiquement". Formation ADRIA, Paris,(1998).
- [19].R.L. Whistler, J.N. Bemiller et E.F. Paschall, "Starch", chemistry and technology 2ème édition, Academic Press, (1984).
- [20].O.B. Wurzburg, "Modified starches: properties and uses", CRC Press, Inc. (1986).
- [21].J.A.Radley, "Industrial Uses of Starch and its Derivatives". Applied Science Publishers, Londres, (1976).
- [22].P.C. Trubiano, "Low swelling starches as tablet disintegrants". O. S. Patent, n°4 (1983). pp. 369-308.
- [23].M. W. Rutenburg, et D. Solanek, "Starch derivatives: production and uses of Starch: Chemistry and Technology", 2nd edition, Academic Press inc., New York, (1984).
- [24].L.N. Bemiller, "Starch amylose dans Industrial Gums", Academic Press inc., New York, (1973).
- [25].V. Lenearts, Y. Dumolin, et M.A. Mateescu, "Cross-linked amylose tablets for linear slow-release of theophylline". J Control Rel., n°15 (1991). pp. 39-46.
- [26].M.A. Mateescu, L. Cartilier, Y. Dumolin, et V. Lenearts, "Contramid ®: A short overview - a review published on behalf of Rougier inc. Montréal, (1992).

- [27].V. Lenearts, Y. Dumolin, L. Cartilier et M.A. Mateescu,6Cross-linked amylose tablets for controlled-release of drugs. *Precede Intern Svmp Control Re1 Bioact Mater*, n°19 (1992). pp. 30-31.
- [28]. Y. Dumolin., P. Clement, M.A. Mateescu et L. Cartilier, "Cross- linked amylose as a new binder/disintegrant in compressed tablets. *STP Pharma Sciences*" (1994), pp. 329-335.
- [29]. Lahnin. Adil, les formes galéniques orales à libération modifiée, These de Doctorat en pharmacie, le 03 juillet 2002. pp. 15-16.
- [30].S. P. L. Travis, D. Schnell, P. Krzeski, M. T. Abreu, D. G. Altman, J.-F. Colombel, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, P. R. Marteau, W. Reinisch, B. E. Sands, B. R. Yacyshyn, P. Schnell, C. A. Bernhardt, J.-Y. Mary, et W. J. Sandborn, « Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity », *Gastroenterology*, vol ,145, n° 5, (nov. 2013). p. 987-995.
- [31].UCHIZONO, J.A., « Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*, Mc Graw Hill ». (2006). p. 1-39.
- [32].Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, Controlled Release of, in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, Academic Press: New York. (2001). p. 791-803.
- [33]. R. Gendle et al, "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", (2009). pp. 68-87.
- [34].R.K. Khar et S.P. Vyas,"diffusion contrôlée de médicament", (2002). pp. 1-50.
- [35].D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1^{ère} édition, Vallabh Prakashan, (1995). pp.347-352.
- [36].R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008). pp.233.
- [37].Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2 ème édition, Masson, Paris, (1995). pp.172.

- [38]. A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments", 8^{ème} édition, Masson, Paris, (2001). pp.251.
- [39].K. Lawrence, W.Fung et M. Saltzman, "Polymeric implants for cancer chemotherapy", *Drug Delivery Reviews*, n° 26 (1997), pp 209-233.
- [40].Pharmacopée Européenne.7^{ème} édition.2011, Edition du conseil de l'Europe, Strasbourg.
- [41].M. BELGRAND, « Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche », Thèse de doctorat en pharmacie. (15 Novembre 2013). pp.47.
- [42].A. Le Hir, Comprimés. In : *Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 8^{ème} édition. Masson, n° 200, pp 251-77.
- [43].J.M.Aiache,S.Aiache, R. Renoux Les comprimés. In : *Initiation à la connaissance du médicament*, 4^{ème} édition. Masson, (2001), pp155-67.
- [44].E.Levacher et collaborateurs, *Mise en forme galénique des formes solides*. In : *Pharmacotechnie industrielle*, 2^{ème} édition. IMT Editions, (2006), pp 345-417.
- [45].Pharmacopée Européenne 5^{ème} édition, "Conseil de l'Europe", Strasbourg, (2005).
- [46].E.Doelker,"Assessment of powder compaction", *Powder Technology and Pharmaceutical Processes* Amsterdam (Pays-Bas), (1994). pp. 557.
- [47].C.M'Bali-Pemba, "Fonctionnalité des matériaux particuliers : application à la comprimabilité des lactoses". Thèse de doctorat: Université de Limoges, (1994). pp.375.
- [48]. F. Luo, et al., "Preparation and characterization of crosslinked waxy potato starch". *Food Chemistry*, n° 115. (2009) , pp.563–568.
- [49].D.L.Phillips et al., "General Application of Raman spectroscopy for the determination of level of acetylation in modified starches". *Cereal Chemistry*, n°76 (1999). pp.439–443.
- [50]. N. Singh Sodhi et N. Singh, "Characteristics of acetylated starches prepared using Starches separated from different rice cultivars". *Journal of Food Engineering*, n°70. (2005). pp.117–127.

- [51].H.W. Leach, L.D.McCowen, et T.J.Schoch,"Structure of the starch granule I. Swelling and solubility patterns of various starches". *Cereal Chemistry*, 36 (1959). pp. 534–544.
- [52]. Wurzburg, O.B., "Starch, modified starch and dextrin". *Products of the corn refining industry: Seminar proceedings*. Washington, DC: Corn Refiners Association, Inc. (1978), pp.23–32.
- [53]. R.L.Whistler et J.R. Daniel, "Carbohydrates", *Food Chemistry*, NewYork: Marcel Decker.. (1995). pp. 69–137.
- [54]. C. Mercier et al,"Structural Modifications of Various Starches by Extrusion-Cooking with a Twin-Screw French Extruder". In: *Polysaccharides in Foods*, Ed. Blanshard J.M.V., Mitchell J.V., Londres, (1979). pp. 153-170
- [55]. E. Salay et C.F. Ciacco, "Production and Properties of Starch Phosphates Produced by Extrusion Process". *Starch*, 42, (1990). pp. 15-17.
- [56].L. Lachman et al, " Teoria e prática na indústria farmacêutica". Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkan, Lisboa 2. (2001). pp. 509–597.
- [57]. « Fiche de renseignements sur les différentes phases de préparation des comprimés », Usine Hikma-Pharma (2017).
- [58]. « Fiche de renseignements sur les différentes phases de compression des comprimés », Usine Biopharm.
- [59]. H.Abdou, "Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence", Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania . (1989). pp. 145–172.
- [60].P.Colombo et al, "Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance", (2000). pp. 198–204.
- [61].X. Xie, Q. Liu et S.W. Cui, "Studies on the granular structure of resistant starches (type4) from normal, high amylase and waxy corn starch citrates". *Food Research International*, (2006). 39 pp. 332–341.

[62].SOLTANI EL-KHAMSA,« Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti inflammatoires», Thèse de magister. (03 juillet 2011). pp.1-100.