

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 : pharmacie industrielle**

Intitulé du mémoire

## **Formulation d'un comprimé à matrice hétérogène à base de bêta-carotène**

**Présenté par :**

M<sup>elle</sup> MERAGA Roumaïssa

**Encadré par :**

Dr. NAIT BACHIR Yacine

Année universitaire 2018/2019

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تصنيع أقراص بيتا كاروتين. في الجزء الأول من عملنا ، قمنا بصناعة مايكرو حبيبات باستعمال الصمغ العربي ثم تغليفها بواسطة كازينات الصوديوم التي تعتبر عامل تشكيل فيلم طبيعي إن فائدة هذا القرص الغير المتجانس هي زيادة قابلية الذوبان للجزيئات عن طريق استخدام طريقة لتكوين المايكرو حبيبات.

في الجزء الثاني من عملنا، شرعنا في تمييز الأقراص باستخدام المسح الضوئي الإلكتروني، القياس الطيفي للأشعة البنفسجية المرئية ، اختبار القدرة على الانتفاخ، التآكل و ذوبان للأقراص .

البيتا كاروتين هو جزيء غير قابل للذوبان في الماء ، فرغم قابليته المعدومة للذوبان استطعنا زيادة هذا الاخير بنسبة 15 % باستخدام أقراص تقليدية مثل الأقراص المجردة أو المطلية و بقيمة 67 % باستخدام مصفوفة غير متجانسة.

الكلمات المفتاحية: بيتا كاروتين، مصفوفة غير متجانسة، ذوبان.

## ABSTRACT

The objective of this study is the production of beta carotene tablets. In the first part of our work we have developed gum arabic granules then coating them using a natural film-forming agent which is sodium caseinate. The usefulness of this heterogeneous tablet is to increase the solubility of molecules by using a method of micro particles formulation

In the second part of our work, we proceeded to the characterization of tablets by using Scanning Electron Microscopy (SEM), UV-Visible spectrophotometry, the swelling, erosion and in vitro release of tablets studies.

Beta carotene being a water-insoluble molecule, its solubility is 0. After formulation, the solubility was slightly increased by 15% using conventional the naked or the coated at a value of 67% using a heterogeneous matrix.

Key words: Beta carotene, heterogenous matrix, drug release.

## RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude est la fabrication des comprimés à base de bêta-carotène. Dans la première partie de notre travail nous avons élaboré des micros granules à base de gomme arabique pour ensuite les enrober en utilisant un agent filmogène naturel qui est la caseinate de sodium. L'utilité de ce comprimé hétérogène est d'augmenter la solubilité des molécules par l'utilisation d'un procédé de formulation de micros granules.

Dans la deuxième partie de notre travail nous avons procédé à la caractérisation des comprimés en utilisant : La microscopie électronique à balayage (MEB), la spectrophotométrie UV-Visible, le dosage suivie par des études de gonflement, d'érosion et de libération in vitro des comprimés.

Le bêta-carotène étant une molécule insoluble dans l'eau, sa solubilité est égale à 0. Après la formulation, nous avons pu augmenter cette solubilité de 15 % en utilisant des comprimés classiques comme le comprimé nu ou enrobé à une valeur de 67 % en utilisant une matrice hétérogène.

Mots clés: Bêta-carotène, matrice hétérogène, la dissolution.

## **REMERCIEMENT**

*Je remercie d'abord Dieu tout puissant de m'avoir donné la force, le courage, la santé et la patience pour accomplir ce travail.*

*Je tien à adresser mes vifs remerciements à Monsieur **Y.Nait bachir** de m'avoir orienté par ses conseils judicieux dans le but de mener à bien ce travail, pour les connaissances et les conseils qu'il m'a transmis et d'avoir accepter de m'encadrer tout au long de cette étude, de toute la confiance qu'il m'a accordé, par ses compétences, son savoir faire dans la transmission d'information.*

*Je tien à remercier tous le personnel de l'entreprise SAIDAL*

*Et EL KENDI pour leurs aides et leurs conseils.*

*Enfin, j'exprime ma reconnaissance à tous ceux qui m'ont aidé et soutenu de loin et de près.*

## **DEDICACES**

*Disposant d'une seule page, il m'est très difficile de dédier ce travail tant sont nombreux les proches, amis ou famille, qui mériteraient d'être cités.*

*Cependant, je tiens à commencer par les êtres qui me sont les plus chers au monde, ma mère **Fadila** pour tout son amour, sa tendresse et ses prières. Merci*

*Un être exemplaire, mon père **Ahmed** dont la bonté et l'attention me sont impossibles à égaler. Merci*

*A mes chers frères **Abdel basset** et **Omar**, et mon amie et adorable petite sœur **Amina***

*Particulièrement à ma belle sœur **Nina***

*A ma chère cousine **Aicha***

*Spécialement à mes meilleurs amis **Ibtissem**, **Anefel**, **Azzeddine** et **Aziz***

*A mes très chères amis et amies : **Ibtissem**, **Ryma**.*

*A tout la promotion pharmacie industrielle (2015-2019)*

## TABLE DE MATÉRIES

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Introduction</b> .....                                                  | 1  |
| <b>CHAPITRE 01 : MOLECULES BIOACTIVES D'ORIGINE NATURELLE</b>              |    |
| 1.1. Introduction et historique .....                                      | 3  |
| 1.2. Le métabolisme végétal.....                                           | 3  |
| 1.2.1. Définition du métabolisme.....                                      | 3  |
| 1.2.2. Définition du métabolite .....                                      | 3  |
| 1.3. Classification des molécules bioactives .....                         | 4  |
| 1.3.1. Terpène .....                                                       | 4  |
| 1.3.2. Polyphénols .....                                                   | 4  |
| 1.3.3. Alcaloïdes .....                                                    | 5  |
| 1.3.4. Caroténoïdes .....                                                  | 5  |
| 1.4. Les méthodes de caractérisations .....                                | 5  |
| 1.4.1. Dosages (méthode spectrophotométriques non chromatographique) ..... | 5  |
| 1.4.2. Méthodes de séparation (chromatographie) .....                      | 6  |
| 1.5. Activités biologiques des extraits de plantes .....                   | 7  |
| 1.5.1. Effets thérapeutiques .....                                         | 7  |
| 1.5.2. Effets toxiques .....                                               | 7  |
| 1.6. Généralités sur le bêta-carotène .....                                | 8  |
| 1.6.1. propriétés chimiques et physiques .....                             | 9  |
| 1.6.2. les activités biologiques .....                                     | 10 |
| <b>CHAPITRE 02 : LES FORMES PHARMACEUTIQUES SOLIDES</b>                    |    |
| 2.1. Les comprimés .....                                                   | 15 |
| 2.1.1. Comprimé non enrobé .....                                           | 15 |
| 2.1.2. Comprimés enrobés .....                                             | 15 |
| 2.1.3. Comprimés dispersibles .....                                        | 15 |
| 2.1.4. Comprimés à libération modifiée .....                               | 16 |
| 2.1.5. Avantages et inconvénients des comprimés .....                      | 20 |
| 2.2. Développement des formes pharmaceutique.....                          | 20 |
| 2.2.1. Définition du médicament .....                                      | 20 |
| 2.2.2. Procédé de fabrication .....                                        | 21 |
| 2.2.3. L'étude de stabilité des formes pharmaceutiques solides.....        | 23 |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.4. Effet de l'enrobage sur la stabilité .....                 | 24 |
| 2.2.5. L'enrobage pharmaceutique .....                            | 24 |
| <b>CHAPITRE 03 : METHODES ET MATERIELS</b>                        |    |
| 3.1. Présentation des sites d'accueil.....                        | 27 |
| 3.2. Matières premières .....                                     | 27 |
| 3.2.1. Principe actif.....                                        | 27 |
| 3.2.2. Excipients.....                                            | 27 |
| 3.2.3. Autres réactifs utilisés.....                              | 29 |
| 3.3. Préparation des comprimés à matrice hétérogène.....          | 30 |
| 3.3.1. Le mélange des poudres .....                               | 30 |
| 3.3.2. La granulation.....                                        | 31 |
| 3.3.3. Le séchage .....                                           | 31 |
| 3.3.4. Le calibrage .....                                         | 31 |
| 3.3.5. L'enrobage des granules .....                              | 31 |
| 3.3.6. La compression .....                                       | 32 |
| 3.4. Optimisation du procédé de formulation des comprimés.....    | 32 |
| 3.5. Préparation d'un comprimé enrobé classique.....              | 33 |
| 3.5.1. Préparation du comprimé enrobé .....                       | 34 |
| 3.6. Caractérisation des comprimés .....                          | 34 |
| 3.6.1. La friabilité .....                                        | 34 |
| 3.6.2. L'uniformité de masse .....                                | 35 |
| 3.6.3. L'uniformité de la teneur .....                            | 36 |
| 3.6.4. Le test de gonflement et d'érosion .....                   | 37 |
| 3.6.5. La dissolution .....                                       | 37 |
| 3.6.6. Microscopie électronique à balayage (MEB) .....            | 39 |
| <b>CHAPITRE 04 : RESULTATS ET DISSCUSION</b>                      |    |
| 4.1. Résultats de test de friabilité .....                        | 40 |
| 4.1.1. Effet des facteurs sur la friabilité .....                 | 40 |
| 4.1.2. Modélisation mathématique et prédiction des résultats..... | 41 |
| 4.2. Uniformité de masse .....                                    | 42 |
| 4.3. Uniformité de la teneur en principe actif (la dose).....     | 44 |
| 4.3.1. La courbe d'étalonnage .....                               | 44 |
| 4.4. Le test de gonflement et d'érosion.....                      | 45 |
| 4.5. Le test de dissolution .....                                 | 48 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5.1. Modélisation de la cinétique de dissolution .....                        | 50 |
| 4.6. Caractérisation des comprimés par microscope électronique à balayage ..... | 52 |
| <b>Conclusion</b> .....                                                         | 54 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1.1 : Quelques photographies des aliments contenant le bêta-carotène.....                                                              | 8  |
| Figure 1.2 : Le spectre d'absorption du bêta-carotène .....                                                                                   | 9  |
| Figure 1.3 : La structure chimique du bêta-carotène.....                                                                                      | 10 |
| Figure 2.1 : Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique.....                    | 16 |
| Figure 2.2 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b)..... | 17 |
| Figure 2.3 : Schémas de la libération de principes actifs en fonction du type de matrice.....                                                 | 20 |
| Figure 3.1 : Formule structurelle de l'amidon.....                                                                                            | 28 |
| Figure 3.2 : Formule structurelle de glycérol.....                                                                                            | 29 |
| Figure 4.1 : Histogramme représentant l'effet des facteurs sur la réponse.....                                                                | 41 |
| Figure 4.2 : Les iso-réponses de la friabilité.....                                                                                           | 41 |
| Figure 4.3 : La courbe d'étalonnage.....                                                                                                      | 44 |
| Figure 4.4 : Représentation des gonflements des comprimés.....                                                                                | 46 |
| Figure 4.5 : Représentation des érosions des comprimés.....                                                                                   | 47 |
| Figure 4.6 : Les profils de dissolutions.....                                                                                                 | 49 |
| Figure 4.7 : Les profils de dissolutions de la modélisation des comprimés enrobés et nus .....                                                | 50 |
| Figure 4.8 : Les profils de dissolutions de la modélisation des comprimés des formulations 4 et 5.....                                        | 51 |
| Figure 4.9 : Microphotographie de la surface de Cp à matrice hétérogène .....                                                                 | 53 |
| Figure 4.10 : Microphotographie d'une coupe du comprimé enrobé.....                                                                           | 53 |
| Figure 4.11 : Microphotographie représentant la surface du comprimé enrobé.....                                                               | 53 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1.1 : Les propriétés physiques et chimiques de bêta-carotène .....                                   | 10 |
| Tableau 1.2: Synthèse des activités biologiques de bêta-carotène .....                                       | 11 |
| Tableau 3.1 : Caractéristiques physico-chimiques des réactifs utilisés.....                                  | 29 |
| Tableau 3.2 : Formulation des comprimés.....                                                                 | 30 |
| Tableau 3.3 : Formulation de la solution d'enrobage de caséine.....                                          | 31 |
| Tableau 3.4 : Matrice des essais de plan d'expériences.....                                                  | 33 |
| Tableau 3.5 : Composition des différents comprimés à matrice hétérogène.....                                 | 33 |
| Tableau 3.6 : Formulation de la solution d'enrobage de caséine.....                                          | 34 |
| Tableau 3.7 : Les paramètres de revêtement utilisés pour le pelliculage de comprimés.....                    | 34 |
| Tableau 3.8 : Critères d'acceptation des résultats de l'essai de l'uniformité de mass.....                   | 36 |
| Tableau 3.9 : Les différents pH et temps de la dissolution.....                                              | 38 |
| Tableau 4.1 : Résultats du test de friabilité.....                                                           | 40 |
| Tableau 4.2 : Masses individuelles des 10 Cp pesés pour l'essai d'uniformité de masse.....                   | 42 |
| Tableau 4.3 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Comprimés.....                      | 42 |
| Tableau 4.4 : Les résultats de la teneur en BC pour tous les comprimés.....                                  | 45 |
| Tableau 4.5: Regroupement des valeurs de la modélisation pour les comprimés enrobés et nus<br>.....          | 51 |
| Tableau 4.6: Regroupement des valeurs de la modélisation pour les comprimés des<br>formulations 4 et 5 ..... | 52 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

**UV** : Ultra-violet.

**TTC** : Teneur totale en caroténoïdes.

**CCM** : Chromatographie sur couche mince.

**CP** : Chromatographie sur papier.

**CPG** : Chromatographie en phase gazeuse.

**HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute performance ultra performance.

**UPLC** : Chromatographie en phase liquide à ultra performance.

**BC** : Béta carotène.

**UVA** : Ultra violet A.

**VA** : Vitamine A.

**CHO** : L'ovaire du hamster chinois.

**PA** : Principe actif.

**IPEC** : International Pharmaceutical Excipient Council.

**pH** : Potentiel d'hydrogène.

**QSP** : Quantité suffisante pour.

**MEB** : Microscope électronique à balayage.

**F1** : La formulation 1.

**F2** : La formulation 2.

**F3** : La formulation 3.

**F4** : La formulation 4.

**F5** : La formulation 5.

**CN** : Comprimé nu.

**CE** : Comprimé enrobé.

**Cp** : Comprimé.

**RPM** : Rotation par minute.

**PE** : Pharmacopée européen.

**Pb** : Phosphate buffer.

**GOM** : Gomme arabique.

**CS** : Caseinate de sodium.

## LISTE DES SYMBOLES

**nm** : Nanomètre.

**C°** : Degré Celsius.

**mg** : Milligramme.

**g** : Gramme.

**µg** : microgramme

**cm** : Centimètre.

**mol** : Mole.

**C** : Carbone.

**H** : Hydrogène.

**µM** : Micromole.

**HO<sup>-1</sup>** : Hème oxygénase.

**µmol** : Micromole.

**ml** : Millilitre.

**µl** : Microlitre.

**%** : Pourcentage.

**µg** : Microgramme.

**kgp. p** : Kilogramme par poids.

**kg**: Kilogramme.

**dl** : Décilitre.

**min** : Minute.

**mm** : Millimètre.

**p** : Poids.

**N** : Normal.

**h** : Heure.

**$C_{PA}$**  : Concentration de principe actif.

**$m_{PA}$**  : Masse de principe actif.

**kgppj** : Kilogramme par poids par jour.

**j** : Jour.

## INTRODUCTION

La recherche sur les substances naturelles est aujourd'hui un thème porteur car les laboratoires pharmaceutiques sont toujours prêts à l'élaboration de nouveaux composés actifs afin de s'inspirer de leurs structures moléculaires pour produire de nouveaux médicaments[1]. Au cours des dernières décennies, une grande attention a été portée à la famille des caroténoïdes [2] qui constituent l'un des groupes de pigments naturels les plus importants car ils sont largement répandus dans les plantes et fournissent environ 70% de la vitamine A dans l'alimentation humaine. De ce fait le  $\beta$ -carotène fait partie des caroténoïdes qui font l'objet d'une attention particulière en raison de son activité élevée de provitamine A, de sa capacité antioxydante ainsi que ses fonctions bénéfiques pour la santé. Ces dernières peuvent être utiles dans la prévention et la protection contre un certain nombre de troubles de la santé graves tels que le cancer ou encore les maladies cardiovasculaires [3].

Afin d'augmenter la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau, plusieurs approches ont été découlées. La première consiste en l'augmentation de la surface solide en contact avec le milieu liquide par le fractionnement du principe actif en particules plus petites. La seconde approche consiste en l'augmentation de la solubilité du principe actif en le modifiant chimiquement par formation de sels, les formes ionisées étant plus solubles dans l'eau que les formes non ionisées. La troisième possibilité consiste à l'utilisation de technologie favorisant la dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau tel que l'enrobage par des produits hydrophiles. Ce dernier est considéré comme une véritable innovation technique et une évolution médicale. Il permet la libération contrôlée des principes actifs pharmaceutiques, la protection de ceux-ci contre la dégradation et le masquage de goût et d'odeur déplaisants des principes actifs.

L'objectif de ce travail est l'élaboration des comprimés à matrice hétérogène. En premier lieu, la préparation des micros granules à base de gomme arabique, ensuite leurs enrobages en utilisant la caseinate de sodium. L'utilité de ce comprimé hétérogène est l'utilisation d'un procédé de formulation de micros granules permettant d'augmenter la solubilité des molécules bioactives insolubles.

Afin de structurer notre mémoire, nous avons opté pour le plan suivant :

- La première partie consiste en une recherche bibliographique dans laquelle nous rapportons d'abord des notions sur les substances d'origines naturelles, des généralités sur le bêta-carotène et quelques informations utiles sur les comprimés ou nous faisons le point sur la forme de libération prolongée et l'enrobage.
- La deuxième partie sera consacrée à la présentation des différents matériels et méthodes utilisés pour l'élaboration des comprimés à base de bêta-carotène.
- La troisième partie sera basée sur la présentation de l'ensemble des résultats obtenus et aux discussions qui s'en suivent.

## **CHAPITRE 01**

### **MOLECULES BIOACTIVES D'ORIGINE NATURELLE**

#### **1.1. Introduction et historique :**

Le terme phytothérapie signifie « soigner avec des plantes ». Cette discipline est l'étude de l'intérêt thérapeutique des composants actifs contenus dans la plante entière où dans une partie de plante (feuille, racine, écorce...). Chaque extrait de plante contient de nombreuses molécules qui vont avoir une action synergique utilisés pour le traitement de diverses maladies. C'est essentiellement ce mode d'action qui différencie la phytothérapie des médicaments « habituels » qui eux ne contiennent qu'une seule molécule de synthèse active. Trois mille ans avant Jésus Christ (JC), les sumériens furent les premiers à utiliser les plantes sous forme de décoction. Au XVI siècle avant JC, des manuscrits sur les plantes et leur mode d'utilisation ont été établis en Égypte. Depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle, la phytothérapie reprend petit à petit une place importante à cause des effets secondaires issus des traitements pharmaceutiques [4].

#### **1.2. Le métabolisme végétal:**

##### **1.2.1. Définition du métabolisme :**

Le métabolisme est l'ensemble des réactions biochimiques qui assure le maintien de l'intégrité et la multiplication cellulaire

La photosynthèse participe au métabolisme des plantes, au même titre que la respiration. C'est un mécanisme permettant à la plante d'utiliser l'énergie lumineuse pour effectuer la transformation de molécules simples en matière organique. Elle se déroule au niveau des chloroplastes [5].

##### **1.2.2. Définition du métabolite :**

Les métabolites sont les produits intermédiaires du métabolisme. Les métabolites ont plusieurs fonctions, tel que l'énergie, la structure, la signalisation, un effet stimulant et inhibiteur sur les enzymes [6]. Chez les plantes, il existe deux grandes classes de métabolites :

#### A. Les métabolites primaires :

Les métabolites primaires sont des molécules organiques [7] qui sont impliquées dans la croissance, le développement et la reproduction normale d'un organisme ou d'une cellule. Ces composés ont une fonction physiologique dans cet organisme, c'est-à-dire une fonction essentielle [8]. Ils sont classés en quatre grandes catégories: les glucides, les lipides, les protéines et les acides nucléiques [7].

#### B. Les métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires sont des produits à structure chimique généralement complexes, très dispersés et divers selon les espèces. Ils sont indispensables à la survie et à la propagation de celles-ci, ils sont responsables de la défense contre les herbivores, les relations entre les plantes et leur environnement [7].

### 1.3. Classification des molécules bioactives :

#### 1.3.1. Terpènes :

Le terme terpènes résulte de la térébenthine (balsamum terebinthinae). La térébenthine, appelée «résine de pin», est le baume visqueux à l'odeur agréable qui coule lors de la découpe ou du découpage de l'écorce et du nouveau bois de certaines espèces de pin (Pinaceae). La térébenthine comporte des «acides résiniques» et certains hydrocarbures, appelés à l'origine terpènes. Traditionnellement, tous les composés naturels formés à partir de sous-unités d'isoprène d'origine végétale sont dits des terpènes. Les terpènes (également appelés terpénoïdes ou isoprénoïdes) constituent le plus grand groupe de produits naturels comprenant environ 36 000 structures terpéniques. La classification des terpénoïdes est fondée sur le nombre d'unités isoprénoïdes présentes dans leur structure [9]

#### 1.3.2. Polyphénols :

Les polyphénols constituent une famille importante de métabolites secondaires de faible poids moléculaire du règne végétal [1]. Ils sont conçus avec un cycle aromatique portant un ou plusieurs fragments hydroxyle. Plusieurs classes peuvent être considérées en fonction du nombre de cycles phénoliques et des éléments structurels liant ces cycles. Dans ce contexte, deux groupes principaux de polyphénols, appelés flavonoïdes et non flavonoïdes, ont été traditionnellement adoptés [9].

Les composés phénoliques sont des constituants largement répandus des aliments végétaux (fruits, légumes, céréales, olives, chocolat, etc.) et des boissons (thé, café, bière, vin, etc.) et responsables de plusieurs propriétés organoleptiques des aliments végétaux [10].

### 1.3.3. Alcaloïdes :

Le terme « alcaloïde » a vu le jour en 1819 par le pharmacien allemand Carl Friedrich Wilhelm Meissner pour désigner des produits naturels à base de plantes (les seuls composés organiques connus à l'époque). La terminaison « -oid » (du grec eidv) est encore utilisée aujourd'hui pour suggérer une structure ou une activité similaire, comme le montrent les noms de millésimes plus modernes tels que terpénoïde, peptoïde ou vanilloïde. Parmi les métabolites secondaires produits par les plantes, les alcaloïdes constituent une classe très importante de composés de défense [9].

### 1.3.4. Caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont des pigments naturels liposolubles possédant des propriétés antioxydantes et de nombreuses autres activités physiologiques, comme l'immuno-stimulation. Plus de 600 caroténoïdes connus sont généralement classés en tant que xanthophylles (contenant de l'oxygène) ou carotènes (purement hydrocarbures sans oxygène).

Les caroténoïdes absorbent en général la lumière bleue et jouent un rôle clé dans les plantes et les algues : ils absorbent l'énergie de la lumière pour la photosynthèse et protègent la chlorophylle des dommages photophysiques. Chez l'homme, quatre caroténoïdes ( $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ -carotène et  $\beta$ -cryptoxanthine) ont une activité de la vitamine A (c'est-à-dire qu'ils peuvent être convertis en rétinol). De plus, ces caroténoïdes peuvent également jouer le rôle d'antioxydants. Les personnes qui consomment une alimentation riche en caroténoïdes et provenant d'aliments naturels, tels que les fruits et les légumes, sont en bonne santé et présentent un taux de mortalité moins élevé [9].

## 1.4. Les méthodes de caractérisations

### 1.4.1. Dosages (méthode spectrophotométriques non chromatographique) :

Les analyses des extraits bruts ou nettoyés obtenus peuvent être effectuées à l'aide des méthodes spectrophotométriques non chromatographiques ou de méthodes

chromatographiques. Les méthodes spectrophotométriques sont basées sur la capacité des composés phytochimiques à absorber la lumière dans le spectre ultraviolet (UV) ou visible (spectre total caroténoïde), ou sur la possibilité de former de tels chromophores après avoir réagi avec certains réactifs (contenu phénolique total, par exemple). Les avantages des méthodes spectrophotométriques non chromatographiques sont la simplicité, la rapidité ainsi que le coût. Néanmoins, ces méthodes manquent de spécificité pour les composés individuels et les résultats sont moins précis. La concentration totale du groupe des composés phytochimiques est souvent exprimée en nombre équivalent à ce composé de référence [9].

#### A. Dosage par spectrophotométrie UV-Visible :

C'est une méthode analytique quantitative qui permet de mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique offerte en solution. Plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer-Lambert. L'équipement utilisé pour la détermination de la densité optique des solutions est le spectrophotomètre qui doit être préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de l'espèce chimique à étudier [1].

#### B. Teneur totale en caroténoïdes (TTC) :

Les caroténoïdes d'origine alimentaire présentent une absorption dans la région visible du spectre, généralement situé entre 400 et 500 nm. L'absorbance peut donc être mesurée et utilisée pour quantifier la concentration d'un seul composé ou pour déterminer la concentration totale en caroténoïde (TTC). Le TTC est calculé à l'aide d'une courbe standard de  $\beta$ -carotène (0,001-0,005 mg / ml), la concentration est exprimée en équivalent de  $\beta$  carotène. Les chlorophylles dans les produits frais peuvent être co-extraites avec les caroténoïdes. Pour cette raison, certaines méthodes antérieures sont introduites pour la soustraction de la concentration de chlorophylles (qui absorbent la lumière visible à 662 et 645 nm) dans leur calcul [9].

#### 1.4.2. Méthodes de séparation (chromatographie) :

Les méthodes chromatographiques sont des outils analytiques puissants dans les études phytochimiques. Il existe plusieurs méthodes de séparation chromatographique en fonction de l'objectif fixé au préalable et de la faisabilité de la méthode [9].

#### A. Méthodes chromatographiques conventionnelles :

La chromatographie conventionnelle comprend la chromatographie sur colonne et la chromatographie plane. Cette dernière peut être une chromatographie sur couche mince (CCM) ou une chromatographie sur papier (CP). Bien qu'elles aient été employées à des fins analytiques La CCM et la CP sont moins courantes dans les techniques d'analyse phytochimique, en particulier celles qui nécessitent une sensibilité élevée [9].

#### B. Méthodes chromatographiques instrumentales :

Les méthodes chromatographiques instrumentales comprennent la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et la chromatographie en phase liquide à haute performance et ultra performance (HPLC / UPLC). Elles ont été utilisées en analyse phytochimique [9].

#### 1.5. Activités biologiques des extraits de plantes :

##### 1.5.1. Effets thérapeutiques :

Les composés phytochimiques ont des effets thérapeutiques clairement reconnaissables. On peut citer les polyphénols qui sont des antioxydants avec des propriétés biologiques intéressantes. En effet, elles peuvent être : anti-diabétique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, cardioprotectrice, antiasthmaticque, antiseptique, hépato-protecteur, antifongique, antibactériennes, antivirales etc. [10]. Nous pouvons aussi décrire, les glycosides comme antipyrétiques, les saponines, les tanins, les alcaloïdes et les glycosides cardiaques pour l'asthme, les alcaloïdes pour le traitement anticancéreux, le lignan glucosides pour le diabète. Des caractéristiques immunostimulantes, antibactériennes, analgésiques et anti-protazoaires. L'huile végétale telle que l' $\alpha$ -pinène, est recommandée comme antitussif et antiasthmaticque, antibactérien, antifongique, hypoglycémique, anticancéreux [9].

##### 1.5.2. Effets toxiques :

Une plante toxique est une plante qui dans son ensemble ou dans une partie de celle-ci, sous quelques conditions et dont la manière et la quantité à prendre ou à mettre en contact avec un organisme, provoquera la mort de façon immédiate ou en raison de l'action cumulative de la propriété toxique par la présence de substance chimique connue ou inconnue. Par leur activité métabolique, les plantes produisent non seulement des matières premières alimentaires, mais également certaines autres substances telles que des alcaloïdes, glycosides, des protéines toxiques, des principes amers, etc. Nombreux de ces composants sont nocifs pour la vie animale, sous certaines conditions. Les plantes

contenant ces principes qui sont capables de produire des effets nocifs sont connus comme plantes toxiques [11].

#### 1.6. Généralités sur le bêta-carotène:

Le  $\beta$ -carotène est le composé caroténoïde présent en abondance dans l'alimentation humaine et qui existe dans tous les tissus humains (Figure 1.1), y compris le sang. En raison de sa haute bio activité, il est largement utilisé en médecine. Parmi ces fonctions dans le corps humain, la plus importante est liée à la provitamine A (c'est un précurseur de la vitamine A). Il est considéré comme un inhibiteur de certains gènes, de plus, il présente des propriétés anticancéreuses et antioxydants. Dans l'industrie alimentaire, il est utilisé comme un pigment orange-rouge dans de nombreux produits, y compris les boissons non alcoolisées non traitées thermiquement (ayant un goût de fruits tropicaux), les graisses comestibles, et le fromage. Il est retrouvé aussi en industrie pharmaceutique, en tant qu'agent colorant pour les comprimés. En outre, il est largement utilisé dans l'industrie cosmétique en tant qu'ingrédient bioactif de crèmes, qui protège les lésions cutanées contre l'oxydation et l'exposition aux rayons ultraviolets [12].



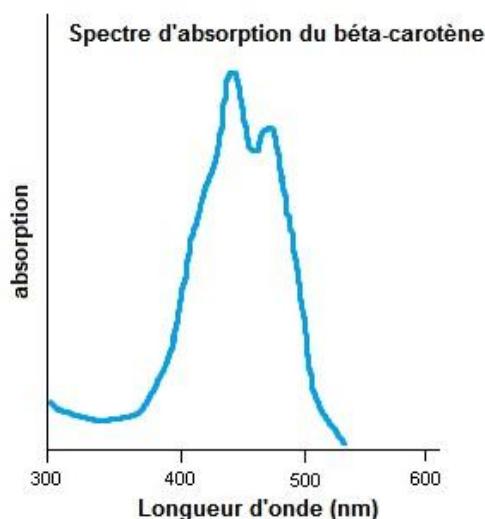
(A)



(B)

**Figure 1.1 :** Quelques photographies des aliments contenant le bêta-carotène.

Le bêta-carotène est caractérisé par un pigment photosynthétique qui absorbe les longueurs d'onde entre 400 et 500 nm.

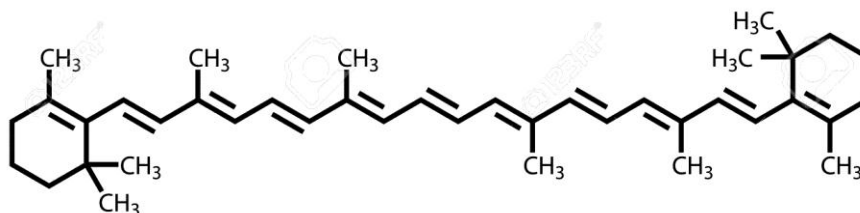


**Figure 1.2 :** Le spectre d'absorption du bêta-carotène.

#### 1.6.1. propriétés chimiques et physiques :

Le  $\beta$ -carotène est un métabolite secondaire synthétisé par les plantes. Il appartient à un groupe de composés non oxydés de caroténoïdes. Étant un composé polyène dérivé de la structure acyclique,  $C_{40}H_{56}$  (Figure 1.3) il possède une longue chaîne de doubles liaisons conjuguées. Son exposition à une température élevée favorise l'isomérisation des doubles liaisons, ce qui entraîne un éclaircissement de la couleur résultante des caroténoïdes, dont la structure est identique à la molécule de rétinol présente dans l'activité de la vitamine A. Parmi ce groupe, le  $\beta$ -carotène révèle la plus grande bio activité que la vitamine A-précurseur. La conversion du  $\beta$ -carotène en rétinol se produit par diffusion passive dans la muqueuse de l'intestin grêle. Sa conversion en vitamine A est incomplète car il ne présente que 1/6 de l'activité du rétinol, ce qui signifie que 1  $\mu$ g de rétinol équivaut à 6  $\mu$ g de  $\beta$ -carotène.

Comme les caroténoïdes présentent des propriétés lipophiles et ont tendance à s'accumuler dans les membranes cellulaires et les lipoprotéines, le  $\beta$ -carotène libéré par les aliments est dissous dans la phase lipidique. Le  $\beta$ -carotène est partiellement converti en vitamine A. La quantité restante de  $\beta$ -carotène et d'esters rétiniens non convertis est incorporée dans les chylomicrons, sécrétée dans la lymphe, puis transportée vers le foie. En raison de leur capacité à se dissoudre dans la graisse, les caroténoïdes affectent de nombreux processus biologiques, notamment la photosynthèse, le processus de la vision ou balayage des radicaux libres et de l'oxygène singulet. L'atténuation des propriétés antioxydants du  $\beta$ -carotène dépend de différentes couches de graisse corporelle [12].



**Figure 1.3 :** La structure chimique du bêta carotène.

**Tableau 1.1 :** Les propriétés physiques et chimiques du bêta-carotène.

| Les propriétés physiques                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Les propriétés chimiques                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>T° fusion</u> : 183 °C</p> <p><u>Solubilité</u> : 0,6 mg·l<sup>-1</sup> (eau)</p> <p>2 mg·l<sup>-1</sup> (éthanol)</p> <p>Soluble<br/>dans le chloroforme, les solvants gras,<br/>pratiquement insoluble dans les acides, les<br/>alcalins</p> <p><u>Masse volumique</u> : 1,00 g·cm<sup>-3</sup> (20 °C)</p> | <p><u>Formule brute</u> : C<sub>40</sub>H<sub>56</sub></p> <p><u>Masse molaire</u> : 536.8726±0.0359g/mol</p> <p>C 89.49%, H 10.51%</p> |

#### 1.6.2. les activités biologiques :

Les activités biologiques de bêta-carotène sont données dans le tableau 1.2 :

**Tableau 1.2. :** Synthèse des activités biologiques de bêta-carotène.

| Type d'essais | Activité biologique                                                                                                                       | Concentration étudiée (administré)        | Efficacité thérapeutique                                                                                                                        | Réf  | Autres produits associés                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------|
| In vitro      | L'effet du bêta-carotène sur l'induction de la protéine de stress $HO^{-1}$ dans les fibroblastes cutanés humains exposés aux rayons UVA. | 0.5 $\mu$ M Ou 5.0 $\mu$ M                | forte augmentation de l'expression de $HO^{-1}$ par le BC et les niveaux de protéines. Cela indique un potentiel pro-oxydant de BC dans la peau | [13] | - Vitamine E<br>-Vitamine C                               |
|               | Activité anti oxydante                                                                                                                    | 5 $\mu$ mol/ml                            | Activité anti oxydante du BC                                                                                                                    | [14] | -Hydro peroxydes de linoléate de méthyle<br>-caroténoïdes |
|               | Antimutagènes                                                                                                                             | 1,500 or 150 $\mu$ l 3 000 $\mu$ l.       | Détection de l'effet antimutagène                                                                                                               | [15] | /                                                         |
|               | Régression du cancer expérimental                                                                                                         | 250 $\mu$ g dans 0.1 ml                   | 20% de régression tumorale totale a été observée                                                                                                | [16] | Extraits d'algues                                         |
|               | Activité anticlastogène                                                                                                                   | 2.7 et 27mg/kgp. p 25mg/kgp. p            | Indication de l'activité anticlastogène du BC contre le CP.                                                                                     | [17] | cyclophosphamide                                          |
|               | Activité anti tumoral                                                                                                                     | 150,000 $\mu$ l VA /kg régime 90 mg BC/kg | une diminution de l'incidence de la tumeur, une                                                                                                 | [18] | Vitamine A                                                |

|         |                                                                                    |                                                                               |                                                                                                                                      |      |                                                           |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------|
|         |                                                                                    | régime<br>15,000 µl/kg VA<br>régime<br>6.5 mg BC/kg<br>Régime                 | augmentation de la<br>période de latence et<br>une augmentation du<br>temps de survie<br>(action anti tumorale)                      |      |                                                           |
| In vivo | Activité inflammatoire                                                             | 10 mg/kg                                                                      | action anti-inflammatoire<br>distincte du β-carotène<br>dans les cellules RAW264.7 et les<br>macrophages péritonéaux                 | [19] | Lipopolysaccharide<br>-NF-KB basé sur<br>l'oxydoréduction |
|         | Activité sur le cancer du poumon                                                   | 37.6 µg/dl                                                                    | BC sérique exerce son plus puissant effet protecteur contre le cancer                                                                | [20] | -Vitamine E<br>-Vitamine A<br>- Sélénium                  |
|         | Activité sur le cancer de la prostate, de l'estomac et du poumon                   | 325 mg un jour sur deux d'aspirine<br>50 mg un jour sur deux de beta carotène | Réduction du risque de carcinome de la prostate                                                                                      | [21] | Aspirine                                                  |
|         | Activité protectrice de BC contre la génotoxicité et la transformation néoplasique | $10^{-5}mol$                                                                  | protège le génome de l'ovaire du hamster chinois (CHO) contre les métabolites de l'oxygène générés par les phagocytes et les enzymes | [22] |                                                           |
|         | Activité sur le cancer du poumon et                                                | 25,000 µl de<br>rétinol<br>30 mg de BC                                        | aucun effet bénéfique                                                                                                                | [23] | Rétinol                                                   |

|          |                                                |                                                                                                        |                                                                                                                             |      |                     |
|----------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------|
|          | les maladies cardiovasculaires                 |                                                                                                        |                                                                                                                             |      |                     |
| Clinique | Activité Préventive sur la cancérogénèse orale | 1.5mg/kgppj d'isotrétinoïne pour 3 mois 0.5 mg/j d'isotrétinoïne ou 30 mg de beta carotène pour 9 mois | le traitement à l'isotrétinoïne à faible dose était significativement plus actif que le bêta-carotène contre la leucoplasie | [24] | isotrétinoïne       |
|          | Activité Protective contre le risque du cancer | 6– 15 mg/j<br>Ou 20– 30 mg/j                                                                           | Aucun effet protecteur de la Supplementation en bêta-carotène                                                               | [25] | Autres antioxydants |
|          | Activité photo protectrice cutanée             | 100– 150 mg/j<br>150 mg/j plus de 4 semaines                                                           | présence de propriétés photo protectrices                                                                                   | [26] | /                   |
|          | Activité protectrice de la leucoplasie orale   | 180mg/semaine de bêta-carotène<br>100000 µl/semaine de vitamine A                                      | rémission des leucoplasies orales                                                                                           | [22] | Vitamine A          |
|          | Activité chimio prévention de cancer           | 15 – 30mg/j de BC<br>25000µl rétinol/ j                                                                | Absence des effets secondaires                                                                                              |      | Rétinol             |
|          | Activité sur les maladies                      | 50mg de BC Jours alternatifs (1)                                                                       | 44% de réduction de tous les événements                                                                                     |      | /                   |

|  |                       |                                                              |                                                                                                                                                                              |  |                         |
|--|-----------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------|
|  | cardiovascul<br>aires |                                                              | coronaires majeurs et<br>de 49% de tous les<br>événements<br>vasculaires                                                                                                     |  |                         |
|  |                       | 20 mg<br>BC /jour                                            | Aucun effet bénéfique<br>sur l'incidence des<br>maladies<br>cardiovasculaires                                                                                                |  | /                       |
|  |                       | 50 mg de BC jours<br>alternatifs                             | Aucun avantage ou<br>préjudice en ce qui<br>concerne les maladies<br>cardiovasculaires                                                                                       |  | /                       |
|  |                       | 30 mg BC<br>et 25,000 µl<br>palmitate de rétinol<br>par jour | Augmentation de 26%<br>de la mortalité par<br>maladie<br>cardiovasculaire dans<br>le<br>groupe complété.<br>L'étude a été terminée<br>tôt pour protéger les<br>participants. |  | palmitate de<br>rétinol |
|  |                       | 50 mg de BC par<br>jour (2)                                  | L'augmentation de 10<br>fois des<br>concentrations<br>plasmatiques de B<br>carotène n'a aucun<br>effet sur l'incidence<br>des maladies<br>cardiovasculaires                  |  | /                       |

## **CHAPITRE 02**

### **LES FORMES PHARMACEUTIQUES SOLIDES**

La forme galénique est une association de principes actifs et d'excipients dans une forme pour constituer un médicament [27] par les opérations pharmaceutiques, dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité [28].

#### 2.1. Les comprimés :

C'est la forme pharmaceutique la plus répandue, elle consiste en une préparation solide obtenue en agglomérant par compression des particules de poudres. Ils sont administrés de différentes manières : avalé, croqué ou dissout dans l'eau. Plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées [28].

##### 2.1.1. Comprimé non enrobé :

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique qui résultent d'une seule compression et des comprimés à couches multiples qui découlent de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs. Les comprimés non enrobés répondent à la définition générale des comprimés [29].

##### 2.1.2. Comprimés enrobés :

Les comprimés enrobés sont des comprimés couverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : les résines naturelles ou synthétiques, les gommes, la gélatine, les colorants... etc., autorisés par l'Autorité. Les substances utilisées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré [29].

##### 2.1.3. Comprimés dispersibles :

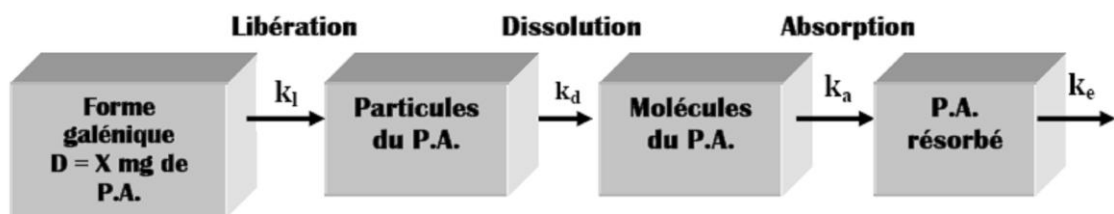
Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène [29].

#### 2.1.4. Comprimés à libération modifiée :

Les comprimés à libération modifiée sont 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 ou le moment de la libération des substances actives [29].

##### A. Concept de la libération prolongée :

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales : les formes à libération immédiate et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée [30]. En contrôlant la vitesse de libération du principe actif ( $K_1$ ) à partir de la forme pharmaceutique, les concentrations plasmatiques obtenues sont directement déterminées par les caractéristiques de libération imposées par la forme galénique (Figure 2.1) [31].



**Figure 2.1 :** Représentation schématique de la cinétique de libération d'un PA incorporé dans une forme pharmaceutique.

Avec :

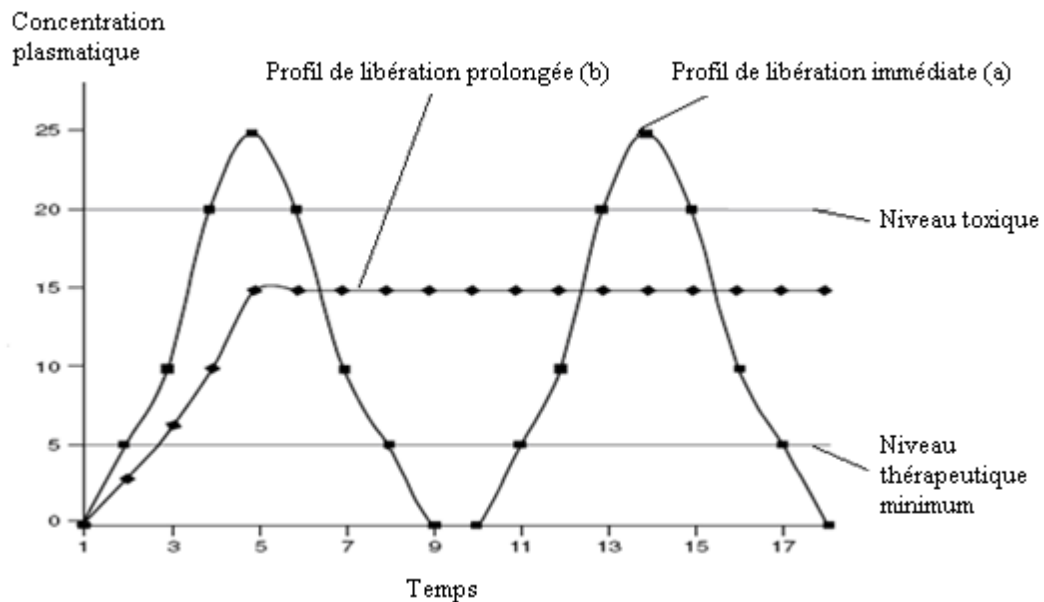
$K_1$  : La constante de libération.

$K_d$  : La constante de dissolution.

$K_a$  : La constante de vitesse d'absorption.

$K_e$  : La constante d'élimination [32].

Dans le cas d'une libération prolongée, la concentration en principe actif augmente progressivement pour atteindre sa concentration maximale au bout de quelques heures (4-12h suivant les médicaments). La concentration reste quasiment constante pendant une durée définie avant de diminuer lentement (Figure 2.2) [33].



**Figure 2.2 :** Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

#### B. Avantages, désavantages et limites des formes à libération prolongée :

Les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate :

- Diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie
- Effet thérapeutique plus uniforme, un apport continu et homogène en principe actif
- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires
- Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique [34].

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que :

- la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication,
- les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses.
- Pour l'administration par voie orale de principe actif PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA [35].

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres [34]. Elle dépend de :

- la fréquence d'administration.
- la demi-vie de la drogue.
- Le taux de rejets de la forme galénique.

C'est pourquoi toutes les molécules ne sont pas destinées à être incorporées dans une forme à libération prolongée [34].

### C. Mécanisme de la libération prolongée :

La libération prolongée d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association de ceux-ci [36].

La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique. Elle ne doit pas être confondue avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. De plus la diffusion d'un PA à travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée. De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique – sera influencée non seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le réseau matriciel – ex. hydrophile, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion

Parmi les technologies permettant d'obtenir une libération prolongée du PA à partir d'une forme pharmaceutique prise par voie orale on trouve : le système réservoir et le système matriciel [34].

- Système réservoir :

Ces formes pharmaceutiques dont le contrôle est basé sur le mécanisme de diffusion, sont caractérisées par une vitesse de libération du principe actif qui va dépendre de sa diffusion à travers une barrière polymère insoluble. Les formes réservoirs sont constituées par un noyau de principe actif (réservoir) enrobé par une membrane polymère. Le choix du matériau polymère formant la membrane aura une influence sur la diffusion du principe actif et donc sur sa vitesse de libération. Le transport du principe actif débute par la dissolution du principe actif à l'interface noyau membrane après hydratation de la membrane. Le principe actif diffuse ensuite à travers la membrane selon un gradient de potentiel chimique pour finalement être libéré à l'interface membrane-milieu externe [37].

- Système matriciel :

Un système matriciel peut être défini comme un système qui contrôle la libération de(s) substances active(s) dispersée(s) ou dissoute(s) dans un support résistant à sa désintégration immédiate.

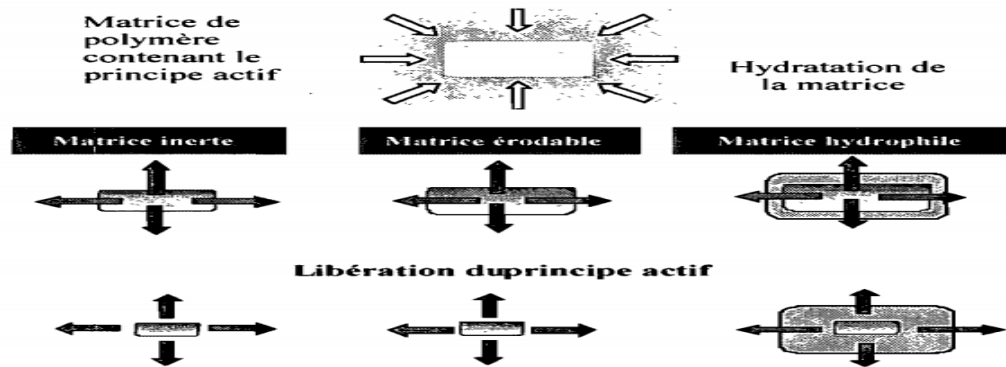
Ainsi, alors que dans une forme réservoir c'est la membrane polymérique située à la surface du système qui contrôle la libération, dans un système matriciel, c'est le polymère formant la matrice qui constitue le système de contrôle. Quoiqu'il en soit, dans les deux cas, l'hydratation du polymère est l'étape qui permet la libération du principe actif hors du système.

Comparés aux systèmes réservoirs, les systèmes matriciels présentent plusieurs avantages qui font d'eux les formes les plus utilisées pour le contrôle de la libération des principes actifs:

- Ces systèmes offrent une plus grande sécurité d'utilisation car le principe actif est dispersé dans une matrice continue et unique, limitant ainsi le risque d'une libération rapide de la substance active.
- Ces systèmes sont beaucoup plus simples à produire, la compression directe constituant le mode de préparation privilégié.

Les classifications des différents types de matrices tiennent généralement compte de plusieurs critères, parmi lesquels on peut citer la structure de la matrice, la cinétique de libération, les mécanismes contrôlant la libération, la nature chimique et les propriétés des matériaux formant la matrice.

L'érosion, la diffusion et le gonflement des matrices sont les mécanismes principaux grâce auxquels ces formes peuvent contrôler la libération des substances actives (Figure 2.3). La prédominance de l'un de ces mécanismes dépendra invariablement des propriétés du polymère employé dans le système [37].



**Figure 2.3 :** Schémas de la libération de principes actifs en fonction du type de matrice.

#### 2.1.5. Avantages et inconvénients des comprimés :

##### A. Avantage :

- Formes unitaires : grande précision du dosage
- Fabrication simple : diminution des coûts
- Bonne conservation
- Bonne acceptabilité : masqué le goût désagréable du PA
- Possibilité d'étalement de la libération du PA dans le temps.
- Solidité suffisante pour résister aux manipulations [38].

##### B. Inconvénients :

- Risque pour la muqueuse digestive dans le cas d'un délitement non rapide
- Absence de principe actif liquide [39].

#### 2.2. Développement des formes pharmaceutiques :

##### 2.2.1. Définition du médicament :

Toute substance ou composition qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée et administrée chez l'Homme ou chez l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de réparer, corriger ou changer leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [28]. Le médicament est composé d'un ou plusieurs principes actifs et des excipients pratiquement inertes.

- Principe actif :

Substance dotée de propriétés pharmacologiques et à la base support de l'activité thérapeutique [27].

- Excipients :

L'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) définit un excipient comme toute substance, autre que la substance active, qui rentre dans le procédé industriel ou qui est contenue dans la forme pharmaceutique finale. Un excipient peut avoir de multiples effets, il peut être un liant, un désintégrant, un diluant, un lubrifiant, un émulsifiant, un agent solubilisant, un conservateur antimicrobien. En plus de l'activité recherchée, l'excipient idéal doit être stable chimiquement, non réactif vis à vis de la substance active et des autres excipients, inerte vis à vis du corps [40].

### 2.2.2. Procédé de fabrication

#### A. Pesée :

La pesée consiste à mesurer et compter les quantités de matières premières nécessaires pour chaque lot à fabriquer dans un local proche du magasin central : la salle de pesée. C'est un lieu à hauts risques car les produits s'y succèdent en grand nombre et y sont manipulés à l'air libre. Cette opération est effectuée par une personne qualifiée. Les balances utilisées doivent être séparées et placées sous flux d'air laminaire pour éviter toute dispersion dans l'atmosphère. Pour les matières premières à risques (comme les produits stériles et les produits allergisants), les récipients ne sont ouverts que dans l'atelier de fabrication. Dans ce cas, le prélèvement des échantillons pour le contrôle et la pesée se fait juste avant la fabrication, selon des règles préétablies [41].

#### B. Mélange :

Le mélange de poudres est une opération primordiale dans la fabrication des médicaments car sa qualité détermine la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principe actif.

L'opération de mélange a comme but l'obtention d'une distribution homogène des divers composants. Cet objectif comprend deux aspects nécessaires :

- Un aspect technologique car il faut aboutir à un mélange homogène quelles que soient les spécificités des composants.
- Un aspect thérapeutique car on doit s'assurer que chaque unité de prise obtenue contient absolument la quantité définie de principe actif [42].

### C. Granulation :

Elle a pour objectif de modifier la poudre à comprimer (mélange de PA et d'excipients), durement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des comprimés. Cette transformation de structure de la poudre à comprimer présente les caractéristiques suivantes :

- Une densité plus grande.
- Un excellent écoulement.
- Une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution).
- Une compression facile (obtention de comprimés de poids uniformes et de résistance mécanique exacte).

La granulation peut s'effectuer selon deux procédés :

- Granulation par voie sèche : Utilisée surtout pour des poudres de faible densité et des principes actifs thermolabiles et hydrolysables. Ce procédé de granulation peut être réalisé par deux méthodes qui sont :
  - Briquetage : consiste à convertir la poudre à comprimer en comprimés grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage
  - Compactage : consiste à convertir la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est ensuite broyée puis tamisée.
- Granulation par voie humide : Utilisée pour les principes actifs qui supportent la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation est le plus employé. Il comporte quatre phases successives :
  - Humidification ou mouillage : consiste à convertir la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).

- Granulation : permet, par passage dans un granulateur, de couper la masse pâteuse homogène obtenue auparavant en des granulés humides.
- Séchage : consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.
- Calibrage : permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille homogène ou hétérogène [43].

#### D. Compression :

La compression consiste à obtenir des comprimés soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir des grains obtenus par granulation sèche ou humide.

- Le principe de la compression :

Le principe de la compression est le suivant : dans une matrice dans laquelle coulisser un poinçon inférieur, on crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou de granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à l'obtention d'un comprimé. Le poinçon supérieur s'enlève, le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé. Il existe deux types de machines à comprimer : machines à comprimer alternatives et rotatives [43].

#### 2.2.3. L'étude de stabilité des formes pharmaceutiques solides :

##### A. facteurs affectant la stabilité des formes posologiques solides :

- Humidité :

L'eau augmente les réactions chimiques telles que les réactions d'oxydation, d'hydrolyse et de réduction et favorise aussi la croissance microbienne.

- Potentiel d'hydrogène (pH) :

Le pH de la majorité des médicaments est stable entre 4 et 8, il peut influencer le taux de décomposition de celle-ci. Les médicaments acides et basiques présentent une bonne solubilité et se décomposent plus rapidement lorsqu'ils sont ionisés.

- Oxygène :

L'exposition des médicaments à l'oxygène d'air affecte leur stabilité et provoque les réactions d'oxydation.

- Lumière :

La lumière affecte la stabilité du médicament par son énergie ou son effet thermique qui conduit à l'oxydation.

- Température :

Une haute température accélère les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse ce qui entraînent la dégradation du médicament [44].

#### 2.2.4. Effet de l'enrobage sur la stabilité :

L'enrobage peut jouer le rôle d'une barrière de protection selon sa composition chimique :

- Dans le cas où la solution d'enrobage contient des agents capables de bloquer la diffusion de lumière (ex : l'oxyde de titane « agent opacifiant »), cela est donc utile pour les formulations contenant un principe actif photosensible.
- Dans le cas où la solution d'enrobage a la capacité de former un film étanche, elle permet la protection contre l'humidité de l'air (l'hydrolyse).
- Dans le cas où la solution d'enrobage contient des agents antioxydants, elle permet de préserver le produit enrobé plus longtemps (ex : prévenir les réactions d'oxydation avec l'oxygène de l'air).

#### 2.2.5. l'enrobage pharmaceutique :

##### A. Définition d'enrobage :

Le pelliculage ou enrobage est un procédé industrialisé consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base afin de lui conférer des propriétés particulières.

D'après la Pharmacopée européenne, un comprimé enrobé est un comprimé recouvert « d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatines, charges insolubles inactives, sucres,

substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives ».

Le comprimé nu ou noyau peut contenir un principe actif ou non. Il est important de préciser que le terme de pelliculage est utilisé pour un film de polymère très mince [45].

#### B. Intérêt d'enrobage

Le pelliculage d'un comprimé a plusieurs fonctions:

- Rôle de protection : protection du principe actif contre les agents extérieurs, les sucs, ou un autre principe actif incompatible et protection des muqueuses buccales, stomacales contre l'action irritante du principe actif.
- Rôle dans la pharmacocinétique : modification de la cinétique de libération (enrobages gastro solubles, gastro résistants). Si une couche d'enrobage contient un principe actif, ce dernier a alors le rôle d'une dose immédiate.
- Rôle dans l'observance du patient : administration plus facile, plus agréable (masquage d'une saveur, d'une odeur) et amélioration de la présentation (choix stratégique d'une couleur).
- Rôle dans la fabrication du produit fini : amélioration dans la production (meilleur glissement pour une répartition uniforme dans les machines de conditionnement) et amélioration des propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique [46, 47].

#### C. Les facteurs qui influent les propriétés finales des comprimés :

- La composition chimique.
- Le procédé d'enrobage.
- Le temps de séchage.
- La surveillance de l'environnement et du stockage [48].

#### D. Conception et Contrôle du procédé d'enrobage :

L'enrobage des comprimés est effectué dans un espace contrôlé, à l'intérieur d'un tambour rotatif perforé. Des déflecteurs angulaires montés sur le tambour et un flux d'air permettent de mélanger les comprimés. De ce fait, ces derniers sont soulevés et se déplacent des parois du tambour vers le centre, exposant ainsi toutes les surfaces des comprimés à une pulvérisation en grande quantité.

La solution d'enrobage est ensuite séchée sur les comprimés par de l'air chauffé administré à travers la couche de comprimés depuis un ventilateur. Le débit d'air est régulé

selon la température et le volume pour obtenir des taux de séchage et d'extraction contrôlés.

Le matériel dédié à l'enrobage des comprimés peut comporter des pistolets pulvérisateurs, panneaux d'enrobage, panneaux de polissage, réservoirs à solution, mélangeurs et mixeurs, homogénéisateurs, broyeurs, pompes péristaltiques, ventilateurs, enveloppes à vapeur, tubulures de chauffage et d'évacuation, échelles et filtres. Les procédés d'enrobage des comprimés peuvent inclure un enrobage en sucre (tous les mélanges d'eau purifiée, dérivés de cellulose, polyvinyle, gommes et sucre) ou une pellicule protectrice (eau purifiée, dérivés de cellulose). Le procédé d'enrobage est généralement une tâche effectuée par lot et elle se compose des phases suivantes :

- Identification des lots et choix de la formule (enrobage en sucre ou pellicule protectrice).
- Chargement / Préparation (toutes les matières premières doivent être dosées avec précision)
- Pulvérisation.
- Séchage.
- Refroidissement.
- Déchargement [48].

Les paramètres à contrôler durant le procédé d'enrobage sont :

- Pression d'atomisation.
- Vitesse minimale et maximale de chute.
- Température d'air entrant.
- Température d'air sortant.
- Débit de pulvérisation [49].

## CHAPITRE 03

### METHODES ET MATERIELS

#### 3.1. Présentation des sites d'accueil :

Nous avons réalisé ce travail dans le laboratoire au niveau de l'université SAAD DAHLEB BLIDA, le centre de recherche et de développement de SAIDAL- Gué de Constantine- Alger et L'industrie pharmaceutique EL KENDI –El Rahmaniya – Zeralda.

#### 3.2. Matières premières :

##### 3.2.1. Le principe actif :

Le bêta-carotène est appartient a la famille des caroténoïdes qui sont des pigments naturels à l'origine des colorations rouges, jaunes et orangées des fruits, des légumes, des fleurs et des algues. Le bêta-carotène est la substance la plus souvent trouvée dans les compléments alimentaires. En latin, le mot carotène signifie carotte. C'est l'origine du nom actuel. En dehors de cela, le bêta-carotène est également utilisé comme agent de coloration dans plusieurs produits alimentaires. Il est rapporté que ces composés de carotène agissent en tant que produits primaires dans notre corps pour produire de la vitamine A. Ainsi, ces substances sont également appelées provitamine A et agissent ainsi comme précurseurs. En outre le bêta-carotène possède des propriétés antioxydants et utilisé en association avec les anticancéreux.

Le bêta-carotène présente de nombreux inconvénients, notamment une faible biodisponibilité et une tendance à la dégradation lors de l'exposition à la lumière, à la chaleur et à l'oxygène [50].

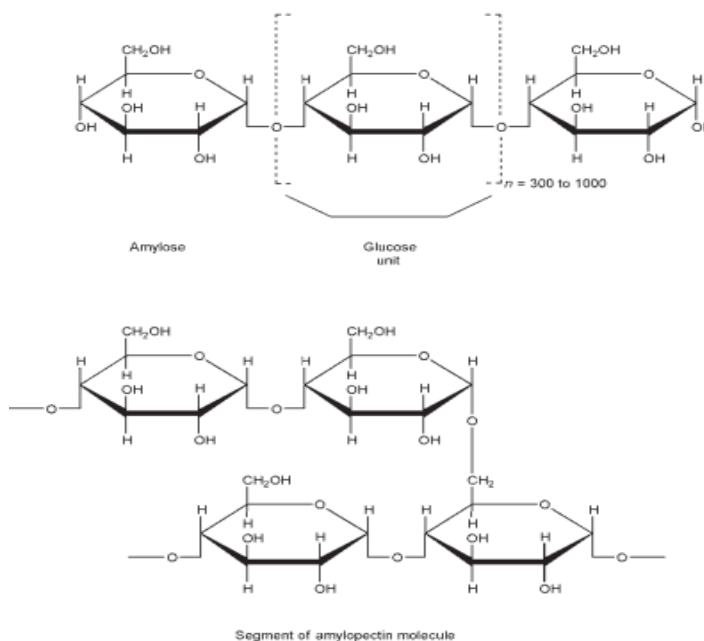
##### 3.2.2. Les excipients :

###### A. Amidon de maïs :

L'amidon se présente sous forme d'une poudre fine, blanche à blanc cassé, inodore et sans goût. Il se compose de très petits granules ou grains sphériques ou ovoïdes dont la taille et la forme sont caractéristiques pour chaque variété botanique. Sa masse moléculaire dépend de l'origine et de la nature de l'amidon. Il peut aller de 50 à 500 millions de Dalton, avec l'amylopectine ayant un poids moléculaire supérieur à l'amylose.

L'amidon est un excipient polyvalent utilisé principalement dans les formulations de dosage oral solides où il est utilisé comme liant, diluant et délitant.

Sa formule structurelle est donnée dans la figure 3.1 [51].



**Figure 3.1 :** Formule structurelle de l'amidon.

#### B. Gomme arabique :

La gomme arabique (GA) est produite par l'exsudation des tiges d'acacia. C'est un polysaccharide fortement ramifié. Elle se présente sous forme de flocons minces blancs ou blanc jaunâtre, de larmes sphéroïdales, de granulés, de poudre ou de poudre séchée par pulvérisation. Elle est sans odeur et a un goût fade.

La GA est utilisé dans le domaine alimentaire comme émulsifiant (stabilisant) et de support pour les arômes. On s'en sert aussi en confiserie. En outre elle est employé en domaine pharmaceutique en tant que agent émulsifiant et stabilisant; agent de suspension; un liant pour comprimés, agent augmentant la viscosité [51].

#### C. Caseinate de sodium :

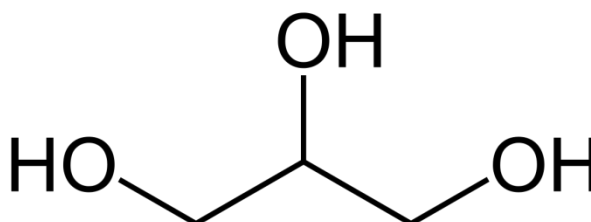
La caseinate de sodium est obtenue par exécution du procédé d'extrusion de la caséine acide à savoir dissoudre la caséine et de la transformation en 135 ° C pendant 15 secondes elle se présente sous forme d'une poudre à écoulement libre, de couleur blanche à jaunâtre elle a un goût du lait typique et sans odeur étrangère.

Elle est utilisée dans le domaine alimentaire pour la préparation de lait, de fromage, des boissons et de produits diététiques, et aussi en industrie pharmaceutique comme agent émulsifiant et agent augmentant la viscosité [52].

#### D. Glycérol :

La glycérine est un liquide hygroscopique clair, incolore, inodore, visqueux. Il a un goût sucré, environ 0,6 fois plus sucré que le saccharose.

La glycérine est utilisée dans une grande variété de formulations pharmaceutiques, notamment des préparations orales, otiques, ophtalmiques, topiques et parentérales. La glycérine est utilisée comme solvant ou cosolvant dans les crèmes et les émulsions. Dans les solutions orales, la glycérine est utilisée comme solvant, un édulcorant, un conservateur antimicrobien et un agent augmentant la viscosité. Il est également employé comme plastifiant et dans les revêtements pelliculaires, comme plastifiant de la gélatine dans la production de gélules en gélatine molle et de suppositoires en gélatine. La glycérine est utilisée comme agent thérapeutique dans diverses applications cliniques et est également utilisée comme additif alimentaire. Sa structure chimique est donnée dans la figure 3.2 [51].



**Figure 3.2** : Formule structurelle de glycérol

#### 3.2.3. Les réactifs utilisés :

Les propriétés physico-chimiques des réactifs utilisés sont données dans le tableau 3.1.

**Tableau 3.1** : les caractéristiques physico-chimique des réactifs utilisés.

| Produits            | Formule                        | Aspect                                       | Pureté |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|--------|
| Acide chlorhydrique | HCl                            | Solution aqueuse<br>claire et incolore       | 37 %   |
| Hexane              | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> | Liquide incolore, très<br>volatil, ayant une | 95 %   |

|                                 |                                  |                                                                                                          |        |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                 |                                  | odeur d'hydrocarbures semblable à celle des carburants                                                   |        |
| Hydroxyde de sodium             | NaOH                             | solide cristalline sous forme de pastilles, de paillettes ou de billes blanches ou d'aspect translucide. | 99 %   |
| Phosphate de sodium monobasique | NaHPO <sub>4</sub>               | cristaux inodore et de couleur blanche.                                                                  | /      |
| Phosphate de sodium dibasique   | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | cristaux inodores et de couleur blanche.                                                                 | 39.2 % |

### 3.3. Préparation des comprimés à matrice hétérogène :

#### 3.3.1. Le mélange des poudres :

Les comprimés ont été formulés en utilisant un procédé de granulation par voie humide selon le tableau 3.2. Pour les cinq formulations, nous avons commencé par le mélange à sec des poudres dans le but de l'obtention d'une distribution homogène des divers composants.

Le principe actif et les excipients pendant 5 *min* dans un mélangeur granulateur.

**Tableau 3.2 :** Formulation des comprimés.

| Produits       | Concentrations | Rôles                   |
|----------------|----------------|-------------------------|
| Beta carotène  | 1%             | Principe actif          |
| Amidon de maïs | 50 – 85%       | Diluant et désagrégeant |
| Gomme arabique | 10 – 30%       | Liant                   |

### 3.3.2. la granulation :

Nous avons procédé au mouillage sous agitation des poudres préalablement mélangées avec l'eau distillée (environ 150 ml d'eau sont ajoutés graduellement) à une vitesse de 80 tour/min pendant 5 min dans un mélangeur granulateur.

### 3.3.3. Le séchage :

Nous avons utilisé le séchage pour transformer les granules humides en granules secs. Pour ce faire, nous avons étalé les granules sur des plateaux et les avons laissé sécher dans un séchoir à une température de 50 °C pendant 60 min.

### 3.3.4. Le calibrage :

L'étape suivante est le calibrage. Afin d'obtenir des granules de même taille, nous avons transféré les granules secs sur le calibre muni d'une grille d'ouverture de maille de 1.6 mm pendant 10 min.

### 3.3.5. L'enrobage des granules :

#### A. Préparation de la solution d'enrobage :

Nous avons commencé par la préparation de la solution d'enrobage suivant la formulation indiquée dans le tableau 3.3. Dans un bécher, nous avons introduit sous agitation une quantité de glycérol et le caseinate de sodium complétée par de l'eau distillé à température ambiante pendant 15 min jusqu'à l'obtention d'une solution homogène [53,54].

**Tableau 3.3 :** Formulation de la solution d'enrobage de caséine.

| Produits            | Concentrations | Rôles           |
|---------------------|----------------|-----------------|
| Caseinate de sodium | 5 – 10%        | Agent filmogène |
| Glycérol            | 1%             | Plastifiant     |
| L'eau distillée     | <i>Qsp</i>     | Solvant         |

### B. L'enrobage :

Les granules secs calibrés ont été transférés au mélangeur granulateur. Ensuite, nous avons procédé au mouillage et à la granulation par l'ajout de la solution d'enrobage graduellement. Dix minutes après, nous avons transféré les granules au séchoir pendant 30 minutes à une température de 50°C afin d'obtenir des granules enrobés secs [53,54].

#### 3.3.6. La compression :

La compression consiste à obtenir des comprimés à partir des grains secs. Nous avons donc effectué cette opération dans une machine à comprimé avec une taille des poinçons de 12 mm en appliquant une force de compression de 9.

#### 3.4. Optimisation du procédé de formulation des comprimés :

Afin d'optimiser les paramètres de formulation des comprimés à matrice hétérogène nous avons utilisé un plan factoriel complet à deux niveaux, deux facteurs et un point au centre.

Les deux facteurs choisis sont : la quantité de la gomme arabique dans les micros granules ( $X_1$ , avec un niveau haut 30% et un niveau bas 10%) et la quantité des caseinate de sodium dans la suspension d'enrobage ( $X_2$ , avec un niveau haut 10% et un niveau bas 5%).

Le nombre d'essai pour notre plan factoriel complet est calculé en utilisant l'équation suivante :

$$N = L^K + C \dots 3.1$$

Avec : N est le nombre d'essai, L est le nombre de niveaux, K est le nombre de facteurs et C est le nombre de points au centre.

La matrice des essais est donnée dans le tableau 3.4 et la composition des différents comprimés à matrice hétérogène sont donnés dans le tableau 3.5

**Tableau 3.4 :** Matrice des essais de plan d'expériences.

| Essais | <b>X<sub>1</sub>: Gomme arabique %</b> |               | <b>X<sub>2</sub> : Caseinate de sodium %</b> |               |
|--------|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------------|---------------|
|        | <b>Niveau</b>                          | <b>Valeur</b> | <b>Niveau</b>                                | <b>Valeur</b> |
| 1      | +1                                     | 30            | +1                                           | 10            |
| 2      | -1                                     | 10            | +1                                           | 10            |
| 3      | +1                                     | 30            | -1                                           | 5             |
| 4      | -1                                     | 10            | -1                                           | 5             |
| 5      | 0                                      | 20            | 0                                            | 7.5           |

Après la réalisation des expériences les résultats obtenus ont été introduit dans le logiciel MODDE.6 (Umétrie, 2001, suède).

La réponse étudié (Y) est la friabilité des comprimés, le modèle mathématique liant la réponse Y aux deux facteurs étudiés (X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>) est le suivant : [].

$$Y = a_1X_1 + a_2X_2 + a_{12}X_1X_2 + a_0 \dots 3.2$$

**Tableau 3.5 :** Composition des différents comprimés a matrice hétérogène.

| <b>formulation</b> | <b>Béta<br/>carotène<br/>%</b> | <b>Gomme<br/>arabique<br/>%</b> | <b>Caseinate<br/>de<br/>sodium<br/>%</b> | <b>Glycérol<br/>%</b> | <b>Amidon<br/>de maïs<br/>%</b> |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| F1                 | 0.5                            | 30                              | 10                                       | 1                     | 58.5                            |
| F2                 | 0.5                            | 10                              | 10                                       | 1                     | 78.5                            |
| F3                 | 0.5                            | 30                              | 5                                        | 1                     | 63.5                            |
| F4                 | 0.5                            | 10                              | 5                                        | 1                     | 83.5                            |
| F5                 | 0.5                            | 20                              | 7.5                                      | 1                     | 71                              |

### 3.5. Préparation d'un comprimé enrobé classique :

La préparation du comprimé nu se fait par un procédé de granulation par voie humide de la même manière que les comprimés à matrice hétérogène.

### 3.5.1. Préparation du comprimé enrobé :

#### A. Préparation de la solution d'enrobage :

La solution d'enrobage de caséine a été préparée conformément à la formulation indiquée dans le tableau 3.6. Tout d'abord, nous avons éliminé la poudre de caséine dans une quantité suffisante d'eau distillée sous agitation. La solution a ensuite été plastifiée avec du glycérol en tant que plastifiants solubles dans l'eau [53,54].

**Tableau 3.6 :** Formulation de la solution d'enrobage de caséine.

| Produits            | Concentrations | Rôles           |
|---------------------|----------------|-----------------|
| Caseinate de sodium | 4%             | Agent filmogène |
| Glycérol            | 1%             | Plastifiant     |
| L'eau distillée     | <i>Qsp</i>     | Solvant         |

#### B. L'enrobage des comprimés :

Nous avons transféré les comprimés à la turbine d'enrobage et procédé un préchauffage à 70°C pendant 15 min. L'étape suivante est le revêtement des comprimés qui se fait en utilisant les paramètres énumérés dans le tableau 3.7. Les comprimés centraux ont été enrobés de caseinate de sodium avec un gain de poids moyen de 3,3% p/p [53,54].

**Tableau 3.7 :** Les paramètres de revêtement utilisés pour le pelliculage de comprimés.

|                                    |                                    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Température d'air entrant :        | 60 – 70°C                          |
| Température de lit des comprimés : | 40 – 48°C                          |
| Débit d'air entrant :              | 100 m <sup>3</sup> h <sup>-1</sup> |
| Pression d'atomisation :           | 1.2 bar                            |
| Vitesse de rotation :              | 10 tr/min                          |
| Vitesse de la pompe :              | 20 tr/min                          |

### 3.6. Caractérisation des comprimés :

#### 3.6.1. La friabilité :

Le test de friabilité se fait dans le but de s'assurer que les grains sont suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et du transport [41].

La mesure de la friabilité se fait dans un tambour. Les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de  $25 \pm 1$  tour/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres. Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, il faut prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'autant plus que possible à une masse de 6,5 g. Dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 650 mg, il faut prélever un échantillon de 10 comprimés entiers [29].

Dans notre cas les comprimés sont de masse unitaire inférieure à 650 mg, nous avons donc prélevé une masse qui se rapproche le plus d'une masse de 6,50 g. Tout d'abord, nous avons soigneusement dépoussiérés les comprimés avant l'essai. Ensuite, nous les avons pesés exactement ( $m_0$ ) puis les avons placés dans le tambour. Après cela, nous avons sorti les comprimés du tambour, éliminés les poussières pour finalement les peser à nouveau ( $m_1$ ). La perte de masse maximale considérée comme acceptable est de 1%. La friabilité est calculée par l'équation suivante:

$$\text{Friabilité}(\%) = \frac{m_0 - m_1}{m_0} \times 100 \dots 3.3$$

### 3.6.2. L'uniformité de masse :

L'objectif de cet essai est de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial en unités de prise est suffisamment précise [41] afin de garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés de même lot.

Ce test consiste à vérifier que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimé  $C_p$  prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des  $C_p$  de l'échantillon prélevé.

Nous avons pesé individuellement 10 comprimés prélevés au hasard et déterminé leurs masses moyennes  $m$  et l'écart type  $e\%$ . En utilisant l'équation suivante :

$$e = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}} \dots 3.4$$

Avec :  $x$  : la masse d'un comprimé,  $\bar{x}$  : la masse moyenne de 10 comprimés et  $n$  : la nombre des comprimés qui égale à 10.

Les critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse des Cp non enrobés sont illustrés dans le tableau 3.8 [29] :

**Tableau 3.8** : Critères d'acceptation des résultats de l'essai de l'uniformité de masse.

| Masse moyenne (mg)           | Ecart limites |
|------------------------------|---------------|
| $m \leq 80$ mg               | $\pm 10 \%$   |
| $80 \text{ mg} < m < 250$ mg | $\pm 7,5\%$   |
| $m \geq 250$ mg              | $\pm 5\%$     |

### 3.6.3. L'uniformité de la teneur :

#### A. La courbe d'étalonnage :

Pour la courbe standard du BC, nous avons tout d'abord préparé une solution mère en prenant 10 mg de bêta-carotène dans 50 ml d'hexane placé dans un bain ultrasons (ELMASONIC) jusqu'à la dissolution complète du BC. Après cela, nous avons préparé neuf dilutions différentes de la solution mère (0,1 mg / ml) ayant des concentrations respectives de 0,005 mg / ml ; 0,0075 mg / ml ; 0,1 mg / ml ; 0,0125 mg / ml ; 0,015 mg / ml ; 0,0175 mg/ml ; 0,02mg / ml ; 0,025 mg / ml et 0,03 mg / ml.

Ces dilutions préparées nous les avons ensuite analysées par spectrophotomètre UV-visible à 450 nm qui correspond à la longueur d'onde d'absorption de beta carotène [55].

#### B. Le dosage :

Cet essai a pour but de vérifier que dans un échantillon prélevé au hasard, les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Nous avons pesé individuellement 50 mg de chaque comprimé, de façon exacte puis nous les avons complétés avec 20 ml d'hexane. Après cela, nous les avons placés dans un bain ultrason (ELMASONIC) pendant 30 min. Enfin nous avons filtrés les échantillons et les avons analysés par un spectrophotomètre UV-Visible à 450 nm [55].

Les erreurs sont calculées en utilisant l'équation suivante :

$$Er = \frac{\text{Ecart type}}{\sqrt{n}} \dots 3.5$$

#### 3.6.4. Le test de gonflement et d'érosion :

Une mesure des taux de gonflement et d'érosion de comprimés à matrice à base de bêta-carotène a été effectuée en utilisant l'appareil de dissolution (panier). Les comprimés pesés ( $W_0$ ) ont été placés dans les paniers puis immergés dans le milieu de test à une vitesse de 200 RPM (rotation par minute), avec le milieu de dissolution de HCl (acide chloridrique) 0,1 N à pH 1,2, un tampon phosphate à pH 6,8 et 7.2 à  $37 \pm 0,5$  °C.

Après 2, 5, 10, 20 et 60 min, nous avons retiré les comprimés du milieu et épongé pour éliminer l'excès d'eau. Après les avoir pesés ( $W_1$ ) sur une balance analytique, nous avons ensuite séché les échantillons humides dans une étuve à 80 °C pendant 24 h. Une fois les 24h écoulées, nous les avons laissés refroidir dans un dessiccateur pour enfin les peser jusqu'à obtention d'un poids constant (poids sec final  $W_2$ ).

L'expérience a été réalisée en double pour chaque point temps. Le pourcentage d'augmentation de poids dû à l'absorption de liquide ou d'eau absorbée a été estimé à chaque instant à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Pourcentage de gonflement}(\%) = \frac{W_1 - W_0}{W_0} \times 100 \dots 3.6$$

Le pourcentage restant de comprimés après érosion a été calculé à partir de l'équation suivante [56] :

$$\text{Pourcentage d'érosion}(\%) = \frac{W_0 - W_2}{W_0} \times 100 \dots 3.7$$

#### 3.6.5. La dissolution :

Les études de libération de médicament ont été effectuées à l'aide d'un appareil qui est composé des éléments suivants : un récipient en verre ou autre matériau transparent inerte de forme cylindrique à fond hémisphérique d'une contenance de 1000ml, un moteur, un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'une palette. Le récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau thermostat qui permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5$  °C et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution.

Tout d'abord, nous avons introduit 900ml du milieu de dissolution dans les vases de dissolu test, puis assemblé l'appareil, équilibré le milieu de dissolution à  $37 \pm 0,5$  °C et retiré le thermomètre.

Nous avons par la suite placé 1 comprimé dans chacun des vases puis mis l'appareil en marche à une vitesse de 100 RPM. Après, nous avons effectués des prélèvements de 5ml de chaque milieu de dissolution à différent temps comme indiqué dans le tableau 3.8, tout en gardant les récipients couverts pendant toute la durée de l'essai et en vérifiant la température du milieu. Ensuite nous avons procédé à l'analyse des échantillons par un spectrophotomètre UV-Visible (HITACHI) à 450 nm [29].

**Tableau 3.9 :** Les différents pH et temps de la dissolution.

| Milieu                       | pH  | Temps |
|------------------------------|-----|-------|
| Solution tampon de phosphate | 1.2 | 2h    |
|                              | 6.8 | 4h    |
|                              | 7.2 | 2h    |

#### A. Modélisation mathématique des données de dissolution et de diffusion :

Le mécanisme et la cinétique de libération du médicament ont été déduits en ajustant les courbes de dissolution à l'ordre zéro, équation de Higuchi [57] et Korsmeyer-Peppas [58]. Afin de décrire le comportement de libération, le meilleur ajustement a été établi en choisissant le coefficient de corrélation le plus proche de 1.

Equation d'ordre 0 :

$$Q = K \cdot t + Q_0 \dots\dots\dots 3.8$$

Q : Pourcentage cumulé du principe actif en fonction du temps

K : Constante de vitesse

$Q_0$  : Quantité du principe actif qui se trouve dans la périphérie et qui va se libéré à un temps de latence

Equation de Higuchi :

$$Q = K \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots 3.9$$

Q : Pourcentage cumulé du principe actif en fonction du temps

K : Constante de vitesse

Equation de Korsmeyer-Peppas :

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k_p t^n \dots\dots\dots 3.9$$

$\frac{Mt}{M_{\infty}}$  : Fraction de médicament libérée

### 3.6.6. Microscopie électronique à balayage (MEB) :

Un microscope électronique à balayage a été utilisé pour observer les modifications de la structure externe des comprimés à matrices hétérogènes et enrobés. Les échantillons ont été attachés à un ruban adhésif double face, puis montés sur le porte-échantillon. Les échantillons ont été revêtus d'or à l'aide d'un dispositif. Les photographies au microscope électronique ont été prises à l'aide d'un microscope électronique à balayage [59].

## CHAPITRE 04

### RESULTATS ET DISSCUSION

#### 4.1. Résultats de test de friabilité :

La réponse étudiée dans le plan d'expériences est la friabilité des comprimés. Afin de réaliser ces calculs nous avons recensé les valeurs des comprimés avant et après le test de friabilité, Les pertes de masse en gramme et en pourcentage ainsi que la conformité sont données dans le tableau 4.1.

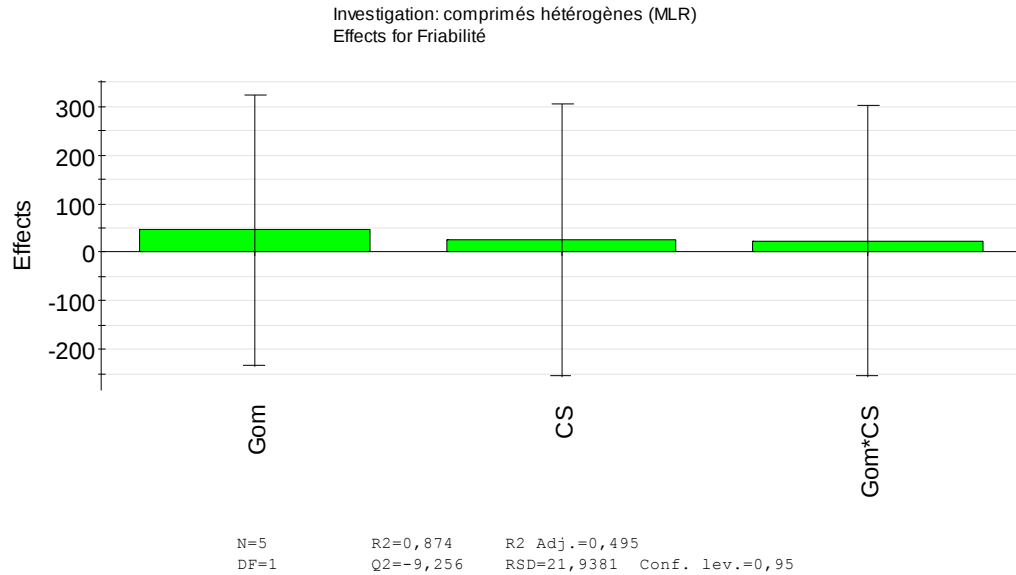
**Tableau 4.1 : Résultats du test de friabilité.**

| Spécialités                                                         | Perte de masse des Cp en gramme | Perte de masse des Cp en pourcentage | Norme pour la perte de masse | Conformité   |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--------------|
| Les résultats du plan d'expériences (comprimé à matrice hétérogène) |                                 |                                      |                              |              |
| F1                                                                  | 2.53                            | 72.08                                | $\geq 1\%$                   | Non conforme |
| F2                                                                  | 0.1                             | 2.63                                 | $\geq 1\%$                   | Non conforme |
| F3                                                                  | 0.84                            | 23.14                                | $\geq 1\%$                   | Non conforme |
| F4                                                                  | 0.01                            | 0.26                                 | $\leq 1\%$                   | Conforme     |
| F5                                                                  | 0                               | 0                                    | $\leq 1\%$                   | Conforme     |
| Les résultats pour les comprimés classiques                         |                                 |                                      |                              |              |
| CN                                                                  | 0.02                            | 0.30                                 | $\leq 1\%$                   | Conforme     |
| CE                                                                  | 0                               | 0                                    | $\leq 1\%$                   | Conforme     |

Les coefficients de corrélation et de prédiction sont donnés dans la figure 4.1. Les corrélations entre les essais réalisés sont très bonnes ( $R^2 = 0.847$ ), par contre la prédiction des résultats reste impossible. La difficulté de prédire les résultats est due à la nature du plan d'expériences utilisé (la réalisation de 5 expériences seulement ne nous permet pas de décortiquer le fonctionnement de procédé).

##### 4.1.1. Effet des facteurs sur la friabilité :

L'effet des facteurs et leur interaction sur la friabilité sont donnés dans la figure 4.1. Les deux facteurs ainsi que leurs interactions influencent positivement la friabilité.

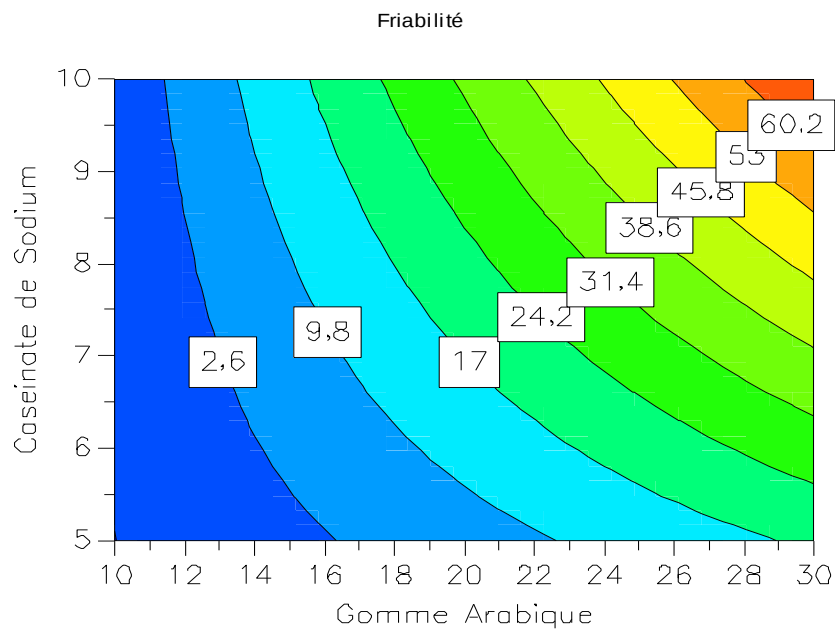


**Figure 4.1 :** Histogramme représentant l'effet des facteurs sur la réponse.

#### 4.1.2. Modélisation mathématique et prédiction des résultats :

Le modèle mathématique proposé par le logiciel MODDE 6.0 liant la réponse (la friabilité) aux deux facteurs (concentration de la gomme arabique et la concentration de la caseinate de sodium) est le suivant :

$$\text{Friabilité} = 19,622 + 23,0825 * X_1 + 12,8275 * X_2 + 11,6425 * X_1 * X_2$$



**Figure 4.2 :** Les iso-réponses de la friabilité.

Le contour représenté dans la figure 4.2 nous permet de prédire que la friabilité augmente lorsque la concentration de la gomme arabique et la concentration des caseinate de sodium augmente.

Dans l'industrie pharmaceutique, on cherche toujours à minimiser la friabilité d'un Cp. La perte de masse des 10 Cp nus (0,30%), des comprimés enrobés (0%), des Cp de la formulation 4 (0.26%) et ceux de la formulation 5 (0%) étant toutes inférieures à 1%, on conclut en se référant à la PE, que les Cp satisfont à l'essai de friabilité. Quant au Cp de la formulation 1 (72.08), les Cp de la formulation 2 (2.63) et ceux de la formulation 3 (23.14) ils ont une friabilité qui dépassent 1%.

Ces valeurs importantes de friabilité des Cp à matrice hétérogène sont dues à la nature des micros granules très durs. Cette dureté est due à la quantité très importante de gomme arabique (agent liant). Effectivement la compression de micros granules durs demande des équipements performants (des comprimeuses à grande force de compression), cette non-conformité est donc due à la nature de la comprimeuse utilisée (des capacités très limitées).

#### 4.2. Uniformité de masse :

Les masses des comprimés pesés sont données dans le tableau 4.2.

**Tableau 4.2 :** Masses individuelles des 10 Cp pesés pour l'essai d'uniformité de masse.

|            | CN   | CE   | F1   | F2   | F3   | F4   | F5   |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Cp1</b> | 0.39 | 0.42 | 0.37 | 0.38 | 0.37 | 0.37 | 0.40 |
| <b>Cp2</b> | 0.42 | 0.41 | 0.33 | 0.37 | 0.35 | 0.38 | 0.40 |
| <b>Cp3</b> | 0.42 | 0.43 | 0.30 | 0.40 | 0.34 | 0.36 | 0.39 |
| <b>Cp4</b> | 0.42 | 0.43 | 0.35 | 0.39 | 0.35 | 0.37 | 0.40 |
| <b>Cp5</b> | 0.42 | 0.42 | 0.34 | 0.39 | 0.31 | 0.39 | 0.37 |
| <b>Cp6</b> | 0.42 | 0.42 | 0.33 | 0.37 | 0.33 | 0.39 | 0.39 |

|                   |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Cp7</b>        | 0.43 | 0.43 | 0.34 | 0.34 | 0.35 | 0.35 | 0.37 |
| <b>Cp8</b>        | 0.42 | 0.43 | 0.35 | 0.40 | 0.33 | 0.36 | 0.35 |
| <b>Cp9</b>        | 0.42 | 0.43 | 0.35 | 0.38 | 0.36 | 0.35 | 0.34 |
| <b>Cp10</b>       | 0.43 | 0.43 | 0.34 | 0.38 | 0.38 | 0.37 | 0.39 |
| <b>Moyenne</b>    | 0.42 | 0.43 | 0.34 | 0.38 | 0.35 | 0.37 | 0.38 |
| <b>Minimum</b>    | 0.39 | 0.41 | 0.30 | 0.34 | 0.31 | 0.35 | 0.34 |
| <b>Maximum</b>    | 0.43 | 0.43 | 0.37 | 0.40 | 0.38 | 0.39 | 0.40 |
| <b>Ecart type</b> | 0.01 | 0.8  | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 1.4  | 3    |

Etant donné que la masse moyenne des Comprimés nus (0.42g) , des Comprimés enrobés (0.43 g) des comprimés de la formulation 4 (0.37g) et celle des Cp de la formulation 5 (0.38 g) sont toutes supérieures ou égales à 0.25 g, on peut conclure en se référant aux normes des PE, que tous les Cp contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse si aucun des 10 Cp contrôlés dans chaque lot de spécialité ne s'écarte de +/- 5% de la masse moyenne ou si 2 au plus des 10 Cp contrôlés s'écartent de +/-5% de la masse moyenne. Pour le savoir, nous avons comparé nos résultats (masse individuelle de chaque Cp pesé) aux normes contenues dans le tableau 4.3.

**Tableau 4.3 :** Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les comprimés.

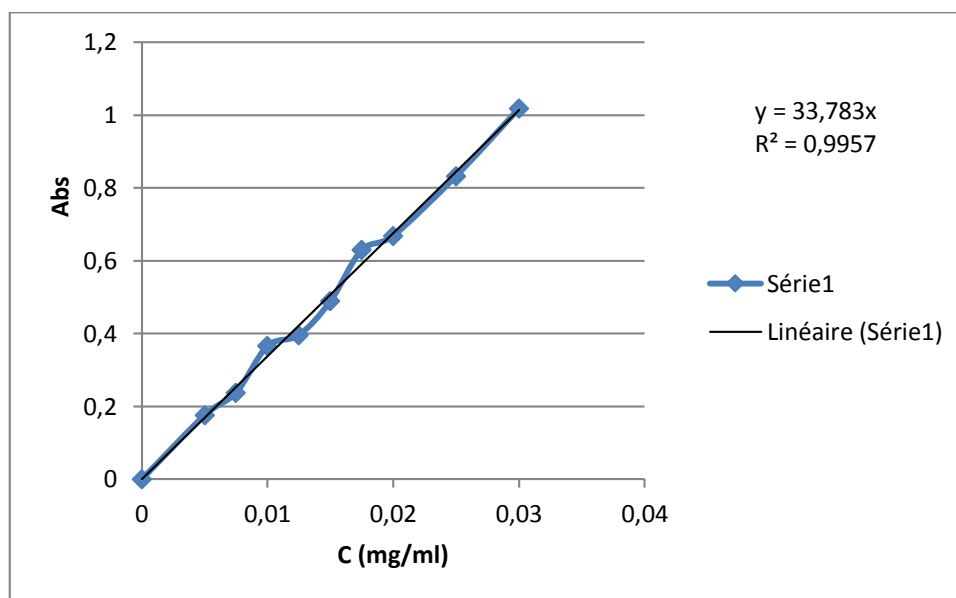
| <b>Spécialités</b> | <b>Masse moyenne d'un Cp</b> | <b>Ecartes limites calculés par rapport à +/-5% de la masse moyenne d'un comprimé</b> |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| CN                 | 0.42                         | 0.40 à 0.44                                                                           |
| CE                 | 0.43                         | 0.41 à 0.45                                                                           |
| F1                 | 0.34                         | 0.32 à 0.36                                                                           |
| F2                 | 0.38                         | 0.36 à 0.40                                                                           |
| F3                 | 0.35                         | 0.33 à 0.37                                                                           |
| F4                 | 0.37                         | 0.35 à 0.39                                                                           |
| F5                 | 0.38                         | 0.36 à 0.40                                                                           |

En comparant nos résultats (tableau 4.3) aux normes (tableau 4.4), nous constatons que la masse individuelle des 10 Cp contrôlés ne s'écarte de +/-5% de la masse moyenne d'un Cp. Quant aux comprimés nus, et ceux des formulations 1, 2 et 3, 1 ou 2 comprimés sont écartés due à la taille des particules différentes pour chaque formulation. Effectivement, une augmentation du diamètre des particules correspond à une diminution de la masse volumique de la poudre. De ce fait, les poinçons de la comprimeuse sont à chaque fois remplis par un même volume mais pas avec la même masse. On conclut alors, en se référant aux normes de la PE que les Cp contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

#### 4.3. Uniformité de la teneur en principe actif (la dose):

##### 4.3.1. La courbe d'étalonnage :

La courbe d'étalonnage est donnée dans la figure 4.3. Son coefficient de corrélation est égal à 0.995 et l'équation ayant une absorbance de  $Y = 33.78x$



**Figure 4.3 :** La courbe d'étalonnage.

Selon le tableau 4.4 la teneur en BC dans les différents comprimés est différente. Par contre, au sein d'une même formulation, nous avons toujours la même concentration donc une uniformité de la concentration.

**Tableau 4.4 :** Les résultats de la teneur en BC pour tous les comprimés.

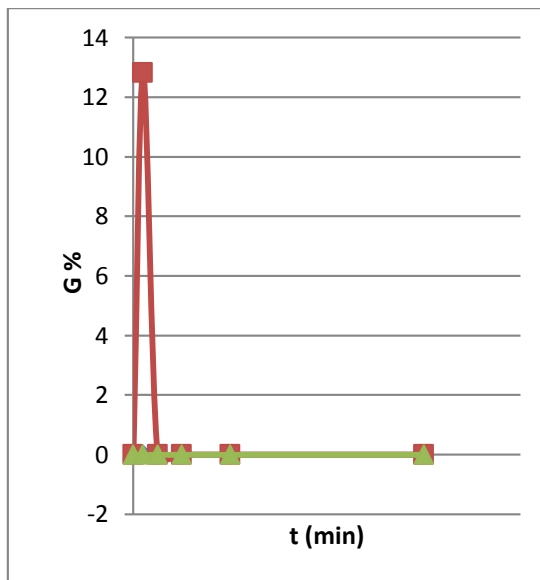
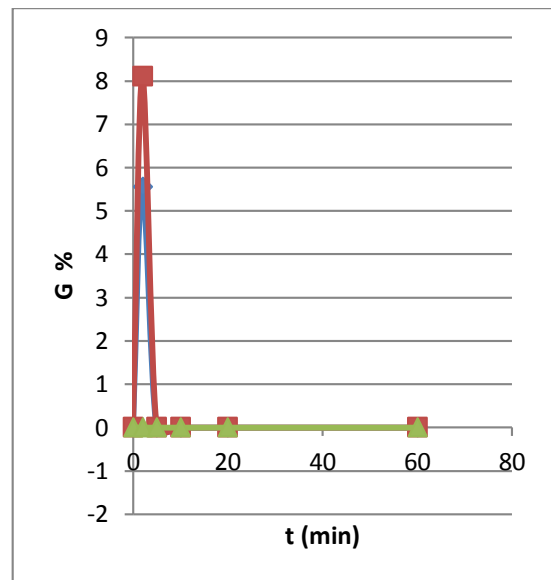
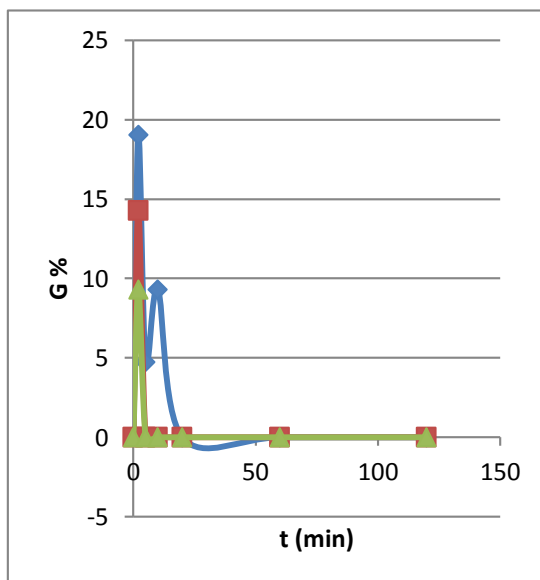
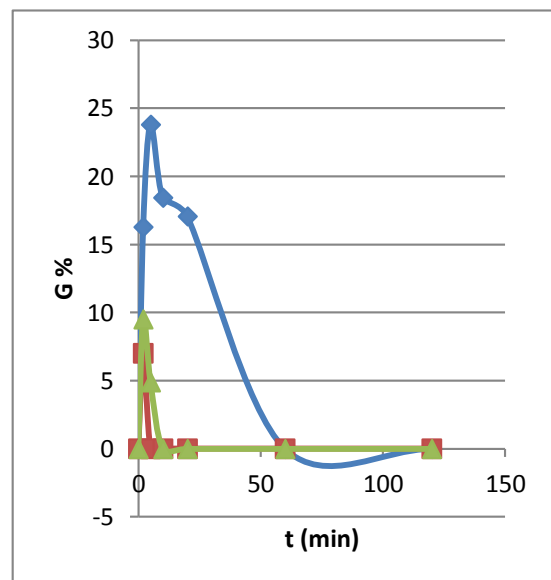
| Formulation | Absorbance | $C_{PA}$ | $m_{PA}$ | Moyen | L'erreur par rapport à $m_{PA}$ |
|-------------|------------|----------|----------|-------|---------------------------------|
| F1 (1)      | 0.132      | 0,004    | 0.027    | 0.031 | 0,0035                          |
| F1 (2)      | 0.16       | 0,005    | 0.034    |       |                                 |
| F2 (1)      | 0.259      | 0,008    | 0.061    | 0.057 | 0.004                           |
| F2 (2)      | 0.234      | 0,007    | 0.053    |       |                                 |
| F3 (1)      | 0.142      | 0,004    | 0.028    | 0.028 | 0                               |
| F3 (2)      | 0.123      | 0,004    | 0.028    |       |                                 |
| F4 (1)      | 0.184      | 0,005    | 0.037    | 0.041 | 0.0035                          |
| F4 (2)      | 0.195      | 0,006    | 0.044    |       |                                 |
| F5 (1)      | 0.236      | 0,007    | 0.053    | 0.053 | 0                               |
| F5 (2)      | 0.230      | 0,007    | 0.053    |       |                                 |
| CE (1)      | 0.095      | 0,003    | 0.026    | 0.026 | 0                               |
| CE (2)      | 0.098      | 0,003    | 0.026    |       |                                 |

#### 4.4. Le test de gonflement et d'érosion :

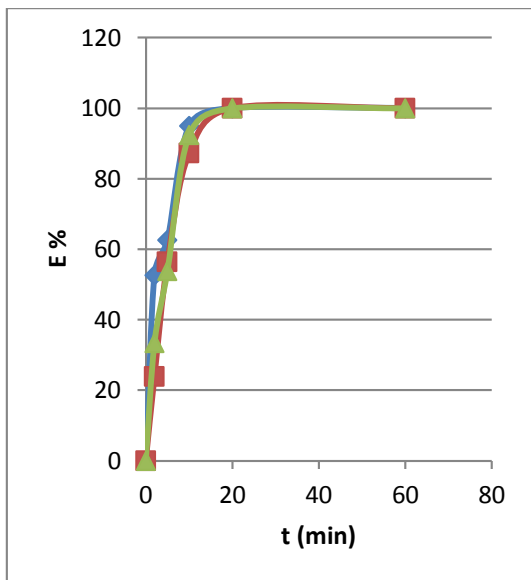
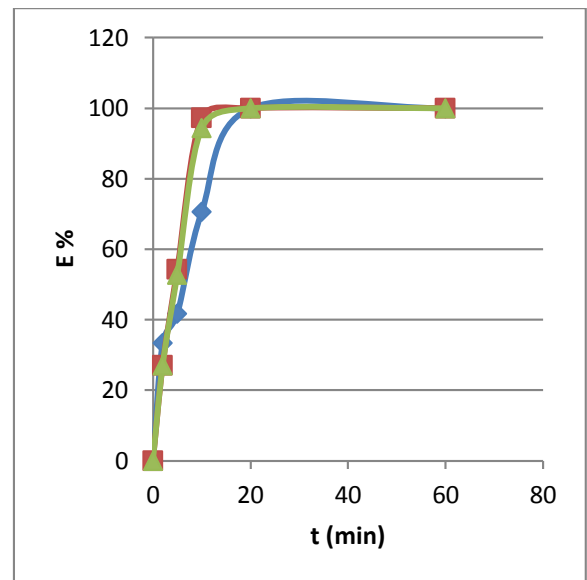
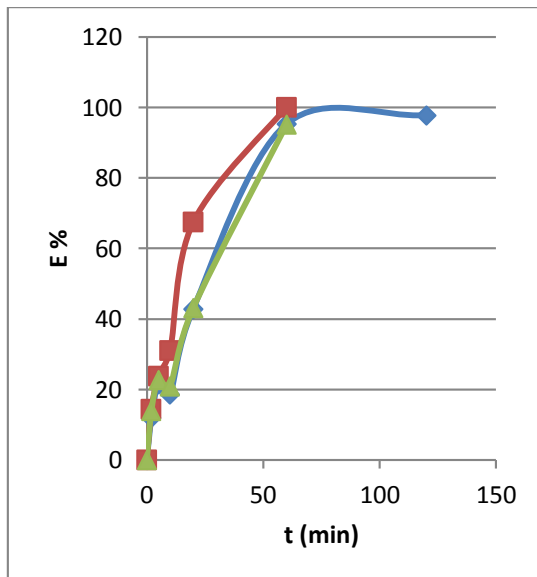
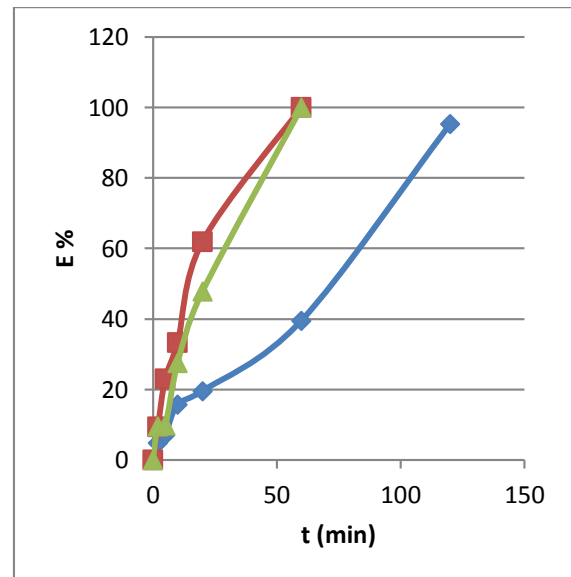
Les études de gonflement et d'érosion ont été effectuées pour les comprimés conformes F4 et F5 et les deux comprimés témoins qui sont les comprimés nus et enrobés (les deux comprimés classiques).

F4 : La formulation 4, F5 : La formulation 5, CN : Comprimé nu, CE : Comprimé enrobé.

◆ G1% (HCl)      ◆ E1% (HCl)  
 ■ G1% (Pb6)      ■ E1% (Pb6)  
 ▲ G1% (Pb7,2)    ▲ E1% (Pb7,2)

**F4****F5****CN****CE**

**Figure 4.4 :** Représentation des gonflements des comprimés.

**F4****F5****CN****CE**

**Figure 4.5 :** Représentation des érosions des comprimés.

Les résultats de ces tests dans HCl 0,1 N et un tampon phosphate (pH 6 et 7.2) sont fournis en pourcentage de variation de poids et en pourcentage de masse restante de comprimé, comme indiqué sur le Figure 4.4 et 4.5. Nous commençons par les comprimés à matrice hétérogène, les formulations 4 et 5. Ces derniers n'avaient pas tendance à se gonfler, elles sont directement désagrégées et cela est dû au problème de la friabilité.

Concernant les comprimés nus et enrobés, le comportement de gonflement indique une vitesse à laquelle cette formulation absorbe l'eau du milieu de dissolution et gonfle. Au bout de 5 min le comprimé nu gonfle jusqu'à 18% et le comprimé enrobé atteint les 25 % pour une durée 20 min. Ces derniers ont généralement montré une plus grande capacité à gonfler en milieu acide (HCl 0.1N) qu'en milieu neutre (phosphate 6 et 7.2). L'observation visuelle a montré que les comprimés semblaient gonfler presque dès le début [56].

Effectivement une matrice friable favorise l'érosion plus que le gonflement, même si les granules ont la capacité de gonfler le comprimé friable va se désagréger rapidement et laisser place à des microgranules dispersés [60].

Le pourcentage restant est également indiqué sur la Figure 4.5. Il reflète l'érosion des comprimés pendant le processus de dissolution. La perte de poids des comprimés diminue progressivement avec le temps d'érosion [56].

#### 4.5. Le test de dissolution :

Les résultats de la cinétique de dissolution des comprimés à matrice hétérogène F4 et F5 et des comprimés nus et enrobés sont représentés dans les figures (4.6, 4.7, 4.8, 4.9 et 4.10).

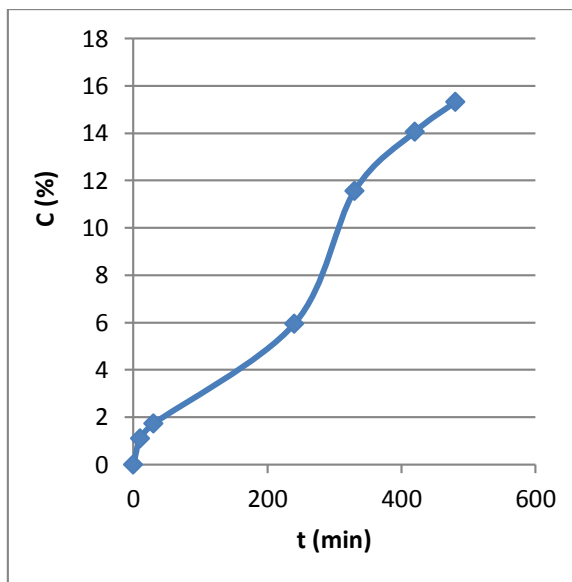
Le taux de dissolution après 480 min est de l'ordre de 15% pour le comprimé nu, 21% pour le comprimé enrobé, 62% pour le comprimé à matrice hétérogène de la formulation 4 et 67% pour la formulation 5.

La différence entre les deux cinétiques de dissolution est que dans la première cinétique (comprimé nu) on observe une augmentation rapide. Par contre, pour le comprimé enrobé nous observons une phase de latence. Lors de cette phase de latence, nous avons une dissolution de l'enrobage qui est dépourvu de PA ensuite la matrice commence à se dégrader [56].

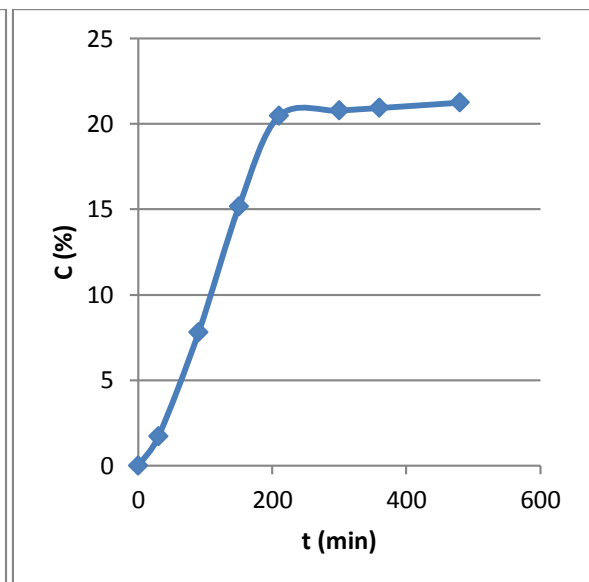
Pour la formulation 4 et la formulation 5, cette augmentation de dissolution du BC à partir de la matrice hétérogène est due aux deux polymères. La protéine qui est la caseinate

de sodium et la gomme arabique qui sont des polymères ont la capacité d'augmenter la solubilité des molécules bioactives insolubles comme le BC. Le mécanisme qui peut être proposé pour l'augmentation de la diffusion de BC (PA insoluble dans l'eau) à partir des micros granules à base de la gomme arabique enrobés par la caseinate de sodium est que ces deux macromolécules ont la capacité de complexer cette partie hydrophobe de la molécule et donc augmenter sa solubilité [61].

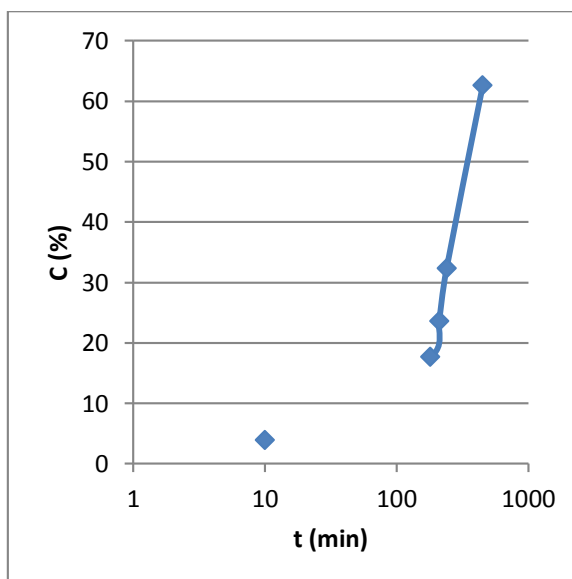
**CN**



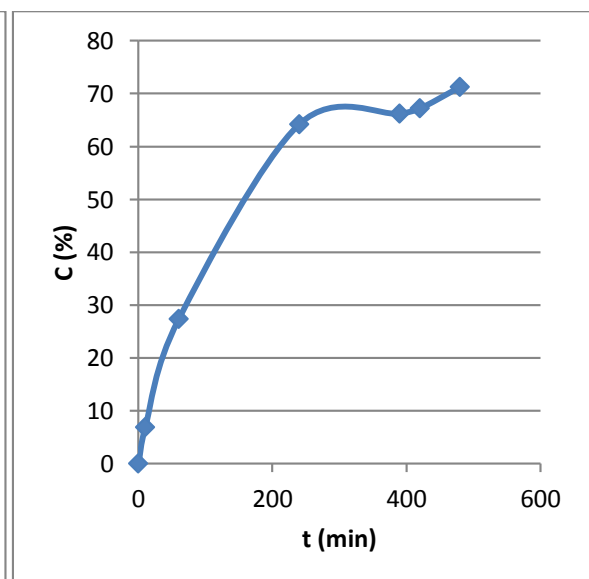
**CE**



**F4**



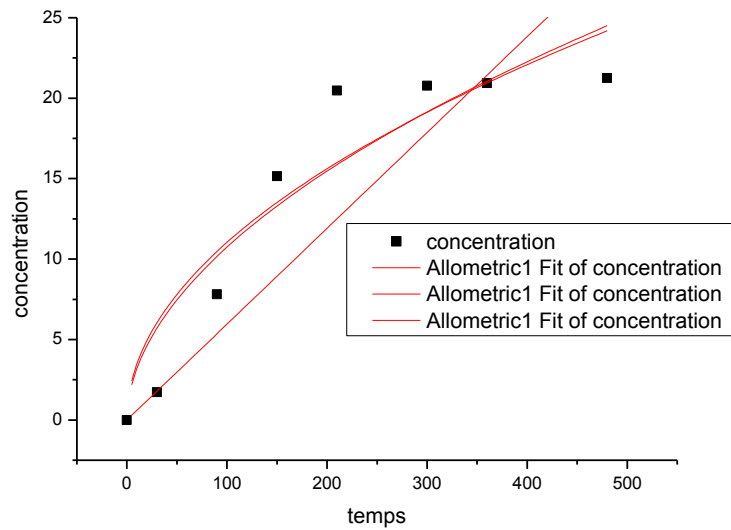
**F5**



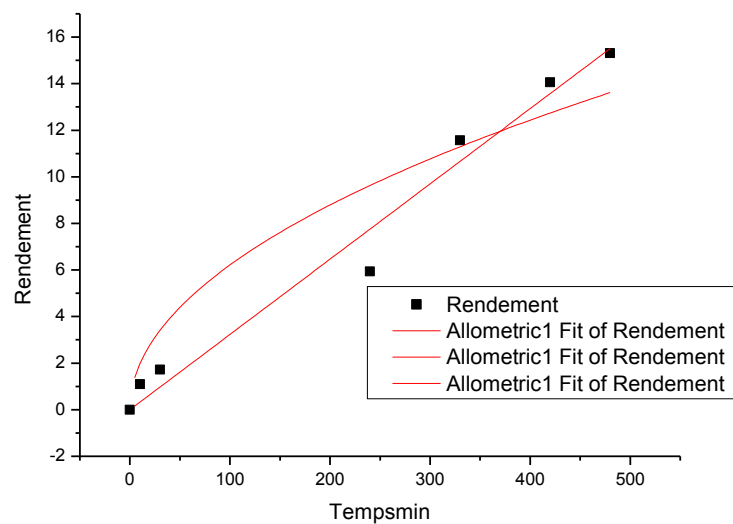
**Figure 4.6 : Les profils de dissolution**

#### 4.5.1. Modélisation de la cinétique de dissolution :

##### - Les comprimés enrobés :



##### - Les comprimés nus :



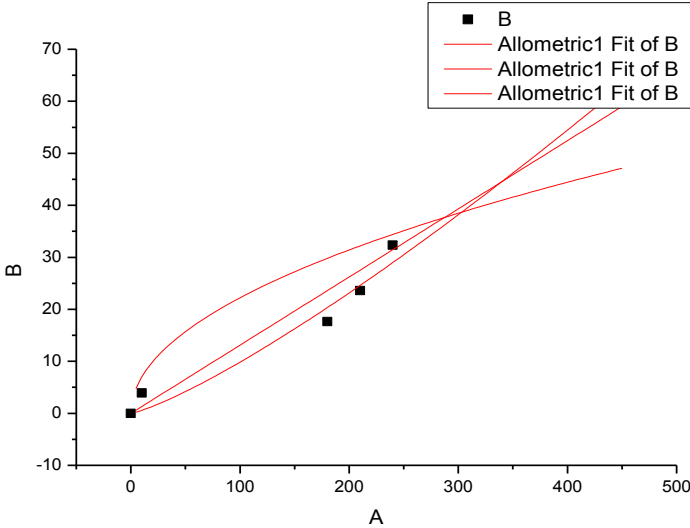
**Figure 4.7 :** Les profils de dissolution de la modélisation des comprimés enrobés et nus.

Les résultats de la modélisation des comprimés enrobés et nus sont regroupés dans le tableau 4.5.

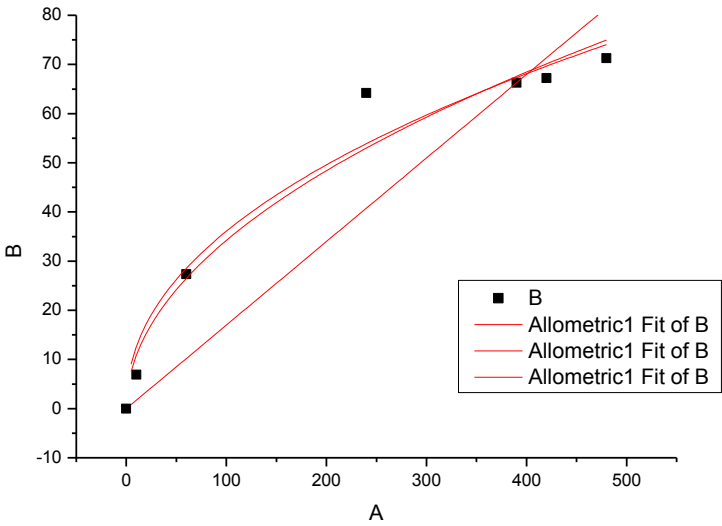
**Tableau4.5 :** Regroupement des valeurs de la modélisation pour les comprimés enrobés et nus.

| Modèle           | Ordre O              | HIGUCHI       | MODELE KORSMER                   |
|------------------|----------------------|---------------|----------------------------------|
| Comprimé enrobée | R2=0,53<br>K= 0,05   | 0,83<br>1,104 | R2= 0,83<br>n= 0,95<br>K= 0,52   |
| Comprimé nu      | R2= 0,97<br>K= 0,032 | 0,88<br>0,621 | R2= 0 ,97<br>N= 1,079<br>K= 0,02 |

- Les comprimés de la formulation 4 :



- Les comprimés de la formulation 5 :



**Figure 4.8 :** Les profils de dissolution en de la modélisation des comprimés des formulations 4 et 5.

Les résultats de la modélisation des comprimés des formulations 4 et 5 sont regroupés dans le tableau 4.6.

**Tableau 4.6 :** Regroupement des valeurs de la modélisation pour les comprimés des formulations 4 et 5.

| Modèle    | Ordre O                            | HIGUCHI      | MODELE KORSMER                               |
|-----------|------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|
| <b>F4</b> | R <sup>2</sup> =0,96<br>K= 0,131   | 0,75<br>2,22 | R <sup>2</sup> = 0,97<br>n= 1,23<br>K= 0,033 |
| <b>F5</b> | R <sup>2</sup> = 0,722<br>K= 0,169 | 0,95<br>3,42 | R <sup>2</sup> = 0,945<br>n= 0,45<br>K= 4,37 |

Une étude comparative, est faite par rapport aux différents modèles, en comparant leur R<sup>2</sup> trouvé dans le tableau 4.5 et 4.6.

Korsmeyer pepas et Higuchi représentent les meilleurs modèles pour les comprimés enrobés, quant aux comprimés nus les modèles les plus adéquats sont Korsmeyer pepas et d'ordre 0.

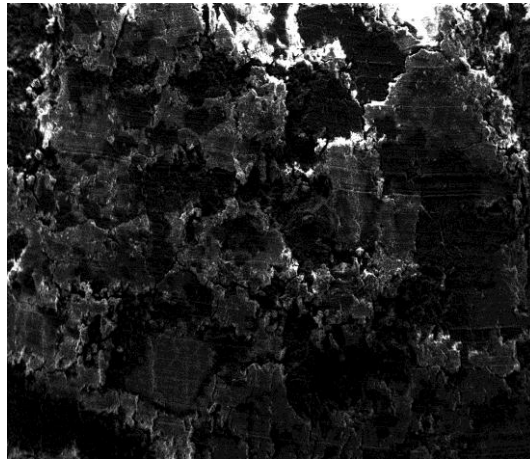
En ce qui concerne les comprimés de la formulation 4, Korsmeyer pepas représente le meilleur modèle. En revanche pour les comprimés de la formulation 5 les modèles Higuchi et Korsmeyer pepas sont les plus appropriés.

Le modèle le plus adapté est donc celui de Korsmeyer pepas.

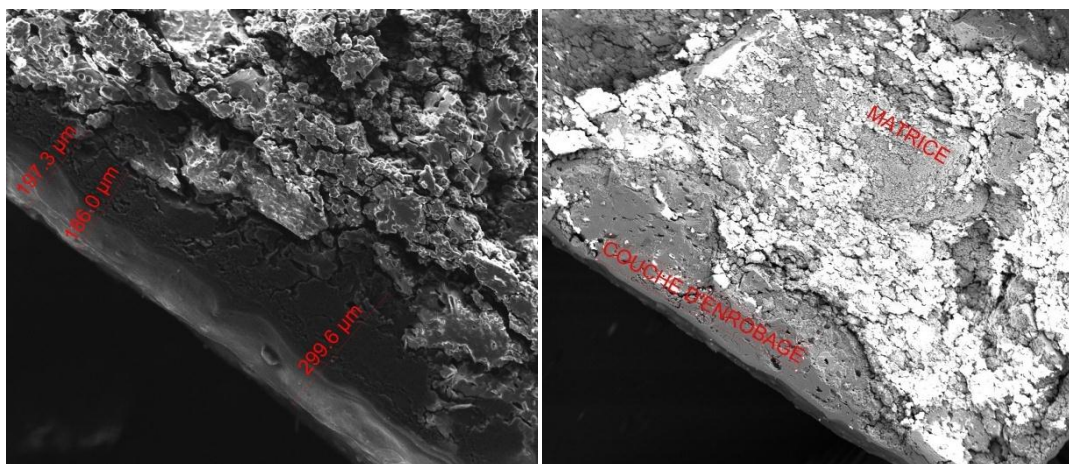
#### 4.6.Caractérisation des comprimés par microscope électronique à balayage :

En premier lieu, les comprimés à matrice hétérogène ont été observés au microscope électronique à balayage (figure 4.11). La surface du comprimé est parfaitement hétérogène, on observe les micros granules bien durs (pas de déformation des micros granules) et leurs enrobages retrouvés dans les espaces inter granules.

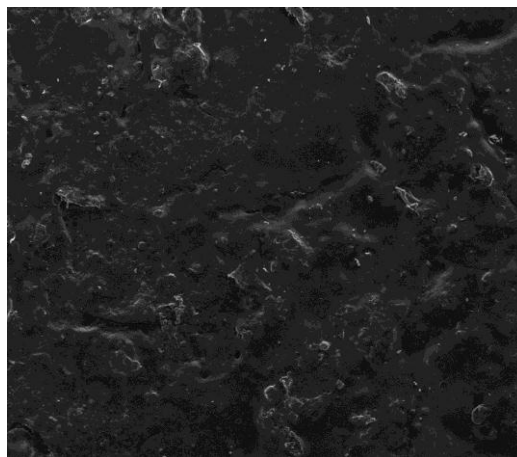
L'analyse par microscopie électronique à balayage du comprimé enrobé nous a permis de prouver que l'enrobage classique en utilisant les caseinate de sodium comme agent d'enrobage et le glycérol comme agent plastifiant nous permet de bien remédier aux défauts de fabrication des Cp. Effectivement on ne retrouve que 2 travaux citons cette matière comme agent d'enrobage prometteur [54]. Dans la figure 4.12 on observe que l'épaisseur du film n'est pas homogène, par contre la surface des Cp enrobés est parfaitement homogène (figure 4.13).



**Figure 4.9:** Microphotographie de la surface de Cp a matrice hétérogène



**Figure 4.10 :** Microphotographie d'une coupe du comprimé enrobé.



**Figure 4.11 :** Microphotographie représentant la surface du comprimé enrobé.

## CONCLUSION

Notre objectif étant l'augmentation de la solubilité du bêta-carotène qui est insoluble dans l'eau, nous avons opté pour l'élaboration des comprimés à matrice hétérogène. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser un procédé de formulation des microgranules à base de la gomme arabique puis les enrober par la caseinate de sodium.

L'optimisation des paramètres de formulation du comprimé à matrice hétérogène en utilisant un plan d'expériences nous a permis de déterminer que l'augmentation de la quantité de la gomme arabique et des caseinates de sodium influent positivement la friabilité des comprimés. Des taux inférieurs ou égaux à 20 % de gomme arabique et à 7.5 % de caseinate de sodium permettent d'obtenir des comprimés conformes.

Les résultats de cette dernière manipulation nous ont permis d'augmenter la solubilité de 15 % en utilisant des comprimés classiques à une valeur de 67 % en se servant d'une matrice hétérogène. Après la dissolution, nous avons étudié la cinétique de diffusion et conclu que le modèle adéquat est celui de Korsmeyer Peppas.

La microstructure des comprimés a été étudiée par un microscope électronique à balayage. Nous en avons déduit que la surface du comprimé à matrice hétérogène est parfaitement hétérogène et leurs enrobages retrouvés dans les espaces inter granules. Quant aux comprimés classiques, l'épaisseur du film n'est pas homogène contrairement à la surface des Cp enrobés qui est parfaitement homogène.

En perspective pour ce modeste travail nous pouvons proposer :

- Etudier la compression des microgranules qui ont présenté une non conformité (résoudre le problème de la friabilité).
- Etudier la biodisponibilité in vivo de bêta-carotène lors de l'administration des formulations innovantes F4 et F5.
- Modifier les paramètres de la formulation afin d'atteindre une solubilité totale de BC.

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Ferhat Maroua. Recherche des substances bio actives de centaurea microcarpa cosss et dur. Thèse présentée en vue de l'obtention de diplôme étude supérieure. En Biochimie. Université de M'sila. 2009. Page 4.
- [2] Zhanqun Hou, Yanxiang Gao, Fang Yuan, Yuwei Liu, Chunlin Li, et Duoxia Xu. Investigation into the Physicochemical Stability and Rheological Properties of  $\beta$ -Carotene Emulsion Stabilized by Soybean Soluble Polysaccharides and Chitosan. Collège des sciences de l'alimentation et de l'ingénierie nutritionnelle. Université agricole de Chine, District de Haidian, Beijing 100083, République populaire de Chine.2010. Page 1.
- [3] Yuan Yuan, Yanxiang Gao, Jian Zhao, Like Mao. Characterization and stability evaluation of b-carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions. Collège des sciences de l'alimentation et de l'ingénierie nutritionnelle, Université agricole de Chine, Beijing 100083, Chine. École des sciences du vin et de l'alimentation, Centre EH Graham pour l'innovation agricole, Université Charles Sturt, Wagga Wagga, Nouvelle-Galles du Sud 2678, Australie.2007. Page 1.
- [4] Unité d'enseignement2.11 semestre 5 pharmacologie et thérapeutiques. La phytothérapie. Page 1 et 2.
- [5] Cour Métabolismes. Biotechnologie. Université de Toulouse. Page 1
- [6] Hostettmann K, Potterat O, Wolfender JL. The potential of Higher Plants as a Source of New Drugs. Chimia 52 : 10-17, 1998.
- [7] Elbidi (Asma). Screening phytochimique de quelques plantes steppiques Artemisia Campestris et Teucrium Polium de la région de El Hamel wilaya de M'sila. Thèse présentée en vue l'obtention du diplôme de Master professionnel. Université Ziane Achour de Djelfa. Faculté des Sciences et de la Technologie.2016. Page 10.
- [8] Benslama A. Substances d'origine végétale. Université Mohamed Khider-Biskra. Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie.2016. Page 3.
- [9] HANDBOOK OF PLANT FOOD PHYTOCHEMICALS.1<sup>e</sup> édition. 2013. Pondicherry, India. Page 8-443
- [10] Missaoui (Rafik). Extraction verte et caractérisation des molécules bioactives dans les coproduits de la production d'asperge (*Asparagus officinalis* L.). Thèse présentée en vue de l'obtention de diplôme. Université Laval. Québec Canada. 2018. Page 20.

- [11] TEXTBOOK OF PHARMACOGNOSY AND PHYTOCHEMISTRY. Biren N. Shah. 1<sup>ème</sup> édition.2010.Inde. Page 496.
- [12] Harasym Joanna, Ludmila Bogacz-Radomska.  $\beta$ -Carotene-properties and production methods. 2018. Pages 1.
- [13] Ute C Obermu, Iler-Jevic, Pal I Francz, Jorgen Frank, Andrea Flaccus, Hans K Biesalsk. Enhancement of the UVA induction of haem oxygenase-1 expression by beta-carotene in human skin fibroblasts. Département de chimie biologique et de nutrition, Université de Hohenheim, Fruwirthstra Me 12, D-70593 Stuttgart, Allemagne.1999.
- [14] J Terao. antioxydant activity of beta carotene related carotenoids in solution. Institut de recherche en sciences de l'alimentation, Université de Kyoto, Uji, Kyoto 611 Japon. 1989.
- [15] Myriam Arriaga-Alba, Roberto Rivera-Sánchez, Germán Parra-Cervantes, Fernando Barro-Moreno, Rocio Flores-Paz et Elbia García-Jiménez. Antimutagenesis of b-Carotene to Mutations Induced by Quinolone on Salmonella typhimurium. Direction de la recherche et de l'enseignement, hôpital Juárez de México, Mexique, D.F., Mexique.2000.
- [16] Joel Schwartz, Dmd, Dmsc et Gerald Shklar, Dds, Ms. Regression of experimental hamster cancer. 1987.
- [17] Anita Mukherjee, Kalpana Agarwal, Maria A Aguilar et Archana Sharma. Anticlastogenic activity of beta carotene against cyclophosphamide in mice in vivo. Centre d'études avancées en recherche sur les cellules et les chromosomes, Département de botanique, Université de Calcutta, Calcutta 700 019 (Inde) et 2 département des sciences de la santé, université autonome métropolitaine, Iztapalapa, Mexique, D.F. 09340 (Mexique).
- [18] Giuseppe Rettura, Francis Stratford M Levenson, et Eli Seitter. Prophylactic and Therapeutic Actions of Supplemental p-Carotene in Mice Inoculated With C3HBA Adenocarcinoma Cells: Lack of Therapeutic Action of Supplemental Ascorbic Acid. 1982.
- [19] Se-Kyung Bai, Seon-Jin Lee<sup>1</sup>, Hee-Jun Na, Kwon-Soo Ha, Jeong-A Han, Hansoo Lee, Young-Guen Kwon, Cha-Kwon Chung et Young-Myeong Kim.  $\beta$ Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulatedmacrophages by suppressing redox-based NF- $\kappa$ B activation. Centre de recherche sur le système vasculaire. Département de biochimie moléculaire et cellulaire École de médecine, Université nationale de Kangwon Chunchon, Kangwon-do 200-701, Corée Ecole des sciences de la vie, université Hallym Chunchon, Kangwon-do 200-702, Corée département de biochimie Collège des sciences, université de Yonsei Séoul 120-749, Corée. 2005.
- [20] Marline S menkes, George W Comstock, Jean P Vuilleumier, Knud J Helsing, Agatha A Rider et Ronald Brookmyer. Serum beta –carotene, vitamine A and E. 1986.

[21] Nancy R Cook, Meir J Stampfer, Jing Ma Joann, E Manson, Frank M Sacks, Julie E Buring, Charles H Hennekens. b-Carotene Supplementation for Patients with Low Baseline Levels and Decreased Risks of Total and Prostate Carcinoma. Division de médecine préventive, Département de Médecine, Brigham and Women's Hospital et Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Laboratoire Channing, Département de médecine, Brigham and Women's Hospital et Harvard Medical École, boston, massachusetts Département d'épidémiologie, Harvard School of Santé publique, Boston, Massachusetts. Département de la nutrition, Harvard School of Public Santé, Boston, Massachusetts.1996.

[22] Eunice J, Rousseau Allan J, Davison et Bruce Dunn. Protection by  $\beta$ -carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. Laboratoire de recherche en bioénergétique, École de kinésiologie, Faculté des sciences appliquées, Université Simon Fraser, Burnaby, BC, Canada V5A 1S6; et Division d'épidémiologie, Section de la cancérogenèse environnementale, Agence de lutte contre le cancer de la Colombie Britannique, 600 W 10th Ave., Vancouver, BC, Canada V5Z 4E6.1992.

[23] Gilberts, Omenn, Gary E. Goodman, Mark T Hornquist, John Balmes, Markr. Cullen, Andrew Glass, James P. Keogh, Frankl, Meyskens, Barbara Valanis, James H. Williams, Scott Barnhart et Samuel Hammar. Effects of a combination of beta carotene and vitamin a on lung cancer and cardiovascular disease. 1996.

[24] Scott M Lippman, Jhon G Batsakis, Bela B Toth, Randal S Weber, J Jake Lee, Jack W Martin, Granvil L Hays, Helmuth Geopert et Waun Ki Hong. Comparison of low dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. 1993.

[25] Nathalie Druet-Pecollo, Paule Latino-Martel, Teresa Norat, Emilie Barrandon, Sandrine Bertrais, Pilar Galan and Serge Hercberg. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. UMR U 557 INSERM, U 1125 INRA, CNAM, Université Paris 13, F-93017 Bobigny, France Département d'épidémiologie et de santé publique, Imperial College, Londres, Royaume-Uni Département de Santé Publique, Centre Hospitalier Avicenne, F-93017 Bobigny, France.2009.

[26] Jürgen Fuchs. Potentials and limitations of the natural antioxidants  $\alpha$ -tocopherol, l-ascorbic acid and b-carotene in cutaneous photoprotection. Département de dermatologie, École de médecine, J.W. Universität Goethe, Francfort, Allemagne.1998.

- [27] Chapuis Claire. Les formes pharmaceutiques. Institut de Formation en Soins Infirmiers. 2014. Page 2.
- [28] Liguori Géraldine. Les formes pharmaceutiques. Pharmacien hospitalier – CH M Despinoy. Pages 2-15.
- [29] PHARMACOPÉE EUROPÉENNE. DRUCKEREI (C. H. Beck, Nördlingen). 6ème édition. Allemagne. Pages 294-775.
- [30] Richard A. Kendall and Abdul W. Basit. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms. 2000. Pages 39-41.
- [31] Jonnathan Goole. Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée. Thèse de doctorat en science pharmaceutique. Université de Bruxelles. 2008.
- [32] K. Cours de Pharmacie Galénique et Biopharmacie. Biopharmacie et Biodisponibilité. Université Libre de Bruxelles. 2007. Page 66.
- [33] Judith Pommay et Hélène Bouvrais. Formulation, administration et libération des antidouleurs. Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes. 2006. Page 63-73.
- [34] Qiu Y, Zhang G. In: Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL CONTROLLED RELEASE TECHNOLOGY, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, NewYork. 2000. Pages 465-504.
- [35] Raphael M. Ottenbrite. CONTROLLED-RELEASE TECHNOLOGY IN EPSE 2<sup>ème</sup> édition Suppl. Vol, Virginia Commonwealth. University. 2005. Pages 164-186.
- [36] Langer R. et Peppas N.A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. Biomaterials 2. 1981. Pages 201-214.
- [37] Brouillet Fabien. Contribution au développement de matrices hydrophiles à base de carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose: élaboration et évaluation des performances. Thèse présentée à la faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor en Sciences Pharmaceutiques. Université de Montréal. Faculté des études supérieures et postdoctorales. 2007. Pages 21, 22 et 23.
- [38] Boulanger Thomas. Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration. Pharmacie Galénique. 2014. Page 45.
- [39] Cour de madame GARDRAT. Les différentes formes galéniques des médicaments. Page 14.
- [40] Langer R. New methods of drug delivery. Science 249: 1527-1533. Le Bail P. Morin F.G. et Marchessault R.H, 1999. Characterization of a crosslinked.

- [41] LE HIR A. Chaumeil Jean-Claude et Brossard Denis. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2009. Pages 29 et 189.
- [42] Cartillier, L. Contribution à l'étude du mélange de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé. 1987.
- [43] Koissi Joel Franck. Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. Thèse présentée en vue l'obtention du Doctorat en Pharmacie. Université mohammed v faculté de médecine et de pharmacie -rabat-.2008. Pages 27, 28 et 30.
- [44] Cour Drug-Stability. Unit 4. 2010.
- [45] PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.5, 8<sup>ème</sup> édition. Conseil de l'Europe. Strasbourg, France.2015.
- [46] Levacher E. Groupe IMT. PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE PHI 41. 2<sup>ème</sup> édition. Vendôme Impressions. Vendôme.2006. Page 673.
- [47] WHERLE P. PHARMACIE GALENIQUE. Formulation et technologie pharmaceutique » 2<sup>ème</sup> édition. Maloine, Paris, 2012. Page 360
- [48] Eurotherm by schneider Electric.
- [49] DUBALD Marion. Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie. Université de Limoges. Faculté de Pharmacie.2016. Page 21, 33 et 35.
- [50] SHANKARANARAYANAN Jeyakodi, ARUNKANTH Krishnakumar et DINESH KUMAR Chellappan. Beta Carotene -Therapeutic Potential and Strategies to Enhance Its Bioavailability. International Journal of Food Science and Nutrition.2018.
- [51] HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS .6<sup>e</sup> édition. London.2009.
- [52] Kaskat dairy. From the heart of nature. 2013.
- [53] O. Abu diak, A. Bani-jaber, B. Amro, D. Jones et G. P. Andrews. The manufacture and characterization of casein films as novel tablet coatings. Ecole de pharmacie. Université Queen's Belfast, Belfast. Irlande du Nord. Faculté de pharmacie, Université de Jordanie, Amman, Jordanie. Page 1.2007.
- [54] Wanassnant Kajthunyakarn, Duangkamon Sakloetsakun, Thaned Pongjanyakul. Sodium caseinate-magnesium aluminum silicate nanocomposite films for modified-release tablets. Pharculté de science pharmaceutique. Thailand 2018.

- [55] Zhang, J., Zhang, X., Wang, X., Huang, Y., Yang, B., Pan, X., & Wu, C. The influence of maltodextrin on the physicochemical properties and stabilization of beta-carotene emulsions. *AAPS PharmSciTech*, 18(3), 821-828.2017
- [56] Pornsak Sriamornsak, Nartaya Thirawong, Kingkarn Korkerd. Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. Département de Technologie Pharmaceutique. Faculté de Pharmacie. Université de Silpakorn, Nakhon Pathom, Thaïlande. 2006. Page 3.
- [57] T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions, *J. Pharm. Sci.* 50. 1961. 874e875.
- [58] R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, N.A. Peppas, Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *Int. J. Pharm.* 15.1983.
- [59] Chin Ping Tan et Mitsutoshi Nakajima. Effect of polyglycerol esters of fatty acids on physicochemical properties and stability of  $\beta$ -carotene nanodispersions prepared by emulsification/evaporation method. Institut national de recherche sur les aliments, Kannondai 2-1-12, Tsukuba, Ibaraki 305-8642, Département des technologies alimentaires du Japon, Faculté des sciences et technologies de l'alimentation, Universiti Putra Malaysia, 43400 Serdang, Selangor DE, Malaisie.2004.Page 3.
- [60] Bi, Y., Sunada, H., Yonezawa, Y., Danjo, K., Otsuka, A., & IIDA, K. (1996). Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 44(11), 2121-2127.
- [61] MISTRY A NAGDA, C NAGDA D, DIXIT, B et DIXIT R. Formulation and vitro evaluation of ofloxacin tablets using natural gums as binders. *Science pharmaceutica*. 2014. 441-448